

# Radiochirurgie im Wandel der Zeit Chancen im Kampf gegen Krebs?

A. Mack



# 1. Grundlagen der Radiochirurgie (Definitionen)

---

## Stereotaxie (griechisch)

- Stereo: fest, hart oder dreidimensional
- Takse: Befestigung oder berühren
- Präzise, dreidimensionale Lokalisierung anatomischer Strukturen mit Hilfe diagnostischer Bildgebung



Rahmen



Maske

## Radiochirurgie

- Nichtinvasive und räumlich präzise Bestrahlung, kleiner, gut abgrenzbarer Strukturen (Läsionen) aus verschiedenen Richtungen mit eng begrenzten ionisierenden Strahlenfeldern (Röntgen- und Gammastrahlung, Protonen) in einer einzigen Sitzung bzw. Fraktion.
- Mittlerweile spricht man bei bis zu 5 Sitzungen von einer „Radiochirurgie“

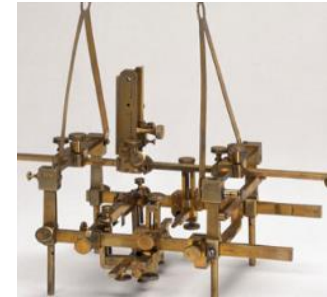
## Lars Leksell (1951)

- „The delivery of a single high dose of radiation to a small and critically located intracranial volume through the intact skull.“
- Motivation damals war, eine Alternative zur OP zu entwickeln (Mortalität im Karolinska bei Operationen lag in den 50er Jahren bei bis zu 40%)

# 1. Grundlagen der Radiochirurgie (Historischer Rückblick)

---

1908 - Horsley und Clarke  
erster stereotaktische Rahmen für die Neurochirurgie



1947 - Spiegel / Wycis und Leksell  
stereotaktische Neurochirurgie am Menschen



1951 - Leksell: 250 KVp Röntgen-Röhre



1954 - Tobias und Lawrence  
Schwere geladene Teilchen für Hypophysen-  
bestrahlung (Protonen, Deuteronen, Heliumionen)  
Berkeley, CA, USA

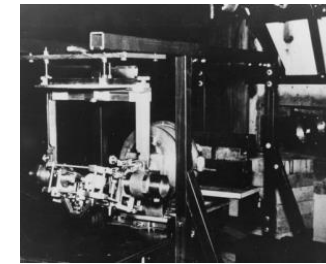


1954 - Larsson und Leksell  
Protonen-Radiochirurgie (200 MeV), Uppsala



# 1. Grundlagen der Radiochirurgie (Historischer Rückblick)

1961 - Kjellberg und Koehler  
 Radiochirurgie mit Protonen  
 165 MeV Protonen, Harvard, MA, USA  
 1965: erste AVM Behandlung

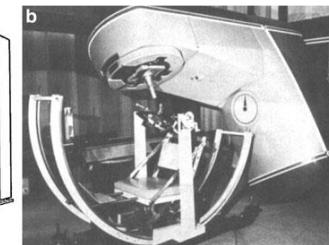
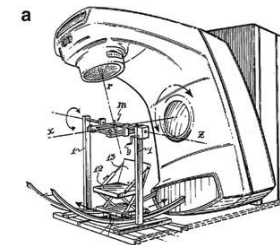


1967 - Leksell und Larsson  
 Gamma Knife Prototyp



1975 - Gamma-Knife II (U-Modell)  
 201 Co-60 Quellen, Karolinska Institut, Stockholm

1982 - Betty und Derechinsky:  
 erste Radiochirurgie mit dem Linearbeschleuniger



1982 - Bova  
 erste Entkopplung von Linearbeschleuniger  
 Gainsville/Tübingen



# 1. Grundlagen der Radiochirurgie (Historischer Rückblick)

1998 - Gamma Knife C, 4C  
201 Co-60 Quellen



1999 - John Adler  
erste Roboter gestützte Radiochirurgie  
6 MV Photonen CyberKnife, Sunnyvale, USA



2002 - Gamma-Knife Perfexion & Icon  
192 Co-60 Quellen



2003 - Tomotherapie  
erste Radiochirurgie mit rotierendem Linac 6MV  
Wisconsin, USA



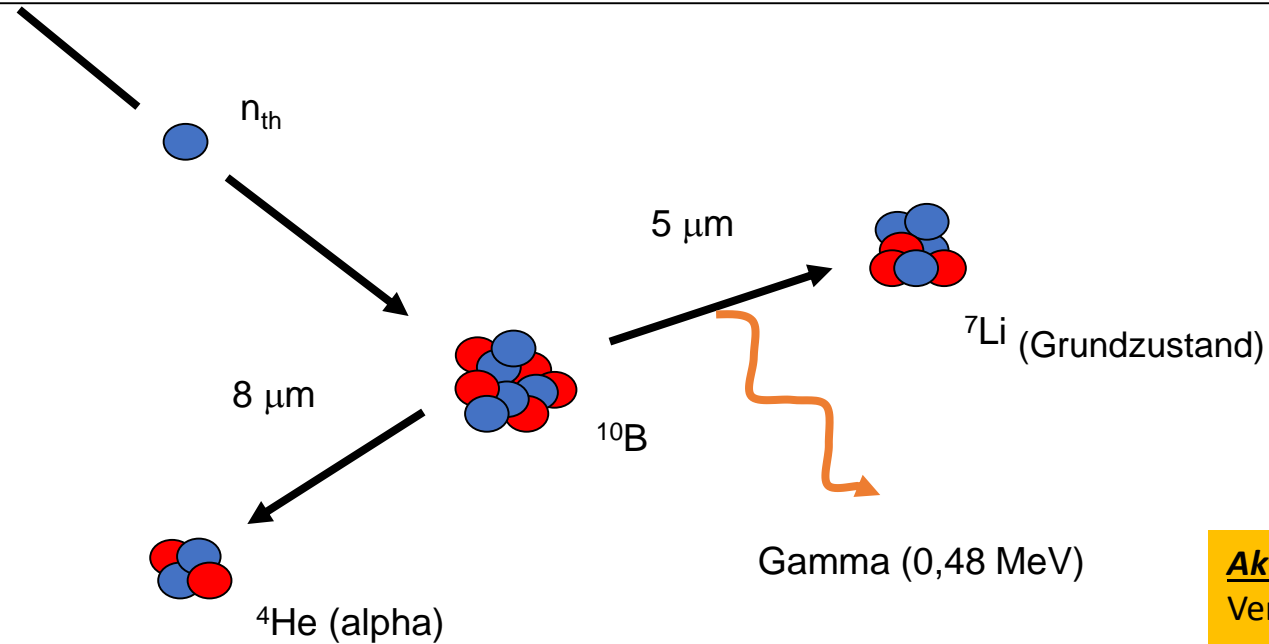
2010 - CyberKnife G4 – G7S  
Roboter gestützte Radiochirurgie



2020 - John Adler  
erste gyroskopische Radiochirurgie ZAP-X  
3 MV Photonen, San Carlos Ca, USA



# 1. Grundlagen der Radiochirurgie (alternativer Ansatz)



## Prinzip

- Selektive Anreicherung von  $^{10}\text{B}$  in Tumorzellen
- Bestrahlung mit langsamen (thermischen) Neutronen  $\longrightarrow \sigma \sim 1/v_{(\text{Neutron})}$
- Spaltung des  $^{10}\text{B}$ -Kerns in  $\alpha$ -Teilchen und Li-Ion
- Reichweite der Reaktionsprodukte ca. 12-13  $\mu\text{m}$  (Zell-Dimensionen)
- Hoher LET und damit hohe RBW  $\longrightarrow$  geringere Dosis notwendig
- Binäres Therapiekonzept (Einlagerung von  $^{10}\text{B}$ , Bestr. mit Neutronen)

**Aktuelle** Entwicklungen von TAE Life Science  
Verbessertes "Uptake" von  $^{10}\text{B}$

**Selectivity 50 (50/1)**

Bisher haben zwei Wirkstoffe die klinische Testung erreicht via Ankopplung von  $^{10}\text{B}$  an sogenannte „cellular building blocks“

- BSH (Sodium Borocaptate)
- **BPA (Boronophenylalanin)**

**Selectivity 3 (3/1)**



# 1. Grundlagen der Radiochirurgie (Prinzip)

---



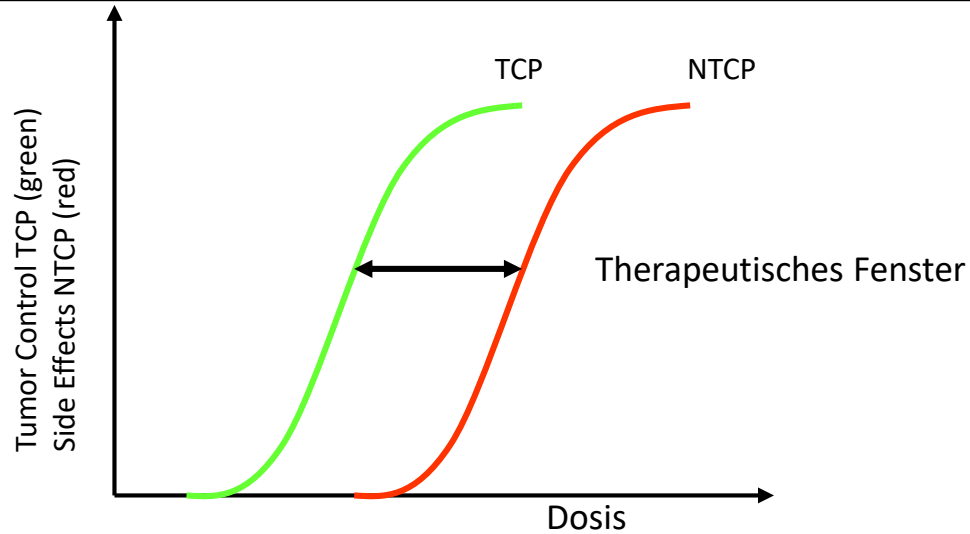
## Grundidee

- Das Prinzip der Fraktionierung, d.h. Aufteilung der Dosis in viele Sitzungen (unterschiedliche Gewebe reagieren unterschiedlich empf. auf Strahlung) **wird ersetzt** durch Portionierung der Dosis in viele geometrische Beiträge (Einzelstrahlen).
- Eine Fraktion
- Hohe Dosis – *hohes BED*
- Hohe Tumorkontrolle (wenig Reparatur)
- Extrem steiler Dosisabfall am Rand

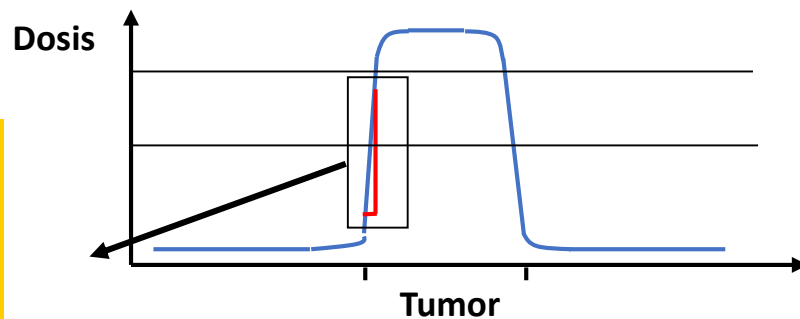
## Abweichung

- zu grosses Volumen – (Toxizität)
- Maligne Prozesse – (LQ Modell)  
stark untersch.  $\alpha$ - ,  $\beta$ - Werte  
für Tumor und umliegenden Gewebe

# 1. Grundlagen der Radiochirurgie (Prinzip)



## Dosis Konzept



80 % Isodose

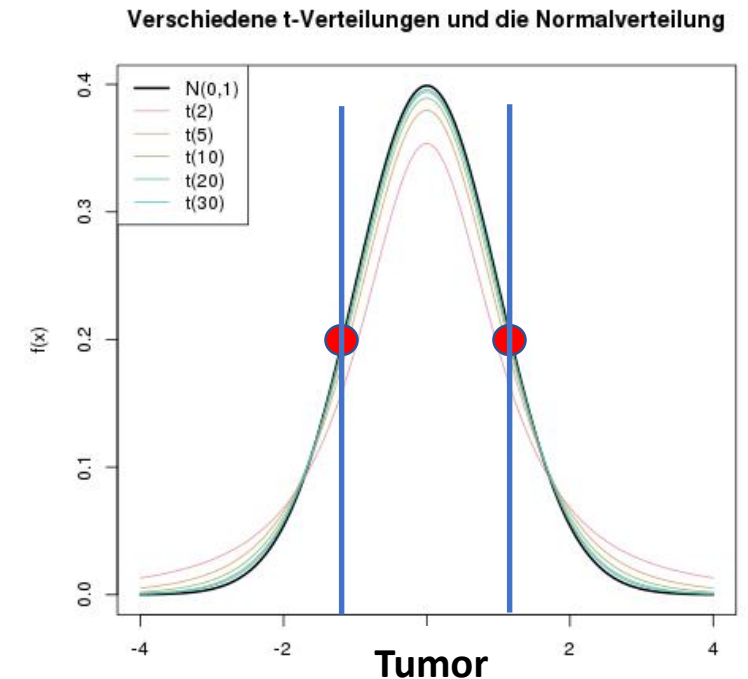
50 % Isodose

- max. Konformität
- max. Dosis Gradient

Mass für Qualität abhängig von

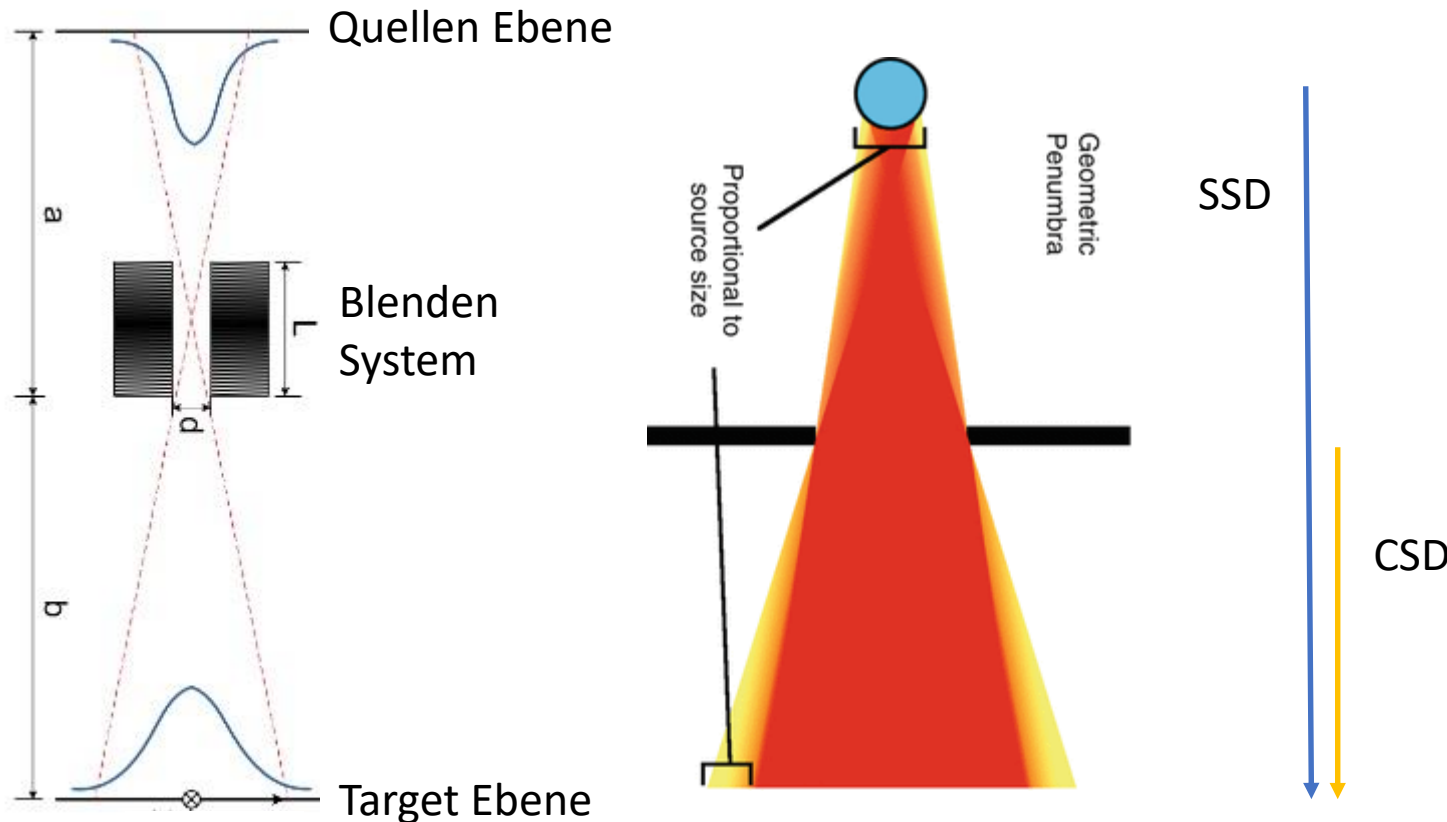
- Gerät
- Technik
- Dosis Planung

Ziel: Reduktion der Dosis auf die Hälfte innerhalb von 2-3 mm





# 1. Grundlagen der Radiochirurgie (Penumbra)



- Einfluss-Faktoren Penumbra**
- Source Surface/Axis Distance SSD (SAD)
  - Quellgröße
  - Collimator Surface CSD (CAD)  
dichter an die Läsion
  - Art der Kollimierung  
Leakage, Art der Fokussierung

# 1. Grundlagen der Radiochirurgie (Penumbra)



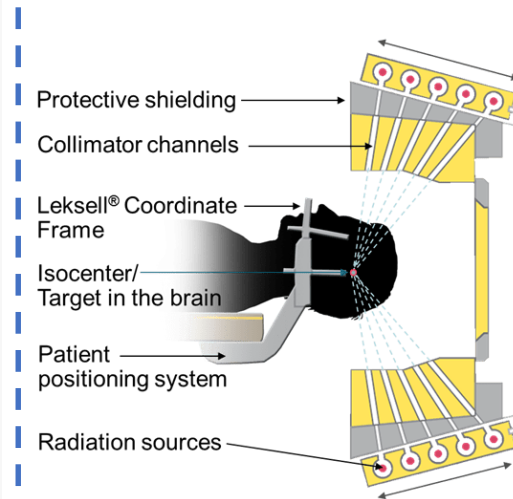
## Linac

Focal spot = 1,3 mm  
 SAD = 100 cm  
 CAD = 60 cm  
 Rundkollimatoren konisch  
 zzgl. MLC  
 Energie = 6-20 MeV



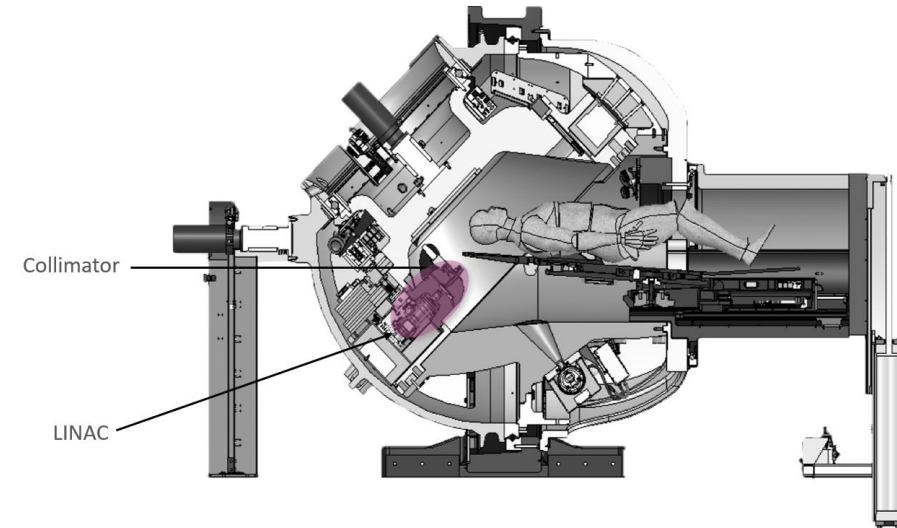
## CyberKnife

Focal spot = 2,4 mm  
 SAD = 80 cm  
 CAD = 50 cm  
 Rundkollimatoren konisch  
 zzgl. IRIS / MLC  
 Energie = 6 MeV



## Gamma Knife

Focal spot = 1 mm (Pellet size)  
 SAD = 40 cm  
 CAD = 20 cm  
 Rundkollimatoren konisch  
 Energie = 1,25 MeV (Co60)

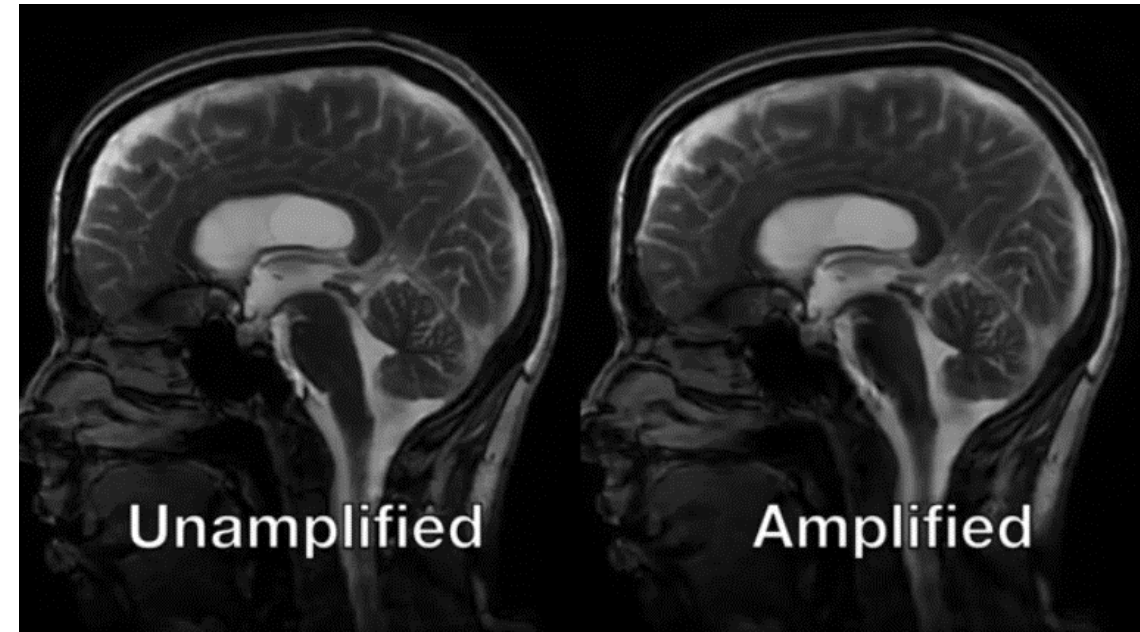
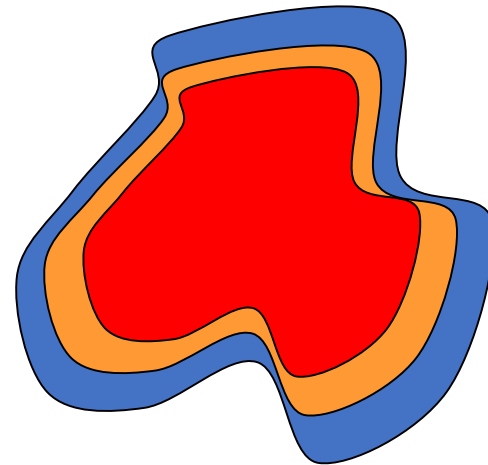


## ZAP-X

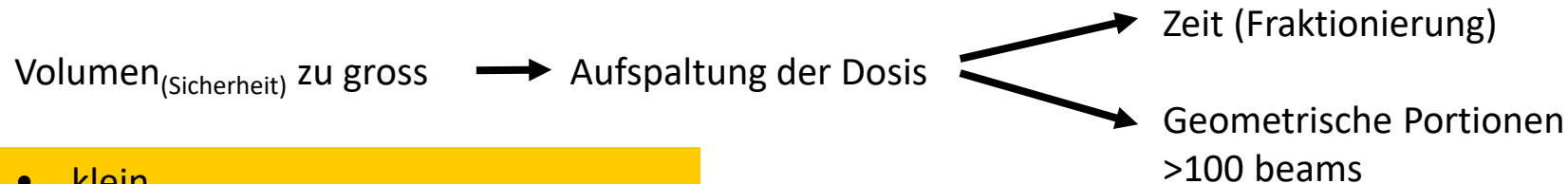
Focal spot = ca. 1,1 mm  
 SAD = 45 cm  
 CAD = 25 cm  
 Rundkollimatoren konisch  
 Energie = 3 MeV ( $\cong$ Co60)

# 1. Grundlagen der Radiochirurgie (Unschärfe)

- Tumor
- Tumor + diagn. Unschärfe
- Tumor + diagn. Unschärfe + Bewegung



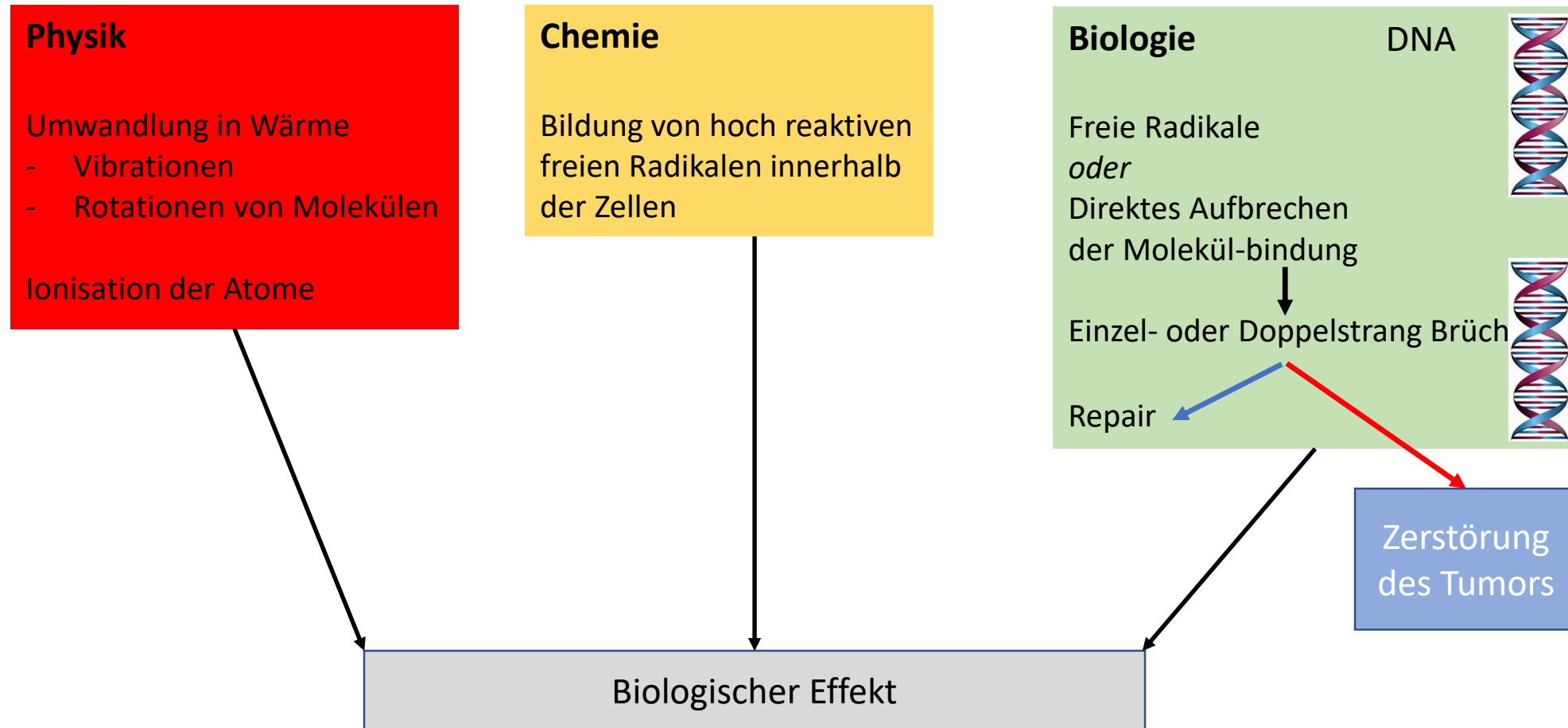
„Sicherheits-Saum“  $\sim 4/3\pi r^3$



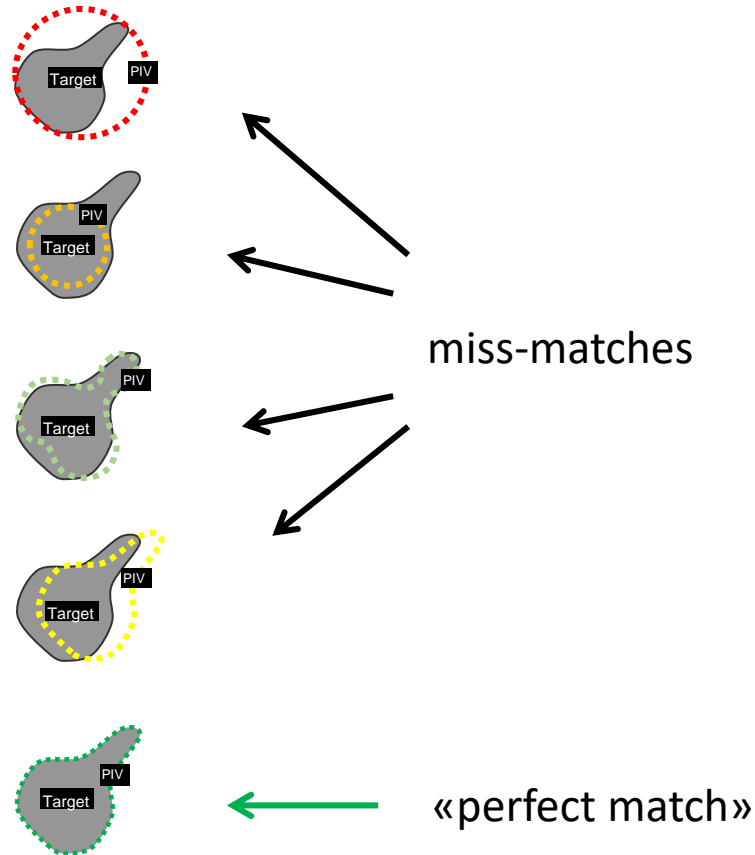
- klein
- In Bildgebung klar abgrenzbar
- Kontrollierbare Pat. Positionierung
- **Technik mit steilem Dosisgradienten**

**Eckpunkte der Radiochirurgie**

# 1. Grundlagen der Radiochirurgie (Strahlenbiologie)



# 1. Grundlagen der Radiochirurgie (Optimierungs- Kriterien)



$$PITV = PIV / TV$$

$$RCI = TV / TV$$

$$\text{Paddick} = TV_{PIV^2} / TV \times PIV$$

$$\text{Borden} = PTC \times TV / V_{xGyV}$$

PIV = prescription isodose volume

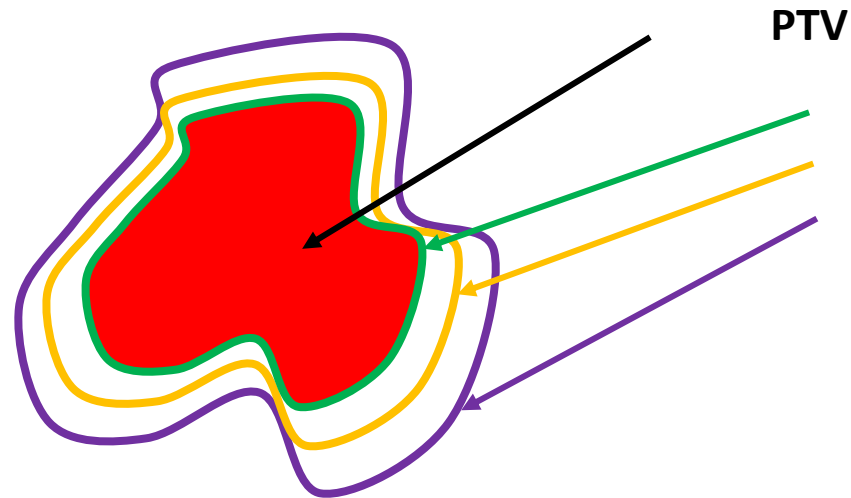
TV = target volume

PTC = percentage of target covered

**Conformity index**

# 1. Grundlagen der Radiochirurgie (Optimierungs- Kriterien)

---



60% isodose line (prescription isodose line)  
30% Isodose line  
15% Isodose line

**Gradient index**

$$GI = PIV_{\text{half}} / PIV$$

$PIV_{\text{half}}$  = prescription Isodose<sub>half</sub> volume

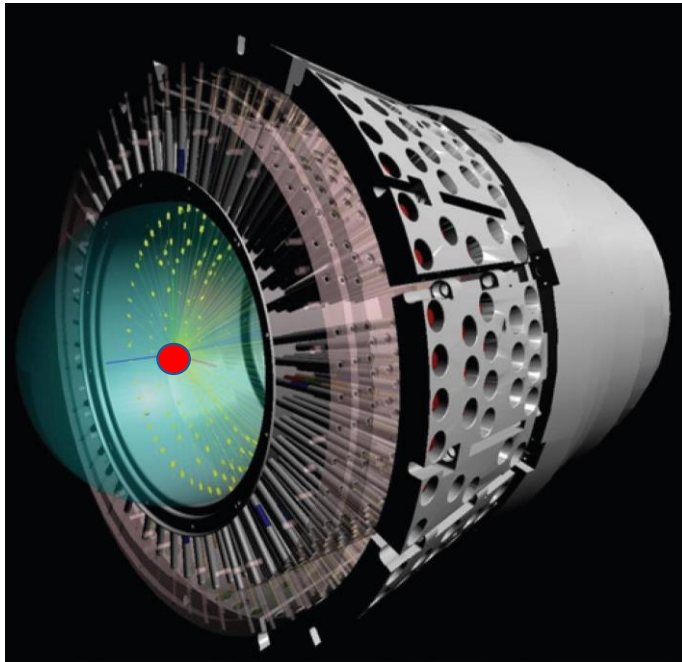
$PIV$  = prescription Isodose volume

---



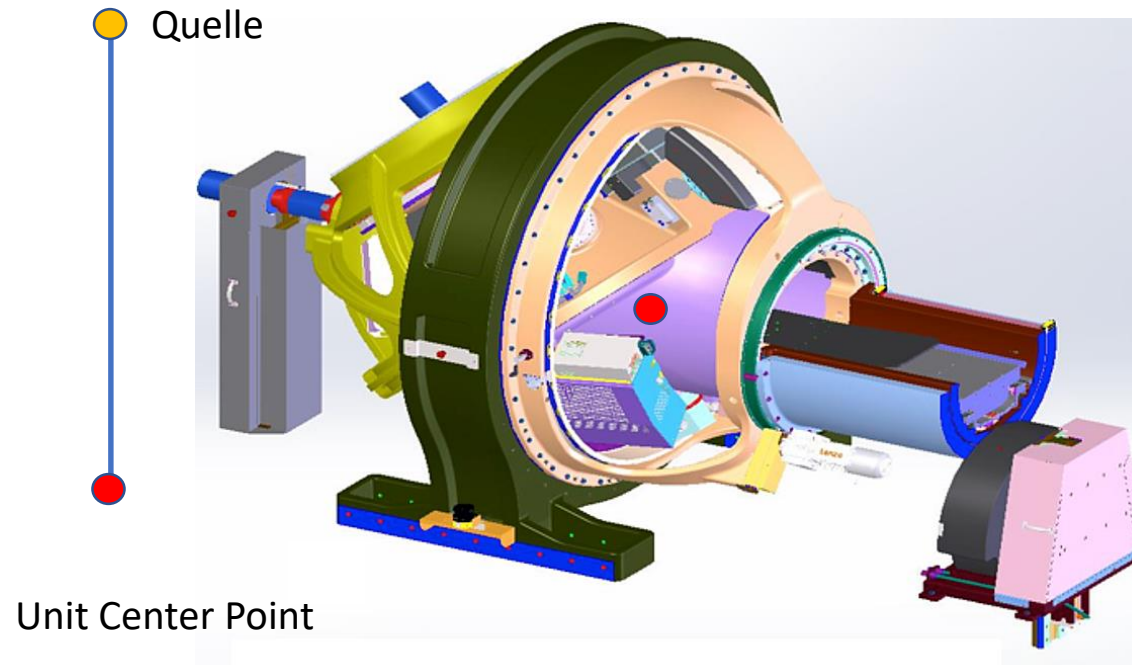
## 2. Dedizierte Geräte für die intrakranielle Radiochirurgie

Strahlgeometrie  
*analog* Gamma Knife



SAD  
40-45 cm

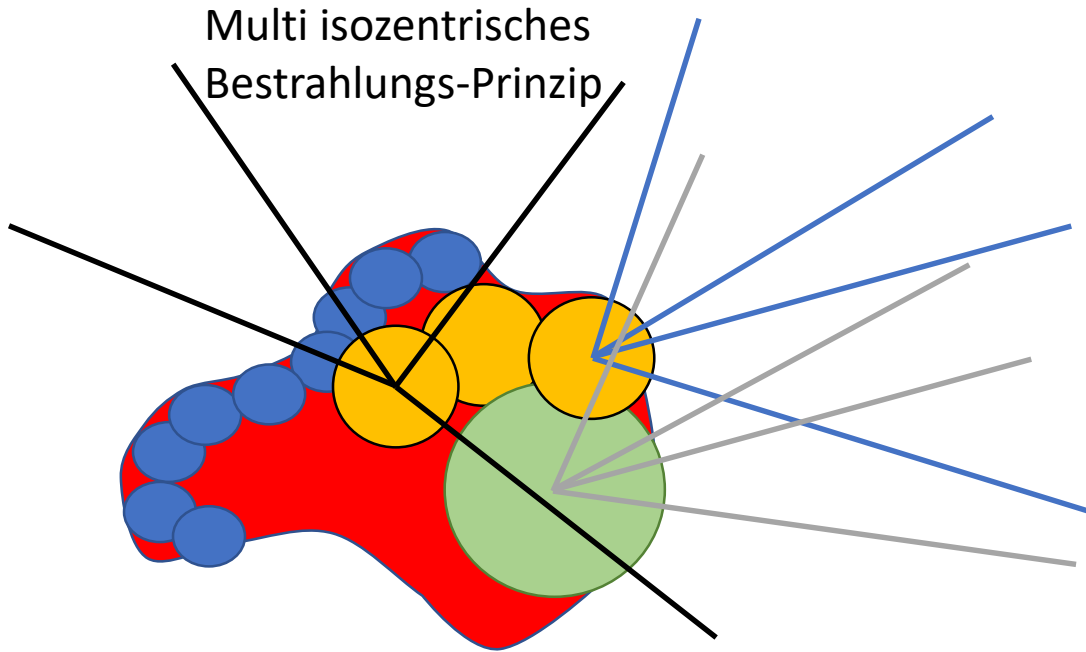
Gyroskopische  
Aufhängung des Linacs



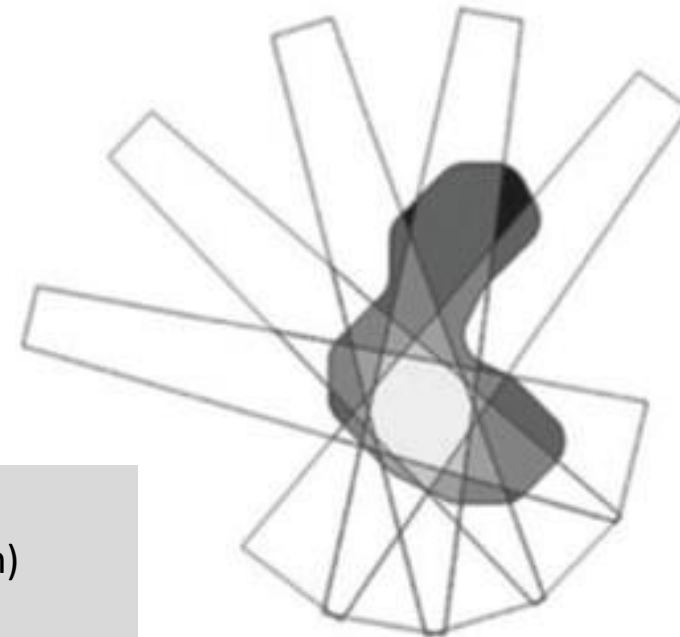
Gyroskop

## 2. Dedizierte Geräte für die intrakranielle Radiochirurgie

Multi isozentrisches  
Bestrahlungs-Prinzip



Optimierungsprozess  
*in Analogie* zum Cyber Knife



### Optimierungs Parameter

- Kollimator Durchmesser (4 – 25 mm)
- «Belichtungszeit» (MU)
- Gewichtung der «shots»
- Optimierung der «overall treatment time»

### 3. Technologie ZAP-X

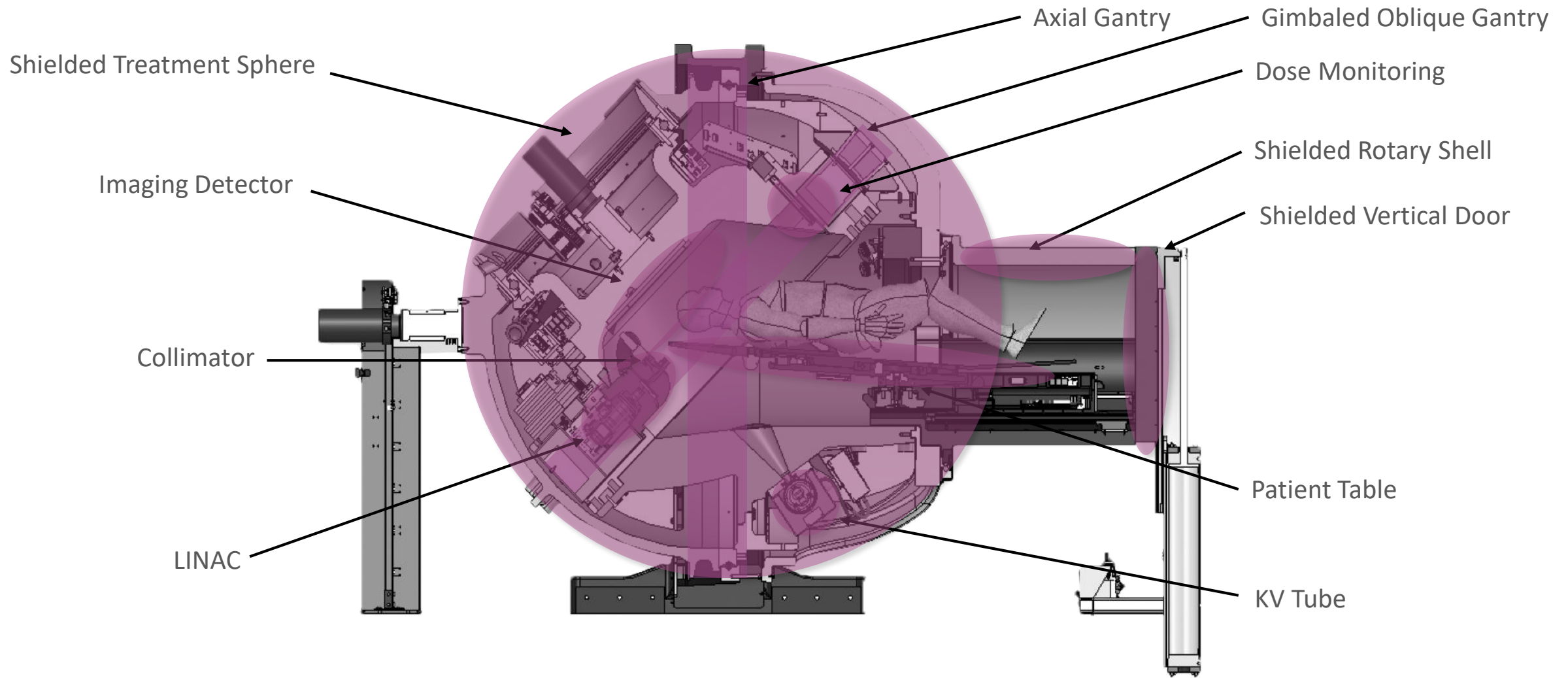
---



#### ZAP-X

- Gyroskopische Aufhängung des Linacs

### 3. Technologie ZAP-X

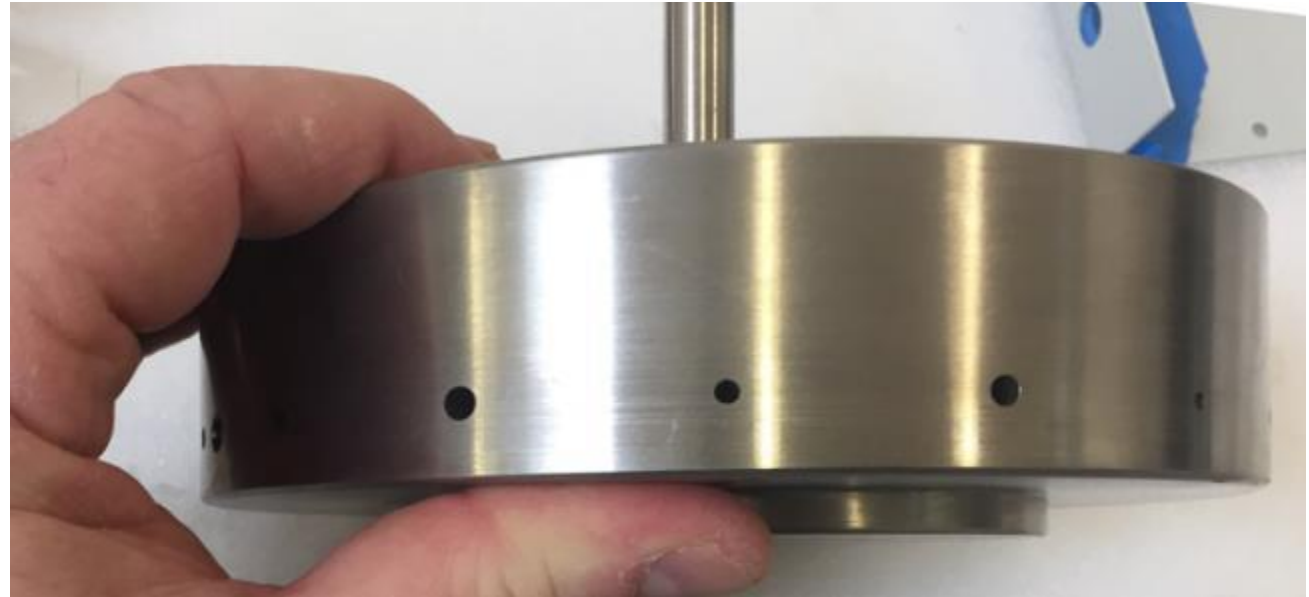


### 3. Technologie ZAP-X

---



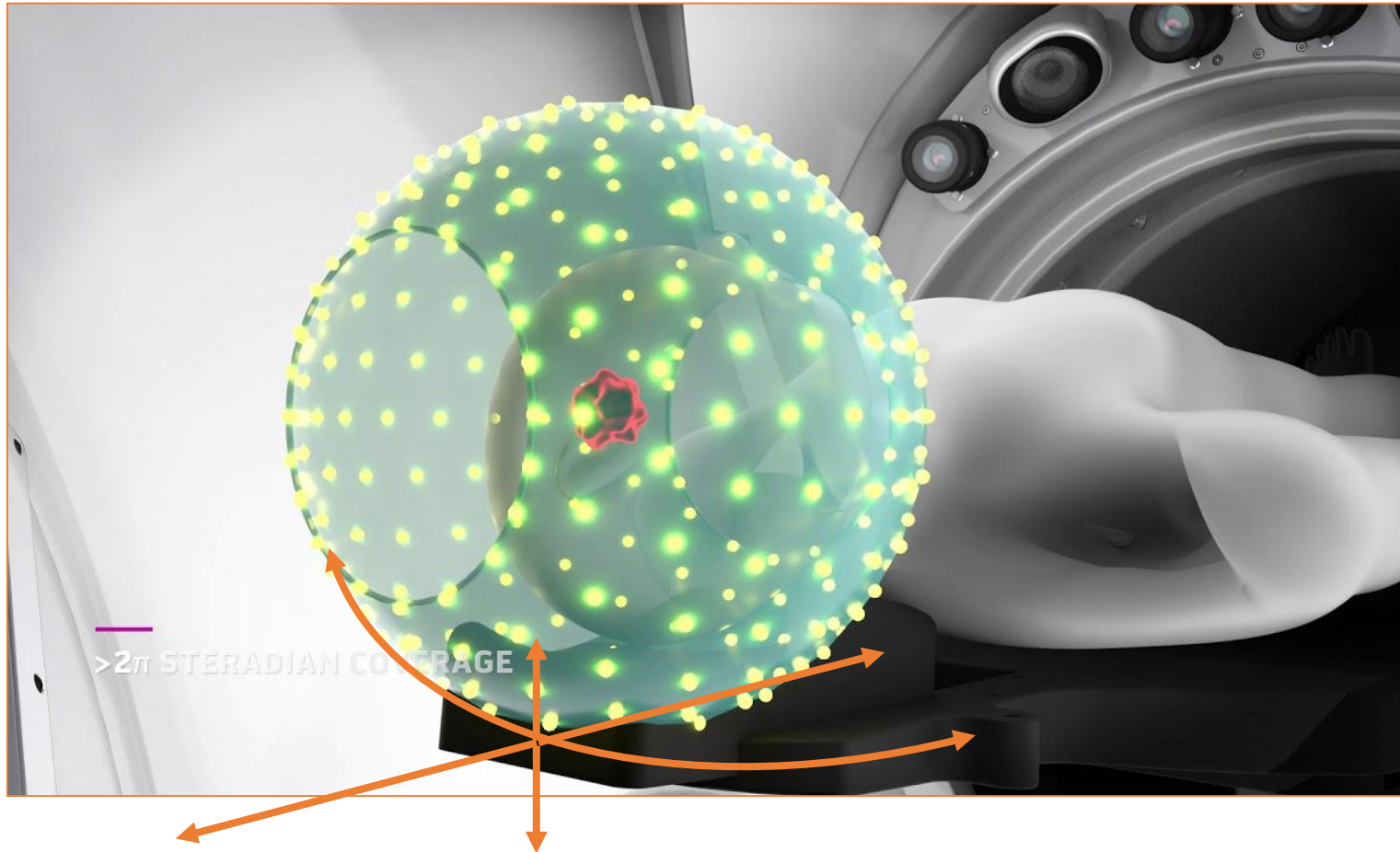
Kollimator - Rad



Kollimator – Rad    8 Durchmesser (4 – 25 mm)  
1 Plug



### 3. Technologie ZAP-X

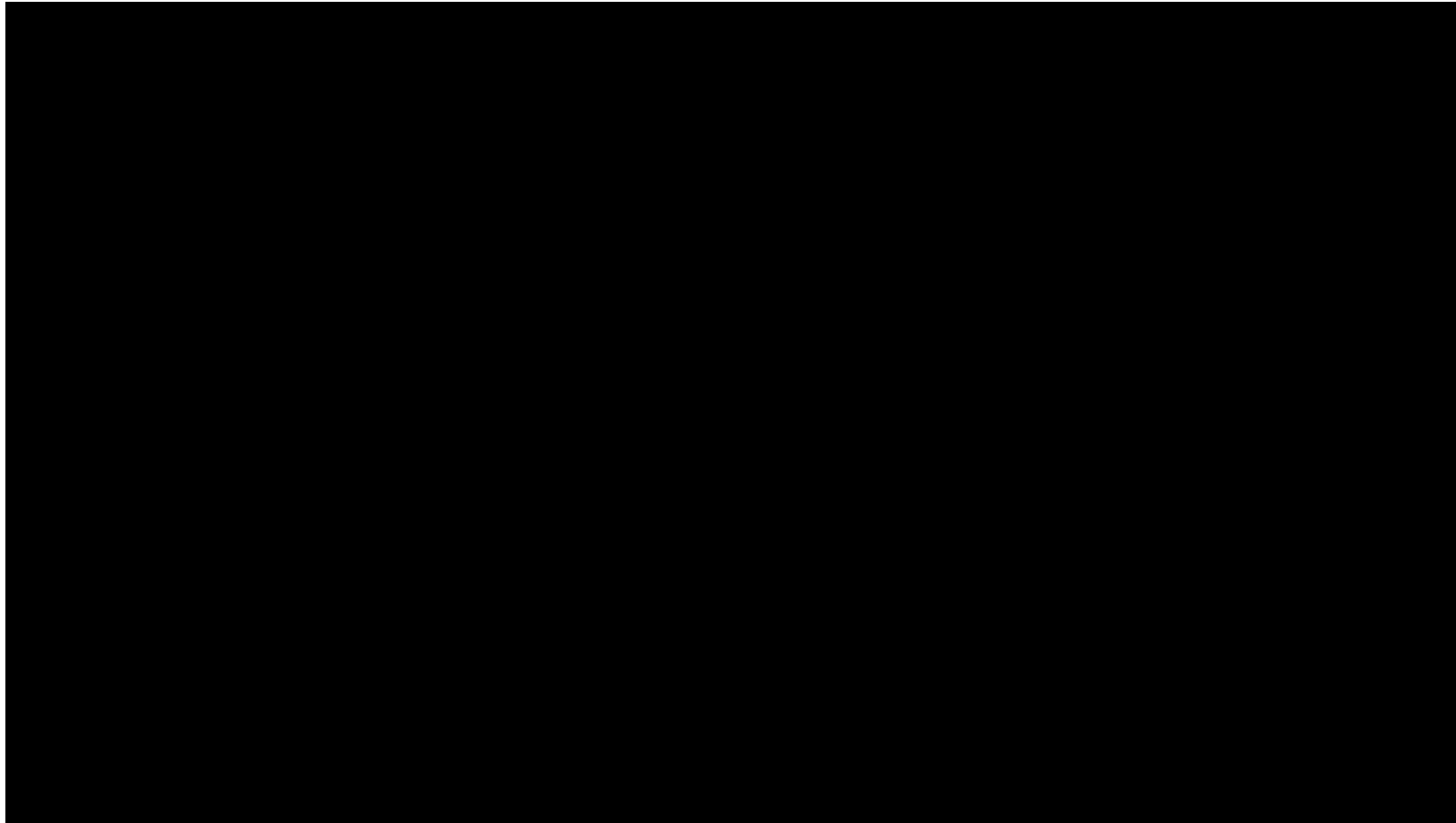


Pfade mit

- «node» Positionen
- Target wird auf dem Tisch liegend durch den Brennpunkt (UCP) geschoben



### 3. Technologie ZAP-X



## 4. Ablauf der einzelnen Schritte (Bildgebung)



### Anfertigung der Maske

- Netz wird erhitzt und im weichen Zustand über den Kopf an den Tisch gezogen und fixiert



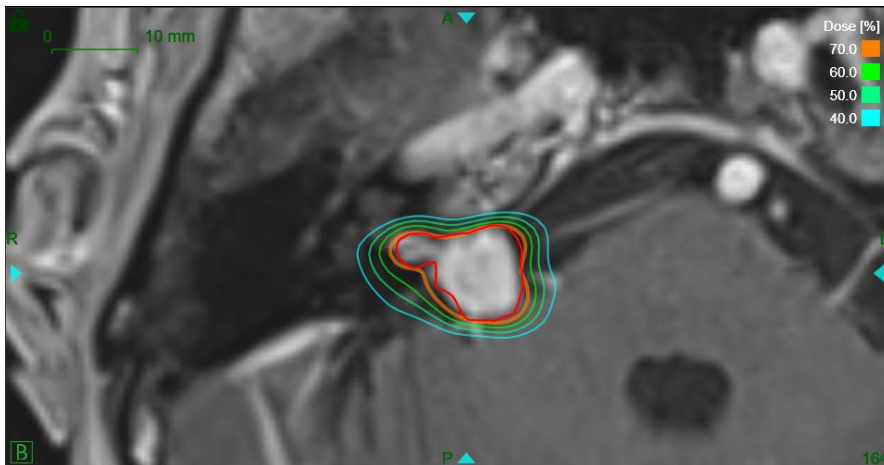
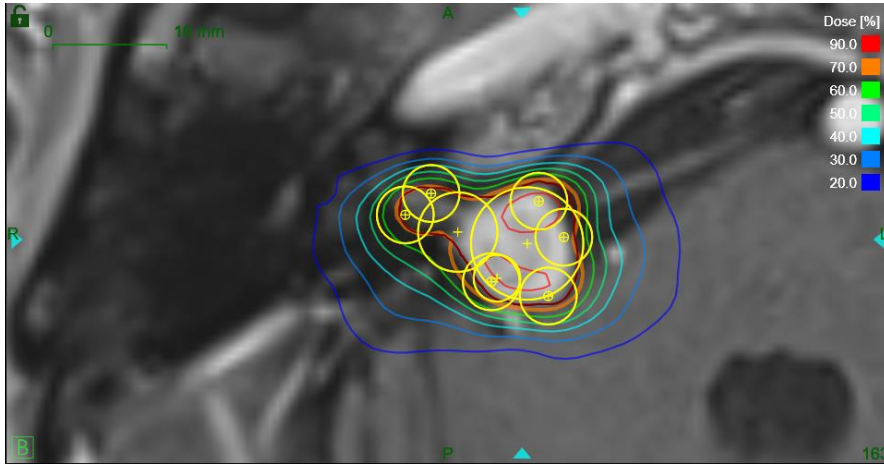
### CT (mit Maske)



### MRT (ohne Maske)

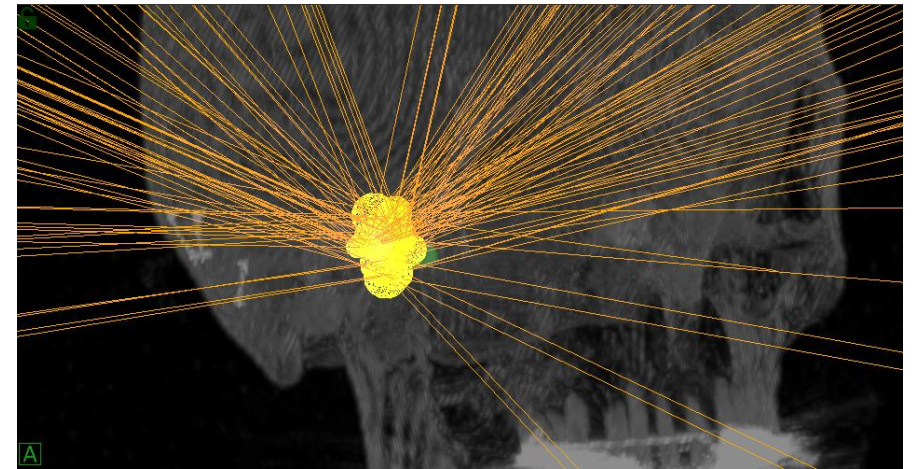
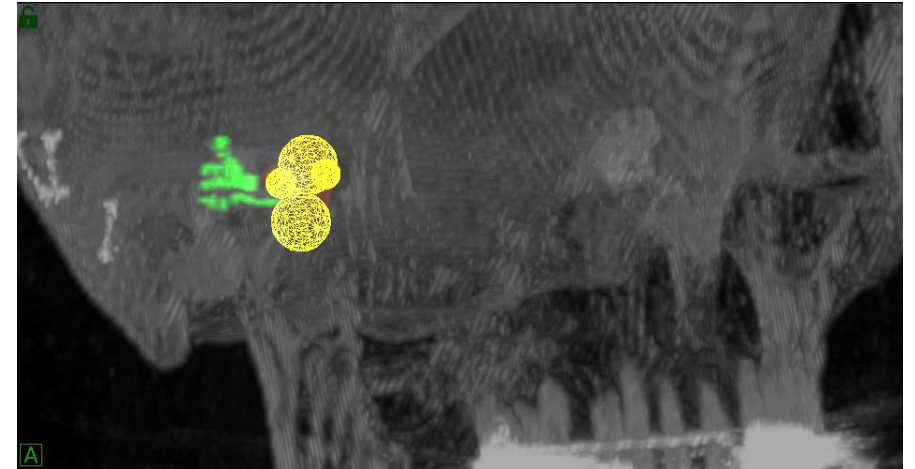
- T1\_w
- T2\_w
- CISS (optional)
- Flair (optional)
- TOF (optional)

## 4. Ablauf der einzelnen Schritte (Planung)



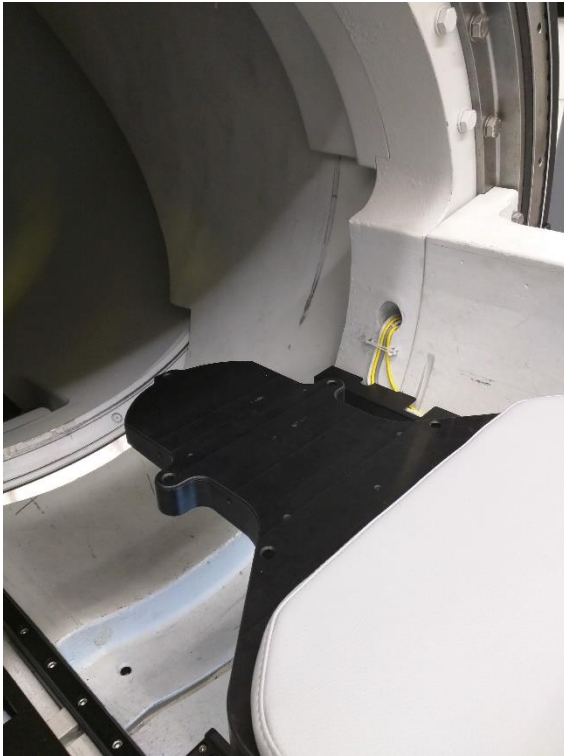
### 12,5 Gy

- Cochlea <4 Gy
- Steilen Gradienten zum Facialis
- GI = 2,6
- CI = 1,2
- Cov. ca. 98%

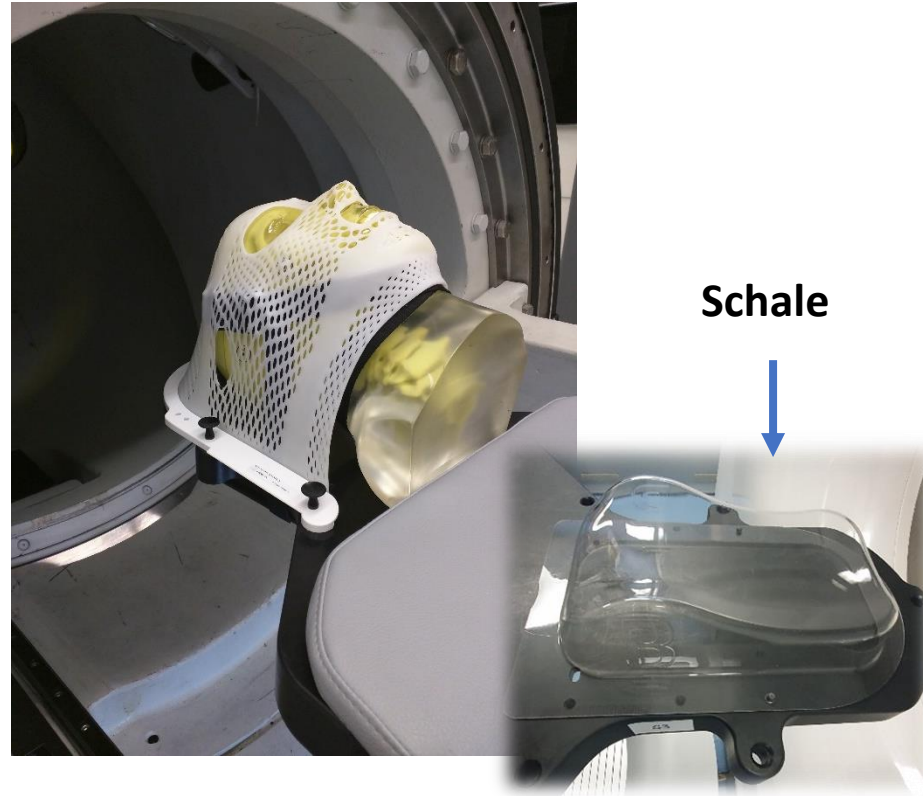


## 4. Ablauf der einzelnen Schritte (Behandlung)

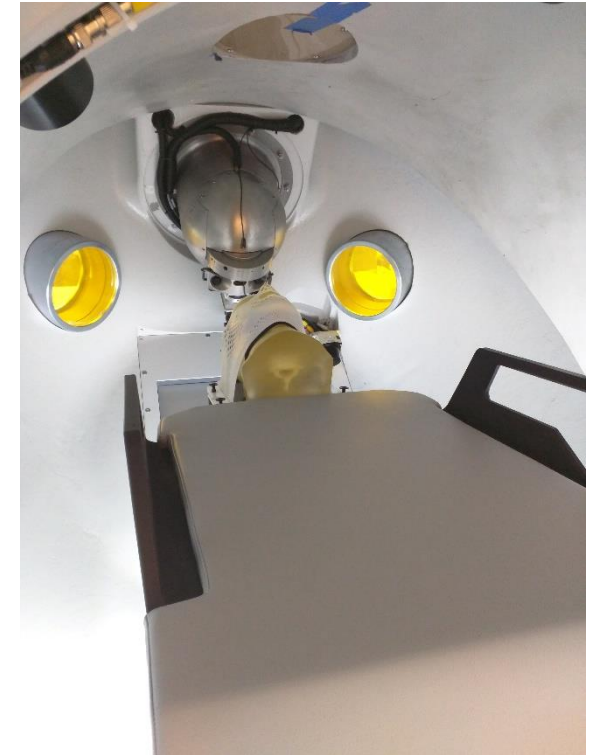
---



**Patienten Tisch**  
«head rest»



**Patienten**  
Masken-Fixierung



**Patient**  
initialen Position

---

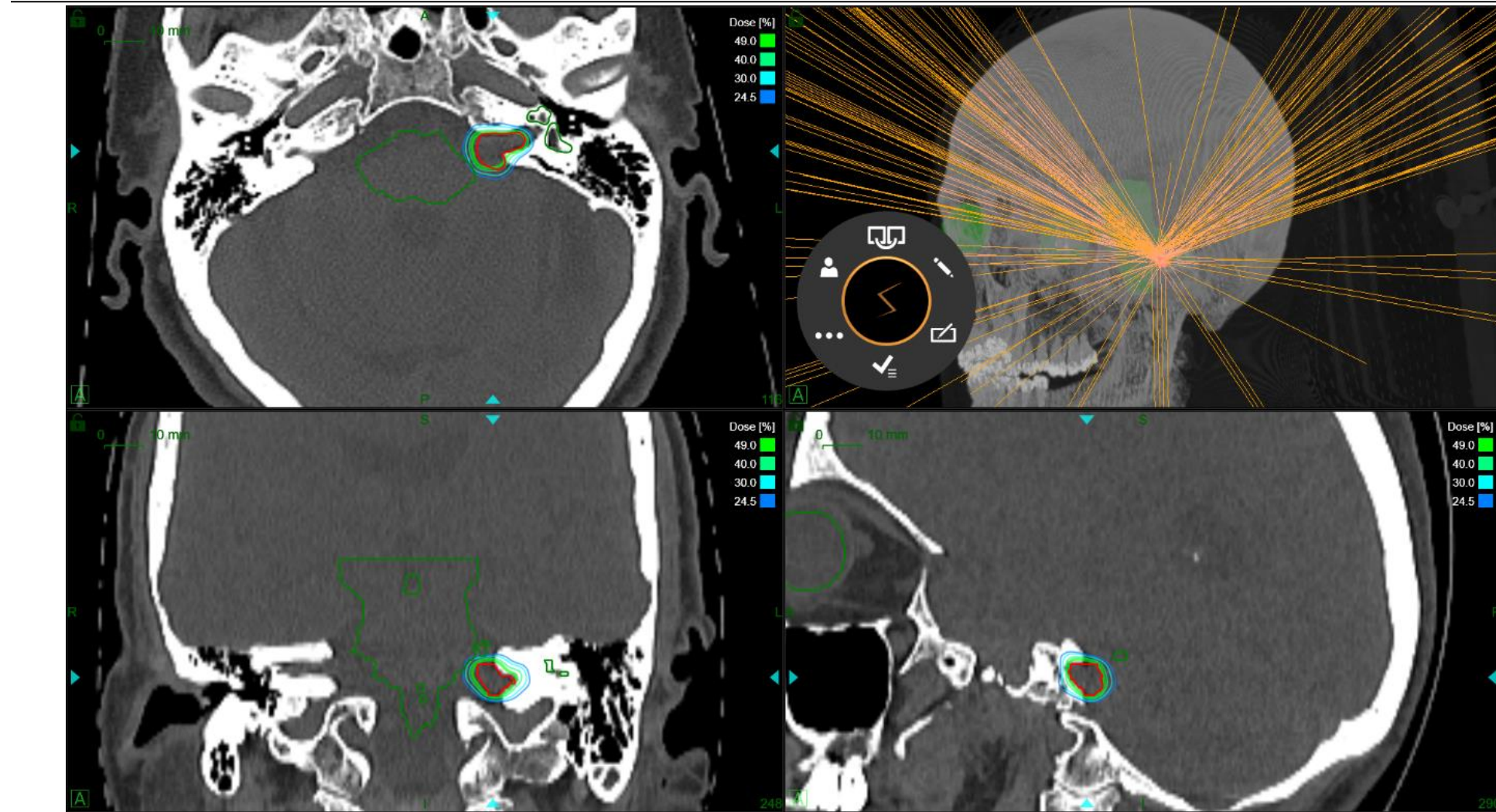


## 5. Indikationen

---

- **Gutartige Hirntumore**
    - Vestibularisschwannom / Akustikusneurinom (AKN)
    - Meningeome
    - Hypophysenadenome
    - Neurinome anderer Hirnnerven
    - Glomusjugulare Tumore
  - **Bösartige Hirntumore**
    - Hirnmetastasen
    - Glioblastome (Rezidive)
    - Chondrosarkome
    - Chordome
  - **Tumore der Augen**
    - Aderhautmelanome
    - Retinoblastome
  - **Gefäßmalformationen**
    - Arteriovenöse Malformationen (AVM)
    - Cavernome
  - **Funktionelle Erkrankungen**
    - Trigeminusneuralgien
-

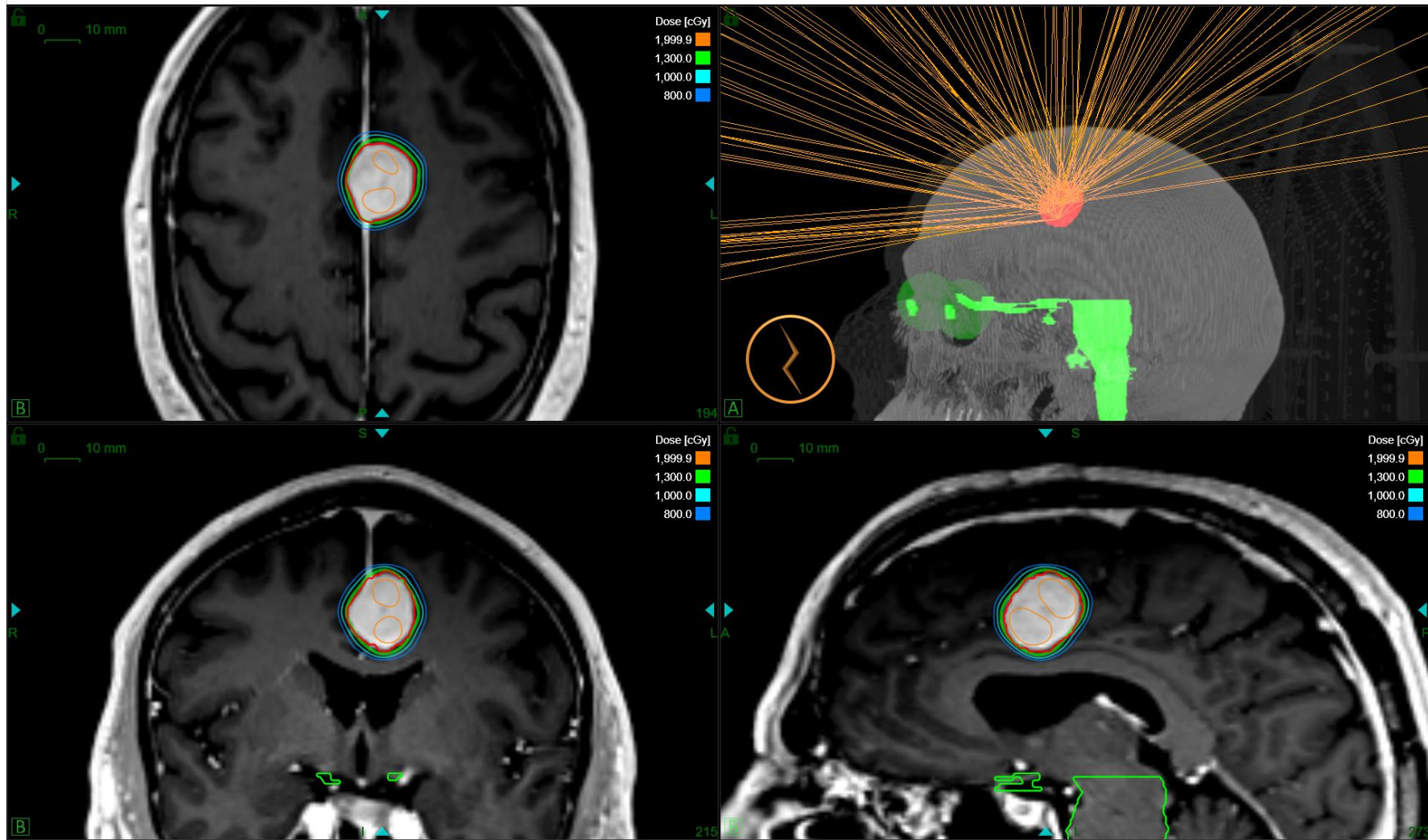
## 5. Indikationen (Vestibularisschwannom)



ZAP – X: Planung Vestibularisschwannom (12,5 Gy)

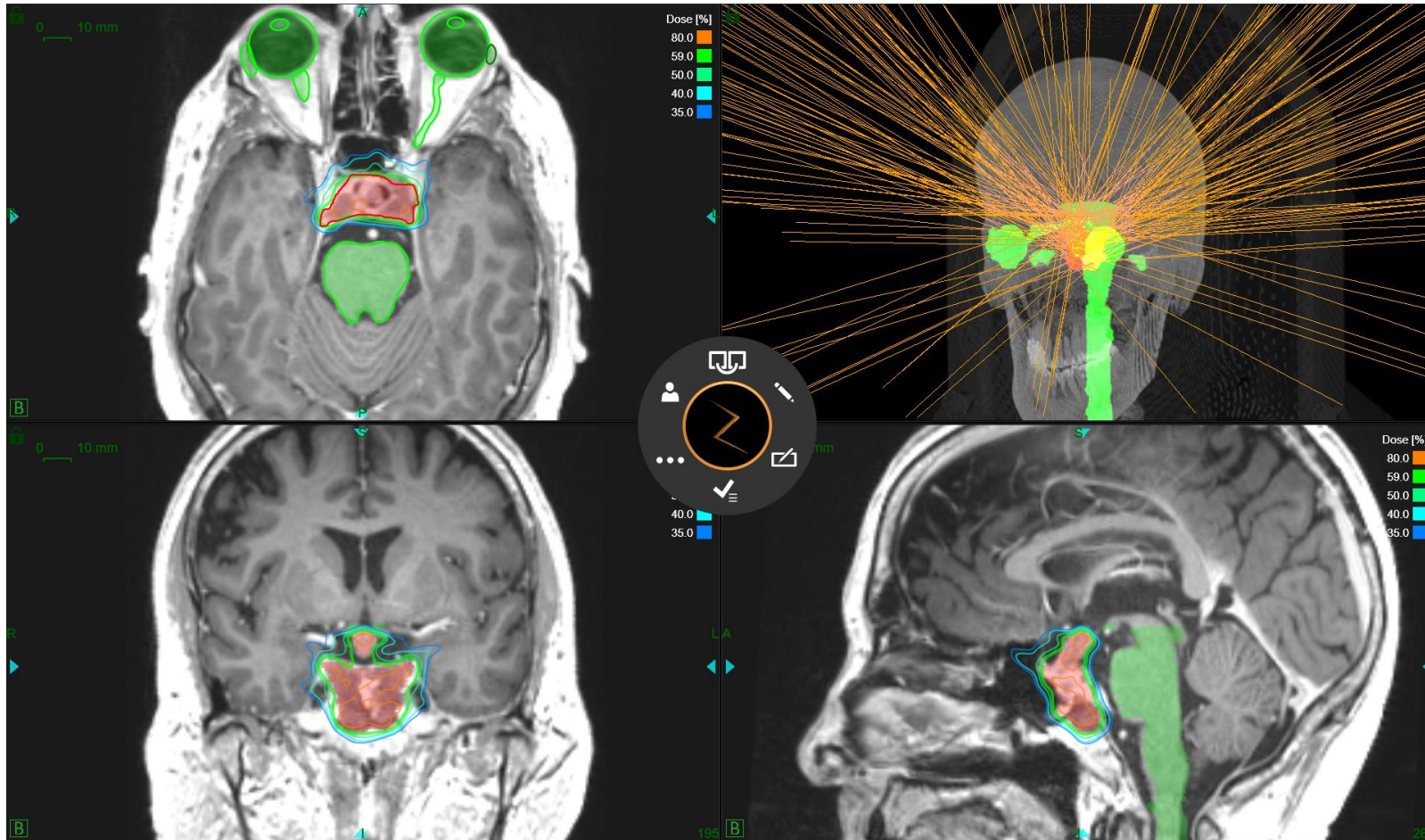


## 5. Indikationen (Meningeom)



ZAP – X: Planung Meningeom (13 Gy), nCI: 1,18, GI: 2,36

## 5. Indikationen (Hypophysenadenom)



### inaktiv

- Radiochirurgie 1 x 14 Gy

### aktiv

- Radiochirurgie 1 x 22-30 Gy

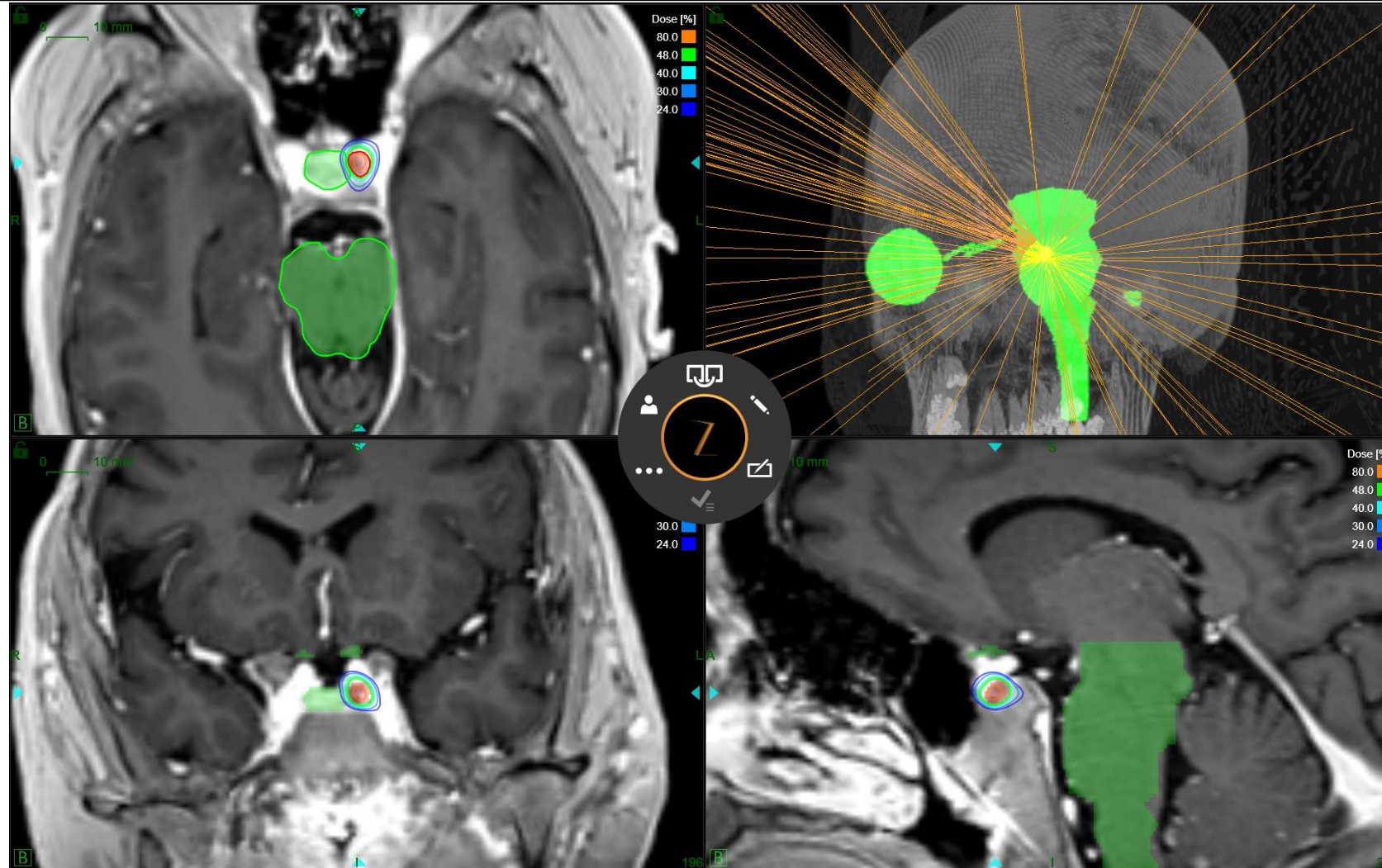
### Combined approach

- Operation
- Radiochirurgie des restl. Tumors
- exzellente Ergebnisse

**ZAP-X - Radiochirurgie**

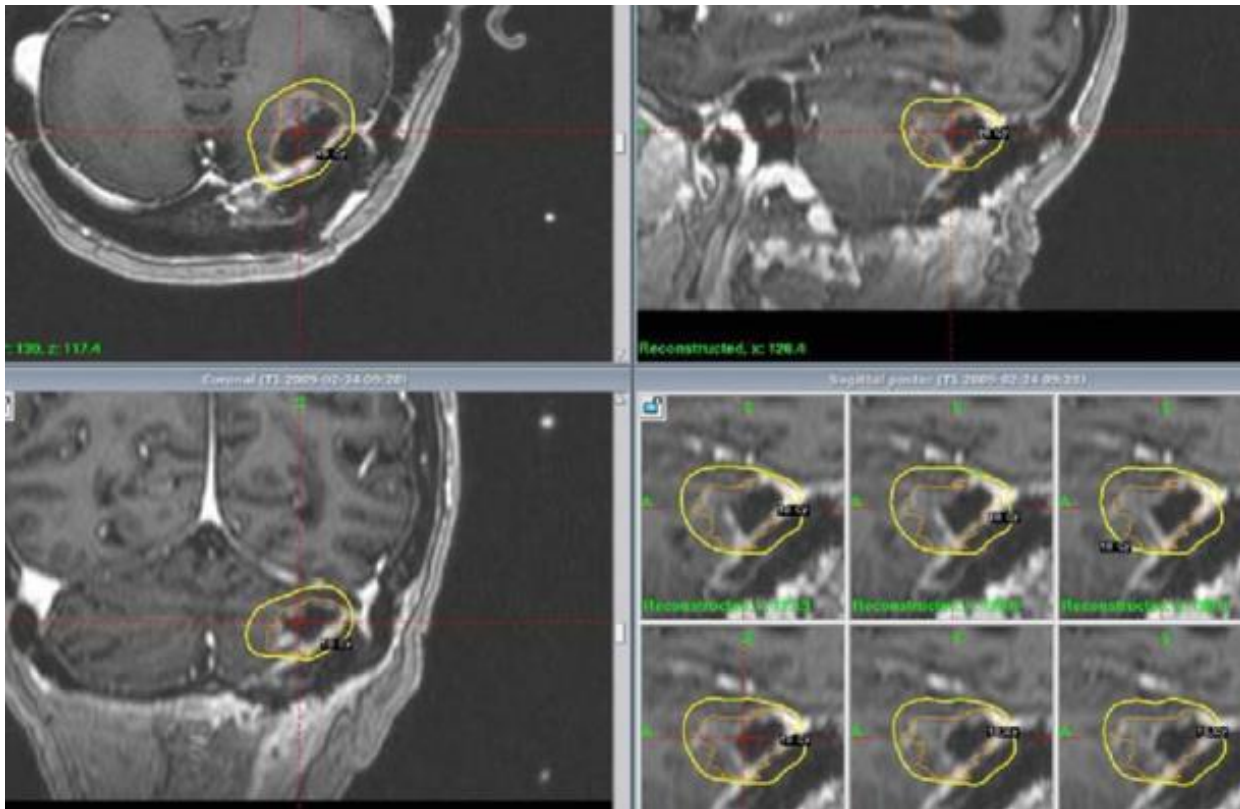


## 5. Indikationen (Hypophysenadenom)



ZAP – X: Planung Hopophysenadenom - hormonaktiv (22 Gy), nCI: 1,18, GI: 2,36

## 5. Indikationen (Metastasen)



Klassische Radiochirurgie nach OP mit z.B. 1 x 18 Gy

### Bestrahlung des Tumorbetts nach OP

- Probleme bei der Def. des Tumorbetts
- Grosse Unsicherheit in der Bildgebung  
Tumorbett fällt schnell in sich zusammen
- Grosser Sicherheitssaum nötig

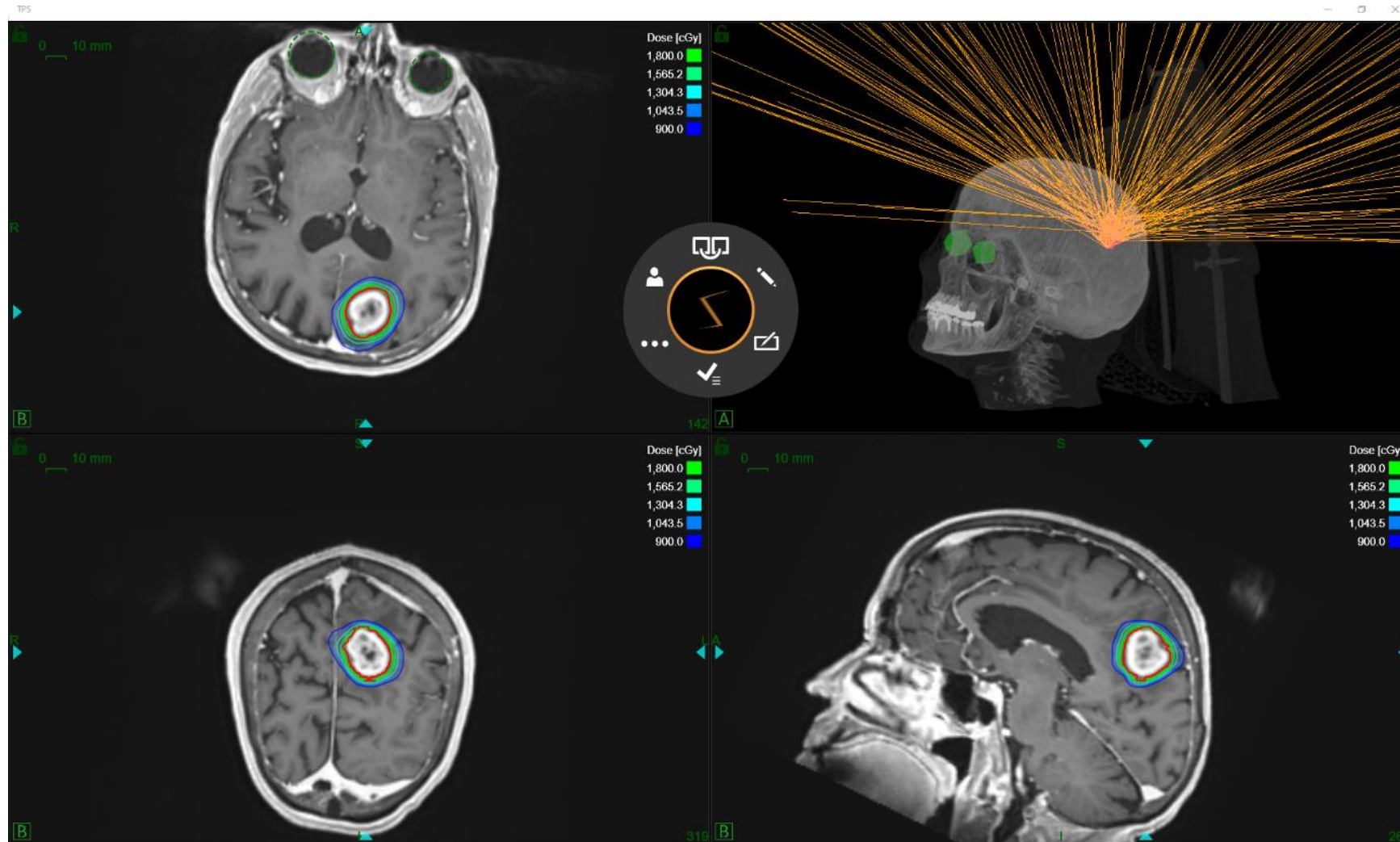
### Pre- Resection Radiosurgery

- Radiochirurgie des soliden Tumors
- Nachgeschaltete OP
- Keine Zellverschleppung durch OP,  
da Tumor sterilisiert
- exzellente klinische Ergebnisse

### Multiple Metastasen

- ca. 14% aller Patienten – Langzeit Überleben (5-7 Jahre)  
bis zu 7 Behandlungen  
nahezu keine kognitiven Defizite

## 5. Indikationen (Metastasen)



ZAP – X: Planung Mets (18 – 20 Gy)



## 5. Indikationen (Glioblastome)

### Christopher Duma

- Operation
- Radiotherapie des Tumorbetts
- Radiochirurgie entlang der Ausbreitungs-Bahnen (FLAIR)
- 5-8 Jahre Überleben

Leading-edge Gamma Knife radiosurgery for GBM

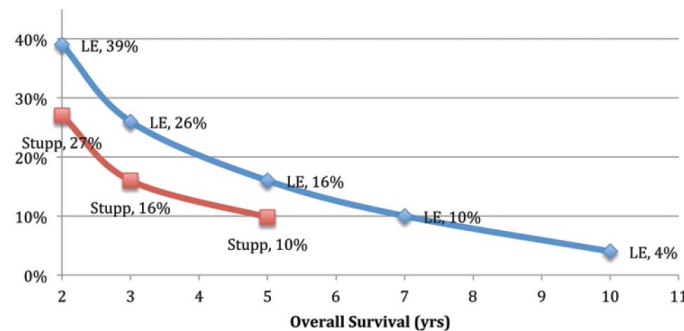
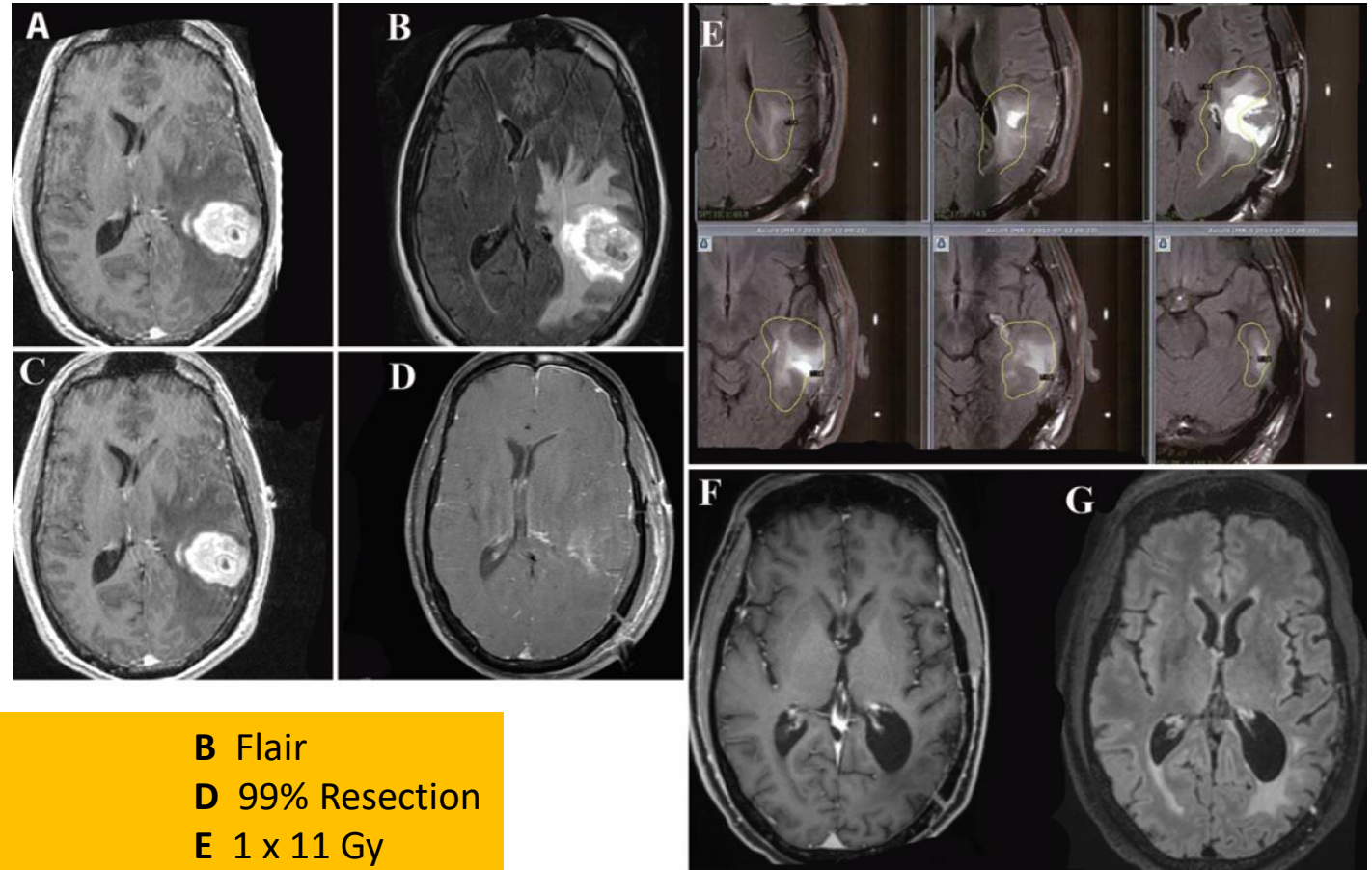


FIG. 5. The percentage of LERS-treated patients alive versus time, compared with data from Stupp et al.<sup>45,46</sup>

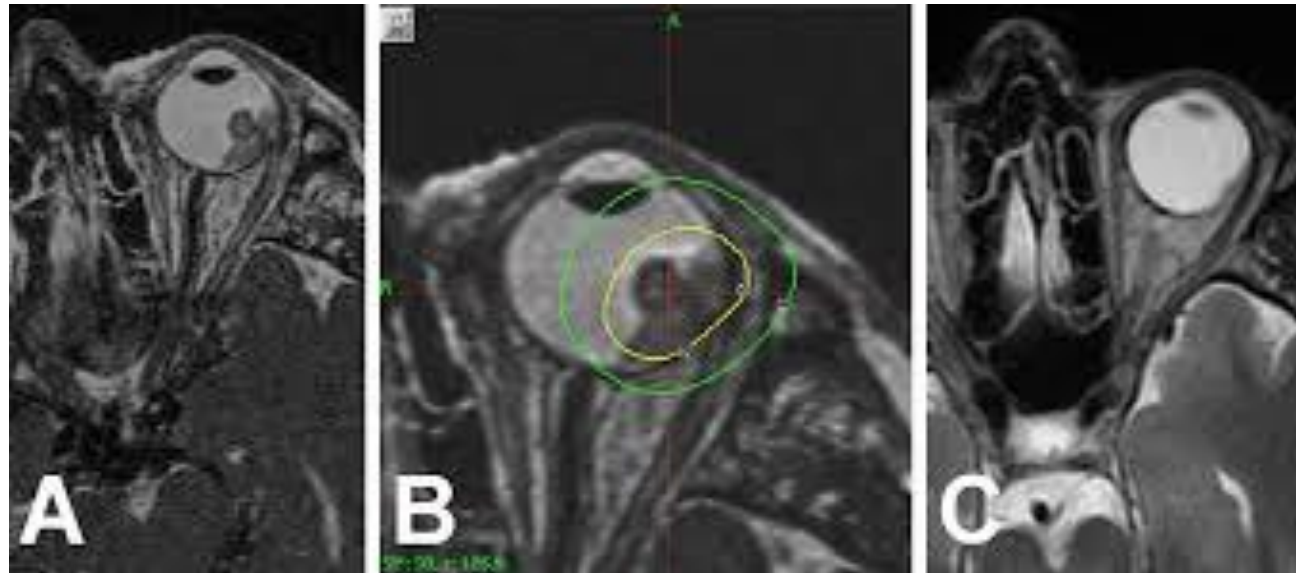


Pre op.  
 Post op.  
 Radiosurgery  
 Follow up (3 Jahre)

**A** T1-w  
**B** Flair  
**C** Duma, et al „Upfront leading edge radiosurgery to FLAIR MRI defined tumor migration pathways in 174 patients with glioblastoma – a15 year assessment of a novel therapy», 2016.  
**D** 99% Resection  
**E** 1 x 11 Gy  
**F** T1-w  
**G** Flair

**C. Duma, et al** „Upfront leading edge radiosurgery to FLAIR MRI defined tumor migration pathways in 174 patients with glioblastoma – a15 year assessment of a novel therapy», 2016.

## 5. Indikationen (Uveal Melanome)



**Bildgebung**

**Dosis Plan**

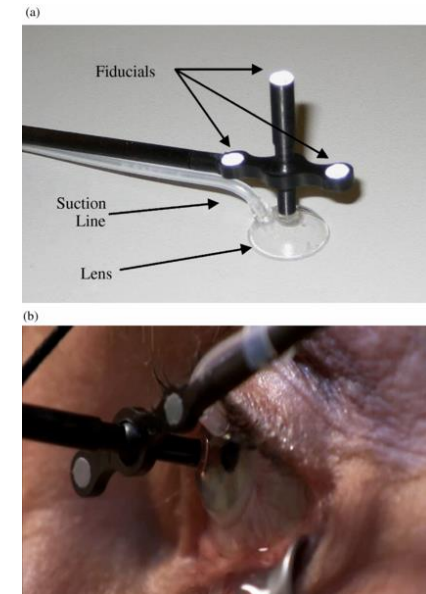
- 1 x 20 - 25 Gy

**nach 4 Monaten**

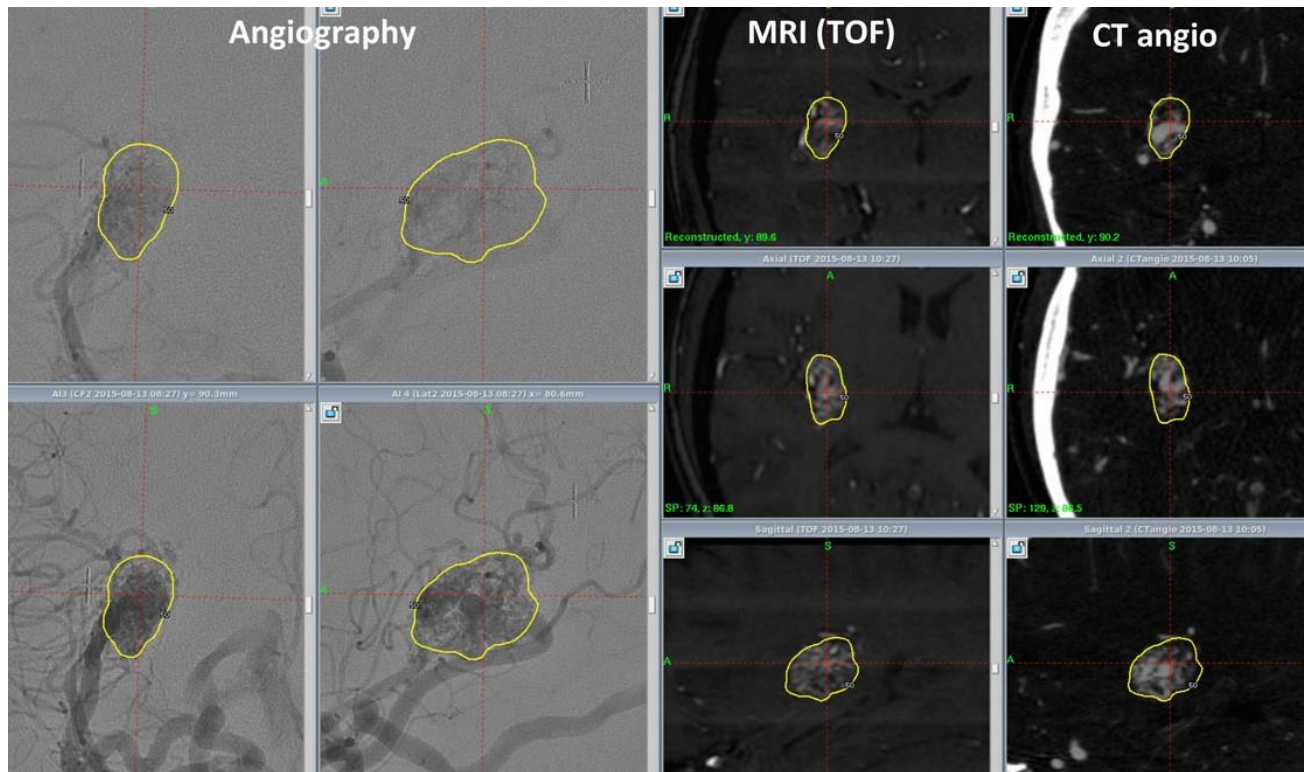


**Fixierung des Auges (Oraya – Zeiss)**

- Linse wird angesaugt
- keine retrobulbär Anästhesie notwendig
- kein stereotaktischer Rahmen notwendig
- keine «clips» (Tantalum) notwendig
- kein Rhutenium Plaque notwendig (Kontakt-Bestr.)



## 5. Indikationen (AVM)



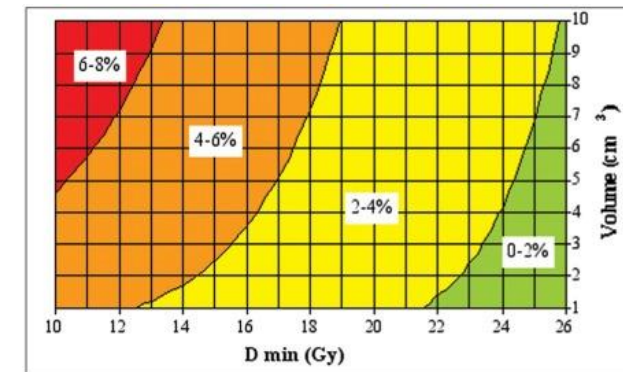
**Blutungsrisiko unbehandelt 2-4%/a**

### AVM

B. Karlsson (838 cases, Karolinska)

#### Model

- Je höher die Dosis → desto grösser die Obliterations – W
- Je höher die Dosis → desto grösser die str. induz. NW
- Je höher die Dosis → desto geringer das Blutungs-Risiko
- Blutungsrisiko → eine Funktion des Alters



#### Dose staging (grosse Volumina)

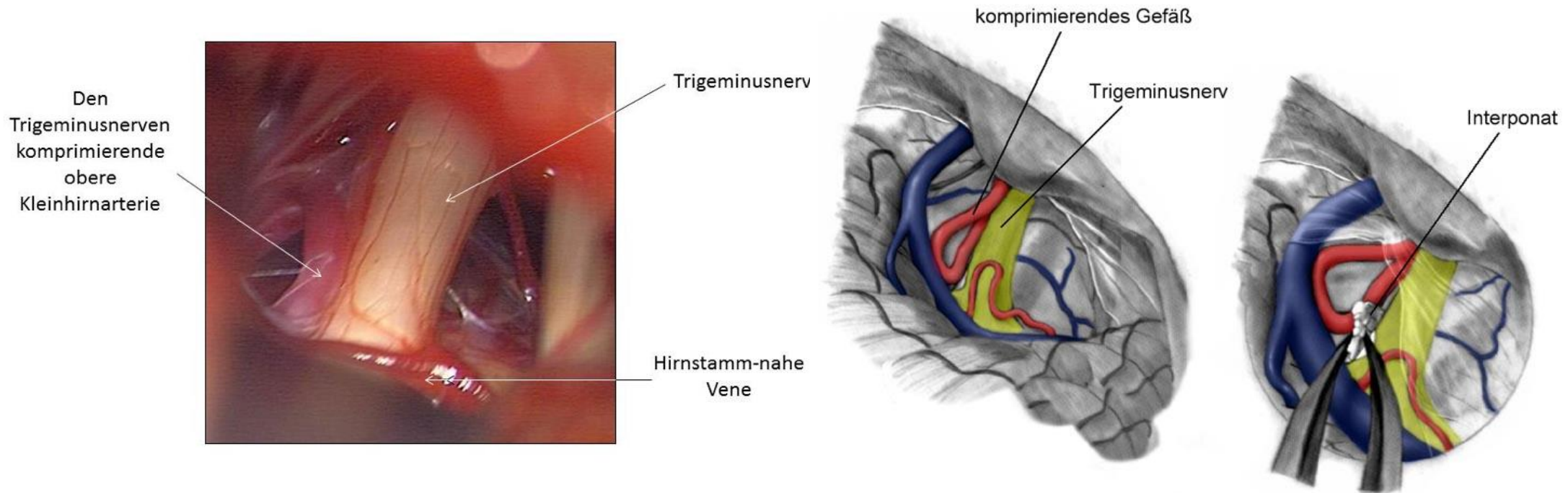
**komplette Volumen** wird bestrahlt mit **red. Dosis**  
mehrere Behandlungen (zeitl. dilatiert).

#### Volume staging (grosse Volumina)

**einzelne Anteile des Volumens** werden  
nacheinander mit der **vollen Dosis** bestrahlt.



## 5. Indikationen (Trigeminusneuralgie)



### Ansätze

#### Medikamente

- Carbamazepin

#### Jannetta OP

- Kunststoff-Plättchen zwischen Arterie und Nerv

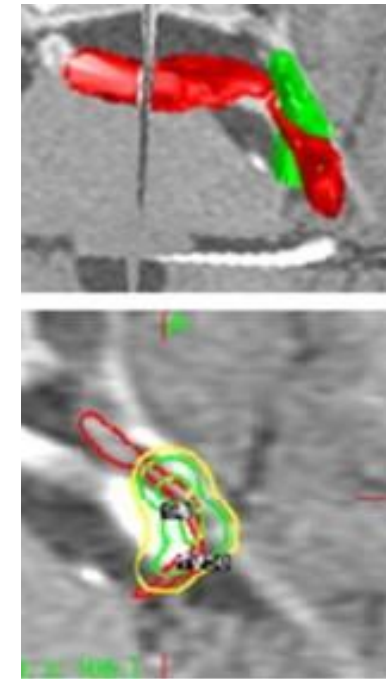
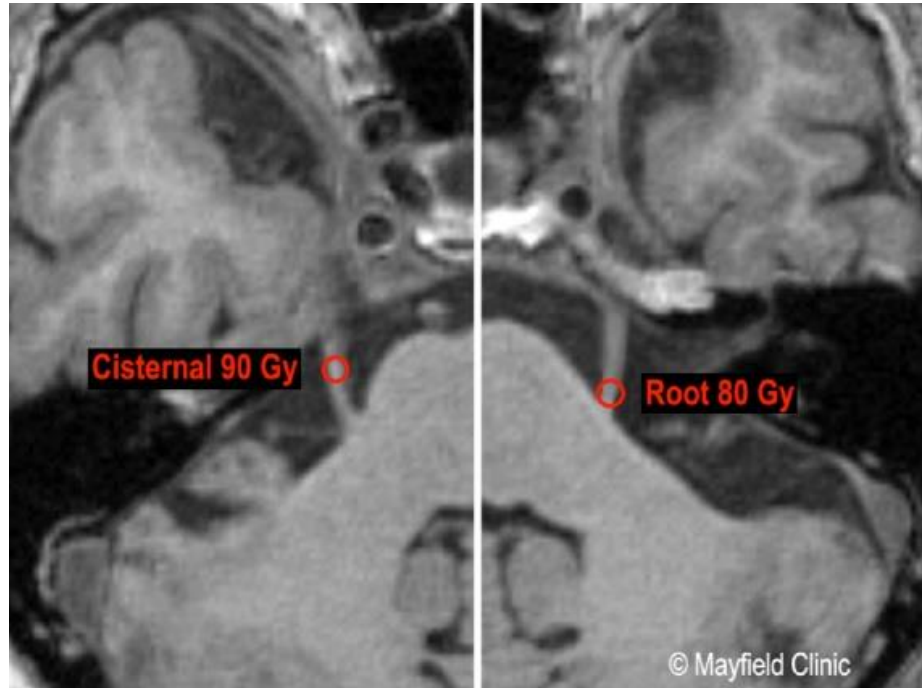
#### Thermokoagulation

- Verödung der schmerzleitenden Fasern

#### Radiochirurgie

- Hohe Einzeldosis
- Unterbindung der Schmerzleitung

## 5. Indikationen (Trigeminusneuralgie)



### Ansätze

Hirnstamm – fern  
nahe dem Ganglion Gasseri

- ca. 1 x 90 Gy (max)

Hirnstamm – nah  
«with a kiss to the brainstem»  
Redlich/Obersteiner Zone  
(Übergang vom zentalem zu peripherem NS)

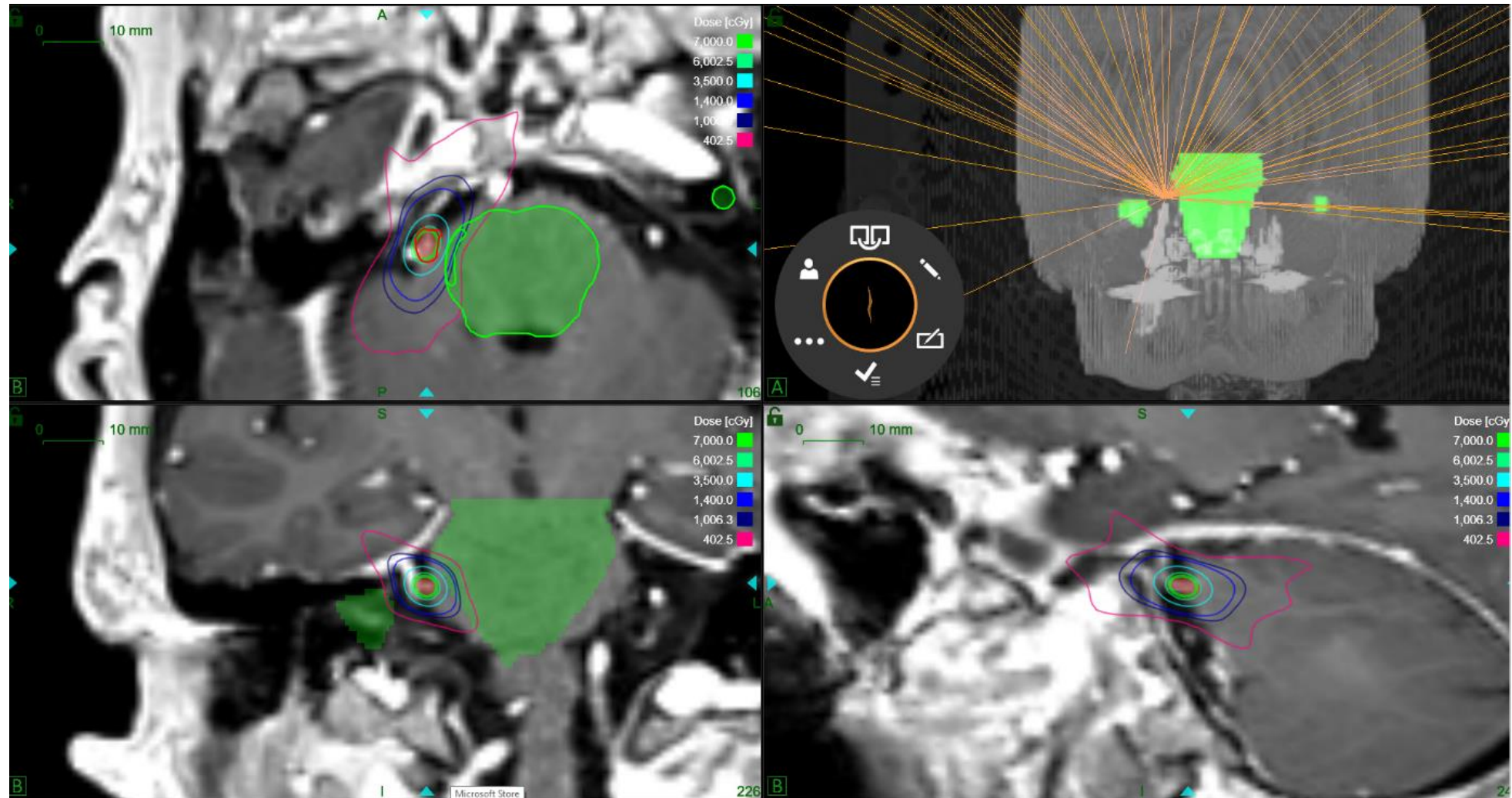
- Besten Ergebnisse  
1 x 80-90 Gy (max)

Entlang des Trigeminus Nervis

- Wird selten praktiziert
- Keine besseren Ergebnisse als punktuell

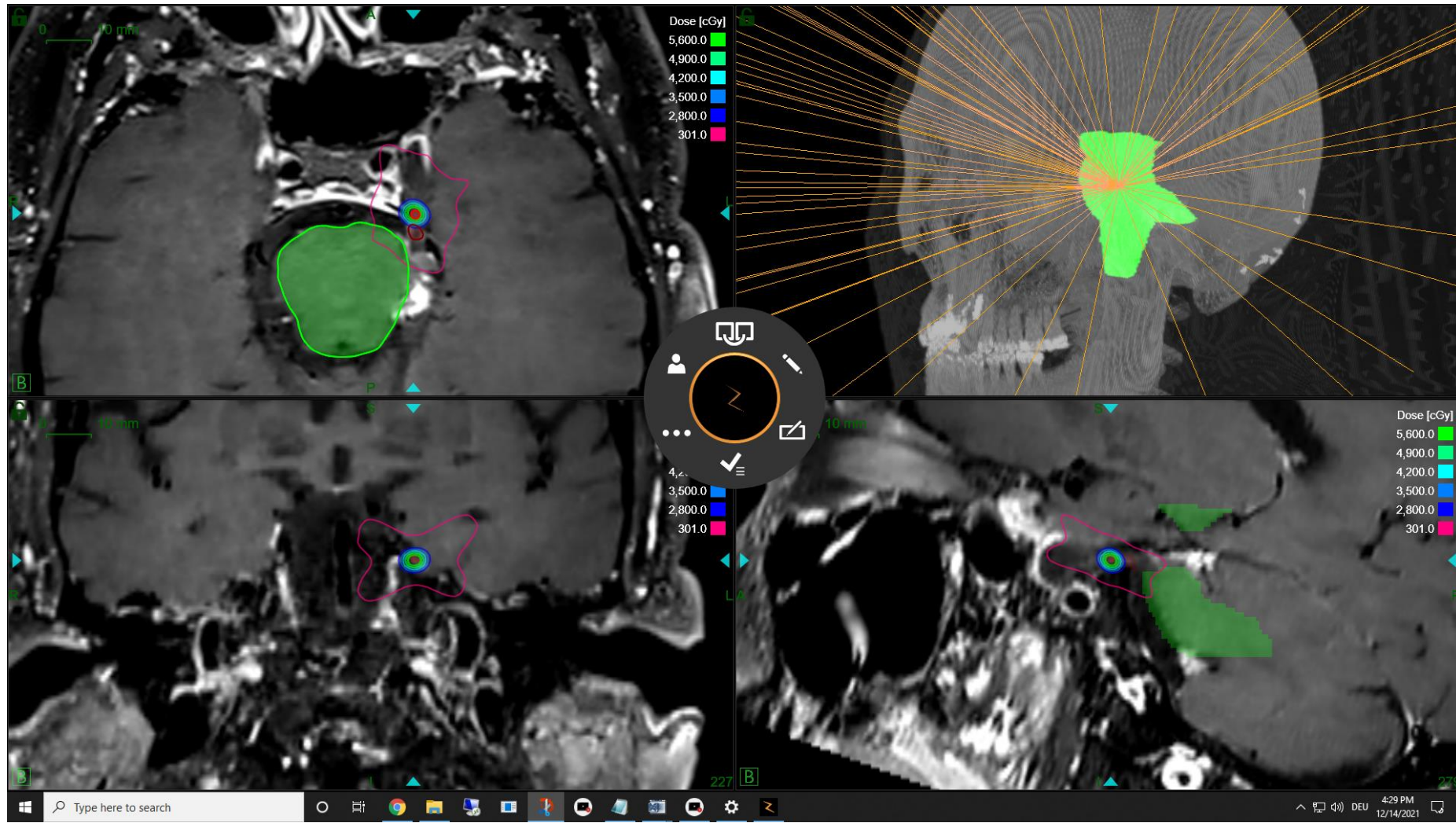


## 5. Indikationen (Trigeminusneuralgie)



ZAP – X: Planung Trigeminus Neuralgie (75 – 90 Gy) im  $d_{max}$

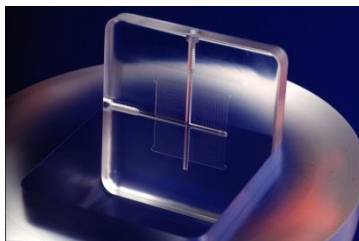
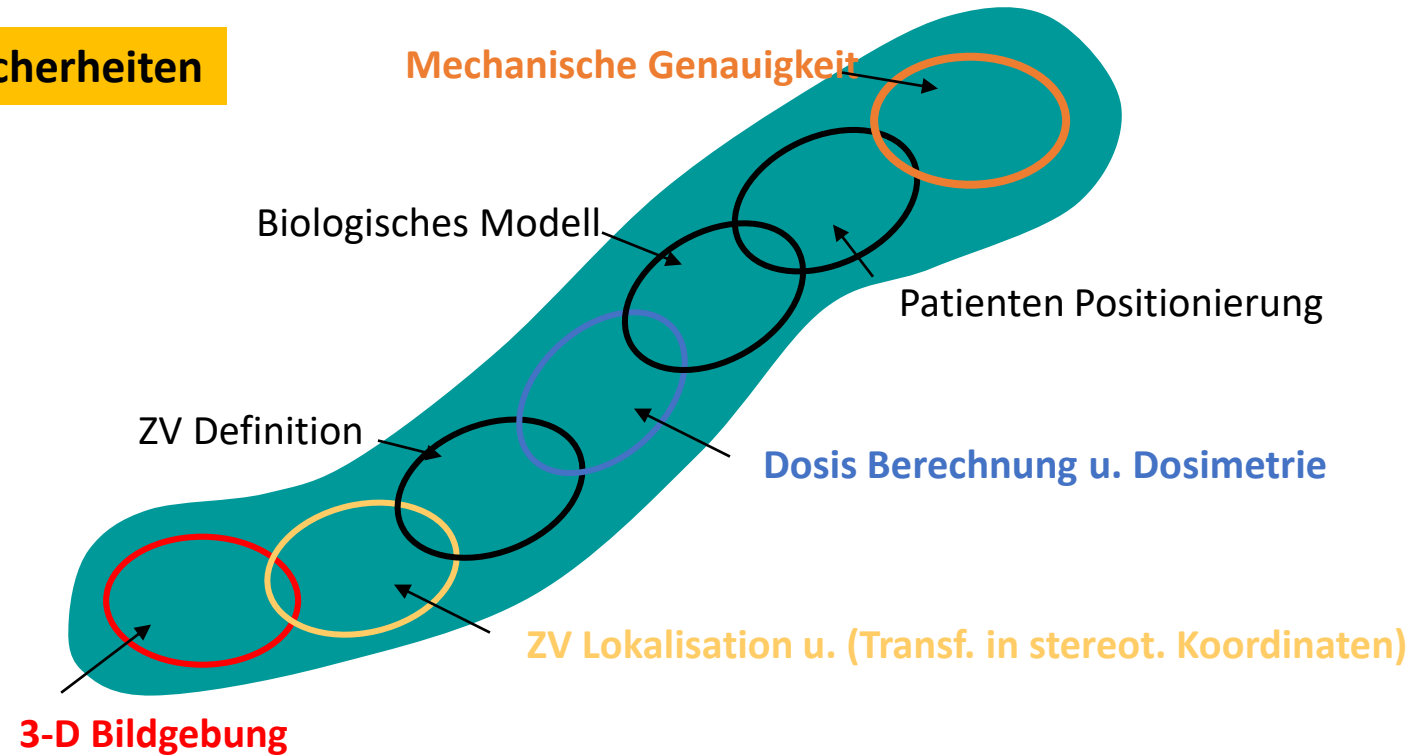
## 5. Indikationen (Trigeminusneuralgie)



ZAP – X: Planung Trigeminus Neuralgie (56 Gy / 80% ISD) **Re-Bestrahlung**

6. QA

**Kette der Unsicherheiten**

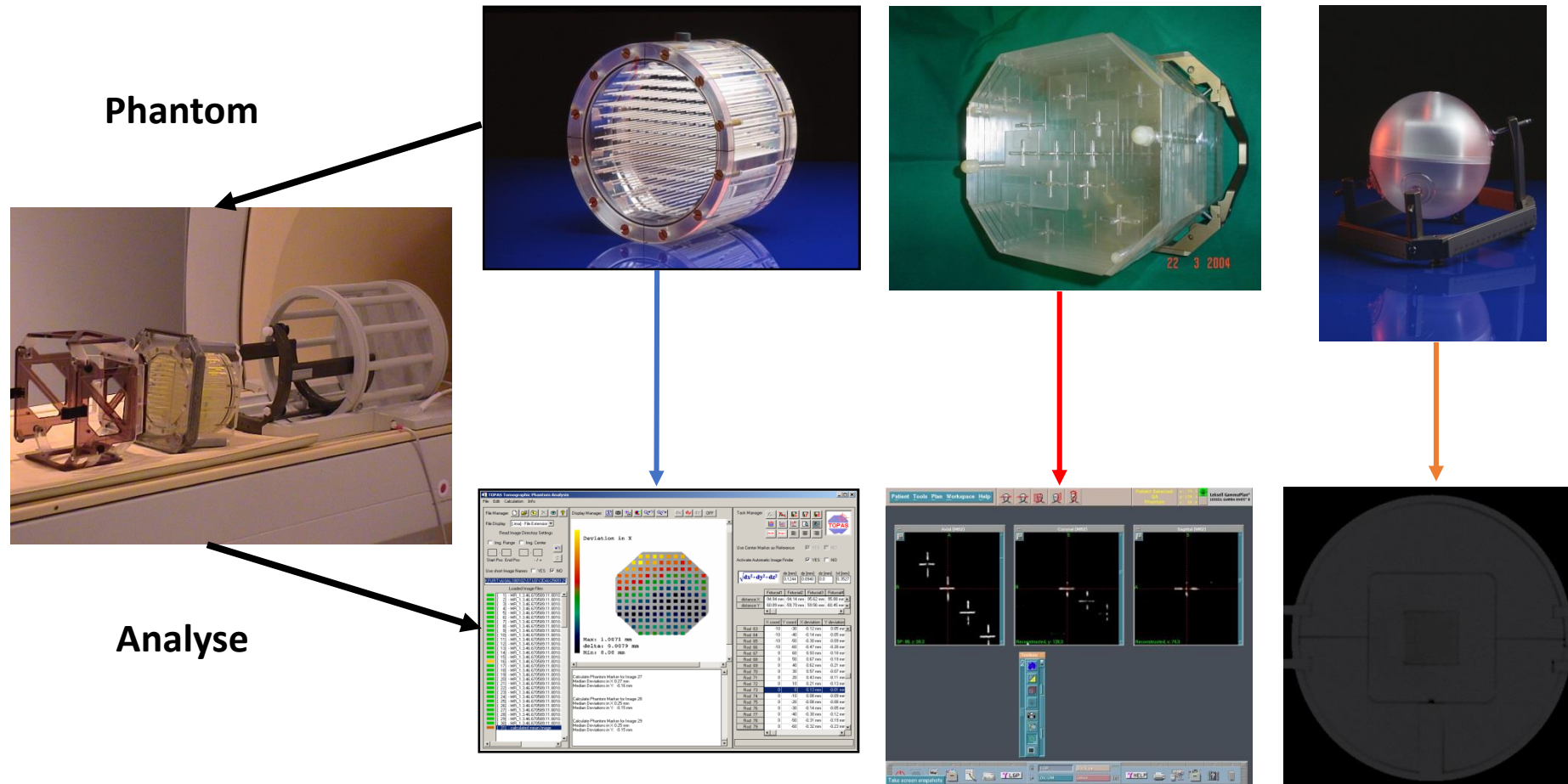


**Systemtest / E2E Test (Ergebnisse <1mm)**

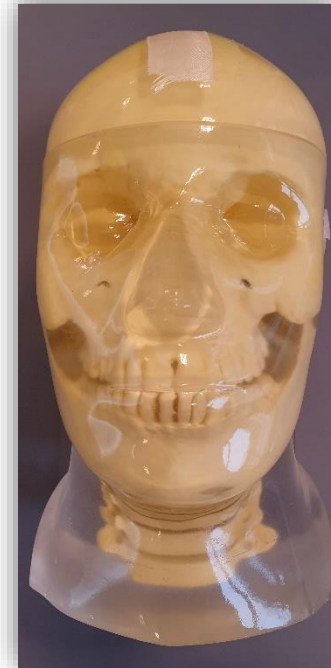
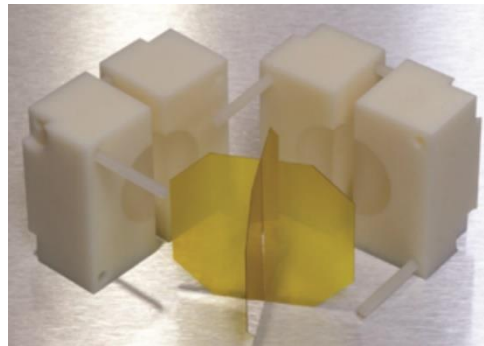
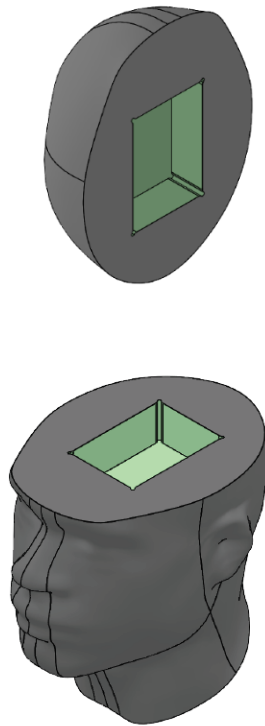
- Kette der potentiellen Fehler in einer stereotaktischen Behandlung
- Ermittlung der Gesamtgenauigkeit eines Systems



6. QA



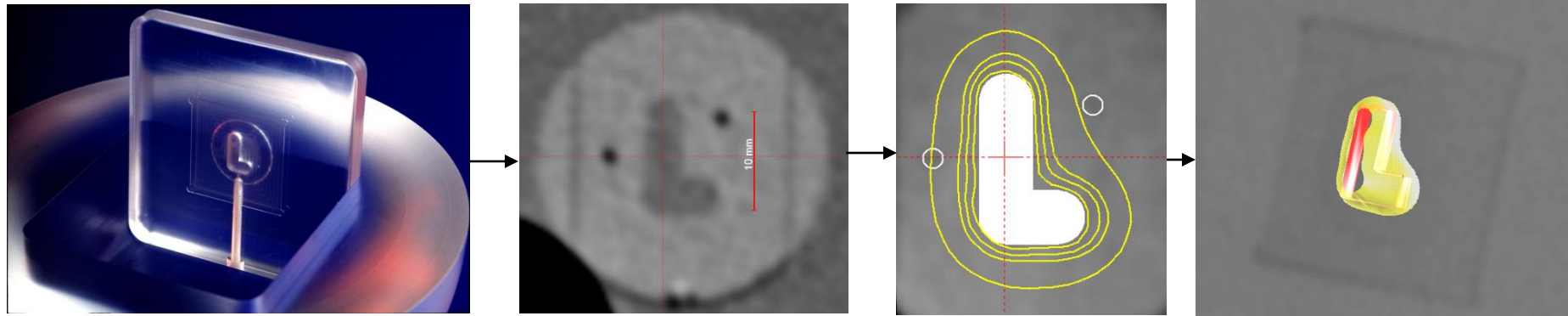
## 6. QA

**Kopf-Phantom**

- Einsatz mit Kugel
- orthogonale Filme
- Auswertung des Schattens (Winston – Lutz)



## 6. QA



Einsatz

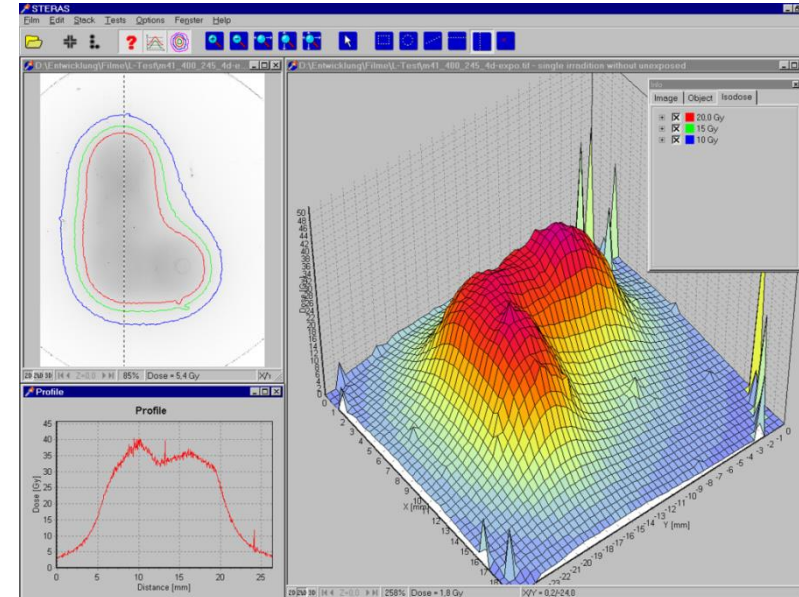
CT / MRI

Planung

### L-Test

- Testkörper (L 8 mm x 4 mm  $\varnothing$  4 mm)
- mit konformaler Technik geplant

Absolute Dosis-  
Messung auf Film



## 7. Zusammenschau (Radiochirurgie)

---

- **Stellenwert der Radiochirurgie**  
hat sich in den letzten Jahren verändert - die Methode hat an Bedeutung gewonnen
  - **Klassische Prinzip**  
der zeitlichen Portionierung der Dosis (Fraktionierung) – notwendig aufgrund der untersch. Empfindlichkeiten der Gewebe bzgl. Strahlung - **wird ersetzt**  
durch geometrische Portionierung der Dosis in viele Einzelstrahlen
  - **Ortstreue hochauflösende Bildgebung**  
ist von essentieller Bedeutung (z.B. MRI)
  - **Je besser die Bildgebung**  
desto geringer die notwendigen Margins
  - **Gesamtgenauigkeit des Systems** (Treffgenauigkeit)  
spielt die übergeordnete Rolle
  - **Wissenschaftl. Datenlage in der Radiochirurgie**  
ist vielfältigst dokumentiert.  
1'100'000 behandelte Patienten am Gamma Knife und >300'000 Pat. am CK.  
2753 papers GK, 382 papers zu CK
-

## 7. Zusammenschau (Neuroinstitut SCNSI)

---

- **Einbindung in Neuro Institute SCNSI**

Konstellation und Integration einzigartig in diesem Institut

Alle notwendigen Disziplinen vereint unter einem Dach

- Neurologie
- Neurochirurgie
- Neuroradiologie
- Radioonkologie
- Physik

- **Wissenschaftl. Anbindung an die Neurochirurgie Universitäts Spital Basel**

Kooperationen mit:

- Hirslanden
  - Endomin
  - Zentrum für Mikroneurochirurgie
  - Triemli Augenklinik
-