

Betere behandeling met ultrasnelle bestralingen

Klinisch fysieke uitdagingen in FLASH-protontherapie

Bestraling met ioniserende straling is een belangrijk onderdeel in de behandeling van kanker. Uit biologisch onderzoek is de afgelopen jaren gebleken dat korte bestralingen met een extreem hoog dosistempo leiden tot minder schade aan het gezonde weefsel, zonder dat dit ten koste gaat van de behandeling van de tumor. Terwijl radiobiologen en -chemici de onderliggende mechanismen ontrafelen, onderzoeken klinisch fysici hoe deze vorm van bestraling verder ontwikkeld kan worden tot een veilig toepasbare en volwaardige behandeling.

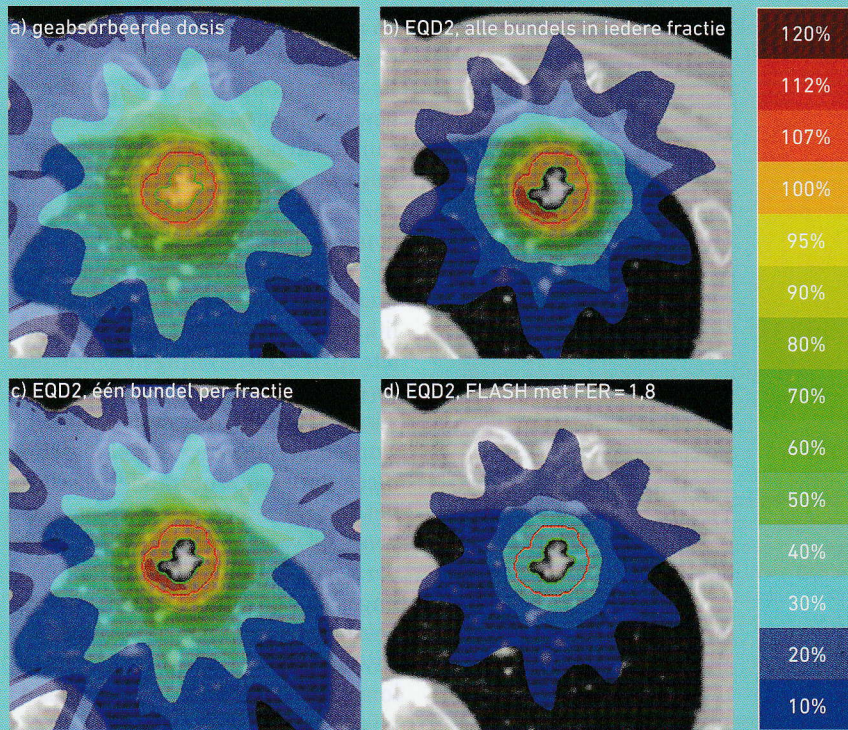
Radiotherapie en protontherapie

Radiotherapie wordt, vaak in combinatie met chirurgie en behandelingen als chemo-, hormoon- of immunotherapie, breed ingezet in de behandeling van kanker. De werking ervan is gebaseerd op het feit dat ioniserende straling complexe DNA-schade veroorzaakt die door tumorcellen minder goed hersteld kan worden dan door gezonde cellen. Om gezonde cellen de tijd te geven om stralingsschade te herstellen, wordt de totale stralingsdosis in meerdere fracties op opeenvolgende dagen toegediend, van oudsher in fracties van 1,8-2,0 Gy (1 Gy = 1 J/kg). Stralingsdosis is de lokaal

geabsorbeerde hoeveelheid stralingsenergie per kilogram weefsel of tumor. Meestal wordt radiotherapie gegeven met meerdere röntgenstralenbundels met een maximale energie van 6-18 MeV. Oppervlakkige tumoren worden ook wel bestraald met elektronenbundels in hetzelfde energiebereik of met röntgenstralenbundels met een maximale energie van 80-200 keV. De bundelrichtingen en -profielen worden voor iedere patiënt geoptimaliseerd. Sinds 2018 zijn in Nederland ook protonenbundels met energieën tussen 70 en 250 MeV beschikbaar voor radiotherapie.

Ten opzichte van röntgenfotonen hebben protonen, net als elektro-

nen, het voordeel dat ze geladen zijn en daardoor veel meer interacties ondergaan, snel afremmen en tot stilstand komen in de patiënt. Doordat het energieverlies van protonen en andere ionen toeneemt met afnemende energie is het afremmen van protonen in een patiënt een zichzelf versterkend proces. Het grootste deel van de energie wordt in het laatste stuk van het bundelpad op de locatie van de tumor afgegeven en er wordt, gezien vanuit de richting van de inkomende bundel, helemaal geen dosis dieper dan de tumor afgegeven. Deze piek in stralingsdosis is de zogeheten Braggpiek. Als gevolg hiervan is protontherapie intrinsiek efficiënter dan fotonen



Figuur 1. Dosisverdelingen voor een behandelplan van een kleine longtumor met een dosis van 65,5 Gy met vijf bundels en vijf fracties. De tumorcontour is weergegeven in groen. De contour in rood is een extra marge van vijf millimeter voor beweging en andere onzekerheden. a) Geabsorbeerde stralingsdosis. b) De totale biologisch effectieve dosis buiten de tumor (EQD2, zie kader) als de totale fractiedosis van 13,1 Gy in iedere fractie over de vijf bundels verdeeld wordt. c) De biologisch effectieve dosis buiten de tumor als de totale fractiedosis op iedere dag met één bundel gegeven wordt zodat het dosistempo boven de drempelwaarde van 40 Gy/s voor FLASH/UHDR blijft. d) Is hetzelfde scenario als in (iii) maar met een 45% minder effectieve dosis in het gezonde weefsel door het FLASH-effect. Alle dosisverdelingen zijn genormeerd op de voorgeschreven dosis, in Gy in figuur a en in EQD2 voor figuur b-d. Figuren zijn overgenomen uit referentie [3].

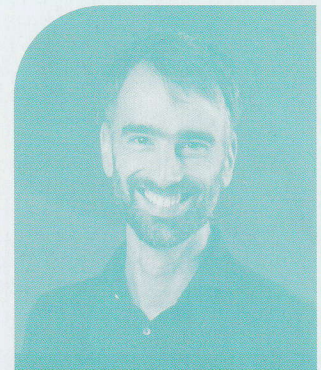
of elektronen in het lokaal afgeven van stralingsdosis in de tumor en niet op andere plekken. Daarnaast hebben protonen ten opzichte van elektronen het voordeel dat de dracht groter is en er ook dieper gelegen tumoren mee bestraald kunnen worden en er minder (zijwaartse) verstrooiing is waardoor er minder dosis buiten de tumor komt.

Ultrasnelle bestralingen en het FLASH-effect

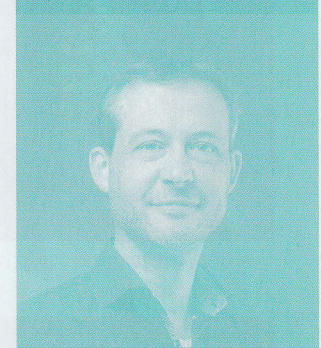
De afgelopen decennia zijn de bijwerkingen van bestraling afgenomen en is de effectiviteit van de behandeling aanzienlijk verbeterd door een combinatie van betere beeldvorming voorafgaand aan en tijdens de bestraling, en preciezere bestralingstechnieken.

Minder bijwerkingen maken het mogelijk om, bij gelijkblijvende aanvaardbare schade, de stralingsdosis in de tumor te verhogen (dosisescalatie) of om de behandeling in minder fracties te geven. Hierdoor neemt de belasting voor de patiënt af en de behandelcapaciteit toe.

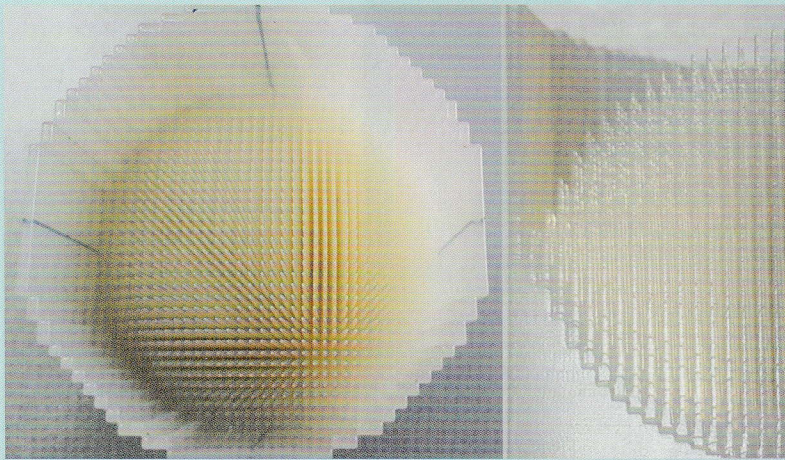
In 2014 is in preklinisch onderzoek een nieuwe en fundamenteel andere manier ontdekt om de bijwerkingen van radiotherapie verder te reduceren [1]. Uit biologische experimenten met cellen en tumormodellen in muizen en andere (zoog)dieren is gebleken dat de stralingschade in gezond weefsel substantieel gereduceerd kan worden door de bestraling snel (<100-400 ms), met een hoge fractiedosis (>3,5-10 Gy)



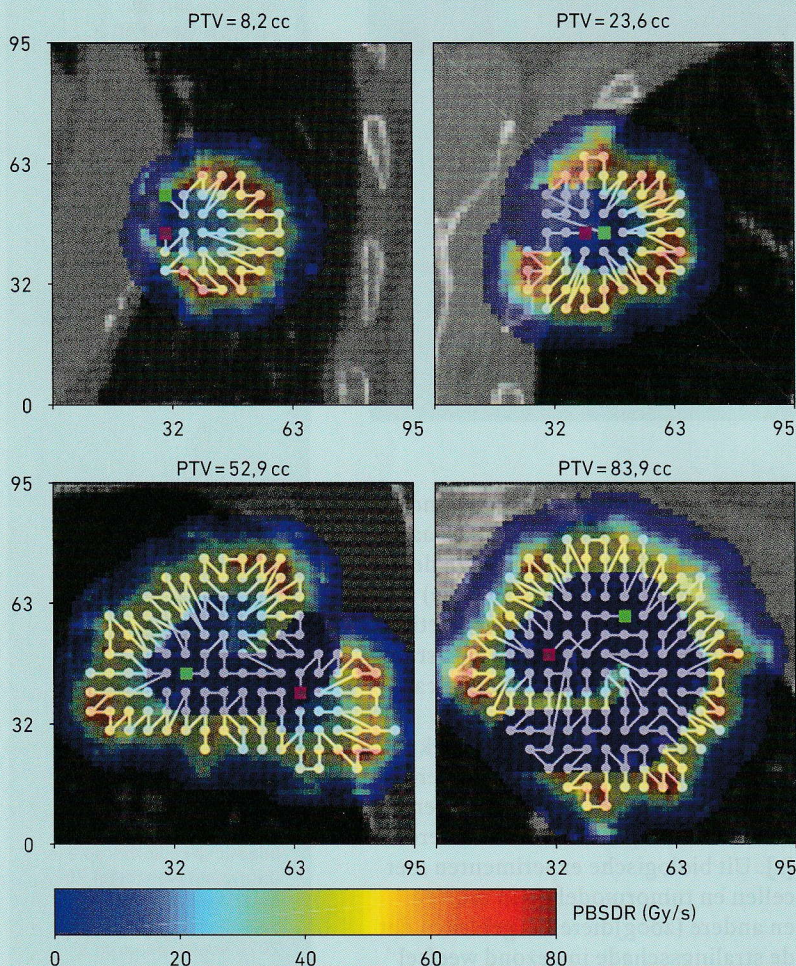
Steven Habraken studeerde natuurkunde aan de UL en promoveerde daar ook. Na postdocs in Innsbruck en Erlangen begon hij met de opleiding tot klinisch fysicus radiotherapie in het Erasmus MC. Sinds 2023 is hij hoofd klinische fysica bij de radiotherapie in het LUMC en nauw betrokken bij het onderzoek op het HollandPTC protontherapiecentrum in Delft.
s.j.m.habraken@lumc.nl



Mischa Hoogeman studeerde natuurkunde aan de UvA en promoveerde bij AMOLF. Van 1998 tot 2002 werkte hij als postdoc bij het NKI/AVL in Amsterdam. Sinds 2002 werkt hij bij het Erasmus MC, waar hij nu hoofd klinische fysica is en sinds 2017 hoogleraar hoge-precisie adaptieve radiotherapie is. Daarnaast was hij tot 2024 hoofd klinische fysica op HollandPTC en sinds 2024 hoofd research & education.



Figuur 2. Foto van een *ridge filter modulator* (links) en een verticale doorsnede van een gedeelte ervan (rechts). De protonenbundel gaat hier loodrecht op het vlak van de afbeelding links van voor naar achter en van boven naar beneden in het vlak van de foto rechts doorheen. Op deze manier kan de 250 MeV UHDR/FLASH-bundel instantaan omgevormd worden tot een bundel met een bredere energieverdeling. De foto's zijn overgenomen uit referentie [4].



Figuur 3. Geoptimaliseerde dosisafgiftepatronen voor FLASH-protontherapie (lijnen) voor verschillende tumorgroottes met de intensiteitsverdeling van het lokale dosistempo waar deze toe leiden (kleur). Afbeelding ontleend aan referentie [5].

en met een ultrahoog dosistempo ($>40-100$ Gy/s versus <1 Gy/min in conventionele bestralingen) te geven, zonder dat dit ten koste gaat van de effectiviteit van de behandeling van de tumor. Dit wordt het FLASH-effect genoemd. De fysische condities in termen van bestralingstijd, fractiedosis en dosistempo waaronder het FLASH-effect (mogelijk) optreedt worden ultra-high dose rate (UHDR) bestralingen genoemd. De onderliggende mechanismen zijn niet volledig begrepen en worden in fundamenteel en preklinisch onderzoek ontrafeld. Naast het FLASH-effect is een bijkomend voordeel van snelle bestralingen dat beweging tijdens de behandeling effectief stilgezet wordt. Dat geldt met name voor tumoren die bewegen met de ademhaling zoals long-, lever-, slokdarm- en alvleeskliertumoren.

UHDR/FLASH-bestralingen met elektronen, fotonen en protonen

Een ultrahoog dosistempo is met een conventioneel bestralingstoestel relatief gemakkelijk te bereiken met 6-10 MeV elektronenbundels. Een ultrahoog dosistempo kan ook gemakkelijk bereikt worden met protonenbundels die in een cyclotron versneld worden tot 250 MeV. Hiermee worden de voordelen van UHDR/FLASH-bestralingen gecombineerd met de fysische voordelen van protontherapie (zie eerder in dit artikel), en kunnen ook dieper gelegen tumoren met een hoog dosistempo bestraald worden. Het cyclotron versnelt protonen in een smalle bundel met een doorsnede van 3,0-3,5 mm. In conventionele intensiteit gemoduleerde protontherapie wordt de dosieverdeling in de patiënt opgebouwd uit tientallen tot enkele duizenden verschillende bundels met verschillende energieën en intensiteiten. De maximale bundelenergie wordt bepaald door de diepte van de tumor in de patiënt. Door met een smalle bundel een homogene dosis in de hele tumor te geven, wordt de

protonenbundel in de loodrechte richtingen magnetisch uitgestuurd. Op die manier kunnen volumes met een doorsnede tot 30 cm bij 40 cm bestraald worden.

Het hoogste dosistempo wordt bereikt bij de maximale energie die het cyclotron kan opwekken: 250 MeV. Protonen met deze energie hebben een dracht van 38 cm in water en schieten in de meeste klinische toepassingen in het hoofdhalsg gebied en de borstkas net als fotonenbundels door de patiënt heen. Met deze bundels kan zonder verdere aanpassingen in de apparatuur een dosistempo van meer dan 1000 Gy/s bereikt worden. Met deze bundels is het FLASH-effect de afgelopen jaren in verschillende preklinische studies aangetoond. Ze kunnen ook worden toegepast voor sommige patiëntbehandelingen en de klinische haalbaarheid daarvan is recent aangetoond in een studie bij patiënten met uitzaaiingen in de armen en benen [2]. De eerste klinische vervolgstudies zullen dan ook met 250 MeV transmissiebundels uitgevoerd worden.

FLASH-effect en fractionering van dosis

Voor een optimale behandeling moet de energie verlaagd worden om de protonen te laten stoppen in de tumor en moeten bundels met verschillende energieën gecombineerd worden. Dit gaat ten koste van de protonenbundelstroom en kost tijd, waardoor het dosistempo te laag wordt om het FLASH-effect te bereiken. Het aanpassen van het bestralingstoestel om een patiënt vanuit een andere bundelrichting te bestralen duurt tientallen seconden en het gebruik van meerdere bundels in één behandel fractie leidt tot een gemiddeld dosistempo ver beneden de drempelwaarde voor UHDR/FLASH. Vaak wordt daarom voorgesteld FLASH-behandelingen met één of enkele bundelrichtingen per fractie te geven, maar wel verschillende bundels voor verschillende fracties te gebruiken. Hierdoor wordt de geabsorbeerde stralingsdo-

MODELLEREN VOOR GEFRATIONEERDE FLASH-RADIOTHERAPIE

Uit radiobiologische modellen is bekend dat het percentage cellen dat een stralingsdosis d overleeft (*survival fraction*, SF), benaderd kan worden met: $SF(d) = 100\% \text{Exp}[-\alpha d - \beta d^2]$. De eerste term in de exponent met α [Gy⁻¹] beschrijft de directe schade, de tweede term met β [Gy⁻²] de indirecte, complexere schade. Gezonde weefsels zijn beter in staat de directe schade te herstellen dan tumoren en hebben een lagere α/β [Gy] dan tumoren. Typische waarden zijn $\alpha/\beta = 3$ Gy voor gezonde cellen en 10 Gy voor tumoren. Voor een bestraling in N (onafhankelijke) fracties met een totale dosis $D = Nd$ geldt: $SF(D, d) = 100\% \text{Exp}[-D(\alpha + \beta d)]$. Hieruit volgt dat voor equivalente fractioneringsschema's $D_1 = N_1 d_1$ en $D = N_2 d_2$ de volgende relatie geldt:

$$D_1/D_2 = (\alpha/\beta + d_2)/(\alpha/\beta + d_1).$$

Voor een longtumor met $\alpha/\beta = 10$ Gy heeft behandeling in 3 fracties van 18 Gy hetzelfde biologische effect als 63 fracties van 2 Gy. Hoewel fenomenologisch en gebaseerd op celexperimenten, gaat deze relatie ook redelijk goed op voor klinische eindpunten (tumorcontrole, bijwerkingen). In de klinische praktijk wordt deze relatie breed gebruikt om iso-effectieve (voor de tumor) en iso-toxische (voor gezond weefsel) fractioneringsschema's te bepalen. Schade in gezonde weefsels wordt vaak uitgedrukt in equivalente dosis in fracties van 2 Gy: $\text{EQD2} = Nd(\alpha/\beta + d)/(\alpha/\beta + 2\text{Gy})$. De eenvoudigste manier om het FLASH-effect te modelleren is door een de fractiedosis te wegen met een constante FLASH-dosismodificerende factor (DMF), eventueel met een drempelwaarde voor de dosis, dus $\text{EQD2} = N(\text{DMF } d)(\alpha/\beta + (\text{DMF } d))/(\alpha/\beta + 2\text{Gy})$ met $\text{DMF}(d) = 1 - \Theta(d - d_T)(1 - \text{DMF}_0)$, met DMF_0 de minimaal haalbare DMF en Θ een stapfunctie. Op deze manier is de biologisch effectieve dosis voor de resultaten in figuur 1 berekend.

sis van de verschillende bundels in gezond weefsel uitgesmeerd, terwijl deze in de tumor overlapt. Dit leidt tot dezelfde cumulatieve geabsorbeerde dosisverdeling in de patiënt. Echter, doordat een groot deel van het gezonde weefsel de gehele dosis in één keer in plaats van in meerdere fracties krijgt, is er tussendoor geen tijd de stralingsschade te herstellen. Het geven van enkele bundels per fractie is dus ongunstig voor gezonde weefsels terwijl het voor de tumor niet uitmaakt. Bij behandelingen met één of enkele bundels per fractie op opeenvolgende dagen, is er dus een minimaal FLASH-effect nodig om het negatieve effect van de enkele bundels per fractie te compenseren. Zoals weergegeven in figuur 1 hebben we voor klinisch realistische bestralingssplannen voor kleine longtumoren op basis van een gangbaar model voor biologisch effectieve dosis en een eenvoudig FLASH-model (zie kader Modelleren voor gefractioneerde FLASH-radiotherapie) berekend

waar dat punt ligt en vanaf waar de verbetering door het FLASH-effect optreedt [3]. Onafhankelijk van het aantal fracties en bundels blijkt dit bij een FLASH-effect van circa 25% minder schade aan gezond weefsel te liggen. Bij een groter FLASH-effect is er dus nog winst in de behandeling te halen.

FLASH met een uitgesmeerde Braggpiek

Zoals hierboven beschreven is de gebruikelijke manier om protonenbundels met verschillende energieën te combineren tot een homogene dosisverdeling in de patiënt niet te combineren met UHDR/FLASH-bestralingen. Aangezien het klinische potentieel van FLASH met transmissiebundels beperkt is, wordt zowel door ons, als door anderen [4], gewerkt aan bundelapparatuur die de combinatie van een (uitgesmeerde) Braggpiek in de patiënt en UHDR/FLASH wel mogelijk maakt met behulp van 3D-geprinte ridge filter modulatoren, zie figuur 2. De

ridge filters zijn ontworpen met een specifieke vorm, zodat de variatie in weglengtes door het kunststof ervoor zorgt dat de 250 MeV UHDR-protonenbundel omgevormd wordt tot een in de diepte uitgesmeerde Braggpiek. De totale weglengte wordt zo gemoduleerd en ruimtelijk gevarieerd dat de maximale energie overeenkomt met de achterkant van de tumor, gezien vanuit de richting van de inkomende bundel. In de onderzoeksbundel op HollandPTC voeren we biologische FLASH-experimenten uit met dezelfde protonenbundel en ridge filters als die in de toekomst voor patiëntbehandelingen gebruikt zullen worden, zodat de resultaten ervan overdraagbaar zijn naar toekomstige klinische toepassingen.

Optimalisatie van dosisafgifte

Het uitsturen van een 250 MeV protonenbundel leidt tot een complexe tijdstructuur en dosisstempoverdeling in stukjes (gezond) weefsel in de patiënt. Er zijn de afgelopen jaren meerdere gegeneraliseerde definities voor dosistempo voorgesteld, waarvan de meest gangbare berekend wordt als D_i/T_{eff} , met D_i

de totale dosis in een voxel i minus een kleine drempelwaarde, en T_{eff} de effectieve bestralingstijd. De effectieve bestralingstijd varieert per voxel en hangt af van de volgorde waarin de protonenbundels afgegeven worden. Recent hebben we aangetoond dat het onder UHDR/FLASH-condities bestraalde volume in een patiënt substantieel verhoogd kan worden door deze volgorde te optimaliseren met een genetisch algoritme [5], zie figuur 3.

Conclusie en vooruitblik

Het FLASH-effect komt neer op 20-50% minder stralingsschade in het gezonde weefsel bij gelijkblijvende effectiviteit voor de tumor. Dit biedt ruimte om bijwerkingen van de behandeling te reduceren, de tumor-dosis te verhogen en de behandelcapaciteit uit te breiden. Dit is de afgelopen jaren voor verschillende soorten ioniserende staling overtuigend aangetoond in experimenten met cellen en proefdieren. Met de protonenversneller en magnetische bundelsturing zoals die op dit moment gebruikt wordt op HollandPTC en andere protontherapiecentra wereldwijd, is dit type bestraling technologisch mogelijk en al op

kleine schaal klinisch toegepast. Voor bredere klinische toepassing wordt de technologie verder ontwikkeld door intensief samen te werken met artsen en radiobiologen in preklinisch onderzoek dat plaatsvindt onder condities die overdraagbaar zijn naar patiëntbehandelingen. Het uiteindelijke doel is een betere behandeling, zowel voor individuele patiënten (minder bijwerkingen, betere tumorcontrole, minder belastende behandeling) en patiëntpopulaties (meer capaciteit in protonencentra).

REFERENTIES

- 1 V. Favaudon et al., Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice, *Science Translational Medicine* **6**, 245 (2014).
- 2 A. E. Mascia et al., Proton FLASH Radiotherapy for the Treatment of Symptomatic Bone Metastases – The FAST-01 Nonrandomized Trial, *JAMA Oncology* **9**, 62-69 (2023).
- 3 S. J. M. Habraken et al., Trade-off in healthy tissue sparing of FLASH and fractionation in stereotactic proton therapy of lung lesions with transmission beams, *Radiotherapy and Oncology* **175**, 231-237 (2022).
- 4 Y. Simeonov, et al., 3D range-modulator for scanned particle therapy: development, Monte Carlo simulations and experimental evaluation, *Physics in Medicine & Biology* **62**, 7075 (2017).
- 5 José Santo et al., Pencil-beam delivery pattern optimization increases dose rate for stereotactic FLASH proton therapy, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* **115**, 759-767 (2023).