



FLASH-Therapie bei Katzen

Fortbildung Radio-Onkologie 2025

Dr. David Meer
Online, 22. März 2025

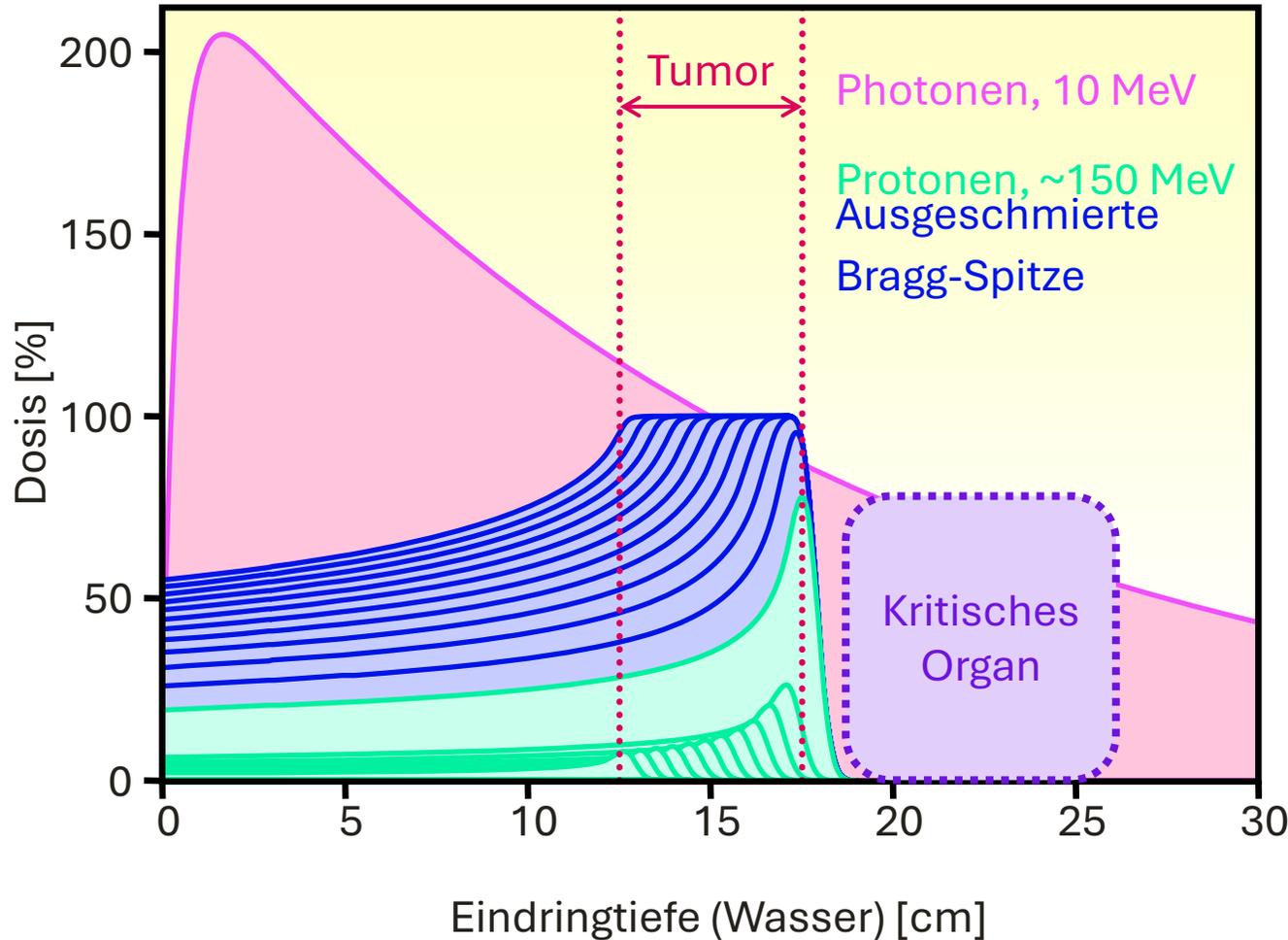
Agenda

- 1 Protonentherapie am PSI
- 2 Was ist der FLASH Effekt?
- 3 FLASH Programm am PSI
 - Hardwareaufrüstung
 - Zebrafisch- und Mäusebestrahlungen
- 4 Protonen FLASH Studie mit Katzen «FEATHER»
 - Spontane Tumore
 - Behandlungsablauf
- 5 Zusammenfassung und Ausblick



Protonentherapie am PSI

Vorteil von Protonen in der Strahlentherapie gegenüber der herkömmlichen (Photonen-)Therapie



Robert R. Wilson:
 Radiological Use of Fast Protons
 Radiology, 47:487-491 (1946)

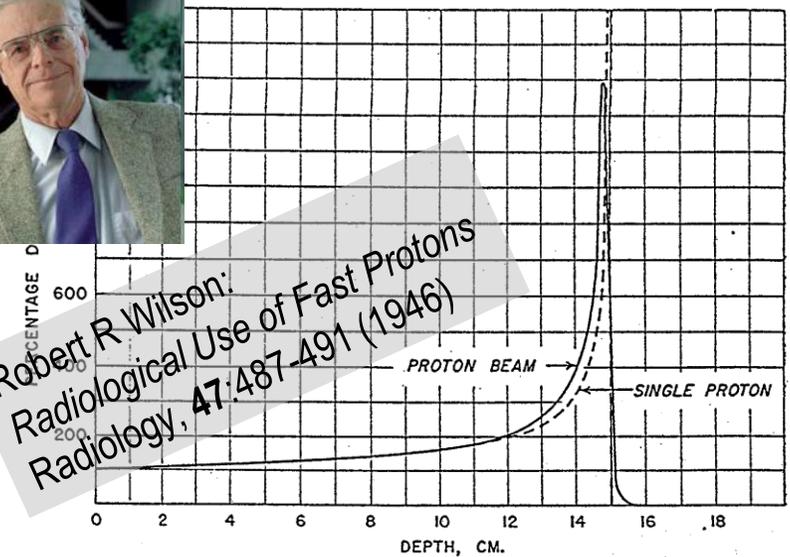
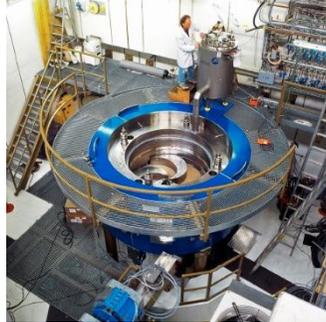


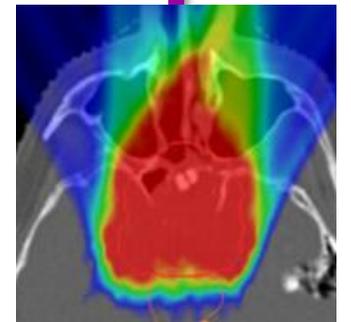
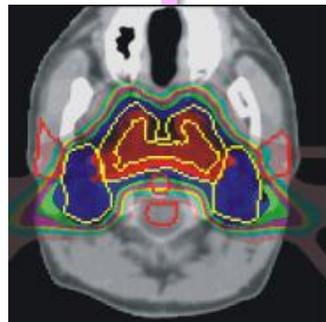
Fig. 2. The dotted curve shows the relative dose due to a single 140 Mev proton. The full curve shows qualitatively the depth dose curve for a beam of 140 Mev protons in tissue.

- ✓ Bessere Anpassung der Dosis ans Zielvolumen
- ✓ Weniger Dosis im gesunden Gewebe

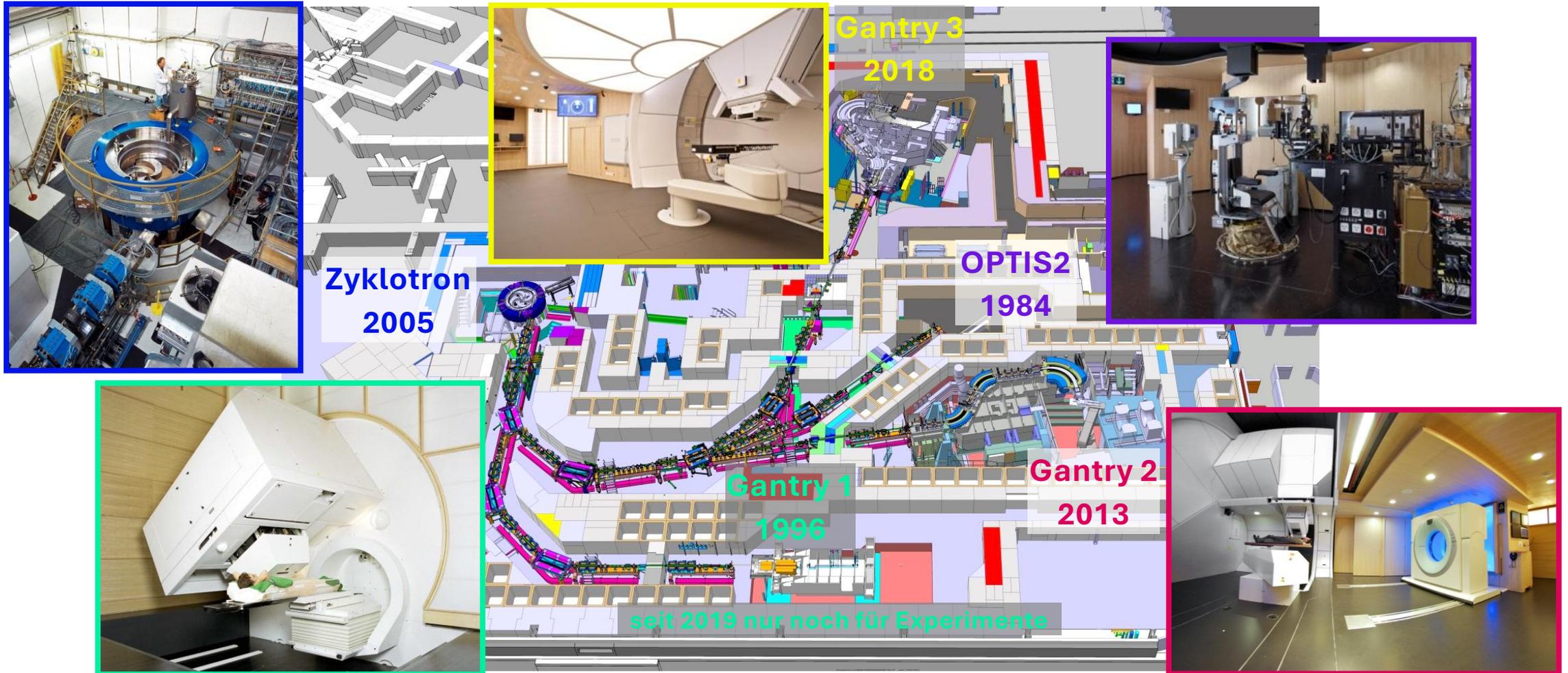
Technische Innovationen in der Protonentherapie am PSI



1980 Piotron	1984 OPTIS	1996 Gantry 1	1999 IMPT	2005 COMET	2013 Gantry 2	2018 Bewegte Tumore	2018 Gantry 3	2020 FLASH	2023 Adaptive Therapie
------------------------	----------------------	-------------------------	---------------------	----------------------	-------------------------	-------------------------------	-------------------------	----------------------	----------------------------------



PROScan – die PSI-Anlage für Protonentherapie



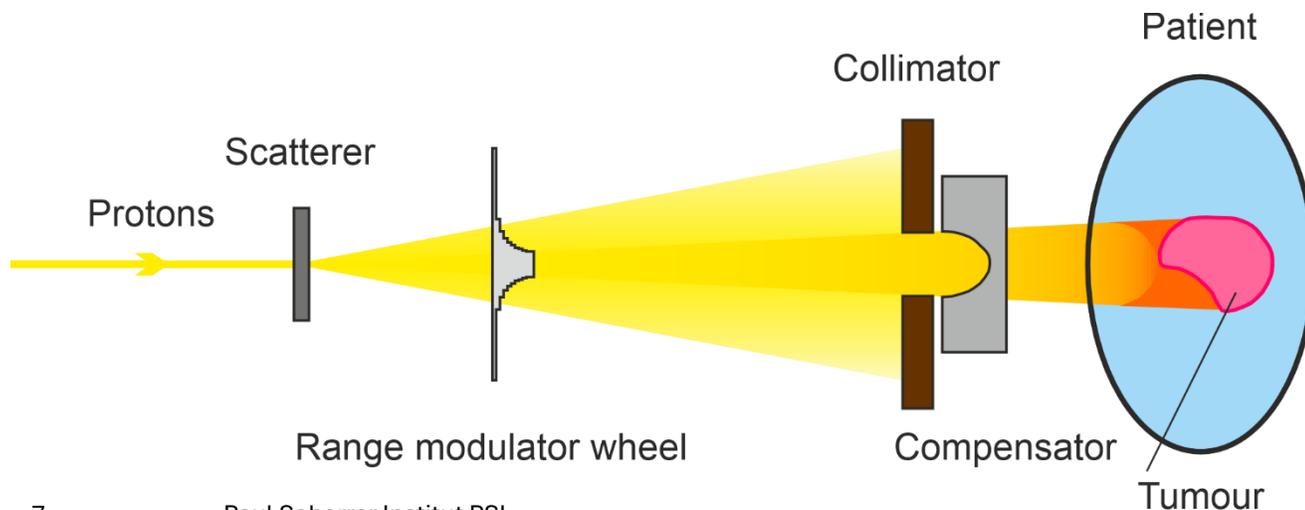
OPTIS2: Bestrahlung von Augentumoren (Streutechnik)

Betrieb seit 1984 für die Bestrahlung von Augentumoren:

- Mehr als 8000 Patienten behandelt
- Lokale Tumorkontrollrate > 95%

Standardtechnologie aus den 1960er Jahren:

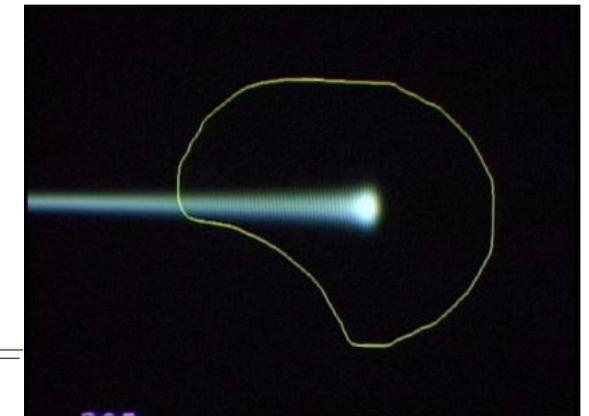
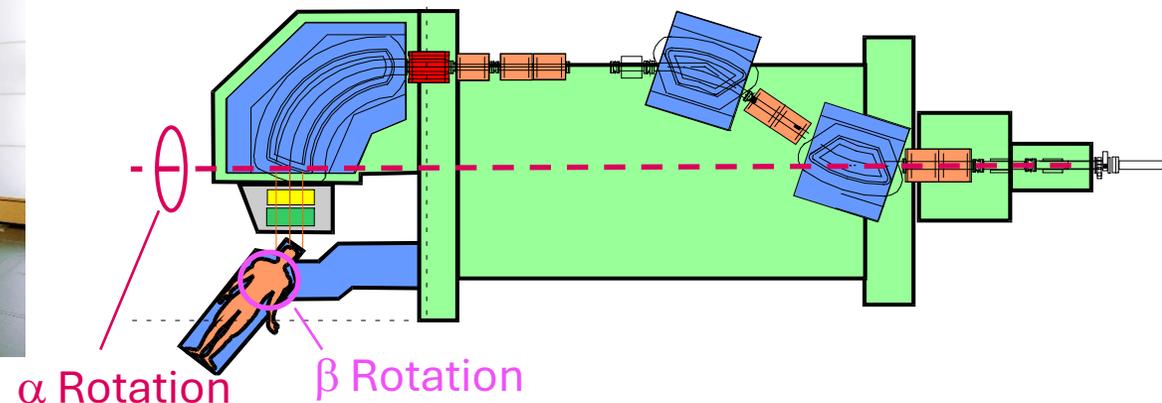
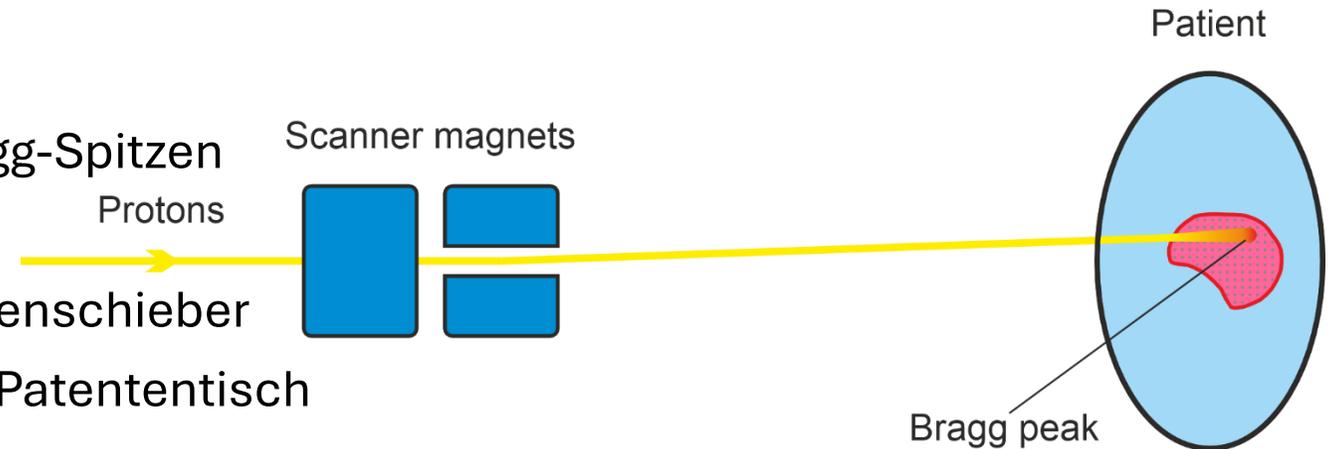
- Protonenstrahl wird aufgestreut
- Laterale Konformieren der Dosis durch Kollimator
- Reichweiten-Modulatorrad erzeugt SOB



Wichtige PSI Innovation: Spot-Scanning Technik

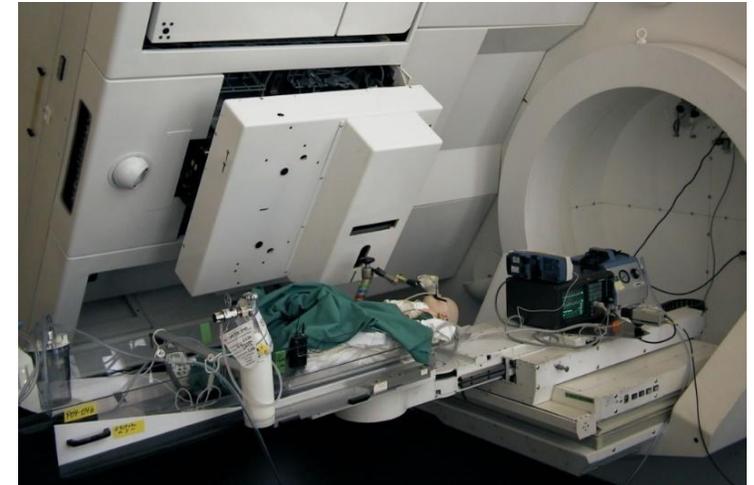
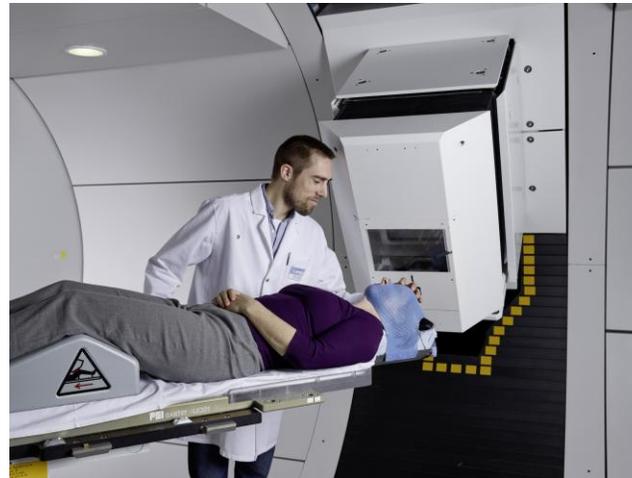
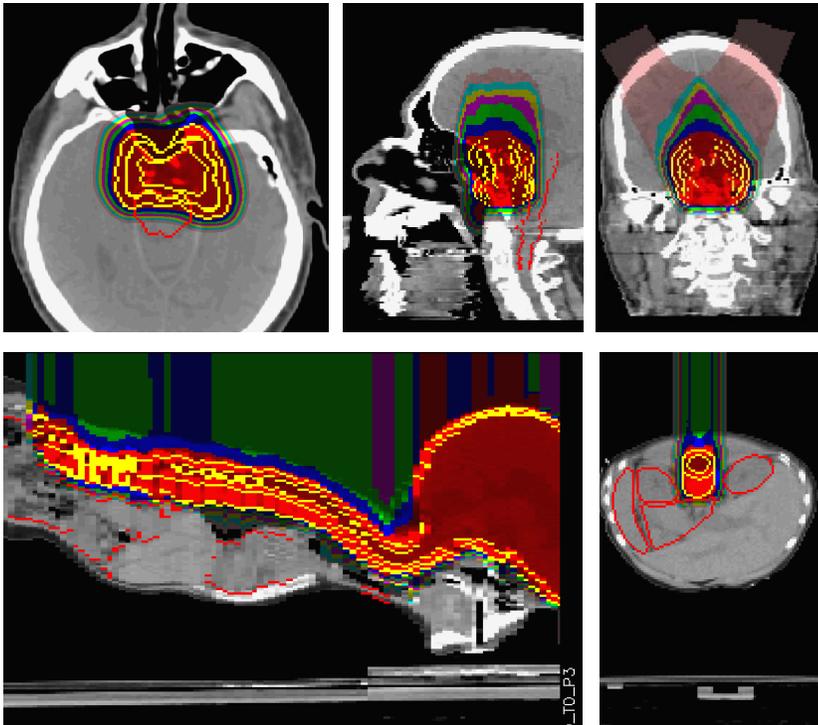
Spot Scanning Technik:

- Sequenzielle Bestrahlung mit vielen Bragg-Spitzen
- Implementiert 1996 auf Gantry 1:
- Energiemodulation mit einem Reichweitenschieber
- Nur 1-d Scanning, 2. Scan-Richtung mit Patiententisch
- Weltweit 1. Spot-Scanning Gantry während 12 Jahren



- Behandlung von ~350 Patienten / Jahr
- Bestrahlung von Tumoren, die für eine Operation (zu) schwierig sind (Gehirn, Schädelbasis), Augentumoren
- Behandlung in ~30 Fraktionen
- Gute Behandlungsergebnisse (kurativ)

- Seit 20 Jahren: Jugendliche und Kinder
Grossteil CH-Kinder, die eine Strahlentherapie benötigen
- Behandlung von Kleinkindern unter Narkose
- Zusammenarbeit mit Anästhesie-Team Kinderspitals Zürich



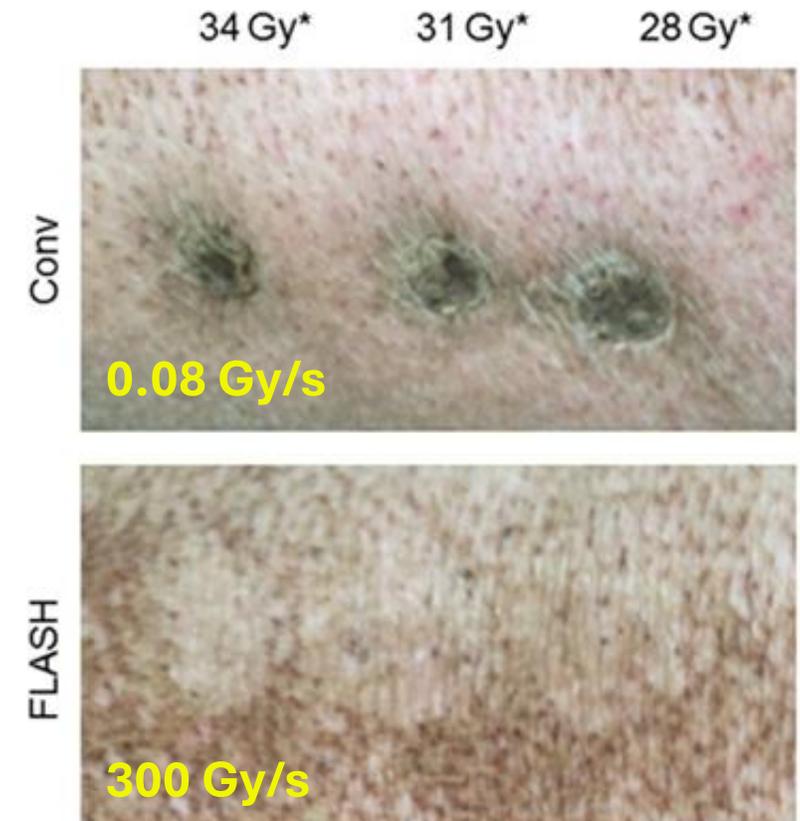
Der FLASH Effekt

Der FLASH-Effekt in Kürze

Strahlenbiologischer Effekt, verglichen mit konventionellen RT:

- Geringere Nebenwirkungen auf gesundes Gewebe,
- bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Tumorkontrolle
- Bestrahlungsparameter für den FLASH-Effekt:
 - Ultrahohe Dosisraten ≥ 40 Gy/s
(konventionelle Dosisrate ~ 0.1 Gy/s)
 - Schwellwert für Strahlendosis $\sim 10 - 20$ Gy
- Experimentelle in-vivo Evidenz für alle Bestrahlungsarten
Photonen / Elektronen / Protonen / Schwerionen

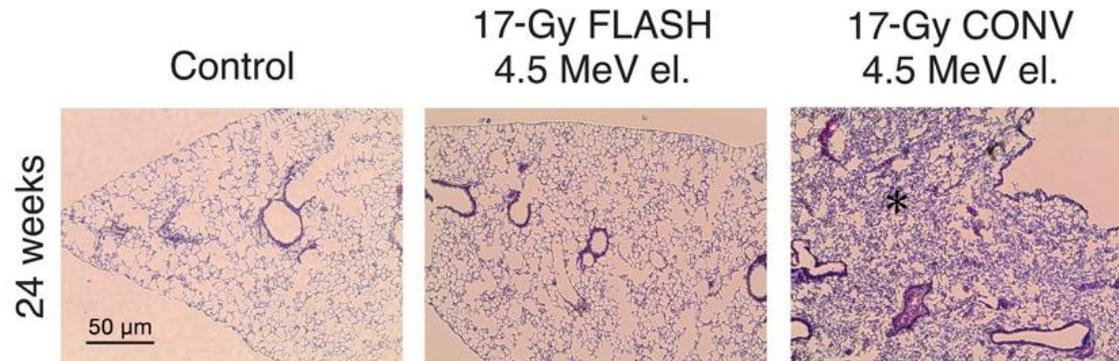
*Vozenin et al., Clin. Cancer Res. 25 (1) 2019,
10.1158/1078-0432.CCR-17-3375*



Haut eines Minischweines,
36 Wochen nach e-Bestrahlung

(Wieder-)Entdeckung des FLASH Effekts

- Bereits in den 1960 Jahren haben radiobiologische Experimente eine Dosisratenabhängigkeit gezeigt, Potential wurde allerdings nicht erkannt
- 2014 zeigen V. Favoudon et al. einen schützenden Effekt in der Lunge von Mäusen unter FLASH-Bedingungen:



Lungenfibrose nach Elektronenbestrahlung mit konventioneller (0.03 Gy/s) und FLASH (60 Gy/s) Dosisrate

Favoudon, Sci Transl Med 16;6(245):245ra93 (2014), 10.1126/scitranslmed.3008973

- Seitdem hat der FLASH-Effekt viel Aufmerksamkeit erregt, viele *in-vivo* Studien
⇒ “Die nächste Revolution in der Strahlentherapie?”
- FRPT 2024 in Rom: 600+ Teilnehmer!



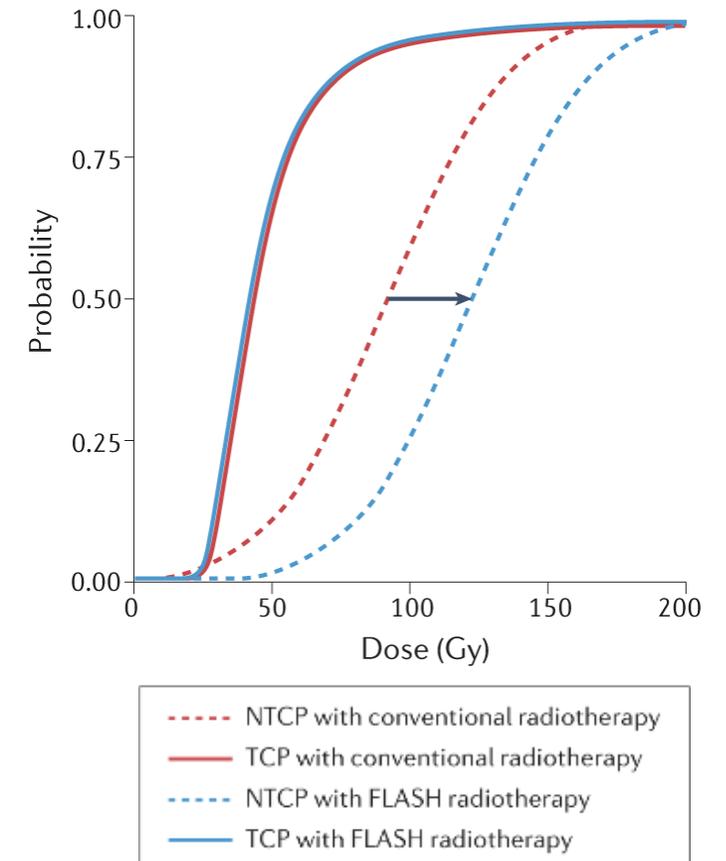
Biologischer Mechanismen des FLASH-Effekts?

FLASH ist sehr attraktiv: Erweiterung des therapeutischen Fensters!

Mehrere Hypothesen werden in Betracht gezogen:

- Reduktion der Bildung von reaktiver Sauerstoffspezies (ROS)
- Einfluss von Sauerstoff:
hypoxischer Zustand erhöht Strahlenresistenz
- Verringerung des bestrahlten Blutvolumens
schont Immunzellen (Lymphozyten)
- Geringere Entzündungsinduktion
- Oder eine Kombination von obigem?

⇒ Zugrunde liegender Mechanismus nach wie vor nicht vollständig verstanden!



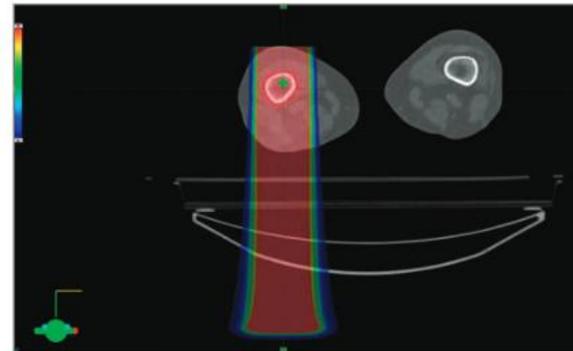
Vozenin et al., *Nat Rev Clin Oncol* 19 (2022),
doi.org/10.1038/s41571-022-00697-z

- Kutanes T-Zell-Lymphom
 - 1 Patient, 2018
 - Elektronen
 - CHUV Lausanne



*Bourhis, Radiother. Oncol. 139 (2019),
10.1016/j.radonc.2019.06.019*

- Knochenmetastasen (FAST-01 Studie)
 - 10 Patienten, 2020 - 2023
 - Protonen
 - University of Cincinnati, OH, USA



*Mascia, JAMA Oncol (2022)
10.1001/jamaoncol.2022.5843*

- Symptomatische Knochenmetastasen im Thorax (FAST-02 Studie)
 - ~10 Patienten, Protonen, 2023 -

*Daugherty, Radiat Oncol 19 (2024)
10.1001/s13014-024-02419-4*

FLASH Programm am PSI

Initiierung eines Proton FLASH Programms (2019)

- 2018: Ende klinischer Betrieb auf Gantry 1
- Erste, aber limitierte Scanning-Gantry:
 - Nur 1-d Scanning (2. Scanrichtung mit Patiententisch → langsames Scanning)
 - Änderung Protonenenergie lokal in der Nozzle (schnell, aber Strahlaufstreuung → Spotgrösse)



- Kontrollsysteme, Dosimetrie und Sicherheitssysteme: vollständige Eigenentwicklung, Expertise (und Experten!) noch vorhanden
- Separater Zugang zum Behandlungsraum (Abtrennung vom klinischen Betrieb)
- Zu jener Zeit kaum Erfahrung mit Protonen FLASH, meisten Experimente mit Elektronen

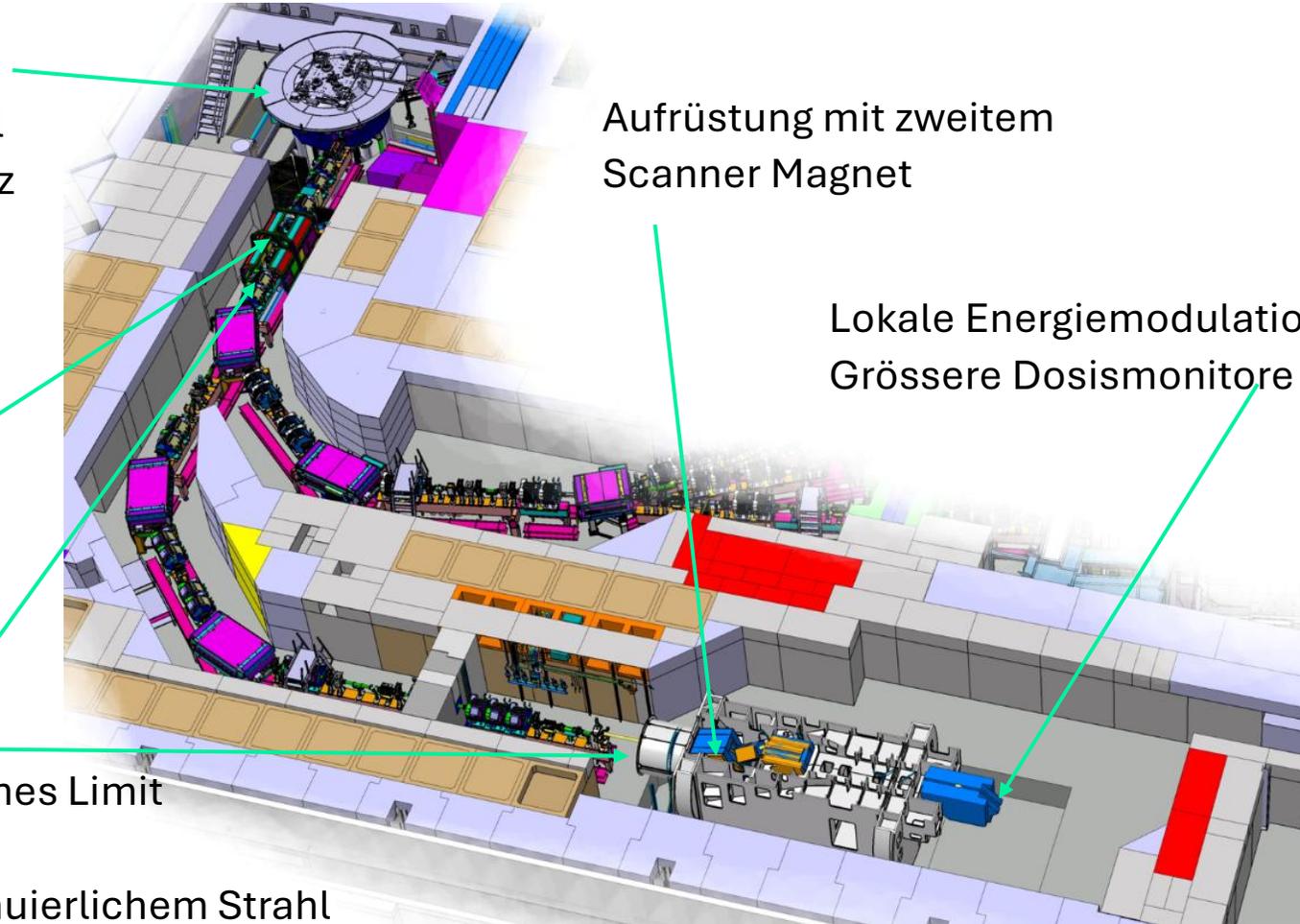
⇒ Einmalige Gelegenheit 2019 ein Protonen FLASH Programm zu starten

Modifikationen / Upgrade für Gantry 1

Zyklotron,
quasi-kontinuierlicher Strahl
700+ nA Strahlstrom, 72 MHz

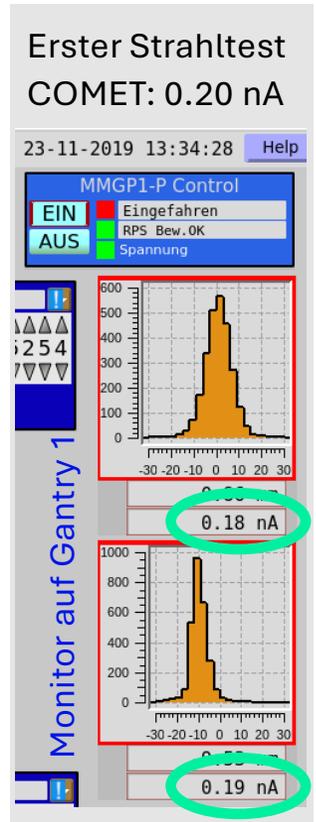
Keine Energiemodulation,
keine Strahlverluste

Ladungsintegralsystem
mit unverändertem stündliches Limit
1 nA \rightarrow 1000 nA
 \Rightarrow Interlock nach 3.6s kontinuierlichem Strahl
Behörden (BAG) sehr unterstützend



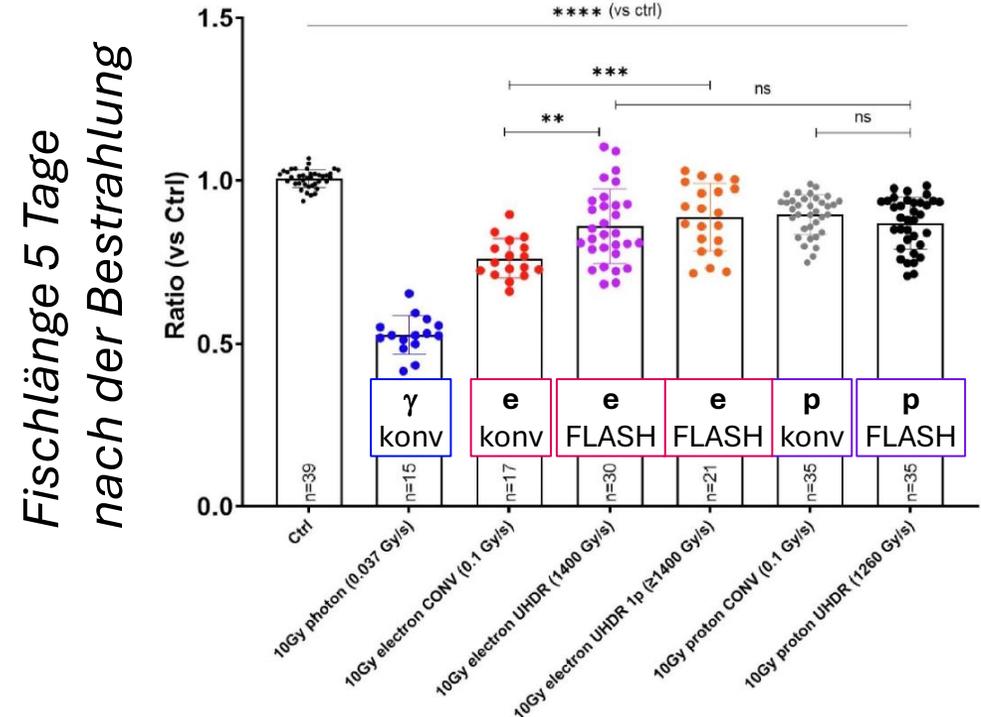
Aufrüstung mit zweitem
Scanner Magnet

Lokale Energiemodulation
Grössere Dosismonitore



Erste in-vivo Experimente: Zebrafisch Embryonen

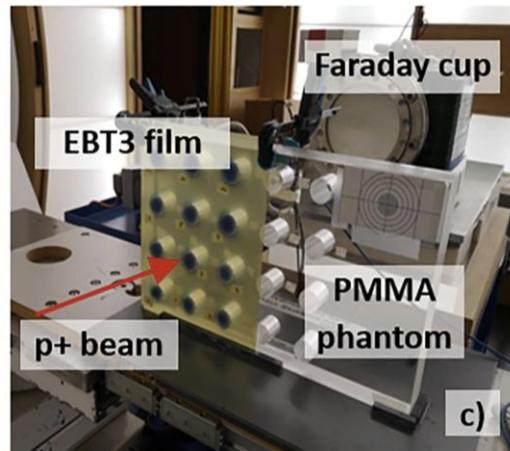
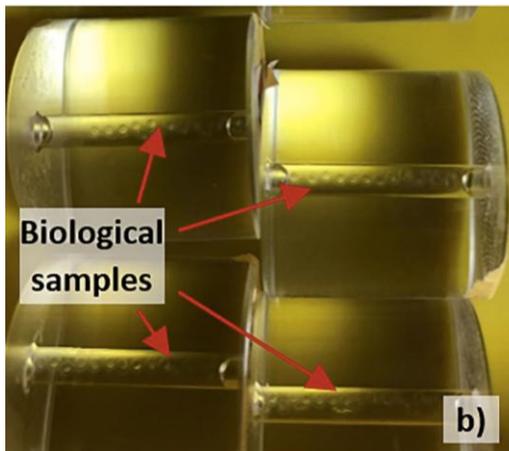
- Zebrafisch: Schnell reagierendes in-vivo Modell
- Fischeier, bestrahlt mit 9 / 10 / 11 Gy
- Kleine Objekte, gut fokussierter Strahl
→ hohe Dosisraten:
(FLASH 1260 Gy/s, konventionell 0.1 Gy/s)
- Zusammenarbeit mit unserem Strahlenbiologie-Partner vom CHUV (Lausanne)



Protonenergebnisse im Vergleich zu Photonen und Elektronen (bestrahlt am CHUV)

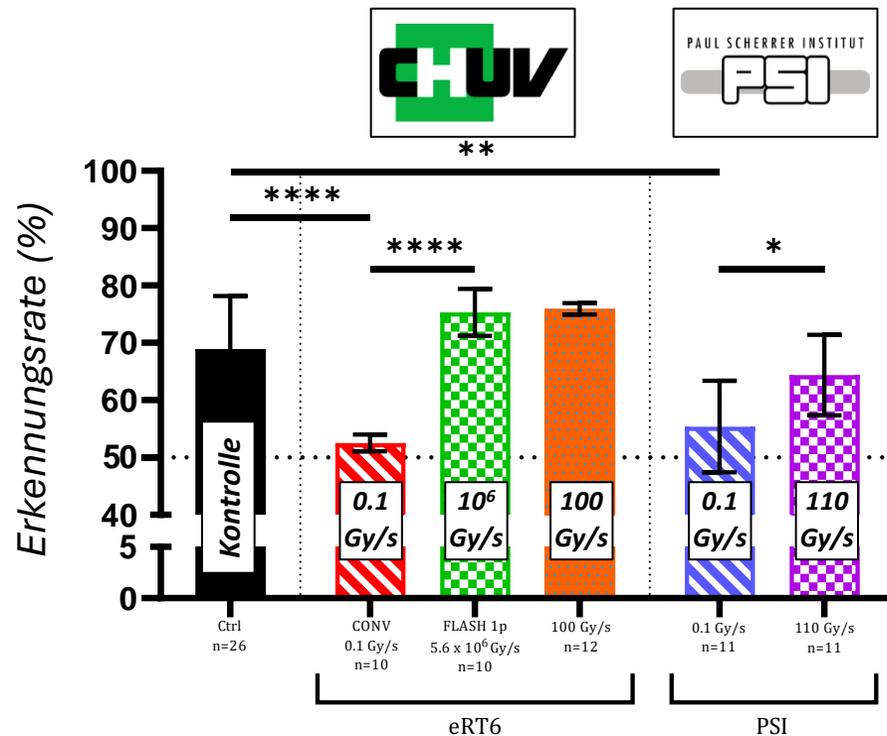
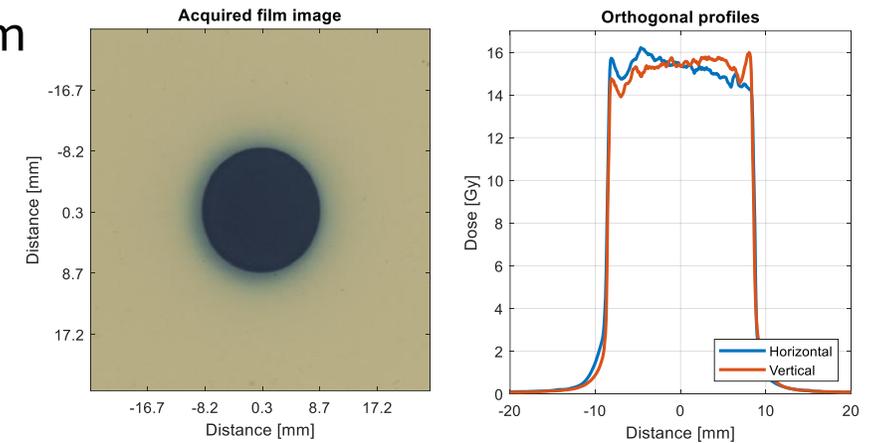
- Konventionell vs. FLASH Protonen:
klein Effekt auf Wachstum und Überleben!

Kacem et al., *Rad. Onc.*, 175 (2022), 197-202
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.07.011>



Proton FLASH im Mausmodell

- Vollhirnbestrahlung, aufgestreuter Strahl, Kollimator Ø17mm
- Erkennung neuer Objekte nach 2/6/9 Monaten post-Rad
- 10 Gy, konventionell (0.1 Gy/s) und FLASH (110 Gy/s)
- Schon-Effekt (Elektronen und Protonen) nach 2 Monaten:



Almeida et al., *Radiother. Oncol.* 190 (2024),
[10.1016/j.radonc.2023.109953](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109953)

Randomisierte Protonen FLASH Studie mit Katzen «FEATHER»

Hintergrund FEATHER Studie: Spontanes orales Plattenepithelkarzinom der Katze

Orales Plattenepithelkarzinom (PEK) bei der Katze

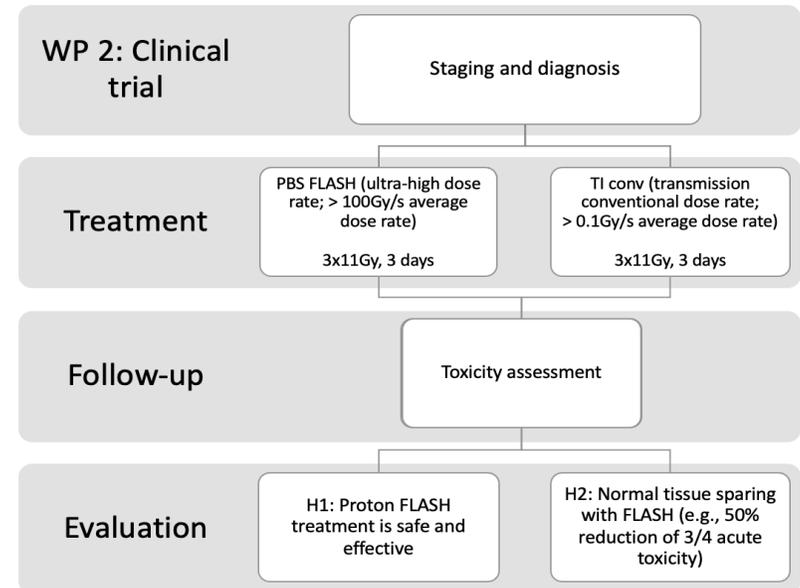
- Auftreten: überall im Mund, einschließlich Zunge, oberes und unteres Zahnfleisch, Mundboden, Gaumen und Wangenschleimhaut
- Tier hat Schmerzen, frisst nicht mehr richtig
- Speichelt oder blutet sogar aus Maul
- Chirurgische Entfernung meist nicht möglich, Strahlentherapie als Behandlungsoption
- Ohne Bestrahlung schlechte Prognose (wenige Wochen)
Mit Strahlentherapie einige Monate (bis ein Jahr)



*Giuliano, Biology 11 (2022),
doi.org/10.3390/biology11010054*

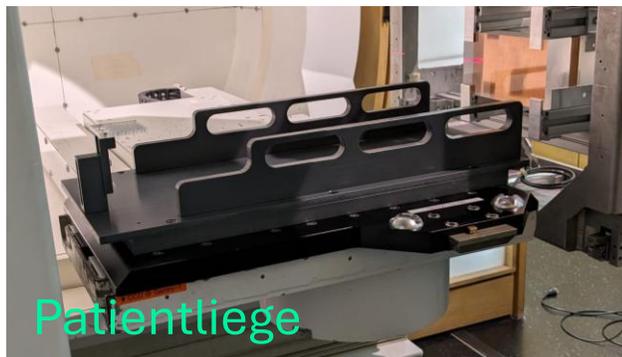
Ziel: Vergleich zwischen FLASH und konventioneller Dosisrate bei Protonenbestrahlung

- Spontane orale PEK der Katze
- Randomisiert in zwei Arme: konventionell / FLASH Dosisrate
- Hypothesen:
 1. Proton FLASH ist sicher und wirksam
 2. FLASH halbiert hochgradige Nebenwirkungen
- Endpunkte:
 - Lokale Tumorkontrolle
 - Akute Nebenwirkungen und FLASH-Schonung [Schleimhäute, Haut, Risikoorgane (Auge, ...)]
- Patientenkohorte: 39 Hauskatzen, erwartete Laufzeit der Studie: 4 Jahre
- Zusammenarbeit mit Kleintierklinik, Vetsuisse-Fakultät, Uni ZH (Lead: Prof. C. Rohrer Bley)

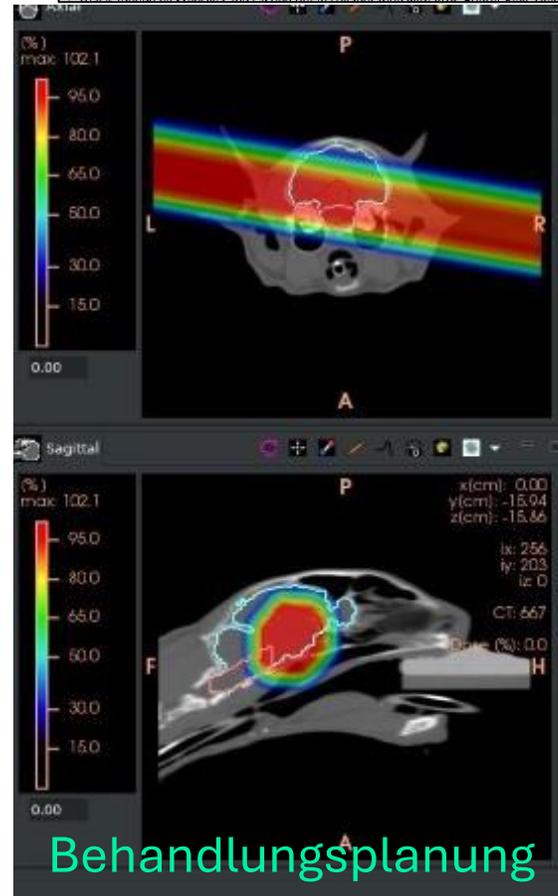
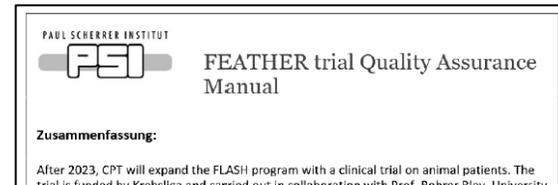


Vorbereitung und Entwicklung für die Studie

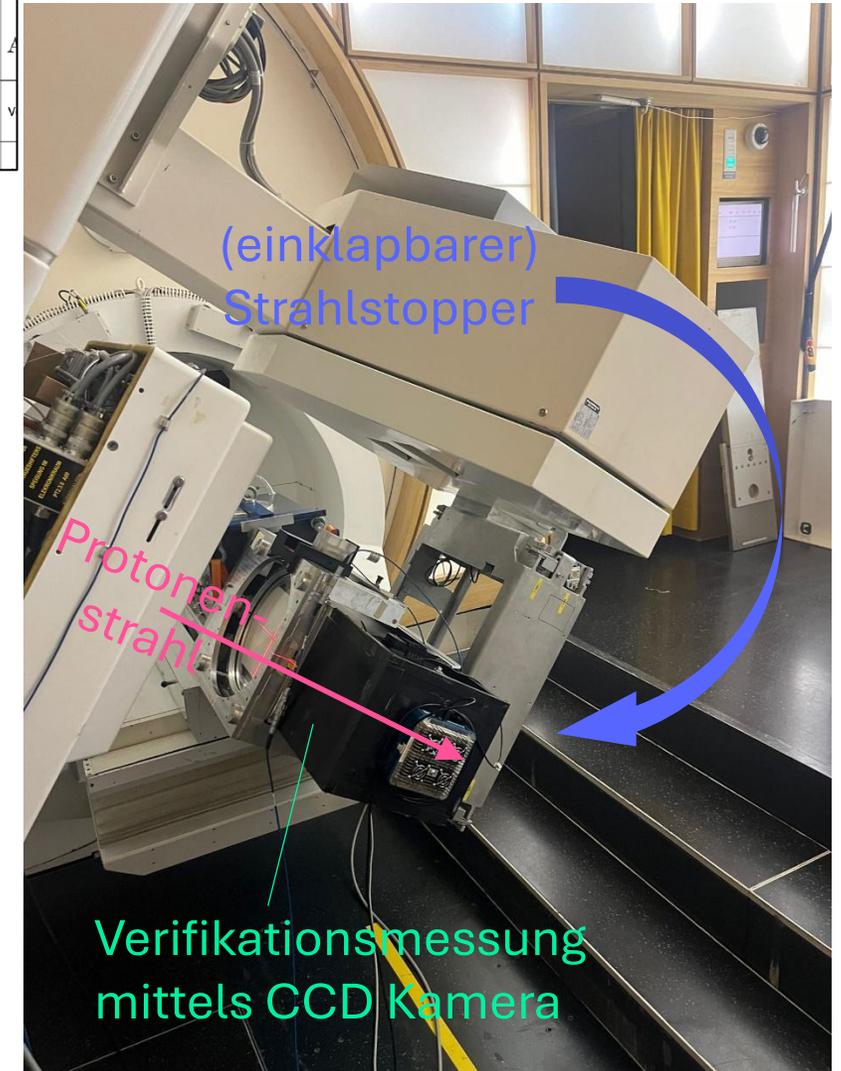
- Protokollen / Sicherheitsaspekte
- Behandlungsplanung / TPS
- Positionierung / Liege
- Qualitätssicherungsverfahren
- Verifikationsmessungen
- Etablierung Zusammenarbeit Vetsuisse-Fakultät



Patientenliege



Behandlungsplanung



(einklappbarer) Strahlstopper

Protonenstrahl

Verifikationsmessung mittels CCD Kamera

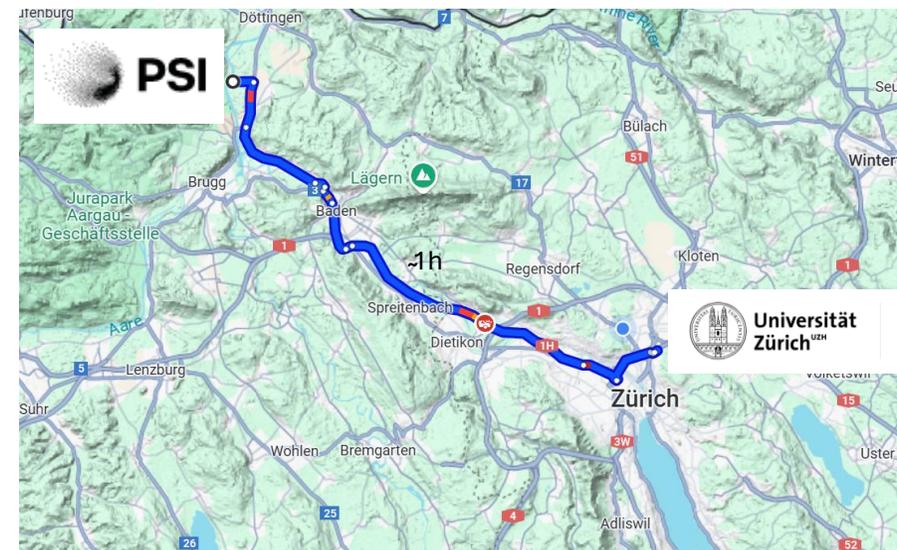
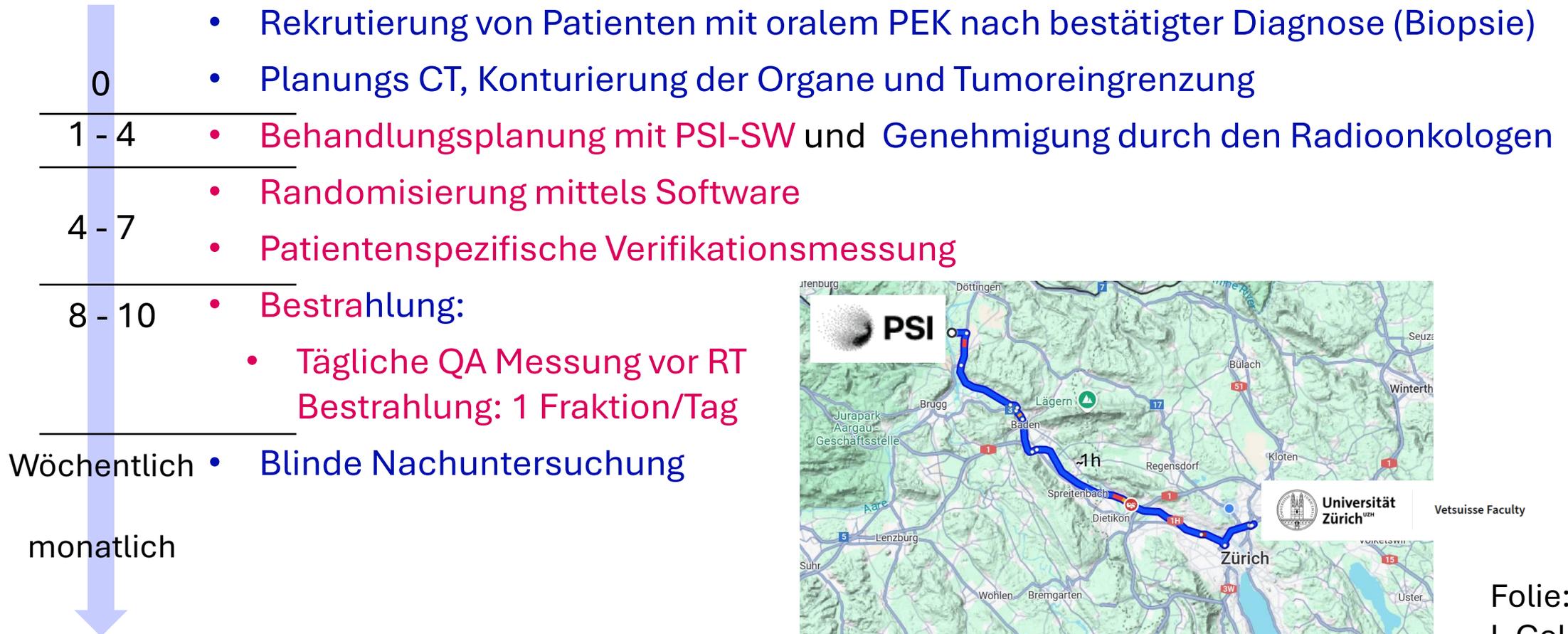
Behandlungsablauf und Zusammenarbeit

Kleintierklinik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich

Paul Scherrer Institute (PSI)



Tage nach CT



Folie:
I. Colizzi

Vorbereitung

- Magensonde zum Sicherstellen einer ausreichenden Ernährung
- Midazolam vor der RT
- Narkoseeinleitung mit Alfaxan (kein Sauerstoffzugabe)
- Während der RT:
Überwachung mit einem Pulsoximeter und Kapnograph



Positionierung

- Keine Bildgebung auf Gantry 1 vorhanden
- Alignierung mittels Laserfadenzug
- Fixierung mittels Beissblock (Rücken- oder Bauchlage)
- Beissblock ermöglicht eine reproduzierbare Positionierung



Behandlungsablauf

- Betreuung, Anästhesie durch 2 Tierärzte Vetsuisse
- Dauer Bestrahlung ~1 min oder < 1s (bleibt geheim)
- Start im May 2024, bisher 6 Patienten
- Keine schwereren akuten Nebenwirkungen (Haarausfall)
- Gute Rückbildung des Tumors, allerdings Tumorprogression nach wenigen Monaten



Zusammenfassung und Ausblick

- Bisherige Rekrutierung lässt ~10 Patienten/Jahr erwarten
- Einige Tiere konnten nicht für die Studie berücksichtigt werden:
 - Tumorerkrankung zu weit fortgeschritten (Metastasen)
 - Tumore zu gross für Scanbereich Gantry 1
10 x 2.7 cm² (ursprünglich nur 1-d Scanning)
- Bestrahlung aus technischer Sicht anspruchsvoll und aufwändig, bisher jedoch ohne Schwierigkeiten
- Für belastbare Aussage zur Studie braucht noch weitere Daten
- Langfristig Umstieg auf Gantry 2:
 - grösserer Scanbereich
 - Höhere Scanning-Leistung
- Übertragung klinische Anwendung FLASH Effekt noch lang und herausfordernd

