

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Frederik Wenz)

Prospektive Evaluierung eines ultraschallbasierten Monitoringsystems
bei bildgeführter stereotaktischer Körperbestrahlung von
Oberbauchorganen in Atemanhalt

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Lena Hiltrud Vogel

aus
Fulda
2018

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referentin: PD Dr. med. (Univ. Debrecen) Dr. rer. nat. Judit Boda-Heggemann

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG.....	3
2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN	6
2.1 Oligometastasierung.....	6
2.1.1 Lebermetastasen.....	8
2.1.2 Sonstige abdominelle Metastasen.....	12
2.2 Das Hepatozelluläre Karzinom	12
2.3 Stereotaktische Körperbestrahlung bei primären und sekundären Lebertumoren.....	15
2.4 Grundlagen der Strahlentherapie	16
2.4.1 Physikalisch-technische und strahlenbiologische Grundlagen	16
2.4.2 Aspekte der Bestrahlungsplanung.....	17
2.4.3 Bestrahlungstechniken	19
2.5 Radiotherapie atembeweglicher Tumoren.....	21
2.5.1 Physiologische Atembewegungen der Leber.....	21
2.5.2 Techniken zur Struktur-/ Bewegungsdetektion	22
2.5.3 Strategien zum Bewegungsmanagement.....	25
3 PATIENTEN, MATERIALIEN UND METHODEN.....	29
3.1 Patientenkollektiv.....	29
3.2 Materialien und Methoden	30
3.2.1 Ultraschallbasiertes Monitoring mit Clarity Anticosti	31
3.2.2 Ablauf der Bestrahlung	32
3.2.3 Ermittlung der Diaphragmaposition im Cone-Beam-CT.....	38
3.2.4 Verarbeitung der Ultraschall- und Oberflächendaten und Anpassung der Datensätze	46
3.2.5 Statistische Analyse.....	48

4	ERGEBNISSE	51
4.1	Durchführbarkeit der stereotaktischen Körperbestrahlung in wiederholtem Atemanhalt mit Clarity Anticosti	51
4.2	Ermittlung der Diaphragmaposition im Cone-Beam-CT	54
4.3	Auswertung nach Kenngrößen und Restbewegung	59
4.4	Vergleich der Ultraschalldaten mit den Diaphragmadaten.....	63
4.4.1	Pearson's Correlation Coefficient und Konkordanz	64
4.4.2	Patientenbeispiele	66
4.4.3	Visueller Vergleich	75
4.5	Vergleich der Ultraschall- und Diaphragmadaten mit den Oberflächendaten	76
4.6	Rotationsanalyse	82
5	DISKUSSION	84
5.1	Einsatz von Ultraschall in der Strahlentherapie	84
5.2	Ermittlung der Diaphragmaposition im CBCT	85
5.3	Restbewegung während Atemanhalt.....	87
5.4	Vergleich der Ultraschall-, Diaphragma- und Oberflächendaten.....	88
6	ZUSAMMENFASSUNG	90
7	LITERATURVERZEICHNIS	92
7.1	Zitierte Literatur	92
7.2	Eigene Publikationen.....	106
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	109
9	TABELLENVERZEICHNIS	113
10	TABELLARISCHER ANHANG	115
11	LEBENS LAUF	120
12	DANKSAGUNG	121

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAPM	American Association of Physicists in Medicine
AP	Anterior-Posterior
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
BB	Ball-Bearing Phantom
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer (Klassifikation)
BH	Breath-Hold (Atemanhalt)
CBCT	Cone-Beam Computertomographie
CCW	Counter Clockwise (gegen den Uhrzeigersinn)
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume (klinisches Zielvolumen)
CW	Clockwise (im Uhrzeigersinn)
D95	Verschreibungsdosis, die 95 % des PTVs abdeckt
DD	Diaphragm Dome (Diaphragmakuppe)
DEBIRI	Drug Eluting Bead, Irinotecan (Form der TACE)
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DIBH	Deep Inspiration Breath-Hold (tiefer, inspiratorischer Atemanhalt)
DFS	Disease Free Survival (krankheitsfreies Überleben)
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
Dmax	Maximale Verschreibungsdosis
EPID	Electronic Portal Imaging Device
FFF	Flattening Filter Free (ohne Ausgleichsfilter)
GTV	Gross Tumor Volume (makroskopisches Tumolvolumen)
Gy	Gray
HAI	Hepatisch Arterielle Infusion
HCC	Hepatocellular Carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom)
HIFU	Highly-Focused Ultrasound (Hochintensiver fokussierter Ultraschall)
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT	Image Guided RadioTherapy (bildgeführte Strahlentherapie)
IMAT	Intensity Modulated Arc Therapy (Intensitätsmodulierte Volumentherapie)
IMRT	Intensity Modulated RadioTherapy (Intensitätsmodulierte Strahlentherapie)
IRE	Irreversible Elektroporation
ITV	Internal Target Volumen (internes Zielvolumen)
KRK	Kolorektales Karzinom
kV	Kilovolt
LC	Local Control (lokale Kontrolle)
Linac	Linear Accelerator (Linearbeschleuniger)
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
LP	Local Progression (lokale Progression)

LR	Links-Rechts Local Recurrence (Lokalrezidiv)
MLC	Multi Leaf Collimator (Multilamellenkollimator)
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
MWA	Mikrowellenablation
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OAR	Organs At Risk (Risikoorgane bzw. Strukturen)
OF	Oberfläche
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
POI	Point Of Interest
PRV	Planning organ at Risk Volume (Planungsvolumen der Risikoorgane)
PTV	Planning Target Volume (Planungszielvolumen)
RFA	Radiofrequenzablation
RVR	Remaining Volume at Risk (verbleibendes Risikovolumen)
SBRT	Stereotactic Body RadioTherapy (stereotaktische Körperbestrahlung)
SI	Superior-Inferior
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
Sv	Sievert
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TD	Toleranzdosis
TV	Treated Volume (behandeltes Volumen)
TNM	Tumor, Nodus, Metastase (Klassifikation)
TTP	Time To Progression (Zeit bis zur Progression)
TTLP	Time To Liver Progression (Zeit bis zur Progression in der Leber)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (internationale Krebsorganisation)
ÜR	Überlebensrate
US	Ultraschall
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy (Volumenmodulierte Strahlentherapie)
XVI	X-ray Volume Imaging (CBCT der Firma Elekta)

1 EINLEITUNG

Tumorerkrankungen sind nach den kardiovaskulären Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland, dabei sterben 90 % der Tumorpatienten aufgrund von Metastasen.¹⁶⁵ In der Leber sind Metastasen die häufigsten bösartigen Tumoren, zweithäufigster Tumor ist das Leberkarzinom (Hepatocellular Carcinoma, HCC).⁸⁵ Neben der Leber können andere Organe des Abdomens wie z.B. Nebenniere, Lymphknoten und Milz metastatisch befallen sein.

In der Vergangenheit ging man davon aus, dass jede Metastasierung systemisch erfolgt und behandelte entsprechend mit einer systemischen Therapie. Mittlerweile wird vermutet, dass das Vorkommen von Metastasen bei Tumorpatienten unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Statt einer systemischen Metastasierung können bei einem Patienten wenige einzelne (oligo) Metastasen vorliegen, bei denen die Möglichkeit eines Therapieerfolgs durch eine aggressive lokale Behandlung besteht. Dieses Konzept der Oligometastasierung, erstmals 1995 von Hellman und Weichselbaum definiert, hat seitdem die Art und Weise, wie Malignome therapiert werden, verändert.⁶⁹ Ralph Weichselbaum erhielt für diesen Beitrag vor Kurzem den David A. Karnofsky Memorial Award.⁷⁴ Die Therapie von Oligometastasen erfolgt durch eine chirurgische Resektion oder, falls diese nicht durchführbar ist, durch lokal ablativen Techniken. Diese lokal ablativen Techniken wurden in den letzten Jahren für verschiedene Tumorentitäten evaluiert und weiterentwickelt, allerdings liegt für alle bislang nur geringe Evidenz vor.^{68,}
¹⁵³ Ein der Oligometastasierung ähnliches Konzept ist die Oligoprogression, bei der eine systemische Metastasierung mit vielen auf die Therapie ansprechenden Metastasen und wenigen (oligo) progredienten Metastasen vorliegt. Zur Behandlung solcher oligoproredienter Metastasen kann unter anderem eine lokale Therapie in Kombination mit der bisherigen Systemtherapie erfolgen.³⁵

Eine strahlentherapeutische Technik, die u.a. zur lokal ablativen Therapie von Oligometastasen bzw. oligoproredienten Metastasen verwendet werden kann, ist die Stereotaktische Körperbestrahlung (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT). Sie hat sich als effektive, nicht-invasive Alternative zur Resektion bei primären und sekundären Lebertumoren erwiesen.¹¹⁹ Bei der SBRT wird hochdosierte Strahlung auf den Tumor appliziert. Um den Tumor dabei ausreichend zu behandeln und gleichzeitig gesundes Gewebe zu schonen, wird eine hohe Präzision bei der Strahlenapplikation benötigt. Daher gibt es vor und während der Bestrahlung verschiedene Komponenten,

die alle zu einer möglichst sicheren Strahlentherapie beitragen: Bildgebung im Rahmen der IGRT (Image-Guided RadioTherapy), intensitätsmodulierte Bestrahlungspläne mit Hilfe der VMAT-Technik (Volumetric Modulated Arc Therapy) und verschiedene Möglichkeiten zur Detektion und Kompensation von Tumorbewegungen. Bei Tumoren, die physiologisch viel in Bewegung sind, gestaltet sich eine Bestrahlung schwieriger als bei statischen Tumoren. Dies trifft vor allem für Tumore zu, die sich atemabhängig bewegen, z.B. in Leber oder Lunge.¹⁶⁰

Die Bewegungen von Tumoren in Leber oder Lunge während der Bestrahlung können gegenüber der freien Atmung relativ einfach durch Atemanhalt (Breath-hold, BH) in tiefer Inspiration (Deep Inspiration Breath-hold, DIBH) kompensiert werden.²³ Eine zuverlässige, wiederholte Durchführung des Atemanhalts kann unter Hinzunahme eines Spirometers wie z.B. des ABC (Active Breathing Coordinator; Elekta AB, Stockholm, Schweden) erreicht werden.^{27, 117, 134} Die intrafraktionelle (während einer Fraktion) und interfraktionelle (zwischen Fraktionen) Reproduzierbarkeit des ABCs wird in der Literatur anhand von fluoroskopischen Messungen mit 1,7 mm und 3,7 mm angegeben.²³ Neuste Daten zeigen, dass während langer DIBHs möglicherweise eine Restbewegung vorhanden ist, die nur durch intrafraktionelle, dauerhafte Überwachung detektiert werden kann.⁹⁹ Ein solches 4D-Monitoring in Echtzeit von Oberbauchtumoren kann z.B. mit röntgenbasiertem Tracking implantierter Marker durchgeführt werden, allerdings ist die Implantation von Markern invasiv und birgt das Risiko von Komplikationen.^{135, 166} Im Gegensatz dazu ist Ultraschall (US) eine nicht-invasive, weichteil-basierte Alternative, die zu keiner zusätzlichen Strahlenbelastung führt.^{80, 155} Es gibt vielversprechende nicht-kommerzielle Ultraschallsysteme, die jedoch bisher nur an Phantomen getestet wurden.^{80, 155, 162} Zur klinischen Etablierung von ultraschallbasiertem Monitoring während der Bestrahlung existieren in der Literatur nur wenige Daten. Für die Bestrahlung der Prostata wurde Clarity Autoscan (Elekta AB, Stockholm, Schweden) klinisch etabliert.¹⁰² Eine modifizierte Version dieses Systems wurde zur Detektion von Pankreasbewegungen mit der Pfortader als Surrogatstruktur verwendet.^{115, 129} Mit dem gleichen System wurde Tracking an einem 4D Phantom und im Abdomen gesunder Probanden mit einer geschätzten Genauigkeit von 1,1 mm durchgeführt.¹⁶² Bei Patienten mit Leber-SBRT wurde es unter zeitgleicher Verwendung des ABC-Systems ebenfalls bereits erfolgreich eingesetzt.^{14, 127} Eine weitere Möglichkeit des intrafraktionellen Monitorings ist die Oberflächendetektion, die allerdings nicht direkt die in-

ternen Bewegungen abbildet, sondern externe Veränderungen der Patientenoberfläche registriert.³³ Eine einfache Variante der Oberflächendetektion kann mittels eines externen Markers auf der Haut, der per Infrarot detektiert wird, durchgeführt werden. Der Einsatz eines solchen Straymarkers (Elekta AB, Stockholm, Schweden) zeitgleich zu ultraschallbasiertem Monitoring in Echtzeit wurde bereits an gesunden Probanden getestet.¹⁶²

Ziel dieser Arbeit ist, nach Phantom- und Probandenstudien, die klinische Evaluation eines ultraschallbasierten 4D Monitoringsystems bei Patienten, deren Oberbauchorgane unter Verwendung des ABC-Systems in wiederholtem DIBH in bildgeführter SBRT-Technik bestrahlt wurden.¹⁶² In dieser Dissertationsschrift werden dazu zunächst die theoretischen Grundlagen zu den bestrahlten Tumorentitäten, der Strahlentherapie allgemein und Optionen im Umgang mit atemabhängig beweglichen Tumoren erläutert. Anschließend folgt die Darstellung der durchgeführten klinischen Studie, in der das Ultraschallsystem in die Routine der Patientenbestrahlung integriert wurde. Dabei wurde zeitgleich zum Monitoring mit dem Ultraschallsystem während des vor jeder Bestrahlungssitzung durchgeführten Cone-Beam-CTs (CBCT) die Oberfläche durch einen Straymarker detektiert und die Position der Diaphragmakuppe in den CBCT-Projektionen bestimmt. Im Rahmen der Auswertung sollten die Restbewegungen der Ultraschall-, Diaphragmakuppen- und Oberflächendaten während eines Atemanhalts ermittelt und der Verlauf der Bewegungen der Zielstruktur im Ultraschall und der Diaphragmakuppe bzw. im Ultraschall und der Oberfläche verglichen werden. Das Hauptaugenmerk dabei lag darauf, in den CBCT-Projektionen offline (= nach der Bestrahlungssitzung) die Bewegung der Diaphragmakuppe (Diaphragm Dome, DD) in kraniokaudaler Richtung zu bestimmen, was der größten Komponente der Atembewegung entspricht.

2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1 Oligometastasierung

Der Begriff der Oligometastasierung beschreibt ein 1995 von Hellman und Weichselbaum erstmals beschriebenes Intermediärstadium zwischen lokal beschränkten und systemisch vielfach verteilten metastasierten Tumoren (siehe Abbildung 1).⁶⁹ In diesem Stadium liegt eine limitierte Anzahl von Metastasen vor, generell spricht man von fünf oder weniger Metastasen in bis zu drei verschiedenen Organen, obwohl diese Definition sowie die klinischen und biologischen Hintergründe immer noch diskutiert werden und gegebenenfalls adaptiert werden können.¹⁴⁴ Oligometastasen können zu verschiedenen Zeitpunkten auftreten; entweder gleichzeitig zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors (synchron) oder nach einem gewissen Zeitintervall (metachron), wobei eine metachrone Metastasierung eine bessere Prognose hat.⁹

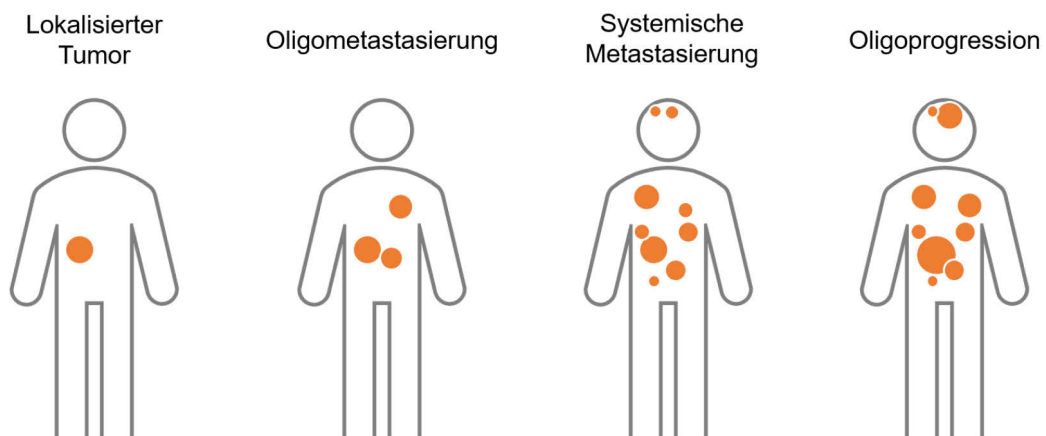


Abbildung 1: Einteilung von soliden Tumorerkrankungen nach Auftreten. Nach Hellman, Weichselbaum, 1995.⁶⁹

Im Gegensatz zu systemisch streuenden Tumoren, die eine systemische Therapie notwendig machen, besteht bei oligometastasierten Tumoren die Möglichkeit die einzelnen Metastasen aggressiv lokal zu behandeln. Wenn bei einem Patienten alle bekannten Metastasen lokal behandelt werden können ist die Verhinderung einer weiteren Progression und sogar eine eventuelle Chance auf Heilung möglich.

In der Vergangenheit wurden Oligometastasen primär chirurgisch reseziert.¹³² In den letzten Jahren wurden chirurgische Ansätze und alternative Technologien weiterent-

wickelt, sodass z.B. die SBRT mittlerweile eine in vielen Kliniken etablierte non-invasive Alternative zur chirurgischen Therapie ist.¹⁰¹ Neben den Technologien an sich hat auch die Fallzahl der lokalen Therapien von einzelnen Metastasen im letzten Jahrzehnt stark zugenommen, sodass mittlerweile z.B. Resektionen von Lungenmetastasen 15 bis 50 % des Arbeitsanteils von Thoraxchirurgen in Europa darstellen.¹⁷⁵

Für verschiedene Tumorentitäten existieren immer mehr klinische Daten, die bei einer aggressiven Lokalthherapie von Oligometastasen ein verlängertes progressionsfreies Überleben und ein verbessertes Gesamtüberleben zeigen.

Patienten mit oligometastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) wiesen in einer Phase-II-Studie von Gomez et al. ein verlängertes progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) vor, wenn sie zusätzlich zur Chemotherapie eine lokale Therapie erhalten hatten.⁵⁷ Für Patienten mit metastasiertem Prostata-Karzinom zeigte sich in zwei retrospektiven und einer prospektiven Studie bei lokaler Therapie ein verlängertes progressionsfreies bzw. androgentherapiefreies Überleben, weitere Daten werden aktuell in einer randomisierten Phase-II-Studie gesammelt.^{63, 130, 142, 176} Von zwei weiteren Arbeitsgruppen konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (KRK) eine aggressive lokale Therapie das Langzeitüberleben verlängern kann.^{92, 147} Bei Patienten mit Brustkrebs beobachteten Trovo et al. in einer prospektiven Phase-II-Studie nach radikaler Strahlentherapie aller Metastasen ein um 53% verlängertes 2-Jahres-PFS ohne schwere Nebenwirkungen.¹⁷⁷

Vom Stadium der Oligometastasierung ist das Stadium der Oligoprogression zu unterscheiden, bei dem statt wenigen Metastasen viele Metastasen vorliegen, von denen (vermutlich durch eine aktivierende Mutation) einige unter Systemtherapie progredient sind. Solche oligoproredienten Metastasen können durch einen Wechsel der systemischen Therapie, eine Fortführung der bisherigen systemischen Therapie im Fall von minimal progredienten Metastasen oder die Kombination der bisherigen Systemtherapie mit einer lokalen Therapie behandelt werden.³⁵ Es wird angenommen, dass die Prognose von Patienten mit einer Oligoprogression gegenüber Patienten mit einer Oligometastasierung verschlechtert ist.⁵⁹

2.1.1 Lebermetastasen

Metastasen sind die häufigsten malignen Lebertumoren.⁸⁵ Über 35 % aller Patienten mit malignen soliden Tumoren entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Lebermetastasen.⁶² Am häufigsten metastasieren Bronchialkarzinome in die Leber, seltener in abnehmender Häufigkeit Kolon- und Rektumkarzinome, Pankreaskarzinome, Mammakarzinome und Magenkarzinome.¹⁶¹ Die Leber ist der Hauptmetastasierungsort bei Patienten mit gastrointestinalen Primärtumoren.⁷² Ca. 35 % aller Patienten mit kolorektalen Karzinomen haben zum Zeitpunkt der Tumordiagnose synchrone Lebermetastasen, bei 20 % der Patienten im UICC (Union Internationale Contre le Cancer) Stadium II oder III entwickeln sich nach der Erstdiagnose metachron Lebermetastasen.¹²² Die mittlere Überlebenszeit liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ohne Resektion je nach Tumorentität zwischen 4 und 8 Monaten. Lebermetastasen sind in westlichen Ländern der zweithäufigste Grund für tumorbedingte Todesfälle.^{116, 161} Nach chirurgischer Resektion ist eine 5-Jahres-Überlebensrate von 64 % möglich.¹⁴³

Die Therapieoptionen bei Patienten mit Lebermetastasen sind bisher in der Subgruppe, die ein kolorektales Karzinom als Primarius hat, am besten untersucht.⁶² Sind in diesen Fällen die Metastasen resektabel und liegen zudem prognostisch günstige Kriterien vor, so soll laut S3-Leitlinie die primäre Metastasenresektion ohne neoadjuvante Therapie durchgeführt werden.¹⁵³ Für eine adjuvante/ additive Chemotherapie nach Metastasenresektion konnte bis jetzt kein Vorteil belegt werden.^{125, 170} Bei primärer Irresektabilität soll laut Leitlinie zunächst eine systemische Therapie erfolgen. Zusätzlich oder alternativ können ebenfalls lokal ablativ Verfahren eingesetzt werden, wie z.B. verschiedene Techniken der Thermoablation (Radiofrequenzablation, RFA; Mikrowellenablation, MWA; Kryoablation; irreversible Elektroporation, IRE; Laserinduzierte Thermoablation, LITT), Brachytherapie oder SBRT. Für lokoregionäre Verfahren der Radioembolisation (Selektive interne Radiotherapie, SIRT) und Chemoembolisation (Transarterielle Chemoembolisation, TACE) liegt nur eine Empfehlung für eine SIRT bei disseminierten kolorektalen Lebermetastasen und mangelnden anderen Therapieoptionen vor. Generell ist jedoch die Evidenz zu all diesen Verfahren meist begrenzt, es fehlen große prospektiv randomisierte Studien.¹⁵³ Eine Chance auf Heilung besteht bisher nur durch die vollständige chirurgische Resektion von Lebermetastasen, die allerdings nur bei 15-20 % aller Patienten möglich ist.¹⁸⁰

Im Folgenden werden die lokal ablativen und lokoregionären Therapieoptionen bei Lebermetastasen genauer betrachtet, ein vergleichender Überblick befindet sich in Tabelle 1. Die SBRT als Therapieoption wird in Kapitel 2.3 behandelt.

Tabelle 1: Lokal ablativ und lokoregionäre Therapieoptionen bei Lebermetastasen im Vergleich zur chirurgischen Resektion. J = Jahre, M = Monate, ÜR = Überlebensrate, LR = Lokalrezidiv, LP = lokale Progression, OS = Gesamtüberleben, PFS = progressionsfreies Überleben, LC = lokale Kontrolle, TTLP = Zeit bis zur Progression in der Leber.

Therapieoption	Funktionsweise	Invasivität	Ergebnisse
Chirurgische Resektion	Operative Entfernung der Metastasen	Vollnarkose, offene/ laparoskopische Operation ¹³⁹	5-J-ÜR 30 % ¹⁶³ 5-J-ÜR 71 %, LR 5 % ⁴ LR 7,4 % ¹⁷²
RFA	Hochfrequenter Wechselstrom (200-500 kHz) → Ionenbewegung → Hitze → Gewebszerstörung ¹⁸⁰	Ggf. Vollnarkose, Elektrode im Behandlungsgebiet ^{55, 180}	5J-ÜR 24-33 % ⁵⁵ 5J-ÜR 43,1 %, LR 16 % ¹⁴⁷ LR 14,5 % ¹⁷²
MWA	Mikrowellen (900-2450 MHz) → H ₂ O-Moleküle in Schwingung → Hitze → Gewebszerstörung ¹⁸⁰	Ggf. Vollnarkose, Elektrode im Behandlungsgebiet ^{180, 192}	OS 11M, PFS 5M ¹⁹² 3J-ÜR 14 % ¹⁵⁸ 4J-ÜR 57,6 %, LR 7,9 % ¹⁰⁰
Kryoablation	Flüssiger Stickstoff → Vereisung → Gewebszerstörung ⁴⁵	Ggf. Vollnarkose, Gefrier-sonde im Behandlungsgebiet ^{105, 188}	2J-ÜR 71,9 % ¹⁰⁴ 1,8J-LR 9,4- 11,1 % ¹⁰⁵
IRE	Elektr. Hochspannungsfeld → viele Löcher in Zellmembran → Zelltod ⁴⁵	Vollnarkose, Elektrode im Behandlungsgebiet ¹²³	6M-LR 47,8 % ⁵⁴ 12M-LC 74,8 % ¹²³
LITT	Laserenergie (Photonen) → Hitze → Gewebszerstörung ¹⁸⁰	Ggf. Vollnarkose, Lichtwellenleiter im Behandlungsgebiet ^{50, 180}	3J-ÜR 23-56 % ⁵⁰ 5J-ÜR 37 %, 6M-LR 1,2-4,4 % ¹⁸¹
Brachytherapie	¹⁹² Iridium-Strahlenquelle in Tumorgewebe → intrakorporale Bestrahlung ¹⁵³	Ggf. Vollnarkose, Katheter in Behandlungsgebiet ⁶⁷	OS 23,4M, LR 25,1 % ¹⁴⁵ LP 12,9% ³⁸ OS 18M ³⁸
SIRT	Radioaktiv beladene Partikel in Leberarterien → intrakorporale Bestrahlung ¹⁷⁴	Lokalanästhesie, Mikrokatheter in Arterie ¹²⁶	OS 10M, TTLP 5,5M ⁷⁰ OS 12,6M, 2J-ÜR 19,6 % ⁴⁰
TACE	Embolisierende Substanzen + Chemotherapeutika in Leberarterien → Ischämie + Chemotoxizität ¹¹⁶	Lokalanästhesie, Mikrokatheter in Arterie ¹¹⁶	OS 16,8M, PFS 8,1M ²
SBRT	Präzise, perkutane Tumorbestrahlung mit hoher Bestrahlungsdosis ⁶⁰	-	OS 20,8M, 3J-LC 60 % ⁹³ 2J-LC 65 % ¹⁶⁷ OS 24M, 2J-ÜR 64 % ⁵

Thermoablation

Unter den lokal ablativen Verfahren liegt für eine Thermoablation die höchste Evidenz vor.¹⁵³ Bei der RFA und der MWA werden extrem hohe Temperaturen ($> 60^{\circ}\text{C}$) genutzt um neoplastisches Gewebe zu zerstören, bei der Kryoablation Kälte durch flüssiges Nitrogen. Die Anwendung der IRE erzeugt durch ein Hochspannungsfeld viele Löcher in der Zellmembran, die zum Zelltod führen.⁴⁵ Bei der LITT wird Laserenergie über Lichtwellenleiter in die Metastasen eingebracht, sodass durch die Absorption ausgestrahlter Photonen Wärme entsteht. Bei allen hyperthermen Ablationsverfahren ist die Anwendung größenbeschränkt, die maximale Tumorgröße beträgt 4-5 cm.¹⁸⁰

Nach Anwendung der RFA konnte laut Gillams et al. eine 5-Jahres-Überlebensrate von 24-33 % erreicht werden, bei Ruers et al. zeigte sich in einer prospektiven randomisierten Vergleichsstudie nach 8 Jahren ein signifikanter Überlebensvorteil durch die Kombination von Chemotherapie mit Resektion und RFA im Gegensatz zu alleiniger Chemotherapie, dabei traten nach RFA in 9 von 56 Patienten Lokalrezidive auf.^{55, 147} Die MWA ist der RFA in Sicherheit und Effektivität ebenbürtig und kann analog eingesetzt werden.⁷⁷ Die Kryoablation zeigt im Vergleich mit der RFA eine ähnliche Mortalitätsrate und einen nicht signifikanten Unterschied hinsichtlich der lokalen Tumorprogression, birgt jedoch ein höheres Risiko für Nebenwirkungen.¹⁹¹ Für eine IRE oder eine LITT zur Therapie von Lebermetastasen bei KRK kann außerhalb von klinischen Studien keine Empfehlung ausgesprochen werden, da prospektiv kontrollierte Studien fehlen.¹⁵³

Brachytherapie

Im Gegensatz zur SBRT erfolgt bei der Brachytherapie eine invasive Bestrahlung durch eine ¹⁹²Iridium-Strahlenquelle, die durch einen Applikator unter computertomographischer (CT) oder magnetresonanztomographischer (MRT) Kontrolle im Tumorgewebe platziert wird.¹⁵³ Die Brachytherapie scheint nicht nur bei kleinen, sondern auch bei sehr großen Läsionen zu einer verlässlichen Tumorkontrolle zu führen. In einer Studie konnte nach Anwendung der Brachytherapie bei Lebermetastasen mit bis zu 15 cm Größe und einer Minimaldosis von 20 Gy eine lokale Kontrolle (Local Control, LC) von $> 90\%$ und ein medianes Überleben von bis zu 23,4 Monaten ab Eingriff erzielt werden.^{67, 145}

Radioembolisation

Bei der SIRT werden radioaktiv beladene Partikel in die Leberarterien infundiert und der Tumor somit intrakorporal bestrahlt.¹⁷⁴ Die Kombination der SIRT mit einer Chemotherapie hat in einer Phase-III-Studie von Hendlitz et al. im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie zu einer verbesserten Ansprechrate und einer längeren Zeit bis zu Tumorprogression in der Leber (Time To Liver Progression, TTLP; 5,5 vs. 2,1 Monate) geführt.⁷⁰ Bei der Datenzusammenführung der Studien FOXFIRE, SIRFLOX und FOXFIRE-Global mit insgesamt ca. 1100 Patienten konnte für die Kombination Chemotherapie plus Radioembolisation keine Verbesserung des OS gegenüber der Chemotherapie alleine beobachtet werden.¹⁸⁴ In der S3-Leitlinie zum KRK wird eine SIRT zur Behandlung von disseminierten Lebermetastasen bei mangelnden gleichwertigen Therapieoptionen empfohlen.¹⁵³

Transarterielle Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) wird minimal-invasiv mit Hilfe eines Katheters durchgeführt, durch den embolisierende Substanzen und Chemotherapeutika in die Leberarterien appliziert werden. Bei dem Therapieansatz der hepatisch intraarteriellen Chemotherapie (Hepatisch Arterielle Infusion, HAI) wird im Gegensatz dazu alleinig ein Chemotherapeutikum appliziert. Diese Methode hat in der Vergangenheit im Gegensatz zur TACE keinen großen Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt und relativ viele technische Schwierigkeiten bereitet.¹¹⁶ Unter den verschiedenen Formen der TACE hat vor allem der Ansatz mit Irinotecan-beladenen Partikeln (Drug-Eluting Bead Irinotecan, DEBIRI) beachtliches Potenzial.¹¹¹ Ein systematischer Review von Akinwande et al. über die Sicherheit und Effektivität von DEBIRI hat 13 Studien untersucht und eine durchschnittliche progressionsfreie Zeit von 8,1 Monaten und ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 16,8 Monaten ergeben.²

Für non-kolorektale Lebermetastasen liegen wesentlich weniger Studien und Handlungsempfehlungen als für Metastasen kolorektalen Ursprungs vor. Page et al. haben in einem Review vorhandene Daten zur chirurgischen Resektion non-kolorektaler Metastasen analysiert und kommen zu dem Schluss, dass Patienten mit solchen Läsionen angemessene Kandidaten für eine Resektion sein können.¹³¹ Für metastatische Sarkome, Melanome, Mamma-Karzinome und neuroendokrine Tumoren haben sich minimal-invasive transarterielle Therapieansätze und Ablationstechniken als sichere

palliative Therapieoptionen erwiesen, die zu einer Symptomkontrolle und sogar zu einem verlängerten Überleben führen können.³

2.1.2 Sonstige abdominelle Metastasen

Neben Tumormetastasen in der Leber können im Abdomen seltener andere Organe von Metastasen befallen werden, unter anderem auch Nebenniere, Lymphknoten und Milz. Metastasen der Nebenniere haben in absteigender Häufigkeit ein Karzinom der Mamma, der Lunge, der Niere, des Magens, des Pankreas, des Ovars oder des Kolons als Primärtumor. Zur Therapie stehen je nach klinischer Situation Chemotherapie, Resektion und lokal ablativ Verfahren zur Verfügung.⁷⁹ Bei einer Größe von bis zu 6 cm haben Resektionen zu einem verlängerten Überleben geführt.^{169, 200} Die SBRT wird von Ippolito et al. in ihrem Review trotz fehlender prospektiver Studien als eine effektive Alternative für Patienten, bei denen keine chirurgische Resektion möglich ist, bewertet.⁷⁹ In einer Analyse von 17 Patienten mit Nebennierenmetastasen, die hypofraktioniert oder konventionell bestrahlt wurden, zeigte sich bei Buergy et al. eine Symptomverbesserung aller symptomatischer Patienten und ein medianes Gesamtüberleben von 11,4 Monaten.³²

Der Ursprung von Milzmetastasen liegt u.a. in Mamma- und Bronchialkarzinomen, malignen Melanomen, kolorektalen Karzinomen und Ovarialkarzinomen, wobei Ovarialkarzinome die häufigste Ursache für solitäre Milzmetastasen darstellen.¹⁶¹ In beiden Organen treten Metastasen meist spät im Rahmen von disseminierten Tumorleiden auf, die häufig erst bei Autopsien entdeckt werden.^{90, 95} Zu Häufigkeit und Therapieoptionen bei Milzmetastasen liegen sehr wenige Studien vor. Nur für Metastasen, die ein Ovarialkarzinom zum Ursprung haben, wird eine chirurgische Therapie empfohlen. Wenn jedoch Metastasen anderer Primarien resektabel sind und eine komplette Tumorfreiheit erreicht werden kann, sollte auch hier eine chirurgische Therapie durchgeführt werden.¹⁵² Darüber hinaus sind neue minimal-invasive Techniken wie die Thermoablation für die Therapie von Milzmetastasen vielversprechend.⁴⁷

2.2 Das Hepatozelluläre Karzinom

Die Häufigkeit des Hepatozellulären Karzinoms (Hepatocellular Carcinoma, HCC) ist in Europa und den USA zunehmend, besonders betroffen sind Menschen im 5.-6. Lebensjahrzehnt. Die Inzidenz beträgt ca. 5/100.000 Einwohner pro Jahr, Männer erkranken dreimal häufiger als Frauen. In > 90 % wird ein HCC durch eine Leberzirrhose

verursacht, am häufigsten liegen dieser eine chronische Hepatitis B oder C zugrunde.⁷¹

Histologisch werden fünf Subtypen des HCCs unterschieden: der trabekuläre, der pseudoglanduläre, der szirrhöse und der solide Typ sowie das fibrolamelläre HCC als Sonderform, die mit einer besseren Prognose assoziiert ist. Das HCC wächst häufig multifokal intrahepatisch, metastasiert erst spät lymphogen und hämatogen insbesondere in Lunge und Knochen, seltener in das Gehirn. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind bei 30 % der Patienten bereits Fernmetastasen vorhanden.⁶²

Für das HCC gibt es laut der deutschen Leitlinie von Greten et al. zwei relevante Klassifikationen, zum einen die deskriptive TNM-Klassifikation und zum anderen die für die Prognose relevante Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) Klassifikation, die zudem maßgeblich die klinische Therapieentscheidung beeinflusst.⁵⁸

Zur Therapie stehen abhängig von der BCLC-Klassifikation verschiedene kurative und palliative Verfahren zur Verfügung, eine Übersicht über mögliche Therapieoptionen findet sich in Tabelle 2. In kurativer Intention kann eine chirurgische Resektion, eine Leber-Transplantation oder eine lokale Tumorablation erfolgen. Unter den verschiedenen Technologien zur Tumorablation stellt die RFA in Deutschland die Standardmethode dar, ist weder eine RFA noch eine Resektion möglich, kann laut Leitlinie eine perkutane Ethanolinjektion (PEI) erfolgen.⁵⁸ Dabei werden an mehreren Tagen unter Ultraschallkontrolle perkutane Ethanolinjektionen verabreicht, die durch Dehydratation, Nekrose und kleine Thrombosen zur Tumorschämie führen.¹⁸⁵ Weitere lokal ablativierende Verfahren wie die SBRT, MWA, HIFU (Highly-Focused Ultrasound, Hochintensiver fokussierter Ultraschall) und IRE werden in der deutschen Leitlinie aktuell nicht empfohlen, sollten jedoch laut Donadon et al. aufgrund vielversprechender Ergebnisse in Studien in Betracht gezogen werden.⁴⁶ In palliativer Intention kann eine TACE, eine Chemotherapie mit Sorafenib, eine symptomatische Therapie, eine SIRT oder eine SBRT erfolgen, wobei die letzten zwei Verfahren von Greten und Mitarbeitern nicht empfohlen werden.^{58, 154} Der aktuelle Stand der Forschung der SBRT bei HCC wird im Kapitel 2.3 besprochen.

Die Prognose des HCCs ist von dem Stadium der kausalen Lebererkrankung und der Radikalität der Tumorentfernung abhängig, bei einem palliativen Therapieansatz beträgt die mediane Überlebenszeit 6-12 Monate.⁷¹

Tabelle 2: Lokal ablative und lokoregionäre Therapieoptionen des hepatozellulären Karzinoms im Vergleich zu chirurgischer Resektion und Leber-Transplantation. J = Jahre, M = Monate, ÜR = Überlebensrate, RR = Rezidivrate, OS = Gesamtüberleben, DFS = krankheitsfreies Überleben, LR = Lokalrezidiv, LP = lokale Progression, TTP = Zeit bis zur Progression, LC = lokale Kontrolle.

<i>Therapieoption</i>	<i>Funktionsweise</i>	<i>Invasivität</i>	<i>Ergebnisse</i>
<i>Chirurgische Resektion</i>	Operative Entfernung des hepatozellulären Karzinoms	Vollnarkose, offene/ laparoskopische Operation ¹⁹⁸	5-J-ÜR 50-70 %, 5-J-RR 70 % ¹⁰⁶ 5-J-ÜR 54,6 %, OS 40,9M ³⁶ 4-J-DFS 56-62 % ¹⁹⁸
<i>Leber-Transplantation</i>	Operative Transplantation einer Spenderleber	Vollnarkose, offene Operation	5-J-ÜR 70 %, RR < 15 % ¹⁰⁶ 5-J-ÜR 72-75 % ¹⁹⁴ 5-J-ÜR 66-72 %, 5-J-DFS 68 % ⁴⁸
<i>RFA</i>	Hochfrequenter Wechselstrom (200-500 kHz) → Ionenbewegung → Hitze → Gewebszerstörung ⁴¹	Ggf. Vollnarkose, Elektrode im Behandlungsgebiet ⁵²	5-J-ÜR 48 %, medianes OS 57M ⁹⁸ 55-M-ÜR 40,9 %, LR 17,5 % ⁵²
<i>PEI</i>	perkutane Ethanolinjektionen in mehreren Sitzungen → Dehydratation, Nekrose und kleine Thrombosen → Gewebszerstörung ^{159, 185}	Ggf. Vollnarkose, perkutane Injektionen ^{159, 185}	5-J-ÜR 49 %, 5-J-ÜR 18,2 % ¹⁵⁹ 5-J-ÜR 32-59 %, LR 33-43 % ⁹⁷
<i>MWA</i>	Mikrowellen (900-2450 MHz) → H ₂ O-Moleküle in Schwingung → Hitze → Gewebszerstörung ⁵¹	Ggf. Vollnarkose, Elektrode im Behandlungsgebiet ⁴¹	5-J-ÜR 73,1 % ⁹⁶ 5-J-ÜR 52 %, 5-J-DFS 18 % ¹⁵⁷ LP 25,8 % ⁷⁵
<i>HIFU</i>	Gezielt gebündelte Schallwellen → Hitze → Gewebszerstörung ⁴¹	Vollnarkose oder Regionalanästhesie ¹⁹⁰	18-M-ÜR 35,3 % ¹⁹⁰ 3-J-ÜR 69,8 %, 3-J-DFS 18,5 % ³⁴ 2-J-ÜR 30,9 % ¹⁰³
<i>IRE</i>	Elektr. Hochspannungsfeld → viele Löcher in Zellmembran → Zelltod ⁴¹	Vollnarkose, Elektrode im Behandlungsgebiet ¹²³	medianes OS 26M ¹²⁴ LR 35-50 % ⁴⁶
<i>SIRT</i>	Radioaktiv beladene Partikel in Leberarterien → intrakorporale Bestrahlung ¹⁵⁰	Lokalanästhesie, Mikrokatheter in Arterie ¹²⁶	medianes OS 16M ⁷³ TTP 7,9M ¹⁴⁹ OS 19,5M, TTP 12,2M ¹³⁶
<i>TACE</i>	Embolisierende Substanzen + Chemotherapeutika in Leberarterien → Ischämie + Chemotoxizität ¹⁷⁸	Lokalanästhesie, Mikrokatheter in Arterie ¹¹²	3-J-ÜR 29 % ¹⁰⁷ 3-J-ÜR 33 % ¹¹² 5-J-ÜR 16 % ⁷⁸ 5-J-ÜR 19±16 % ¹¹⁴
<i>SBRT</i>	Präzise, perkutane Tumorbestrahlung mit hoher Bestrahlungsdosis ⁶⁰	-	2-J-ÜR 34,9 %, 2-J-LC 91 % ¹⁵¹ 3-J-ÜR 83,8 %, 3-J-LC 97 % ⁸³ 1-J-LC 77 % ⁵⁶

2.3 Stereotaktische Körperbestrahlung bei primären und sekundären Lebertumoren

Die stereotaktische Körperbestrahlung (SBRT) ist eine perkutane Bestrahlungsmethode, bei der in einer oder mehreren Behandlungssitzungen (Fraktionen) eine hohe Bestrahlungsdosis präzise auf eine extrakranielle Zielstruktur appliziert wird.⁶⁰ In den vergangenen Jahren hat sie sich als effektive, nicht-invasive Therapieoption bei der Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren erwiesen.¹¹⁹ Gleichzeitig führt die SBRT der Leber zu keinen schweren Nebenwirkungen und hat insgesamt keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.^{91, 120}

SBRT bei Lebermetastasen

Die SBRT hat bei der Therapie von Lebermetastasen nach einem bzw. drei Jahren eine lokale Kontrolle von 78 % bzw. 60 % gezeigt.⁹³ In einer Mannheimer Studie konnte eine 6-Monats-LC-Rate von 92 % und eine 2-Jahres-LC-Rate von 57 % erreicht werden.¹⁶ Eine multiinstitutionelle Auswertung der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) Arbeitsgruppe Stereotaxie, die 474 Patienten umfasst, konnte ein medianes Gesamtüberleben von 24 Monaten und eine 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensrate von 77 % bzw. 64 % beobachten.⁵

Im direkten Vergleich mit der RFA hat sich bei Stintzing et al. für die SBRT eine bessere lokale Kontrolle (1- / 2-Jahres-LC SBRT 85 % / 65 % vs. RFA 80 % / 61 %) und ein signifikant längeres krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival, DFS) ergeben.¹⁶⁷ Unterstützt werden diese Daten durch eine Auswertung von Jackson et al., bei der die SBRT für Tumoren < 2 cm eine mit der RFA vergleichbare lokale Kontrolle und für Tumoren ≥ 2 cm eine der RFA überlegene lokale Kontrolle zeigt.⁸¹

Im Vergleich mit der MWA scheint die SBRT laut Franzese et al. vor allem für Läsionen mit einem Durchmesser > 30 mm überlegen zu sein.⁵³

Insgesamt ist die SBRT eine sichere, mit wenigen Nebenwirkungen verbundene Therapieoption zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen.³⁷

SBRT bei HCC

Unter Anwendung von SBRT bei Patienten mit HCC hat sich in einer Studie von Gkika et al. nach einem Jahr eine lokale Kontrolle von 77 % gezeigt.⁵⁶ Die Arbeitsgruppe um Jeong hat bei SBRT in atemgesteuerter VMAT-Technik nach 3 Jahren eine Überlebensrate von 83,8 % und eine lokale Kontrolle von 97 % beobachtet.⁸³

Im Gegensatz zur RFA erwies sich die SBRT in einer retrospektiven Analyse von Wahl et al. vor allem bei Tumoren > 2 cm als die Therapieoption, die bei geringen Nebenwirkungen ein längeres progressionsfreies Überleben bewirkte.¹⁸²

Sapir et al. haben die SBRT mit der TACE retrospektiv verglichen und 1- / 2-Jahres-LC von 97,4 % / 83,8 % bzw. 47 % / 23 % ermittelt, wobei kein Unterschied bzgl. des Gesamtüberlebens festgestellt wurde.¹⁵¹ Die Kombination von TACE und SBRT führte bei einer Forschungsgruppe in Korea zu einem PFS von 86,7 %, während das PFS der Standardtherapie (Sorafenib) bei 34,4 % lag.⁴² Weitere prospektiv randomisierte Daten zum Vergleich von SBRT und TACE bei HCC werden im Rahmen der laufenden multizentrischen TRENDY Studie erwartet.⁶⁴

2.4 Grundlagen der Strahlentherapie

2.4.1 Physikalisch-technische und strahlenbiologische Grundlagen

Die perkutane Strahlentherapie wird zum Großteil mit Hilfe von Linearbeschleunigern (Linear Accelerator, Linac) durchgeführt, die Gewebe mit Photonen oder Elektronen bestrahlen. Daneben existieren andere, seltenere Beschleunigeranlagen, die weitere Strahlenarten wie z.B. Protonen, Neutronen oder Schwerionen verwenden.

Grundsätzlich wird bei der Strahlentherapie Energie an biologisches Gewebe übertragen. Das physikalische Maß für diese Energieabgabe ist die Energiedosis, die aus dem Quotienten von absorbierter Strahlungsenergie und Masse des aufnehmenden Materials gebildet wird. Die SI-Einheit für die Energiedosis wird in Gray (Gy) angegeben. Gewichtet man die Energiedosis abhängig von der Strahlenart mit einem Bewertungsfaktor q , erhält man die Äquivalenzdosis mit der SI-Einheit Sievert (Sv), die die unterschiedliche biologische Wirksamkeit der einzelnen Strahlenarten berücksichtigt.¹⁸³

Trifft ionisierende Strahlung auf Gewebe, führt sie zu direkten oder indirekten Veränderungen an verschiedenen Molekülen wie z.B. DNA, Enzyme oder Membranbestandteile. Dadurch werden entzündliche Prozesse ausgelöst, der Metabolismus geschädigt und Mutationen der DNA hervorgerufen. Um einen Tumorpatienten durch Bestrahlung heilen zu können, müssen alle Stammzellen vernichtet werden, da sonst ein Lokalrezidiv oder Metastasen entstehen. Dabei muss zwischen einer hohen Dosis, die für eine hohe Tumorkontrollwahrscheinlichkeit benötigt wird, und einer niedrigeren Dosis, die ein geringeres Risiko für schwere Nebenwirkungen hat, abgewogen werden. Durch

eine Fraktionierung der Bestrahlung in mehrere Sitzungen kann insgesamt eine höhere Dosis mit einer höheren Tumorkontrolle appliziert werden, da in den Pausen zwischen den Fraktionen das gesunde Gewebe Zeit zur Regeneration hat.¹⁸³

2.4.2 Aspekte der Bestrahlungsplanung

Das ICRU-Verschreibungskonzept

Die Bestrahlung eines Tumors muss sorgfältig geplant werden, um mit großer Sicherheit alle Tumorzellen zu zerstören und möglichst viel gesundes Gewebe zu schonen. Eine wichtige Rolle spielen dabei Zielvolumina, zu deren Definition es Empfehlungen von der „International Commission on Radiation Units and Measurements“ (ICRU) gibt, die international als Standard anerkannt werden und bisher in den ICRU-Reports 50, 62, 71, 78 und 83 beschrieben und überarbeitet wurden. Die aktuelle Novellierung dieses ICRU-Verschreibungskonzepts bildet der ICRU-Report 91 aus dem Jahr 2014 (siehe Abbildung 2)¹. Im Folgenden werden die strahlentherapeutischen Zielvolumina in Anlehnung an den ICRU-Report 91 erläutert.

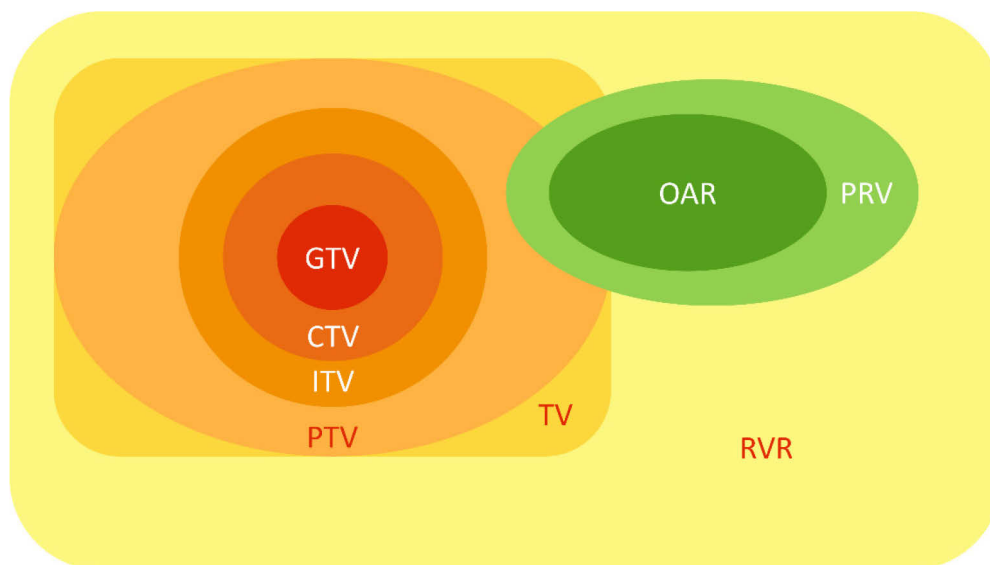


Abbildung 2: Nomenklatur strahlentherapeutischer Zielvolumina, angelehnt an den ICRU-Report 91¹. GTV = Gross Tumor Volume, CTV = Clinical Target Volume, ITV = Internal Target Volume, PTV = Planning Target Volume, TV = Treated Volume, OAR = Organs At Risk, PRV = Planning organ at Risk Volume, RVR = Remaining Volume at Risk.

Tumorvolumen (Gross Tumor Volume, GTV): Das GTV beinhaltet den mit diagnostischen Techniken ermittelbaren makroskopischen (sichtbaren) Tumor inkl. seiner Ausbreitung.

Klinisches Zielvolumen (Clinical Target Volume, CTV): Neben dem sichtbaren GTV umfasst das CTV das mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit vorliegende mikroskopische Tumorgewebe in der Nähe des GTVs. In diesem Gebiet soll die klinisch verordnete Strahlendosis wirken.

Internes Zielvolumen (Internal Target Volume, ITV): Das Interne Zielvolumen deckt über das CTV hinaus Unsicherheiten in dessen Größe, Form und Position ab, wie sie beispielsweise bei atemabhängigen Tumoren auftreten können.

Planungszielvolumen (Planning Target Volume, PTV): Durch Definition des PTVs wird sichergestellt, dass die verschriebene Dosis trotz interner und externer Unsicherheiten wie möglicher Organbewegungen oder Variationen des Setups auf das gesamte CTV appliziert wird.

Risikoorgane (Organs At Risk, OAR): Die OAR sind Organe, die im Bestrahlungsgebiet liegen und im Falle einer Bestrahlung geschädigt werden können. Sie machen dementsprechend eine Anpassung des Bestrahlungsplans notwendig.

Planungsvolumen der Risikoorgane (Planning organ at Risk Volume, PRV): Bei den OAR müssen wie beim CTV Unsicherheiten und Variationen in der Position während der Behandlung bedacht werden. Das PRV umfasst somit neben den OAR einen Sicherheitssaum, der der Entstehung von schweren Komplikationen vorbeugen soll.

Behandeltes Volumen (Treated Volume, TV): Das mit der verordneten Strahlendosis tatsächlich behandelte Volumen wird als TV bezeichnet.

Verbleibendes Risikovolumen (Remaining Volume at Risk, RVR): Das RVR ist als das in der Bildgebung sichtbare Volumen definiert, das weder im CTV noch in den OAR enthalten ist.

Zielvolumendefinition

Für die Konturierung des Zielvolumens wird bei intrahepatischen Tumoren ein kontrastmittelverstärktes diagnostisches CT verwendet. Dieses Planungs-CT kann zur präziseren Definition des GTV mit anderen Bildmodalitäten wie z.B. einem MRT fusioniert werden, wobei mögliche Deformationen der Leber beachtet werden müssen.¹ Die stereotaktische Bestrahlung erfordert eine maximal präzise Definition der Zielvolu-

mina, da die hohe applizierte Dosis außerhalb des Tumorgewebes zu schweren Nebenwirkungen anderer Organe führen kann. Zur Konturierung des PTV bei primären oder sekundären Lebertumoren erscheint ein Sicherheitssaum von 5-10 mm um das GTV bei entsprechendem Bewegungsmanagement ausreichend.^{39, 86} Bei der Konturierung muss unter anderem auf die gesunde Restleber, das Rückenmark, die Gallenblase und -wege, die Nieren und ggf. Magen und Dünndarm geachtet werden, da diese als OAR bei der Behandlung beschädigt werden können.¹¹⁸ Besondere Rücksicht ist auf die zentralen hepatobiliären Strukturen zu nehmen.^{128, 173}

Normalgewebstoleranz

Die Verschreibung einer Bestrahlungsdosis und die Bestrahlungsplanung erfordern die Kenntnis der Strahlentoleranz des Normalgewebes. Diese kann mit den so genannten Toleranzdosen (TD) 5/5 und 50/5 angegeben werden, die in 5 % bzw. 50 % der Fälle innerhalb von 5 Jahren Komplikationen hervorrufen. Für die ganze Leber wird von Pan et al. eine TD 5/5 von 30 Gy angegeben, für 2/3 und 1/3 der Leber von Dawson et al. 47 Gy bzw. 90 Gy.^{44, 133} Die Angaben beziehen sich auf konventionelle Fraktionierungen, über die Normalgewebstoleranzen von Organen bei der SBRT gibt es erst wenige Erkenntnisse. Pollom et al. schlagen für eine nicht-zirrhotische Leber mit $\geq 700 \text{ cm}^3$ gesundem Restgewebe eine Maximaldosis von 15 Gy in 3 Fraktionen oder 21 Gy in 5 Fraktionen vor.¹³⁸ Im UK Konsensus über Normalgewebstoleranzen bei SBRT wird bei einem gesunden Leberanteil von $\geq 700 \text{ cm}^3$ im Falle einer Unterteilung in 3 Fraktionen zusätzlich zu der optimalen Maximaldosis von 15 Gy eine verpflichtende Maximaldosis von 19,2 Gy angegeben. Bei einer Fraktionierung in 5 Fraktionen solle eine Durchschnittsdosis von 15,2 Gy nicht überschritten werden, wobei eine Durchschnittsdosis $< 13 \text{ Gy}$ optimal sei.⁶⁶

Neben der Restleber sollten des Weiteren die Normalgewebstoleranzen anderer Risikoorgane wie z.B. Magen oder Dünndarm mit einer Maximalpunkt-Dosis von 30 Gy über 5 Fraktionen beachtet werden.

2.4.3 Bestrahlungstechniken

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT/ IMAT/ VMAT)

Durch den Einsatz der IMRT (Intensity Modulated RadioTherapy) können sehr komplexe Dosisverteilungen erzeugt und dadurch bei einer gleichbleibenden Dosis im Zielvolumen Risikoorgane geschont werden. Das Bestrahlungsfeld wird in kleine statische

Felder aufgeteilt, die Schritt für Schritt aus verschiedenen Einstrahlrichtungen (Step-and-Shoot) oder in einer Rotationsbewegung (tomotherapeutischer Ansatz) bestrahlt werden.¹⁰⁹

Die IMAT (Intensity Modulated Arc Therapy) ist eine Weiterentwicklung der IMRT, bei der die Dosis noch konformaler und homogener auf das PTV appliziert und die Risikoorgane bei gleichbleibender Tumorkontrolle noch mehr geschont werden können. Es gibt zwei Varianten der IMAT: Helikale Tomotherapie und VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy).¹⁵⁶ Das Gerät, mit dem die helikale Tomotherapie durchgeführt werden kann, ist im Prinzip eine Fusion aus einem Linearbeschleuniger und einem helikalen CT-Gerät, mit dessen Hilfe spezifische OARs konformal geschont werden können.¹⁸⁶ VMAT ist eine „Single-Arc“-Variante der IMAT, bei der mit einer einzelnen bogenförmigen Rotation Strahlen verschiedener Intensität appliziert werden können.¹⁹⁹

Bildgesteuerte Strahlentherapie (IGRT)

Die IGRT (Image-Guided RadioTherapy) umfasst alle bildgebenden Modalitäten, die im Rahmen von Bestrahlungsplanung und -applikation zum Einsatz kommen. Es kann zwischen der Bildgebung zur Bestrahlungsplanung, zwischen Behandlungssitzungen (interfraktionär) und während einer Behandlungssitzung (intrafraktionär) unterschieden werden. Durch die dreidimensionale online (= während der Bestrahlungssitzung) IGRT können fortschrittliche Bestrahlungstechniken wie die IMRT realisiert und die klinischen Ergebnisse strahlentherapeutischer Therapien weiter verbessert werden.¹⁹

Stereotaktische Radiotherapie (SBRT)

Die SBRT ist eine Variante der perkutanen Strahlentherapie, bei der ein extrakranielles Zielvolumen in wenigen Sitzungen mit hoher Dosis präzise bestrahlt wird.⁶⁰ Aufgrund der kleineren Anzahl an Fraktionen im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie wird sie auch als hypofraktionierte Bestrahlung bezeichnet. Ein steiler Dosisgradient außerhalb des Zielvolumens schont dabei die umgebenden gesunden Strukturen. Für eine SBRT sind eine präzise Zielvolumendefinition und eine akkurate Dosisapplikation notwendig, da sonst eine höhere Toxizität und eine unvollständige Bestrahlung des Tumors Folge sein können. Moderne Verfahren wie VMAT und IGRT stellen einen möglichst exakten Bestrahlungsablauf sicher.

2.5 Radiotherapie atembeweglicher Tumoren

Mittels VMAT und IGRT werden heutzutage hohe Bestrahlungsdosen nahezu perfekt auf statische Zielstrukturen appliziert.²⁴ Um eine annähernd perfekte Strahlenapplikation für die Therapie beweglicher Zielstrukturen zu erreichen, können darüber hinaus die akkurate Darstellung der möglichen Bewegungen des Zielvolumens und eine Strategie zum Bewegungsmanagement notwendig werden. Am größten sind die Bewegungen von Tumoren, die sich in atemabhängigen Organen wie Lunge, Leber, Nieren und Nebennieren befinden.¹⁶⁰

2.5.1 Physiologische Atembewegungen der Leber

Von Patient zu Patient sind die Atembewegungen unterschiedlich, obwohl die Atmung an sich nahezu periodisch verläuft und daher relativ vorhersehbar ist. Atemmuster können sich bei einem Patienten von Fraktion zu Fraktion oder sogar während einer Fraktion verändern, sodass für einen einzelnen Patienten vor der Behandlung insgesamt kein allgemein gültiges Atemmuster angenommen werden kann.³¹

1996 fanden Balter und Mitarbeiter durch die Analyse von CT-Daten heraus, dass die Leber sich zwischen Inspiration und Expiration im Durchschnitt 17 mm in superior-inferiorer (SI) Richtung bewegt.¹¹ In einer weiteren Studie maßen sie bei verschiedenen Patienten Spannweiten der SI-Bewegungen von intrahepatischen Coils (Metallmarker) zwischen 4,9 und 30,4 mm.¹⁰

Die intrafraktionelle Bewegung von Tumoren der Leber in freier Atmung wurde von Kitamura et al. mit 9 ± 5 mm (Spannweite 2-19 mm), 4 ± 4 mm (Spannweite 1-12 mm) und 5 ± 3 mm (Spannweite 2-12 mm) nach SI, links-rechts (LR) und anterior-posterior (AP) angegeben. Dabei war die Tumorbewegung im rechten Leberlappen in LR und AP Richtung signifikant größer als die im linken Lappen. Bei Patienten mit Leberzirrhose waren nach LR und AP größere Bewegungen messbar als bei Patienten ohne Zirrhose. Patienten, die zuvor eine partielle Hepatektomie erhalten hatten, zeigten signifikant geringere Tumorbewegungen nach LR und AP als Patienten ohne OP in der Vorgeschichte.⁸⁹

2.5.2 Techniken zur Struktur-/ Bewegungsdetektion

Eine wichtige Voraussetzung, um unerwünschte Bewegungen des Zielvolumens und der Risikoorgane minimieren zu können, ist eine akkurate Darstellung dieser Bewegungen. Es gibt dazu in der Bildgebung verschiedene Strategien, die sich in direkte und indirekte Techniken einteilen lassen. **Direkte Techniken** detektieren den Tumor oder die in den Tumor implantierten Marker selbst. Zu den direkten Techniken gehören röntgenbasierte Bildgebung, elektromagnetische Systeme, MR-Bildgebung und Ultraschall. Allein die röntgenbasierte Bildgebung ist dabei mit einer zusätzlichen Strahlenbelastung verbunden. Bei **indirekten Techniken** werden externe Surrogatstrukturen oder Surrogatparameter wie Volumina oder Temperatur erfasst und im Anschluss die vermutliche Bewegung und Position des eigentlichen Ziels errechnet. Zu den indirekten Techniken zählen optische Scanningsysteme, die Spirometrie, die nasale Temperaturmessung und Druckgurte. Sie führen alle zu keiner zusätzlichen Strahlenbelastung und erlauben ein kontinuierliches Monitoring, oft werden sie aufgrund dessen als Triggersignale für Gating oder retrospektive Bildrekonstruktionen verwendet.⁶¹

Direkte Techniken

Röntgenbasierte Bildgebung

Röntgenbasierte Systeme zur Bildgebung lassen sich in planare (2D) oder volumetrische (3D) Systeme und je nach Energie in Kilovolt- (kV) oder Megavolt- (MV) Systeme einteilen.¹⁹⁵

Die konventionellen kV-Bildgebungsgeräte erzeugen zweidimensionale planare Bilder und sind an der Decke bzw. auf dem Boden oder direkt am Linearbeschleuniger montiert. Sie benötigen implantierte Marker oder anatomische Landmarken, da der Kontrast im Weichteilgewebe nicht ausreichend hoch ist.⁶¹ In manchen Systemen werden konventionelle kV-Bildgebungsgeräte in Kombination mit anderen Modalitäten zur Bewegungsverfolgung in Echtzeit genutzt.³³

Das 3D-CBCT kann als an der Gantry orthogonal angebrachtes rotierendes Röntgensystem aus vielen 2D-Projektionen einen dreidimensionalen Volumendatensatz rekonstruieren. Im Vergleich zu den planaren Bildern bietet das 3D-CBCT eine vollständigere Aussage über Veränderungen im Patienten und einen höheren Weichteilkontrast. Allerdings werden bei dem 3D-CBCT die Projektionen aus verschiedenen Phasen des

Atemzyklus gemittelt, woraus ein einzelner 3D-Scan mit teilweise verschwommenen Strukturen und Artefakten des Diaphragmas entsteht.³³

Ein Lösungsansatz zur Verbesserung der Bildqualität ist das 4D-CBCT, also ein 3D-CBCT über die Zeit, bei dem die Projektionen entsprechend der Position des Diaphragmas sortiert werden. Durch das 4D-CBCT ist es möglich, Organbewegungen in Behandlungsposition kurz vor der Bestrahlung zu akquirieren.¹⁶⁴ Eine andere CBCT-Methode, durch die eine verbesserte Bildqualität erzielt werden kann, ist das BH-CBCT, bei dem die Akquirierung ausschließlich in wiederholten Atemhalten stattfindet („breath-hold-only-CBCT“). Das CBCT kann für die Aufnahme im BH entweder automatisch z.B. über eine Response-Schnittstelle (Elekta AB, Stockholm, Schweden) oder per Hand gesteuert werden.²⁰

Das 4D-CT ist ein volumetrisches Verfahren und besteht aus vielen einzelnen 3D-Bildern, von denen jedes einen anderen Teil des Atemzyklus darstellt. Die 3D-Bilder können dem Atemzyklus entweder nach Phase oder nach Amplitude zugeordnet werden. Ein 4D-CT kann retrospektiv oder prospektiv akquiriert werden. Bei der 4D-PET/CT-Bildgebung kommt zu dem CT noch eine Positronenemissionstomographie (PET) als funktionelle Bildgebung hinzu, durch die bei einem 4D-CT vorkommende Artefakte reduziert werden können.³¹

Der Vorteil von MV-Bildgebung gegenüber kV-Bildgebung liegt darin, dass bei der MV-Bildgebung diagnostischer und therapeutischer Strahl identisch sind und sich somit das gleiche Isozentrum teilen. Ebenfalls bestehen weniger Störungen durch metallische Artefakte. Nachteile liegen bei der vergleichsweise schlechten Bildqualität und der höheren Strahlenbelastung im Vergleich mit kV-Bildgebungen. Das Electronic Portal Imaging Device (EPID) ist ein am Linac angebrachtes MV-Röntgensystem, das mittlerweile meist nur zur Qualitätskontrolle (= Überprüfung, ob kV und MV Isozentrum übereinstimmen) genutzt wird. Analog zur kV-Bildgebung gibt es ein MV-CBCT, das aus vielen EPID-Projektionen rekonstruiert wird, und ein MV-CT. Die Machbarkeit der Verwendung von MV-Bildgebung zur Bewegungsdetektion in Echtzeit wurde in der Vergangenheit demonstriert, das System wurde jedoch bis jetzt nicht klinisch implementiert.^{33, 146}

Elektromagnetische Systeme

Elektromagnetische Systeme bestehen aus implantierten Markern und einem Detektorfeld, das neben dem Patienten angebracht ist. Über elektromagnetische Strahlung

werden die Marker detektiert und kontinuierlich getrackt. Der Patient wird dabei keiner zusätzlichen Strahlenbelastung ausgesetzt. Kommerzielle elektromagnetische Systeme sind RayPilot (Micropos Medical AB, Götheburg, Schweden) und das Calypso-System (Calypso, Varian Medical Systems, Palo Alto, USA).^{33, 61}

MR-Bildgebung

Mit dem 2D-Cine-MRT, also der planaren MR-Darstellung einer Region über die Zeit, können Tumorbewegungen detektiert werden. Beim 4D-MRT werden die Bilder analog zum 4D-CT verschiedenen Abschnitten des Atemzyklus zugeordnet. Magnetresonanzbasierte Bildgebung führt bei gutem Weichteilkontrast zu keiner zusätzlichen Strahlenbelastung.³¹ Der MR-Linac, ein Linearbeschleuniger, in den ein MRT-Gerät integriert ist, mit dem der Tumor in Echtzeit verfolgt werden kann, ist in der Entwicklung und wurde bereits klinisch getestet.¹⁴⁰

Ultraschall

Die Vorteile des Ultraschalls bestehen darin, dass die Bildgebung nicht invasiv ist, zu keiner erhöhten Strahlenbelastung führt und ein guter Weichteilkontrast besteht. Ultraschallbasierte Bildgebung wurde in der Strahlentherapie bisher hauptsächlich vor der Bestrahlung eingesetzt, um vor allem bei Beckentumoren die Position zu verifizieren und ggf. zu korrigieren. Die ersten verfügbaren Systeme waren das B-Mode Acquisition and Targeting (BAT) System (Best NOMOS, One Best Drive, Pittsburgh, USA) und das SonArray-System (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA). Beide Systeme bestehen aus einem zweidimensionalen Ultraschallkopf, dessen Position im Verhältnis zum Linac bestimmt werden kann. Das erste Ultraschallsystem, mit dem intrafraktionell Strukturen in Echtzeit erfasst werden konnten, war das Clarity Autoscan System (Elekta AB, Stockholm, Schweden).¹⁸⁷

Indirekte Techniken

Optische Scanningsysteme

Optische Lösungen detektieren Variationen der Körperoberfläche, es gibt drei unterschiedliche Prinzipien. Zum einen können reflektierende Marker auf der Patientenoberfläche angebracht und ihre Position von einer Kamera erfasst werden. Zum anderen gibt es laserbasierte Systeme, die direkt die Oberfläche in den relevanten Regionen

messen. Die dritte Technik ist die Stereophotogrammetrie, bei der die Projektion eines bestimmten Musters (z.B. Streifen) auf den Patienten geworfen und jede Änderung des Projektionsbildes registriert wird.⁶¹ Beispiele für optische Scanningsysteme sind AlignRT (Vision RT, London, Vereinigtes Königreich), Catalyst (C-Rad AB, Uppsala, Schweden) und ExacTrac (BrainLab AG, München, Deutschland). Sie sind alle auf die Detektion der Bewegungen externer Strukturen bzw. der Körperoberfläche limitiert, die nicht immer mit den Bewegungen interner Strukturen korrelieren. Die Verbesserung dieser Korrelation ist die größte Herausforderung bei der Entwicklung optischer Systeme.³³

Spirometrie

Ein Spirometer misst Luftströme und kann somit die Atembewegungen eines Patienten erfassen und darstellen. Indirekt werden dabei auch die Bewegungen der atemabhängigen Organe überwacht.¹⁸⁹ Beispiele für Spirometer sind der Active Breathing Coordinator (ABC, Elekta AB, Stockholm, Schweden) und der SDX (Dyn'R, Toulouse, France).³³

Druckgurte

Ein Druckgurt wird um das Abdomen des Patienten befestigt und registriert Druckänderungen, die durch Atemexkursionen verursacht werden. Die bekanntesten Systeme sind der Anzai Gürtel (AZ-733V Anzai) von Siemens und der Bellows Gürtel (Philips Medical System, Cleveland, USA).³³

2.5.3 Strategien zum Bewegungsmanagement

Um die Präzision bei der Strahlenapplikation zu erhöhen, kann eine Form des Bewegungsmanagements notwendig werden. Die AAPM (American Association of Physicists in Medicine) empfiehlt entsprechende Maßnahmen ab einer atemabhängigen Tumorbewegung von mehr als 5 mm.¹⁰⁸ Durch die Anwendung von Methoden zum Bewegungsmanagement wie Gating oder MLC-Tracking (s.u.) kann eine hohe Übereinstimmung von geplanter und applizierter Dosis erreicht werden.¹²¹

Große Sicherheitssäume

Die einfachste Möglichkeit, trotz Tumorbewegungen eine adäquate Bestrahlung des Tumors sicherzustellen, besteht darin das Bestrahlungsgebiet auf den gesamten Bereich der Bewegung auszuweiten.³¹ Dieser Sicherheitssaum umfasst das gesamte CTV und wird als ITV bezeichnet.¹ Zur Definition des ITVs vor einer Bestrahlungsserie stehen verschiedene Modalitäten wie das 4D-CT oder das 4D-CBCT zur Verfügung.¹⁹⁷ Ein Problem bei Sicherheitssäumen, die die gesamte Atembreite abdecken, besteht darin, dass gesundes Gewebe möglicherweise unnötig bestrahlt wird. Dieser Effekt kann durch eine Reduktion der atembedingten Bewegung minimiert werden. Außerdem können spontane Änderungen der Atmung wie ein Husten oder Niesen das Zielvolumen nach außerhalb der Sicherheitssäume befördern. Solche Abweichungen können nur erkannt und kompensiert werden, wenn die Atmung während der Therapie gemonitort wird.³¹ Audio-visuelles Feedback kann dazu beitragen, die freie Atmung zu kontrollieren und unregelmäßige Tumorbewegungen zu reduzieren.¹³⁷

Abdominelle Kompression

Die abdominelle Kompression ist ein Verfahren zur Reduktion atembedingter Bewegungen während der Bestrahlung. Dabei wird das obere Abdomen des Patienten durch Druck nach unten gedrückt, was die Patienten zu einer flachen, schnellen Atmung zwingt.³¹ Zur Kompression können entweder eine verschraubte Platte (z.B. ONEBridge, Civco Medical Solutions, Coralville, USA) oder ein aufblasbarer Gürtel (z.B. Stradivarius compression belt, Qfix, Avondale, USA) verwendet werden.³³

Atemanhalt

Eine weitere, relativ einfache Möglichkeit, atembedingte Bewegungen zu reduzieren, ist der Atemanhalt (Breath-hold, BH). Dieser kann in End-Expiration oder End-Inspiration (Deep Inspiration Breath-hold, DIBH) erfolgen. Es gibt Hinweise, dass der Atemanhalt in Expiration leichter reproduzierbar ist und eine kleinere Restbewegung hat als der DIBH, von manchen Patienten kann der Atemanhalt in Expiration jedoch unangenehmer als der in Inspiration empfunden werden.^{99, 179} Der DIBH kann bei der Bestrahlung von Lungentumoren im Vergleich zum expiratorischen Atemanhalt zu einer geringeren Strahlenbelastung der Lunge führen.^{148, 171} Mittels wiederholtem Atemanhalt ist es möglich, reproduzierbare BH-CTs zur Bestrahlungsplanung und vor

der Bestrahlung zu akquirieren, bei denen weniger atembedingte Artefakte als in freier Atmung auftreten. Die Bestrahlung selbst kann ebenfalls im wiederholten Atemanhalt stattfinden.³¹

Wiederholte Atemanhaltungen können entweder „frei“ oder „Computer-kontrolliert“ durchgeführt werden. Für die Technik des freien Atemanhaltens wird keine zusätzliche Ausrüstung gebraucht. Trotzdem ist er nicht gänzlich „frei“, er kann z.B. durch die Position von Hautmarkierungen zu den Raumlasern überwacht werden.¹² Der „Computer-kontrollierte“ Atemanhalt benötigt zur Durchführung weitere Geräte. Spirometer wie das ABC- oder SDX-System steuern den Atemanhalt über das Inspirationsvolumen, dabei wird ab einer definierten Schwelle der Luftstrom durch Verschluss einer Klappe gestoppt und der Atemanhalt für einen festgelegten Zeitraum gehalten. Die intra- und interfraktionelle Reproduzierbarkeit für das ABC-Gerät liegt bei 1,7 mm bzw. 3,7 mm.²³ Lu et al. beobachteten unter Einsatz des ABC-Systems in der Leber systematische/zufällige intrafraktionelle Restbewegung von 1,55 / 1,41 mm, 0,75 / 0,39 mm und 1,36 / 0,97 mm nach SI, LR und AP.¹¹⁰ Statt Spirometern können die Patienten alternativ oder zusätzlich durch audiovisuelles Feedback geführt werden, was zu stabileren und leichter reproduzierbaren Atemanhalten führt.¹³⁷

Gating

Beim Gating wird die Behandlung mit den Atembewegungen synchronisiert, sodass der Therapiestrahler nur in bestimmten Abschnitten des Atemzyklus eingeschaltet wird. Auf diese Weise kann das ITV verkleinert werden. Es wird zwischen phasen- oder amplitudenabhängigem Gating unterschieden, je nachdem ob die Strahlendosis in einer bestimmten Phase des Atemzyklus oder bei Erreichen einer definierten Amplitude appliziert wird. Zur Durchführung des Gatings ist ein Atmungsmonitor notwendig, der kontinuierlich die Atembewegungen darstellt und überwacht. Dabei kommen sowohl direkte als auch indirekte Techniken zur Struktur- bzw. Bewegungsdetektion in Frage. Direkte Techniken benötigen meistens implantierte Marker neben dem Zielvolumen, um die Atembewegungen verfolgen zu können. Bei indirekten Techniken korreliert die gemessene externe Bewegung ggf. nicht mit der eigentlichen internen Tumorbewegung.^{31, 196}

Tracking

Der Begriff Tracking beschreibt eine während der Bestrahlung durchgeführte Bewegungskompensation in Echtzeit, sodass bei einer Verschiebung der Zielstruktur die Strahlenapplikation sofort angepasst wird. Als Input dienen direkte Techniken zur Struktur- bzw. Tumordetektion, ggf. in Kombination mit indirekten Techniken, die die Zielstruktur in Echtzeit erfassen können. Es existieren verschiedene Ansätze, durch die Tracking umgesetzt werden kann, die sich in Roboter-Tracking, dynamisches MLC-Tracking (Multi Leaf Collimator), Gimbal-Tracking und Couch-Tracking einteilen lassen. Bei den ersten drei Techniken wird der Strahl verändert, beim Couch-Tracking ist der Strahl unverändert und die Position des Tisches wird angepasst.^{31, 61, 196}

Das Roboter-Tracking nutzt einen industriellen Roboter, der auf dem der Linearbeschleuniger aufgesetzt ist und sich den Bewegungen der Zielstruktur anpasst. Am bekanntesten ist das Cyberknife-System (Accuray Inc., Sunnyvale, USA), das als Input eine Infrarotkamera in Kombination mit planarer, röntgenbasierter Bildgebung (implantierte Marker) hat.¹⁹⁶

Das MLC-Tracking benutzt dynamische Multilamellenkollimatoren, bei denen die Öffnungen für den Strahl dem sich bewegenden Ziel dynamisch angepasst werden. Die Machbarkeit von MLC-Tracking wurde bereits an Linearbeschleunigern verschiedener Firmen erprobt.³³ Bei SBRT der Lunge wurde MLC-Tracking erstmals durch Booth et al. klinisch eingesetzt, Keall et al. haben in einer prospektiven klinischen Studie MLC-Tracking bei Bestrahlungen der Prostata klinisch etabliert.^{30, 88}

Bei der dritten Technik, dem Gimbal-Tracking, wird der ganze Multilamellenkollimator bewegt, während die Strahlenöffnung unverändert bleibt. Die Gimbals dienen zur Stabilisierung des Multilamellenkollimators. Das System, mit dem Gimbal-Tracking umgesetzt werden kann, heißt Vero (Brainlab AG, Feldkirchen, Deutschland).³³

Eine weitere Möglichkeit die atembedingte Bewegung zu tracken ist das Couch-Tracking, bei dem der ganze Behandlungstisch kompensatorisch bewegt wird. Es wurde bis jetzt nicht klinisch implementiert, aber Studien haben die Machbarkeit mit verschiedenen Inputs erprobt.³³

3 PATIENTEN, MATERIALIEN UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden Daten von 13 Patienten (11 Männer, 2 Frauen) ausgewertet, bei denen bei verschiedenen Primärtumoren (2x Hepatozelluläres Karzinom, 1x Melanom, 1x Cholangiozelluläres Karzinom, 5x Kolorektales Karzinom, 1x Bronchial-, 1x Oropharynx-, 1x Pankreas- und 1x Endometriumkarzinom) Metastasen/ Läsionen in Leber, Milz oder Nebenniere in den letzten drei Jahren im Universitätsklinikum Mannheim radioonkologisch behandelt wurden (siehe Tabelle 3). Bei 2 Patienten wurden zwei verschiedene Metastasen bestrahlt (Patient 10 und Patient 11), sodass insgesamt 15 Bestrahlungsserien durchgeführt wurden. Das Alter der Patienten lag im Durchschnitt bei ca. 64 Jahren mit einem Minimum von 38 und einem Maximum von 90 Jahren. Der BMI lag durchschnittlich bei $27,5 \text{ kg/m}^2 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$. Bei 7 SBRT-Serien befand sich der zu bestrahlende Tumor im kranialen Teil der Leber, bei 8 SBRT-Serien im kaudalen Teil (Grenze: Pfortader) oder in Milz oder Nebenniere. Die verschriebene Dosis betrug bei 9 SBRT-Serien 5x12 Gy und bei den anderen SBRT-Serien je 15x3 Gy, 12x5 Gy, 10x3 Gy, 12x3 Gy, 6x6 Gy oder 7x5 Gy.

Das Einverständnis aller Patienten wurde nach vorheriger Aufklärung eingeholt. Die Ethikkommission stimmte dem Forschungsvorhaben am 20.05.2014 unter dem Zeichen 2014-413M-MA-§ 23b MPG zu.

Tabelle 3: Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv. HCC = Hepatozelluläres Karzinom, CA = Karzinom, CRC = Kolorektales Karzinom, HNO = HNO-Tumor, CCC = Cholangiozelluläres Karzinom, NN = Nebenniere.

	Alter	Geschlecht (1=m, 2=w)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Tumorentität	Tumor cranial (1), caudal (2)	Dosisver- schreibung
Pat 1	82	1	67	173	HCC	1	15x3 Gy
Pat 2	53	1	76	175	Bronchial-CA	2 (NN)	12x5 Gy
Pat 3	90	1	62	161	CRC	1	10x3 Gy
Pat 4	56	1	70	173	Oropharynx- CA	1	5x12 Gy
Pat 5	76	1	84	173	HCC	1	12x3 Gy
Pat 6	84	1	65	165	Melanom	2	5x12 Gy
Pat 7	47	1	95	181	CCC	2	6x6 Gy
Pat 8	55	1	66	176	Pankreas-CA	2	5x12 Gy
Pat 9	58	1	111	176	CRC	2	7x5 Gy
Pat 10, PTV1	68	1	72	168	CRC	1	5x12 Gy
Pat 10, PTV2	68	1	72	168	CRC	2	5x12 Gy
Pat 11, PTV1	55	2	104	179	Endomet- rium-CA	2 (Milz)	5x12 Gy
Pat 11, PTV2	55	2	104	179	Endomet- rium-CA	1	5x12 Gy
Pat 12	38	2	110	167	CRC	1	5x12 Gy
Pat 13	78	1	82	185	CRC	2	5x12 Gy

3.2 Materialien und Methoden

Bei allen Patienten wurde vor jeder Bestrahlungssitzung ein CBCT zur Lagekontrolle akquiriert, wobei sowohl dieses als auch die Bestrahlung selbst in wiederholtem DIBH mit dem ABC-System durchgeführt wurde. Zusätzlich zur etablierten Routine wurde während CBCT und Bestrahlung durch das 4D-Ultraschallsystem Clarity Anticosti eine markante Zielstruktur in der Leber (GTV, Pfortader als Surrogatstruktur) überwacht. Im Rahmen der Evaluation von Clarity Anticosti erfolgte die Anwendung zweier weiterer Methoden, die gleichzeitig atemabhängige Vorgänge im Abdomen und im Thorax abbildeten:

1. Offline-Messung der Lage der in Planungs-CT und CBCT gut sichtbaren Diaphragmakuppe in SI-, LR- und AP-Richtung im Planungs-CT und in SI-Richtung im CBCT unter der Annahme, dass die Bewegungen der Zwerchfellkuppe nach kraniokaudal denen der Leber und ihren Strukturen weitestgehend entsprechen.
2. Messung der Atemexkursionen des Oberbauchs auf der Hautoberfläche (OF) mittels eines Oberflächenmarkers (Straymarker).

Die Restbewegungen von Ultraschall, Diaphragmakuppe und Oberfläche während der CBCT-Atemanhalte wurden analysiert und verglichen. Dabei wurde davon ausgegangen, dass die Restbewegungen der Leber und der Diaphragmakuppe während des CBCTs vergleichbar mit denen während der Bestrahlung sind. Als Restbewegung wurde der Betrag der Abweichung eines Datenpunktes vom Mittelwert des Atemanhalts, zu dem dieser Datenpunkt gehört, definiert.

3.2.1 Ultraschallbasiertes Monitoring mit Clarity Anticosti

Clarity Anticosti (Elekta AB, Stockholm, Schweden), eine experimentelle 4D Ultraschallplattform, stellt mit vielen im Rahmen eines Research Agreements getesteten Erweiterungen eine Weiterentwicklung des bereits kommerziell erhältlichen Clarity Autoscan Systems dar. Mit Clarity Anticosti können Bewegungen von geschallten Zielstrukturen im Raum in Echtzeit detektiert und Abweichungen von einer zuvor bestimmten Referenzposition ausgegeben werden. Anticosti erlaubt vollständige 4D B-Mode Aufnahmen, die Daten zu den Zielstrukturabweichungen sind über Pythonskripte exportierbar. Das System umfasst, wie in Abbildung 3 zu sehen, einen Computerwagen, einen mechanischen Fixierungsarm und einen Abdomenschallkopf, der auf dem Thorax in der Medioaxillarlinie fixiert wird. Der Piezokristall im Schallkopf wird durch eine mechanische Bewegung in verschiedene Winkel gebracht und scannt die Zielregion mit einer Fächerbewegung von 45 Hz. Auf diese Weise wird ein dreidimensionales Bild erzeugt. Die Detektion des Ultraschallkopfes und der Zielstrukturbewegung im Raum basiert auf optischem Infrarottracking eines Orientierungsbaums, der in einer fixen geometrischen Beziehung zu dem Schallkopf steht. Der Ultraschallkopf wird durch einen mehrgelenkigen Fixierungsarm gehalten (CIVCO, Coralville, USA). Der Scanwinkel (Winkel der motorisierten Ultraschallkopfbewegung) wurde während der Studie zwischen einem Minimum von 25° und einem Maximum von 35° verändert, nachdem der optimale Winkel zuvor durch Phantom- und Probandenstudien ermittelt wurde. Die Überwachungssoftware von Clarity Anticosti basiert auf einem Modell für das Prostata-Monitoring, erwartet also eine sphärische, sich langsam bewegende Struktur. Im Rahmen der Phantomstudie von Sihono et al. wurde durch Elekta AB mit einer Anpassung für nicht-sphärische, sich schneller bewegende Zielstrukturen (z.B. in der Leber) begonnen.¹⁶²

Die tägliche Qualitätssicherung des Ultraschallsystems wurde mit Hilfe eines Ultraschallphantoms (Clarity Kalibrierungs-/ QA-Phantom, CIRS, Norfolk, USA) mit einer

Toleranz von 1 mm in jeder Richtung durchgeführt. Die Präzision des Systems beträgt, basierend auf Messungen in einem 4D-Phantom, $1,35 \text{ mm} \pm 1,57 \text{ mm}$ bei einem Scanwinkel von 30° .¹⁶² Alle Ultraschalldaten wurden gesichert und in der Clarity Anticosti Workstation offline analysiert.

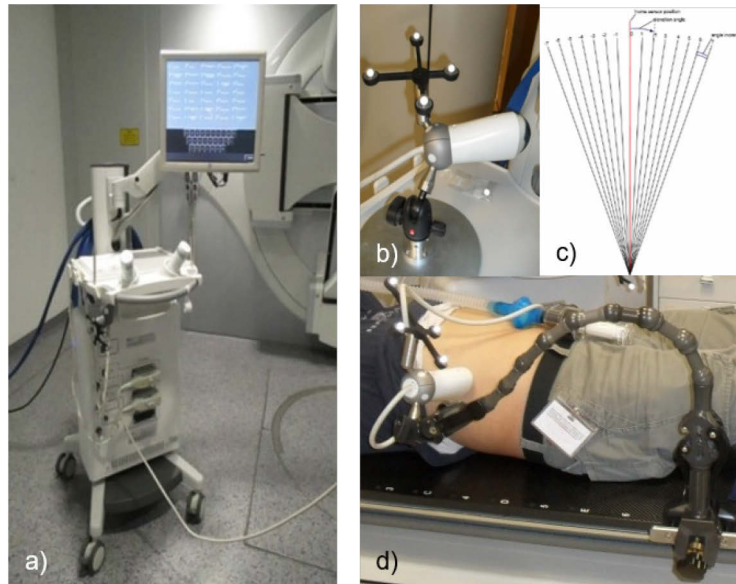


Abbildung 3: Aufbau und Funktion des 4D Ultraschallsystems Clarity Anticosti mit a) dem Computerwagen, b) dem Schallkopf mit Infrarot-Orientierungsbaum, c) der schematischen Darstellung der Fächerbewegung des Schallkopfs zur Erzeugung eines dreidimensionalen Bildes und d) dem mechanischen Fixierungsarm.

3.2.2 Ablauf der Bestrahlung

Eine schematische Darstellung des Bestrahlungsablaufs von der Planung bis zur Durchführung findet sich in Abbildung 8. Nach erfolgter Bestrahlungsplanung wurden die Patienten täglich anhand von Lagerungslinien positioniert, das Ultraschallgerät und der Straymarker angebracht und anschließend ein CBCT zur exakteren Lagekontrolle akquiriert. Im Anschluss an die Positionierung anhand des CBCTs wurden die Patienten bestrahlt.

Für die Bestrahlungsplanung wurde bei jedem Patienten ein kontrastmittelunterstütztes, abdominelles Planungs-CT (Brilliance Big Bore, Philips, Eindhoven, Niederlande) mit einer Schichtdicke von 3 mm und einer Auflösung von 1,2 mm in tiefem inspiratorischem Atemanhalt (DIBH, etwa 70 % der Vitalkapazität) mit Hilfe des ABC-Systems akquiriert (siehe Abbildung 4a,b).¹⁷ Bei Vorliegen von Lebermetastasen wurde jodhaltiges Kontrastmittel appliziert und das CT in der portal-venösen Phase durchgeführt.

Im Falle von HCCs wurden zwei CTs akquiriert, eins in der früharteriellen Phase und eins in der spätvenösen. Vor dem CT erhielten alle Patienten eine Einweisung in den Umgang mit dem ABC-System. Dabei wurde das Prozedere dem Patienten ausführlich erläutert, die optimale Schwelle bzw. das optimale Atemanhaltsvolumen festgelegt und die Dauer der jeweiligen Atemanhalt mit dem Patienten abgestimmt. Dieser Schritt war extrem wichtig um eine optimale Kooperation des Patienten zu gewährleisten. Direkt im Anschluss wurde, ebenfalls in DIBH, mittels Clarity Anticosti ein Referenz-Ultraschall-Datensatz generiert, welcher später automatisch intermodal mit dem CT fusioniert wurde (siehe Abbildung 5). Die Position des Schallkopfes wurde mit einem Marker auf der Haut des Patienten durch einen Kreis gekennzeichnet. Als zu trackende Referenzstruktur wurde anhand des Planungs-CTs und des Ultraschall-Datensatzes entweder das GTV selbst oder ein markantes, echo-kontrastreiches Surrogat in der Nähe (Lebervene, Pfortaderast) offline eingezeichnet (siehe Abbildung 4c).¹⁴ Bei der späteren Detektion der Zielstruktur in Echtzeit nutzt Clarity Anticosti die Referenzstruktur, um Abweichungen der Ist-Position zur Soll-Position anzugeben.

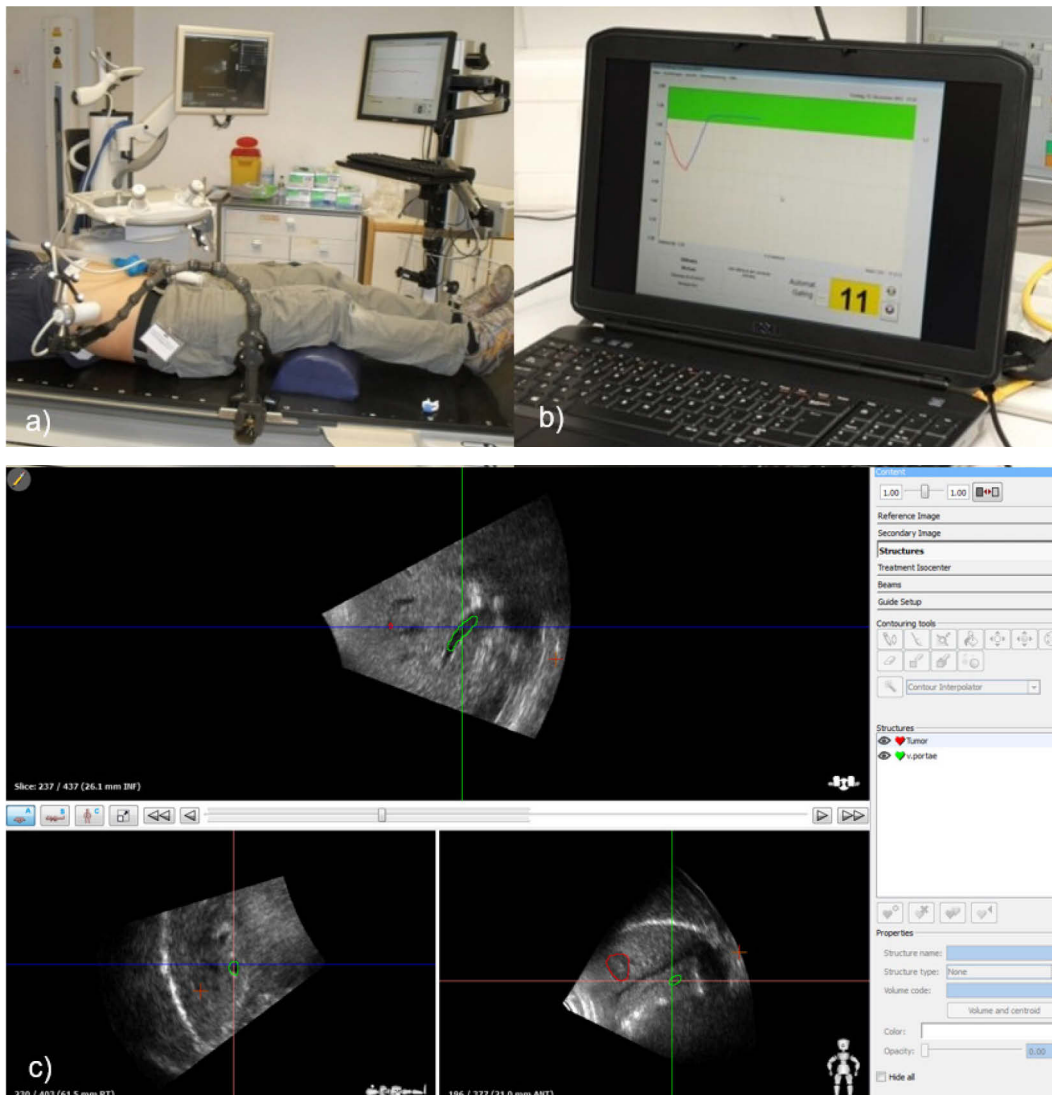


Abbildung 4: a) Aufbau im Anschluss an das Planungs-CT; vorne ist der Abdomenschallkopf an dem mechanischen Fixierungsarm zu sehen, der linke Bildschirm gehört zu Clarity Anticosti, der rechte Bildschirm zum ABC-System.¹⁶² b) Überwachungsbildschirm des ABC-Systems mit der Atemkurve, aktuell in Atemanhalt. c) Screenshot des Bildschirms von Clarity Anticosti zur Einzeichnung einer Zielstruktur (grün, in diesem Fall ein Gefäß) im akquirierten Referenz-Ultraschall-Datensatz, die rot umrandete Struktur ist der zu bestrahlende Tumor (GTV).

Im Rahmen der Bestrahlungsplanung wurden in Monaco 5.11 (Elekta AB, Stockholm, Schweden) das PTV und die Risikoorgane (Leber, zentrale hepatobiliäre Strukturen, Nieren, Herz, Lungen, Dünndarm, Duodenum, Magen, Rippen/ Thoraxwand) konturiert. Bei den meisten Patienten wurde eine Dosis von 5x12 Gy mit einem D95 (Verschreibungsdosis deckt 95 % des PTVs ab) und einem Dmax (= maximale Verschreibungsdosis) von 150 % verschrieben, bei zentralen/ großen (> 6 cm Durchmesser) Tumoren 12x5 Gy und bei Zielstrukturen in der unmittelbaren Nähe des Dünndarms, Magens oder Duodenums 5x7 Gy. Eine individuelle Dosisanpassung erfolgte, wenn die aktuellen Organtoleranzen nicht erreichbar waren.¹¹⁸ Basierend auf dem Planungs-

CT, den zuvor mit Clarity Anticosti akquirierten Ultraschallbildern (bei Monitoring des Tumors selbst), einem MRT und ggf. einem PET-CT wurde ein VMAT-Plan ohne Ausgleichsfilter (Flattening Filter Free, FFF) erstellt. Das Planungs-MRT wurde in nicht computer-kontrolliertem Atemanhalt mit Leber-spezifischem Kontrastmittel durchgeführt und genau wie zuvor der Referenz-Ultraschall-Datensatz mit dem Planungs-CT zusammengeführt, wenn notwendig mit einer deformierbaren Matching-Software (Velocity, Varian Medical Systems, Palo Alto, USA). Nach Möglichkeit wurde der Ultraschallkopf ausgespart, was keinen Einfluss auf die Planqualität hatte.²⁸ Die Daten zur Bestrahlungsplanung wurden als DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) -Datensatz an das Clarity-System und die am Linearbeschleuniger befestigte CBCT-Einheit (XVI v5.0, Elekta AB, Stockholm, Schweden) übermittelt.

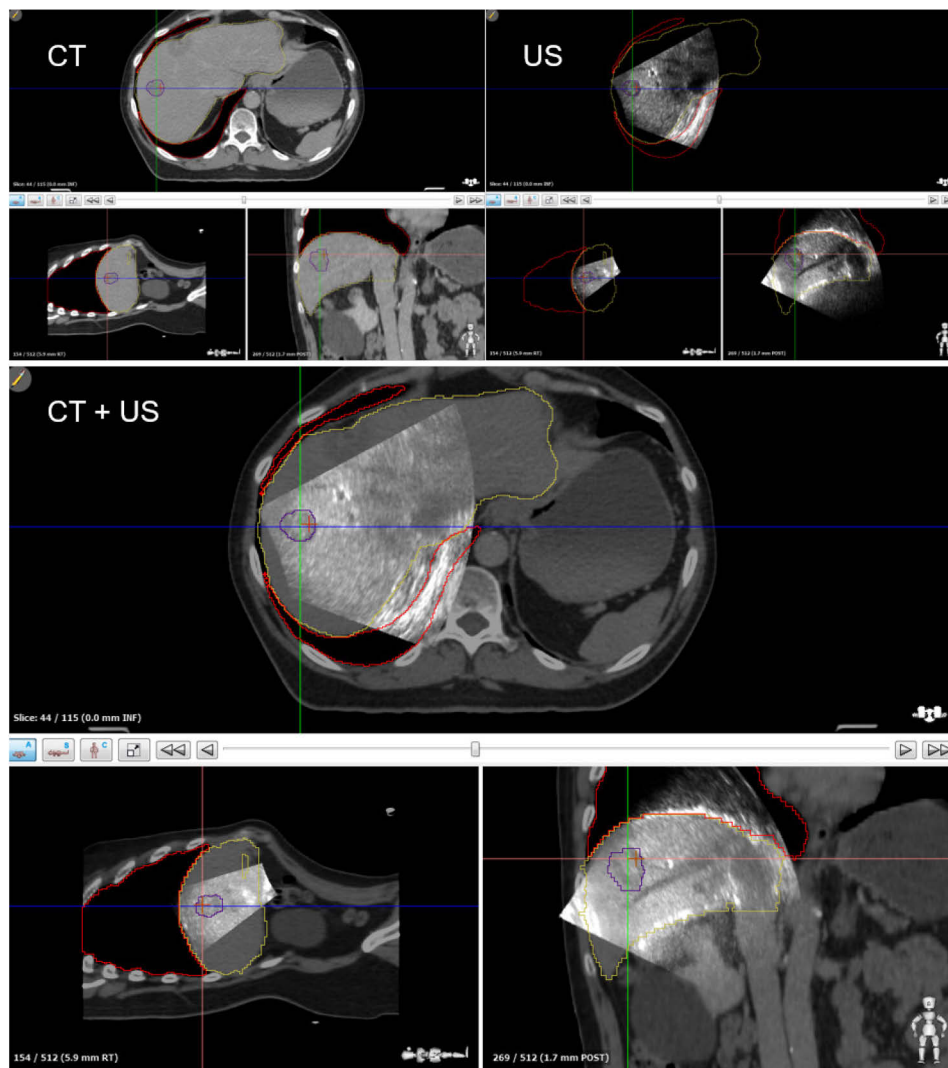


Abbildung 5: Intermodales Matching von Planungs-CT und Referenz-Ultraschall-Datensatz bei Erstellung des Bestrahlungsplans. a) Eingezeichnete Zielstruktur (lila), in diesem Fall der Tumor selbst, im Planungs-CT. b) Zielstruktur im Ultraschall (US). c) Übereinander gematchte CT- und Ultraschallbilder.

Nach täglicher Positionierung des Patienten anhand von Lagerungslinien wurde ein CBCT des Thorax und des Abdomens in wiederholtem DIBH (mit ABC, 6-7 Atemanhalte von 15-20 s Länge pro CBCT) zur exakteren Lagekontrolle akquiriert. Dabei wurden exklusiv während der Atemanhalte CBCT-Projektionen aufgenommen.²⁰ Vor Durchführung des CBCTs brachte eine von fünf geschulten Fachkräften (zwei erfahrene MTRAs, drei Strahlentherapeuten) den Ultraschallkopf des Clarity-Systems mit Hilfe der Hautmarkierung und der zuvor vom Clarity-System gespeicherten Position des Schallkopfs im Raum an derselben Stelle an wie bei Akquirierung des Referenz-Ultraschall-Datensatzes nach dem Planungs-CT und stellte die zu überwachende Struktur dar (siehe Abbildung 6a,c). Die zusätzlich benötigte Zeit für den Aufbau wurde dokumentiert. Das Clarity-System verfolgte die Bewegungen der Struktur in der Leber simultan zu CBCT und Behandlung und gab die Position in drei Ebenen (SI, AP und LR) über die Zeit aus (siehe Abbildung 6b).

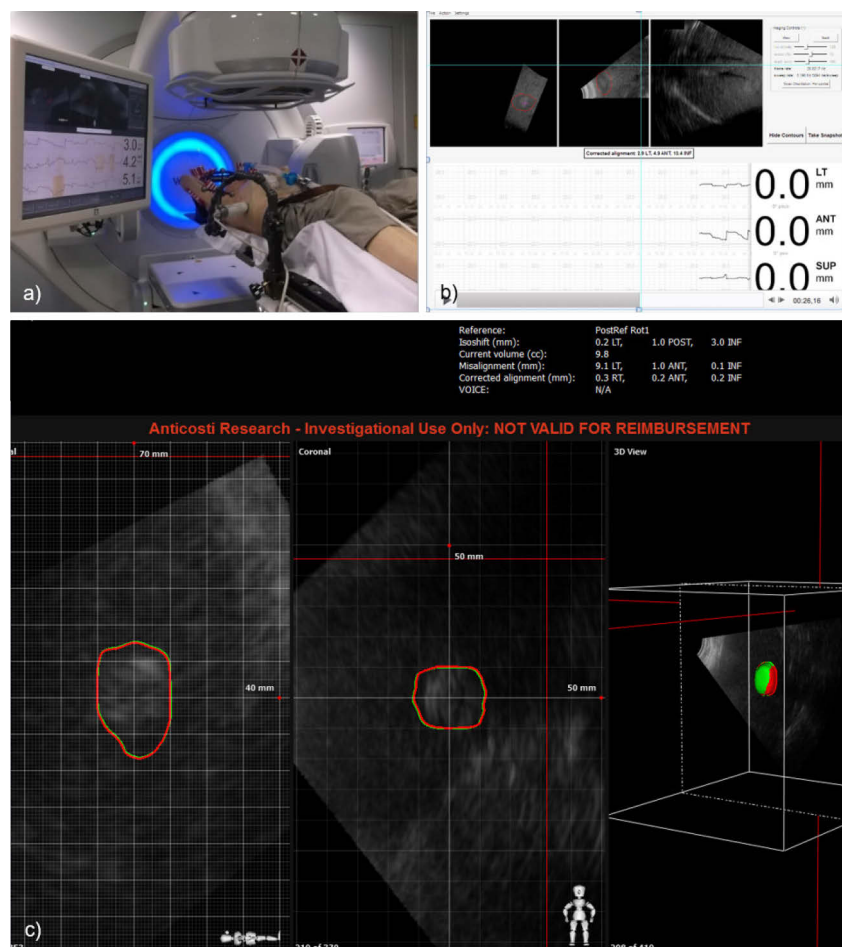


Abbildung 6: a) Setup am Linearbeschleuniger; links Bildschirm des Clarity-Systems, rechts Patient mit fixiertem Ultraschall auf dem Behandlungstisch. b) Überwachungsbildschirm (aus a) vergrößert) während des CBCTs; aktuell keine Abweichung der Struktur von der Referenzposition. c) direkt überwachte Metastase, Vergleich der Ist-Position bei Aufbau des Ultraschallgeräts vor einem CBCT mit der Position im Referenz-Ultraschall-Datensatz.

Zur Beurteilung der Atemexkursionen wurde vor dem CBCT ein Straymarker auf der Körperoberfläche der Patienten befestigt. Der Straymarker bestand aus einer 11,5 mm großen Metallkugel in einer Plastiktüte, die vor jeder Sitzung mit einem Klebestreifen möglichst an derselben Stelle angebracht wurde (siehe Abbildung 7). Der Straymarker ist für die klinische Nutzung nicht vorgesehen und diente nur zur Abschätzung der Oberflächenbewegung. Während CBCT und Bestrahlung wurde die Position des Straymarkers über Infrarot vom Clarity-System detektiert. Bei Anwendung des Straymarkers zur Oberflächendetektion muss grundsätzlich hinterfragt werden, ob er die Bewegungen der Oberfläche bzw. die Bewegungen der internen Strukturen akkurat wiedergibt. Zu gegebener Zeit bestand jedoch keine andere unabhängige Möglichkeit, die Bewegung der Oberfläche zeitgleich zum ultraschallbasierten Monitoring zu dokumentieren.

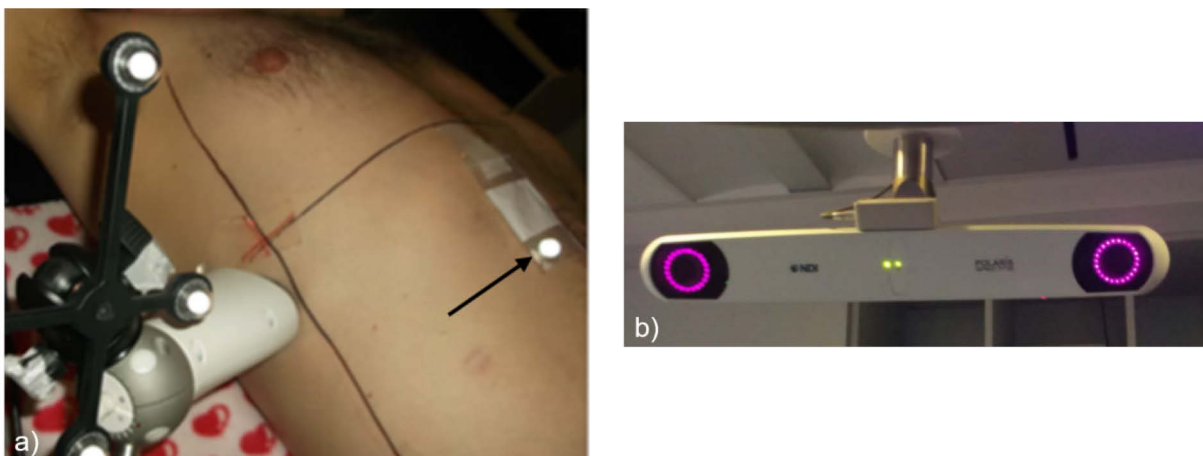


Abbildung 7: a) Straymarker (Pfeil); Mithilfe des Straymarkers kann die Bewegung der Oberfläche durch eine Infrarotkamera (b) detektiert werden.

Nach erfolgreicher Patientenpositionierung begann die Bestrahlung. Sie erfolgte in SBRT-Technik an einem Linearbeschleuniger ohne Ausgleichsfilter (Versa HD, Elekta AB, Stockholm, Schweden) mit dem ABC-System zur Atemkontrolle, das über eine Gating-Schnittstelle (Response, Elekta AB, Stockholm, Schweden) mit dem Linac verbunden ist. Über die Gating-Schnittstelle wurde der Bestrahlungsstrahl nur gestartet, wenn sich der Patient in der Atemkurve des ABC-Systems oberhalb eines bestimmten Schwellenwerts befand. Die Bestrahlung wurde, sofern möglich, mit angebrachtem Ultraschallkopf durchgeführt. Der Ultraschallkopf wurde in diesen Fällen entsprechend im Bestrahlungsplan ausgespart.²⁹ Während CBCT und Bestrahlung konnte die Position der Zielstruktur im Ultraschall auf einem Überwachungsmonitor verfolgt werden und

anhand des Verlaufs erste Annahmen getroffen werden, ob das Gerät die Struktur erkannt hatte oder nicht. Im Rahmen dieser Arbeit wurden ausschließlich während der CBCTs akquirierte Ultraschall-Daten analysiert.

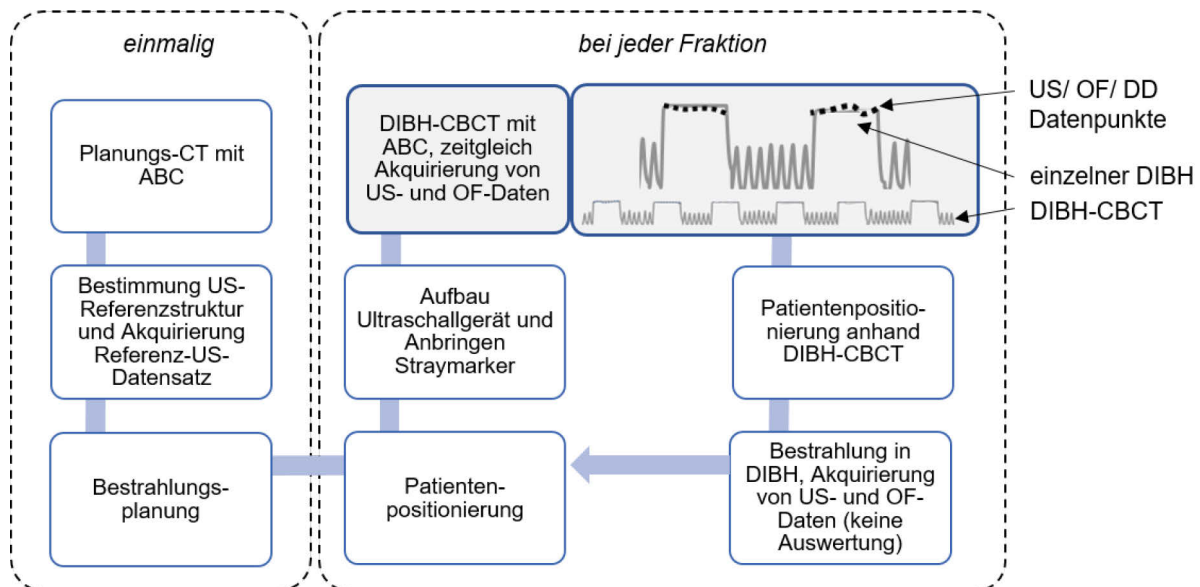


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Ablaufs. Nach einmaliger Bestrahlungsplanung erfolgte die tägliche Bestrahlung mit vorausgehender Patientenpositionierung anhand von Lagerungslinien und CBCT. Ultraschall und Straymarker detektierten, falls möglich, sowohl während des CBCTs als auch während der Bestrahlung atemabhängige Bewegungen, wobei in dieser Arbeit nur die Daten während des CBCTs ausgewertet wurden.

3.2.3 Ermittlung der Diaphragmaposition im Cone-Beam-CT

Die Ermittlung der Restbewegung der Diaphragmakuppe (Diaphragm Dome, DD) im Cone-Beam-CT (CBCT) wurde auf die gleiche Weise wie in anderen bereits publizierten Arbeiten durchgeführt.¹³ Dabei wurde zunächst die Position der Diaphragmaprojektion auf dem Detektor des CBCTs bestimmt, dann die Abweichung der aktuellen Position zur Idealposition auf dem Detektor ermittelt und abschließend die wirkliche Position der Diaphragmakuppe im Patienten errechnet.

Das CBCT vor jeder Bestrahlung wurde entweder CW (Clockwise, im Uhrzeigersinn) oder CCW (Counter Clockwise, gegen den Uhrzeigersinn) im wiederholten DIBH durchgeführt, wobei nur während der Atemanhalte CBCT-Aufnahmen akquiriert wurden (Pause der Rotation in der frei atmenden Erholungspause, „stop-and-go-approach“).²⁰ Wie in Abbildung 9 dargestellt, wurden zwischen den Atemanhalten jeweils kurze Erholungspausen eingelegt. Die Gantry und die daran befestigte CBCT-Einheit

absolvierten während der Atemanhalte so lange eine Teilrotation, bis eine vollständige Rotation des CBCTs von 360° um den Patienten erreicht war. Die kV-Strahlenquelle und der Detektor der CBCT-Einheit waren am Linearbeschleuniger im 90° -Winkel zur Gantry angebracht, weswegen der Detektor die Aufnahme während des ersten Atemanhalts in einem Winkel von -90° begann (entspricht dem Gantry-Winkel -180°). Eine Teilrotation bzw. ein Atemanhalt entsprach ca. 60° und bestand durchschnittlich aus ~ 115 Projektionen.

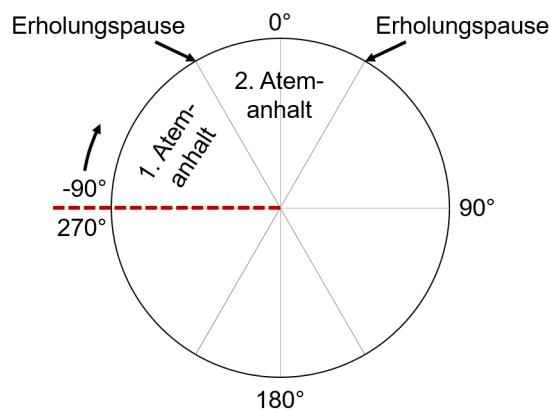


Abbildung 9: Durchführung eines CW-CBCT in wiederholtem Atemanhalt; der Detektor der CBCT-Einheit startet bei einem Winkel von -90° und absolviert während der Atemanhalte Teilrotationen im Uhrzeigersinn.¹³

Abhängig von der Lage des GTVs wurde entweder die rechte oder linke Diaphragmakuppe verwendet. 14 GTVs befanden sich in der Leber oder der rechten Nebenniere, dort wurde die rechte Kuppe betrachtet. Ein GTV lag in der Milz, in diesem Fall wurde die linke Diaphragmakuppe betrachtet. Bei der rechten Zwerchfellkuppe ist ein geringerer Einfluss des Herzschlags auf die Position anzunehmen als bei der linken Kuppe.

Bestimmung der Position des Diaphragmas auf dem Detektor

Nach Abschluss der Bestrahlungsserie eines Patienten wurden die CBCT-Aufnahmen als his-Files von der XVI-Einheit extrahiert und mithilfe des Open Source Programms ImageJ (National Institutes of Health, USA) geöffnet. Für den Import der Rohdaten (File > Import > Raw) in ImageJ waren bestimmte Einstellungen nötig (siehe Abbildung 10a). Ein CBCT bestand aus ca. 720 Frames und hatte in ImageJ eine Auflösung von 512×512 Pixel. Die Größe eines Pixels betrug $0,8 \text{ mm} \times 0,8 \text{ mm}$. Die Fensterung

musste nach dem Import angepasst werden, um die Diaphragmakuppe deutlich abgrenzen zu können.

Zur Übersichtlichkeit erfolgte auf dem Detektor die Definition zweier Achsen, die in Abbildung 10b dargestellt sind: Eine u -Achse, die entlang der horizontalen Mittellinie der Projektion (256 Pixel) verläuft, und eine dazu orthogonal stehende v -Achse (SI-Richtung im Patienten). Die Verhältnisse, die auf den CBCT-Projektionen zu sehen sind, entsprechen den Verhältnissen, die auf dem Detektor der CBCT-Einheit bestehen. Die Koordinate (u_{DD}, v_{DD}) beschreibt somit die Position der auf den Detektor projizierten Diaphragmakuppe.

Die größte atembedingte Restbewegung des Diaphragmas während DIBH wurde in kraniokaudaler Richtung, also entlang der v -Achse, erwartet. Daher wurde die Höhe der Kuppe in Pixeln auf der v -Achse, wie in Abbildung 10b dargestellt, bei jeder fünften der insgesamt ca. 720 Projektionen in ImageJ händisch gemessen (v_i^{DD} , DD-Position auf der v -Achse in der i -ten Projektion). Der Messfehler der händischen Bestimmung der Diaphragmahöhe lag bei ca. 2,5 Pixeln (= 2 mm). Bei manchen Projektionen konnten keine Datenpunkte ermittelt werden, da die Kuppe des Diaphragmas sich außerhalb des Fensters befand oder von anderen Strukturen überlagert wurde und nicht abgrenzbar war. Die gewonnenen Datenpunkte stellten die je nach Projektion veränderte Position der Kuppe in SI-Richtung auf dem Detektor dar.

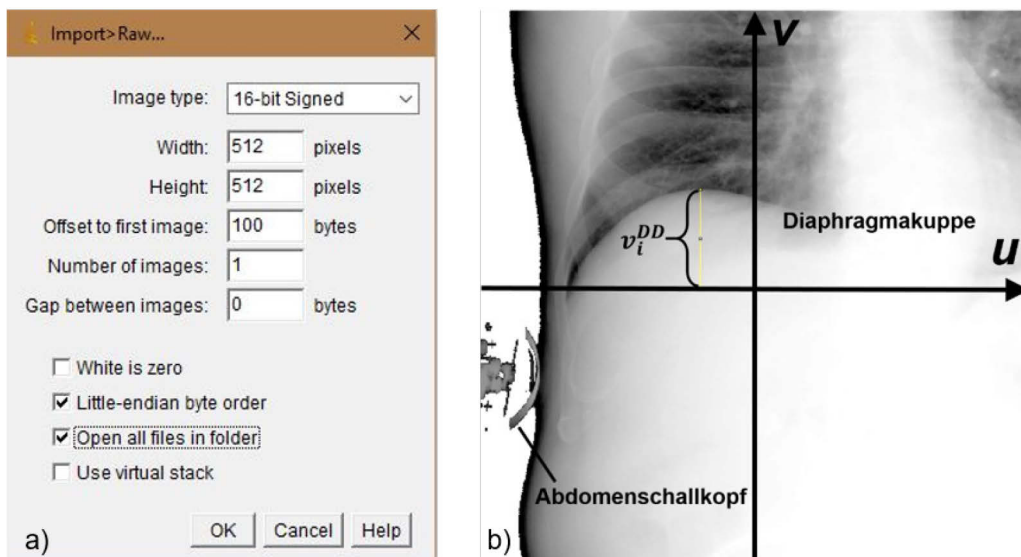


Abbildung 10: a) Einstellungen für den Import der his-Files in ImageJ. b) CBCT Projektion des Thorax/oberen Abdomens mit Koordinatensystem und der gemessenen Strecke v_i^{DD} in Pixeln.

Die in ImageJ gemessenen Werte v_i^{DD} wurden in Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Albuquerque, USA) kopiert und gegen die Zeit und den Gantry-Winkel aufgetragen (siehe Abbildung 14). Die Zeit im Format hh:mm:ss, zu der die Projektion zu Beginn jedes Atemanhalts aufgenommen wurde, konnte den his-files unter der Eigenschaft „Geändert“ entnommen werden. Der Aufnahmezeitpunkt jeder weiteren Projektion in diesem Atemanhalt wurde über die kV-Pulsrate von 180 ms berechnet, wenn also jede 5. Projektion gemessen wurde, bestand zwischen den Projektionen ein Zeitunterschied von 900 ms.⁸ Der Gantry-Winkel jeder einzelnen Projektion wurde den XVI-Metadaten des CBCT-Scans (Frames.xml) entnommen.

Bestimmung der Restbewegung des Diaphragmas auf dem Detektor

v_i^{DD} gab winkelabhängig die aktuelle Position der Diaphragmakuppe in kraniokaudaler Richtung auf dem Detektor an. Um die Restbewegung des Zwerchfells auf dem Detektor bestimmen zu können, musste die aktuelle Lage v_i^{DD} in Relation zu der Idealposition der Diaphragmakuppe in kraniokaudaler Richtung gesetzt werden. Die Idealposition wurde im Planungs-CT bestimmt, eine methodisch exaktere Koordinatenbestimmung im täglichen CBCT war aufgrund der großen Anzahl analysierter Fraktionen nicht umsetzbar. Die Größe des durch Messung im Planungs-CT entstehenden Fehlers wurde durch eine Vergleichsmessung quantifiziert.

Die Bestimmung der Idealposition im Planungs-CT (siehe Abbildung 11b) erfolgte als POI (Point Of Interest) mit den Koordinaten $(x_{POI}, y_{POI}, z_{POI})$, die sich relativ zum Isozentrum des Bestrahlungsplans befanden. Die Genauigkeit der händischen Messung in Monaco lag in alle Richtungen bei $\sim 1,5$ mm (bei einer Schichtdicke von 3 mm). Das Koordinatensystem des Bestrahlungsplans hatte das gleiche Isozentrum wie das Koordinatensystem des Linearbeschleunigers und bestand aus einer x-Achse in AP-Richtung, einer y-Achse in LR-Richtung und einer z-Achse in SI-Richtung (siehe Abbildung 11a). Evaluiert wurde die kraniokaudale Bewegung des Diaphragmas, was der v-Achse des Detektors und der z-Achse des Linac-Koordinatensystems entspricht.

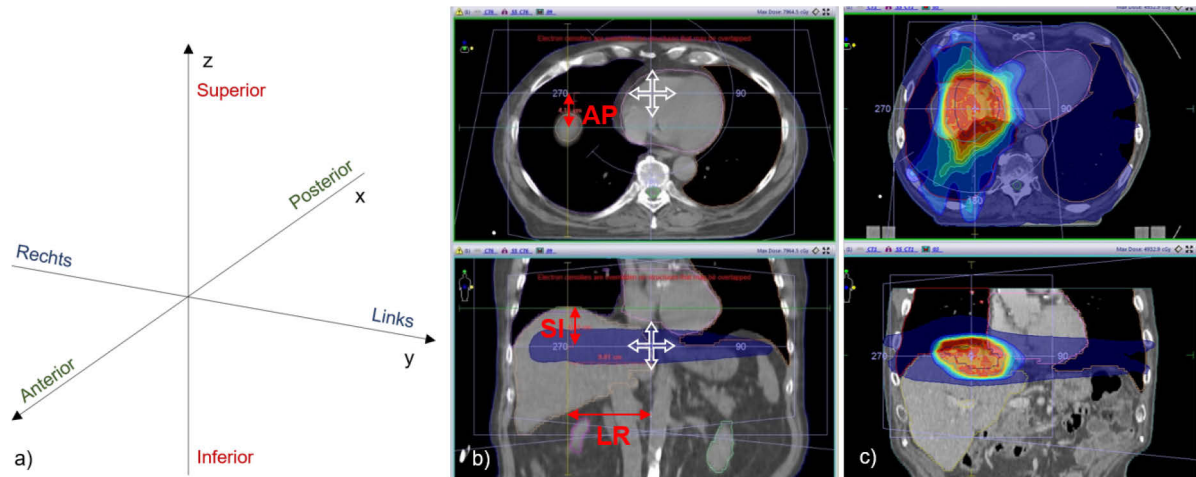


Abbildung 11: a) Koordinatensystem des Linearbeschleunigers mit den Richtungen im Patienten. b) Positionsbestimmung der Diaphragmakuppe in rot mit den Koordinaten $(x_{POI}, y_{POI}, z_{POI})$ relativ zum Isozentrum (weiße Pfeile) im Planungs-CT des Patienten, hier beispielhaft in zwei von normalerweise drei in Monaco dargestellten Ebenen. Die blauviolette Fläche gehört zur Dosisverteilung im PTV. c) Dosisverteilung im PTV im Planungs-CT in zwei Ebenen.

Im Idealfall sollte sich die Diaphragmakuppe während CBCT-Aufnahme und Bestrahlung in der Idealposition $(x_{POI}, y_{POI}, z_{POI})$ befinden, jede Abweichung stellt einen Positionsfehler dar. Um die Idealposition des Diaphragmas auf dem Detektor als Referenz abzubilden und anschließend mit v_i^{DD} vergleichen zu können, wurde ein Ball-Bearing Phantom (Elekta AB, Stockholm, Schweden; siehe Abbildung 12) mit einer Genauigkeit von < 1 mm in alle Richtungen an dem POI $(x_{POI}, y_{POI}, z_{POI})$ angebracht und je ein CBCT-Scan CW und CCW gefahren. Das BB Phantom besteht aus einem Plastikstab, an dessen Ende eine 8 mm große Metallkugel angebracht ist. In jeder akquirierten CBCT-Projektion wurde durch ein Matlab-Programm (MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) das Phantom automatisch detektiert und die Detektorcoordinate (u_{BB}, v_{BB}) bestimmt. Über den Verlauf der BB-Position von Projektion zu Projektion wurde automatisch eine Kurve gefittet, die die Form einer Sinuskurve hatte. Die Ausgabe des Programms bestand aus den zu einer Sinusfunktion gehörenden Koeffizienten a, b und phi, durch die die gefittete Sinuskurve beschrieben wurde:

```
myfit =
  General model:
  myfit(x) = a + b*sind( x + phi )
  Coefficients (with 95% confidence bounds):
  a =   184.7 (184.7, 184.7)
  b =   -5.973 (-5.997, -5.95)
  phi =  -106.1 (-106.4, -105.8)
```

Dabei beeinflusst a die Höhe der Sinuskurve auf der v -Achse, b die Amplitude und ϕ die Phasenverschiebung. Mit Hilfe der Formel

$$v_i^{BB} = 256 - a - b * \sin(x + \phi)$$

konnte mit v_i^{BB} die projektionsabhängige Position des BB Phantoms auf der v -Achse des Detektors in Microsoft Excel ermittelt werden (siehe Abbildung 14). x beschreibt dabei den Gantry-Winkel in Grad. Die automatische Registrierung durch das Programm und die korrekte Einbettung der Koeffizienten in Microsoft Excel wurden durch den Vergleich mit einer händischen Messung, die analog zur händischen Messung der Diaphragmakuppe in ImageJ durchgeführt wurde, überprüft.

Die Deviation des Diaphragmas von der Idealposition am Detektor wurde abhängig von der Projektion (und dem Gantry-Winkel α_i) durch folgende Differenz bestimmt:

$$d_i^{det} = (v_i^{DD} - v_i^{BB})$$

Eine Korrektur der winkelabhängigen geometrischen Verzerrungen des CBCT-Systems (Flexmap Korrektur) war nicht nötig, da diese Korrektur für beide Datensätze (BB und DD) gleich gewesen wäre:

$$d_i^{det} = (v_i^{DD} - v_i^{flexmap}) - (v_i^{BB} - v_i^{flexmap}) = (v_i^{DD} - v_i^{BB})$$

Der insgesamt resultierende Messfehler zur Bestimmung der v -Position des BB Phantoms, bestehend aus der Messung im Planungs-CT, der Positionierung im Linac und der Übertragung dieser Messfehler auf die Situation auf dem Detektor, lag in alle Richtungen bei 2,8 mm.¹³

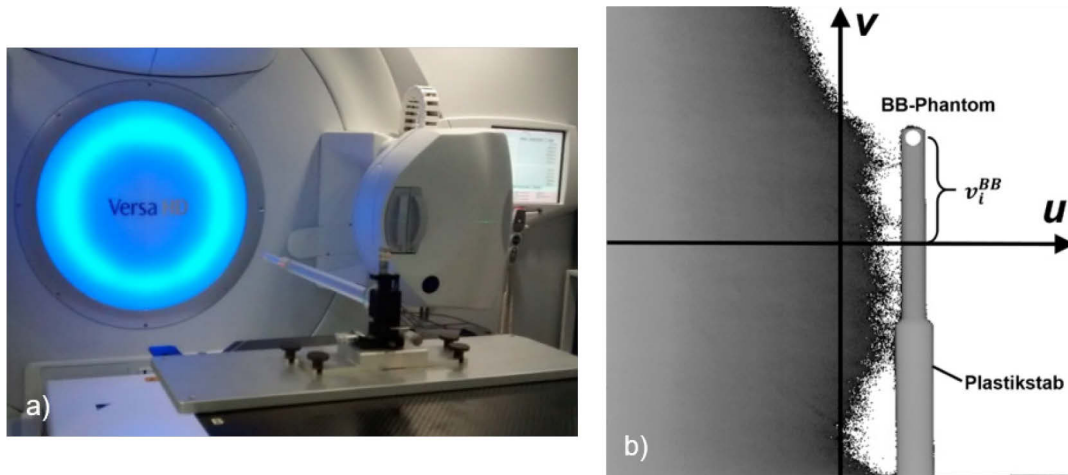


Abbildung 12: a) Aufbau am Linearbeschleuniger vor dem BB Phantom Scan. b) BB Phantom in einer CBCT-Projektion mit der durch ein Programm ermittelten Strecke v_i^{BB} .

Ermittlung der Deviation des Diaphragmas von der Idealposition im Patienten

d_i^{det} beschreibt zwar die Abweichung des Diaphragmas von seiner Idealposition auf dem Detektor, aber nicht die Abweichung d_i von der Idealposition $(x_{POI}, y_{POI}, z_{POI})$ im Patienten. Für diesen Transfer von der Situation am Detektor zu der im Patienten war ein geometrischer Korrekturfaktor ($f_i^{POI} < 1$) notwendig. Dieser Korrekturfaktor berücksichtigt die individuelle Vergrößerung bei der Projektion auf den Detektor, die je nach Projektionswinkel dadurch entsteht, dass sich der POI nicht immer im Isozentrum (bzw. auf der z-Achse) befindet. Die Position des BB $(x_{POI}^{phys}, y_{POI}^{phys}, z_{POI}^{phys})$, durch die die Position der Diaphragmakuppe im Planungs-CT repräsentiert wird, wurde als POI für die Berechnung verwendet. Basierend auf der relativen Position von BB Phantom zu der kV-Strahlenquelle wurde der geometrische Korrekturfaktor f_i^{POI} für jeden Winkel α_i folgendermaßen berechnet:

$$f_i^{POI} = a_i/b_i$$

Die Parameter a_i und b_i sind der Abstand von der Strahlenquelle zum POI bzw. der Abstand der Strahlenquelle zum POI auf dem Detektor.

Aufgrund des Strahlensatzes konnte für einen gegebenen Rotationswinkel α_i die Formel $f_i^{POI} = a_i/b_i$ unter Hinzunahme des Strahlenquelle-zu-Achsen-Abstands (SAD = 100 cm) und des Strahlenquelle-zu-Detektor-Abstands (SDD = 153,6 cm) vereinfacht dargestellt werden:

$$f_i^{POI} = \frac{a_i}{b_i} = \frac{SDD}{SAD - (x_{POI}^{rel})_i}$$

Die Verhältnisse von Strahlenquelle, Patient und Detektor zur Berechnung des geometrischen Korrekturfaktors f_i^{POI} sind in Abbildung 13 dargestellt. Eine detailliertere Erläuterung kann im Technical Note von Blessing et al. nachgelesen werden.

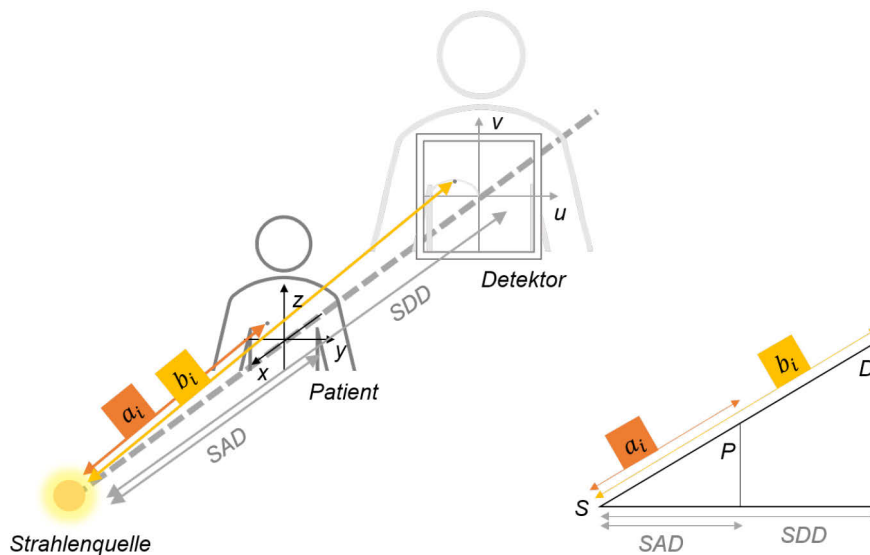


Abbildung 13: Graphische Darstellung der Verhältnisse für einen Winkel i zur Bestimmung des geometrischen Strahlenfaktors f_i^{POI} . a_i = Abstand Strahlenquelle zu POI im Patienten, b_i = Abstand Strahlenquelle zum POI auf dem Detektor, SAD = Abstand Strahlenquelle zur Achse im Patienten, SDD = Abstand Strahlenquelle zum Detektor, S = Strahlenquelle, P = Patient, D = Detektor.

Die Deviation im Patienten d_i wurde aus der Gewichtung der Deviation am Detektor mit dem geometrischen Strahlenfaktor berechnet:

$$d_i = d_i^{det} \cdot f_i^{POI}$$

d_i wurde abschließend von Pixeln in mm umgewandelt (1 Pixel \triangleq 0,8 mm).

Koeffizienten für v_i^{BB}			Koeffizienten für f_i^{POI}			Koordinaten BB [cm]		
a	184,7		a	0,6515		x = 1,5		
b	-5,973		b	0,0504		y = -7,6		
phi	-106,1		phi	-11,16		z = 3,9		

Atemanhalt	Uhrzeit	Zeit pro BH [s]	Gantry-Winkel	Projektion	v_i^{DD} [Pixel]	v_i^{BB} [Pixel]	$d_i^{det} = v_i^{DD} - v_i^{BB}$ [Pixel]	f_i^{POI}	$d_i = d_i^{det} \cdot f_i^{POI}$ [Pixel]	d_i [mm]
1	12:17:23	0	-180,03	1	67,26	77,04	-9,77	0,60	-5,88	-4,71
	12:17:23	0	-180,00	5	60,14	77,04	-16,90	0,60	-10,17	-8,14
	12:17:24	1	-177,83	10	59,35	77,10	-17,75	0,60	-10,68	-8,54
	12:17:25	2	-174,00	15	60,93	77,18	-16,25	0,60	-9,77	-7,82
	12:17:26	3	-170,98	20	62,52	77,23	-14,71	0,60	-8,84	-7,07
	12:17:27	4	-168,29	25	65,68	77,26	-11,57	0,60	-6,96	-5,57
	12:17:28	5	-165,61	30	66,47	77,27	-10,80	0,60	-6,49	-5,19
	12:17:29	6	-162,98	35	68,06	77,27	-9,22	0,60	-5,54	-4,43
	12:17:29	6	-160,35	40	68,06	77,26	-9,21	0,60	-5,54	-4,43
	12:17:30	7	-157,67	45	67,26	77,24	-9,97	0,60	-6,00	-4,80
	12:17:31	8	-154,99	50	67,26	77,20	-9,94	0,60	-5,99	-4,79
	12:17:32	9	-152,32	55	68,06	77,15	-9,10	0,60	-5,49	-4,39
	12:17:33	10	-149,68	60	68,06	77,09	-9,03	0,60	-5,46	-4,36
	12:17:34	11	-147,01	65	68,06	77,02	-8,96	0,60	-5,42	-4,33
	12:17:35	12	-144,37	70	68,06	76,93	-8,87	0,61	-5,37	-4,30
	12:17:36	13	-141,76	75	68,06	76,83	-8,78	0,61	-5,32	-4,26
	12:17:37	14	-139,14	80	68,06	76,72	-8,67	0,61	-5,27	-4,21
	12:17:38	15	-136,47	85	68,06	76,60	-8,55	0,61	-5,20	-4,16
	12:17:39	16	-133,84	90	68,85	76,47	-7,62	0,61	-4,65	-3,72
	12:17:40	17	-131,20	95	68,06	76,33	-8,27	0,61	-5,06	-4,05
	12:17:40	17	-128,56	100	68,85	76,17	-7,33	0,61	-4,49	-3,59
12:17:41	18	-125,92	105	68,85	76,01	-7,16	0,61	-4,40	-3,52	
12:17:42	19	-123,34	110	68,06	75,84	-7,78	0,62	-4,79	-3,84	
12:17:43	20	-120,75	115	68,85	75,66	-6,81	0,62	-4,21	-3,37	
12:17:44	21	-118,13	120	84,67	75,47	9,21	0,62	5,71	4,56	
2	12:18:14	0	-117,45	125	65,68	75,42	-9,73	0,62	-6,04	-4,83
	12:18:15	1	-116,63	130	59,35	75,35	-16,00	0,62	-9,93	-7,94
	12:18:16	2	-114,23	135	60,14	75,17	-15,02	0,62	-9,35	-7,48

Abbildung 14: Tabelle in Microsoft Excel zur Berechnung von d_i . Oben sind die patientenspezifischen Koeffizienten zur Berechnung der BB Position v_i^{BB} und des geometrischen Korrekturfaktors f_i^{POI} sowie die im Planungs-CT gemessenen Koordinaten des POI ($x_{POI}, y_{POI}, z_{POI}$) zu sehen, unten von links nach rechts die einzelnen Berechnungsschritte.

3.2.4 Verarbeitung der Ultraschall- und Oberflächendaten und Anpassung der Datensätze

Die Daten über die Position der Zielstruktur während des Ultraschall-Monitorings und die Straydaten zur Oberflächendetektion wurden von Clarity Anticosti extrahiert und in Microsoft Excel übertragen. Im Koordinatensystem des Clarity-Systems und des Straymarkers gibt die x-Achse kraniokaudale Bewegungen an, dabei entspricht die positive Richtung der inferioren Richtung und die negative Richtung der superioren Richtung (siehe Abbildung 15). Im Koordinatensystem des Linearbeschleunigers entspricht im Gegensatz dazu die positive Richtung der superioren Richtung und umgekehrt. Da somit positivere Daten im Ultraschall eine Bewegung nach inferior, im CBCT aber eine Bewegung nach superior anzeigten, wurden die aus den CBCT-Projektionen extrahierten Positionsdaten invertiert, d.h. mit -1 multipliziert. Die Ergebnisse des Ultraschall-Monitorings wurden vor Beginn der Auswertung offline überprüft, um nicht adäquat detektierende oder zeitlich verzögerte Sitzungen auszuschließen. Für die Überprüfung wurden Videos der Ultraschallsitzungen, der Verlauf der Ultraschallbewegung pro Atemanhalt bzw. deren Höhe auf der y-Achse im Vergleich zu anderen

Atemanhalten der gleichen Sitzung und später auch während der laufenden CBCT-Sitzung angefertigte händische Notizen verwendet.

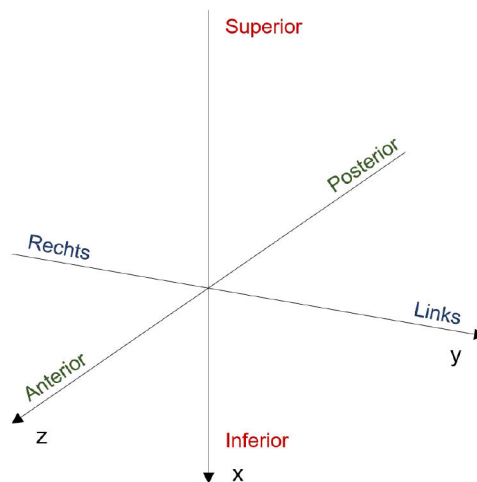


Abbildung 15: Koordinatensystem Clarity Anticosti.

In Vorbereitung auf eine statistische Analyse der Daten wurden die einzelnen Atemanhalte (mehrere Datenpunkte) der verschiedenen Modalitäten zeitlich aneinander angepasst. Jedem einzelnen Datenpunkt konnte ein bestimmter Zeitwert zugeordnet werden, für die zeitliche Anpassung wurde gegebenenfalls ein Zwischenwert berechnet. Für diese Anpassung diente das Ende der Atemanhalte als Orientierung, da es eindeutiger bestimmt werden konnte als der Beginn. Als Beginn wurden die ersten 3 s nach Erreichen der ABC-Schwelle definiert, als Ende das erstmalige Unterschreiten der Schwelle. Im Anschluss wurde der Schwerpunkt der Daten jeder Modalität für jeden Atemanhalt auf 0 gesetzt. Dazu wurde der Mittelwert der Daten berechnet und subtrahiert, wodurch sich automatisch ein Mittelwert von 0 ergab:

$$\text{Daten}^{neu} = \text{Daten}^{alt} - \text{Mittelwert}(\text{Daten}^{alt})$$

Durch diese Normierung ist zwar keine Analyse des absoluten Positionierungsfehlers der Zielstruktur in Bezug auf deren Idealposition mehr möglich, aber der Vergleich der Restbewegung in Bezug auf die tägliche Mittelposition im Atemanhalt mit deren Repräsentation im Ultraschall (das primäre Ziel dieser Arbeit) wird vereinfacht. Danach erfolgte die Erstellung von Diagrammen, die den Verlauf aller drei Modalitäten pro Atemanhalt beinhalteten, mit der kraniokaudalen Bewegung in mm auf der y- und der Zeit auf der x-Achse. Alle Kurven wurden optisch betrachtet und auf ihre Plausibilität

überprüft, ggf. wurden nach der vorherigen Durchsicht der Ultraschalldaten verbliebene nicht adäquat detektierende Atemanhalte aus dem Datensatz ausgeschlossen. Ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen wurden alle Atemanhalte, bei denen für weniger als 8 s Datenpunkte vorhanden waren.

3.2.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Microsoft Excel und SAS (SAS, Cary, USA) durchgeführt. Das CBCT wurde als Goldstandard angesehen, daher wurde zur Evaluation des Ultraschallgeräts vor allem der Vergleich mit den Diaphragmadaten durchgeführt, der Vergleich mit den Oberflächendaten wurde vernachlässigt. Auf einen Vergleich der Diaphragmadaten mit den Oberflächendaten wurde verzichtet.

Auswertung der Daten nach Kenngrößen und Restbewegung

Die Anzahl der auswertbaren Datenpunkte, Atemanhalte und Fraktionen pro Patient wurde ermittelt. Die Analyse der Restbewegung, definiert als Betrag der Abweichung eines Datenpunktes vom Mittelwert des Atemanhalts, zu dem dieser Datenpunkt gehört, wurde in verschiedene Gruppen aufgeteilt:

Datenpunkte: Die Restbewegung wurde über alle Datenpunkte aller Patienten berechnet und jeder einzelne Datenpunkt in eine Subgruppe (< 2 mm, 2-5 mm, 5-8 mm und > 8 mm) eingeteilt.

Atemanhalte: Pro Atemanhalt wurde die maximale Restbewegung bestimmt, indem der maximale Wert der Restbewegung genutzt wurde, um diesen Atemanhalt analog zu den Datenpunkten in eine Subgruppe einzuteilen.

Fraktionen: Alle Datenpunkte aller Atemanhalte einer Fraktion wurden vereint und der Datenpunkt mit der maximalen Restbewegung genutzt, um diese Fraktion analog zu den Datenpunkten und Atemanhalten in eine Subgruppe einzuteilen.

SBRT-Serien: Alle Datenpunkte aller Atemanhalte über alle Fraktionen einer SBRT-Serie wurden vereint und der Datenpunkt mit der maximalen Restbewegung wurde verwendet, um analog zu den Datenpunkten, Atemanhalten und Fraktionen diese SBRT-Serie in eine Subgruppe einzuteilen.

Vergleich der Daten (Pearson's Correlation Coefficient und Konkordanz)

Für den Vergleich der Daten von Ultraschall und Diaphragma bzw. Ultraschall und Oberfläche wurden die einzelnen Datenpunkte entsprechend der Größe der Restbewegung der Diaphragmakuppe im Goldstandard CBCT in Subgruppen eingeteilt (s.o.). Für alle einzelnen Datenpunkte wurden entsprechend der Subgruppen ein PCC (Pearson's Correlation Coefficient) berechnet. Eine positive Korrelation bestand bei einem PCC von $\geq 0,5$. Für die Subgruppe < 2 mm wurde kein PCC berechnet, da Abweichungen < 2 mm als optimale Situation und nicht als Restbewegung angesehen wurden. Eine Analyse mittels PCC bei den Atemhalten < 2 mm würde mehr zu einer Korrelation der Messfehler (händische Messung der Diaphragmahöhe 2 mm; Position des BB Phantoms 2,8 mm) als zu einer Korrelation der Restbewegung führen. Korrelationsergebnisse wären für diese Subgruppe nicht aussagekräftig.

Bei der Analyse von Atemhalt zu Atemhalt wurden analog zu den einzelnen Datenpunkten alle Atemhalte mit einer maximalen Restbewegung < 2 mm als optimal angesehen und für diese Atemhalte deswegen keine Korrelation mit dem PCC berechnet. Für alle anderen Subgruppen > 2 mm wurde eine Korrelation mit dem PCC berechnet und die Anzahl der korrelierenden Atemhalte ermittelt. Die Konkordanz der Atemhalte zwischen Ultraschall und Diaphragmakuppe und Ultraschall und Oberfläche wurden für die Restbewegungs-Schwellenwerte von 2 mm und 5 mm getestet.

Für die Analysen von Fraktion zu Fraktion und SBRT-Serie zu SBRT-Serie wurde keine detaillierte Unterteilung in Subgruppen vorgenommen. Alle einzelnen Datenpunkte einer Fraktion bzw. eines Patienten wurden zusammengefasst und der PCC für die ganzen Fraktionen/ die ganze SBRT-Serien und für alle Fraktionen/ SBRT-Serien mit einer Restbewegung > 2 mm berechnet. Alle Daten wurden in einem Diagramm aufgetragen (US vs. DD/ OF). Für jede in einem Diagramm dargestellte Fraktion und für jede SBRT-Serie mit einer maximalen Restbewegung > 2 mm wurde zudem das Bestimmtheitsmaß r^2 berechnet.

Visueller Vergleich der Daten

Bei den Atemhalten > 2 mm mit einem PCC $< 0,5$ wurden die Kurven zusätzlich optisch auf ihre Parallelität analysiert, um zu überprüfen, ob der PCC bei der Auswertung der Atemhalte suffizient für einen Vergleich ist. Bei großer Abweichung einzelner

Datenpunkte kann die Korrelation durch den PCC schlechter sein, obwohl rein optisch eine Parallelität der Kurven besteht.

Rotationsanalyse der Ultraschalldaten

Clarity Anticosti erfasst bei jeder Positionsbestimmung der Zielstruktur zu einem bestimmten Zeitpunkt, also zu jedem einzelnen Ultraschall-Datenpunkt, die Rotationen der Zielstruktur um die x-, y- und z-Achse. Die Rotationswerte von allen 385 analysierten Atemanhalten, von allen Atemanhalten mit einer Restbewegung über 2 mm, von allen Atemanhalten mit einem PCC < 0,5 zwischen US und DD und von allen Atemanhalten mit einem PCC \geq 0,5 zwischen US und DD wurden anhand statistischer Kenngrößen (Mittelwert, Standardabweichung, Median) betrachtet und ausgewertet.

4 ERGEBNISSE

4.1 Durchführbarkeit der stereotaktischen Körperbestrahlung in wiederholtem Atemanhalt mit Clarity Anticosti

Ultraschallbasiertes Monitoring konnte sowohl während des CBCTs als auch während der Bestrahlung problemlos durchgeführt werden und wurde von allen Patienten ohne Komplikationen gut toleriert. Der Ultraschallkopf wurde ohne Nachteile oder signifikante Unterschiede in der Dosisverteilung im Bestrahlungsplan ausgespart.²⁹

Die zusätzlich benötigte Zeit für den Aufbau und den täglichen US-Scan vor jeder Fraktion betrug bei verschiedenen Nutzern des Ultraschallgeräts durchschnittlich 8 ± 4 Minuten, wobei der kürzeste Aufbau 3 Minuten und der längste Aufbau 20 Minuten dauerte.

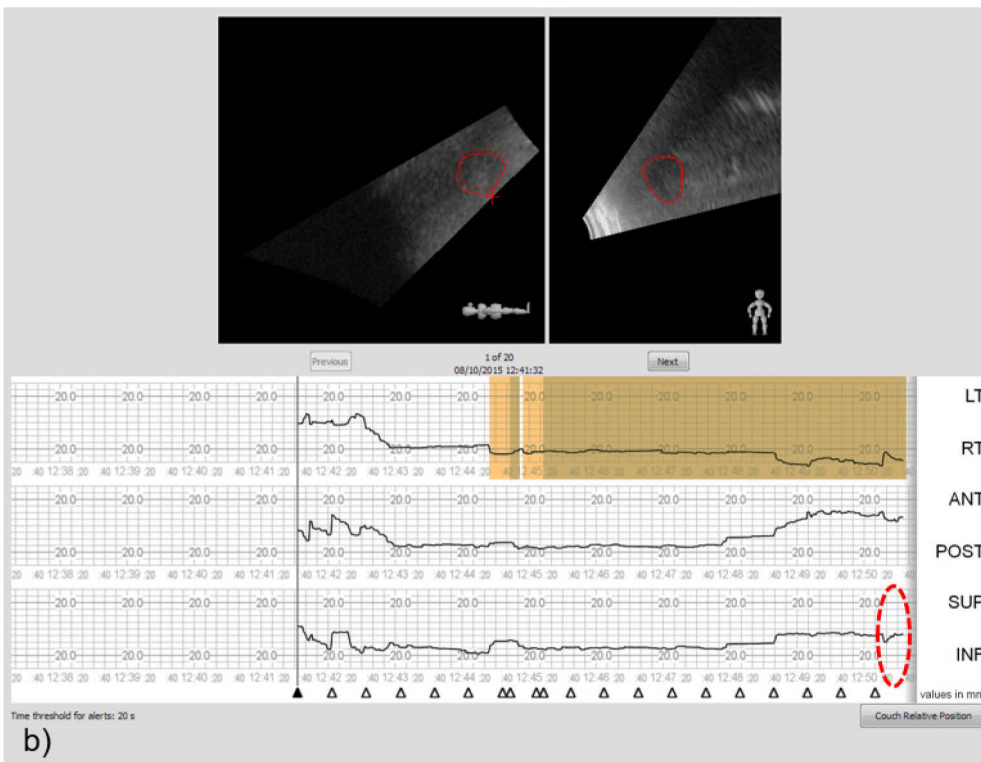
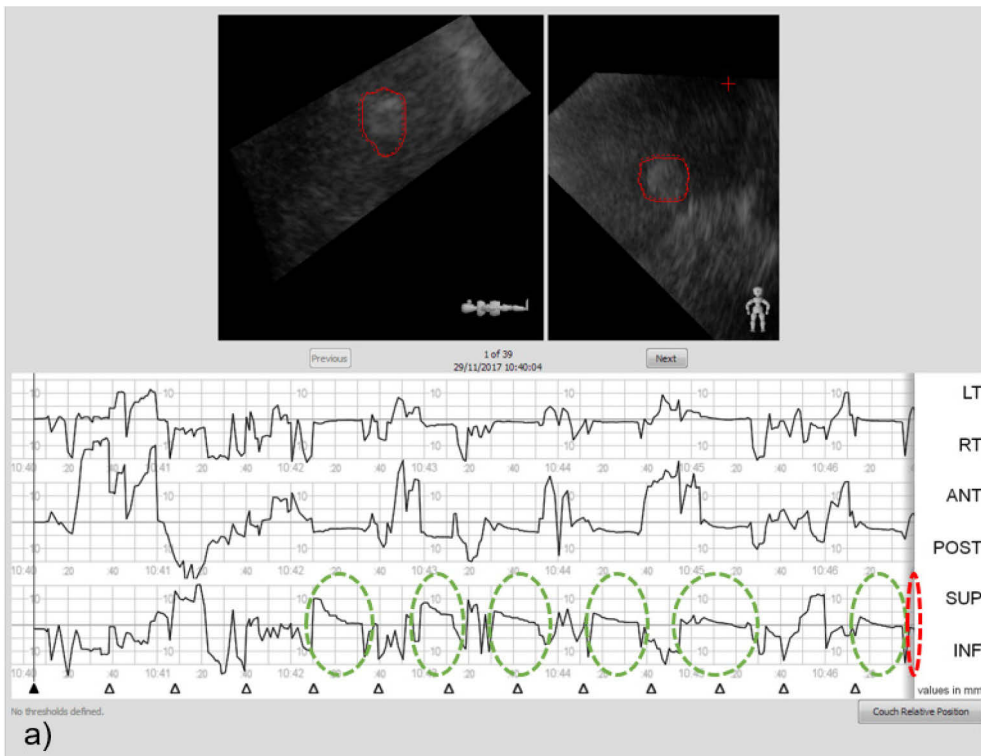
Sowohl das CBCT als auch die Bestrahlung wurde in DIBH mithilfe des ABC-Systems durchgeführt. Die durchschnittliche Schwelle bzw. das Atemvolumen, wo der Atemanhalt begann, lag bei 1,3 l. Die niedrigste ABC-Schwelle hatte Patient 6 mit 0,8 l, die höchste Patient 7 mit 1,6 l. Ein Atemanhalt war im Mittel 18,7 s lang (Spannweite 10 - 20 s). Pro CBCT-Scan wurden durchschnittlich 7 Atemanhalte durchgeführt (Spannweite 6 - 10 BHs).

Insgesamt wurden 706 DIBHs mit dem Ultraschallsystem Clarity Anticosti registriert. Die Anzahl der durchgeführten DIBHs pro Patient lag im Mittel bei 47 DIBHs. Die meisten Ultraschallsitzungen wurden bei Patienten durchgeführt, deren Bestrahlung in viele Fraktionen mit entsprechend vielen DIBHs unterteilt wurde, v.a. Patient 1, 2 und 5. Die maximale Anzahl mit 103 Atemanhalten wurde bei Patient 1 durchgeführt, die minimale Anzahl mit 22 Atemanhalten bei PTV2 von Patient 10 (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Übersicht über Tiefe, Dauer und Anzahl der Atemanhalte pro Patient.

Patient	ABC-Schwelle (l)	DIBH-Länge im Durchschnitt (s)	DIBHs pro Fraktion im Durchschnitt	Anzahl DIBHs mit Ultraschall
1	1,3	20	7	103
2	1,3	20	8	94
3	1,2	20	7	59
4	1,2	15	7	36
5	1,4	20	7	82
6	0,8	10	10	39
7	1,6	20	7	33
8	1,2	15	7	35
9	1,4	20	8	45
10 PTV 1	1,5	20	8	38
10 PTV 2	1,5	20	8	22
11 PTV 1	1,5	20	6	28
11 PTV 2	1,5	20	7	28
12	1,2	20	8	32
13	1,5	20	6	32
Mittelwert	1,3	18,7	7	47

Während jedes CBCTs und während jeder Bestrahlungssitzung konnte die Bewegung der Zielstruktur im Ultraschall über einen Bildschirm dauerhaft überwacht werden. Auf dem Bildschirm waren ein rekonstruiertes 4D-Ultraschallbild, ein Diagramm, das die Positionsänderung über die Zeit darstellte, und Ausgabewerte über die Abweichungen zu sehen. In freier Atmung konnte das Monitoring aufgrund der großen Bewegungen, die in dem gewählten Scanwinkel von maximal 35° nicht abgebildet werden konnten, meist nicht durchgeführt werden. Im Atemanhalt hingegen funktionierte die Verfolgung besser. Das Clarity-System gab in Echtzeit die Abweichungen der Zielstruktur zur Idealposition in alle drei Richtungen aus. In Abbildung 16 sind Screenshots von drei Ultraschallsitzungen zu sehen, auf denen die Abweichungen der Zielstruktur nach LP, AP und SI dargestellt sind. Während der Atemanhalte bewegt sich die detektierte Zielstruktur im mm-Bereich, während der freien Atmung war ein Monitoring durch die großen Bewegungen meist nicht möglich, das Monitoring während freier Atmung wurde daher nicht ausgewertet.



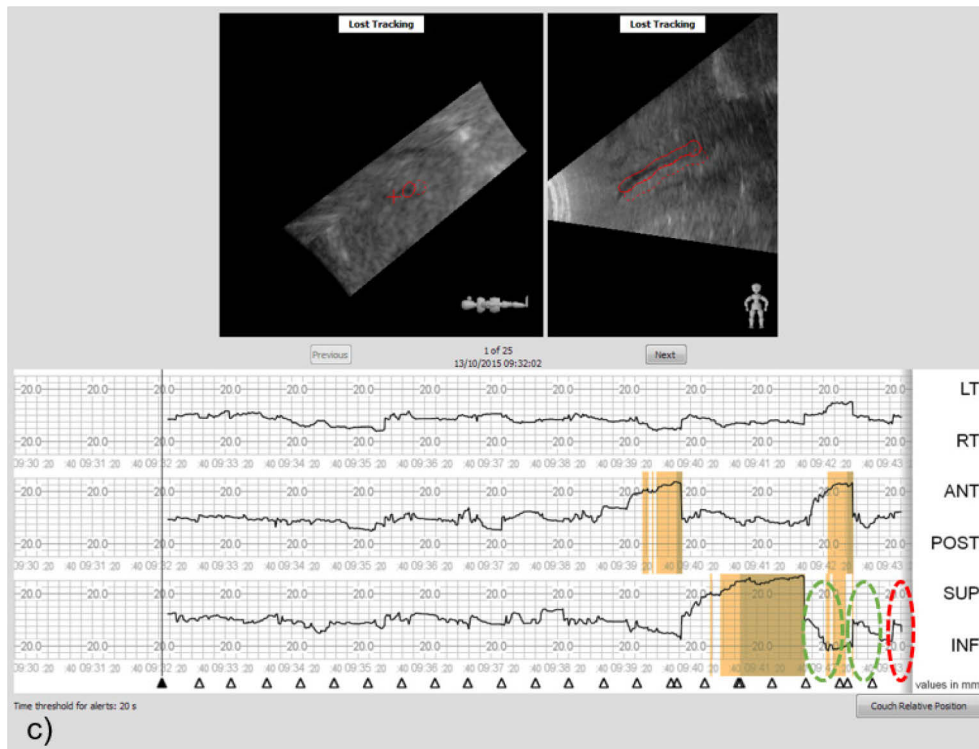


Abbildung 16: Screenshots des ultraschallbasierten Monitorings verschiedener Zielstrukturen über mehrere Atemanhalte mit graphischer Angabe der gegen die Uhrzeit (hh:mm:ss) aufgetragenen Abweichungen in mm nach links/ rechts (LT/ RT), anterior/ posterior (ANT/ POST) und superior/ inferior (SUP/ INF). Die durchgezogene rote Linie umfasst die aktuelle Ist-Position der Zielstruktur, die gestrichelte rote Linie umfasst die Idealposition aus dem Referenz-Ultraschall-Datensatz. Während der Atemanhalte bewegt sich die getrackte Zielstruktur im mm-Bereich. Zwischen den einzelnen DIBHs während des CBCTs (grün umrandet) wurde freigeatmet. Die rote Umrandung im jeweils unteren rechten Bildrand markiert den aktuell im Ultraschallbild sichtbaren DIBH. Gelbe Bereiche geben Abweichungen über 20 mm an. a) Ultraschall-Monitoring eines rundlichen Tumors, die Abweichungen sind hier im 10 mm-Bereich angegeben. Dem aktuellen DIBH sind bereits mehrere DIBHs vorausgegangen. b) Ultraschall-Monitoring eines runden Tumors, allerdings ging im Gegensatz zu a) dem aktuellen DIBH freie Atmung voraus. c) Ultraschall-Monitoring eines Blutgefäßes, im Gegensatz zu a) sind die vorausgehenden DIBHs nicht so deutlich abgrenzbar. Die Abweichungen bewegen sich hier, genau wie in b), im 20 mm-Bereich.

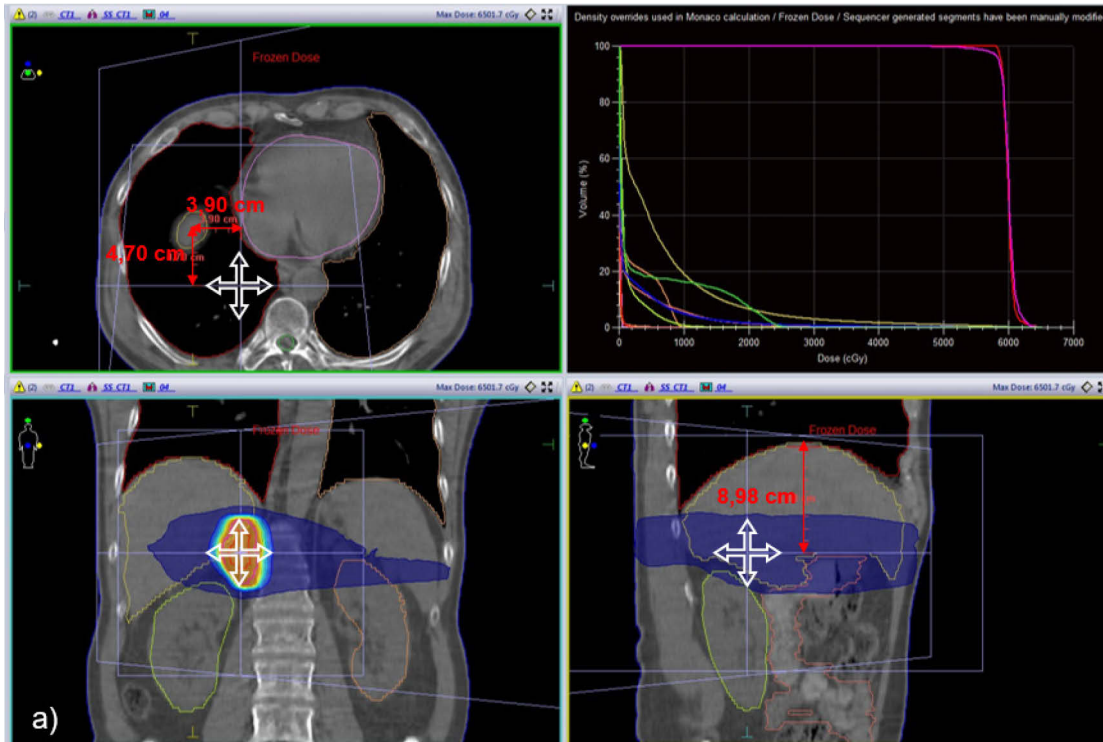
4.2 Ermittlung der Diaphragmaposition im Cone-Beam-CT

Koordinatenbestimmung der Diaphragmakuppe im Planungs-CT

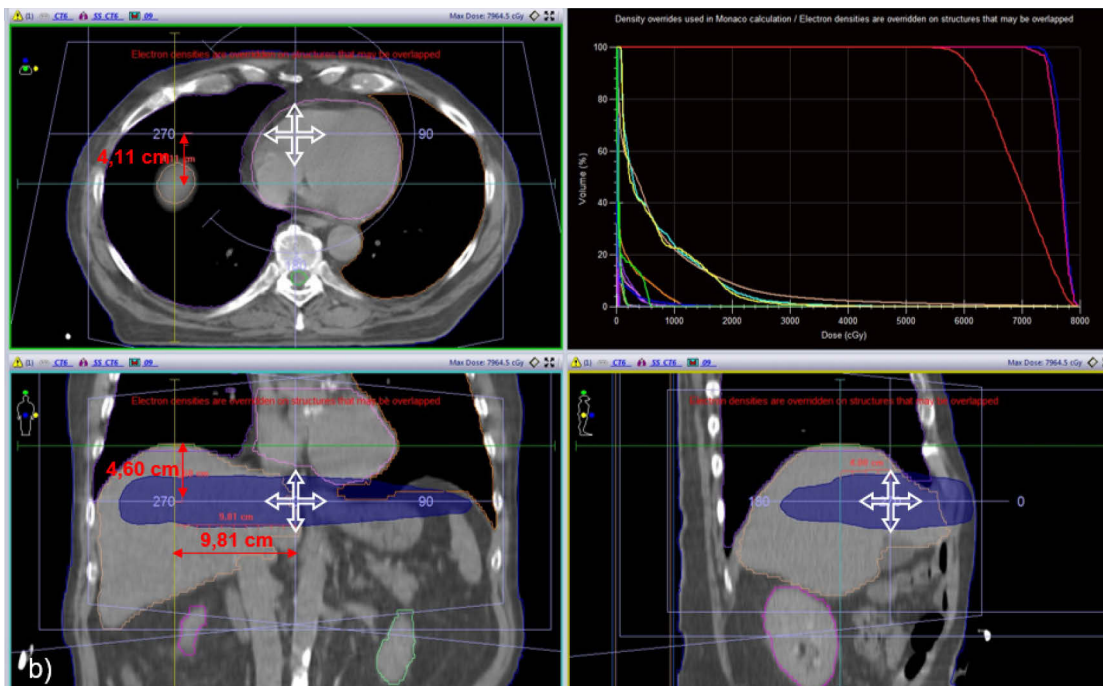
Zur Bestimmung der Referenzposition des BB Phantoms v_i^{BB} wurde die Idealposition im Planungs-CT als POI (Point Of Interest) mit den Koordinaten $(x_{POI}, y_{POI}, z_{POI})$ bestimmt. Dabei wurde die Position des höchsten Punkts der Diaphragmakuppe nach SI, LR und AP relativ zum Isozentrum ausgemessen. Screenshots dieser Messungen im Planungs-CT sind für drei Beispielpatienten mit vier SBRT-Serien in Abbildung 17 zu sehen. Bei Patient 11, PTV1 wurde im Gegensatz zu allen anderen Patienten die linke

Diaphragmakuppe zur Ermittlung der Bewegung im CBCT verwendet, da bei dieser SBRT-Serie die Milz bestrahlt wurde.

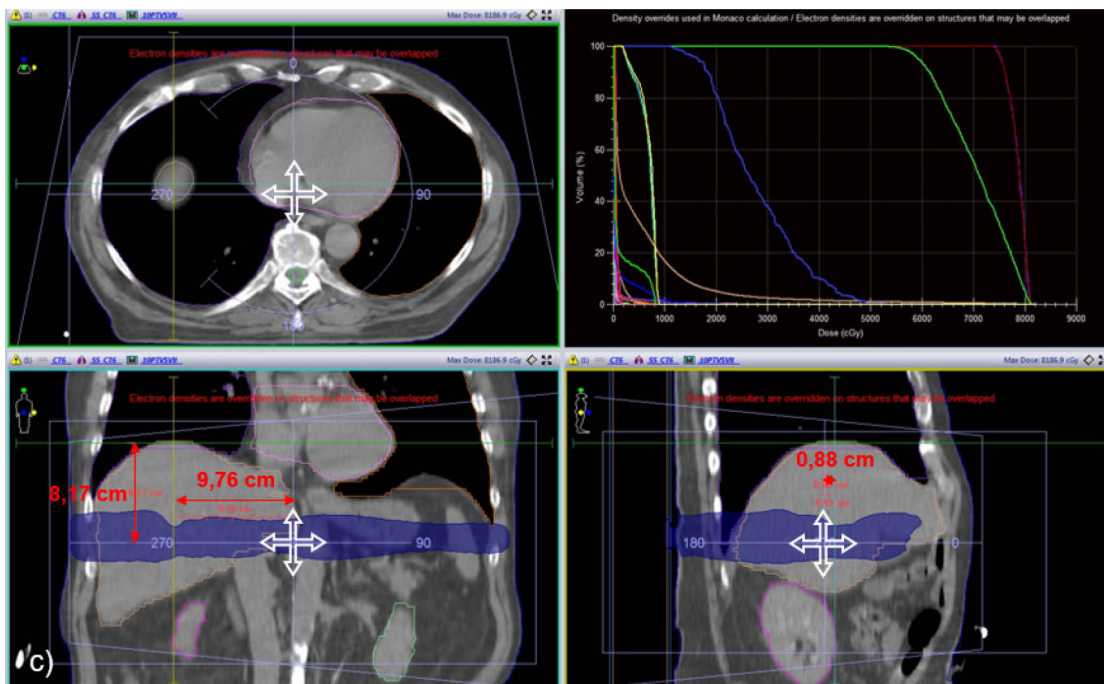
POI Patient 2 (4,70 ; - 3,90 ; 8,98)



POI Patient 10, PTV1 (4,11 ; - 9,81 ; 4,60)



POI Patient 10, PTV2 (0,88 ; - 9,76 ; 8,17)



Patient 11, PTV1 (6,66 ; 0 ; 10,28)

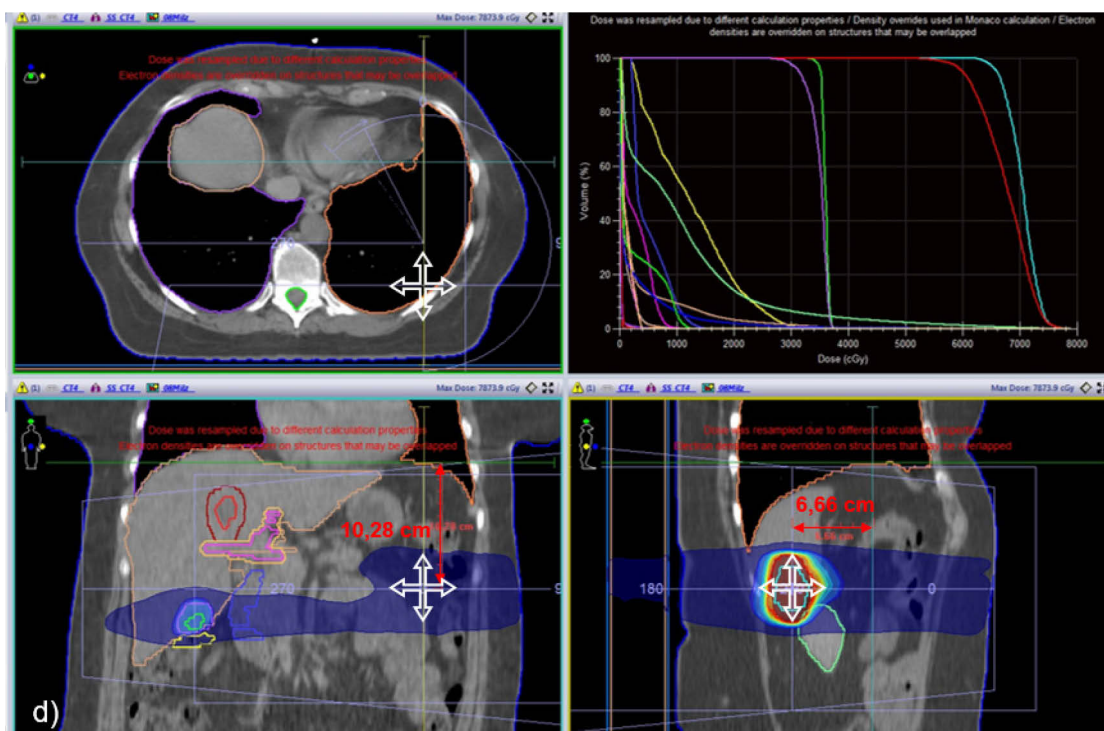


Abbildung 17: Screenshots der Idealpositionsmessung im Planungs-CT in Monaco bei drei Beispielpatienten. a) Patient 2, b) Patient 10 PTV1, c) Patient 10 PTV2, d) Patient 11 PTV1. Bei d) gab es bezüglich der Position der Diaphragmakuppe nach LR keine Abweichung.

Berechnung der tatsächlichen Diaphragmahöhe auf dem Detektor

Abbildung 18 stellt für drei Beispielpatienten die Korrektur der gemessenen Diaphragmaposition v_i^{DD} mit der Position des BB Phantoms v_i^{BB} auf dem Detektor graphisch dar. Es sind pro CBCT einer Fraktion abhängig vom Gantry-Winkel alle Datenpunkte von v_i^{DD} , v_i^{BB} und d_i^{det} zu sehen. Unterbrechungen der Datenreihen sind durch fehlende Werte der händischen Messung im CBCT bedingt. In diesen Fällen war die Diaphragmakuppe durch Überlagerungen nicht deutlich abgrenzbar oder außerhalb des Bildes. Die einzelnen Atemanhalte während des CBCTs sind besonders bei Patient 2 und 11, PTV1, gut voneinander abgrenzbar. Die Datenpunkte der Diaphragmahöhe v_i^{DD} lassen bei allen Patienten einen sinusförmigen Verlauf erkennen, bei Patient 10, PTV1 liegt eine leichte Phasenverschiebung zwischen Diaphragma- und BB-Daten vor. Bei Patient 2 und 11, PTV1, befinden sich v_i^{DD} und v_i^{BB} auf der v-Achse auf gleicher Höhe, bei Patient 10 besteht ein Abstand zwischen den Kurven.

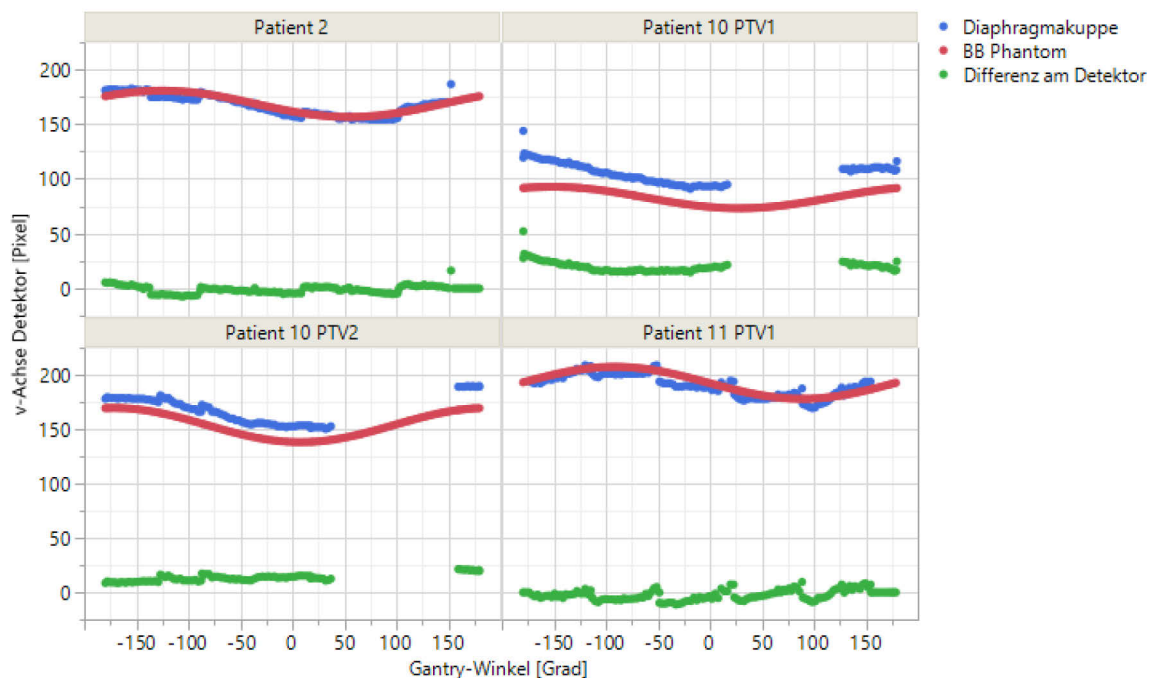


Abbildung 18: Graphische Darstellung der Ermittlung der Positionsabweichung am Detektor mit Hilfe des BB Phantoms. a) Patient 2, b) Patient 10, PTV1 und c) PTV2, d) Pat 11, PTV1. In den Diagrammen ist die Position der Diaphragmakuppe bzw. des BB Phantoms auf der v-Achse des Detektors in Pixeln nach Gantry-Winkeln aufgetragen. Bei allen Patienten außer Patient 10, PTV1 ist in den Diaphragmadaten ein sinusförmiger Verlauf erkennbar, der durch Verrechnung mit der BB Position ausgeglichen wird. Bei Patient 10, PTV1 ist eine leichte Höhen- und Phasenverschiebung erkennbar.

Koordinatenbestimmung der Diaphragmakuppe: Planungs-CT vs. tägliches CBCT

Vor jeder Fraktion wurde ein CBCT durchgeführt und anschließend eine Korrektur der Patientenposition um wenige Millimeter vorgenommen, sodass die Position der inneren Organe im CBCT mit der im Planungs-CT übereinstimmte. Die Bestimmung der Idealposition, in der das BB Phantom platziert wurde, erfolgte im Planungs-CT, die Messung der Diaphragmakuppe wurde dagegen in den CBCT-Projektionen durchgeführt. Eine ebenfalls in den CBCT-Projektionen bestimmte Idealposition wäre methodisch korrekter gewesen, war aber aufgrund der großen Anzahl an Fraktionen nicht umsetzbar. Um möglicherweise dadurch entstehende Fehler quantifizieren zu können wurden Messungen mit einem täglichen Repositionierungsfehler von je 2 und 5 mm simuliert und der Effekt auf Ergebnisse betrachtet. Abbildung 19 zeigt die Position der BB Phantoms auf der v -Achse an einer von der Idealposition ausgehend im 2 mm-Bereich bzw. im 5mm-Bereich in alle Richtungen verschobenen Position. Neben einer Höhenverschiebung auf der v -Achse fällt eine leichte Phasenverschiebung auf, die sich allerdings im Submillimeter-Bereich bewegt.

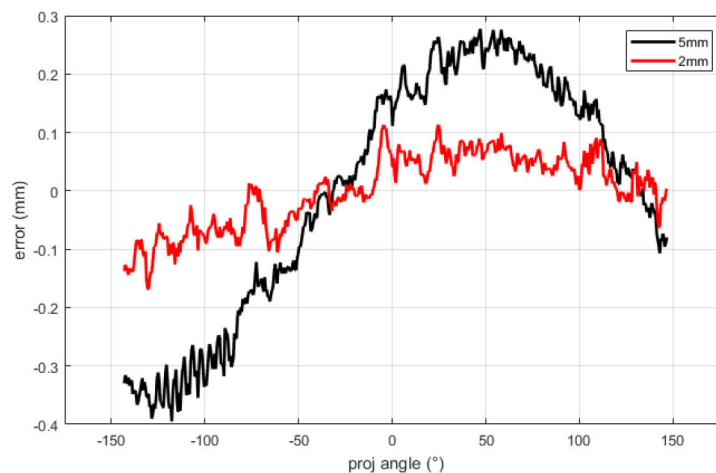


Abbildung 19: Simulation des durch Positionsunterschiede in Planungs-CT und täglichem CBCT entstehenden Fehlers. Verlauf des BB Phantoms in mm auf der v -Achse nach einer von der Idealposition im Planungs-CT ausgehenden Verschiebung von 2 bzw. 5 mm in jede Richtung, aufgetragen gegen den Projektionswinkel. Bei Zunahme der Verschiebung von 2 auf 5 mm ist eine Veränderung von Phase und Amplitude des Kurvenverlaufs erkennbar, der Fehler befindet sich allerdings im Submillimeterbereich.

Verifizierung der automatischen BB Phantom Erfassung

Das BB Phantom wurde von einem Matlab-Programm automatisch detektiert. Um Fehler während der Implementierung der Ausgabewerte des Programms in Microsoft

Excel auszuschließen, wurde optisch die automatisch bestimmte Bewegung des Phantoms nach kraniokaudal mit einer händischen Messung verglichen. Durch stichprobenartige Messungen bei ca. 10 % aller Atemanhalte konnten die ermittelten Daten verifiziert werden. Abbildung 20 zeigt die händische Messung der Position des BB Phantoms und die automatisch bestimmte Sinuskurve über alle Datenpunkte. Der Höhenunterschied auf der v-Achse von ~ 8 Pixeln kommt dadurch zustande, dass die händische Messung bei einem Phantomdurchmesser von ~ 16 Pixeln zur besseren Abgrenzbarkeit vom unteren Rand des Phantoms bis zur Bildmitte erfolgte, während das Programm die Mitte des Phantoms detektierte. Die fehlenden Datenpunkte im letzten Teil der Messung sind auf eine mangelnde Sichtbarkeit des BB Phantoms zurückzuführen.

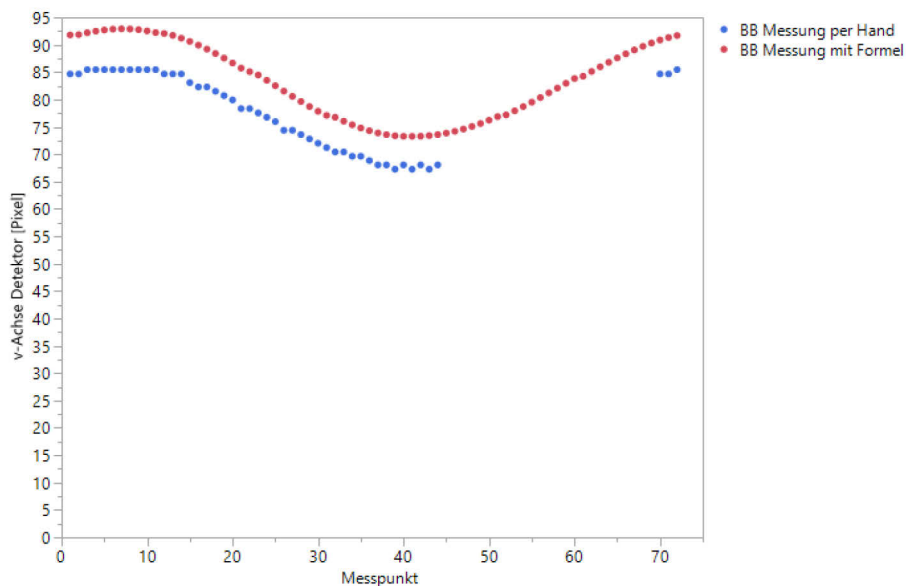


Abbildung 20: Verifizierung der automatischen Erfassung des BB Phantoms durch den Vergleich mit einer händischen Messung.

4.3 Auswertung nach Kenngrößen und Restbewegung

In allen 15 SBRT-Serien, die insgesamt aus 107 Fraktionen bestanden, waren 84 Fraktionen auswertbar. Eine ausgewertete Fraktion bestand durchschnittlich aus 5 ± 1 Atemanhalten. Von 706 mit dem Ultraschallgerät aufgezeichneten Atemanhalten wurde bei 523 Atemanhalte (74%) korrekt detektiert, d.h. die Zielstruktur wurde korrekt in Echtzeit verfolgt. Von den 523 Atemanhalten konnten wiederum 385 ausgewertet werden. Nicht auswertbar waren Atemanhalte, bei denen durch überlappende Projektionen vom Herz oder dem gegenseitigen Diaphragma keine vergleichbaren Daten der

Diaphragmakuppe vorhanden waren. Am wenigsten auswertbare Atemanhalte gab es bei Patient 10, PTV 2 – dort konnten nur 6 Atemanhalte ausgewertet werden. Pat 1 hingegen hatte aufgrund von vielen Fraktionssitzungen 75 auswertbare Atemanhalte. Im Durchschnitt wurden 26 ± 20 Atemanhalte pro Patient analysiert, der Median lag bei 18. Eine Übersicht über die ausgewerteten Fraktionen und Atemanhalte pro Patient gibt Tabelle 5. Pro Atemanhalt gab es durchschnittlich 22 ± 5 Datenpunkte. Die Länge eines Atemanhalts betrug 19 ± 3 s (Spannweite 15 - 20 s).

Tabelle 5: Übersicht über die durchgeführten und analysierten Fraktionen und Atemanhalte aller SBRT-Serien. Von den durchgeführten Fraktionen und Atemanhalten konnten einige aufgrund fehlender Detektion der Zielstruktur im Ultraschall (US) oder nicht abgrenzbarer Diaphragmakuppe im CBCT nicht analysiert werden.

	Fraktionen		Atemanhalte		Zielstruktur im US detektiert	analysiert
	durchgeführt	analysiert	durchgeführt	analysiert		
Pat 1	15	14	103	88	75	
Pat 2	12	12	94	65	64	
Pat 3	10	4	59	33	14	
Pat 4	5	3	36	17	16	
Pat 5	12	12	82	64	49	
Pat 6	5	4	39	29	19	
Pat 7	6	5	33	27	16	
Pat 8	5	3	35	25	10	
Pat 9	7	4	45	21	18	
Pat 10, PTV1	5	5	38	36	24	
Pat 10, PTV2	5	2	22	15	6	
Pat 11, PTV1	5	4	28	22	16	
Pat 11, PTV2	5	4	28	18	17	
Pat 12	5	4	32	31	22	
Pat 13	5	4	32	32	19	
gesamt	107	84	706	523	385	

Auswertung der Ultraschalldaten

Die Betrachtung der Datenpunkte schließt alle Daten ein, ohne eine Einteilung nach Atemanhalten, Fraktionen oder Patienten zu beachten. Insgesamt wurden 8487 Datenpunkte des Ultraschalls ausgewertet, bei 7414 Datenpunkten waren Daten aller drei Modalitäten vorhanden. 88,75 % davon hatten eine Restbewegung < 2 mm, 10,31 % eine Restbewegung von 2-5 mm, 0,75% eine Restbewegung von 5-8 mm und 0,19%

eine Restbewegung > 8 mm (siehe Tabelle 8). Der größte mit dem Ultraschallgerät gemessene Wert lag bei 18,78 mm. Wurden nur Daten mit einer Restbewegung von > 2 mm im CBCT betrachtet, so befanden sich unter den restlichen 703 Ultraschall-Datenpunkten 50,92 % unter 2 mm, zwischen 2-5 mm, 5-8 mm und < 8 mm waren es 43,53 %, 5,12 % bzw. 0,43 %.

In die Analyse wurden 385 Atemanhalte eingeschlossen. 197 (51 %) der 385 Atemanhalte hatten im Ultraschall eine maximale Restbewegung < 2 mm, 188 (49 %) eine maximale Restbewegung > 2 mm. Darunter waren 157 (41 %) Atemanhalte zwischen 2-5 mm, 27 (7 %) zwischen 5-8 mm und nur 4 Atemanhalte über 8 mm.

Auswertung der Diaphragmadaten

Das CBCT wurde in dieser Studie als Goldstandard angesehen, dementsprechend erfolgte die statistische Auswertung nach Subgruppen (Größe der (maximalen) Restbewegung in mm), die anhand der Diaphragma-Daten im CBCT gebildet wurden.

Insgesamt erfolgte eine Auswertung von 7925 Diaphragma-Datenpunkten. Die detektierte Restbewegung während der Atemanhalte über alle Datenpunkte befand sich bei der Diaphragmakuppe in 91,04 % unter 2 mm. Eine Restbewegung von 2-5 mm, 5-8 mm bzw. über 8 mm konnte in 8,32 %, 0,48 % und 0,16 % der Fälle festgestellt werden (siehe Tabelle 8). Die maximale Restbewegung der Diaphragmakuppe lag bei 10,39 mm.

Von den 385 analysierten Atemanhalten war in 229 Atemanhalten (59 %) die maximale Restbewegung der Diaphragmakuppe im CBCT < 2 mm, in 156 (41 %) > 2 mm (siehe Tabelle 6). Davon wurde in 36 % der Fälle eine maximale Restbewegung von 2-5 mm und in 4 % eine maximale Restbewegung von 5-8 mm beobachtet. Nur 1 % aller Atemanhalte zeigten eine maximale Restbewegung von > 8 mm.

Von 84 analysierten Therapiefraktionen konnte in 33 % aller Fraktionen eine maximale Restbewegung < 2 mm, in 49 % eine maximale Restbewegung von 2-5 mm und in 13 % eine maximale Restbewegung von 5-8 mm beobachtet werden. Nur bei 5 % aller Fraktionen zeigte sich eine maximale Restbewegung von > 8 mm.

Unter den 15 SBRT-Serien war die maximale Restbewegung bei einer SBRT-Serie < 2 mm (7 %). Bei 6 Patienten ergab sich eine maximale Restbewegung von 2-5 mm (40 %) und bei 4 Patienten eine von 5-8 mm (27 %). 4 Patienten hatten eine maximale Restbewegung > 8 mm (27 %).

Tabelle 6: Maximale Restbewegung der Diaphragmakuppe im CBCT nach Atemanhalten, Fraktionen und SBRT-Serien.

	Atemanhalte		Fraktionen		SBRT-Serien	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
< 2 mm	229	59%	28	33%	1	7%
> 2 mm	156	41%	56	67%	14	93%
2-5 mm	137	36%	41	49%	6	40%
5-8 mm	15	4%	11	13%	4	27%
> 8 mm	4	1%	4	5%	4	27%
<i>gesamt</i>	385	-	84	-	15	-

Für den Goldstandard CBCT wurde die maximale Restbewegung aller Atemanhalte nicht nur für alle SBRT-Serien zusammen, sondern auch einzeln von SBRT-Serie zu SBRT-Serie betrachtet (siehe Tabelle 7). Dabei waren in 8 von 15 SBRT-Serien mindestens 79 % aller Atemanhalte < 2 mm. In allen SBRT-Serien machten Atemanhalte < 5 mm einen Anteil von > 78 % aus. 11 von 15 SBRT-Serien zeigten eine maximale Restbewegung von < 5 mm in über 90 % der Atemanhalte.

Tabelle 7: Analyse aller SBRT-Serien nach Atemanhalten (DBIHs) mit einer maximalen Restbewegung im 2 mm- und 5 mm-Bereich im CBCT.

	DIBHs	< 2 mm	> 2 mm	< 5 mm	> 5 mm
<i>Pat 1</i>	75	7 (9 %)	68 (91 %)	73 (97 %)	2 (3 %)
<i>Pat 2</i>	64	53 (83 %)	11 (17 %)	64 (100 %)	0
<i>Pat 3</i>	14	1 (7 %)	13 (93 %)	11 (79 %)	3 (21 %)
<i>Pat 4</i>	16	15 (94 %)	1 (6 %)	16 (100 %)	0
<i>Pat 5</i>	49	43 (88 %)	6 (12 %)	49 (100 %)	0
<i>Pat 6</i>	19	10 (53 %)	9 (47 %)	18 (95 %)	1 (5 %)
<i>Pat 7</i>	16	14 (88 %)	2 (13 %)	16 (100 %)	0
<i>Pat 8</i>	10	9 (90 %)	1 (10 %)	10 (100 %)	0
<i>Pat 9</i>	18	6 (33 %)	12 (67 %)	14 (78 %)	4 (22 %)
<i>Pat 10, PTV1</i>	24	19 (79 %)	5 (21 %)	23 (96 %)	1 (4 %)
<i>Pat 10, PTV2</i>	6	6 (100 %)	0	6 (100 %)	0
<i>Pat 11, PTV1</i>	16	6 (37 %)	10 (63 %)	13 (81 %)	3 (19 %)
<i>Pat 11, PTV2</i>	17	15 (88 %)	2 (12 %)	17 (100 %)	0
<i>Pat 12</i>	22	11 (50 %)	11 (50 %)	20 (91 %)	2 (9 %)
<i>Pat 13</i>	19	14 (74 %)	5 (26 %)	16 (84 %)	3 (16 %)
<i>gesamt</i>	385	229	156	137	19

Auswertung der Oberflächendaten

Es gab insgesamt 7923 auswertbare Oberflächen-Datenpunkte, davon befanden sich 95,51 % unter 2 mm. 4,23 % waren zwischen 2-5 mm und 0,27 % zwischen 5-8 mm. Kein einziger Atemanhalt hatte eine Restbewegung von > 8 mm. Die maximale Restbewegung der Oberfläche lag bei 7,51 mm.

Von den 385 auswertbaren Atemanhalten waren 73 % der Atemanhalte unter 2 mm. 22 % hatten eine maximale Restbewegung von 2-5 mm und 5 % eine maximale Restbewegung von 5-8 mm. Kein Atemanhalt hatte eine maximale Restbewegung > 8 mm.

Tabelle 8: Anzahl der Datenpunkte/ Atemanhalte von Ultraschall, Diaphragmakuppe und Oberfläche, nach (maximaler) Restbewegung in Subgruppen eingeteilt.

	Datenpunkte			Atemanhalte			
	<i>US</i>	<i>DD</i>	<i>OF</i>	<i>US</i>	<i>DD</i>	<i>OF</i>	
<i>< 2 mm</i>	<i>n</i>	7532	7215	7567	197	229	104
	<i>%</i>	88,75 %	91,04 %	95,51 %	51 %	59 %	73 %
<i>2-5 mm</i>	<i>n</i>	875	659	335	157	137	86
	<i>%</i>	10,31 %	8,32 %	4,23 %	41 %	36 %	22 %
<i>5-8 mm</i>	<i>n</i>	64	38	21	27	15	18
	<i>%</i>	0,75 %	0,48 %	0,27 %	7%	4 %	5 %
<i>> 8 mm</i>	<i>n</i>	16	13	0	4	4	0
	<i>%</i>	0,19 %	0,16 %	-	1 %	1 %	-
<i>gesamt</i>		8487	7925	7923	385	385	385
<i>Max. Restbewegung</i>		18,78 mm	10,39 mm	7,51 mm	18,78 mm	10,39 mm	7,51 mm

4.4 Vergleich der Ultraschalldaten mit den Diaphragmadaten

Für den Vergleich von Ultraschall- und Diaphragmadaten wurden diese separat nach Datenpunkten, Atemanhalten, Fraktionen und SBRT-Serien betrachtet. Es wurde neben dem Pearson's Correlation Coefficient (PCC) wurde teilweise auch die Konkordanz der Daten zueinander bestimmt. Bei manchen Datensätzen erfolgte zusätzlich eine visuelle Auswertung.

4.4.1 Pearson's Correlation Coefficient und Konkordanz

Statistische Analyse über alle Datenpunkte

Zwischen den 7925 Datenpunkten des CBCTs und den 8487 Datenpunkten des Ultraschalls bestand, unter Verwendung des Pearson's Correlation Coefficient (PCC), eine Korrelation von 0,523. Unter der Berücksichtigung der Subgruppenbildung im CBCT als Goldstandard ergab sich für Datenpunkte zwischen 2-5 mm ein PCC von 0,679, für Datenpunkte zwischen 5-8 mm ein PCC von 0,722 und für Datenpunkte > 8 mm ein PCC von 0,563. Für die Subgruppe mit Werten < 2 mm wurde keine Korrelation berechnet, da dort die Größe der maximalen Restbewegung der Größe der Messfehler entsprach und eine nahezu statische Situation vorlag.

Statistische Analyse über alle Atemanhalte

Die Idealsituation mit einer maximalen Restbewegung < 2 mm konnte bei 59 % der 385 Atemanhalte beobachtet werden. Für diese Atemanhalte wurde keine Korrelation durchgeführt. Unter den DIBHs mit einer maximalen Restbewegung > 2 mm zeigten 137 von 156 DIBHs (88 %) eine statistische Korrelation ($PCC \geq 0,5$). 19 Atemanhalte (12 %) zeigten keine statistische Korrelation ($PCC < 0,5$). In den Subgruppen 2-5 mm und 5-8 mm konnte ein $PCC \geq 0,5$ in 123 (90 %) bzw. 12 (80 %) Atemanhalten beobachtet werden. Es gab nur 4 Atemanhalte (1 %) mit einer maximalen Restbewegung von > 8 mm, von denen sich bei 2 ein $PCC \geq 0,5$ zeigte. Tabelle 9 gibt die Anzahl der korrelierenden Atemanhalte nach Subgruppen-Unterteilung wieder.

*Tabelle 9: Korrelation der einzelnen Atemanhalte mittels PCC nach Subgruppen im CBCT. *für Atemanhalte mit einer maximalen Restbewegung < 2 mm wurde kein PCC berechnet.*

	Atemanhalte		PCC $\geq 0,5$		PCC < 0,5	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
< 2 mm	229	59 %	-*	-*	-*	-*
> 2 mm	156	41 %	137	88 %	19	12 %
2-5 mm	137	36 %	123	90 %	14	10 %
5-8 mm	15	4 %	12	80 %	3	20 %
> 8 mm	4	1 %	2	50 %	2	50 %
<i>gesamt</i>	385	100 %	137*	36 %*	19*	5 %*

Beide Methoden waren bei verschiedenen Grenzwerten jeweils zu einem hohen Prozentsatz konkordant: 197 von 385 Atemanhalten wurden im Ultraschall mit einer maximalen Restbewegung von < 2 mm detektiert, bei der Diaphragmakuppe gab es 229 solcher Atemanhalte < 2 mm. 161 Atemanhalte konnten von beiden Modalitäten mit einer maximalen Restbewegung von < 2 mm erfasst werden. Eine maximale Restbewegung < 5 mm konnte durch den Ultraschall in 354 Atemanhalten (92 %), durch das CBCT in 366 Atemanhalten (95 %) gemessen werden. Von Ultraschall und CBCT wurden 344 gemeinsame DIBHs mit einer maximalen Restbewegung < 5 mm identifiziert.

Bei 11 von 15 SBRT-Serien konnte, wie in Tabelle 10 zu sehen, ein Anteil korrelierender Atemanhalte ($PCC \geq 0,5$) von über 80 % festgestellt werden. In 6 dieser SBRT-Serien gab es zu 100 % korrelierende Atemanhalte. Die anderen vier Patienten hatten Anteile von 78 %, 50 % und 40 %, bei einem Patienten war die maximale Restbewegung unter 2 mm, weswegen dort kein Atemanhalt mit PCC analysiert wurde.

Tabelle 10: Anzahl der korrelierenden und nicht-korrelierenden Atemanhalte von Patient zu Patient.

	Atemanhalte im CBCT > 2 mm	PCC $\geq 0,5$		PCC $< 0,5$	
		n	%	n	%
Pat 1	68	62	91 %	6	9 %
Pat 2	11	11	100 %	0	-
Pat 3	13	11	85 %	2	15 %
Pat 4	1	1	100 %	0	-
Pat 5	6	6	100 %	0	-
Pat 6	9	7	78 %	2	22 %
Pat 7	2	1	50 %	1	50 %
Pat 8	1	1	100 %	0	-
Pat 9	12	10	83 %	2	17 %
Pat 10, PTV1	5	2	40 %	3	60 %
Pat 10, PTV2	0	-	-	-	-
Pat 11, PTV1	10	10	100 %	0	-
Pat 11, PTV2	2	2	100 %	0	-
Pat 12	11	9	82 %	2	18 %
Pat 13	5	4	80 %	1	20 %
gesamt	156	137	88 %	19	12 %

Statistische Analyse über alle Fraktionen/ SBRT-Serien

Für die statistische Analyse von Ultraschall und Diaphragma über alle Fraktionen und SBRT-Serien wurde keine detaillierte Einteilung in Subgruppen vorgenommen. Nach Ausschluss aller Fraktionen < 2 mm (28 Fraktionen, 33 %) gab es bei 41 der 56 verbleibenden Fraktionen (73 %) eine Korrelation $\geq 0,5$ und bei 15 Fraktionen (27 %) eine $< 0,5$. Von allen SBRT-Serien hatte eine SBRT-Serie eine maximale Restbewegung < 2 mm. Von den 14 SBRT-Serien > 2 mm korrelierten 6 Patienten (47 %), 8 (53 %) zeigten keine Korrelation. Über alle Patienten insgesamt gab es eine Korrelation von 0,523.

4.4.2 Patientenbeispiele

Im Folgenden werden drei Patienten, bei denen insgesamt vier SBRT-Serien durchgeführt wurden, genauer vorgestellt:

- Patient 2, bei welchem ein Großteil der Atemanhalte eine maximale Restbewegung < 2 mm hatte und die Atemanhalte > 2 mm zu 100% korrelierten.
- Patient 10, PTV1 und PTV2, bei welchem bei PTV1 nur 40 % der Atemanhalte > 2 mm korrelierten und bei PTV2 alle Atemanhalte eine maximale Restbewegung < 2 mm hatten.
- Patient 11, PTV1, bei welchem die Milz zum ersten Mal in SBRT-Technik mit Ultraschall-Überwachung bestrahlt wurde.

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Anzahl der analysierten Fraktionen und Atemanhalte dieser Patienten, wie viele Atemanhalte eine maximale Restbewegung < 2 mm hatten und wie viele der Atemanhalte > 2 mm korrelierten oder nicht korrelierten.

Tabelle 11: Übersicht der Patientenbeispiele.

	Analysierte Fraktionen	< 2 mm	> 2 mm	Analysierte Atemanhalte	< 2 mm	> 2 mm	PCC $< 0,5$	PCC $\geq 0,5$
Pat 2	12	5	7	64	53	11	0	
Pat 10, PTV1	5	1	4	24	19	2	3	
Pat 10, PTV2	2	2	0	6	6	0	0	
Pat 11, PTV1	4	0	4	16	6	10	0	

Patient 2

Patient 2 war ein 53-jähriger männlicher Patient, der aufgrund von Nebennieren-Metastasen bei einem zugrundeliegenden Bronchial-CA bestrahlt wurde. Die Fraktionierung für diese SBRT betrug 12x5 Gy. Der Patient wog 76 kg und war 1,75 m groß. Der BMI lag bei 24,8 kg/m².

Es wurden insgesamt 64 Atemanhalte analysiert, davon hatten 53 Atemanhalte im Goldstandard CBCT eine maximale Restbewegung < 2 mm und 11 Atemanhalte eine maximale Restbewegung > 2 mm. Der Großteil der DIBHs war mit einer maximalen Restbewegung von < 2 mm höchstpräzise, sodass eine statistische Analyse nicht sinnvoll gewesen wäre. Von den 11 Fällen, in denen Ultraschall und Diaphragmakuppe verglichen wurden, korrelierten 100 %.

Im Folgenden sind einige exemplarische Atemanhalte dieses Patienten graphisch dargestellt. Der Verlauf der Bewegungen der Zielstruktur im Ultraschall und der Diaphragmakuppe im CBCT in Fraktion 8 sind für jeden einzelnen Atemanhalt in Abbildung 21 dargestellt. Für alle Atemanhalte dieser Fraktion wurde keine Korrelation berechnet, da sie sich < 2 mm befanden. Abbildung 22 zeigt analog zu Abbildung 21 die Bewegungen im Ultraschall und CBCT, allerdings sind hier nur Atemanhalte abgebildet, deren maximale Restbewegung > 2 mm war. Für diese Atemanhalte wurde eine Korrelation durchgeführt.

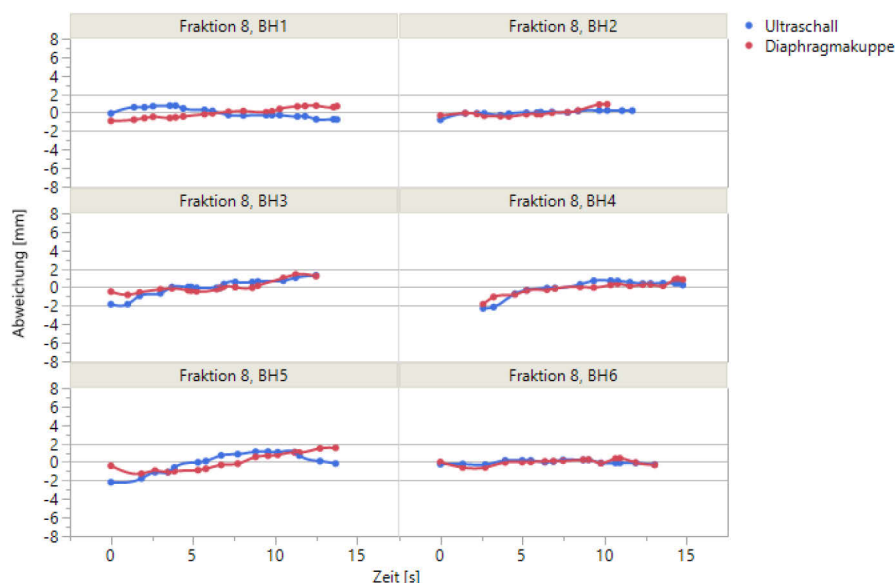


Abbildung 21: Atemanhalte einer Beispielfraktion, Patient 2. Alle Atemanhalte der Fraktion sind sichtbar, in diesem Fall ist die maximale Restbewegung der Diaphragmakuppe im CBCT in allen Atemanhalten < 2 mm. Für diese Atemanhalte wurde keine Korrelationsanalyse durchgeführt. Die Kurven von Ultraschall und Diaphragmakuppe verlaufen bei minimaler Restbewegung parallel.

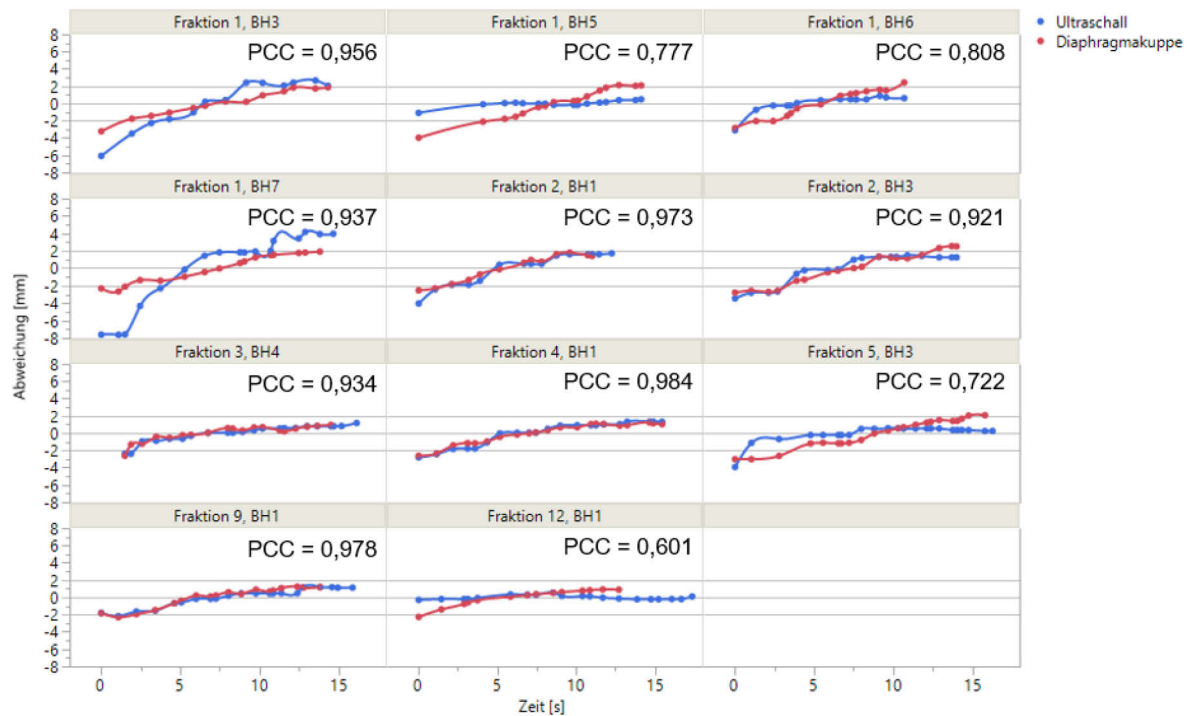


Abbildung 22: Analytierte Atemanhalte > 2 mm, Patient 2. 11 von insgesamt 64 Atemanhalten haben eine maximale Restbewegung > 2 mm. Für diese Atemanhalte wurde eine Korrelation durchgeführt, der PCC war hier bei allen $\geq 0,5$.

Bei der Auswertung konnten alle 12 durchgeführten Fraktionen berücksichtigt werden. Unter den 12 Fraktionen gab es 5, bei denen die maximale Restbewegung der Atemanhalte < 2 mm war. Eine Darstellung aller Fraktionen mittels Korrelationsdiagrammen, in denen die Ultraschall- gegen die Diaphragmadaten aufgetragen sind, findet sich in Abbildung 23. Für die Fraktionen, bei denen eine maximale Restbewegung > 2 mm vorlag, wurde das Bestimmtheitsmaß r^2 berechnet. Trendlinien geben den Zusammenhang der Linien in eine Richtung an.

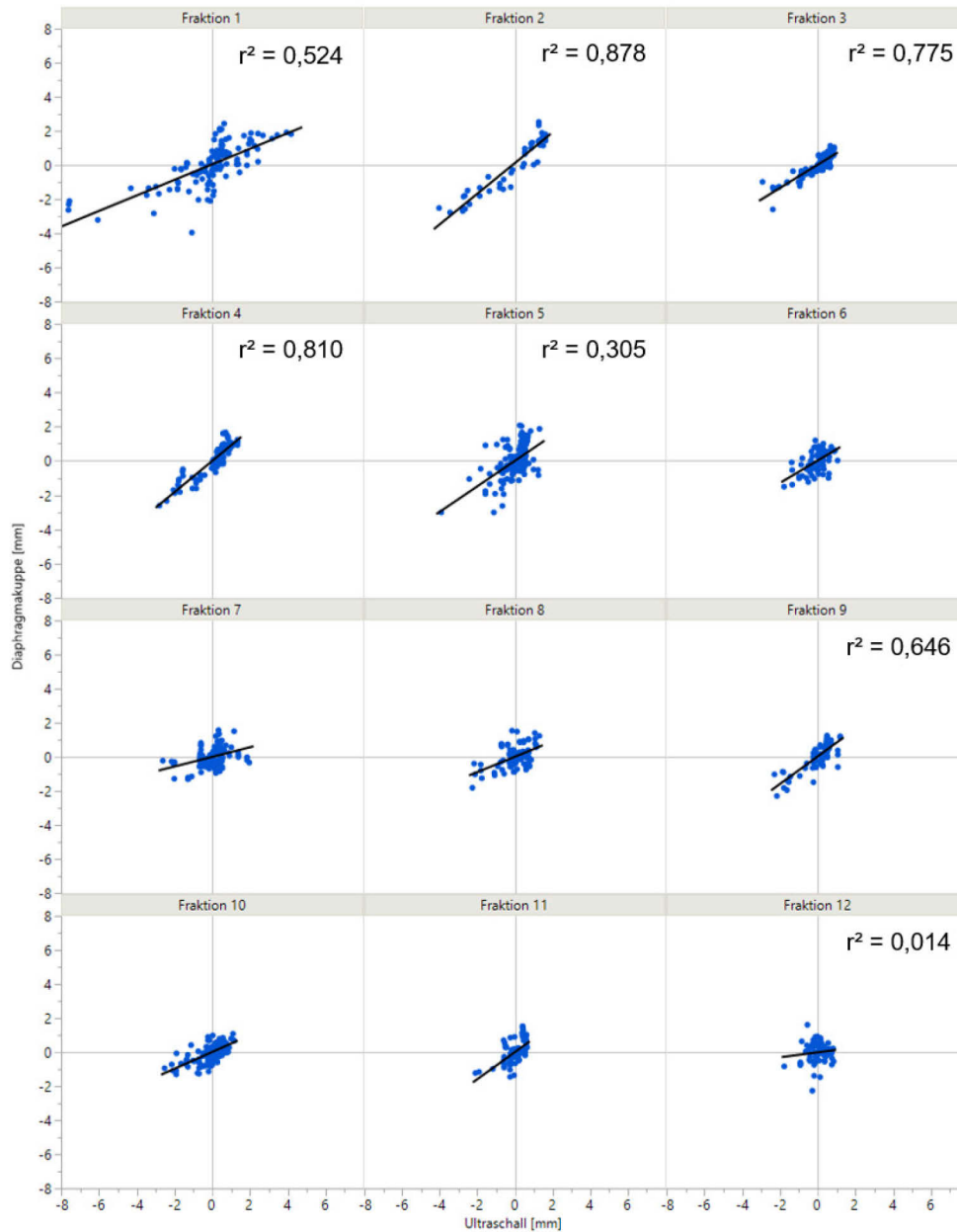


Abbildung 23: Korrelationsdiagramme von Ultraschall (x) - und Diaphragmadaten (y) in mm mit Trendlinien über alle Fraktionen, Patient 2. Für die 7 Fraktionen mit einer maximalen Restbewegung > 2 mm wurde r^2 bestimmt, für die restlichen Fraktionen < 2 mm nicht.

In Abbildung 24 ist ein Korrelationsdiagramm zwischen dem Ultraschall und der Diaphragmakuppe über die ganze SBRT-Serie dargestellt. Der r^2 -Wert über die gesamte SBRT-Serie betrug 0,461.

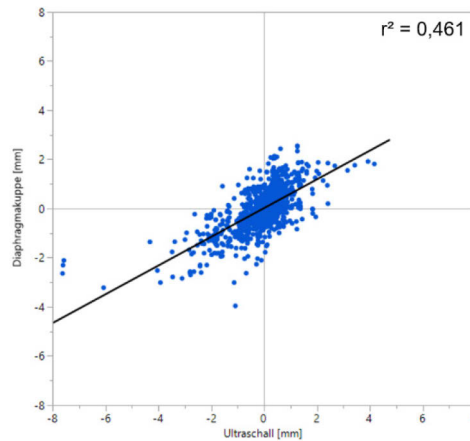


Abbildung 24: Korrelationsdiagramm US vs. DD in mm mit Trendlinie über die ganze SBRT-Serie, Patient 2.

Patient 10

Patient 10, ein 68-jähriger Patient, hatte bei einem kolorektalen Karzinom als Primarius zwei Lebermetastasen, die separat lokal bestrahlt wurden. Eine Metastase befand sich in Segment 4a (PTV1), die andere befand sich in Segment 7 (PTV2). Die SBRT wurde jeweils in 5 Fraktionen à 12 Gy durchgeführt. Der Patient wog 72 kg und war 1,68 m groß. Der BMI betrug 25,5 kg/m².

Es gab bei Patient 10 je 24 (PTV1) und 6 (PTV2) analysierte Atemanhalte. Bei PTV1 hatten von 24 Atemanhalten 19 eine maximale Restbewegung < 2 mm und von den Atemanhalten > 2 mm korrelierten 40% (2 von 5), siehe Abbildung 25. Bei PTV2 waren, wie in Abbildung 26 dargestellt, alle 6 Atemanhalte zu 100 % unter 2 mm, somit wurde dort für keinen Atemanhalt eine Korrelation berechnet.

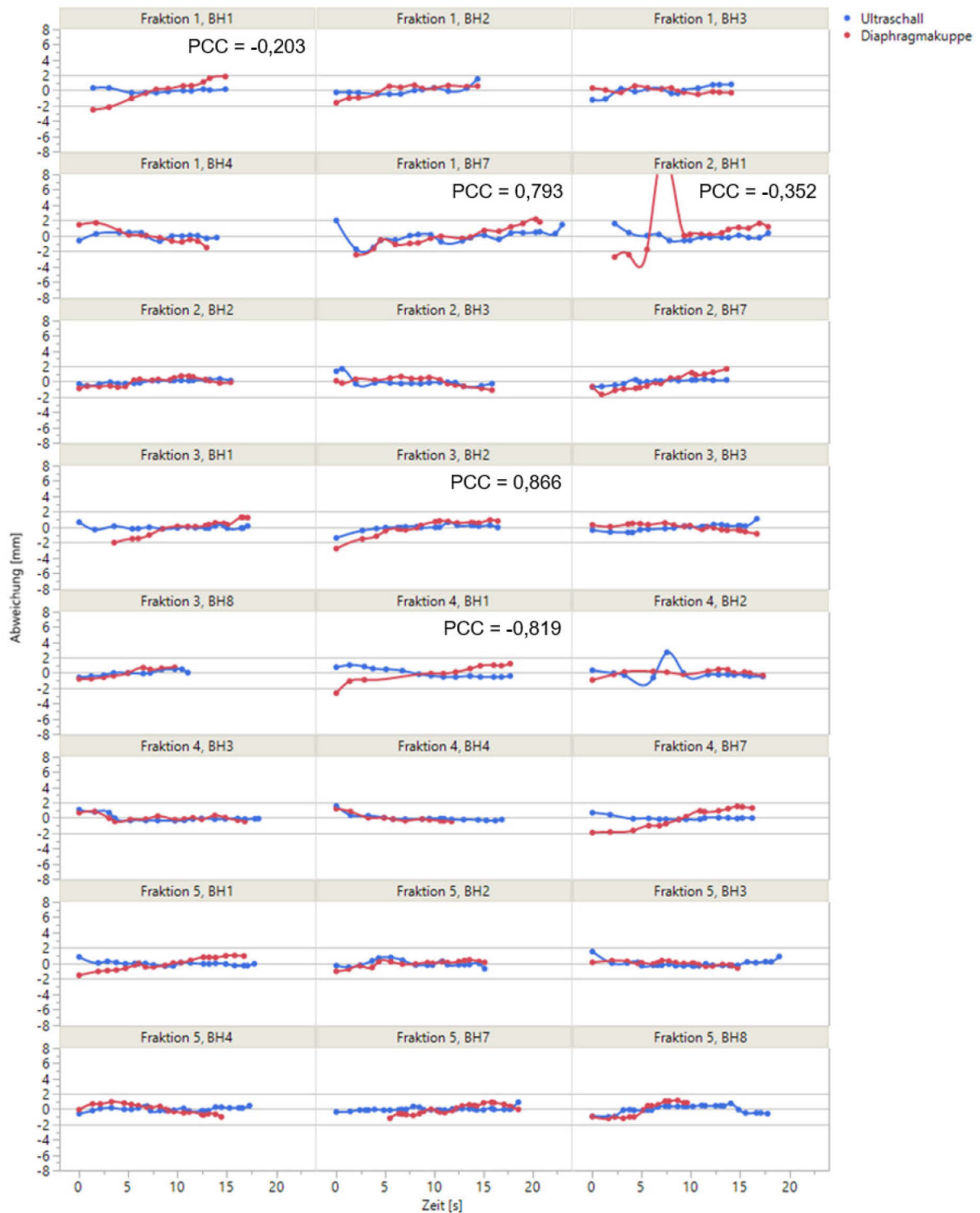


Abbildung 25: Analytierte Atemanhalte Patient 10, PTV1. 19 DIBHs haben eine maximale Restbewegung < 2 mm, 5 DIBHs > 2 mm, für diese 5 Atemanhalte ist jeweils der PCC angegeben. Der Kurvenverlauf der Diaphragmakuppe in BH1 aus Fraktion 2 ist wahrscheinlich durch eine überschießende Einatmung zu Beginn des Atemanhalts zustande gekommen. Ein Verlauf wie der der Ultraschallkurve in BH2 von Fraktion 4 kann bei einem kurzzeitigen Verlust der Trackingstruktur auftreten.

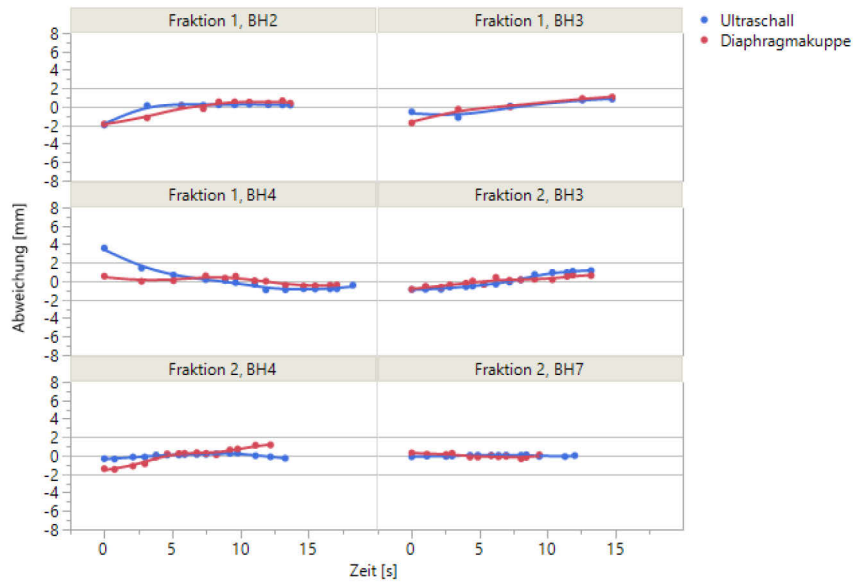


Abbildung 26: Analytierte Atemanhalte Patient 10, PTV2. Alle Atemanhalte hatten eine maximale Restbewegung < 2 mm im CBCT, es wurde kein PCC bestimmt.

Bei dem PTV1 konnten von den 5 durchgeführten Fraktionen alle 5 analysiert werden, bei PTV2 waren es nur 2. Dabei waren von PTV2 2 Fraktionen ohne Ultraschalldaten und 1 Fraktion, bei der der Ultraschall nicht die Zielstruktur korrekt detektieren konnte. Von den 5 analysierten Fraktionen haben bei Patient 10, PTV1 4 Fraktionen eine maximale Restbewegung von > 2 mm und 1 Fraktion eine maximale Restbewegung von < 2 mm. Die r^2 -Werte der verschiedenen Fraktionen lagen bei 0,103, 0,006, 0,1 und 0,021. Bei PTV2 waren alle 2 Fraktionen unter 2 mm. Korrelationsdiagramme aller Fraktionen dieses Patienten sind in Abbildung 27 und Abbildung 28 zu sehen.

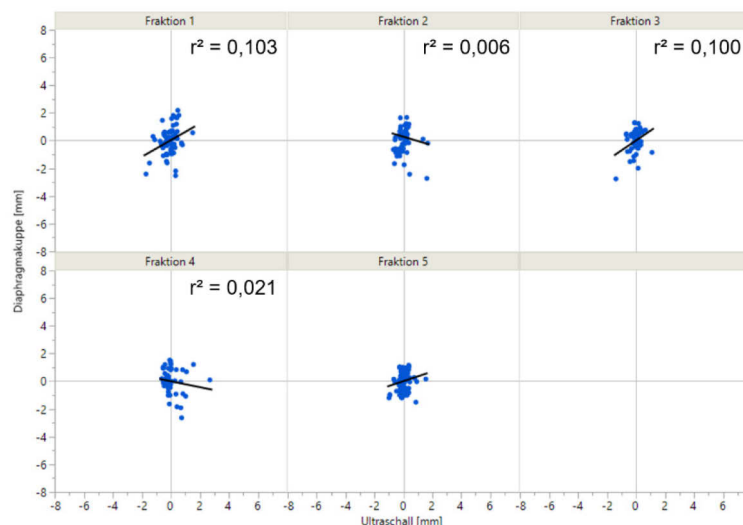


Abbildung 27: Korrelationsdiagramme US vs. DD in mm über alle Fraktionen, Patient 10, PTV1. Die Fraktionen 1-4 haben eine maximale Restbewegung > 2 mm, für diese Werte wurde r^2 berechnet. Fraktion 5 hat eine maximale Restbewegung < 2 mm.

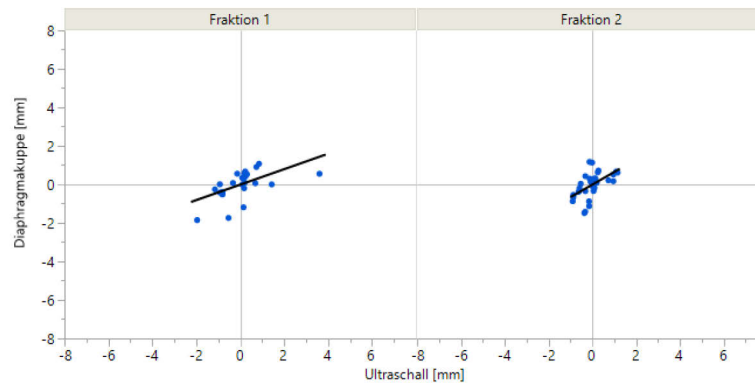


Abbildung 28: Korrelationsdiagramme US vs. DD in mm über alle Fraktionen, Patient 10, PTV2. Da beide Fraktionen eine maximale Restbewegung < 2 mm hatten wurde kein r^2 bestimmt.

Abbildung 29 stellt alle Datenpunkte von Ultraschall und Diaphragmakuppe für beide SBRT-Serien in Korrelationsdiagrammen dar. R^2 wurde nur für PTV1 berechnet, da PTV2 insgesamt eine maximale Restbewegung < 2 mm hatte. Der r^2 -Wert für das PTV1 betrug 0,006.

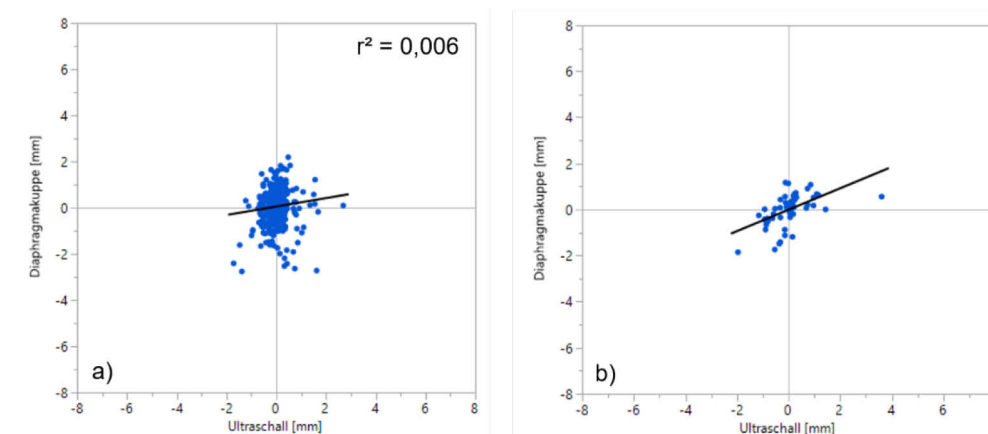


Abbildung 29: Korrelationsdiagramme US vs. DD in mm Pat 10, a) PTV1 und b) PTV2.

Patient 11, PTV1

PTV1 von Patient 11 stellt einen Sonderfall dar: im Gegensatz zu allen anderen SBRT-Serien wurde hier nicht die Leber oder Nebenniere, sondern die linksseitig liegende Milz stereotaktisch bestrahlt. Bei Patient 11 handelte es sich um eine 55-jährige Patientin, die bei einem zugrundeliegenden Endometriumkarzinom Metastasen in Leber und Milz hatte. Die Milzmetastase wurde in 5 Fraktionen mit je 12 Gy radiotherapeutisch behandelt. Die Patientin wog 104 kg und war 1,79 m groß. Der BMI lag bei 32,5 kg/m².

Insgesamt konnten 16 Atemanhalte dieser SBRT-Serie analysiert werden, davon befanden sich 6 Atemanhalte unter 2 mm und 10 Atemanhalte über 2 mm. Von diesen 10 Atemanhalten korrelierten 100 % bei Anwendung des PCC. Abbildung 30 zeigt die Bewegungskurven in US und Diaphragmakuppe über alle Atemanhalte.

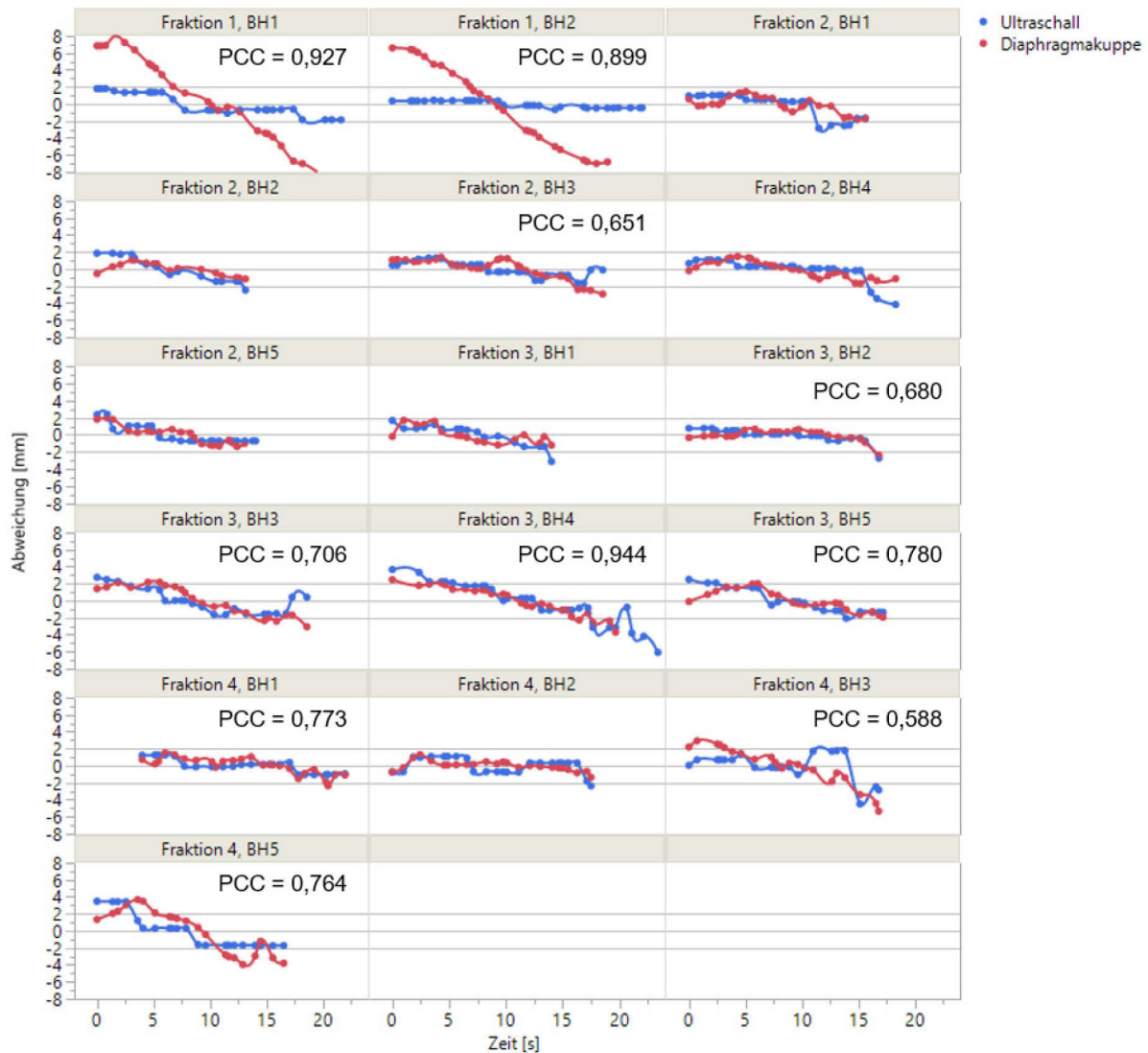


Abbildung 30: Analytierte Atemanhalte Patient 11, PTV1. 10 von 16 Atemanhalten hatten eine Restbewegung < 2 mm. Der angegebene PCC liegt bei allen 10 Atemanhalten über 0,5.

Von den 5 durchgeführten Fraktionen konnten 4 analysiert werden, wobei keine der Fraktionen eine ausschließliche maximale Restbewegung von < 2 mm zeigte. Korrelationsdiagramme aller Fraktionen sind in Abbildung 31 dargestellt. Die r^2 -Werte der einzelnen Fraktionen lagen bei 0,712, 0,413, 0,624 und 0,455.

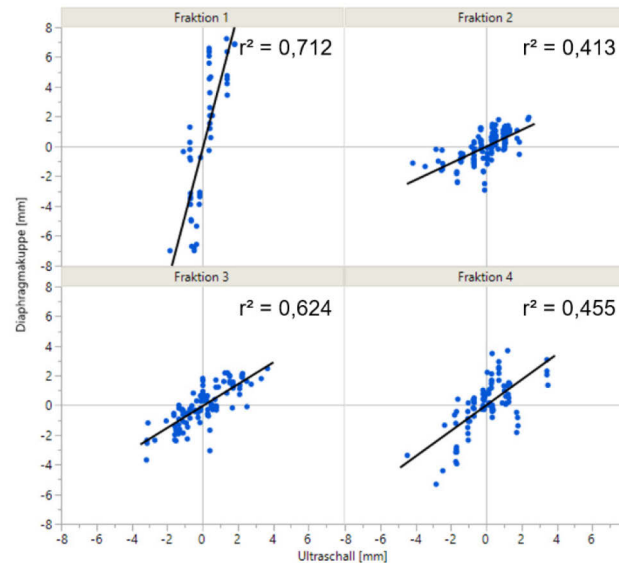


Abbildung 31: Korrelationsdiagramme US vs. DD in mm über alle Fraktionen, Patient 11, PTV1. Milz.

Ein Korrelationsdiagramm mit allen Datenpunkten von Ultraschall und Diaphragmakuppe über die ganze SBRT-Serie der Milz ist in Abbildung 32 zu sehen. Der r^2 -Wert der ganzen Serie lag bei 0,321.

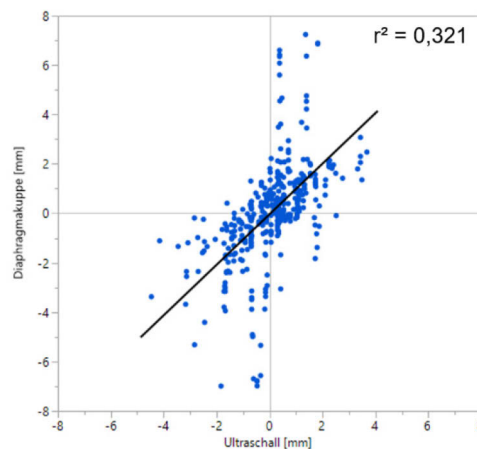


Abbildung 32: Korrelationsdiagramm US vs. DD in mm Patient 11, PTV1. Milz.

4.4.3 Visueller Vergleich

Von den 385 analysierten Atemanhalten befanden sich 156 Atemanhalte > 2 mm. Bei all diesen DIBHs wurde eine statistische Korrelation mittels PCC durchgeführt. 19 Atemanhalte hatten dabei einen PCC von $< 0,5$. Optisch betrachtet fanden sich bei 5 dieser 19 Kurven, die die Bewegungen in Diaphragma und Ultraschall wiedergaben, trotz negativem PCC parallele Bewegungsmuster, siehe Abbildung 33.

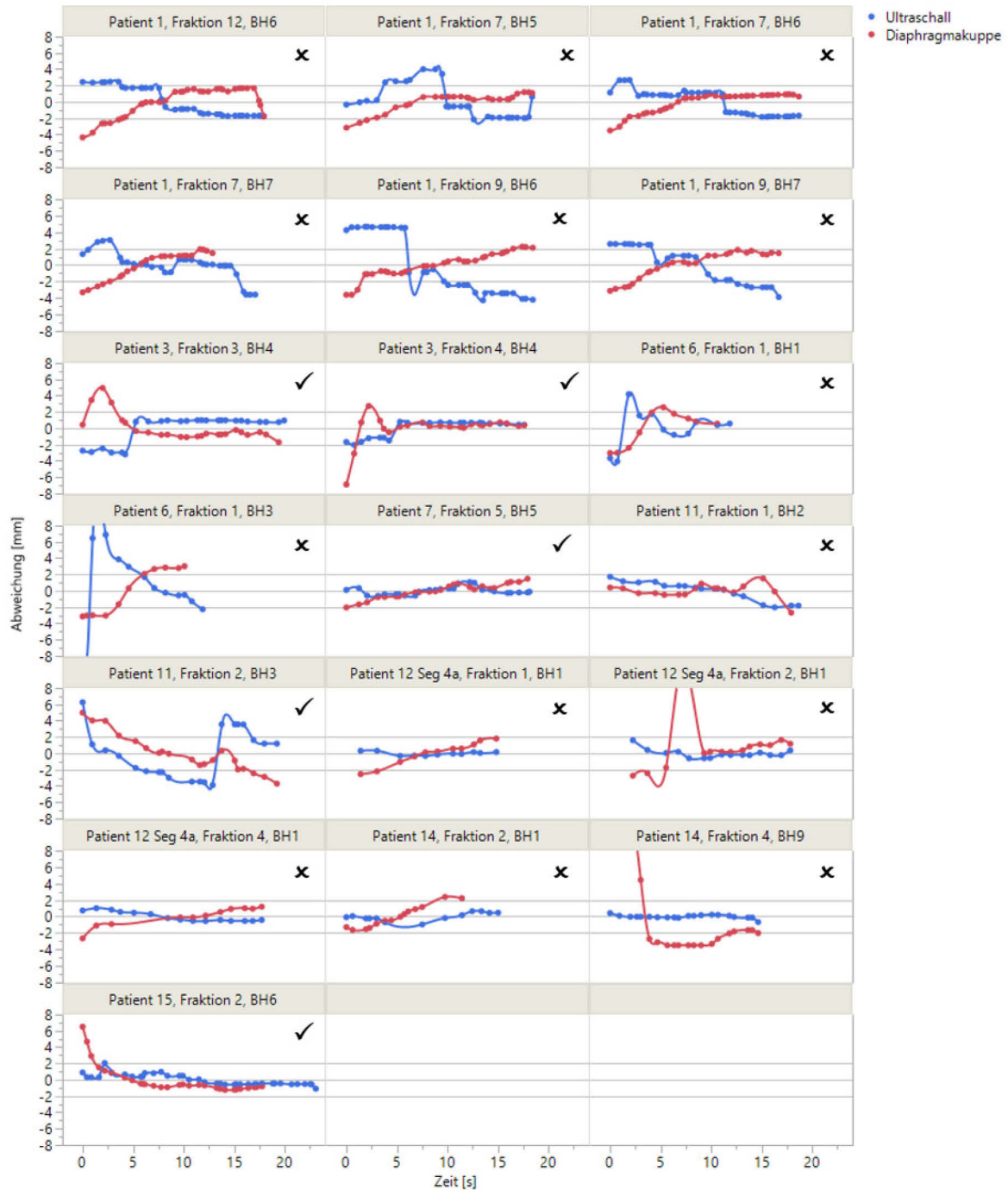


Abbildung 33: Analytierte Atemanhalte aller Patienten mit einem PCC < 0,5. Von 156 Atemanhalten > 2 mm korrelierten 19 nicht und wurden zusätzlich optisch ausgewertet. ✓ = optische Korrelation; ✗ = keine optische Korrelation.

4.5 Vergleich der Ultraschall- und Diaphragmadaten mit den Oberflächendaten

Vergleich der Ultraschall- und Oberflächendaten

Ein orientierender statistischer Vergleich zwischen Ultraschall und Oberfläche wurde mittels PCC und Konkordanz durchgeführt.

Über alle Datenpunkte war die Korrelation bei einer maximalen Restbewegung im CBCT von 2-5 mm bei 0,487, bei 5-8 mm bei 0,820 und bei > 8 mm bei 0,950. Von 156 Atemanhalten, die im CBCT eine maximale Restbewegung > 2 mm hatten, korrelierten beim Vergleich der Ultraschall- und Oberflächendaten 114 Atemanhalte ($PCC \geq 0,5$). 38 DIBHs zeigten keine statistische Korrelation. Bei Unterteilung der Atemanhalte > 2 mm in Subgruppen korrelierten zwischen 2-5 mm 72 %, zwischen 5-8 mm 87 % und > 8 mm 75 % aller Atemanhalte, siehe Tabelle 12. Für 4 Atemanhalte lagen keine auswertbaren Oberflächendaten vor, sodass dort kein Vergleich angestellt werden konnte.

*Tabelle 12: Korrelation mit PCC der einzelnen Atemanhalte nach Subgruppen im CBCT. Bei 4 Atemanhalten mit einer maximalen Restbewegung > 2 mm waren für den Vergleich US vs. OF keine Daten vorhanden. *für Atemanhalte < 2 mm wurde kein PCC berechnet.*

	Atemanhalte		PCC $\geq 0,5$		PCC < 0,5		<i>kein Wert vorhanden</i>
	<i>n</i>		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
< 2 mm	229		-*	-*	-*	-*	-
> 2 mm	156		114	73 %	38	24 %	4
2-5 mm	137		98	72 %	35	26 %	4
5-8 mm	15		13	87 %	2	13 %	-
> 8 mm	4		3	75 %	1	25 %	-
<i>gesamt</i>	385		114*	30 %*	38*	10 %*	4

Im Ultraschall hatten 197 von 385 Atemanhalten (51 %) eine maximale Restbewegung < 2 mm, bei der Oberfläche waren es 281 Atemanhalte (73 %). 162 Atemanhalte hatten sowohl im Ultraschall als auch bei der Oberfläche eine maximale Restbewegung von < 2 mm. Eine maximale Restbewegung von < 5 mm konnte bei der Oberfläche in 367 Atemanhalten (95 %) und beim Ultraschall in 354 (92 %) Atemanhalten beobachtet werden. 342 DIBHs hatten in beiden Modalitäten eine maximale Restbewegung von < 5 mm.

Von den 84 analysierten Fraktionen zeigten nach Ausschluss der 28 Fraktionen mit einer maximalen Restbewegung < 2 mm 40 Fraktionen (73%) eine statistische Korrelation beim Vergleich von Ultraschall und Oberfläche und 13 (23 %) keine statistische Korrelation. Für 3 Fraktionen gab es keine Korrelationswerte.

9 der 14 SBRT-Serien > 2 mm (64 %) korrelierten bei Analyse mittels PCC, 5 (36 %) korrelierten nicht.

In Abbildung 34 ist eine Beispielfraktion von Patient 2 (siehe u.a. Tabelle 11) mit insgesamt 6 Atemhalten zu sehen. Bei dieser Fraktion hatten alle Atemhalte im Goldstandard CBCT eine maximale Restbewegung < 2 mm, daher wurde keine Korrelation berechnet.



Abbildung 34: Atemhalte einer Beispielfraktion, Patient 2. Alle Atemhalte der Fraktion sind sichtbar, in diesem Fall ist die maximale Restbewegung der Diaphragmakuppe im CBCT in allen Atemhalten < 2 mm. Für diese Atemhalte wurde keine Korrelationsanalyse durchgeführt.

Analog zu dem Patientenbeispiel bei US vs. DD wurden alle Atemhalte von Patient 2 mit einer maximalen Restbewegung > 2 mm in einem Diagramm gegen die Zeit aufgetragen, siehe Abbildung 35. Von diesen 11 Atemhalten zeigten beim Vergleich von Oberfläche und Ultraschall 9 einen $PCC \geq 0,5$. Nur bei 2 Atemhalten gab es keine Korrelation.

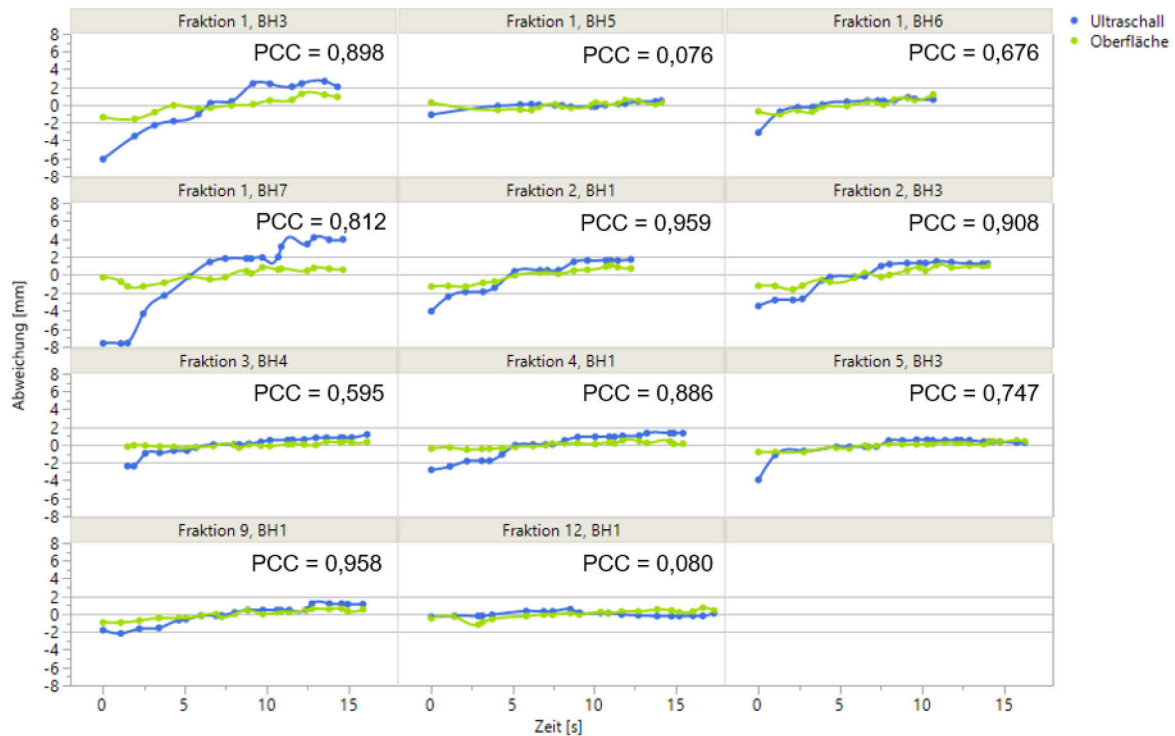


Abbildung 35: Analyierte Atemanhalte > 2 mm, Patient 2. 11 von insgesamt 64 Atemanhalten mit einer maximalen Restbewegung > 2 mm. Für diese Atemanhalte wurde eine Korrelation durchgeführt, der PCC war hier bei 9 Atemanhalten $\geq 0,5$.

Korrelationsdiagramme über alle Fraktionen sind in Abbildung 36 zu sehen. 7 der 11 Fraktionen von Patient 2 hatten eine maximale Restbewegung > 2 mm. Für diese Fraktionen wurde der r^2 wie in den Diagrammen angegeben bestimmt.

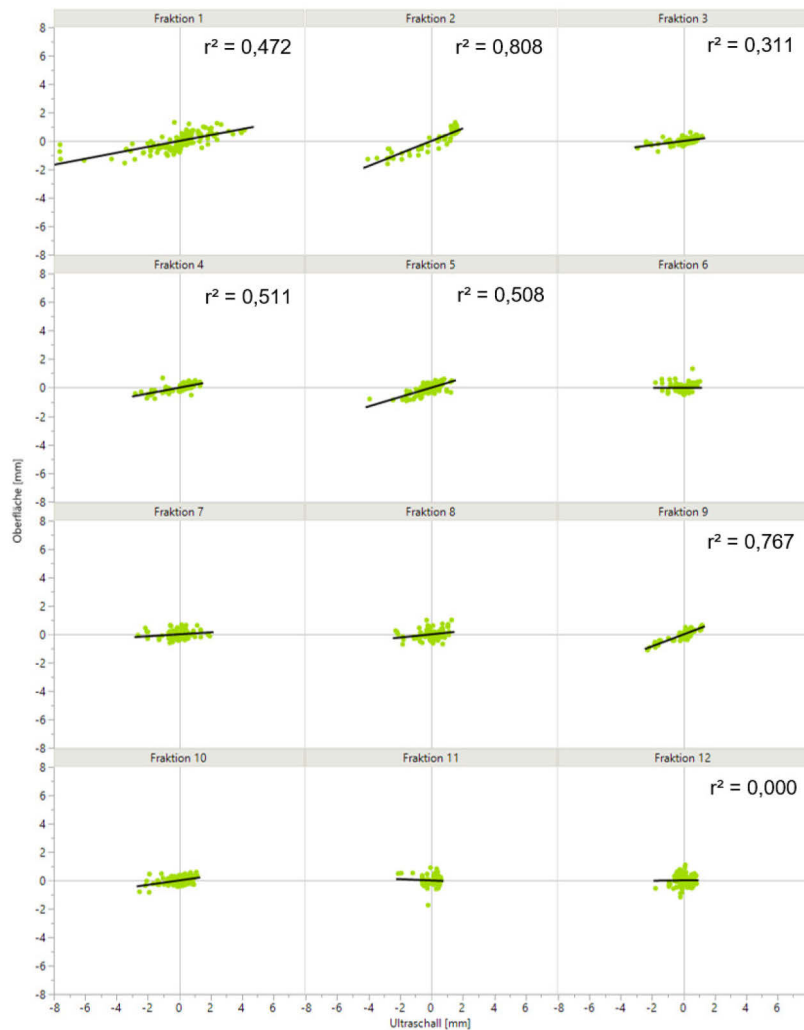


Abbildung 36: Korrelationsdiagramme US vs. OF in mm mit Trendlinien über alle Fraktionen, Patient 2. Für die 7 Fraktionen mit einer maximalen Restbewegung > 2 mm wurde r^2 bestimmt, für die restlichen Fraktionen < 2 mm nicht.

Alle Datenpunkte von Ultraschall und Oberfläche von Patient 2 sind in Abbildung 37 dargestellt. Der r^2 -Wert für die gesamte SBRT-Serie lag bei 0,310.

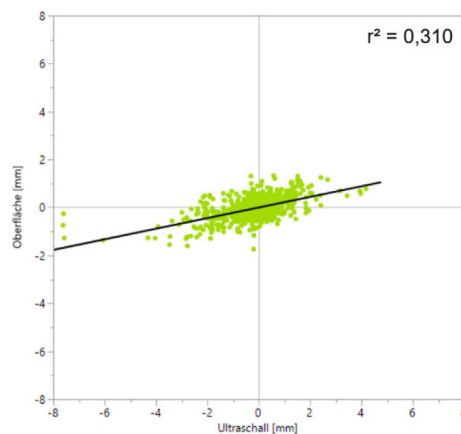


Abbildung 37: Korrelationsdiagramm US vs. OF in mm mit Trendlinie über die ganze SBRT-Serie, Patient 2.

Vergleich der Korrelationen von US vs. DD und US vs. OF

Von 385 Atemanhalten hatten 156 Atemhalte im CBCT eine maximale Restbewegung > 2 mm. Beim Vergleich mittels PCC korrelierten davon 137 Atemhalte (88 %) zwischen Ultraschall und Diaphragmakuppe und 114 Atemhalte (73 %) zwischen Ultraschall und Oberfläche (siehe Tabelle 13). In der Subgruppe mit einer maximalen Restbewegung im CBCT von 2-5 mm korrelierten bei US vs. DD 90 %, bei US vs. OF 72 %, in den Subgruppen von 5-8 mm und > 8 mm 80 % bzw. 87 % und 50 % bzw. 75 %. Insgesamt wurden 84 Fraktionen ausgewertet, davon hatten 56 Fraktionen eine maximale Restbewegung > 2 mm. Der prozentuale Anteil korrelierender Fraktionen lag bei beiden Vergleichen bei 73 %, bei US vs. DD betrug die Anzahl der korrelierenden Fraktionen 41, bei US vs. OF 40. Mit Ausnahme einer einzelnen hatten alle SBRT-Serien im CBCT eine maximale Restbewegung > 2 mm; beim Vergleich von US vs. DD korrelieren 6 SBRT-Serien (43 %), bei US vs. OF korrelierten 9 (64 %).

*Tabelle 13: Korrelation US vs. DD oder US vs. OF mit PCC der einzelnen Atemhalte, Fraktionen und SBRT-Serien, aufgeteilt nach maximalen Restbewegungssubgruppen im CBCT. *für Atemhalte/ Fraktionen/ SBRT-Serien < 2 mm wurde kein PCC berechnet.*

		US vs. DD		US vs. OF	
		PCC ≥ 0,5		PCC < 0,5	
		n	%	n	
Atemhalte					
< 2 mm	229	_*	_*	_*	_*
> 2 mm	156	137	88 %	114	73 %
2-5 mm	137	123	90 %	98	72 %
5-8 mm	15	12	80 %	13	87 %
> 8 mm	4	2	50 %	3	75 %
gesamt	385	137*	36 %*	114*	30 %*
Fraktionen					
< 2 mm	28	_*	_*	_*	_*
> 2 mm	56	41	73 %	40	73 %
gesamt	84				
SBRT-Serien					
< 2 mm	1	_*	_*	_*	_*
> 2 mm	14	6	43 %	9	64 %
gesamt	15				

4.6 Rotationsanalyse

Für die Auswertung der Zielstruktur-Rotationen im Ultraschall waren für alle Atemanhalte insgesamt 8496 Datenpunkte vorhanden, für alle Atemanhalte mit einer maximalen Restbewegung > 2 mm 3535 Datenpunkte, für alle Atemanhalte mit einem PCC < 0,5 zwischen US und DD 446 Datenpunkte und für alle Atemanhalte mit einem PCC $\geq 0,5$ zwischen US und DD 3089 Datenpunkte. Für Atemanhalte mit einer maximalen Restbewegung < 2 mm wurde kein PCC berechnet.

Eine Rotation der Zielstrukturen im Ultraschall um die x-Achse entspricht einer Rotation um die SI-Achse, eine Rotation um die y-Achse einer Rotation um die LR-Achse und eine Rotation um die z-Achse einer Rotation um die AP-Achse (siehe Abbildung 38).

Der Großteil der Rotationswerte umfasste Rotationen < 1°. Die größte gemessene Rotation in eine Richtung lag bei 4,91° um die z-Achse, die größte in die Gegenrichtung bei -3,74° um die z-Achse. Der Median der Zielstruktur-Rotationswerte lag bei Betrachtung aller Atemanhalte, aller Atemanhalte mit einer maximalen Restbewegung > 2 mm und aller Atemanhalte mit einem PCC $\geq 0,5$ bei 0,00° um die x-Achse, 0,01° um die y-Achse und 0,00° um die z-Achse. Nur bei den Atemanhalten mit einem PCC < 0,5 lagen die Mediane bei je 0,02°, 0,03° und 0,00°. Der Mittelwert der Rotationswerte um die x-Achse betrug über alle Atemanhalte $0,01^\circ \pm 0,17^\circ$, über alle Atemanhalte mit einer Restbewegung > 2 mm $-0,01^\circ \pm 0,10^\circ$, über alle Atemanhalte mit einem PCC < 0,5 $0,04^\circ \pm 0,15^\circ$ und über alle Atemanhalte mit einem PCC $\geq 0,5$ $-0,01^\circ \pm 0,09^\circ$. Bei Rotation um die y-Achse lag der Mittelwert entsprechend bei $0,02^\circ \pm 0,19^\circ$, $0,02^\circ \pm 0,15^\circ$, $0,08^\circ \pm 0,30^\circ$ und $0,01^\circ \pm 0,11^\circ$, bei Rotation um die z-Achse bei $0,02^\circ \pm 0,35^\circ$, $0,03^\circ \pm 0,51^\circ$, $-0,04^\circ \pm 0,21^\circ$, $0,04^\circ \pm 0,53^\circ$.

Beim Vergleich der Rotationen um x-, y- und z-Achse über alle Atemanhalte gab es bei Rotationen der Zielstrukturen um die y-Achse im Mittel die größte Abweichung. Die insgesamt größten Mittelwerte wurden bei Atemanhalten gefunden, deren PCC < 0,5 war.

Eine Übersicht über die Kenngrößen der Zielstruktur-Rotationswerte während des Ultraschall-Trackings befindet sich in Tabelle 14.

Tabelle 14: Kenngrößen der Zielstruktur-Rotationswerte während des Ultraschall-Monitorings um die x-, y- und z-Achse. StAbw = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum.

	Rotation um die x-Achse (in Grad)	Rotation um die y-Achse (in Grad)	Rotation um die z-Achse (in Grad)
alle Atemhalte (n=8496)			
Median	0,00	0,01	0,00
Mittelwert	0,01	0,02	0,02
StAbw	0,17	0,19	0,35
Min	-0,68	-1,04	-3,74
Max	1,45	1,52	4,91
alle Atemhalte mit einer maximalen Restbewegung >2mm (n=3535)			
Median	0,00	0,01	0,00
Mittelwert	-0,01	0,02	0,03
StAbw	0,10	0,15	0,51
Min	-0,68	-1,04	-3,74
Max	0,49	0,84	4,91
alle Atemhalte mit US vs. DD PCC < 0,5 (n=446)			
Median	0,02	0,03	0,00
Mittelwert	0,04	0,08	-0,04
StAbw	0,15	0,30	0,21
Min	-0,54	-0,85	-0,69
Max	0,37	0,84	0,35
alle Atemhalte mit US vs. DD PCC ≥ 0,5 (n=3089)			
Median	0,00	0,01	0,00
Mittelwert	-0,01	0,01	0,04
StAbw	0,09	0,11	0,53
Min	-0,68	-1,04	-3,74
Max	0,49	0,53	4,91

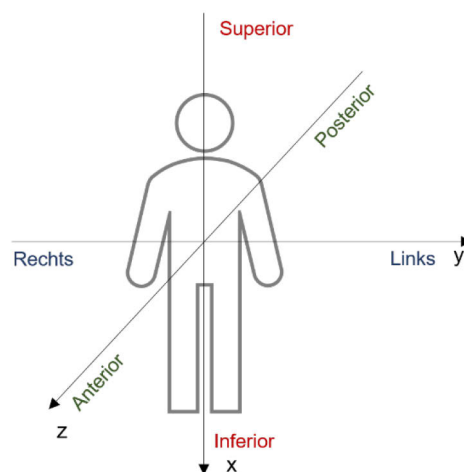


Abbildung 38: Das Koordinatensystem in Clarity Anticosti zur besseren Anschaulichkeit der Rotationen um die x-, y- und z-Achse.

5 DISKUSSION

5.1 Einsatz von Ultraschall in der Strahlentherapie

Ultraschallbasiertes Monitoring ist eine vielversprechende, schnelle, nicht-ionisierende und nicht-invasive Methode, um Zielstrukturen im Weichteilgewebe während Präzisionsradiotherapie zu repositionieren und zu tracken.^{80, 129, 155} Bei der in dieser Dissertation beschriebenen Studie wurde Ultraschall-Monitoring bei abdomineller SBRT in wiederholtem DIBH klinisch implementiert, wofür es bisher in der Literatur nur wenige Daten gibt.^{14, 26, 27} Vor Beginn der Studie wurden Experimente an einem bewegbaren Phantom und gesunden Probanden durchgeführt, in denen die Machbarkeit von 4D-Ultraschall-Monitoring mit dem System Clarity Anticosti erprobt wurde. Nach diesen Studien konnte die Detektionsgenauigkeit auf 1,1 mm geschätzt werden.¹⁶² Sowohl während der Patientenstudie als auch während der Probandenstudie davor wurde für die Ultraschallanwendung ein fester Arbeitsablauf etabliert, der von allen Patienten gut toleriert wurde, einen akzeptablen zusätzlichen Zeitaufwand hatte und für verschiedene Anwender gut durchzuführen war. Der Arbeitsablauf wurde während der zu dieser Arbeit gehörigen Patientenstudie weiter optimiert und ist derzeit ein fester Bestandteil der klinischen Routine.

Von 706 durchgeführten Atemanhalten wurden in 523 Atemanhalte (74 %) Zielstrukturen in der Leber (Tumore oder Surrogatstrukturen) durch das System korrekt detektiert. Nicht adäquat detektierte Atemanhalte kamen unter anderem dadurch zustande, dass das Ultraschallsystem für das Monitoring in der Leber noch nicht gänzlich optimiert war. Das Clarity-System wurde ursprünglich für Monitoring der Prostata entwickelt, Clarity Anticosti ist eine Erweiterung, die im Rahmen eines Research Agreements für das Monitoring von Strukturen im Oberbauch angepasst wurde. Im Gegensatz zur relativ runden Prostata, die minimal ihre Position ändert, haben Zielstrukturen im Oberbauch verschiedene Formen und sind stark atembeweglich. Der Detektionsalgorithmus für die Prostata musste in Phantom-, Probanden- und Patientenstudien entsprechend adaptiert werden.

Nach dem Planungs-CT wurde ein Referenz-Ultraschall-Datensatz in DIBH erstellt und darin eine geeignete Zielstruktur konturiert, die in den zukünftigen Sitzungen gemonitort werden sollte. Die Akquirierung des Referenz-Ultraschall-Datensatzes konnte nicht zeitgleich zum Planungs-CT erfolgen, weil der Arm des Ultraschallsystems nicht in die Gantry des Planungs-CTs passte. Die Referenzstruktur im Ultraschall wurde somit

nicht im gleichen Atemanhalt wie das Planungs-CT aufgenommen, in der später die zum Vergleich mit der Bewegung der Diaphragmakuppe benötigte Idealposition bestimmt wurde. Da sowohl der Referenz-Ultraschall-Datensatz als auch das Planungs-CT in DIBH mit dem ABC-System akquiriert wurden und die intrafraktionelle Reproduzierbarkeit zwischen zwei Atemanhalten damit bei 1,7 mm liegt und das Matching von CT und US zusätzlich offline kontrolliert und ggf. korrigiert wurde, konnte der möglicherweise entstehende Fehler vernachlässigt werden.²³ Die Konturierung der Zielstruktur im Referenz-Ultraschall-Datensatz erfolgte bei den ersten Patienten der Studie an den Begrenzungen der Zielstruktur entlang. Im Verlauf stellte sich jedoch heraus, dass eine großzügigere Konturierung durch bessere Abdeckung der Kontrastunterschiede im Echo zu einer erhöhten Trackingrate führen kann. In der Patientenstudie, die im Anschluss an die in dieser Arbeit beschriebenen Studie begonnen wurde, konnten bisher statt den hier beobachteten 74 % mehr als 90 % der Atemanhalte korrekt getrackt werden.¹⁶⁸

Ultraschallbasiertes Monitoring ist eine von vielen verschiedenen Möglichkeiten, Strukturen in Echtzeit intrafraktionell verfolgen zu können. Im Gegensatz zu elektromagnetischen und den meisten röntgenbasierten Systemen stellt es Weichteilgewebe direkt dar und erfordert keine invasive Implantation von Markern. Ein neuer, technisch bereits umgesetzter Ansatz ist der MR-Linac, ein Linearbeschleuniger mit integrierter MRT-Einheit.^{76, 141} Ein solcher MR-Linac wurde zur interfraktionellen IGRT bereits klinisch eingesetzt und ist mittlerweile für den klinischen Routineeinsatz außerhalb von Studien zertifiziert, steht jedoch weltweit bisher kaum zur Verfügung.¹⁴⁰ Ob die Verwendung von MR-basierter Bildgebung das Outcome verbessert, bleibt abzuwarten. Ultraschallbasierte Bildgebung ist bereits jetzt eine kostengünstige Alternative zur MRT, die vielleicht trotz gewisser Nachteile zu einem ähnlichen Behandlungsergebnis führen kann.

5.2 Ermittlung der Diaphragmaposition im CBCT

Die Bestrahlung in Atemanhalt wurde in den letzten Jahren bei atembeweglichen Tumoren zunehmend wichtiger.¹⁸ Eine Echtzeit-Überwachung der tatsächlichen anatomischen Situation könnte zu einem besseren Verständnis und einem verbesserten Behandlungserfolg beitragen.^{94, 110}

In dieser Arbeit wurde die Restbewegung einer Zielstruktur im Ultraschall ermittelt und mit der offline bestimmten Restbewegung der Diaphragmakuppe verglichen. Die non-invasive, retrospektive Methode zur Lagebestimmung der Kuppe wurde erst kürzlich von unserer Arbeitsgruppe Blessing et al. entwickelt und publiziert.¹³ Dabei wurde von

der Position der Diaphragmakuppe auf der v -Achse des Detektors v_i^{DD} die Referenzposition des BB Phantoms v_i^{BB} subtrahiert und diese Differenz d_i^{det} durch die Verrechnung mit dem geometrischen Korrekturfaktor f_i^{POI} vom Detektor auf die Verhältnisse im Patienten übertragen.

Die händische Messung von v_i^{DD} in ImageJ gestaltete sich von Patient zu Patient unterschiedlich, da trotz gleicher Grundeinstellungen die Zwerchfellkuppe teilweise mehr oder weniger gut beurteilbar war. Bei zwei Patienten war in allen CBCTs keine deutliche Kuppe erkennbar, diese Patienten wurden aufgrund fehlender Beurteilbarkeit nicht in die Studie aufgenommen. Die 13 analysierten Patienten ließen eine sichere Bestimmung der Diaphragmahöhe zu, allerdings konnte z.B. aufgrund von Überlagerungen trotz Anpassung der Fensterung nicht bei allen Atemhalten aller Patienten eine Messung vorgenommen werden.

Bei Darstellung aller Datenpunkte der Diaphragmahöhe v_i^{DD} während einer Fraktion über die Zeit war bei allen Patienten eine sinusförmige Kurve zu erkennen (siehe Abbildung 18). Durch Platzierung des BB Phantoms an die Position der Diaphragmakuppe und Auswertung der Projektionen konnte der sinusförmige Verlauf durch v_i^{BB} objektiv dargestellt werden. Grund für dieses Phänomen ist, dass sich die gemessene Diaphragmakuppe bei keinem Patienten im Rotationsisozentrum der CBCT-Einheit befand und je nach Abstand zum Detektor weiter kranial oder kaudal projiziert wurde. Dieser Höhenunterschied ist rein projektionsbedingt und sagt nichts über die Bewegung der Diaphragmakuppe aus.

Bei manchen Patienten gab es eine deutliche Höhendifferenz auf der v -Achse zwischen v_i^{DD} und v_i^{BB} . Ursache dafür war die Ermittlung der BB-Position im Planungs-CT: Die Lage der Diaphragmakuppe im täglichen CBCT wurde mit der Position der BB Phantoms verglichen, das anhand des Planungs-CTs positioniert wurde. Vor dem täglichen CBCT wurden die Patienten orientierend anhand von Laserlinien und Hautmarkierungen gelagert, eine Lagerung anhand der inneren Organe erfolgte allerdings erst nach dem CBCT. Somit konnte die Position der Kuppe in dem CBCT noch erheblich von der Idealposition im Planungs-CT abweichen. Eine Positionierung des BB Phantoms entsprechend den Koordinaten eines jeden täglichen CBCTs hätte eine exaktere Messung ermöglicht. Aufgrund eines zu hohen Zeitaufwands bei einem verhältnismäßig großen Patientenkollektiv wurde jedoch pro Patient nur eine BB Position bestimmt. Der möglicherweise durch Verwendung des Planungs-CTs statt des täglichen CBCTs entstehende Fehler wurde durch eine Testmessung für eine Verschiebung von 2 und

5 mm quantifiziert. Dabei stellte sich heraus, dass der entstehende Fehler in der Korrektur minimal ist und durch generelle Normierung aller Atemanhalte auf den Mittelwert ausgeglichen wird. Eine Aussage über den Baseline-Shift der einzelnen Modalitäten zueinander ist somit nicht mehr möglich und nicht Teil dieser Arbeit. Daten zum Baseline-Shift werden im Folgeprojekt von Streb et al. erwartet.¹⁶⁸

Die Messung ist nicht zum Online-Monitoring geeignet, da sie auf einer offline erfolgenden händischen Evaluation der CBCT-Projektionen basiert. Die händische Messung könnte allerdings durch eine automatische Detektion der Diaphragmakuppe ersetzt werden.

5.3 Restbewegung während Atemanhalt

Der wiederholte Atemanhalt scheint eine effektive und präzise Methode zu sein, um Sicherheitssäume um das PTV zu verringern und eine hohe intra- und interfraktionelle Reproduzierbarkeit sicherzustellen.^{43, 49, 84, 134} Zur Bestimmung der Restbewegung während des Atemanhalt wurden in der Literatur bisher noch keine auf Weichteilgewebe basierende 4D-Daten verwendet. In dieser Studie wurde erstmalig die Restbewegung der Zielstruktur während computer-kontrolliertem DIBH mittels ultraschallbasiertem Monitoring ermittelt.

Die Ergebnisse bezüglich der Präzision computer-kontrollierter Atemanhalte sind exzellent. Die detektierte Restbewegung während des Atemanhalt im CBCT als Goldstandard war über alle Datenpunkte in 91,04 % < 2 mm, in 8,32 % zwischen 2-5 mm, in 0,48 % zwischen 5-8 mm und in 0,16 % > 8 mm. Bei Betrachtung der Atemanhalte war die maximale Restbewegung in 59 % < 2 mm, in 36 % zwischen 2-5 mm und in 4 % zwischen 5-8 mm. Nur 1 % aller Atemanhalte hatte eine maximale Restbewegung > 8 mm. Unter allen Fraktionen wiesen 82 % der analysierten Fraktionen eine intrafraktionelle maximale Restbewegung < 5 mm vor. Die Analyse der SBRT-Serien ergab für 73 % eine maximale Restbewegung < 8 mm. Diese vierdimensionalen, weichteilbasierten Daten entsprechen der bereits publizierten Reproduzierbarkeit während und zwischen den Atemhalten bei computer-kontrolliertem DIBH.^{65, 87, 110}

Um Restbewegung weiter zu reduzieren sind schnellere Bildgebungs- und Bestrahlungsmethoden notwendig. Schnellere Bildgebung kann durch die Kombination von kV- und MV-Strahlen oder den Einsatz von schnelleren Gantry-Rotationen erreicht werden, wodurch 3D-CBCT-Datensätze in einem einzigen Atemanhalt akquiriert werden können.^{6, 7, 82} Die klinische Implementierung dieses Systems wird die tägliche in-

terfraktionelle IGRT zeitlich verkürzen und somit mögliche Fehler zwischen den verschiedenen Atemhalten reduzieren. Eine Bestrahlung kann durch schnelle Bestrahlungsmethoden bereits in ca. 15 Minuten durchgeführt werden, zusätzliche Methoden mit kürzeren Behandlungszeiten sind in der Entwicklung.²⁵ Dadurch könnten in der Zukunft idealerweise Bildgebung und Bestrahlung in nur drei Atemhalten möglich sein.

5.4 Vergleich der Ultraschall-, Diaphragma- und Oberflächendaten

Bei Analyse der Atemhalte mit einer maximalen Restbewegung zwischen 2-8 mm konnte bei 80-90 % eine Korrelation zwischen Ultraschall und Diaphragmakuppe beobachtet werden. Unter allen Atemhalten mit einer maximalen Restbewegung > 2 mm korrelierten insgesamt 88 % mit den Bewegungen der Diaphragmakuppe. Die offline analysierten kV-Projektionen zeigen, dass Ultraschall-Monitoring bei den meisten Patienten eine starke Korrelation mit der Diaphragmabewegung hat und somit im Falle einer großen Restbewegung die Möglichkeit einer Intervention in Echtzeit besteht. Dadurch kann die Bestrahlungspräzision effektiv bis zu einer nahezu statischen Situation erhöht werden.

Bei dem Vergleich von Ultraschall und Oberfläche korrelierten unter den Atemhalten mit einer maximalen Restbewegung von 2-8 mm 72-87 %, unter den Atemhalten mit einer maximalen Restbewegung > 2 mm waren es 73 %. Demnach besteht durchaus eine Korrelation zwischen internen Organbewegungen im Ultraschall und externer Bewegung der Patientenoberfläche, allerdings in einem geringeren Ausmaß als bei Ultraschall vs. Diaphragmakuppe. Die Aussagekraft dieser Daten ist allerdings eingeschränkt, da der Straymarker, mit dem die Oberflächenbewegung bestimmt wurde, nur zum orientierenden Vergleich analysiert wurde. Er besteht aus einer kleinen Kugel in einer Plastiktüte, die mit einem Klebestreifen möglichst an der gleichen Stelle auf der Patientenoberfläche angebracht wurde. Es wurden somit nur punktuelle Bewegungen der Oberfläche durch die Infrarotkameras registriert. Andere, von dem Clarity-System unabhängige Oberflächen-Scan-Systeme wie z.B. Catalyst (C-Rad AB, Uppsala, Schweden) führen wahrscheinlich zu einer robusteren und akkurateren Aussage. Eine entsprechende Folgearbeit, die das Clarity-System mit dem Catalyst vergleicht, wird derzeit in der Arbeitsgruppe durchgeführt.

Die Analyse der Zielstrukturrotationen im Ultraschall ergab, dass der Großteil der Rotationen um die x-,y- und z-Achse < 1° betrug. Die mit 4,91° größte absolute Rotation

konnte um die z-Achse beobachtet werden. Bei Atemanhalten, die zwischen Ultraschall und Diaphragmakuppe einen PCC $< 0,5$ hatten, waren die Mittelwerte der Rotationen um x-, y- und z-Achse mit $0,04^\circ \pm 0,15^\circ$, $0,08^\circ \pm 0,3^\circ$ und $-0,04^\circ \pm 0,21^\circ$ am größten. Xu et al. beobachteten anhand von implantierten Markern während CyberKnife-basierter SBRT entsprechende Rotationen um diese Achsen von $1,2^\circ \pm 1,8^\circ$, $1,8 \pm 2,4^\circ$ und $1,7 \pm 2^\circ$.¹⁹³ Beim Couch-Tracking fanden Mancosu und Mitarbeiter Rotationsmittelwerte von $0,58^\circ \pm 0,69^\circ$ um die LR-Achse und $0,69^\circ \pm 0,72^\circ$ um die AP-Achse.¹¹³ Die von Clarity Anticosti ausgegeben Rotationswerte sind demnach wesentlich kleiner als in der restlichen Literatur angegeben. Mögliche Ursachen hierfür könnten darin bestehen, dass die Rotationen durch das Gerät unzureichend detektiert werden oder der erfasste Ausschnitt der Leber zu klein ist, um eine Aussage über die gesamte Leber zu treffen. Die Rotationswerte sind allerdings so minimal, dass sie bei der Auswertung keine Relevanz haben.

Zusammenfassend ist ultraschallbasiertes Monitoring eine effektive, kostengünstige, nicht-ionisierende Methode um weichteilbasiertes Tracking während abdomineller SBRT durchzuführen. Dabei besteht für den Patienten keine zusätzliche Strahlenbelastung. Die ermittelte intrafraktionelle Restbewegung entspricht anderen bereits publizierten Daten. Ein großer Vorteil des Ultraschall-Monitorings besteht darin, dass dadurch in Echtzeit große zufällige Fehler detektiert werden können und eine entsprechende Intervention zur Reduktion von Restbewegungen während eines Atemanhalts direkt möglich ist.

Die Methode zur Ermittlung der Höhe der Diaphragmakuppe erlaubt eine offline Bestimmung der Restbewegung während eines CBCTs im wiederholtem Atemanhalt ohne zusätzliche Markerimplantation. Sie kann bei Entwicklung von Monitoring-Methoden für den Vergleich mit weiteren Techniken zur Bewegungsdetektion von Nutzen sein und somit zur Verbesserung der auf Atemanhalt basierten Bestrahlung führen. Insgesamt ist die Bestrahlung in DIBH mit dem ABC-System sehr präzise, bestätigt wird dies durch die Analyse von Veränderungen nach der Radiotherapie, die in nachfolgenden Bildgebungen sichtbar werden.^{15, 21, 22} Große Ausreißer können durch eine Bewegungserfassung in Echtzeit detektiert werden. Ultraschallbasiertes Monitoring ist dafür eine zuverlässige Option, bezüglich des Oberflächen-Monitorings wird derzeit mit Hilfe exakterer Scanningsysteme der Oberfläche evaluiert, ob es geeignet ist.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Applikation hoher Bestrahlungsdosen im Rahmen der stereotaktischen Körperbestrahlung (SBRT) von atemabhängigen Oberbauchtumoren benötigt eine hohe Präzision, um den Tumor ausreichend zu behandeln und umgebendes Normalgewebe zu schonen. Diese Präzision kann durch den Einsatz verschiedener zusätzlicher bildgebender und bewegungskompensierender Techniken verbessert werden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Evaluation des 4D-Ultraschallsystems Clarity Anticosti, das experimentell während SBRT in wiederholtem Atemanhalt bei primären und sekundären Tumoren im Oberbauch eingesetzt wurde. Durch das Ultraschallsystem können Zielstrukturen, wie zum Beispiel der Tumor selbst oder Surrogatstrukturen (Pfortader, Lebervene), in Echtzeit detektiert und verfolgt werden.

Der Einsatz erfolgte bei 13 Patienten mit 15 Läsionen in Leber, Milz und Nebenniere, die in den letzten drei Jahren im Universitätsklinikum Mannheim bestrahlt wurden. Zur besseren Lagekontrolle der inneren Organe wurde vor jeder Bestrahlungsfraction eine Cone-beam Computertomographie (CBCT) durchgeführt. Sowohl Bestrahlung als auch CBCT fand mit dem ABC-System in wiederholtem, endinspiratorischen Atemanhalt statt. Zusätzlich zu den Bewegungen der Zielstruktur im Ultraschall wurden die Bewegungen der Zwerchfellkuppe in den CBCT-Projektionen und die eines Oberflächenmarkers (Straymarker) registriert. Die Positionen der Diaphragmakuppe in den CBCT-Projektionen wurden offline durch Korrekturmaßnahmen vom Detektor der CBCT-Einheit auf die reale Situation im Patienten übertragen.

Das Ultraschallsystem wurde von allen Patienten gut toleriert und konnte mit einem zusätzlichen Zeitaufwand von durchschnittlich 8 ± 4 Minuten (3-20 Minuten) in die klinische Routine integriert werden. Von insgesamt 706 mit dem Ultraschallsystem aufgezeichneten Atemanhalten konnten 74 % in 84 Fraktionen korrekt detektiert werden. Bei 385 der 706 Atemanhaltungen waren gleichzeitig Daten der kraniokaudalen Diaphragmabewegung im CBCT als Goldstandard vorhanden. Die Restbewegung der Diaphragmakuppe und der Zielstruktur im Ultraschall, definiert als Betrag der Abweichung eines Datenpunktes vom Mittelwert des Atemanhalts, zu dem dieser Datenpunkt gehört, wurde ermittelt. Über alle Datenpunkte hatten im Ultraschall 88,75 % und bei der Diaphragmakuppe 91,04 % der Datenpunkte eine Restbewegung < 2 mm, 10,31 % / 8,32 % eine zwischen 2-5 mm, 0,75 % / 0,48 % eine Restbewegung zwischen 5-8 mm und 0,19 % / 0,16 % eine Restbewegung > 8 mm. Bei der Oberfläche hatten 95,91 %

der Datenpunkte eine Restbewegung < 2 mm und in den anderen Subgruppen je 4,23%, 0,27 % und 0 %. Im Ultraschall ergab sich über alle Atemanhalte eine Restbewegung < 2 mm in 51 % (2-5 mm: 41 %; 5-8 mm: 7 %; > 8 mm: 1 %), bei der Diaphragmakuppe und bei der Oberfläche in 59 % und 73 % (2-5 mm: 36 % / 22 %; 5-8 mm: 4 % / 5 %; > 8 mm: 1 % / 0 %). Von den 84 analysierten Fraktionen waren im Goldstandard CBCT 28 Fraktionen < 2 mm und nur 4 Fraktionen > 8 mm. In 11 von 15 SBRT-Serien hatten mindestens 90 % der Atemanhalte eine Restbewegung < 5 mm. Unter den Atemanhalten mit einer Restbewegung > 2 mm im CBCT zeigten 88 % eine statistische Korrelation (= Pearson's Correlation Coefficient $\geq 0,5$) zwischen Diaphragma- und Ultraschallbewegungen, wobei zwischen 2-5 mm, 5-8 mm und über 8 mm je 90 %, 80 % und 50 % korrelierten. Von den 385 Atemanhalten konnte in 161 Atemanhalten sowohl im Ultraschall als auch im CBCT eine Restbewegung < 2 mm gemessen werden. In 11 der 15 SBRT-Serien machten korrelierende Atemanhalte einen Anteil > 80 % aus. 65 % der Fraktionen und 47 % der SBRT-Serien zeigten eine statistische Korrelation. In einer visuellen Kurvenanalyse der nicht-korrelierenden 19 Atemanhalte (12 %) fand sich bei 5 Atemanhalten eine optische Korrelation. Beim Vergleich von Ultraschall und Oberfläche korrelierten 73 % der 156 Atemanhalte, die im CBCT eine Restbewegung > 2 mm hatten, und 72 %, 87 % und 75 % in den Subgruppen 2-5 mm, 5-8 mm und > 8 mm. Bei 4 Atemanhalten lagen keine Oberflächendaten vor. Im Ultraschall als auch bei der Oberfläche waren gleichzeitig 162 Atemanhalte < 2 mm und 342 Atemanhalte < 5 mm. 60 % der Fraktionen und 67 % der SBRT-Serien zeigten eine Korrelation.

Ultraschallbasiertes Monitoring ist eine vielversprechende, schnelle, nicht-ionisierende und nicht-invasive Methode, um Zielstrukturen im Weichteilgewebe während Präzisionsradiotherapie zu repositionieren und zu detektieren. Die Daten zur Restbewegung während der Atemanhalte entsprechen den Ergebnissen anderer, bereits publizierter Studien. Ultraschallbasiertes Monitoring zeigt in den meisten Fällen eine statistische Korrelation mit den Bewegungen der Diaphragmakuppe, somit besteht im Falle einer großen Restbewegung die Möglichkeit einer Intervention in Echtzeit und die Bestrahlungspräzision kann bis zu einer quasi-statischen Situation erhöht werden. Die offline-Bestimmung der Restbewegung der Diaphragmakuppe während eines CBCTs im wiederholtem Atemanhalt benötigt keine zusätzliche Markerimplantation und kann bei der Entwicklung von Monitoring-Methoden für den Vergleich mit weiteren Techniken zur Bewegungsdetektion von Nutzen sein.

7 LITERATURVERZEICHNIS

7.1 Zitierte Literatur

1. Report 91. *JICRU*, 14: 1-160, 2014.
2. Akinwande, O, Dendy, M, Ludwig, JM, Kim, HS: Hepatic intra-arterial injection of irinotecan drug eluting beads (DEBIRI) for patients with unresectable colorectal liver metastases: A systematic review. *Surg Oncol*, 26: 268-275, 2017.
3. Alexander, ES, Soulen, MC: Liver Metastases From Noncolorectal Malignancies (Neuroendocrine Tumor, Sarcoma, Melanoma, Breast). *Cancer J*, 22: 381-386, 2016.
4. Aloia, TA, Vauthey, JN, Loyer, EM, Ribero, D, Pawlik, TM, Wei, SH, Curley, SA, Zorzi, D, Abdalla, EK: Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg*, 141: 460-466; discussion 466-467, 2006.
5. Andratschke, N, Alheid, H, Allgauer, M, Becker, G, Blanck, O, Boda-Heggemann, J, Brunner, T, Duma, M, Gerum, S, Guckenberger, M, Hildebrandt, G, Klement, RJ, Lewitzki, V, Ostheimer, C, Papachristofilou, A, Petersen, C, Schneider, T, Semrau, R, Wachter, S, Habermehl, D: The SBRT database initiative of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO): patterns of care and outcome analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver oligometastases in 474 patients with 623 metastases. *BMC Cancer*, 18: 283, 2018.
6. Arns, A, Blessing, M, Fleckenstein, J, Stsepankou, D, Boda-Heggemann, J, Hesser, J, Lohr, F, Wenz, F, Wertz, H: Phantom-based evaluation of dose exposure of ultrafast combined kV-MV-CBCT towards clinical implementation for IGRT of lung cancer. *PLoS One*, 12: e0187710, 2017.
7. Arns, A, Blessing, M, Fleckenstein, J, Stsepankou, D, Boda-Heggemann, J, Simeonova-Chergou, A, Hesser, J, Lohr, F, Wenz, F, Wertz, H: Towards clinical implementation of ultrafast combined kV-MV CBCT for IGRT of lung cancer : Evaluation of registration accuracy based on phantom study. *Strahlenther Onkol*, 192: 312-321, 2016.
8. Arns, AM: *Towards clinical implementation of ultrafast combined kV-MV cone-beam CT for IGRT of lung tumors within breath-hold: evaluation of dosimetry and registration accuracy based on phantom studies*. Med. Dissertation. Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, 2017.
9. Ashworth, AB, Senan, S, Palma, DA, Riquet, M, Ahn, YC, Ricardi, U, Congedo, MT, Gomez, DR, Wright, GM, Melloni, G, Milano, MT, Sole, CV, De Pas, TM, Carter, DL, Warner, AJ, Rodrigues, GB: An Individual Patient Data Metaanalysis of Outcomes and Prognostic Factors After Treatment of Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*, 15: 346-355, 2014.
10. Balter, JM, Dawson, LA, Kazanjian, S, McGinn, C, Brock, KK, Lawrence, T, Ten Haken, R: Determination of ventilatory liver movement via radiographic evaluation of diaphragm position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51: 267-270, 2001.
11. Balter, JM, Ten Haken, RK, Lawrence, TS, Lam, KL, Robertson, JM: Uncertainties in CT-based radiation therapy treatment planning associated with patient breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 36: 167-174, 1996.
12. Bartlett, FR, Colgan, RM, Donovan, EM, Carr, K, Landeg, S, Clements, N, McNair, HA, Locke, I, Evans, PM, Haviland, JS, Yarnold, JR, Kirby, AM: Voluntary

- breath-hold technique for reducing heart dose in left breast radiotherapy. *J Vis Exp*, 2014.
13. Blessing, M, Hofmann, J, Vogel, L, Boda-Heggemann, J, Lohr, F, Wenz, F, Stieler, F, Simeonova-Chergou, A: An offline technique to evaluate residual motion of the diaphragm during deep inspiratory breath-hold from cone-beam CT datasets. *Strahlenther Onkol*, 2018.
 14. Bloemen-van Gurp, E, van der Meer, S, Hendry, J, Buijsen, J, Visser, P, Fontanarosa, D, Lachaine, M, Lammering, G, Verhaegen, F: Active Breathing Control in Combination With Ultrasound Imaging: A Feasibility Study of Image Guidance in Stereotactic Body Radiation Therapy of Liver Lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85: 1096-1102, 2013.
 15. Boda-Heggemann, J, Attenberger, U, Budjan, J, Jahnke, A, Jahnke, L, Vogel, L, Simeonova-Chergou, AO, Herskind, C, Wenz, F, Lohr, F: MRI morphologic alterations after liver SBRT : Direct dose correlation with intermodal matching. *Strahlenther Onkol*, 192: 641-648, 2016.
 16. Boda-Heggemann, J, Dinter, D, Weiss, C, Frauenfeld, A, Siebenlist, K, Attenberger, U, Ottstadt, M, Schneider, F, Hofheinz, RD, Wenz, F, Lohr, F: Hypofractionated image-guided breath-hold SABR (stereotactic ablative body radiotherapy) of liver metastases--clinical results. *Radiat Oncol*, 7: 92, 2012.
 17. Boda-Heggemann, J, Fleckenstein, J, Lohr, F, Wertz, H, Nachit, M, Blessing, M, Stsepankou, D, Löb, I, Küpper, B, Kavanagh, A, Hansen, VN, Brada, M, Wenz, F, McNair, H: Multiple breath-hold CBCT for online image guided radiotherapy of lung tumors: Simulation with a dynamic phantom and first patient data. *Radiother Oncol*, 98: 309-316, 2011.
 18. Boda-Heggemann, J, Frauenfeld, A, Weiss, C, Simeonova, A, Neumaier, C, Siebenlist, K, Attenberger, U, Heussel, CP, Schneider, F, Wenz, F, Lohr, F: Clinical outcome of hypofractionated breath-hold image-guided SABR of primary lung tumors and lung metastases. *Radiat Oncol*, 9: 10, 2014.
 19. Boda-Heggemann, J, Guckenberger, M, Ganswindt, U, Belka, C, Wertz, H, Blessing, M, Wenz, F, Fuss, M, Lohr, F: Bildgeführte Strahlentherapie. *Radiologe*, 52: 213-221, 2012.
 20. Boda-Heggemann J, JA, Jahnke L, Simeonova A, Mai SK, Wertz H, Zimmermann A, von Swietochowski S, Wenz F, Lohr F: Breath-Hold Cone Beam CT (CBCT): Improved Image Quality With "Stop-and-Go" Breath Hold-Only Acquisition Versus Repetitive Breath Hold During Continuous Rotation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90: S826, 2014.
 21. Boda-Heggemann, J, Jahnke, A, Chan, MKH, Ghaderi Ardekani, LS, Hunold, P, Schafer, JP, Huttenlocher, S, Wurster, S, Rades, D, Hildebrandt, G, Lohr, F, Dunst, J, Wenz, F, Blanck, O: Direct dose correlation of MRI morphologic alterations of healthy liver tissue after robotic liver SBRT. *Strahlenther Onkol*, 2018.
 22. Boda-Heggemann, J, Jahnke, A, Ghaderi Ardekani, L, Ernst, F, Chan, M, Attenberger, U, Hunold, P, Schäfer, JP, Wurster, S, Rades, D, Hildebrandt, G, Lohr, F, Dunst, J, Wenz, F, Blanck, O: In-vivo Genauigkeitsabschätzung nach bewegungskompensierter Leber-SBRT durch MRT-morphologische Veränderungen. *Strahlenther Onkol*, 194: S108-S109, 2018.
 23. Boda-Heggemann, J, Knopf, AC, Simeonova-Chergou, A, Wertz, H, Stieler, F, Jahnke, A, Jahnke, L, Fleckenstein, J, Vogel, L, Arns, A, Blessing, M, Wenz, F, Lohr, F: Deep Inspiration Breath Hold-Based Radiation Therapy: A Clinical Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 94: 478-492, 2016.

24. Boda-Heggemann, J, Lohr, F, Wenz, F, Flentje, M, Guckenberger, M: kV cone-beam CT-based IGRT: a clinical review. *Strahlenther Onkol*, 187: 284-291, 2011.
25. Boda-Heggemann, J, Mai, S, Fleckenstein, J, Siebenlist, K, Simeonova, A, Ehmann, M, Steil, V, Wenz, F, Lohr, F, Stieler, F: Flattening-filter-free intensity modulated breath-hold image-guided SABR (Stereotactic Ablative Radiotherapy) can be applied in a 15-min treatment slot. *Radiother Oncol*, 109: 505-509, 2013.
26. Boda-Heggemann, J, Mennemeyer, P, Wertz, H, Riesenacker, N, Küpper, B, Lohr, F, Wenz, F: Accuracy of Ultrasound-Based Image Guidance for Daily Positioning of the Upper Abdomen: An Online Comparison With Cone Beam CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74: 892-897, 2009.
27. Boda-Heggemann, J, Walter, C, Mai, S, Dobler, B, Dinter, D, Wenz, F, Lohr, F: Frameless Stereotactic Radiosurgery of a Solitary Liver Metastasis Using Active Breathing Control and Stereotactic Ultrasound. *Strahlenther Onkol*, 182: 216-221, 2006.
28. Boda-Heggemann, J, Weiss, C, Vogel, L, Siebenlist, K, Sihono, DSK, Wertz, H, Jahnke, A, Simeonova-Chergou, A, Ehmann, M, Wenz, F, Lohr, F: Ultrasound-based real time tracking during abdominal SBRT: Ultrasound probe does not influence plan quality significantly. *Strahlenther Onkol*, 192: 1-161, 2016.
29. Boda-Heggemann, J, Weiss, C, Vogel, L, Siebenlist, K, Sihono, DSK, Wertz, H, Jahnke, A, Simeonova-Chergou, AO, Ehmann, M, Wenz, F, Lohr, F: Ultrasound-Based Real-Time Tracking During Abdominal Stereotactic Body Radiation Therapy: Ultrasound Probe Does Not Influence Plan Quality Significantly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 96: E604-E605, 2016.
30. Booth, JT, Caillet, V, Hardcastle, N, O'Brien, R, Szymura, K, Crasta, C, Harris, B, Haddad, C, Eade, T, Keall, PJ: The first patient treatment of electromagnetic-guided real time adaptive radiotherapy using MLC tracking for lung SABR. *Radiother Oncol*, 121: 19-25, 2016.
31. Brandner, ED, Chetty, IJ, Giaddui, TG, Xiao, Y, Huq, MS: Motion management strategies and technical issues associated with stereotactic body radiotherapy of thoracic and upper abdominal tumors: A review from NRG oncology. *Med Phys*, 44: 2595-2612, 2017.
32. Buergy, D, Rabe, L, Siebenlist, K, Stieler, F, Fleckenstein, J, Giordano, FA, Wenz, F, Boda-Heggemann, J: Treatment of Adrenal Metastases with Conventional or Hypofractionated Image-guided Radiation Therapy - Patterns and Outcomes. *Anticancer Res*, 38: 4789-4796, 2018.
33. Caillet, V, Booth, JT, Keall, P: IGRT and motion management during lung SBRT delivery. *Phys Med*, 2017.
34. Chan, AC, Cheung, TT, Fan, ST, Chok, KS, Chan, SC, Poon, RT, Lo, CM: Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy versus radiofrequency ablation in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 257: 686-692, 2013.
35. Cheung, P: Stereotactic body radiotherapy for oligoprogressive cancer. *Br J Radiol*, 89: 20160251, 2016.
36. Chiu, CC, Wang, JJ, Chen, YS, Chen, JJ, Tsai, TC, Lai, CC, Sun, DP, Shi, HY: Trends and predictors of outcomes after surgery for hepatocellular carcinoma: A nationwide population-based study in Taiwan. *Eur J Surg Oncol*, 41: 1170-1178, 2015.
37. Cihan, YB: Which is more effective in the treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: SBRT or RFA? *Colorectal Dis*, 2018.

38. Collettini, F, Lutter, A, Schnapauff, D, Hildebrandt, B, Puhl, G, Denecke, T, Wust, P, Gebauer, B: Unresectable colorectal liver metastases: percutaneous ablation using CT-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDBRT). *Rofo*, 186: 606-612, 2014.
39. Combs, SE, Herfarth, KK, Habermehl, D, Debus, J: Strahlentherapie von Lebermetastasen. *Chirurg*, 81: 526-532, 2010.
40. Cosimelli, M, Golfieri, R, Cagol, PP, Carpanese, L, Sciuto, R, Maini, CL, Mancini, R, Sperduti, I, Pizzi, G, Diodoro, MG, Perrone, M, Giampalma, E, Angelelli, B, Fiore, F, Lastoria, S, Bacchetti, S, Gasperini, D, Geatti, O, Izzo, F, Italian Society of Locoregional Therapies in, O: Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer*, 103: 324-331, 2010.
41. Daher, S, Massarwa, M, Benson, AA, Khoury, T: Current and Future Treatment of Hepatocellular Carcinoma: An Updated Comprehensive Review. *J Clin Transl Hepatol*, 6: 69-78, 2018.
42. Das, M: TACE plus external beam radiotherapy in liver cancer. *Lancet Oncol*, 2018.
43. Dawson, LA, Eccles, C, Bissonnette, JP, Brock, KK: Accuracy of daily image guidance for hypofractionated liver radiotherapy with active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62: 1247-1252, 2005.
44. Dawson, LA, Ten Haken, RK, Lawrence, TS: Partial irradiation of the liver. *Semin Radiat Oncol*. Elsevier, 2001 pp 240-246.
45. Diaz-Nieto, R, Fenwick, S, Malik, H, Poston, G: Defining the Optimal Use of Ablation for Metastatic Colorectal Cancer to the Liver Without High-Level Evidence. *Curr Treat Options Oncol*, 18, 2017.
46. Donadon, M, Solbiati, L, Dawson, L, Barry, A, Sapisochin, G, Greig, PD, Shiina, S, Fontana, A, Torzilli, G: Hepatocellular Carcinoma: The Role of Interventional Oncology. *Liver Cancer*, 6: 34-43, 2017.
47. Duan, YQ, Liang, P: Thermal ablation for partial splenectomy hemostasis, spleen trauma, splenic metastasis and hypersplenism. *Hepatogastroenterology*, 60: 501-506, 2013.
48. DuBay, D, Sandroussi, C, Sandhu, L, Cleary, S, Guba, M, Cattral, MS, McGilvray, I, Ghanekar, A, Selzner, M, Greig, PD, Grant, DR: Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma Using Poor Tumor Differentiation on Biopsy as an Exclusion Criterion. *Ann Surg*, 253: 166-172, 2011.
49. Eccles, C, Brock, KK, Bissonnette, JP, Hawkins, M, Dawson, LA: Reproducibility of liver position using active breathing coordinator for liver cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64: 751-759, 2006.
50. Eickmeyer, F, Schwarzmaier, HJ, Muller, FP, Nakic, Z, Yang, Q, Fiedler, V: Langzeitüberleben nach laserinduzierter interstitieller Thermotherapie kolorektaler Lebermetastasen – ein Vergleich erster klinischer Erfahrungen mit aktuellen Behandlungsergebnissen. *Rofo*, 180: 35-41, 2008.
51. Facciorusso, A, Serviddio, G, Muscatiello, N: Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 7: 477-489, 2016.
52. Ferrari, FS, Megliola, A, Scorzelli, A, Stella, A, Vigni, F, Drudi, FM, Venezia, D: Treatment of small HCC through radiofrequency ablation and laser ablation. Comparison of techniques and long-term results. *Radiol Med*, 112: 377-393, 2007.
53. Franzese, C, Comito, T, Clerici, E, Di Brina, L, Tomatis, S, Navarra, P, Reggiori, G, Vigano, L, Poretti, D, Pedicini, V, Torzilli, G, Solbiati, L, Scorsetti, M: Liver metastases from colorectal cancer: propensity score-based comparison of

- stereotactic body radiation therapy vs. microwave ablation. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018.
54. Frühling, P, Nilsson, A, Duraj, F, Haglund, U, Norén, A: Single-center nonrandomized clinical trial to assess the safety and efficacy of irreversible electroporation (IRE) ablation of liver tumors in humans: Short to mid-term results. *Eur J Surg Oncol*, 43: 751-757, 2017.
 55. Gillams, AR, Lees, WR: Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol*, 19: 1206-1213, 2009.
 56. Gkika, E, Schultheiss, M, Bettinger, D, Maruschke, L, Neeff, HP, Schulenburg, M, Adebahr, S, Kirste, S, Nestle, U, Thimme, R, Grosu, AL, Brunner, TB: Excellent local control and tolerance profile after stereotactic body radiotherapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol*, 12: 116, 2017.
 57. Gomez, DR, Blumenschein, GR, Lee, JJ, Hernandez, M, Ye, R, Camidge, DR, Doebele, RC, Skoulidis, F, Gaspar, LE, Gibbons, DL, Karam, JA, Kavanagh, BD, Tang, C, Komaki, R, Louie, AV, Palma, DA, Tsao, AS, Sepesi, B, William, WN, Zhang, J, Shi, Q, Wang, XS, Swisher, SG, Heymach, JV: Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 17: 1672-1682, 2016.
 58. Greten, T, Malek, N, Schmidt, S, Arends, J, Bartenstein, P, Bechstein, W, Bernatik, T, Bitzer, M, Chavan, A, Dollinger, M: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Z Gastroenterol*, 51: 1269-1326, 2013.
 59. Guckenberger, M: Oligoprogression. *Strahlenther Onkol*, 191: 453-455, 2015.
 60. Guckenberger, M, Andratschke, N, Alheit, H, Holy, R, Moustakis, C, Nestle, U, Sauer, O: Definition of stereotactic body radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 190: 26-33, 2013.
 61. Guckenberger, M, Richter, A, Boda-Heggemann, J, Lohr, F: Motion compensation in radiotherapy. *Crit Rev Biomed Eng*, 40: 187-197, 2012.
 62. Habermehl, D, Kraus, TW, Herfarth, KK: Hepatobiliäre Tumoren und Lebermetastasen. In: *Strahlentherapie*. edited by WANNENMACHER, M., WENZ, F., DEBUS, J., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2013, pp 639-662.
 63. Habl, G, Straube, C, Schiller, K, Duma, MN, Oechsner, M, Kessel, KA, Eiber, M, Schwaiger, M, Kubler, H, Gschwend, JE, Combs, SE: Oligometastases from prostate cancer: local treatment with stereotactic body radiotherapy (SBRT). *BMC Cancer*, 17: 361, 2017.
 64. Habraken, SJM, Sharfo, AWM, Buijsen, J, Verbakel, WFAR, Haasbeek, CJA, Öllers, MC, Westerveld, H, van Wieringen, N, Reerink, O, Seravalli, E, Braam, PM, Wendling, M, Lacornerie, T, Mirabel, X, Weytjens, R, Depuydt, L, Tanadini-Lang, S, Riesterer, O, Haustermans, K, Depuydt, T, Dwarkasing, RS, Willemsen, FEJA, Heijmen, BJM, Méndez Romero, A: The TRENDY multi-center randomized trial on hepatocellular carcinoma – Trial QA including automated treatment planning and benchmark-case results. *Radiother Oncol*, 2017.
 65. Hanley, J, Debois, MM, Mah, D, Mageras, GS, Raben, A, Rosenzweig, K, Mychalczak, B, Schwartz, LH, Gloegler, PJ, Lutz, W, Ling, CC, Leibel, SA, Fuks, Z, Kutcher, GJ: Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45: 603-611, 1999.

66. Hanna, GG, Murray, L, Patel, R, Jain, S, Aitken, KL, Franks, KN, van As, N, Tree, A, Hatfield, P, Harrow, S, McDonald, F, Ahmed, M, Saran, FH, Webster, GJ, Khoo, V, Landau, D, Eaton, DJ, Hawkins, MA: UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 30: 5-14, 2018.
67. Hass, P, Mohnike, K: Extending the Frontiers Beyond Thermal Ablation by Radiofrequency Ablation: SBRT, Brachytherapy, SIRT (Radioembolization). *Viszeralmedizin*, 30: 3-3, 2014.
68. Heitmann, J, Guckenberger, M: Perspectives on oligometastasis: challenges and opportunities. *J Thorac Dis*, 10: 113-117, 2018.
69. Hellman, S, Weichselbaum, RR: Oligometastases. *J Clin Oncol*, 13: 8-10, 1995.
70. Hendlisz, A, Van den Eynde, M, Peeters, M, Maleux, G, Lambert, B, Vannootte, J, De Keukeleire, K, Verslype, C, Defreyne, L, Van Cutsem, E, Delatte, P, Delaunoit, T, Personeni, N, Paesmans, M, Van Laethem, JL, Flamen, P: Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol*, 28: 3687-3694, 2010.
71. Herold, G: *Innere Medizin 2015*, Herold, Gerd, 2014.
72. Hess, KR, Varadhachary, GR, Taylor, SH, Wei, W, Raber, MN, Lenzi, R, Abbruzzese, JL: Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*, 106: 1624-1633, 2006.
73. Hilgard, P, Hamami, M, Fouly, AE, Scherag, A, Muller, S, Ertle, J, Heusner, T, Cicinnati, VR, Paul, A, Bockisch, A, Gerken, G, Antoch, G: Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology*, 52: 1741-1749, 2010.
74. Holliman, K: *Oncologist Dr. Ralph Weichselbaum With David A. Karnofsky Memorial Award*. 2018. Online: <https://am.asco.org/asco-honors-radiation-oncologist-dr-ralph-weichselbaum-david-karnofsky-memorial-award>, Stand: 09.06.2018.
75. Hu, H, Chen, GF, Yuan, W, Wang, JH, Zhai, B: Microwave ablation with chemoembolization for large hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Int J Hyperthermia*: 1-8, 2018.
76. Hu, Y, Rankine, L, Green, OL, Kashani, R, Li, HH, Li, H, Nana, R, Rodriguez, V, Santanam, L, Shvartsman, S, Victoria, J, Wooten, HO, Dempsey, JF, Mutic, S: Characterization of the onboard imaging unit for the first clinical magnetic resonance image guided radiation therapy system. *Med Phys*, 42: 5828-5837, 2015.
77. Huo, YR, Eslick, GD: Microwave Ablation Compared to Radiofrequency Ablation for Hepatic Lesions: A Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol*, 26: 1139-1146.e1132, 2015.
78. Hyun, MH, Lee, YS, Kim, JH, Lee, CU, Jung, YK, Seo, YS, Yim, HJ, Yeon, JE, Byun, KS: Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate-to advanced-stage hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of high-quality studies. *Hepatology*, 2018.
79. Ippolito, E, D'Angelillo, RM, Fiore, M, Molfese, E, Trodella, L, Ramella, S: SBRT: A viable option for treating adrenal gland metastases. *Rep Pract Oncol Radiother*, 20: 484-490, 2015.
80. Ipsen, S, Bruder, R, O'Brien, R, Keall, PJ, Schweikard, A, Poulsen, PR: Online 4D ultrasound guidance for real-time motion compensation by MLC tracking. *Med Phys*, 43: 5695-5704, 2016.

81. Jackson, WC, Tao, Y, Mendiratta-Lala, M, Bazzi, L, Wahl, DR, Schipper, MJ, Feng, M, Cuneo, KC, Lawrence, TS, Owen, D: Comparison of Stereotactic Body Radiation Therapy and Radiofrequency Ablation in the Treatment of Intrahepatic Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 100: 950-958, 2018.
82. Jens, F, Jürgen, H, Frederik, W, Frank, L: Robustness of sweeping-window arc therapy treatment sequences against intrafractional tumor motion. *Med Phys*, 42: 1538-1545, 2015.
83. Jeong, Y, Jung, J, Cho, B, Kwak, J, Jeong, C, Kim, JH, Park, JH, Kim, SY, Shim, JH, Kim, KM, Lim, YS, Lee, HC, Yoon, SM: Stereotactic body radiation therapy using a respiratory-gated volumetric-modulated arc therapy technique for small hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 18: 416, 2018.
84. Kashani, R, Balter, JM, Hayman, JA, Henning, GT, van Herk, M: Short-term and long-term reproducibility of lung tumor position using active breathing control (ABC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65: 1553-1559, 2006.
85. Kasper, HU, Drebber, U, Dries, V, Dienes, HP: Lebermetastasen: Inzidenz und histogenetische Einordnung. *Z Gastroenterol*, 43: 1149-1157, 2005.
86. Kavanagh, BD, Schefter, TE, Cardenas, HR, Stieber, VW, Raben, D, Timmerman, RD, McCarter, MD, Burri, S, Nedzi, LA, Sawyer, TE, Gaspar, LE: Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol*, 45: 848-855, 2009.
87. Kawahara, D, Ozawa, S, Nakashima, T, Tsuda, S, Ochi, Y, Okumura, T, Masuda, H, Hioki, K, Suzuki, T, Ohno, Y, Kimura, T, Murakami, Y, Nagata, Y: Interfractional diaphragm changes during breath-holding in stereotactic body radiotherapy for liver cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*, 23: 84-90, 2018.
88. Keall, PJ, Colvill, E, O'Brien, R, Caillet, V, Eade, T, Kneebone, A, Hruby, G, Poulsen, PR, Zwan, B, Greer, PB, Booth, J: Electromagnetic-Guided MLC Tracking Radiation Therapy for Prostate Cancer Patients: Prospective Clinical Trial Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018.
89. Kitamura, K, Shirato, H, Seppenwoolde, Y, Shimizu, T, Kodama, Y, Endo, H, Onimaru, R, Oda, M, Fujita, K, Shimizu, S, Miyasaka, K: Tumor location, cirrhosis, and surgical history contribute to tumor movement in the liver, as measured during stereotactic irradiation using a real-time tumor-tracking radiotherapy system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56: 221-228, 2003.
90. Klein, B, Stein, M, Kuten, A, Steiner, M, Barshalom, D, Robinson, E, Gal, D: Splenomegaly and solitary spleen metastasis in solid tumors. *Cancer*, 60: 100-102, 1987.
91. Klein, J, Dawson, LA, Jiang, H, Kim, J, Dinniwell, R, Brierley, J, Wong, R, Lockwood, G, Ringash, J: Prospective Longitudinal Assessment of Quality of Life for Liver Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 93: 16-25, 2015.
92. Klement, R, Adebahr, S, Alheid, H, Allgaeuer, M, Becker, G, Blanck, O, Boda-Heggemann, J, Brunner, T, Duma, M, Eble, M: The impact of local control on overall survival after stereotactic body radiotherapy for liver and lung metastases from colorectal cancer: a combined analysis of 388 patients with 500 metastases. *Strahlenther Onkol*, 193: S32-S33, 2017.
93. Klement, RJ, Guckenberger, M, Alheid, H, Allgaeuer, M, Becker, G, Blanck, O, Boda-Heggemann, J, Brunner, T, Duma, M, Gerum, S, Habermehl, D, Hildebrandt, G, Lewitzki, V, Ostheimer, C, Papachristofilou, A, Petersen, C, Schneider, T, Semrau, R, Wachter, S, Andratschke, N: Stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic liver disease - Influence of pre-treatment

- chemotherapy and histology on local tumor control. *Radiother Oncol*, 123: 227-233, 2017.
94. Koshani, R, Balter, JM, Hayman, JA, Henning, GT, van Herk, M: Short-term and long-term reproducibility of lung tumor position using active breathing control (ABC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65: 1553-1559, 2006.
 95. Lam, KY, Lo, CY: Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 56: 95-101, 2002.
 96. Lee, KF, Wong, J, Hui, JW, Cheung, YS, Chong, CC, Fong, AK, Yu, SC, Lai, PB: Long-term outcomes of microwave versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma by surgical approach: A retrospective comparative study. *Asian J Surg*, 40: 301-308, 2017.
 97. Lencioni, R, Cioni, D, Crocetti, L, Bartolozzi, C: Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: state-of-the-art. *Liver Transpl*, 10: S91-97, 2004.
 98. Lencioni, R, Cioni, D, Crocetti, L, Franchini, C, Pina, CD, Lera, J, Bartolozzi, C: Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*, 234: 961-967, 2005.
 99. Lens, E, Gurney-Champion, OJ, Tekelenburg, DR, van Kesteren, Z, Parkes, MJ, van Tienhoven, G, Nederveen, AJ, van der Horst, A, Bel, A: Abdominal organ motion during inhalation and exhalation breath-holds: pancreatic motion at different lung volumes compared. *Radiother Oncol*, 121: 268-275, 2016.
 100. Leung, U, Kuk, D, D'Angelica, MI, Kingham, TP, Allen, PJ, DeMatteo, RP, Jarnagin, WR, Fong, Y: Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg*, 102: 85-91, 2015.
 101. Lewis, SL, Porceddu, S, Nakamura, N, Palma, DA, Lo, SS, Hoskin, P, Moghanaki, D, Chmura, SJ, Salama, JK: Definitive Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Extracranial Oligometastases. *Am J Clin Oncol*, 40: 418-422, 2017.
 102. Li, M, Ballhausen, H, Hegemann, NS, Reiner, M, Tritschler, S, Gratzke, C, Manapov, F, Corradini, S, Ganswindt, U, Belka, C: Comparison of prostate positioning guided by three-dimensional transperineal ultrasound and cone beam CT. *Strahlenther Onkol*, 193: 221-228, 2017.
 103. Li, YY, Sha, WH, Zhou, YJ, Nie, YQ: Short and long term efficacy of high intensity focused ultrasound therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 22: 2148-2154, 2007.
 104. Li, Z, Fu, Y, Li, Q, Yan, F, Zhao, J, Dong, X, Zhang, Y: Cryoablation plus chemotherapy in colorectal cancer patients with liver metastases. *Tumour Biol*, 35: 10841-10848, 2014.
 105. Littrup, PJ, Aoun, HD, Adam, B, Krycia, M, Prus, M, Shields, A: Percutaneous cryoablation of hepatic tumors: long-term experience of a large U.S. series. *Abdom Radiol (NY)*, 41: 767-780, 2016.
 106. Llovet, JM, Burroughs, A, Bruix, J: Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, 362: 1907-1917, 2003.
 107. Llovet, JM, Real, MI, Montaña, X, Planas, R, Coll, S, Aponte, J, Ayuso, C, Sala, M, Muchart, J, Solà, R, Rodés, J, Bruix, J: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 359: 1734-1739, 2002.
 108. Lock, MI, Klein, J, Chung, HT, Herman, JM, Kim, EY, Small, W, Mayr, NA, Lo, SS: Strategies to tackle the challenges of external beam radiotherapy for liver tumors. *World J Hepatol*, 9: 645-656, 2017.

109. Lohr, F, Fuss, M, Tiefenbacher, U, Siegsmund, M, Mai, S, Kunnappallil, JM, Dobler, B, Alken, P, Wenz, F: Optimierter Einsatz der Strahlentherapie durch IMRT und Präzisionslokalisationsverfahren bei der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. *Urologe A*, 43: 43-51, 2004.
110. Lu, L, Diaconu, C, Djemil, T, Videtic, GM, Abdel-Wahab, M, Yu, N, Greskovich, J, Jr., Stephans, KL, Xia, P: Intra- and inter-fractional liver and lung tumor motions treated with SBRT under active breathing control. *J Appl Clin Med Phys*, 2017.
111. Maher, B, Ryan, E, Little, M, Boardman, P, Stedman, B: The management of colorectal liver metastases. *Clin Radiol*, 72: 617-625, 2017.
112. Maluccio, MA, Covey, AM, Porat, LB, Schubert, J, Brody, LA, Sofocleous, CT, Getrajdman, GI, Jarnagin, W, Dematteo, R, Blumgart, LH, Fong, Y, Brown, KT: Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*, 19: 862-869, 2008.
113. Mancosu, P, Reggiori, G, Gaudino, A, Lobefalo, F, Paganini, L, Palumbo, V, Stravato, A, Tomatis, S, Scorsetti, M: Are pitch and roll compensations required in all pathologies? A data analysis of 2945 fractions. *Br J Radiol*, 88: 20150468, 2015.
114. Marelli, L, Stigliano, R, Triantos, C, Senzolo, M, Cholongitas, E, Davies, N, Tibballs, J, Meyer, T, Patch, DW, Burroughs, AK: Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 30: 6-25, 2007.
115. Mason, SA, O'Shea, TP, White, IM, Lalondrelle, S, Downey, K, Baker, M, Behrens, CF, Bamber, JC, Harris, EJ: Towards ultrasound-guided adaptive radiotherapy for cervical cancer: Evaluation of Elekta's semiautomated uterine segmentation method on 3D ultrasound images. *Med Phys*, 44: 3630-3638, 2017.
116. Massmann, A, Rodt, T, Marquardt, S, Seidel, R, Thomas, K, Wacker, F, Richter, GM, Kauczor, HU, Bucker, A, Pereira, PL, Sommer, CM: Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases--current status and critical review. *Langenbecks Arch Surg*, 400: 641-659, 2015.
117. McNair, HA, Brock, J, Symonds-Taylor, JR, Ashley, S, Eagle, S, Evans, PM, Kavanagh, A, Panakis, N, Brada, M: Feasibility of the use of the Active Breathing Coordinator (ABC) in patients receiving radical radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol*, 93: 424-429, 2009.
118. Michel, R, Françoise, I, Laure, P, Anouchka, M, Guillaume, P, Sylvain, K: Dose to organ at risk and dose prescription in liver SBRT. *Rep Pract Oncol Radiother*, 22: 96-102, 2017.
119. Miften, M, Vinogradskiy, Y, Moiseenko, V, Grimm, J, Yorke, E, Jackson, A, Tome, WA, Ten Haken, RK, Ohri, N, Mendez Romero, A, Goodman, KA, Marks, LB, Kavanagh, B, Dawson, LA: Radiation Dose-Volume Effects for Liver SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018.
120. Mutsaers, A, Greenspoon, J, Walker-Dilks, C, Swaminath, A: Systematic review of patient reported quality of life following stereotactic ablative radiotherapy for primary and metastatic liver cancer. *Radiat Oncol*, 12: 110, 2017.
121. Nankali, S, Worm, ES, Hansen, R, Weber, B, Hoyer, M, Zirak, A, Poulsen, PR: Geometric and dosimetric comparison of four intrafraction motion adaptation strategies for stereotactic liver radiotherapy. *Phys Med Biol*, 2018.
122. Neumann, UP, Seehofer, D, Neuhaus, P: The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*, 107: 335-342, 2010.

123. Niessen, C, Beyer, LP, Pregler, B, Dollinger, M, Trabold, B, Schlitt, HJ, Jung, EM, Stroszczyński, C, Wiggermann, P: Percutaneous Ablation of Hepatic Tumors Using Irreversible Electroporation: A Prospective Safety and Midterm Efficacy Study in 34 Patients. *J Vasc Interv Radiol*, 27: 480-486, 2016.
124. Niessen, C, Thumann, S, Beyer, L, Pregler, B, Kramer, J, Lang, S, Teufel, A, Jung, EM, Stroszczyński, C, Wiggermann, P: Percutaneous Irreversible Electroporation: Long-term survival analysis of 71 patients with inoperable malignant hepatic tumors. *Sci Rep*, 7: 43687, 2017.
125. Nigri, G, Petrucciani, N, Ferla, F, La Torre, M, Aurello, P, Ramacciato, G: Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: what is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies. *Surgeon*, 13: 83-90, 2015.
126. O'Leary, C, Greally, M, McCaffrey, J, Hughes, P, Lawler, LLP, O'Connell, M, Geoghegan, T, Farrelly, C: Single-institution experience with selective internal radiation therapy (SIRT) for the treatment of unresectable colorectal liver metastases. *Ir J Med Sci*, 2018.
127. O'Shea, TP, Bamber, JC, Harris, EJ: Temporal regularization of ultrasound-based liver motion estimation for image-guided radiation therapy. *Med Phys*, 43: 455-464, 2016.
128. Olsen, CC, Welsh, J, Kavanagh, BD, Franklin, W, McCarter, M, Cardenes, HR, Gaspar, LE, Scheffer, TE: Microscopic and Macroscopic Tumor and Parenchymal Effects of Liver Stereotactic Body Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73: 1414-1424, 2009.
129. Omari, EA, Erickson, B, Ehlers, C, Quiroz, F, Noid, G, Cooper, DT, Lachaine, M, Li, XA: Preliminary results on the feasibility of using ultrasound to monitor intrafractional motion during radiation therapy for pancreatic cancer. *Med Phys*, 43: 5252-5260, 2016.
130. Ost, P, Reynders, D, Decaestecker, K, Fonteyne, V, Lumen, N, De Bruycker, A, Lambert, B, Delrue, L, Bultijnck, R, Claeys, T, Goetghebeur, E, Villeirs, G, De Man, K, Ameye, F, Billiet, I, Joniau, S, Vanhaverbeke, F, De Meerleer, G: Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 36: 446-453, 2018.
131. Page, AJ, Weiss, MJ, Pawlik, TM: Surgical management of noncolorectal cancer liver metastases. *Cancer*, 120: 3111-3121, 2014.
132. Palma, DA, Louie, AV, Rodrigues, GB: New Strategies in Stereotactic Radiotherapy for Oligometastases. *Clin Cancer Res*, 21: 5198-5204, 2015.
133. Pan, CC, Kavanagh, BD, Dawson, LA, Li, XA, Das, SK, Miften, M, Ten Haken, RK: Radiation-Associated Liver Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76: S94-S100, 2010.
134. Partridge, M, Tree, A, Brock, J, McNair, H, Fernandez, E, Panakis, N, Brada, M: Improvement in tumour control probability with active breathing control and dose escalation: a modelling study. *Radiother Oncol*, 91: 325-329, 2009.
135. Patel, A, Khalsa, B, Lord, B, Sandrasegaran, K, Lall, C: Planting the seeds of success: CT-guided gold seed fiducial marker placement to guide robotic radiosurgery. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 57: 207-211, 2013.
136. Pitton, MB, Kloeckner, R, Ruckes, C, Wirth, GM, Eichhorn, W, Worns, MA, Weinmann, A, Schreckenberger, M, Galle, PR, Otto, G, Dueber, C: Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 38: 352-360, 2015.

137. Pollock, S, Keall, R, Keall, P: Breathing guidance in radiation oncology and radiology: A systematic review of patient and healthy volunteer studies. *Med Phys*, 42: 5490-5509, 2015.
138. Pollom, EL, Chin, AL, Diehn, M, Loo, BW, Chang, DT: Normal Tissue Constraints for Abdominal and Thoracic Stereotactic Body Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*, 27: 197-208, 2017.
139. Primrose, JN: Surgery for colorectal liver metastases. *Br J Cancer*, 102: 1313-1318, 2010.
140. Raaymakers, BW, Jurgenliemk-Schulz, IM, Bol, GH, Glitzner, M, Kotte, A, van Asselen, B, de Boer, JCJ, Bluemink, JJ, Hackett, SL, Moerland, MA, Woodings, SJ, Wolthaus, JWH, van Zijp, HM, Philippens, MEP, Tijssen, R, Kok, JGM, de Groot-van Breugel, EN, Kiekebosch, I, Meijers, LTC, Nomden, CN, Sikkes, GG, Doornaert, PAH, Eppinga, WSC, Kasperts, N, Kerkmeijer, LGW, Tersteeg, JHA, Brown, KJ, Pais, B, Woodhead, P, Lagendijk, JJW: First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac: clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment. *Phys Med Biol*, 62: L41-L50, 2017.
141. Raaymakers, BW, Lagendijk, JJ, Overweg, J, Kok, JG, Raaijmakers, AJ, Kerkhof, EM, van der Put, RW, Meijsing, I, Crijns, SP, Benedosso, F, van Vulpen, M, de Graaff, CH, Allen, J, Brown, KJ: Integrating a 1.5 T MRI scanner with a 6 MV accelerator: proof of concept. *Phys Med Biol*, 54: N229-237, 2009.
142. Radwan, N, Phillips, R, Ross, A, Rowe, SP, Gorin, MA, Antonarakis, ES, Deville, C, Greco, S, Denmeade, S, Paller, C, Song, DY, Diehn, M, Wang, H, Carducci, M, Pienta, KJ, Pomper, MG, DeWeese, TL, Dicker, A, Eisenberger, M, Tran, PT: A phase II randomized trial of Observation versus stereotactic ablative Radiation for OLigometastatic prostate CancEr (ORIOLE). *BMC Cancer*, 17: 453, 2017.
143. Rees, M, Tekkis, PP, Welsh, FKS, O'Rourke, T, John, TG: Evaluation of Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg*, 247: 125-135, 2008.
144. Ricardi, U, Badellino, S, Filippi, AR: Clinical applications of stereotactic radiation therapy for oligometastatic cancer patients: a disease-oriented approach. *J Radiat Res (Tokyo)*, 57: i58-i68, 2016.
145. Rieke, J, Mohnike, K, Pech, M, Seidensticker, M, Ruhl, R, Wieners, G, Gaffke, G, Kropf, S, Felix, R, Wust, P: Local response and impact on survival after local ablation of liver metastases from colorectal carcinoma by computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78: 479-485, 2010.
146. Rottmann, J, Keall, P, Berbeco, R: Markerless EPID image guided dynamic multi-leaf collimator tracking for lung tumors. *Phys Med Biol*, 58: 4195-4204, 2013.
147. Ruers, T, Van Coevorden, F, Punt, CJ, Pierie, JE, Borel-Rinkes, I, Ledermann, JA, Poston, G, Bechstein, W, Lentz, MA, Mauer, M, Folprecht, G, Van Cutsem, E, Ducreux, M, Nordlinger, B, European Organisation for, R, Treatment of, C, Gastro-Intestinal Tract Cancer, G, Arbeitsgruppe Lebermetastasen und tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft, O, National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Study, G: Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst*, 109, 2017.
148. Saito, T, Sakamoto, T, Oya, N: Comparison of gating around end-expiration and end-inspiration in radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol*, 93: 430-435, 2009.

149. Salem, R, Lewandowski, RJ, Mulcahy, MF, Riaz, A, Ryu, RK, Ibrahim, S, Atassi, B, Baker, T, Gates, V, Miller, FH, Sato, KT, Wang, E, Gupta, R, Benson, AB, Newman, SB, Omary, RA, Abecassis, M, Kulik, L: Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*, 138: 52-64, 2010.
150. Salem, R, Thurston, KG: Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol*, 17: 1251-1278, 2006.
151. Sapir, E, Tao, Y, Schipper, MJ, Bazzi, L, Novelli, PM, Devlin, P, Owen, D, Cuneo, KC, Lawrence, TS, Parikh, ND, Feng, M: Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017.
152. Sauer, J, Sobolewski, K, Dommisch, K: Splenic metastases—not a frequent problem, but an underestimate location of metastases: epidemiology and course. *J Cancer Res Clin Oncol*, 135: 667-671, 2008.
153. Schmiegel, W, Buchberger, B, Follmann, M, Graeven, U, Heinemann, V, Langer, T, Nothacker, M, Porschen, R, Rödel, C, Rösch, T, Schmitt, W, Wesselmann, S, Pox, C: *S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom*, 2017.
154. Schultheiß, M, Bettinger, D, Neeff, HP, Brunner, TB, Thimme, R: Das hepatozelluläre Karzinom—Therapieoptionen 2015. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 140: 1063-1068, 2015.
155. Schwaab, J, Prall, M, Sarti, C, Kaderka, R, Bert, C, Kurz, C, Parodi, K, Günther, M, Jenne, J: Ultrasound tracking for intra-fractional motion compensation in radiation therapy. *Phys Med*, 30: 578-582, 2014.
156. Servagi Vernat, S, Ali, D, Puyraveau, M, Viard, R, Lisbona, A, Fenoglio, P, Bedos, L, Makovicka, L, Giraud, P: Is IMAT the ultimate evolution of conformal radiotherapy? Dosimetric comparison of helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy for oropharyngeal cancer in a planning study. *Phys Med*, 30: 280-285, 2014.
157. Shi, J, Sun, Q, Wang, Y, Jing, X, Ding, J, Yuan, Q, Ren, C, Shan, S, Wang, Y, Du, Z: Comparison of microwave ablation and surgical resection for treatment of hepatocellular carcinomas conforming to Milan criteria. *J Gastroenterol Hepatol*, 29: 1500-1507, 2014.
158. Shibata, T, Niinobu, T, Ogata, N, Takami, M: Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer*, 89: 276-284, 2000.
159. Shiina, S, Tateishi, R, Imamura, M, Teratani, T, Koike, Y, Sato, S, Obi, S, Kanai, F, Kato, N, Yoshida, H, Omata, M, Koike, K: Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: 20-year outcome and prognostic factors. *Liver Int*, 32: 1434-1442, 2012.
160. Shirato, H, Seppenwoolde, Y, Kitamura, K, Onimura, R, Shimizu, S: Intrafractional tumor motion: lung and liver. *Semin Radiat Oncol*, 14: 10-18, 2004.
161. Siewert, JR, Stein, HJ: Viszeralchirurgie. In: *Chirurgie: mit integriertem Fallquiz*. edited by SIEWERT, J. R., STEIN, H. J., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2012, pp 547-863.
162. Sihono, DS, Vogel, L, Weiss, C, Tholking, J, Wenz, F, Lohr, F, Boda-Heggemann, J, Wertz, H: A 4D ultrasound real-time tracking system for external beam radiotherapy of upper abdominal lesions under breath-hold. *Strahlenther Onkol*, 193: 213-220, 2017.

163. Simmonds, PC, Primrose, JN, Colquitt, JL, Garden, OJ, Poston, GJ, Rees, M: Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*, 94: 982-999, 2006.
164. Sonke, JJ, Zijp, L, Remeijer, P, van Herk, M: Respiratory correlated cone beam CT. *Med Phys*, 32: 1176-1186, 2005.
165. Sonnenschein, C, Soto, AM: Cancer Metastases: So Close and So Far. *J Natl Cancer Inst*, 107, 2015.
166. Sothmann, T, Blanck, O, Poels, K, Werner, R, Gauer, T: Real time tracking in liver SBRT: comparison of CyberKnife and Vero by planning structure-based evaluation and dose-area-histograms. *Phys Med Biol*, 61: 1677-1691, 2016.
167. Stintzing, S, Grothe, A, Hendrich, S, Hoffmann, R-T, Heinemann, V, Rentsch, M, Fuerweger, C, Muacevic, A, Trumm, CG: Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) or robotic radiosurgery (RRS) for salvage treatment of colorectal liver metastases. *Acta Oncol*, 52: 971-977, 2013.
168. Streb, L, Sihono, DSK, Vogel, L, Stieler, F, Blessing, M, Wertz, H, Lohr, F, Kalish, I, von Swietochowski, S, Tawackoli, S, Arns, A, Wenz, F, Boda-Heggemann, J: Genauigkeit von Ultraschall-basierter täglicher Repositionierung für Leber-SBRT in Atemanhalt: Eine Bestimmung mit Marker- und Leberkontur-basiertem Matching im Cone-Beam-CT. *Strahlenther Onkol*, 194: S189-S190, 2018.
169. Strong, VE, D'Angelica, M, Tang, L, Prete, F, Gonen, M, Coit, D, Touijer, KA, Fong, Y, Brennan, MF: Laparoscopic adrenalectomy for isolated adrenal metastasis. *Ann Surg Oncol*, 14: 3392-3400, 2007.
170. Tagliaferri, P: Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep*, 2012.
171. Tahir, BA, Bragg, CM, Lawless, SE, Hatton, MQ, Ireland, RH: Dosimetric evaluation of inspiration and expiration breath-hold for intensity-modulated radiotherapy planning of non-small cell lung cancer. *Phys Med Biol*, 55: N191-199, 2010.
172. Tanis, E, Nordlinger, B, Mauer, M, Sorbye, H, van Coevorden, F, Gruenberger, T, Schlag, PM, Punt, CJ, Ledermann, J, Ruers, TJ: Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. *Eur J Cancer*, 50: 912-919, 2014.
173. Toesca, DAS, Osmundson, EC, Eyben, Rv, Shaffer, JL, Lu, P, Koong, AC, Chang, DT: Central liver toxicity after SBRT: An expanded analysis and predictive nomogram. *Radiother Oncol*, 122: 130-136, 2017.
174. Townsend, AR, Chong, LC, Karapetis, C, Price, TJ: Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Treat Rev*, 50: 148-154, 2016.
175. Treasure, T, Milošević, M, Fiorentino, F, Macbeth, F: Pulmonary metastasectomy: what is the practice and where is the evidence for effectiveness? *Thorax*, 69: 946-949, 2014.
176. Triggiani, L, Alongi, F, Buglione, M, Detti, B, Santoni, R, Bruni, A, Maranzano, E, Lohr, F, D'Angelillo, R, Magli, A, Bonetta, A, Mazzola, R, Pasinetti, N, Francolini, G, Ingrosso, G, Trippa, F, Fersino, S, Borghetti, P, Ghirardelli, P, Magrini, SM: Efficacy of stereotactic body radiotherapy in oligorecurrent and in oligoprogressive prostate cancer: new evidence from a multicentric study. *Br J Cancer*, 116: 1520-1525, 2017.
177. Trovo, M, Furlan, C, Polesel, J, Fiorica, F, Arcangeli, S, Giaj-Levra, N, Alongi, F, Del Conte, A, Militello, L, Muraro, E, Martorelli, D, Spazzapan, S, Berretta, M:

- Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother Oncol*, 126: 177-180, 2018.
178. Tsochatzis, EA, Fatourou, EM, Triantos, CK, Burroughs, AK: Transarterial therapies for hepatocellular carcinoma. *Recent Results Cancer Res*, 190: 195-206, 2013.
179. Vedam, SS, Keall, PJ, Kini, VR, Mohan, R: Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys*, 28: 2139-2146, 2001.
180. Vogl, T, Zegelman, A, Bechstein, W, Zeuzem, S, Zangos, S: Therapie von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms: Übersicht der hyperthermen Ablationsverfahren. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 138: 792-798, 2013.
181. Vogl, TJ, Straub, R, Eichler, K, Söllner, O, Mack, MG: Colorectal Carcinoma Metastases in Liver: Laser-induced Interstitial Thermotherapy—Local Tumor Control Rate and Survival Data. *Radiology*, 230: 450-458, 2004.
182. Wahl, DR, Stenmark, MH, Tao, Y, Pollom, EL, Caoili, EM, Lawrence, TS, Schipper, MJ, Feng, M: Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*, 34: 452-459, 2016.
183. Wannemacher, M, Debus, J, Wenz, F, Bahnsen, J: Allgemeine Grundlagen. In: *Strahlentherapie*. edited by WANNENMACHER, M., WENZ, F., DEBUS, J., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2013, pp 3-10.
184. Wasan, HS, Gibbs, P, Sharma, NK, Taieb, J, Heinemann, V, Ricke, J, Peeters, M, Findlay, M, Weaver, A, Mills, J, Wilson, C, Adams, R, Francis, A, Moschandreas, J, Virdee, PS, Dutton, P, Love, S, GebSKI, V, Gray, A, van Hazel, G, Sharma, RA: First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*, 18: 1159-1171, 2017.
185. Weis, S, Franke, A, Berg, T, Mossner, J, Fleig, WE, Schoppmeyer, K: Percutaneous ethanol injection or percutaneous acetic acid injection for early hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 1: CD006745, 2015.
186. Welsh, JS, Patel, RR, Ritter, MA, Harari, PM, Mackie, TR, Mehta, MP: Helical tomotherapy: an innovative technology and approach to radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat*, 1: 311-316, 2002.
187. Western, C, Hristov, D, Schlosser, J: Ultrasound Imaging in Radiation Therapy: From Interfractional to Intrafractional Guidance. *Cureus*, 7: e280, 2015.
188. Wong, J, Cooper, A: Local Ablation for Solid Tumor Liver Metastases: Techniques and Treatment Efficacy. *Cancer Control*, 23: 30-35, 2016.
189. Wong, JW, Sharpe, MB, Jaffray, DA, Kini, VR, Robertson, JM, Stromberg, JS, Martinez, AA: The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44: 911-919, 1999.
190. Wu, F, Wang, ZB, Chen, WZ, Zhu, H, Bai, J, Zou, JZ, Li, KQ, Jin, CB, Xie, FL, Su, HB: Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 11: 1061-1069, 2004.
191. Wu, S, Hou, J, Ding, Y, Wu, F, Hu, Y, Jiang, Q, Mao, P, Yang, Y: Cryoablation Versus Radiofrequency Ablation for Hepatic Malignancies: A Systematic Review and Literature-Based Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 94: e2252, 2015.
192. Wu, Z, Si, Z-M, Qian, S, Liu, L-X, Qu, X-D, Zhou, B, Zhang, W, Wang, G-Z, Liu, R, Wang, J-H: Percutaneous microwave ablation combined with synchronous

- transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of colorectal liver metastases: results from a follow-up cohort. *Onco Targets Ther*: 3783, 2016.
193. Xu, Q, Hanna, G, Grimm, J, Kubicek, G, Pahlajani, N, Asbell, S, Fan, J, Chen, Y, LaCouture, T: Quantifying rigid and nonrigid motion of liver tumors during stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90: 94-101, 2014.
 194. Yao, FY, Ferrell, L, Bass, NM, Watson, JJ, Bacchetti, P, Venook, A, Ascher, NL, Roberts, JP: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*, 33: 1394-1403, 2001.
 195. Yin, F, Wong, J, Balter, J, Benedict, S, Bissonnette, J, Craig, T, Dong, L, Jaffray, D, Jiang, S, Kim, S: The role of in-room kV x-ray imaging for patient setup and target localization: Report of AAPM Task Group 104. *AAPM Report*: 62, 2009.
 196. Yoganathan, SA, Maria Das, KJ, Agarwal, A, Kumar, S: Magnitude, Impact, and Management of Respiration-induced Target Motion in Radiotherapy Treatment: A Comprehensive Review. *J Med Phys*, 42: 101-115, 2017.
 197. Yoganathan, SA, Maria Das, KJ, Subramanian, VS, Raj, DG, Agarwal, A, Kumar, S: Investigating different computed tomography techniques for internal target volume definition. *J Cancer Res Ther*, 13: 994-999, 2017.
 198. Yoon, SY, Kim, KH, Jung, DH, Yu, A, Lee, SG: Oncological and surgical results of laparoscopic versus open liver resection for HCC less than 5 cm: case-matched analysis. *Surg Endosc*, 29: 2628-2634, 2015.
 199. Yu, CX, Tang, G: Intensity-modulated arc therapy: principles, technologies and clinical implementation. *Phys Med Biol*, 56: R31-54, 2011.
 200. Zheng, QY, Zhang, GH, Zhang, Y, Guo, YL: Adrenalectomy may increase survival of patients with adrenal metastases. *Oncol Lett*, 3: 917-920, 2012.

7.2 Eigene Publikationen

Originalarbeiten

- Vogel, L, Sihono, DSK, Weiß, C, Lohr, F, Stieler, F, Wertz, H, von Swietochowski, S, Simeonova-Chergou, A, Wenz, F, Blessing, M, Boda-Heggemann, J: Intra-breath-hold residual motion of image-guided DIBH liver-SBRT: an estimation by ultrasound-based tracking correlated with diaphragm position in DIBH-CBCT. *Radiother Oncol*, doi: 10.1016/j.radonc.2018.07.007, 2018.
- Blessing, M, Hofmann, J, Vogel, L, Boda-Heggemann, J, Lohr, F, Wenz, F, Stieler, F, Simeonova-Chergou, A: An offline technique to evaluate residual motion of the diaphragm during deep inspiratory breath-hold from cone-beam CT datasets. *Strahlenther Onkol*, doi: 10.1007/s00066-018-1313-3, 2018.
- Sihono, DS, Vogel, L, Weiss, C, Tholking, J, Wenz, F, Lohr, F, Boda-Heggemann, J, Wertz, H: A 4D ultrasound real-time tracking system for external beam radiotherapy of upper abdominal lesions under breath-hold. *Strahlenther Onkol*, 193: 213-220, 2017.
- Boda-Heggemann, J, Attenberger, U, Budjan, J, Jahnke, A, Jahnke, L, Vogel, L, Simeonova-Chergou, AO, Herskind, C, Wenz, F, Lohr, F: MRI morphologic alterations after liver SBRT: Direct dose correlation with intermodal matching. *Strahlenther Onkol*, 192: 641-648, 2016.

Review

- Boda-Heggemann, J, Knopf, AC, Simeonova-Chergou, A, Wertz, H, Stieler, F, Jahnke, A, Jahnke, L, Fleckenstein, J, Vogel, L, Arns, A, Blessing, M, Wenz, F, Lohr, F: Deep Inspiration Breath-hold-Based Radiation Therapy: A Clinical Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 94: 478-492, 2016.

Kongress-Abstracts

DEGRO

- Vogel, L, Sihono, DSK, Weiß, C, Lohr, F, Stieler, F, Wertz, H, von Swietochowski, S, Simeonova-Chergou, A, Wenz, F, Blessing, M, Boda-Heggemann, J: Intrafraktionale Restbewegung bei bildgeführter Leber-SBRT in Atemanhalt: eine Abschätzung anhand der Korrelation von ultraschallbasiertem Tracking mit der Diaphragmaposition im CBCT. *Strahlenther Onkol*, 194: S17-S18, 2018. (Vortrag)
- Streb, L, Sihono, DSK, Vogel, L, Stieler, F, Blessing, M, Wertz, H, Lohr, F, Kalish, I, von Swietochowski, S, Tawackoli, S, Arns, A, Wenz, F, Boda-Heggemann, J: Genauigkeit von Ultraschall-basierter täglicher Repositionierung für Leber-SBRT in Atemanhalt: Eine Bestimmung mit Marker- und Leberkontur-basiertem Matching im Cone-Beam-CT. *Strahlenther Onkol*, 194: S189-S190, 2018. (Poster)
- Vogel, L, Sihono, DSK, Lohr, F, Stieler, F, Wertz, H, Simeonova-Chergou, A, Blessing, M, Wenz, F, Boda-Heggemann, J: Ultrasound-based tracking of upper abdominal targets during breath-hold SBRT: correlation of ultrasound data to surface position. *Strahlenther Onkol*, 193: S45, 2017. (Vortrag)
- Boda-Heggemann, J, Vogel, L, Sihono, DSK, Wertz, H, Jahnke, A, Budjan, J, Attenberger, U, Simeonova-Chergou, A, Wenz, F, Lohr, F: Verwendung von Ultraschall bei der Zielvolumendefinition bei Leber-SBRT. *Strahlenther Onkol*, 192: 87-88, 2016. (Poster)
- Boda-Heggemann, J, Weiss, C, Vogel, L, Siebenlist, K, Sihono, DSK, Wertz, H, Jahnke, A, Simeonova-Chergou, A, Ehmann, M, Wenz, F, Lohr, F: Ultrasound-based real time tracking during abdominal SBRT: Ultrasound probe does not influence plan quality significantly. *Strahlenther Onkol*, 192: 20, 2016. (Vortrag)
- Sihono, DSK, Boda-Heggemann, J, Vogel, L, Thölking, J, Lohr, F, Wenz, F, Wertz, H: Development and evaluation of a new 4D ultrasound real-time tracking system for external-beam radiotherapy of upper abdominal lesions under breath-hold - a phantom study. *Strahlenther Onkol*, 192: 20-21, 2016. (Vortrag)

ASTRO

- Vogel, L, Sihono, DSK, Weiß, C, Lohr, F, Stieler, F, Wertz, H, von Swietochowski, S, Simeonova-Chergou, A, Wenz, F, Blessing, M, Boda-Heggemann, J: Intrafraction residual error of image-guided DIBH liver-SBRT: an estimation by ultrasound-based tracking correlated with diaphragm position in CBCT. Abstract angenommen, voraussichtliche Publikation Oktober 2018. (Poster)

- Vogel, L, Sihono, DSK, Lohr, F, Stieler, F, Wertz, H, Simeonova-Chergou, AO, Blessing, M, Wenz, F, Boda-Heggemann, J: Ultrasound-Based Tracking of Upper Abdominal Targets during Breath-Hold SBRT: Correlation of Ultrasound Data to Surface Position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 99: E732, 2017. (Poster)
- Boda-Heggemann, J, Weiss, C, Vogel, L, Siebenlist, K, Sihono, DSK, Wertz, H, Jahnke, A, Simeonova-Chergou, AO, Ehmann, M, Wenz, F, Lohr, F: Ultrasound-Based Real-Time Tracking During Abdominal Stereotactic Body Radiation Therapy: Ultrasound Probe Does Not Influence Plan Quality Significantly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 96: E604-E605, 2016. (Poster)
- Sihono, DSK, Boda-Heggemann, J, Vogel, L, Thölking, J, Lohr, F, Wenz, F, Wertz, H: Development and Evaluation of a New 4-Dimensional Ultrasound Real-Time Tracking System for External Beam Radiation Therapy of Upper Abdominal Lesions Under Breath-hold - A Phantom Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 96: E608, 2016. (Poster)
- Sihono, DSK, Weiss, C, Vogel, L, Kegel, S, Thölking, J, Wenz, F, Wertz, H, Lohr, F, Boda-Heggemann, J: Evaluation of a 4D Ultrasound (US) Real-Time Tracking System for SBRT of Upper Abdominal Lesions in Healthy Volunteers Under Computer-Controlled Breath-hold: A Correlation of Ultrasound and Surface Motion Data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 96: S63, 2016. (Vortrag)

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1: Einteilung von soliden Tumorerkrankungen nach Auftreten. Nach Hellman, Weichselbaum, 1995.⁶⁹ 6
- Abbildung 2: Nomenklatur strahlentherapeutischer Zielvolumina, angelehnt an den ICRU-Report 91¹. GTV = Gross Tumor Volume, CTV = Clinical Target Volume, ITV = Internal Target Volume, PTV = Planning Target Volume, TV = Treated Volume, OAR = Organs At Risk, PRV = Planning organ at Risk Volume, RVR = Remaining Volume at Risk. 17
- Abbildung 3: Aufbau und Funktion des 4D Ultraschallsystems Clarity Anticosti mit a) dem Computerwagen, b) dem Schallkopf mit Infrarot-Orientierungsbaum, c) der schematischen Darstellung der Fächerbewegung des Schallkopfs zur Erzeugung eines dreidimensionalen Bildes und d) dem mechanischen Fixierungsarm..... 32
- Abbildung 4: a) Aufbau im Anschluss an das Planungs-CT; vorne ist der Abdomenschallkopf an dem mechanischen Fixierungsarm zu sehen, der linke Bildschirm gehört zu Clarity Anticosti, der rechte Bildschirm zum ABC-System.¹⁶² b) Überwachungsbildschirm des ABC-Systems mit der Atemkurve, aktuell in Atemanhalt. c) Screenshot des Bildschirms von Clarity Anticosti zur Einzeichnung einer Zielstruktur (grün, in diesem Fall ein Gefäß) im akquirierten Referenz-Ultraschall-Datensatz, die rot umrandete Struktur ist der zu bestrahlende Tumor (GTV)..... 34
- Abbildung 5: Intermodales Matching von Planungs-CT und Referenz-Ultraschall-Datensatz bei Erstellung des Bestrahlungsplans. a) Eingezeichnete Zielstruktur (lila), in diesem Fall der Tumor selbst, im Planungs-CT. b) Zielstruktur im Ultraschall (US). c) Übereinander gematchte CT- und Ultraschallbilder..... 35
- Abbildung 6: a) Setup am Linearbeschleuniger; links Bildschirm des Clarity-Systems, rechts Patient mit fixiertem Ultraschall auf dem Behandlungstisch. b) Überwachungsbildschirm (aus a) vergrößert) während des CBCTs; aktuell keine Abweichung der Struktur von der Referenzposition. c) direkt überwachte Metastase, Vergleich der Ist-Position bei Aufbau des Ultraschallgeräts vor einem CBCT mit der Position im Referenz-Ultraschall-Datensatz. 36
- Abbildung 7: a) Straymarker (Pfeil); Mithilfe des Straymarkers kann die Bewegung der Oberfläche durch eine Infrarotkamera (b) detektiert werden. 37
- Abbildung 8: Schematische Darstellung des Ablaufs. Nach einmaliger Bestrahlungsplanung erfolgte die tägliche Bestrahlung mit vorausgehender Patientenpositionierung anhand von Lagerungslinien und CBCT. Ultraschall und Straymarker detektierten, falls möglich, sowohl während des CBCTs als auch während der Bestrahlung atemabhängige Bewegungen, wobei in dieser Arbeit nur die Daten während des CBCTs ausgewertet wurden. 38
- Abbildung 9: Durchführung eines CW-CBCT in wiederholtem Atemanhalt; der Detektor der CBCT-Einheit startet bei einem Winkel von -90° und absolviert während der Atemanhalte Teilrotationen im Uhrzeigersinn.¹³ 39

- Abbildung 10: a) Einstellungen für den Import der his-Files in ImageJ. b) CBCT Projektion des Thorax/ oberen Abdomens mit Koordinatensystem und der gemessenen Strecke $viDD$ in Pixeln. 40
- Abbildung 11: a) Koordinatensystem des Linearbeschleunigers mit den Richtungen im Patienten. b) Positionsbestimmung der Diaphragmakuppe in rot mit den Koordinaten $(xPOI, yPOI, zPOI)$ relativ zum Isozentrum (weiße Pfeile) im Planungs-CT des Patienten, hier beispielhaft in zwei von normalerweise drei in Monaco dargestellten Ebenen. Die blauviolette Fläche gehört zur Dosisverteilung im PTV. c) Dosisverteilung im PTV im Planungs-CT in zwei Ebenen. 42
- Abbildung 12: a) Aufbau am Linearbeschleuniger vor dem BB Phantom Scan. b) BB Phantom in einer CBCT-Projektion mit der durch ein Programm ermittelten Strecke $viBB$ 44
- Abbildung 13: Graphische Darstellung der Verhältnisse für einen Winkel i zur Bestimmung des geometrischen Strahlenfaktors $fiPOI$. ai = Abstand Strahlenquelle zu POI im Patienten, bi = Abstand Strahlenquelle zum POI auf dem Detektor, SAD = Abstand Strahlenquelle zur Achse im Patienten, SDD = Abstand Strahlenquelle zum Detektor, S = Strahlenquelle, P = Patient, D = Detektor. 45
- Abbildung 14: Tabelle in Microsoft Excel zur Berechnung von di . Oben sind die patientenspezifischen Koeffizienten zur Berechnung der BB Position $viBB$ und des geometrischen Korrekturfaktors $fiPOI$ sowie die im Planungs-CT gemessenen Koordinaten des POI $(xPOI, yPOI, zPOI)$ zu sehen, unten von links nach rechts die einzelnen Berechnungsschritte. 46
- Abbildung 15: Koordinatensystem Clarity Anticosti. 47
- Abbildung 16: Screenshots des ultraschallbasierten Monitorings verschiedener Zielstrukturen über mehrere Atemanhalte mit graphischer Angabe der gegen die Uhrzeit (hh:mm:ss) aufgetragenen Abweichungen in mm nach links/ rechts (LT/ RT), anterior/ posterior (ANT/ POST) und superior/ inferior (SUP/ INF). Die durchgezogene rote Linie umfasst die aktuelle Ist-Position der Zielstruktur, die gestrichelte rote Linie umfasst die Idealposition aus dem Referenz-Ultraschall-Datensatz. Während der Atemanhalte bewegt sich die getrackte Zielstruktur im mm-Bereich. Zwischen den einzelnen DIBHs während des CBCTs (grün umrandet) wurde frei geatmet. Die rote Umrandung im jeweils unteren rechten Bildrand markiert den aktuell im Ultraschallbild sichtbaren DIBH. Gelbe Bereiche geben Abweichungen über 20 mm an. a) Ultraschall-Monitoring eines rundlichen Tumors, die Abweichungen sind hier im 10 mm-Bereich angegeben. Dem aktuellen DIBH sind bereits mehrere DIBHs vorausgegangen. b) Ultraschall-Monitoring eines runden Tumors, allerdings ging im Gegensatz zu a) dem aktuellen DIBH freie Atmung voraus. c) Ultraschall-Monitoring eines Blutgefäßes, im Gegensatz zu a) sind die vorausgehenden DIBHs nicht so deutlich abgrenzbar. Die Abweichungen bewegen sich hier, genau wie in b), im 20 mm-Bereich. 54
- Abbildung 17: Screenshots der Idealpositionsmessung im Planungs-CT in Monaco bei drei Beispielpatienten. a) Patient 2, b) Patient 10 PTV1, c) Patient 10 PTV2, d) Patient 11 PTV1. Bei d) gab es bezüglich der Position der Diaphragmakuppe nach LR keine Abweichung. 56

- Abbildung 18: Graphische Darstellung der Ermittlung der Positionsabweichung am Detektor mit Hilfe des BB Phantoms. a) Patient 2, b) Patient 10, PTV1 und c) PTV2, d) Pat 11, PTV1. In den Diagrammen ist die Position der Diaphragmakuppe bzw. des BB Phantoms auf der v-Achse des Detektors in Pixeln nach Gantry-Winkeln aufgetragen. Bei allen Patienten außer Patient 10, PTV1 ist in den Diaphragmadaten ein sinusförmiger Verlauf erkennbar, der durch Verrechnung mit der BB Position ausgeglichen wird. Bei Patient 10, PTV1 ist eine leichte Höhen- und Phasenverschiebung erkennbar. 57
- Abbildung 19: Simulation des durch Positionsunterschiede in Planungs-CT und täglichem CBCT entstehenden Fehlers. Verlauf des BB Phantoms in mm auf der v-Achse nach einer von der Idealposition im Planungs-CT ausgehenden Verschiebung von 2 bzw. 5 mm in jede Richtung, aufgetragen gegen den Projektionswinkel. Bei Zunahme der Verschiebung von 2 auf 5 mm ist eine Veränderung von Phase und Amplitude des Kurvenverlaufs erkennbar, der Fehler befindet sich allerdings im Submillimeterbereich. 58
- Abbildung 20: Verifizierung der automatischen Erfassung des BB Phantoms durch den Vergleich mit einer händischen Messung. 59
- Abbildung 21: Atemanhalte einer Beispielfraktion, Patient 2. Alle Atemanhalte der Fraktion sind sichtbar, in diesem Fall ist die maximale Restbewegung der Diaphragmakuppe im CBCT in allen Atemanhalten < 2 mm. Für diese Atemanhalte wurde keine Korrelationsanalyse durchgeführt. Die Kurven von Ultraschall und Diaphragmakuppe verlaufen bei minimaler Restbewegung parallel. 67
- Abbildung 22: Analysierte Atemanhalte > 2 mm, Patient 2. 11 von insgesamt 64 Atemanhalten haben eine maximale Restbewegung > 2 mm. Für diese Atemanhalte wurde eine Korrelation durchgeführt, der PCC war hier bei allen $\geq 0,5$ 68
- Abbildung 23: Korrelationsdiagramme von Ultraschall (x) - und Diaphragmadaten (y) in mm mit Trendlinien über alle Fraktionen, Patient 2. Für die 7 Fraktionen mit einer maximalen Restbewegung > 2 mm wurde r^2 bestimmt, für die restlichen Fraktionen < 2 mm nicht. 69
- Abbildung 24: Korrelationsdiagramm US vs. DD in mm mit Trendlinie über die ganze SBRT-Serie, Patient 2. 70
- Abbildung 25: Analysierte Atemanhalte Patient 10, PTV1. 19 DIBHs haben eine maximale Restbewegung < 2 mm, 5 DIBHs > 2 mm, für diese 5 Atemanhalte ist jeweils der PCC angegeben. Der Kurvenverlauf der Diaphragmakuppe in BH1 aus Fraktion 2 ist wahrscheinlich durch eine überschießende Einatmung zu Beginn des Atemanhalts zustande gekommen. Ein Verlauf wie der der Ultraschallkurve in BH2 von Fraktion 4 kann bei einem kurzzeitigen Verlust der Trackingstruktur auftreten. 71
- Abbildung 26: Analysierte Atemanhalte Patient 10, PTV2. Alle Atemanhalte hatten eine maximale Restbewegung < 2 mm im CBCT, es wurde kein PCC bestimmt. 72
- Abbildung 27: Korrelationsdiagramme US vs. DD in mm über alle Fraktionen, Patient 10, PTV1. Die Fraktionen 1-4 haben eine maximale Restbewegung > 2 mm, für diese Werte wurde r^2 berechnet. Fraktion 5 hat eine maximale Restbewegung < 2 mm. .. 72

Abbildung 28: Korrelationsdiagramme US vs. DD in mm über alle Fraktionen, Patient 10, PTV2. Da beide Fraktionen eine maximale Restbewegung < 2 mm hatten wurde kein r^2 bestimmt. 73

Abbildung 29: Korrelationsdiagramme US vs. DD in mm Pat 10, a) PTV1 und b) PTV2. 73

Abbildung 30: Analysierte Atemanhalte Patient 11, PTV1. 10 von 16 Atemanhalten hatten eine Restbewegung < 2 mm. Der angegebene PCC liegt bei allen 10 Atemanhalten über 0,5. 74

Abbildung 31: Korrelationsdiagramme US vs. DD in mm über alle Fraktionen, Patient 11, PTV1. Milz. 75

Abbildung 32: Korrelationsdiagramm US vs. DD in mm Patient 11, PTV1. Milz. 75

Abbildung 33: Analysierte Atemanhalte aller Patienten mit einem PCC < 0,5. Von 156 Atemanhalten > 2 mm korrelierten 19 nicht und wurden zusätzlich optisch ausgewertet. ✓ = optische Korrelation; ✗ = keine optische Korrelation. 76

Abbildung 34: Atemanhalte einer Beispielfraktion, Patient 2. Alle Atemanhalte der Fraktion sind sichtbar, in diesem Fall ist die maximale Restbewegung der Diaphragmakuppe im CBCT in allen Atemanhalten < 2 mm. Für diese Atemanhalte wurde keine Korrelationsanalyse durchgeführt. 78

Abbildung 35: Analysierte Atemanhalte > 2 mm, Patient 2. 11 von insgesamt 64 Atemanhalten mit einer maximalen Restbewegung > 2 mm. Für diese Atemanhalte wurde eine Korrelation durchgeführt, der PCC war hier bei 9 Atemanhalten $\geq 0,5$... 79

Abbildung 36: Korrelationsdiagramme US vs. OF in mm mit Trendlinien über alle Fraktionen, Patient 2. Für die 7 Fraktionen mit einer maximalen Restbewegung > 2 mm wurde r^2 bestimmt, für die restlichen Fraktionen < 2 mm nicht. 80

Abbildung 37: Korrelationsdiagramm US vs. OF in mm mit Trendlinie über die ganze SBRT-Serie, Patient 2. 80

Abbildung 38: Das Koordinatensystem in Clarity Anticosti zur besseren Anschaulichkeit der Rotationen um die x-, y- und z-Achse. 83

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Lokal ablativ und lokoregionäre Therapieoptionen bei Lebermetastasen im Vergleich zur chirurgischen Resektion. J = Jahre, M = Monate, ÜR = Überlebensrate, LR = Lokalrezidiv, LP = lokale Progression, OS = Gesamtüberleben, PFS = progressionsfreies Überleben, LC = lokale Kontrolle, TTLP = Zeit bis zur Progression in der Leber.	9
Tabelle 2: Lokal ablativ und lokoregionäre Therapieoptionen des hepatozellulären Karzinoms im Vergleich zu chirurgischer Resektion und Leber-Transplantation. J = Jahre, M = Monate, ÜR = Überlebensrate, RR = Rezidivrate, OS = Gesamtüberleben, DFS = krankheitsfreies Überleben, LR = Lokalrezidiv, LP = lokale Progression, TTP = Zeit bis zur Progression, LC = lokale Kontrolle.	14
Tabelle 3: Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv. HCC = Hepatozelluläres Karzinom, CA = Karzinom, CRC = Kolorektales Karzinom, HNO = HNO-Tumor, CCC = Cholangiozelluläres Karzinom, NN = Nebenniere.....	30
Tabelle 4: Übersicht über Tiefe, Dauer und Anzahl der Atemanhalte pro Patient.....	52
Tabelle 5: Übersicht über die durchgeführten und analysierten Fraktionen und Atemanhalte aller SBRT-Serien. Von den durchgeführten Fraktionen und Atemanhalten konnten einige aufgrund fehlender Detektion der Zielstruktur im Ultraschall (US) oder nicht abgrenzbarer Diaphragmakuppe im CBCT nicht analysiert werden.....	60
Tabelle 6: Maximale Restbewegung der Diaphragmakuppe im CBCT nach Atemanhalten, Fraktionen und SBRT-Serien.....	62
Tabelle 7: Analyse aller SBRT-Serien nach Atemanhalten (DBIHs) mit einer maximalen Restbewegung im 2 mm- und 5 mm-Bereich im CBCT.....	62
Tabelle 8: Anzahl der Datenpunkte/ Atemanhalte von Ultraschall, Diaphragmakuppe und Oberfläche, nach (maximaler) Restbewegung in Subgruppen eingeteilt.	63
Tabelle 9: Korrelation der einzelnen Atemanhalte mittels PCC nach Subgruppen im CBCT. *für Atemanhalte mit einer maximalen Restbewegung < 2 mm wurde kein PCC berechnet.....	64
Tabelle 10: Anzahl der korrelierenden und nicht-korrelierenden Atemanhalte von Patient zu Patient.	65
Tabelle 11: Übersicht der Patientenbeispiele.	66
Tabelle 12: Korrelation mit PCC der einzelnen Atemanhalte nach Subgruppen im CBCT. Bei 4 Atemanhalten mit einer maximalen Restbewegung > 2 mm waren für den Vergleich US vs. OF keine Daten vorhanden. *für Atemanhalte < 2 mm wurde kein PCC berechnet.....	77
Tabelle 13: Korrelation US vs. DD oder US vs. OF mit PCC der einzelnen Atemanhalte, Fraktionen und SBRT-Serien, aufgeteilt nach maximalen Restbewegungssubgruppen	

im CBCT. *für Atemanhalte/ Fraktionen/ SBRT-Serien < 2 mm wurde kein PCC berechnet..... 81

Tabelle 14: Kenngrößen der Zielstruktur-Rotationswerte während des Ultraschall-Monitorings um die x-, y- und z-Achse. StAbw = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum. 83

10 TABELLARISCHER ANHANG

Zur besseren Übersicht werden Tabellen mit den Rohdaten zu den Korrelationen zwischen Ultraschall/ Diaphragmakuppe (US vs. DD) und Ultraschall/ Oberfläche (US vs. OF) mittels Pearson's Correlation Coefficient (PCC) nicht direkt im Ergebnisteil gezeigt, sondern separat in einem tabellarischen Anhang dargestellt. Bei Atemanhalten mit einer Restbewegung von > 2 mm ist der entsprechende PCC angegeben, bei Atemanhalten < 2 mm nicht. In der Spalte US vs. OF gab es im Fall von leeren Feldern keinen Wert für die Oberfläche.

PCC nach Patient

Pat.	US vs. DD (PCC)	US vs. OF (PCC)
1	0,674	0,503
2	0,679	0,557
3	0,640	0,530
4	0,410	0,149
5	0,600	0,533
6	0,273	0,030
7	0,316	0,789
8	0,448	0,290
9	0,761	0,763
10 PTV1	0,076	0,590
10 PTV2	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV1	0,566	0,497
11 PTV2	0,407	0,632
12	0,371	-0,299
13	0,369	0,696

PCC nach Fraktionen

Pat.	Frakt.	US vs. DD (PCC)	US vs. OF (PCC)
1	1	0,885	0,642
1	2	0,924	0,707
1	3	0,622	0,690
1	4	0,881	0,864
1	5	0,907	0,522
1	6	0,868	0,829
1	7	0,281	0,176
1	8	0,895	0,685
1	9	0,364	0,070
1	10	0,966	0,262
1	11	0,913	0,338
1	12	0,433	0,520
1	13	0,935	0,818
1	14	0,948	0,948
2	1	0,724	0,687
2	2	0,937	0,899
2	3	0,880	0,558

2	4	0,900	0,715
2	5	0,553	0,713
2	6	< 2 mm	< 2 mm
2	7	< 2 mm	< 2 mm
2	8	< 2 mm	< 2 mm
2	9	0,804	0,876
2	10	< 2 mm	< 2 mm
2	11	< 2 mm	< 2 mm
2	12	0,117	0,014
3	1	0,795	0,867
3	2	0,894	0,920
3	3	-0,071	-0,312
3	4	0,526	-0,323
4	1	< 2 mm	< 2 mm
4	2	0,754	0,569
4	3	< 2 mm	< 2 mm
5	1	0,648	0,782
5	2	< 2 mm	< 2 mm
5	3	< 2 mm	< 2 mm
5	4	< 2 mm	< 2 mm
5	5	0,839	0,870
5	6	< 2 mm	< 2 mm
5	7	< 2 mm	< 2 mm
5	8	0,750	0,785
5	9	0,753	0,857
5	10	< 2 mm	< 2 mm
5	11	< 2 mm	< 2 mm
5	12	0,786	0,704
6	1	0,120	0,048
6	2	0,522	0,714
6	3	0,263	0,641
6	4	0,345	-0,341
7	1	< 2 mm	< 2 mm
7	2	< 2 mm	< 2 mm
7	3	0,594	0,000
7	4	< 2 mm	< 2 mm
7	5	0,041	0,640
8	1	0,539	0,000
8	2	< 2 mm	< 2 mm
8	3	< 2 mm	< 2 mm
9	1	0,823	0,842
9	2	0,544	0,843

9	3	0,873	0,795
9	4	0,893	0,928
10 PTV1	1	0,321	0,506
10 PTV1	2	-0,075	0,589
10 PTV1	1	0,317	0,393
10 PTV1	2	-0,144	0,758
10 PTV1	3	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV2	4	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV2	5	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV1	1	0,844	0,829
11 PTV1	2	0,643	0,671
11 PTV1	3	0,790	0,676
11 PTV1	4	0,674	0,620
11 PTV2	1	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	2	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	3	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	4	0,657	
12	1	0,925	-0,376
12	2	0,299	-0,363
12	3	0,771	-0,510
12	4	< 2 mm	< 2 mm
13	1	0,510	0,890
13	2	0,512	0,860
13	3	< 2 mm	< 2 mm
13	4	< 2 mm	< 2 mm

PCC nach Atemanhalten (BH)

Pat.	Frakt.	BH	US vs. DD (PCC)	US vs. OF (PCC)
1	1	1	0,977	0,576
1	1	2	0,979	0,787
1	1	3	0,828	0,637
1	2	1	0,938	0,579
1	2	2	0,951	0,956
1	2	3	0,951	0,507
1	2	4	0,978	0,732
1	2	6	< 2 mm	< 2 mm
1	3	1	0,973	0,808
1	3	2	< 2 mm	< 2 mm
1	3	3	< 2 mm	< 2 mm
1	3	4	0,967	0,479
1	3	6	0,756	0,844
1	4	1	0,965	0,612
1	4	2	0,874	0,909
1	4	3	0,984	0,986
1	4	4	< 2 mm	< 2 mm
1	4	5	< 2 mm	< 2 mm
1	5	1	0,905	0,492
1	5	2	< 2 mm	< 2 mm
1	5	3	0,899	0,793
1	5	4	0,904	-0,295
1	5	6	0,973	0,843
1	5	7	0,957	0,566
1	6	1	0,974	0,883
1	6	2	0,884	0,785
1	6	3	0,993	0,942
1	6	4	0,977	0,974
1	6	5	0,986	0,955
1	6	6	0,963	0,959

1	6	7	0,969	0,822
1	7	1	0,980	0,861
1	7	2	0,969	0,948
1	7	3	0,957	0,882
1	7	4	0,939	0,781
1	7	5	-0,195	-0,618
1	7	6	-0,666	-0,793
1	7	7	-0,743	-0,665
1	8	1	0,924	0,771
1	8	2	< 2 mm	< 2 mm
1	8	3	0,941	0,405
1	8	4	0,910	0,892
1	9	1	0,974	-0,829
1	9	2	0,974	0,898
1	9	3	0,601	0,638
1	9	4	0,956	0,461
1	9	6	-0,853	-0,709
1	9	7	-0,889	-0,921
1	10	1	0,963	-0,310
1	10	2	0,955	0,552
1	10	3	0,989	0,946
1	10	4	0,980	0,322
1	11	1	0,968	-0,149
1	11	2	0,949	0,037
1	11	3	0,908	0,404
1	11	4	0,953	0,824
1	11	7	0,934	0,830
1	12	1	0,966	0,961
1	12	2	0,972	0,943
1	12	3	0,987	0,977
1	12	4	0,982	0,978
1	12	5	0,875	0,869
1	12	6	-0,810	-0,898
1	13	1	0,965	0,772
1	13	2	0,986	0,919
1	13	3	0,988	0,961
1	13	4	0,946	0,948
1	13	5	0,985	0,941
1	13	6	0,803	0,618
1	14	1	0,961	0,977
1	14	2	0,960	0,975
1	14	3	0,944	0,892
1	14	4	0,990	0,958
1	14	6	0,957	0,967
1	14	7	0,941	0,965
2	1	1	< 2 mm	< 2 mm
2	1	3	0,956	0,898
2	1	4	< 2 mm	< 2 mm
2	1	5	0,777	0,076
2	1	6	0,808	0,676
2	1	7	0,937	0,812
2	1	8	< 2 mm	< 2 mm
2	1	9	< 2 mm	< 2 mm
2	2	1	0,973	0,959
2	2	3	0,921	0,908
2	2	4	< 2 mm	< 2 mm
2	3	1	< 2 mm	< 2 mm
2	3	2	< 2 mm	< 2 mm
2	3	3	< 2 mm	< 2 mm
2	3	4	0,934	0,595

2	3	5	< 2 mm	< 2 mm
2	4	1	0,984	0,886
2	4	2	< 2 mm	< 2 mm
2	4	3	< 2 mm	< 2 mm
2	4	4	< 2 mm	< 2 mm
2	5	1	< 2 mm	< 2 mm
2	5	2	< 2 mm	< 2 mm
2	5	3	0,722	0,747
2	5	4	< 2 mm	< 2 mm
2	5	5	< 2 mm	< 2 mm
2	5	6	< 2 mm	< 2 mm
2	5	7	< 2 mm	< 2 mm
2	5	8	< 2 mm	< 2 mm
2	6	1	< 2 mm	< 2 mm
2	6	2	< 2 mm	< 2 mm
2	6	3	< 2 mm	< 2 mm
2	6	4	< 2 mm	< 2 mm
2	6	5	< 2 mm	< 2 mm
2	7	1	< 2 mm	< 2 mm
2	7	2	< 2 mm	< 2 mm
2	7	3	< 2 mm	< 2 mm
2	7	4	< 2 mm	< 2 mm
2	7	5	< 2 mm	< 2 mm
2	7	7	< 2 mm	< 2 mm
2	8	1	< 2 mm	< 2 mm
2	8	2	< 2 mm	< 2 mm
2	8	3	< 2 mm	< 2 mm
2	8	4	< 2 mm	< 2 mm
2	8	5	< 2 mm	< 2 mm
2	8	6	< 2 mm	< 2 mm
2	9	1	0,978	0,958
2	9	2	< 2 mm	< 2 mm
2	9	3	< 2 mm	< 2 mm
2	9	5	< 2 mm	< 2 mm
2	10	1	< 2 mm	< 2 mm
2	10	2	< 2 mm	< 2 mm
2	10	3	< 2 mm	< 2 mm
2	10	4	< 2 mm	< 2 mm
2	10	5	< 2 mm	< 2 mm
2	10	6	< 2 mm	< 2 mm
2	10	7	< 2 mm	< 2 mm
2	11	1	< 2 mm	< 2 mm
2	11	2	< 2 mm	< 2 mm
2	11	3	< 2 mm	< 2 mm
2	12	1	0,601	0,080
2	12	2	< 2 mm	< 2 mm
2	12	3	< 2 mm	< 2 mm
2	12	4	< 2 mm	< 2 mm
2	12	5	< 2 mm	< 2 mm
3	1	1	0,961	0,745
3	1	2	0,860	0,895
3	1	3	0,950	0,930
3	1	4	0,578	0,891
3	1	5	0,882	0,890
3	1	6	0,749	0,767
3	2	1	0,948	0,983
3	2	4	0,900	0,936
3	2	5	0,821	0,556
3	2	6	< 2 mm	< 2 mm
3	3	1	0,940	0,985

3	3	4	-0,806	-0,808
3	4	4	0,425	-0,778
3	4	6	0,866	0,659
4	1	4	< 2 mm	< 2 mm
4	1	5	< 2 mm	< 2 mm
4	1	6	< 2 mm	< 2 mm
4	2	1	0,851	0,784
4	2	2	< 2 mm	< 2 mm
4	2	3	< 2 mm	< 2 mm
4	2	4	< 2 mm	< 2 mm
4	2	5	< 2 mm	< 2 mm
4	2	6	< 2 mm	< 2 mm
4	2	7	< 2 mm	< 2 mm
4	3	1	< 2 mm	< 2 mm
4	3	2	< 2 mm	< 2 mm
4	3	3	< 2 mm	< 2 mm
4	3	4	< 2 mm	< 2 mm
4	3	6	< 2 mm	< 2 mm
4	3	7	< 2 mm	< 2 mm
5	1	1	0,964	0,936
5	1	2	< 2 mm	< 2 mm
5	1	3	< 2 mm	< 2 mm
5	1	4	< 2 mm	< 2 mm
5	2	1	< 2 mm	< 2 mm
5	2	5	< 2 mm	< 2 mm
5	3	1	< 2 mm	< 2 mm
5	3	4	< 2 mm	< 2 mm
5	3	5	< 2 mm	< 2 mm
5	4	1	< 2 mm	< 2 mm
5	4	4	< 2 mm	< 2 mm
5	5	1	< 2 mm	< 2 mm
5	5	2	< 2 mm	< 2 mm
5	5	3	0,960	0,973
5	5	4	< 2 mm	< 2 mm
5	6	1	< 2 mm	< 2 mm
5	6	2	< 2 mm	< 2 mm
5	6	3	< 2 mm	< 2 mm
5	6	4	< 2 mm	< 2 mm
5	6	6	< 2 mm	< 2 mm
5	7	1	< 2 mm	< 2 mm
5	7	2	< 2 mm	< 2 mm
5	7	3	< 2 mm	< 2 mm
5	7	4	< 2 mm	< 2 mm
5	8	1	< 2 mm	< 2 mm
5	8	2	0,948	0,808
5	8	3	< 2 mm	< 2 mm
5	8	4	< 2 mm	< 2 mm
5	8	6	< 2 mm	< 2 mm
5	9	1	< 2 mm	< 2 mm
5	9	2	< 2 mm	< 2 mm
5	9	4	< 2 mm	< 2 mm
5	9	5	0,726	0,908
5	9	6	< 2 mm	< 2 mm
5	9	7	0,914	0,938
5	10	1	< 2 mm	< 2 mm
5	10	4	< 2 mm	< 2 mm
5	10	5	< 2 mm	< 2 mm
5	10	6	< 2 mm	< 2 mm
5	11	1	< 2 mm	< 2 mm
5	11	2	< 2 mm	< 2 mm

5	11	4	< 2 mm	< 2 mm
5	11	5	< 2 mm	< 2 mm
5	12	1	< 2 mm	< 2 mm
5	12	2	< 2 mm	< 2 mm
5	12	4	0,849	0,786
5	12	5	< 2 mm	< 2 mm
5	12	6	< 2 mm	< 2 mm
5	12	7	< 2 mm	< 2 mm
6	1	1	0,301	-0,265
6	1	3	0,064	0,169
6	2	3	< 2 mm	< 2 mm
6	2	5	< 2 mm	< 2 mm
6	2	7	0,651	0,753
6	2	8	< 2 mm	< 2 mm
6	2	9	0,653	0,752
6	2	10	0,829	0,986
6	3	1	0,553	-0,424
6	3	2	0,775	0,843
6	3	3	< 2 mm	< 2 mm
6	3	4	< 2 mm	< 2 mm
6	3	7	< 2 mm	< 2 mm
6	3	8	< 2 mm	< 2 mm
6	3	9	< 2 mm	< 2 mm
6	4	2	< 2 mm	< 2 mm
6	4	4	< 2 mm	< 2 mm
6	4	7	0,940	0,905
6	4	9	0,763	0,952
7	1	1	< 2 mm	< 2 mm
7	1	2	< 2 mm	< 2 mm
7	1	3	< 2 mm	< 2 mm
7	1	4	< 2 mm	< 2 mm
7	2	3	< 2 mm	< 2 mm
7	2	4	< 2 mm	< 2 mm
7	3	1	< 2 mm	< 2 mm
7	3	3	0,689	
7	3	4	< 2 mm	< 2 mm
7	3	5	< 2 mm	< 2 mm
7	4	3	< 2 mm	< 2 mm
7	4	4	< 2 mm	< 2 mm
7	4	5	< 2 mm	< 2 mm
7	5	3	< 2 mm	< 2 mm
7	5	4	< 2 mm	< 2 mm
7	5	5	0,258	0,310
8	1	2	< 2 mm	< 2 mm
8	1	3	0,717	
8	1	4	< 2 mm	< 2 mm
8	1	5	< 2 mm	< 2 mm
8	2	2	< 2 mm	< 2 mm
8	2	3	< 2 mm	< 2 mm
8	2	5	< 2 mm	< 2 mm
8	3	2	< 2 mm	< 2 mm
8	3	3	< 2 mm	< 2 mm
8	3	5	< 2 mm	< 2 mm
9	1	2	0,148	0,931
9	1	3	0,795	0,907
9	1	4	0,971	0,941
9	1	6	0,915	0,888
9	1	7	< 2 mm	< 2 mm
9	2	1	0,961	0,988
9	2	2	0,924	0,960

9	2	3	0,147	0,541
9	3	1	0,921	0,885
9	3	2	< 2 mm	< 2 mm
9	3	3	0,969	0,960
9	3	5	0,875	0,950
9	3	6	< 2 mm	< 2 mm
9	3	7	< 2 mm	< 2 mm
9	4	1	< 2 mm	< 2 mm
9	4	2	< 2 mm	< 2 mm
9	4	3	0,965	0,987
9	4	7	0,940	0,931
10 PTV1	1	1	-0,203	0,776
10 PTV1	1	2	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	1	3	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	1	4	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	1	7	0,793	0,486
10 PTV1	2	1	-0,352	0,818
10 PTV1	2	2	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	2	3	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	2	7	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	3	1	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	3	2	0,866	0,336
10 PTV1	3	3	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	3	8	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	4	1	-0,819	0,929
10 PTV1	4	2	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	4	3	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	4	4	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	4	7	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	5	1	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	5	2	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	5	3	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	5	4	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	5	7	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV1	5	8	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV2	1	2	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV2	1	3	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV2	1	4	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV2	2	3	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV2	2	4	< 2 mm	< 2 mm
10 PTV2	2	7	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV1	1	1	0,927	0,867
11 PTV1	1	2	0,899	0,863
11 PTV1	2	1	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV1	2	2	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV1	2	3	0,651	0,739
11 PTV1	2	4	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV1	2	5	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV1	3	1	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV1	3	2	0,680	0,778
11 PTV1	3	3	0,706	0,590
11 PTV1	3	4	0,944	0,693
11 PTV1	3	5	0,780	0,900
11 PTV1	4	1	0,773	0,717
11 PTV1	4	2	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV1	4	3	0,588	0,025
11 PTV1	4	5	0,764	0,880
11 PTV2	1	1	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	1	2	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	1	3	< 2 mm	< 2 mm

11 PTV2	1	4	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	1	6	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	2	2	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	2	5	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	2	6	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	3	1	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	3	2	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	3	3	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	3	5	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	4	1	0,971	
11 PTV2	4	2	0,911	
11 PTV2	4	3	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	4	5	< 2 mm	< 2 mm
11 PTV2	4	6	< 2 mm	< 2 mm
12	1	1	0,922	-0,150
12	1	4	0,951	-0,468
12	1	5	0,973	-0,870
12	1	6	0,945	-0,681
12	2	1	-0,076	-0,212
12	2	2	0,866	-0,655
12	2	3	0,955	-0,153
12	2	4	0,963	-0,817
12	2	5	< 2 mm	< 2 mm
12	2	8	< 2 mm	< 2 mm
12	3	1	< 2 mm	< 2 mm
12	3	2	< 2 mm	< 2 mm
12	3	3	< 2 mm	< 2 mm
12	3	4	< 2 mm	< 2 mm

12	3	5	< 2 mm	< 2 mm
12	3	8	< 2 mm	< 2 mm
12	4	1	0,915	0,560
12	4	2	0,937	-0,781
12	4	3	< 2 mm	< 2 mm
12	4	4	< 2 mm	< 2 mm
12	4	5	< 2 mm	< 2 mm
12	4	9	0,259	0,362
13	1	1	< 2 mm	< 2 mm
13	1	2	0,871	0,957
13	1	3	0,950	0,871
13	1	4	< 2 mm	< 2 mm
13	1	5	< 2 mm	< 2 mm
13	1	6	< 2 mm	< 2 mm
13	2	1	< 2 mm	< 2 mm
13	2	2	0,558	0,953
13	2	3	0,803	0,889
13	2	6	0,430	0,611
13	3	1	< 2 mm	< 2 mm
13	3	2	< 2 mm	< 2 mm
13	3	3	< 2 mm	< 2 mm
13	3	6	< 2 mm	< 2 mm
13	4	1	< 2 mm	< 2 mm
13	4	2	< 2 mm	< 2 mm
13	4	3	< 2 mm	< 2 mm
13	4	4	< 2 mm	< 2 mm
13	4	6	< 2 mm	< 2 mm

11 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Vogel, Lena Hiltrud
Geburtsdatum: 19.03.1994
Geburtsort: Fulda
Familienstand: ledig
Vater: Thomas Vogel, Erzieher/ Sozialpädagoge (B.A.)
Mutter: Ingeborg Vogel, Diätassistentin/ Ökotrophologin (B.Sc.)

SCHULISCHER WERDEGANG

2009 – 2012 Internatsschule Schloss Hansenberg, Geisenheim
06/2012 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

10/2012 Beginn des Studiums Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
09/2014 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2017 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2018 Beginn des Praktischen Jahres

12 DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei all denjenigen, die mich auf viele verschiedene Weisen bei der Durchführung und Abfassung dieser Dissertation unterstützt haben.

- Herrn Prof. Dr. med. Frederik Wenz für die rege Unterstützung und das entgegengebrachte Vertrauen.
- Herrn Prof. Dr. med. Frank Lohr für das kontinuierliche, konstruktive Input und zahlreiche Ideen, ohne die das Dissertationsthema selbst nie entstanden wäre.
- Herrn Dr. Manuel Blessing, Herrn Dr. Florian Stieler und Herrn Dwi Sihono für das physikalische Input zu Datenerhebung und -verarbeitung.
- Frau Dr. Anna Simeonova-Chergou und Herrn Julian Hofmann für die geleistete Vorarbeit bei der CBCT-Auswertung.
- Frau Prof. Dr. Christel Weiß für die statistische Beratung.
- Frau Dr. Anika Jahnke für technische Unterstützung bei der Datengewinnung.
- Frau Iris Kalisch, Frau Sandra von Swietochowski, Frau Sigrun Heitmann, Frau Kerstin Siebenlist sowie allen anderen MTAs der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie des UMM für die technische Unterstützung an den Bestrahlungsgeräten und bei der Bestrahlungsplanung.
- Herrn David Cooper, Herrn Rui Lopez, Herrn Martin Lachaine und Herrn Gustav Meedt von Elekta AB für die Bereitstellung und Betreuung des Ultraschallsystems Clarity Anticosti.
- Frau Anette Kipke und Frau Anke Keller und dem DEGRO Club 100, die eine Repräsentation des Dissertationsthemas außerhalb Mannheims in Form von Kongressbeiträgen möglich gemacht haben.
- Meinen Eltern, meinen Geschwistern Lukas und Anne Vogel und meinem Freund Martin Kästner für ihre konstante Unterstützung und das finale Korrekturlesen.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Judit Boda-Heggemann für die unermüdliche Unterstützung in allen Situationen und die vielen Stunden, die sie für die Betreuung meiner Doktorarbeit opferte.