

Aus der  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. C. Belka

## **Image Guidance in der modernen Radioonkologie**

**kumulatives Habilitationsprojekt**

zur Erlangung der Venia Legendi

für das Fach Strahlentherapie

der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Franziska Walter

2023

## Inhalt

1.	Einleitende Zusammenfassung der kumulativen Habilitationsschrift.....	3
2.	Bildgebung im Prozess der Indikationsstellung.....	5
2.1.	Radiotracer .....	5
2.2.	Zielsetzung.....	6
2.3.	Eigene wissenschaftliche Arbeiten.....	7
2.3.1.	FDG PET(CT) Bildgebung bei kindlichen Sarkomen .....	7
2.3.2.	Bildgebende Darstellung von Knochenmetastasen bei kindlichen Sarkomen mittels FDG PET/CT.....	11
2.3.3.	Einfluss des prätherapeutischen FDG PET/CT auf den Therapieerfolg von älteren Patienten mit Ösophaguskarzinom .....	14
2.3.4.	Einfluss von DOPA PET/CT Bildgebung auf Therapieentscheidungen bei Patienten mit malignen Gliomen .....	16
3.	Bildgebung zur ärztlichen Bestrahlungsplanung .....	21
3.1.	Computertomographie zur Bestrahlungsplanung der perkutanen Radiotherapie .....	22
3.2.	CT und MRT basierte Bestrahlungsplanung der Brachytherapie .....	22
3.3.	Zielsetzung.....	23
3.4.	Eigene wissenschaftliche Arbeiten.....	24
3.4.1.	Semiautomatische Konturierung von Ösophaguskarzinomen mittels FDG PET/CT.....	24
3.4.2.	MRT basierte kombinierte intracavitäre/interstitielle Brachytherapie des Zervixkarzinoms.....	29
3.4.3.	CT gestützte interstitielle Brachytherapie des hepatozellulären Karzinoms .....	35
4.	Optimierung von Patientenlagerung und –überwachung durch in-room Bildgebung .....	41
4.1.	Konventionelle Lagekontrollen .....	42
4.2.	Oberflächenscanner .....	43
4.3.	Zielsetzung.....	44
4.4.	Eigene wissenschaftliche Arbeiten.....	44
4.4.1.	Patientenlagerung mittels Oberflächenscanner im Vergleich zum Conebeam-CT .....	44
4.4.2.	Einsatz des Oberflächenscanners zur Lagekontrolle bei der Neueinstellung von Patientinnen mit Mammakarzinom .....	49
5.	Literaturverzeichnis.....	54
6.	Verzeichnis der Originalarbeiten.....	59
7.	Abdrucke der zugrundeliegenden Originalarbeiten.....	64

## 1. Einleitende Zusammenfassung der kumulativen Habilitationsschrift

Das Ziel einer radioonkologischen Behandlung ist es, für jeden Patienten individuell eine maximale Tumorkontrolle bei minimaler Toxizität zu erreichen. Maßgeblich hierfür ist eine präzise Applikation der Bestrahlungsdosis mit optimaler Abdeckung eines exakt definierten Zielvolumens, bei gleichzeitig bestmöglicher Schonung der umgebenden Risikoorgane. Zum Einsatz kommen unterschiedliche Bestrahlungstechniken wie die hochkonformale 3D-CT-basierte Bestrahlung, komplexe Rotations-Techniken wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie (Intensity modulated Radiotherapy, IMRT) bzw. volumenmodulierte Rotationsbestrahlung (Volumetric modulated Arc Therapy, VMAT) sowie lokal ablative strahlentherapeutische Verfahren wie die stereotaktische Bestrahlung oder die Brachytherapie.

Image-Guidance in der Radioonkologie bezeichnet allgemein den Einsatz von bildgebenden Verfahren zur Verbesserung der Planung und Durchführung einer Radiotherapie. Medizinische Bildgebung wird an unterschiedlichen Schlüsselstellen im Ablauf einer Strahlentherapie eingesetzt, wie der Diagnosestellung, der Bestrahlungsplanung und der Dosisapplikation. Daher sind Fortschritte im Fach der Strahlentherapie eng mit der Weiterentwicklung von bildgebenden Verfahren verknüpft. Die Anforderungen an die eingesetzte Bildgebung im Kontext einer radioonkologischen Behandlung sind vielfältig. Zu ihnen gehören unter anderem die klare Abgrenzung des Tumolvolumens, die Darstellung der Tumorpheterogenität als Ausdruck der Tumormorphologie, die Darstellung der individuellen anatomischen Gegebenheiten, die Abschätzung der physiologischen Beweglichkeit (z.B. Atembeweglichkeit und Peristaltik) sowie die Detektion der individuellen Lagevariabilität jedes einzelnen Patienten. Daher kommen verschiedene bildgebende Verfahren zum Einsatz.

Die vorliegende Habilitationsschrift beschäftigt sich mit Aspekten der Integration von unterschiedlichen bildgebenden Verfahren in den Prozess der Indikationsstellung zu einer radioonkologischen Behandlung sowie der Radiotherapieplanung und der Durchführung einer Strahlentherapie.

Im ersten Teilabschnitt der Habilitationsschrift wird der Einfluss von metabolischer Bildgebung auf die Indikationsstellung bei ausgesuchten Patientengruppen beleuchtet. Es wurde die

diagnostische Wertigkeit der Fluordesoxyglucose Positronenemissionstomographie (FDG PET/CT) an einem Patientenkollektiv mit kindlichen Sarkomen untersucht. In einem weiteren Kollektiv von Patienten mit Ösophaguskarzinomen, welche bei Diagnosestellung ein Alter von über 65 Jahren hatten, wurde unter anderem der Einfluss einer optimalen Bildgebung mittels FDG PET/CT vor Radiotherapie geprüft. In einer weiteren Studie wurde der Einfluss der PET/CT unter Einsatz des Aminosäuretracers 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanine (F-DOPA) auf die Therapieentscheidung bei Patientin mit high- und low-grade Gliomen untersucht.

Der zweite Teilabschnitt der Habilitationsschrift beschäftigt sich mit der Integration unterschiedlicher Bildgebungsmodalitäten in den Planungsprozess sowohl der perkutanen Radiotherapie als auch der Brachytherapie. Es wurde zum einen die Nutzung der FDG PET/CT zur Bestrahlungsplanung bei Ösophaguskarzinomen untersucht, zum anderen wurden die MRT-gestützte kombinierte intracavitäre/interstitielle Brachytherapie des Zervixkarzinoms, sowie die CT-gestützte interstitielle Brachytherapie behandelt.

Der dritte Teilaspekt der Habilitationsschrift beschäftigt sich mit der Optimierung der Patientenpositionierung durch Einsatz eines Oberflächenscanners. Hier wurden in zwei Studien Vergleiche zur Lagegenauigkeit und zum Zeitaufwand im Vergleich zu den konventionellen Bildgebungsmethoden, der Verifikationsaufnahmen und der Conebeam-CT, bei Bestrahlung unterschiedlicher Körperregionen durchgeführt.

## 2. Bildgebung im Prozess der Indikationsstellung

Ein großer Anteil der onkologischen Patienten wird im Verlauf ihrer Erkrankung strahlentherapeutisch behandelt. Dabei ist die Radiotherapie typischerweise Teil eines multimodalen, interdisziplinären Behandlungskonzepts. Die Indikationsstellung zur Durchführung einer Radiotherapie ist von einer Vielzahl unterschiedlicher Faktoren abhängig, wovon sich einige bildgebend darstellen lassen. Zur Abschätzung der Durchführbarkeit einer Radiotherapie bzw. zur Risikoabwägung in Bezug auf zu erwartende Nebenwirkungen sind insbesondere die individuellen anatomischen Gegebenheiten und lokale Tumorausdehnung sowie die Tumormorphologie bzw. -biologie entscheidend. Eine optimale prä-therapeutische Bildgebung ist daher für die Indikationsstellung in der Radioonkologie von essentieller Bedeutung. Dabei nehmen seit der Einführung der 3D-geplanten Strahlentherapie Schnittbildgebungsverfahren die wichtigste Rolle ein. Morphologische Informationen bezüglich der Tumorausdehnung und Lagebeziehung zu angrenzenden Risikostrukturen werden sowohl in der MRT als auch in der CT abgebildet. Die PET/CT liefert darüber hinaus Informationen über die entsprechende Stoffwechselleistung des jeweiligen Tumorgewebes (Unterrainer et al., 2020). Abhängig von dem verwendeten Radiotracer werden unterschiedliche Stoffwechselleistungen dargestellt (Walter, la Fougere, Belka, & Niyazi, 2012).

### 2.1. Radiotracer

Die PET/CT mit Fluordesoxyglucose liefert neben einer anatomischen Schnittbildgebung auch Informationen über den Glukosestoffwechsel (Beyer et al., 2000; Dahlbom et al., 1992). FDG ist ein Glukoseanalogon, welches mit dem kurzlebigen Radioisotop  $^{18}\text{F}$  (Fluor-18) markiert werden kann (Som et al., 1980). Es wird durch Glukosetransporter (GLUT) in die Zellen aufgenommen, kann jedoch die weiteren Schritte des Glukosestoffwechsels nicht durchlaufen. Die FDG-Akkumulation im Gewebe ist proportional dem Glukosestoffwechsel des jeweiligen Gewebes. Der bereits in den 1920-er Jahren publizierte Warburg-Effekt (Warburg, Wind, & Negelein, 1927) beschreibt die Eigenschaft vieler Tumorzellen, Energie

auch in Anwesenheit von Sauerstoff hauptsächlich durch anaerobe Glykolyse zu erzeugen. Dieser Vorgang bedingt einen erhöhten Glukoseverbrauch (glykolytischer Phänotyp) und ist charakteristisch bei vielen Tumorerkrankungen. Die FDG PET/CT ist heute ein wichtiger Baustein in der onkologischen Bildgebung zur Diagnostik, Darstellung von Therapieansprechen und Nachsorge bei einer Bandbreite von Tumoren (Boellaard et al., 2015; Czernin, Benz, & Allen-Auerbach, 2010).

Neben FDG kommen je nach Indikation zunehmend auch andere Radiotracer zum Einsatz. Für die Bildgebung von zerebralen Prozessen bietet FDG keinen ausreichenden Kontrast, da das Hirngewebe physiologisch einen hohen Glukoseumsatz hat. Einen deutlich höheren Tumor zu Hintergrund Kontrast bieten Aminosäure-Tracer wie 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-l-phenylalanine (F-DOPA) (Fueger et al., 2010), 11C-methionine (C-MET) und 18F-fluoroethyl-l-tyrosine (FET)(Suchorska, Albert, & Tonn, 2018).

## 2.2. Zielsetzung

Zielsetzung dieses Teilaspekts der kumulativen Habilitationsschrift ist es die diagnostische Wertigkeit von PET bzw. PET/CT Bildgebung mit unterschiedlichen Tracern bei ausgesuchten onkologischen Erkrankungen abzubilden.

## 2.3. Eigene wissenschaftliche Arbeiten

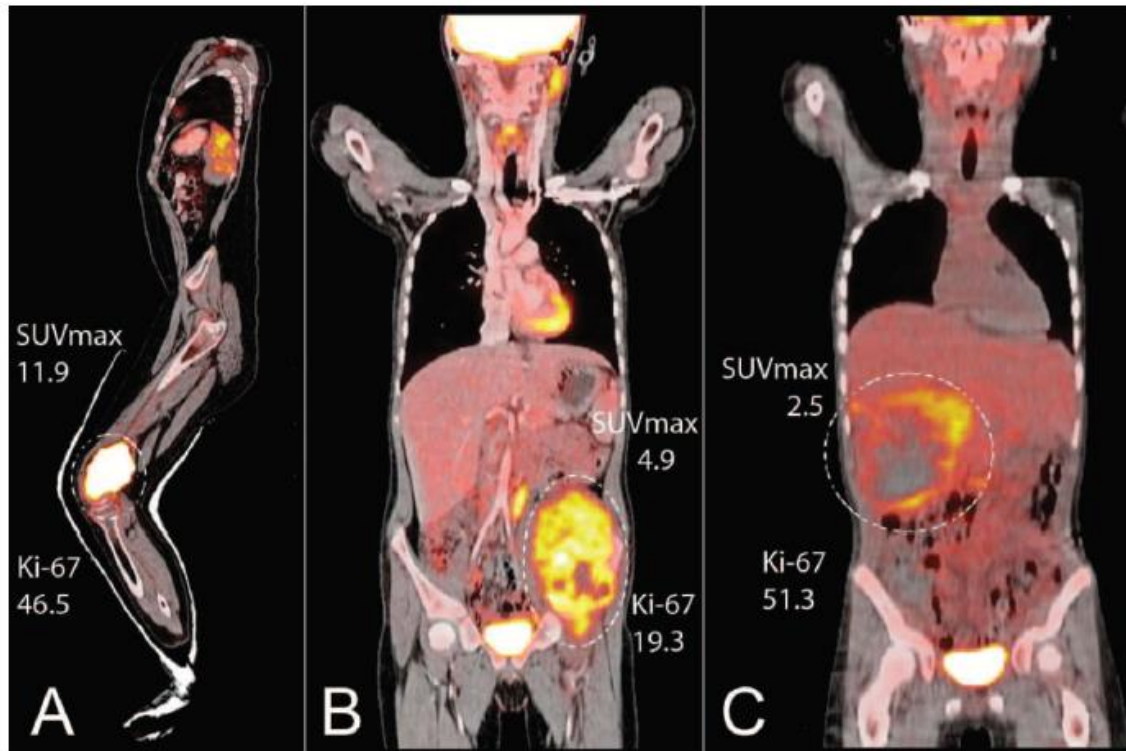
### 2.3.1. FDG PET(CT) Bildgebung bei kindlichen Sarkomen

**Walter F**, Federman N, Apichairuk W, Nelson S, Phelps ME, Allen-Auerbach M, Walter MA, Czernin J. 18F-fluorodeoxyglucose uptake of bone and soft tissue sarcomas in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Oct;28(7):579-87. doi: 10.3109/08880018.2011.602180. PMID: 21936620

Kindliche Sarkome stellen insgesamt eine seltene Erkrankung dar (Heare, Hensley, & Dell'Orfano, 2009; Meyer & Spunt, 2004). In den USA werden jährlich etwa 700 Fälle von Knochensarkomen und 850 bis 900 Fälle von Weichteilsarkomen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren diagnostiziert. Die bildgebende Diagnostik dieser Patienten umfasst konventionelle Röntgenbilder, CT, MRT, Skelettszintigraphie und in zunehmendem Maße auch FDG PET bzw. FDG PET/CT. Während die FDG PET/(CT) Bildgebung bei erwachsenen Sarkompatienten bereits gut untersucht ist, hatte diese Arbeit die Zielsetzung in einem Kollektiv von Patienten mit kindlichen Sarkomen die diagnostische Wertigkeit der FDG PET/(CT) abzubilden und mit dem bekannten immunhistochemischen Parameter Ki-67 (Nilsson et al., 1999) als Proliferationsmarker zu korrelieren. In einer retrospektiven Analyse wurden 29 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2005 bis Januar 2010 eine PET/(CT) Untersuchung in der Nuklearmedizin der University of California Los Angeles erhalten hatten. Neun Patienten hatten ein diagnostiziertes high-grade Weichteilsarkom und 20 Patienten ein Knochensarkom (12 Osteosarkome, 8 Ewing-Sarkome). Eine alleinige PET-Untersuchung hatten 7 Patienten erhalten, die restlichen 22 wurden mittels kombinierter PET/CT untersucht. Es wurden sowohl der maximale Standard uptake Value (SUV) als auch ein SUVratio aus SUVmax/liver SUVmean erhoben. Zur Korrelation waren histopathologische Präparate mit Ki-67 Färbung von 22 Patienten verfügbar.

Es zeigte sich, dass alle in dieser Kohorte vorliegenden Tumore gut mittels PET bzw. PET/CT darstellbar waren und einen FDG-uptake aufwiesen.

**Abbildung 1.**

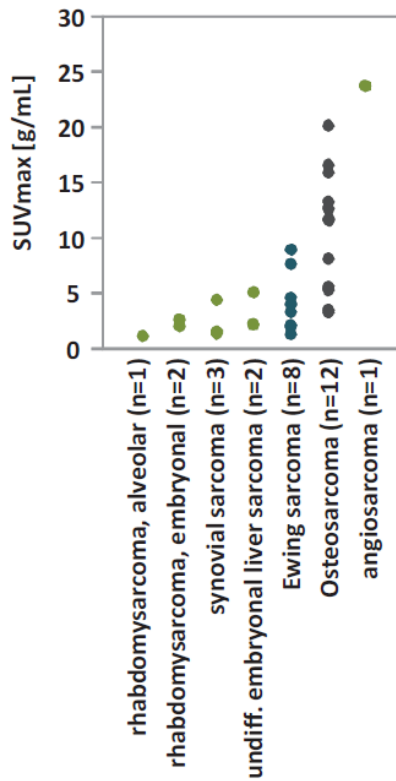


*FDG PET/CT Bildgebung von drei pädiatrischen Sarkompatienten. (A) Osteosarkom bei einem 9-jährigen Patienten mit einem hohen SUVmax von 11,9 und einem hohen Ki-67 von 46,5%. (B) Ewing Sarkom bei einem 9-jährigen Patienten mit einem mäßig hohen SUVmax von 4,9 und einem Ki-67 von 19,3%. (C) Undifferenziertes Weichteilsarkom (embryonales Lebersarkom) bei einem 11-jährigen Patienten mit einem niedrigen SUVmax von 2,5 und einem hohen Ki-67 von 51,3%.*

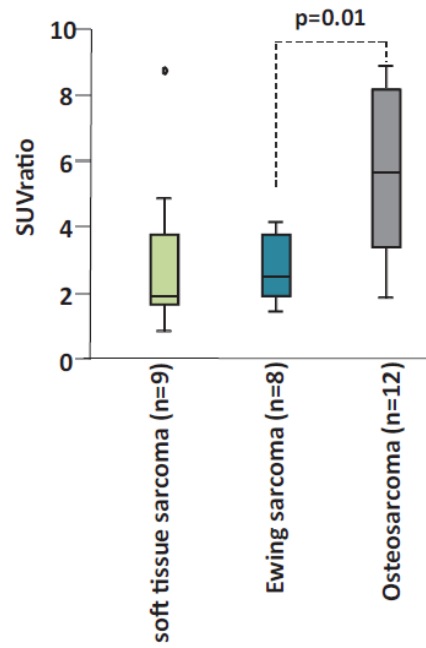
Im Vergleich zeigten Knochensarkome mit einem medianen SUVmax von 6,9 g/mL einen höheren Glukosestoffwechsel als Weichteilsarkome mit einem medianen SUVmax von 3,9 g/mL. In der Betrachtung der korrigierten SUVratios zeigte sich ein signifikant höherer Wert bei den Osteosarkomen (medianer SUVratio 5,6) im Vergleich zu den Ewing-Sarkomen (SUVratio 2,5) und den Weichteilsarkomen (SUVratio 1,9).



Abbildung 2.



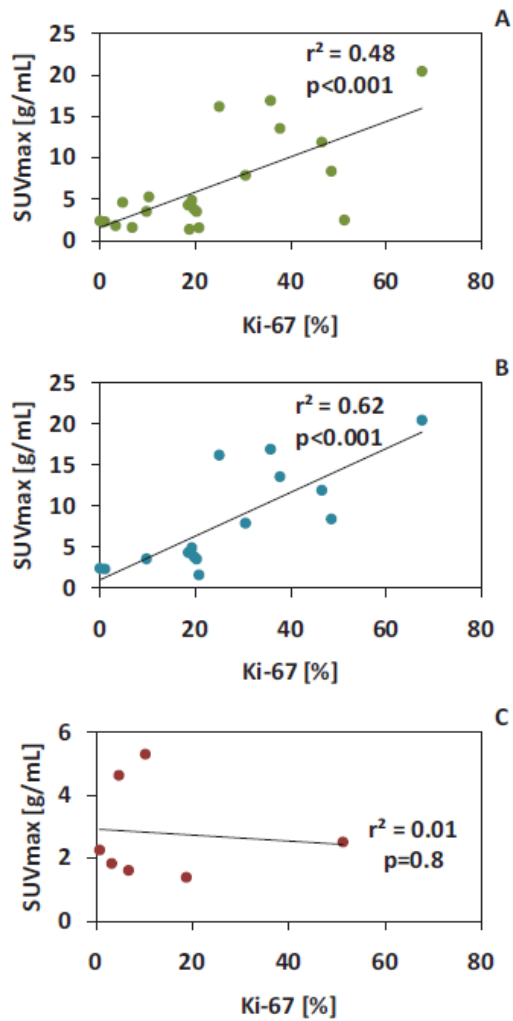
*SUVmax stratifiziert nach histopathologischem Subtyp*



*SUVratio für Weichteilsarkome, Osteosarkome und Ewing Sarkome*

In der Gesamtkohorte konnte eine gute Korrelation mit dem Proliferationsmarker Ki-67 zu SUVmax und SUVratio gezeigt werden. Eine signifikante Korrelation mit dem SUVmax und SUVratio war jedoch nur in der Subgruppe der Knochensarkome nachweisbar.

Abbildung 3.



Korrelation zwischen SUVmax und Ki-67

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass sich die FDG PET/(CT) als bildgebende Modalität zur Darstellung von kindlichen Sarkomen unterschiedlicher Histologie eignet.

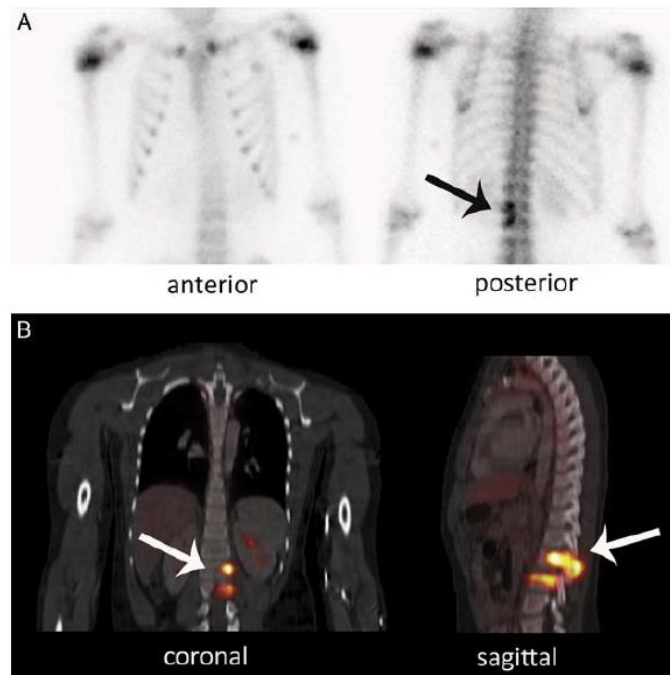
### 2.3.2. Bildgebende Darstellung von Knochenmetastasen bei kindlichen Sarkomen mittels FDG PET/CT

**Walter F**, Czernin J, Hall T, Allen-Auerbach M, Walter MA, Dunkelmann S, Federman N. Is there a need for dedicated bone imaging in addition to 18F-FDG PET/CT imaging in pediatric sarcoma patients? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012 Mar;34(2):131-6. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182282825. PMID: 22134608

Etwa 20% der Kinder und Jugendlichen mit juvenilen Sarkomen sind bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung metastasiert (Bernstein et al., 2006; Hayes-Jordan & Andrassy, 2009; Meyers et al., 2005). Nach der Lunge stellt das Skelettsystem die zweithäufigste Lokalisation für Fernmetastasen dar. In den NCCN-Guidelines werden zum Staging von Knochenmetastasen sowohl die FDG PET Bildgebung als auch die Knochenszintigraphie empfohlen. Mit zunehmendem Einsatz der kombinierten FDG PET/CT bei dieser Patientengruppe stellte sich die Frage nach dem zusätzlichen Nutzen der Knochenszintigraphie. Insbesondere unter der Prämisse, die Strahlenexposition vor allem bei Kindern und Jugendlichen entsprechend der ALARA (as low as reasonably achievable) Prinzipien zu minimieren. Diese Studie wurde daher konzipiert, um den zusätzlichen Nutzen der Knochenszintigraphie zu prüfen bei Patienten mit juvenilen Sarkomen, die bereits eine FDG PET/CT erhalten hatten. Dabei wurde die Beurteilung der Knochenmetastasen und der ossären Infiltration von Weichteilsarkomen untersucht.

Es wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen Januar 2005 und Januar 2010 in der Nuklearmedizin der University of California Los Angeles sowohl eine FDG PET/CT als auch eine Skelettszintigraphie erhalten hatten. Alle Patienten hatten ein histologisch gesichertes Sarkom, waren bei der Erstdiagnose höchstens 18 Jahre alt und hatten die entsprechenden Bildgebungen in einem zeitlichen Abstand von maximal 30 Tagen ohne Änderung des Therapieschemas zwischen den Bildgebungen. Jedes Paar aus FDG PET/CT und Knochenszintigraphie wurde als ein Fall definiert und verblindet.

**Abbildung 4.**



*Darstellung eines 9-jährigen Patienten mit Osteosarkometastasen in LWK 2 und 3.*

*(A) Knochenszintigraphie: Beurteilung a.e. degenerativ*

*(B) FDG PET/CT: Beurteilung V.a. ossäre Metastasen*

*Im Follow-up bestätigte sich der Metastasenverdacht.*

Die Knochenszintigraphien wurden von zwei Fachärzten für Nuklearmedizin (J.C. und M.A.W.) ausgelesen, die FDG PET/CT Untersuchungen wurden von einem Nuklearmediziner (M.A.) sowie einem Facharzt für Kinder-Radiologie (T.H.) befundet. Alle ossären Läsionen wurden auf einer Skala von 1-5 bewertet, wobei 1-3 als nicht maligne und 4-5 als maligne gewertet wurden. In einem weiteren Schritt wurden alle Fälle unter Berücksichtigung beider Bildgebungsmodalitäten von zwei Nuklearmedizinern (J.C. und M.A.) sowie einem Facharzt für Kinder-Radiologie (T.H.) gemeinsam beurteilt. Die Sensitivität, Spezifität und die diagnostische Genauigkeit der jeweiligen Bewertungen wurden ermittelt.

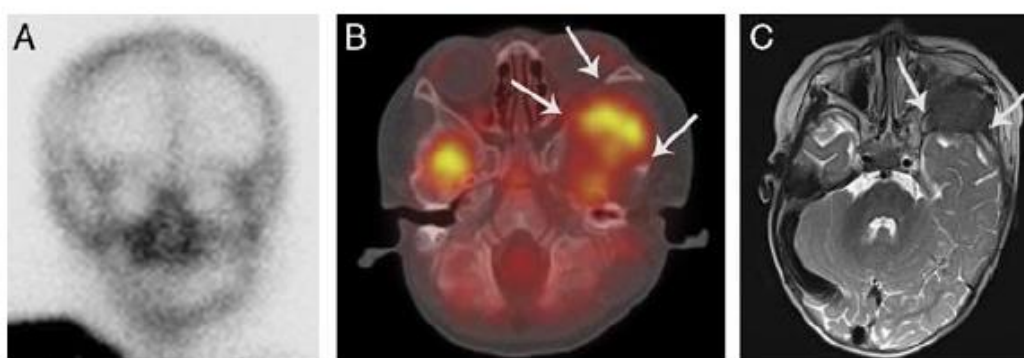
**Tabelle 1.**

	TP	FP	TN	FN	Sensitivity	Specificity	Accuracy	PPV	NPV
Patient based analysis									
PET/CT	13	0	16	0	100%	100%	100%	100%	100%
Bone scan consensus	11	1	15	2	85%	94%	90%	92%	88%
PET/CT+ bone scan	12	0	16	1	92%	100%	97%	100%	94%
Case based analysis									
PET/CT	20	0	19	0	100%	100%	100%	100%	100%
Bone scan consensus	14	1	18	6	70%	95%	82%	93%	75%
PET/CT+ bone scan	19	0	19	1	95%	100%	97%	100%	95%

FP indicates false positive; FN, false negative; NPV, negative predictive value; PET/CT, positron emission tomography computed tomography; PPV, positive predictive value; TN, true negative; TP, true positive.

Die Auswertung erfolgte zum einen fallbasiert bei 39 Fällen, zum anderen patientenbasiert bei insgesamt 29 Patienten. Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit waren in der patientenbasierten Analyse für die PET/CT jeweils 100%, für die Knochenszintigraphie jedoch nur 85%, 94% und 90%. Bei einem Patienten wurde in der gemeinsamen Auswertung von FDG PET/CT und Knochenszintigraphie aufgrund der negativen Szintigraphie die Entscheidung getroffen, es liege keine ossäre Beteiligung vor. Dies war nach Sichtung der Krankenakte eine Fehleinschätzung, so dass für die gemeinsame Auswertung eine Sensitivität von 92%, eine Spezifität von 100% und eine diagnostische Genauigkeit von 97% ermittelt wurde. Entsprechend ergab sich auch für die fallbasierte Auswertung eine Unterlegenheit der diagnostischen Genauigkeit für die Kombination aus FDG PET/CT und Knochenszintigraphie

**Abbildung 5.**



*Darstellung eines 11 Monate alten Patienten mit einem embryonalen Rhabdomyosarkom der linken Fossa infratemporalis.*

*(A) Knochenszintigraphie: Beurteilung kein H.a. Knocheninfiltration*

*(B) FDG PET/CT: Beurteilung V.a. Knocheninfiltration*

*(C) MRT im Follow-up: Beurteilung deutliche Knocheninfiltration*

Zusammenfassend konnte diese Studie keinen Vorteil für eine zusätzliche Knochenszintigraphie bei Patienten zeigen, die bereits eine FDG PET/CT erhalten hatten im Hinblick auf die diagnostische Genauigkeit der ossären Beteiligung bzw. ossärer Fernmetastasen.

### 2.3.3. Einfluss des prätherapeutischen FDG PET/CT auf den Therapieerfolg von älteren Patienten mit Ösophaguskarzinom

**Walter F, Böckle D, Schmidt-Hegemann NS, Köpple R, Gerum S, Boeck S, Angele M, Belka C, Roeder F.** Clinical outcome of elderly patients ( $\geq 70$  years) with esophageal cancer undergoing definitive or neoadjuvant radio(chemo)therapy: a retrospective single center analysis. *Radiat Oncol.* 2018 May 16;13(1):93. doi: 10.1186/s13014-018-1044-8. PMID: 29769143

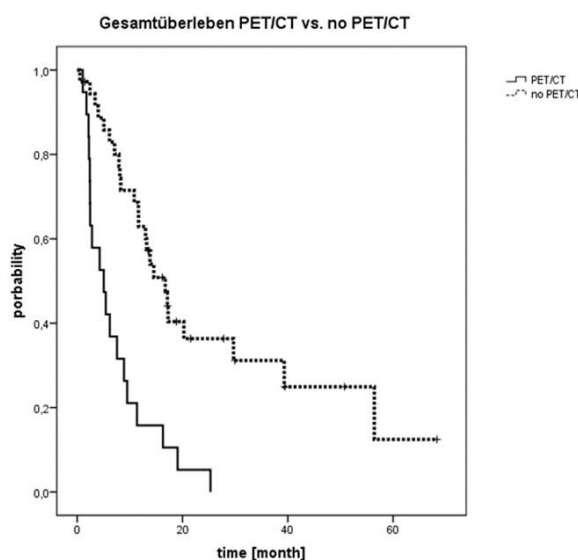
Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter sind typischerweise in großen, prospektiv randomisierten Studien unterrepräsentiert oder gar ausgeschlossen. Daher ist die retrospektive Aufarbeitung dieses Patientenkollektivs wertvoll. Insbesondere unter dem Gesichtspunkt der steigenden Lebenserwartung in den westlichen Industrieländern und der damit verbundenen steigenden Inzidenz von Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Alter (Arnold, Soerjomataram, Ferlay, & Forman, 2015). In dieser Arbeit wurde speziell die strahlentherapeutische Therapie von über 70-jährigen Patienten untersucht, welche eine kurativ intendierte Therapie bei Ösophaguskarzinom erhalten haben. Die kurative Therapie des Ösophaguskarzinoms ist prinzipiell eine intensive multimodale Therapie bestehend aus Radiochemotherapie mit oder ohne anschließender Operation (Herskovic et al., 1992; van Hagen et al., 2012). Das Alter per se sollte kein Entscheidungskriterium für oder gegen diese intensive Therapiestrategie sein. Daher untersucht diese Arbeit weitere Faktoren, die für die Prognose entscheidend sind, wie z.B. Komorbiditäten und auch die prätherapeutische bildgebende Diagnostik.

Es wurden retrospektiv 55 Patienten identifiziert, die zwischen 11/99 und 01/14 eine kurativ intendierte Therapie in der Klinik für Radioonkologie an der LMU München erhalten hatten. Das mediane Alter war 75 Jahre (70-85 Jahre), 7 Patienten wurden neoadjuvant bestrahlt und

erhielten dann eine anschließende Operation. Das mediane Follow-up betrug 11 Monate, die Radiotherapie konnte wie geplant und ohne Unterbrechung bei 85% der Patienten durchgeführt werden. 77% der Patienten erhielten zumindest 80% der geplanten konkomitanten Chemotherapie. Unterschiedliche outcome-Parameter wurden untersucht. Es zeigte sich eine lokoregionäre Kontrollrate (locoregional control rate, LRC) von 60% bzw. 45% nach einem bzw. zwei Jahren. Wobei die neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Operation die beste lokale Kontrolle zeigte (1-jahres LRC 100% vs. 53%, 2-jahres LRC 100% vs. 34%,  $p = 0.02$ ). Für Patienten, die prätherapeutisch mittels FDG PET/CT untersucht wurden, zeigte sich zumindest ein Trend für eine bessere lokale Kontrolle (1-Jahres LRC 66% vs. 27%, 2-Jahres LRC 54% vs. 0%,  $p = 0.085$ ).

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 43 von 55 Patienten verstorben. Die 1- und 2-Jahres Überlebensrate (overall survival, OS) betrug 46% und 26%. Multiple Faktoren wurden in einer univariaten Analyse mit dem Überleben korreliert. Eine signifikante Korrelation zeigte sich für das Tumorstadium (1-Jahres OS T1-3: 56% vs. T4: 9%,  $p = 0.002$ ), die Komorbiditäten erhoben als Charlson Comorbidity Score (CS) (1-Jahres OS CS  $\leq 1$ : 51% vs. CS  $> 1$ : 33%,  $p = 0.04$ ), den Behandlungszeitraum (1-Jahres OS Therapie vor 2008: 24% vs. nach 2008: 66%,  $p < 0.001$ ) und die prätherapeutische Bildgebung mittels PET/CT (1-Jahres OS 63% vs. 17%,  $p < 0.001$ ).

**Abbildung 6.**



Darstellung des Gesamtüberleben getrennt nach prätherapeutischem Staging mittels PET/CT vs. ohne PET/CT

Ein positiver Trend zeigte sich für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Operation (1-Jahres OS 71% vs. 43%,  $p=0.055$ ) und dem Einsatz von IMRT-Technik (1-Jahres OS 80% vs. 43%,  $p=0.076$ ).

Zusammenfassend wurde in dieser Analyse gezeigt, dass bei dem sehr vulnerablen Patientenkollektiv von älteren Patienten eine kurativ intendierte Radiochemotherapie bei Ösophaguskarzinom mit zum Teil hoher Toxizität verbunden ist. Es konnten einige Einflussfaktoren identifiziert werden, wie beispielsweise die Komorbidität oder die initiale Tumorausdehnung. In der Auswertung zeigte sich jedoch eine deutliche Verbesserung bei Patienten, die im späteren Zeitabschnitt (nach 2008) behandelt wurden. Eine Erklärung dafür kann die Verbesserung der Bestrahlungstechnik und die Verbesserung der bildgebenden Nachsorge sein. Darüber hinaus konnte durch die Anwendung des (18)FDG PET/CT eine bessere Patientenselektion durchgeführt werden. Hohes Alter sollte daher kein Ausschlusskriterium für die Durchführung einer Radio(chemo)therapie bei dieser Patientenpopulation sein.

#### 2.3.4. Einfluss von DOPA PET/CT Bildgebung auf Therapieentscheidungen bei Patienten mit malignen Gliomen

**Walter F**, Cloughesy T, Walter MA, Lai A, Nghiemphu P, Wagle N, Fueger B, Satyamurthy N, Phelps ME, Czernin J. Impact of 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanine PET/CT on managing patients with brain tumors: the referring physician's perspective. *J Nucl Med.* 2012 Mar;53(3):393-8. doi: 10.2967/jnumed.111.095711. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22323780

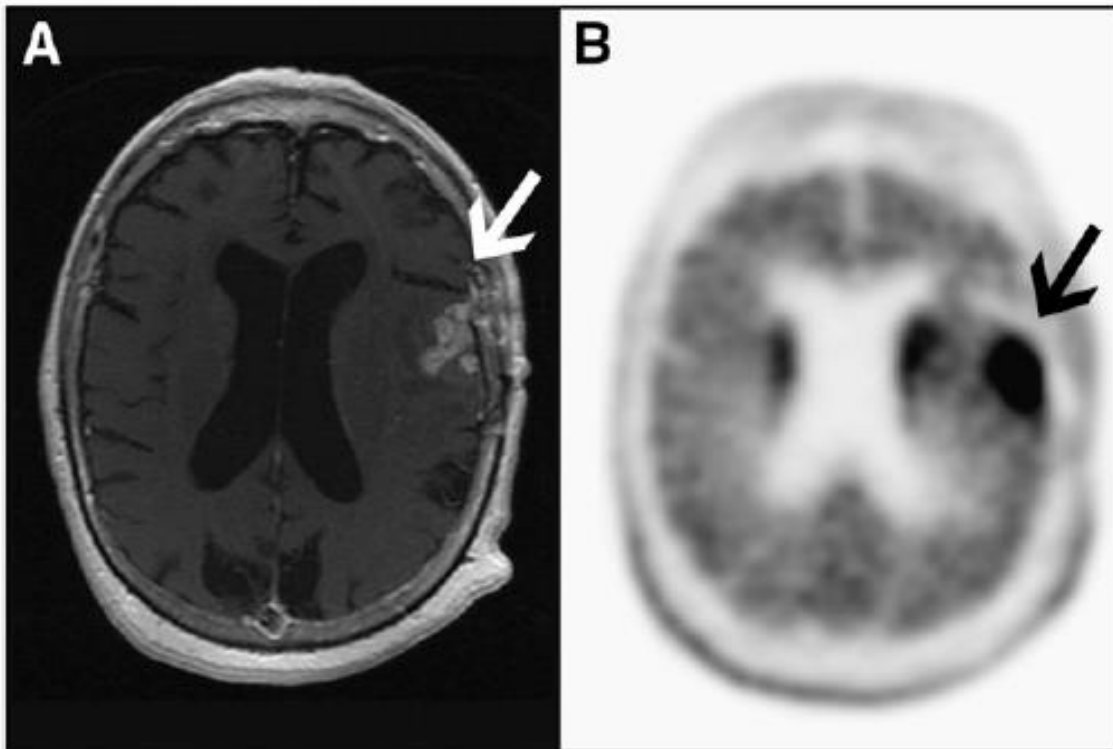
Maligne Hirntumore werden interdisziplinär behandelt. Therapieoptionen umfassen Systemtherapie, Operation und radioonkologische Behandlung. Die Standard Bildgebung zur morphologischen Beurteilung von malignen Hirntumoren ist die kontrastmittelverstärkte MRT (Gerstner, Sorensen, Jain, & Batchelor, 2008). Insbesondere nach Vorbehandlung ist die Aussagekraft der MRT jedoch limitiert (Derlon et al., 2000; Gerstner & Batchelor, 2010). Die PET/CT bietet zusätzlichen Informationsgehalt über die metabolische Aktivität des entsprechenden Tumors. Zur Darstellung von hirneigenen Tumoren wurden neben der



Bildgebung des Glukosestoffwechsels mittels FDG PET/CT auch Aminosäure Tracer getestet, welche eine bessere Diskriminierung von Tumor- zu Normalgewebe erlauben (Chen, 2008). Ein solcher Aminosäure Tracer ist 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanine (F-DOPA) (Schiepers, Chen, Cloughesy, Dahlbom, & Huang, 2007) und die Darstellung von sowohl high- als auch low-grade Gliomen in der Primärsituation und in der Rezidiv Situation sind gut belegt (Chen et al., 2006; Tripathi et al., 2009) .

In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Juli 2009 bis Oktober 2010 in der Klinik für Neuroonkologie an der University of California, Los Angeles behandelt wurden und zu einer F-DOPA Bildgebung in die Klinik für Nuklearmedizin überwiesen wurden. Es wurde eine Fragebogen-basierte Erhebung durchgeführt. Hierbei wurden die überweisenden Neuroonkologen mit drei Fragebögen befragt (1) pre-PET: über die Indikation zur Durchführung der Bildgebung, Tumorcharakteristika, Einschätzung bezüglich des aktuellen Tumorgeschehens und aktuell geplante Therapie. (2) early post-PET: Kategorisierung des schriftlichen PET-Befunds als negativ, nicht eindeutig, oder positiv auf aktives Tumorgeschehen, Detektion von neuen Tumorherden, Einschätzung bezüglich Tumorrezidiv und die geplante Therapie. (3) late-follow-up: Patienten outcome, Bestätigung des PET-Befundes, tatsächlich durchgeführte Therapie.

**Abbildung 7.**



*Bildgebung eines Patienten mit malignem Gliom mit Änderung der Therapiestrategie von wait&watch zu einer aktiven Tumorthherapie nach metabolischer Bildgebung.*

*(A) MRT: Kontrastmittelanreicherung im ehemaligen Tumorbett a.e. posttherapeutisch  
DD Tumorrezidiv*

*(B) DOPA PET/CT: deutlicher Traceruptake im ehemaligen Tumorbereich suggestiv auf  
aktives Tumorgeschehen*

Es wurden insgesamt 58 Patienten in die Auswertung eingeschlossen, wovon 7 Patienten den Verdacht auf einen Primärtumor hatten und 51 Patienten mit Verdacht auf Rezidivtumor zur Abklärung überwiesen wurden. Die häufigsten Indikationen für eine F-DOPA PET-Bildgebung waren ein verändertes Kontrastmittelverhalten in der MRT (28%) oder eine neue T2-Alteration im MRT (31%).

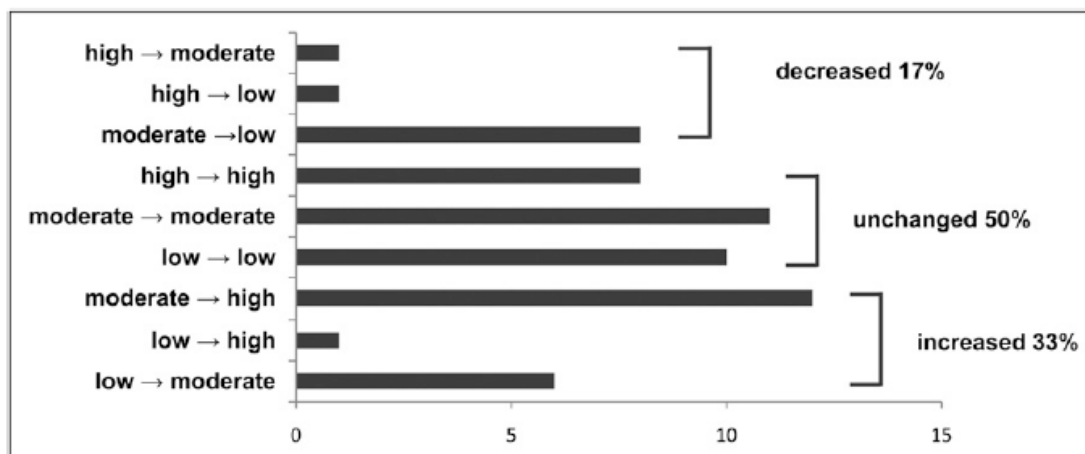
**Tabelle 2.**

Indications for <sup>18</sup>F DOPA Scan

Indication	n	%
New or changed T2 signal on MRI	18	31
New or changed contrast enhancement on MRI	16	28
Follow-up on prior <sup>18</sup> F-DOPA scan	9	16
Baseline evaluation	4	7
Differentiation between tumor and nontumor	4	7
T2 signal on MRI and clinical symptoms	3	5
Contrast enhancement on MRI and clinical symptoms	2	3
Clinical symptoms suggestive of recurrence	2	3

Die F-DOPA PET/CT zeigte bei 34% der Patienten keinen aktiven Tumor, bei 57% der Patienten aktiven Tumor und bei 9% der Patienten keinen eindeutigen Befund. Insgesamt änderte der Befund der F-DOPA PET/CT bei 50% der Patienten die Einschätzung der überweisenden Neuroonkologen bezüglich des Vorliegens von aktivem Tumorgeschehen. In 17% der Fälle wurde der Verdacht entkräftet, in 33% der Fälle stieg die Einschätzung, es liege aktives Tumorgeschehen vor.

**Abbildung 8.**



*Änderung der Einschätzung über das Vorliegen eines aktiven Tumorgeschehens nach PET/CT-Bildgebung*

Bei 5 Patienten wurden neue, bis dato unbekannte Tumorherde in der F-DOPA PET/CT detektiert. Insgesamt änderte sich die Therapiestrategie bei 41% der Patienten, bei 16 Patienten wurden weitere bildgebende Maßnahmen indiziert. Die intendierten Änderungen der Therapiestrategie wurden in 75% der Fälle tatsächlich umgesetzt.

**Tabelle 3.**

Changes in Patient Treatment

Treatment change	Planned (n)	Implemented (n)
Wait and watch → chemotherapy	6	4
Chemotherapy → wait and watch	4	1
Wait and watch → radiation and chemotherapy	2	2
Chemotherapy → surgery	2	2
Radiation and chemotherapy → chemotherapy	2	2
Wait and watch → radiation	1	1
Wait and watch → surgery	1	1
Chemotherapy → radiation	1	1
Radiation → wait and watch	1	1
Radiation and chemotherapy → surgery	1	0
Surgery → wait and watch	1	1
Surgery → radiation	1	1
Supportive care → wait and watch	1	1

*Änderung des Therapiekonzepts nach PET/CT-Bildgebung*

Der hohe diagnostische Wert von DOPAPET/CT ist belegt (Becherer et al., 2003; Chen et al., 2006). Diese prospektive Studie konnte darüber hinaus, den großen Einfluss der metabolischen Bildgebung auf die tatsächlichen Therapieentscheidungen bei Patienten mit high- und low-grade Gliomen zeigen.

### 3. Bildgebung zur ärztlichen Bestrahlungsplanung

Die moderne Radiotherapie bietet die Möglichkeit eine lokale, hochpräzise Behandlung von Tumoren durchzuführen. Je nach Tumorentität, klinischer Situation und interdisziplinärer Behandlungsstrategie ist entweder die alleinige Behandlung des makroskopischen Tumors im Sinne einer kleinvolumigen, lokal ablativen Bestrahlung (z.B. Stereotaxie oder Brachytherapie) oder die Therapie größerer Bestrahlungsvolumina mit z.B. angrenzenden Lymphabflusswegen indiziert. Für die Applikation der Bestrahlungsdosis stehen unterschiedliche Techniken zu Verfügung. Zwei grundsätzliche Verfahren sind zu unterscheiden: die Teletherapie und die Brachytherapie. Bei der Teletherapie wird die Bestrahlungsdosis meist mittels eines Linearbeschleunigers perkutan in den Patienten eingestrahlt. Verwendet werden hauptsächlich Photonen und Elektronen, aber auch Protonen und Schwerionen werden je nach Indikation eingesetzt. Bei der Brachytherapie hingegen wird eine umschlossene radioaktive Quelle direkt an das zu bestrahlende Gewebe herangeführt. Verwendung finden hier meist kombinierte Beta-Gamma-Strahler. Diese beiden Techniken unterscheiden sich also grundlegend in der Art der Applikation der Bestrahlungsdosis und der verwendeten physikalischen Strahlenarten. Entsprechend der unterschiedlichen Anforderungen weist auch die Bestrahlungsplanung in beiden Fällen Unterschiede auf. Unabhängig von der gewählten Bestrahlungsart ist in jedem Fall für eine gute Bestrahlungsplanung die optimale Abgrenzung von Tumorgewebe, respektive Tumorbett, so wie die genaue Definition kritischer Risikoorgane essentiell.

Die in der Bestrahlungsplanung verwendete Sprache wird einheitlich geregelt durch DIN-Normen und ICRU-Reports. Darin werden unter anderem Definitionen für das Tumolvolumen (Gross Tumor Volume, GTV) sowie klinische Zielvolumina (Clinical Target Volume, CTV) und Planungszielvolumen (Planning Target Volume, PTV) festgelegt. Ein weiteres Zielvolumen, das Biological Target Volume (BTV), wurde anhand von metabolischer Bildgebung definiert (Ling et al., 2000) und hat Einzug in die Bestrahlungsplanung insbesondere von Hirntumoren erhalten (Niyazi et al., 2011). Die Rolle von metabolischer Bildgebung zur Planung bei malignen Gliomen konnten wir in einem Review genauer beleuchten (Walter et al., 2012).

Die Bestrahlungsplanung für die perkutane Radiotherapie wird anhand einer Schnittbildgebung, im Regelfall eines CT-Datensatzes, durchgeführt. Je nach Tumorerkrankung und Lokalisation ist zur Zielvolumendefinition die Hinzunahme zusätzlicher

Bildgebungsmodalitäten hilfreich bis notwendig. Die PET/CT kann die anatomische Bildinformation der CT ergänzen, um die Information über die metabolische Aktivität eines Tumors. In einem Review Artikel beleuchteten wir den Einsatz der PET/CT in der strahlentherapeutischen Behandlung unterschiedlicher Tumorerkrankungen mit dem Fokus unter anderem auf der Bestrahlungsplanung (Unterrainer et al., 2020).

### 3.1. Computertomographie zur Bestrahlungsplanung der perkutanen Radiotherapie

Zu Beginn einer Bestrahlungsplanung für eine perkutane Bestrahlung erhält jeder Patient ein dediziertes Planungs-CT in der gewählten Bestrahlungsposition. Zur optimalen Lagerung der Patienten steht eine Reihe von Lagerungshilfsmitteln zur Verfügung. Anhand von Raumlasern werden Hautmarkierungen angebracht, welche im Bestrahlungsraum die Positionierung der Patienten auf das Isozentrum erleichtern. Die zu scannende Region umfasst das Zielvolumen sowie die zu berücksichtigenden Risikoorgane. Die Schichtdicke wird abhängig von der gewünschten Bestrahlungstechnik etwa zwischen 5mm und 1mm gewählt. Der CT-Datensatz dient zum einen der Definition von Zielvolumina und Risikoorganen und zum anderen der physikalischen Dosisberechnung, wobei die Information über die Elektronendichte der zu bestrahlenden Gewebe verwendet wird. Zur besseren Abgrenzbarkeit verschiedener Strukturen wie z.B. Gefäßnervenstraße oder Darmlumen kann intravenös oder oral Kontrastmittel verabreicht werden. Stößt die CT bezüglich der Darstellbarkeit der benötigten Strukturen an ihre Grenzen, werden ergänzend weitere morphologische oder auch metabolische bildgebende Verfahren eingesetzt.

### 3.2. CT und MRT basierte Bestrahlungsplanung der Brachytherapie

Die Brachytherapie nutzt eine mobile radioaktive Bestrahlungsquelle. Diese kann unmittelbar an bzw. in das zu bestrahlende Zielvolumen eingebracht werden. Man unterscheidet die Kontaktbestrahlung, bei der beispielsweise ein Flap auf die Haut aufgelegt wird (Tagliaferri et al., 2021), die intracavitäre Bestrahlung (van den Heerik, Horeweg, Creutzberg, & Nout, 2022),

bei der ein Applikator in eine präformierte Körperhöhle eingebracht wird und die interstitielle Bestrahlung (Ricke & Wust, 2011), bei der ein Applikator mittels Nadeln in ein Gewebe respektive den Tumor eingestochen wird. Die Bestrahlungsplanung anhand von 3D Schnittbildern ist in der Brachytherapie, anders als bei der perkutanen Strahlentherapie, bislang nicht flächendeckend etabliert (Potter et al., 2021). Der Vorteil einer 3D geplanten Brachytherapie liegt in der besseren Abgrenzbarkeit der Zielvolumina und Risikoorgane. Für die Berechnung der Dosisverteilung kann bei der Brachytherapie die Gewebedichte der umliegenden Strukturen mit Wasser gleichgesetzt werden.

Der Vorteil der MRT gegenüber der CT besteht in der besseren Differenzierung von Weichgewebe. Die MRT wird regelhaft als ergänzende Bildgebung in der Bestrahlungsplanung von intrakraniellen Prozessen genutzt (Bodensohn et al., 2021). Darüber hinaus wird die MRT auch zur Zielvolumendefinition im Kopf-Hals Bereich, bei der Darstellung von Weichteilsarkomen, Oberbauch- und Beckenorganen regelhaft herangezogen. Entsprechend der GEC-ESTRO Empfehlungen sollte die definitive Bestrahlung beim Zervixkarzinom daher MRT-geführt durchgeführt werden (Haie-Meder et al., 2005).

In unserer eigenen Auswertung konnten wir zeigen, dass die konsequente Anwendung von MRT-gestützter Planung und Durchführung einer kombinierten intracavitären und interstitiellen Brachytherapie in Rahmen einer definitiven Radiochemotherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom zu einer maximalen Schonung der Risikoorgane bei gleichzeitig sehr guter lokaler Kontrolle führte (Rogowski et al., 2022).

### 3.3. Zielsetzung

Zielsetzung dieses Teilaspekts der kumulativen Habilitationsschrift ist es, die Integration von CT, MRT und PET/CT in den Prozess der ärztlichen Bestrahlungsplanung sowohl in der perkutanen Strahlentherapie als auch in Brachytherapie an spezifischen Krankheitsbildern zu beleuchten.

### 3.4. Eigene wissenschaftliche Arbeiten

#### 3.4.1. Semiautomatische Konturierung von Ösophaguskarzinomen mittels FDG PET/CT

**Walter F**, Jell C, Zollner B, Andrae C, Gerum S, Ilhan H, Belka C, Niyazi M, Roeder F [F18] FDG-PET/CT for manual or semiautomated GTV delineation of the primary tumor for radiation therapy planning in patients with esophageal cancer: is it useful? *Strahlenther Onkol.* 2020 Oct 26. doi: 10.1007/s00066-020-01701-0. Online ahead of print. *Strahlenther Onkol.* 2020. PMID: 33104815

Die Radiotherapie nimmt eine zentrale Rolle in der Behandlung von Patienten mit Ösophaguskarzinomen ein, entweder im Sinne eines neoadjuvanten Konzepts (van Hagen et al., 2012) mit anschließender Operation oder als definitive Behandlung (Herskovic et al., 1992). Betrachtet man die Ausdehnung der Zielvolumina in den größeren Landmarkstudien im zeitlichen Verlauf, so sieht man eine deutliche Abnahme der Zielvolumengröße über die Zeit. In der RTOG 85-11 aus dem Jahr 1992 sind ausgedehnte Bestrahlungsfelder sowohl für den elektiven Lymphabfluss als auch für den Boost des Primärtumors beschrieben. Der CROSS-Trial hingegen, welcher im Jahr 2012 publiziert wurde und die neoadjuvante Radiochemotherapie etablierte, nutzte deutlich kleinere Bestrahlungsvolumina. Aktuelle Leitlinien, wie die „Expert Consensus Contouring guidelines for intensity modulated radiation therapy in esophageal and gastroesophageal junction cancer“ von Wu et al. (Wu et al., 2015), empfehlen ebenfalls relativ kleine Zielvolumina. Dieses Vorgehen ist nur dann möglich, wenn eine optimale Bildgebung zur Bestrahlungsplanung genutzt wird. Die Bestrahlungsplanung wird heutzutage typischerweise auf der Basis einer CT durchgeführt. Die Abgrenzung eines Ösophaguskarzinoms stellt dabei eine besondere Herausforderung dar. Insbesondere in cranio-caudaler Ausrichtung sind die Tumorgrenzen im CT nicht sicher zu definieren. Darüber hinaus neigen Ösophaguskarzinome dazu, sogenannte Skip Lesions auszubilden. Daher kann die Zielvolumendefinition bei dieser Erkrankung nicht alleinig an einer CT durchgeführt werden. Es bedarf darüber hinaus weiterer diagnostischer Maßnahmen wie z.B. der Endoskopie und Endosonographie. Die perfekte Übersetzung dieser Informationen in eine

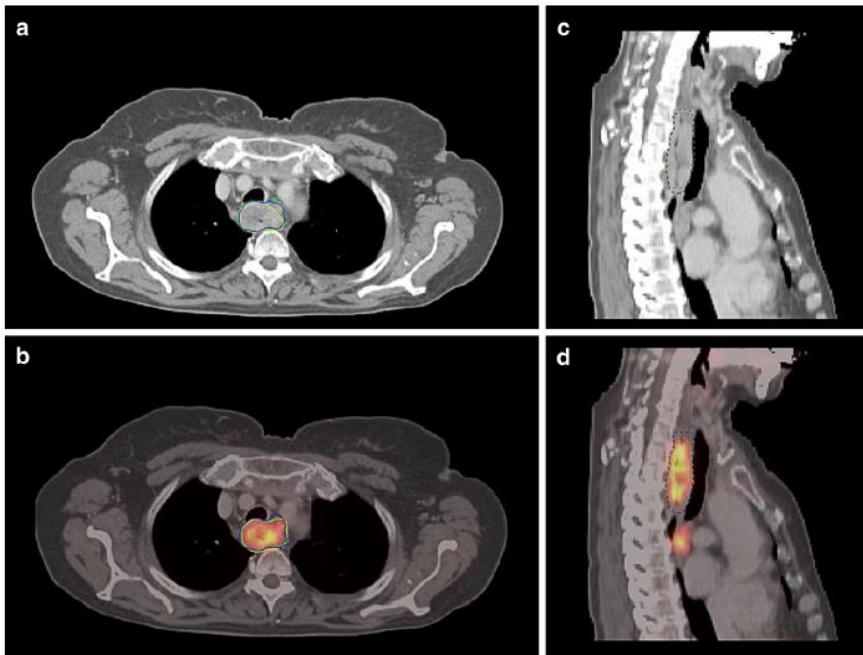


Schnittbildgebung ist schwierig und unterliegt der subjektiven Einschätzung des behandelnden Arztes. Aus diesem Grund ist die Anwendung einer metabolischen Bildgebung zur Bestrahlungsplanung, speziell bei Ösophaguskarzinomen, von hohem Interesse. Die Rolle der FDG PET/CT zur Diagnostik von Lymphknotenmetastasen bei Ösophaguskarzinomen ist gut belegt (Machiels et al., 2016; Yuan et al., 2006). Die Rolle der PET/CT bei der Zielvolumendefinition ist jedoch weniger klar definiert. Unterschiedliche Studien wurden in diesem Bereich publiziert und zeigen zwiespältige Resultate (Dong et al., 2015; Jimenez-Jimenez et al., 2018; Nowee et al., 2019; Schreurs et al., 2010; Thomas et al., 2015; Toya et al., 2019; Vali et al., 2010). Gründe dafür können die häufig geringen Patientenzahlen seinsowie die unterschiedlichen Ansätze der Tumorkonturierung. So werden in der Literatur unterschiedliche SUV-Grenzwerte zur Konturierung empfohlen, wie etwa der SUV2.5 oder ein SUV20. Eine Studie unserer Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass für eine Anzahl unterschiedlicher solider Tumore ein metabolisch korrigierter Wert, der PERCIST-TLG, vielversprechende Resultate erbringt (Niyazi et al., 2013).

Diese Studie hatte zwei Teilaspekte. Im ersten Teilaspekt wurde die Frage behandelt, inwieweit die zusätzliche Information einer FDG PET/CT zur Standard Bildgebung der CT zu einer verbesserten Interobserver Variabilität führt. Der zweite Teilaspekt behandelt die Frage, ob die Anwendung von semi-automatischen Konturierungsmethoden zu einer verbesserten Vereinheitlichung der Konturierung verwendet werden kann.

Retrospektiv wurden 45 Patienten eingeschlossen, die zwischen Juni 2011 und März 2016 eine kurativ intendierte Radiochemotherapie in der Klinik für Radioonkologie der LMU, München erhalten hatten mit prätherapeutischer FDG PET/CT zur Bestrahlungsplanung. Der Primärtumor wurde in zwei Schritten anhand des CT und mit zeitlicher Verzögerung anhand des fusionierten FDG PET/CT von drei unabhängigen Ärzten konturiert. Die Überlagerung der jeweiligen Volumina wurde mittels Dice Koeffizient ermittelt.

**Abbildung 9.**



*Manuelle GTV Konturierung von drei Ärzten (gelb, blau und grün)*

*(A) Im CT axial*

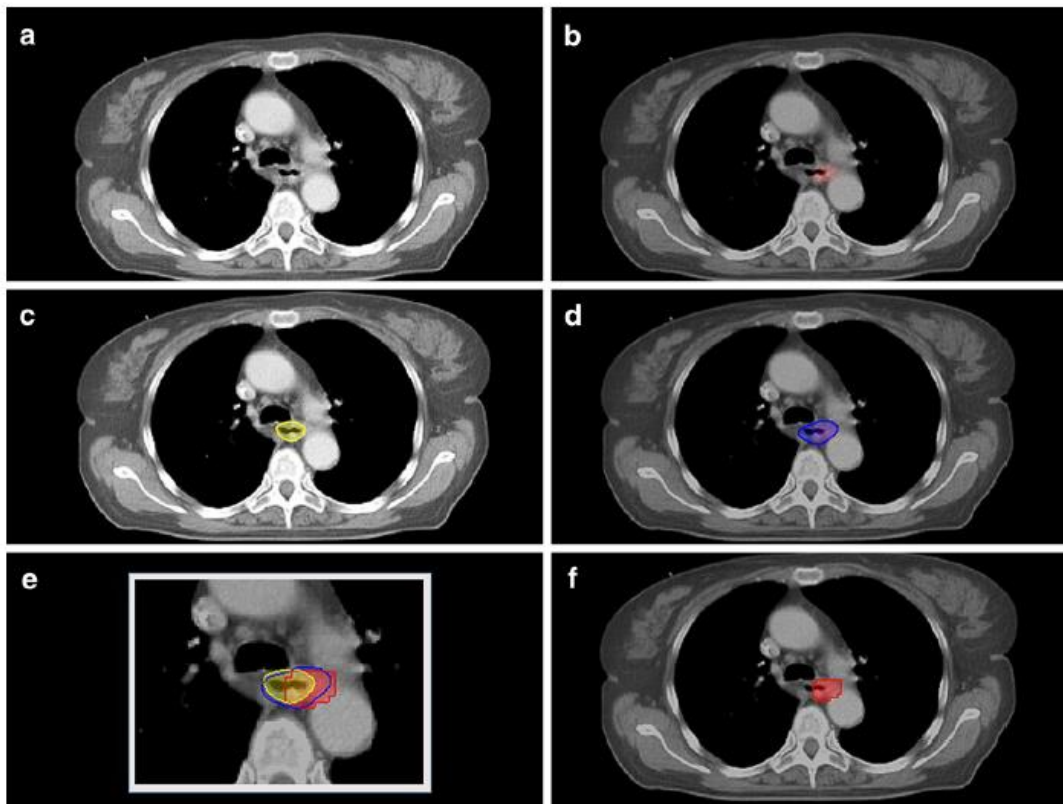
*(B) Im CT sagittal*

*(C) Im fusionierten PET/CT axial*

*(D) Im fusionierten PET/CT sagittal*

Darüber hinaus wurden semi-automatische Konturen erstellt. Zum einen anhand von festen SUV Werten (SUV30, SUV35 und SUV40), zum anderen anhand von korrigierten Werten entsprechend PERCIST TLG(Niyazi et al., 2013) und Schaefer-Koeffizient(Schaefer et al., 2012). Die manuell erstellen Volumina wurden mit den semi-automatischen Konturen mittels Dice-Koeffizient und Wilcoxon Test verglichen.

**Abbildung 10.**



*Konturierung*

*(A) auf CT alleine*

*(B) auf einer fusionierten PET/CT*

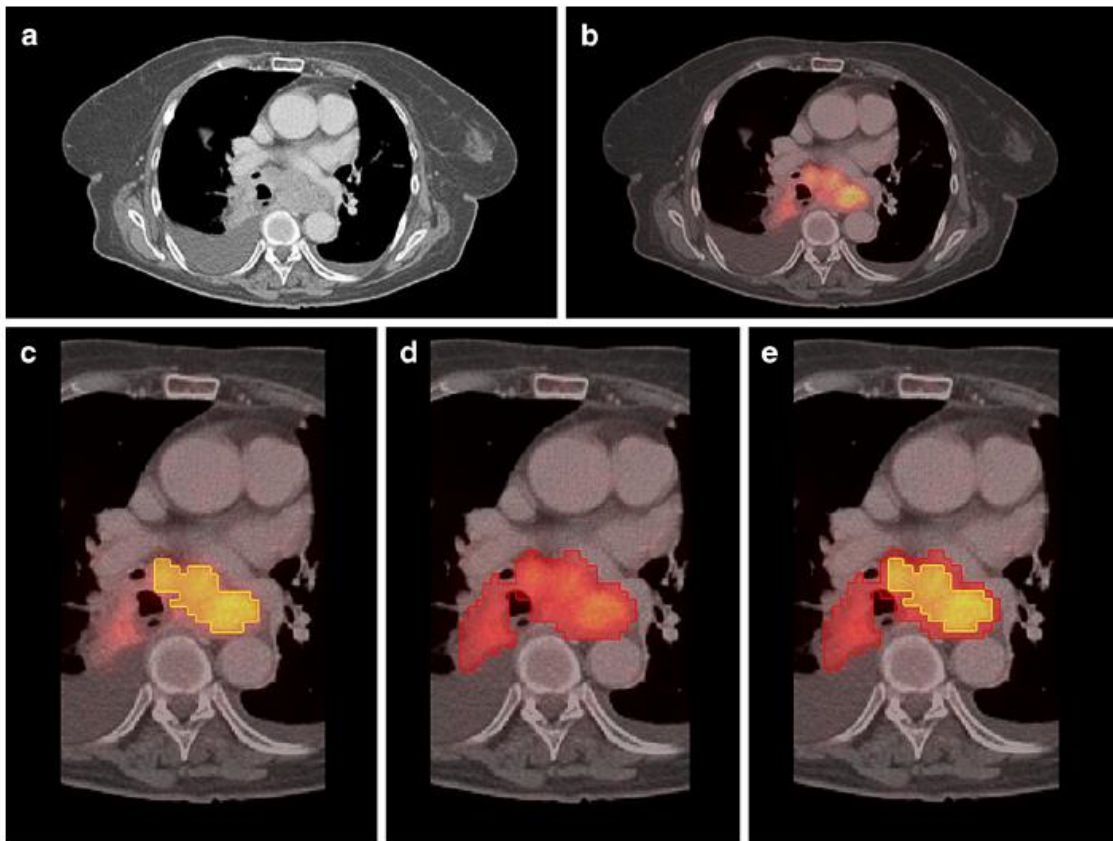
*(C) manuelle Konturierung auf CT (GTV<sub>CT</sub>, gelb)*

*(D) manuelle Konturierung auf PET/CT (GTV<sub>PET/CT</sub>, blau)*

*(E) GTV<sub>CT</sub> und GTV<sub>PET/CT</sub> sowie semi-automatische Kontur (PERCIST-TLG, rot)*

*(F) semi-automatische Kontur PERCIST-TLG (rot)*

**Abbildung 11.**



*(A) CT alleine*

*(B) Fusionierte PET/CT*

*(C) Semi-automatische SUV30 Kontur (gelb)*

*(D) Semi-automatische PETCIST-TLG Kontur (rot)*

*(E) Semi-automatische SUV30 (gelb) und PERCIST-TLG Kontur (rot)*

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der manuell auf CT erstellten Volumina zu den manuell auf PET/CT erstellten Volumina im Hinblick auf Gesamtvolumen, cranio-caudale Ausdehnung oder Dice-Koeffizient. Im Vergleich mit den semi-automatischen Konturen zeigte sich eine gute Übereinstimmung lediglich mit der PERCIST-TLG Kontur.

Bezüglich der Konturierung des Primärtumors bei Patienten mit Ösophaguskarzinom bleibt daher der Nutzen der PET/CT weiterhin umstritten. Die vorliegende Literatur kommt zu widersprüchlichen Ergebnissen. Während einige Autoren einen Vorteil der PET/CT in Bezug auf die Konturierung postulieren (Toya et al., 2019; Vali et al., 2010), berichten andere Autoren, ähnlich wie diese Arbeit, über keinen direkten Einfluss der PET/CT auf die

Konturierung des Primärtumors (Dong et al., 2015; Jimenez-Jimenez et al., 2018; Nowee et al., 2019; Schreurs et al., 2010; Thomas et al., 2015).

Ein Grund für die geringe Übereinstimmung der manuellen zu den semi-automatisch erzeugten Konturen ist, dass in der klinischen Praxis bei manuell erstellten Konturen regelhaft die gesamte Ösophaguszirkumferenz inkludiert wird. Die semi-automatischen Konturen schließen jedoch nur die PET-positiven Areale ein.

Bezüglich des Nutzens der PET/CT zur Radiotherapieplanung zeigte unter anderem die Arbeit von Jimenez-Jimenez einen deutlichen Einfluss auf die Konturierung von Lymphknotenmetastasen (Jimenez-Jimenez et al., 2018). Der Nutzen der PET/CT zu diesem Zweck ist wenig umstritten, weshalb die Hinzunahme der metabolischen Bildgebung, trotz fraglichem Einfluss auf die Primärtumor Konturierung, klar empfohlen werden sollte. Wenn die PET/CT-Information zur Boost-Definition herangezogen wird, dann scheint ein korrigierter SUV threshold auf Basis des PETCIST-TLG eine geeignete Hilfsstruktur zu liefern, die zur Vereinheitlichung der Zielvolumendefinition herangezogen werden kann.

### 3.4.2. MRT basierte kombinierte intracavitäre/interstitielle Brachytherapie des Zervixkarzinoms

**Walter F, Maihöfer C, Schüttrumpf L, Well J, Burges A, Ertl-Wagner B, Mahner S, Belka C, Gallwas J, Corradini S. Combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer using the novel hybrid applicator Venezia: Clinical feasibility and initial results. Brachytherapy. 2018 Jun 22. pii: S1538-4721(18)30112-0. doi: 10.1016/j.brachy.2018.05.009. PMID: 29941345**

Die kombinierte Radiochemotherapie mit anschließender Brachytherapie des Primärtumors ist die Standardtherapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms. Für die perkutane Radiotherapie konnte die intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT) als Standard etabliert werden, die auch in den deutschen S3-Leitlinien empfohlen wird. Bezüglich der hoch dosierten lokalen Brachytherapie fordert dieselbe Leitlinie weniger harte Standards. Entsprechend der GEC-ESTRO Empfehlungen sollte die high-dose rate (HDR) Brachytherapie jedoch MRT-gestützt geplant und durchgeführt werden.

Diese Arbeit berichtet über die klinische Erstanwendung des Venezia™ Applikators (Elekta, Schweden) bei 10 Patientinnen. Es wurden die Zielvolumina und Dose-Constraints analog der multizentrischen EMBRACE Studie umgesetzt (Haie-Meder et al., 2005; Mazoner et al., 2016; Potter et al., 2006).

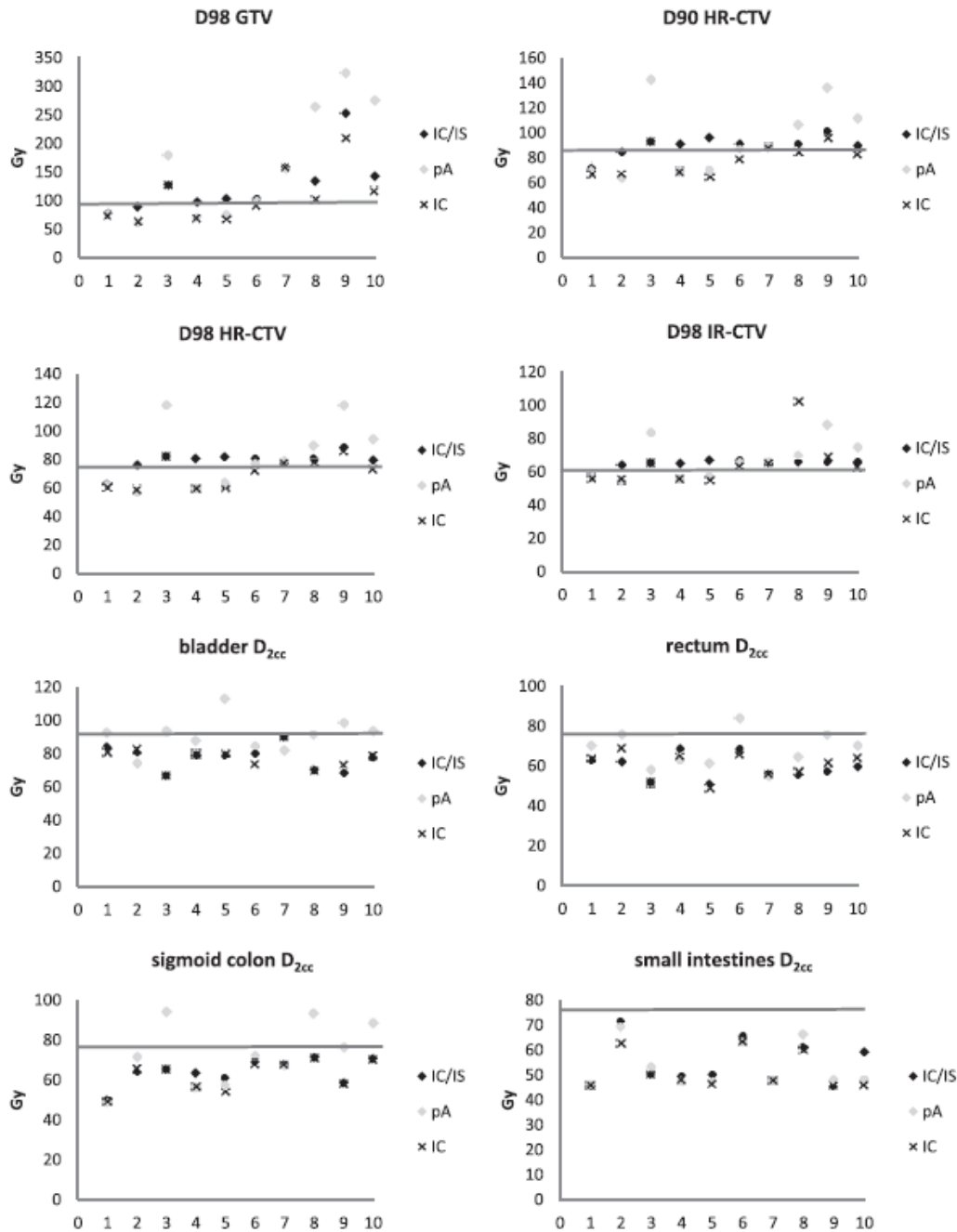
Es wurden Patientinnen eingeschlossen, die im Zeitraum von März 2017 bis Februar 2018 eine Brachytherapie mit dem Venezia™ Applikator in der Klinik für Radioonkologie der LMU München erhalten hatten. Dieser Applikator wurde im März 2017 erstmals klinisch eingesetzt und diese Arbeit ist der erste Erfahrungsbericht zum klinischen Einsatz dieses Applikator-Systems. Neuartig ist die Möglichkeit, die klassische intracavitäre Brachytherapie mit Ring-Stift-Applikator mit einer interstitiellen Brachytherapie zu kombinieren, indem der Applikator das Einstechen von geraden und schrägen Nadeln unmittelbar in den Tumor erlaubt. Dabei ist der Applikator aus MRT-fähigem Material hergestellt, so dass eine MRT-gestützte Bestrahlungsplanung ermöglicht wird.

Alle Patientinnen hatten ein lokal fortgeschrittenes Zervixkarzinom. Vor Durchführung der Brachytherapie erhielten alle Patientinnen eine kombinierte Radiochemotherapie mit 45Gy in 25 Fraktionen in VMAT-Technik und Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> wöchentlich. Die Brachytherapie wurde sowohl intracavitär als auch, wenn klinisch notwendig, interstitiell durchgeführt. Alle Brachytherapie Pläne wurden MRT-basiert erstellt. Die Bestrahlungsvolumina wurden entsprechend der EMBRACE Vorgaben gross tumor volume (GTV), das high-risk CTV (HR-CTV) und das intermediate-risk CTV (IR-CTV) konturiert. Planvorgaben waren eine Dosis von >90Gy in 98% des GTV (D98 GTV), >90% des HR-CTV sollten mindestens 85Gy erhalten, 98% des IR-CTV sollten >60Gy erhalten. Zur Schonung der Risikoorgane wurde die Dosis in 2ccm in der Blase auf <90Gy, im Rektum, Sigma und Dünndarm auf <75Gy limitiert. Die Erfahrungen mit den ersten 10 Patientinnen zeigte eine sehr gute klinische Durchführbarkeit der Therapie unter Anwendung des Venezia™ Applikators.

Wir simulierten einen Vergleich zu herkömmlichen Brachytherapie-Plänen, indem wir retrospektiv für jede Patientin zwei Pläne berechneten, die jeweils nur die intracavitären Anteile des Applikators nutzten. Wir erstellten sowohl Pläne dosiert auf Punkt A (pA Plan), entsprechend des aus der 2D Ära stammenden Standards, welche klinisch immer noch weit

verbreitet ist, als auch Pläne, die anhand der MRT händisch optimiert wurden (IC Plan). Wir vergleichen die vorgegebenen Dose-Constraints.

**Abbildung 12.**



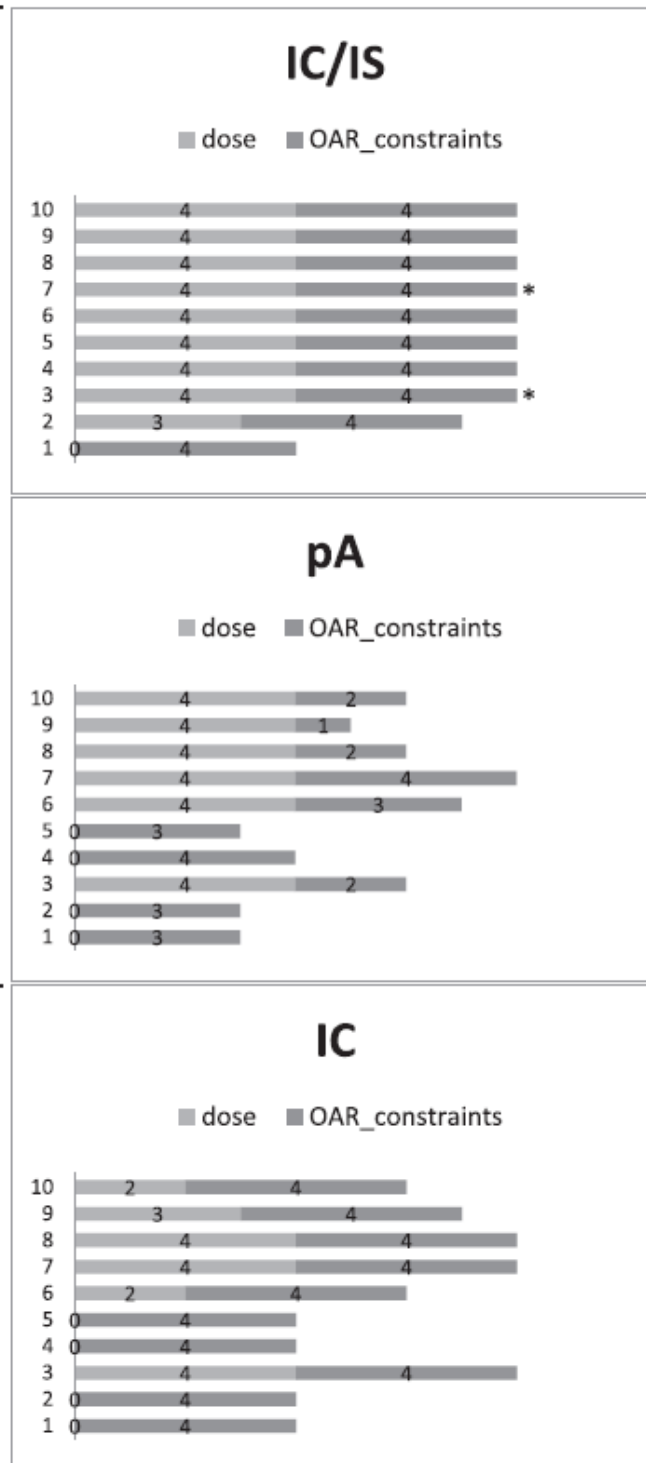
Vergleich der Dose-Constraints zwischen klinisch appliziertem Plan intracavitär und interstitiell (IC/IS), Punkt A Plan (pA Plan) und optimiertem intracavitären Plan (IC Plan).

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in der Abdeckung des Zielvolumens, also des GTV, HR-CTV und IR-CTV. Auch bei der Schonung der Risikoorgane zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Schonung von Blase und Rektum, nicht jedoch bei Sigma und Dünndarm.

Insgesamt erreichten bei 8 von 10 Patientinnen die klinisch applizierten, kombinierten Pläne alle Zielvorgaben, die pA Pläne verfehlten mindestens ein Constraint bei 9/10 Plänen und die manuell optimierten IC Pläne hielten alle Constraints in 4/10 Fällen ein.



Abbildung 13.



Individuelle Auswertung der Pläne nach den vorgegebenen Dosis-Constraints bezüglich der Dosisabdeckung im Zielvolumen: D98 GTV (<90Gy), D90 HR-CTV (<85Gy), D98 HR-CTV (<75Gy), D98 IR-CTV (<60Gy) und Risikoorganschonung: Blase D2cc (<90Gy), Rektum D2cc (<75Gy), Sigma D2cc (<75Gy) und Dünndarm D2cc (<75Gy)

**Abbildung 14.**

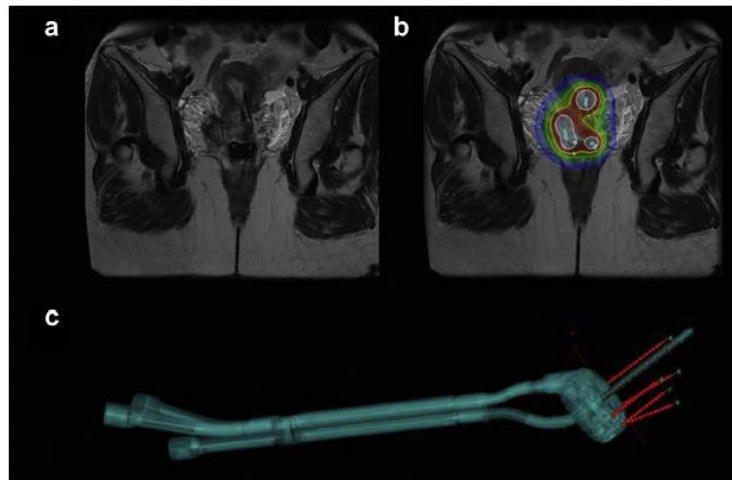


Fig. 3. Example of MRI-based BT planning with interstitial needles a) MRI sagittal: cervical cancer with right-sided parametric infiltration b) and dose distribution achieved with tandem/lunar ovoids and interstitial needles c) reconstructed image of the Venezia applicator. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

### *Beispiel für MRT-geplante Brachytherapie*

*(A) MRT Becken sagittal*

*(B) MRT Becken sagittal mit einliegendem Venezia™ Applikator mit interstitiellen Nadeln*

*(C) Rekonstruktion des Venezia™ Applikators mit geraden und schrägen interstitiellen Nadeln*

Insgesamt konnte in dieser Arbeit der Nutzen der MRT-basierten Bestrahlungsplanung einer kombinierten intracavitären und interstitiellen Brachytherapie unter Einsatz des Venezia™ Applikators gezeigt werden.

### 3.4.3. CT gestützte interstitielle Brachytherapie des hepatozellulären Karzinoms

**Walter F**, Nierer L, Rottler M, Duque AS, Weingandt H, Well J, Shpani R, Landry G, Seidensticker M, Streiparth F, Ricke J, Belka C, Corradini S. Comparison of liver exposure in CT-guided high-dose rate (HDR) interstitial brachytherapy versus SBRT in hepatocellular carcinoma *Radiat Oncol* 16, 86 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01812-7>

Die ESMO Guidelines (Vogel et al., 2018) geben eine Übersicht über die verfügbaren Behandlungsmodalitäten bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC). In frühen, lokal begrenzten Stadien kommt typischerweise primär die chirurgische Therapie zum Einsatz, bei Kontraindikationen werden lokal ablative Therapien (LAT) eingesetzt. Als kurative Therapie steht die Lebertransplantation als Option zur Verfügung. Nur etwa 5-10 % der Patienten sind für eine chirurgische Therapie zugänglich (Forner, Reig, & Bruix, 2018). Daher ist die Nachfrage nach LAT groß und bei zunehmender Inzidenz des HCC tendenziell steigend. Bezüglich der lokalen Therapieoptionen steht eine „tool box“ an unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Das Feld der LAT zur Behandlung von Leberläsionen wird dominiert von interventionell-radiologischen Verfahren wie der Radiofrequenzablation (RFA) und der Mikrowellenablation (MWA). Aber auch lokal hoch dosierte strahlentherapeutische Verfahren zeigen gute klinische Ergebnisse. Dabei kommen die stereotaktische Radiotherapie (SBRT) (Gerum et al., 2020) und die high-dose rate Brachytherapie (HDR-BT) (Mohnike et al., 2019) zum Einsatz.

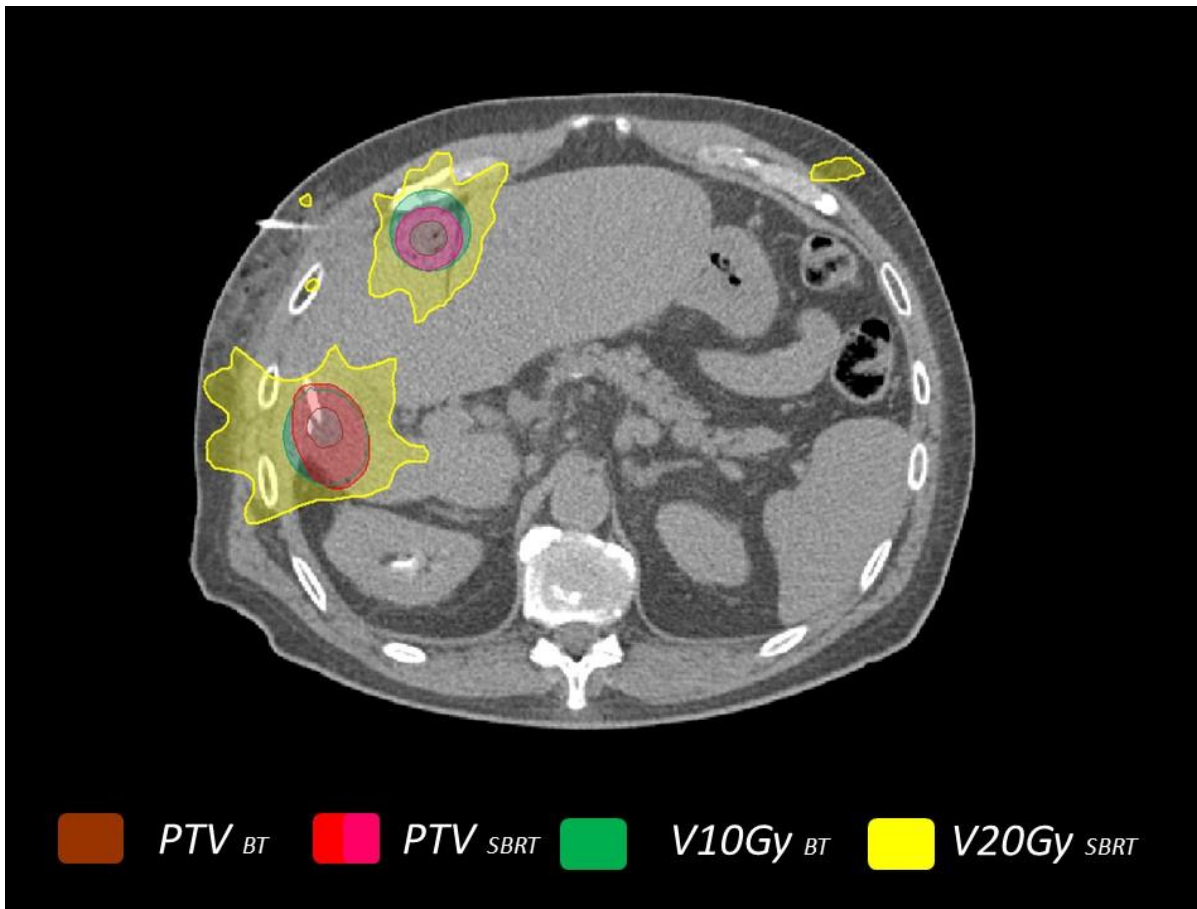
Limitierend für die radioonkologische Therapie des HCC ist die Leberexposition mit ionisierender Strahlung. Insbesondere da Patienten mit einer HCC Diagnose typischerweise eine Leberzirrhose als Grunddiagnose aufweisen mit häufig konsekutiver eingeschränkter Leberfunktion, ist die post-therapeutische Leberfunktion essenziell in der Wahl der Behandlungsmethode. Bezüglich strahlentherapeutischer Optionen muss insbesondere die Komplikation der radiation induced liver disease (RILD) Rechnung getragen werden. Bei der Anwendung weniger lokaler strahlentherapeutischer Verfahren, wie einer konventionellen 3D-Bestrahlung, welche in der Vergangenheit Anwendung fanden, trat diese Komplikation regelmäßig auf. Lokal ablative strahlentherapeutische Verfahren wie die SBRT und die HDR-BT weisen ein deutlich günstigeres Risikoprofil im Hinblick auf die Leberfunktion auf.

In dieser Planvergleichsstudie untersuchten wir Patienten, die eine HDR-Brachytherapie von 1-3 HCC Herden mit einem maximalen Durchmesser von 6cm erhalten hatten. Simuliert wurden korrespondierende SBRT-Pläne anhand der durchgeführten HDR-BT Planungs-CTs. Primärer Endpunkt war die Leberexposition der jeweiligen Pläne im Vergleich.

Die Positionierung der BT-Katheter wurde CT-gestützt durchgeführt. Anschließend wurde eine kontrastmittelverstärkte CT erstellt, welche der Bestrahlungsplanung diene. Bei der Therapieplanung wurde die Information von diagnostischen MRTs mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel herangezogen. Es wurde ein clinical target volume (CTV) definiert. Da bei der HDR-BT keine Bewegung zwischen dem Katheter und dem Zielvolumen besteht, entspricht das CTV dem planning target volume (PTV). Eine Dosis von 15Gy wurde auf 100% des Zielvolumens (D100) verschrieben. Bei der HDR-BT der Leber wird die gesamte Dosis in einer Sitzung appliziert.

Zur Bestrahlungsplanung einer SBRT der Leber ist es notwendig die Beweglichkeit des Zielvolumens, auch durch die Atmung, in die Planung einzubeziehen. Daher wird zur Therapieplanung eine 4D-CT erstellt und ein internal target volume (ITV) Konzept realisiert. Des Weiteren wird i.v. Kontrastmittel für die Planungs-CT appliziert, häufig kommt eine abdominale Kompression zum Einsatz, um die Atemexkursion zu reduzieren. Für die Planvergleichsstudie wurde eine isotropische Expansion des Zielvolumens um 6mm vorgenommen, um die fehlende Information bezüglich der Beweglichkeit zu kompensieren. Entsprechend unserem klinikinternen Standard wurde eine Therapie in drei Fraktionen bis 37,5Gy geplant.

Abbildung 15.



*Bestrahlungsplanungs-CT für eine HDR-BT mit zwei Zielvolumina und einliegenden Brachytherapie-Kathetern. PTV der HDR-BT (braun) und der korrespondierenden SBRT (rot) sind dargestellt mit den klinisch relevanten Leberbelastungen 10Gy für die HDR-BT (grün) und 20Gy für die SBRT (gelb)*

Es wurden retrospektiv Patientendaten ausgewertet von Patienten, die im Zeitraum von Juli 2017 bis Februar 2019 am LMU Klinikum eine interstitielle Brachytherapie der Leber erhalten hatten. Insgesamt konnten 46 Fälle identifiziert und eingeschlossen werden. Bei allen Patienten bestand eine eingeschränkte Leberfunktion mit einer Leberzirrhose Child A oder B. Die Leberexposition wurde für die HDR-BT Pläne evaluiert anhand der 5Gy und der 10Gy Isodose. Für die SBRT Pläne wurden Leberbelastungen mit 15,9Gy, 16,2Gy und 20Gy erhoben. Entsprechend dem linear-quadratischen Gesetz wurden die jeweiligen Dosen für die Einzeit-HDR-BT und die fraktionierte SBRT umgerechnet (siehe Tabelle). Dabei wurde für das nicht betroffene Lebergewebe ein  $\alpha/\beta$ -Wert von 2 bzw. 3 angenommen. Darüber hinaus verglichen

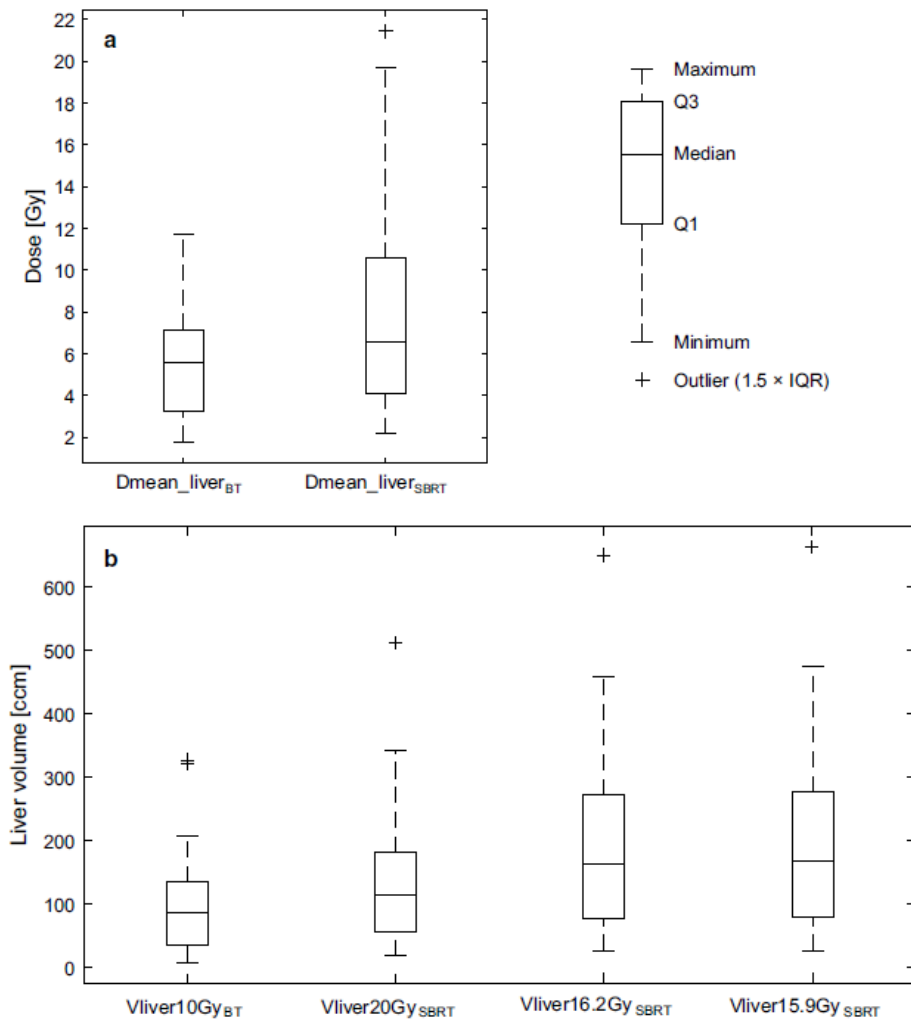
wir die 10Gy Exposition der Leber bei der HDR-BT mit der 20Gy Exposition der fraktionierten SBRT, da für beide Dosen ähnliche morphologische, postradiogene Veränderungen beschrieben sind (Boda-Heggemann et al., 2016; Seidensticker et al., 2015). Wir definierten diese Dosis daher als klinisch relevante Dosis.

**Tabelle 4.**

Leberexposition

Technik	Dosis [Gy]	EQD2 ( $\alpha/\beta 3$ ) [Gy]	EQD2 ( $\alpha/\beta 2$ ) [Gy]	Volumen [ccm]	Lebervolumen [ccm]
<b>BT</b>					
	5	8	8.8	320.4±244.2	219.3±170.1
	10	<b>26</b>	<b>30</b>	109.1±86.1	92.8±73.1
<b>SBRT</b>					
	15.9	<b>26.4</b>	29	287.6±206.0	186.4±132.2
	16.2	27.2	<b>30</b>	276.9±198.8	181.4±129.1
	20	38.7	43.4	182.3±134.2	134.5±99.6

**Abbildung 16.**



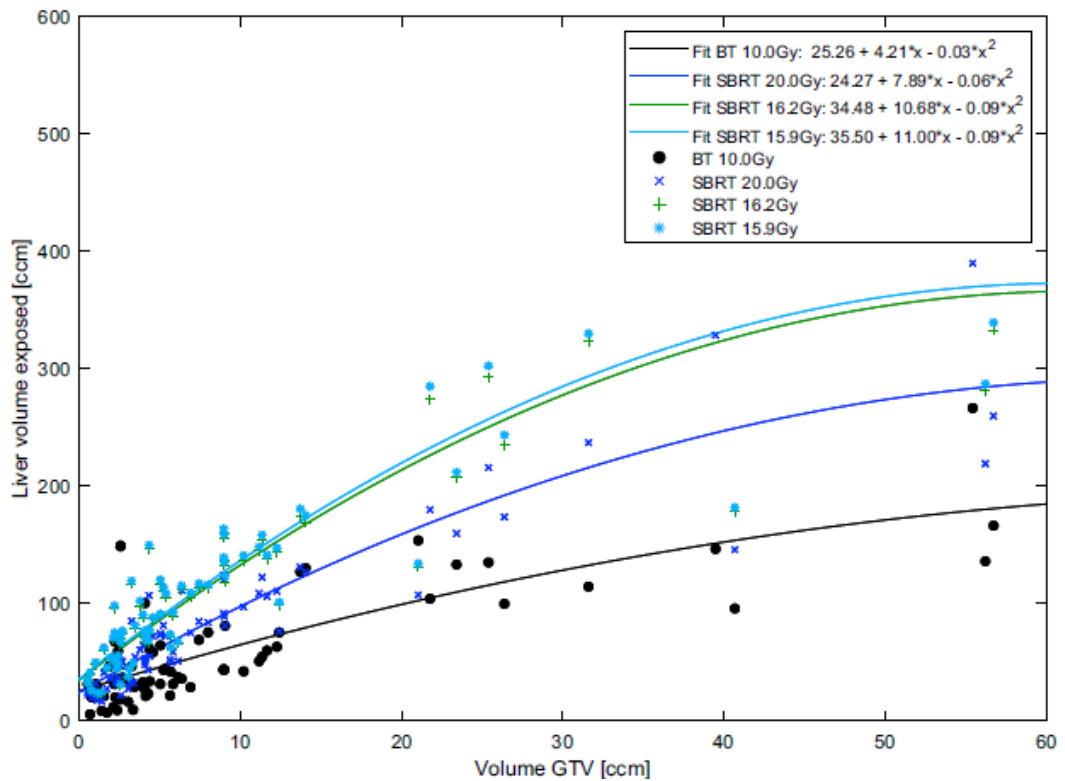
(A) *Mediane Leberbelastung HDR-BT vs. SBRT*

(B) *Leberexposition 10Gy HDR-BT vs. 20Gy, 16,2Gy und 15,9Gy SBRT*

Insgesamt zeigte sich ein Vorteil bezüglich der Leberbelastung für die HDR-BT gegenüber der SBRT in allen drei Vergleichen. Sowohl die Vergleiche der EQD2 äquivalenten Dosen als auch der klinisch relevanten Dosis zeigte eine signifikant geringere Leberbelastung für die HDR-BT und damit eine bessere Schonung des nicht betroffenen Lebergewebes. Auch im Vergleich der medianen Leberbelastung zeigte sich eine geringere Belastung bei der HDR-BT.

Wir untersuchten darüber hinaus die Korrelation der Größe des bestrahlten Zielvolumens mit dem exponierten Lebervolumen. Auch hier zeigte sich tendenziell ein Vorteil für die HDR-BT, welcher deutlicher wurde je größer das PTV war.

Abbildung 17.



*Korrelation des PTV-Volumens mit dem exponierten Lebervolumen*

Die HDR-BT ist daher eine gute Alternative zur SBRT bei Patienten mit HCC mit potentiell bessere Schonung des funktionellen Lebergewebes. Aufgrund des hohen personellen Aufwandes und der notwendigen Koordination mit der interventionellen Radiologie ist diese Technik jedoch aktuell nur in spezialisierten Zentren verfügbar.



#### 4. Optimierung von Patientenlagerung und –überwachung durch in-room Bildgebung

Wie im vorherigen Kapitel dieser Arbeit beschrieben, konnte unter anderem durch Integration moderner bildgebender Verfahren ein hoher Grad an Präzision in der Abgrenzung von Zielvolumen und Risikostrukturen in der Bestrahlungsplanung erreicht werden. Um diese Präzision in die Behandlung von Patienten übertragen zu können, müssen hohe Ansprüche an die korrekte und zuverlässig reproduzierbare Patientenpositionierung in der Bestrahlungssituation gestellt werden. Ziel ist es Unterdosierungen im Bereich der Zielstrukturen, beziehungsweise Überdosierungen an den Risikoorganen während einer Bestrahlungsserie zu minimieren, da durch Fehlpositionierung die Effektivität der strahlentherapeutischen Therapie signifikant reduziert werden kann. Dabei sind zwei Arten von Fehlern zu beachten, zum einen systematische Fehler, zum anderen zufällige Fehler (Hurkmans, Remeijer, Lebesque, & Mijnheer, 2001).

Um eine präzise Lagerung des Patienten in der Bestrahlungssituation sicherzustellen, muss eine ausreichende Immobilisation des Patienten gewährleistet werden. Hierfür steht eine Vielzahl von Lagerungshilfen zur Verfügung. Die initiale Lagerung der Patienten in Relation zum Bestrahlungsgerät erfolgt üblicherweise anhand von Hautmarkierungen und einem ortsfesten Laser-System im Raum. Die wiederholte Anwendung von bildgebenden Verfahren im Bestrahlungsraum dient der Optimierung der Lagerung, sowie der Überprüfung der korrekten Patientenpositionierung und letztlich der Dokumentation der korrekt applizierten Therapie. Anforderungen an die verwendeten bildgebenden Methoden sind ein möglichst geringer Zeitaufwand und eine geringe Strahlenbelastung für den Patienten.

Eine Optimierung der Lagegenauigkeit für die Therapie hat wiederum direkte Auswirkungen auf den Planungsprozess. In der ICRU 62 sind die Zielvolumina der Strahlentherapie definiert (ICRU 1999). Das Gross Tumor Volume (GTV) und das Clinical Target Volume (CTV) sind onkologische Zielvolumina, welche durch den zugrundeliegenden Tumor definiert werden. Das Planning Target Volume (PTV) hingegen bezieht Unsicherheiten der Patientenlagerung, Variabilität der Zielstrukturen im Patienten und die Geometrie des Therapiestrahls ein. Das PTV generiert einen ausreichenden Sicherheitssaum um das CTV, um eine vollständige

Dosisabdeckung in letzterem zu gewährleisten. Je präziser und reproduzierbar die Patientenlagerung ist, desto kleiner können diese Sicherheitssäume gewählt werden. Eine exakte Positionierung ist also Voraussetzung für Techniken wie die IMRT oder stereotaktische Bestrahlungen (Potters et al., 2010). Neben den klassischen Lagekontrollen mittels orthogonalen Verifikationsaufnahmen und Conebeam-CTs kommen zunehmend auch weitere bildgebende Verfahren zum Einsatz.

#### 4.1. Konventionelle Lagekontrollen

Die klassischen Lagekontrollen wurden mittels Röntgenaufnahmen auf Film durchgeführt, welche mit zunehmender technischer Entwicklung durch elektronische Detektoren (electronic portal imaging devices, EPID) auf der Basis von amorphen Silizium-Detektoren ersetzt werden konnten. Diese planaren Portal-Images bzw. Verifikationsaufnahmen unter Nutzung des Therapiestrahls können mit orthogonalen Aufnahmen ergänzt werden, um die Positionierung des Isozentrums in allen Raumrichtungen zu überprüfen (Hurkmans et al., 2001). Hierbei wird das erzeugte planare Bild mit einem vorher angefertigten zweidimensionalen Referenzbild verglichen („2D/2D Matching“), um Abweichungen zu beurteilen. Zur Orientierung dienen hierbei knöchernen Landmarken oder luftgefüllte Hohlräume. Diese Technik bietet jedoch keine ausreichenden Informationen über Weichgewebe, um Organbewegungen aufgrund von z.B. unterschiedlicher Hohlorganfüllung, Atemexkursion oder Peristaltik zu beurteilen (Little, Dong, Levy, Chandra, & Kuban, 2003).

Mehr Informationen als die planare Bildgebung liefert die dreidimensionale Bildgebung. Hierbei sind Röntgenquelle und Detektor an der Gantry angebracht und damit um den Patienten rotierbar (Jaffray, Siewerdsen, Wong, & Martinez, 2002). Mit dieser Conebeam CT (CBCT) können Serien von Projektionsbildern erstellt werden, aus denen die entsprechende Bildverarbeitungssoftware eine dreidimensionale Rekonstruktion des Scanbereichs errechnet. Anders als in der Spiral-CT wird der Patient dabei nicht bewegt und die cranio-caudale Ausdehnung ist auf die Breite des Detektors beschränkt. Dieser dreidimensionale Datensatz wird nun mit dem Datensatz der PlanungsCT, welcher die Grundlage der Bestrahlungsplanung ist, übereinandergelegt und abgeglichen („3D/3D Matching“). Verglichen mit der planaren Bildgebung ist für die dreidimensionale Bildgebung jedoch ein größerer Zeitaufwand sowie

eine höhere Strahlenbelastung, insbesondere auch in Geweben außerhalb des Therapiestrahls, notwendig (McBain et al., 2006).

Die konventionellen Lagekontrollen erfolgen in regelmäßigen Abständen vor der Durchführung einer Bestrahlung. Je häufiger die Kontrollen durchgeführt werden, desto geringer ist der interfraktionelle Lagerungsfehler. Häufige Kontrollaufnahmen bedeuten jedoch eine größere Strahlenbelastung. Außerdem ist keine intrafraktionelle Kontrolle während der Strahlenapplikation möglich. Um diese Lücken zu schließen, werden die konventionellen Methoden zunehmend durch die Einführung weiterer Bildgebungsmethoden ergänzt.

## 4.2. Oberflächenscanner

Oberflächenscanner nutzen anders als die klassischen Lagekontrollen keine ionisierende Strahlung, sondern optisches Licht, um den Patienten abzubilden. Die entsprechenden Scan-Units sind fest im Bestrahlungsraum installiert und emittieren Licht einer definierten Wellenlänge auf den Patienten. Typischerweise werden mehrere Scan-Units im Raum installiert. Das von der Patientenoberfläche reflektierte Licht wird in einer ebenfalls in der Scan-Unit untergebrachten CCD Kamera aufgefangen. Die zugehörige Software rekonstruiert die Abbildung der Körperoberfläche und macht einen Vergleich zu entweder einem initial aufgenommenen Referenzbild oder der rekonstruierten Patientenoberfläche aus dem PlanungsCT Datensatz möglich (Freislederer et al., 2022).

Diese Informationen über die Oberfläche des Patienten kann zum Beispiel zur Lagekontrolle verwendet werden. Die von uns initial durchgeführte retrospektive Erhebung (s.u.) wurde inzwischen durch eine prospektive Analyse bestätigt. Bei insgesamt 1902 Bestrahlungsfractionen wurde der Einsatz eines Oberflächenscanners zur Patientenlagerung bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, Thorax, Abdomen und Becken untersucht (Carl et al., 2018). Die erzielte Lagerungsgenauigkeit entspricht der Genauigkeit, die mit einer Lagerung auf Hautmarkierungen erreicht werden kann.

Optische Oberflächenscanner können, da sie keine zusätzliche Strahlenbelastung für den Patienten bedeuten, über eine längere Zeit angewendet werden. Daraus ergibt sich die

Möglichkeit die Position des Patienten während der Bestrahlung in Echtzeit zu überwachen. Die oberflächenbasierten Systeme geben zwar keine direkte Information über Strukturen im Patientenkörper, jedoch lässt sich von der Bewegung der Körperoberfläche auf die Atemexkursion rückschließen. Dies macht man sich zunutze um Patientinnen insbesondere mit linksseitigem Mammakarzinom möglichst schonend zu bestrahlen. Das Konzept von „Deep Inspiration Breath-hold“ (DIBH) ist inzwischen gut etabliert (Schonecker, Walter, et al., 2016). Es konnte gezeigt werden, dass durch Bestrahlung in tiefer Inspiration die Herzbelastung, insbesondere die Dosisbelastung der Koronargefäße, gesenkt werden kann (Schonecker, Heinz, et al., 2016). Die Anwendung von optischen Oberflächenscannern erlaubt die Bestrahlung in DIBH mit hoher Präzision und Reproduzierbarkeit durchzuführen, wie in einer Studie an 103 Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom gezeigt werden konnte (Reitz et al., 2020).

#### 4.3. Zielsetzung

Zielsetzung dieses Teilabschnitts der kumulativen Habilitationsschrift ist die Untersuchung eines neuartigen Oberflächenscanners zur Patientenpositionierung im Vergleich zu den etablierten Verfahren der Conebeam-CTs und portal images.

#### 4.4. Eigene wissenschaftliche Arbeiten

##### 4.4.1. Patientenlagerung mittels Oberflächenscanner im Vergleich zum Conebeam-CT

**Walter F\***, Freisleder P\*, Belka C, Heinz C, Söhn M, Roeder F. Evaluation of daily patient positioning for radiotherapy with a commercial 3D surface-imaging system (Catalyst™). *Radiat Oncol.* 2016 Nov 24;11(1):154. PMID: 27881158

Es gibt unterschiedliche bildgebende Modalitäten, die bei der Optimierung der Patientenpositionierung zum Einsatz kommen. Zur klassischen Ausstattung eines Linearbeschleunigers gehören planare Röntgenaufnahmen, die eine Darstellung der knöchernen Anatomie ermöglichen. Bei modernen Geräten ist in den meisten Fällen darüber

hinaus eine Conebeam-CT vorhanden, welche Bildinformationen sowohl über Knochenstrukturen als auch über Weichteilstrukturen liefert. Beide Verfahren nutzen ionisierende Strahlung und sind daher in der Häufigkeit ihrer Anwendung entsprechend der ALARA-Prinzipien (Schneider, Halg, & Besserer, 2015) möglichst zu reduzieren. Des Weiteren stellen diese Techniken jeweils Momentaufnahmen dar und bieten keine Möglichkeit der Bewegungskontrolle bzw. Patientenüberwachung während der Bestrahlung.

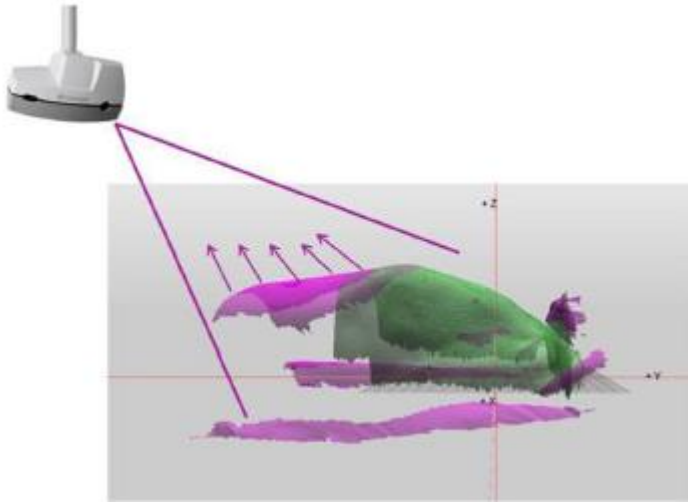
Daher werden zunehmend ergänzend alternative bildgebende Verfahren wie die Sonographie (Li et al., 2015; Schwaab et al., 2014) oder optische Oberflächenscanner (Freislederer et al., 2015; Gaisberger et al., 2013) eingesetzt. Der Oberflächenscanner Catalyst™ (C-RAD, Schweden) wird in unserer Klinik an einem Elekta Synergy™ (Elekta, Schweden) betrieben. Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie wurde ein System mit einer Kamera verwendet. Diese projiziert LED Licht mit einer Wellenlänge von 450 nm (blau), 528 nm (grün) und 624 nm (rot) auf die Körperoberfläche. Eine CCD Kamera registriert das von dem Patienten reflektierte Licht. Aus dieser Information berechnet die Catalyst™-Software c4D (C-RAD, Schweden) Verschiebevektoren für die Korrektur des Isozentrums in alle drei Raumrichtungen. Primär wird das Gerät in unserer Klinik zur intrafraktionellen Bewegungsüberwachung und zur Umsetzung einer Bestrahlung von Mammakarzinom Patientinnen in tiefer Inspiration genutzt.

In einer Studie mit Phantomen konnte ein ähnlicher Oberflächenscanner (Sentinel™, C-RAD, Schweden) genutzt werden, um die Phantome zu positionieren (Pallotta et al., 2015). Ziel dieser Studie war es daher, die Genauigkeit des Catalyst™ Systems für die Patientenpositionierung mit der Genauigkeit der Lagerung anhand von Raumlasern zu vergleichen.

Es wurden Oberflächendaten von 25 Patienten mit Zielvolumina in unterschiedlichen Körperregionen erhoben. Alle Patienten erhielten zur Bestrahlungsplanung eine Planungs-CT welche als Referenz für die Conebeam-CT diente. Auch die Referenzoberfläche für das Catalyst™-System wurde aus der Planungs-CT rekonstruiert. Die Patientenpositionierung erfolgte regelhaft anhand von Markierungen am Körper mit Hilfe eines Raumlasers. Sobald der Patient die errechnete Bestrahlungsposition erlangt hatte, wurde die Oberfläche gescannt. Im Anschluss daran wurde eine Conebeam-CT gefahren. Die tatsächliche Korrektur

der Positionierung wurde dem klinischen Standard entsprechend anhand der Conebeam-CT durchgeführt.

**Abbildung 18.**



*Catalyst Setup am Patientenbeispiel*

Es wurden die Verschiebevektoren, welche die Conebeam-CT lieferte, die also den Fehler der Lagerung mittels Raumlaser abbildeten, verglichen mit den Verschiebevektoren, die vom Oberflächenscanner errechnet wurden. Dabei wurden die Conebeam-CT Daten als Goldstandard angenommen, die Daten des Oberflächenscanners wurden davon subtrahiert. So erhielten wir den theoretischen Fehler, der entstanden wäre, hätte man die Patienten anhand der Oberflächenscanner Daten anstatt der Conebeam-CT Daten positioniert.

Es wurden insgesamt die Daten von 154 Bestrahlungssitzungen ausgewertet. Von 25 Patienten wurden 8 im Bereich des Thorax, 4 abdominal und 13 im Beckenbereich bestrahlt. Bei allen Patienten lagen Daten von multiplen Bestrahlungssitzungen von, im Median, 6 Fraktionen. In der Betrachtung der Gesamtgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Verschiebevektoren (Raumlaser: lateral  $0,0 \pm 2,1$ mm; longitudinal  $-0,4 \pm 2,4$ mm; vertikal  $1,1 \pm 2,6$ mm; Catalyst™ lateral  $-1,0 \pm 2,1$ mm; longitudinal  $-1,8 \pm 5,4$ mm; vertikal  $1,4 \pm 3,2$ mm).

Abbildung 19.

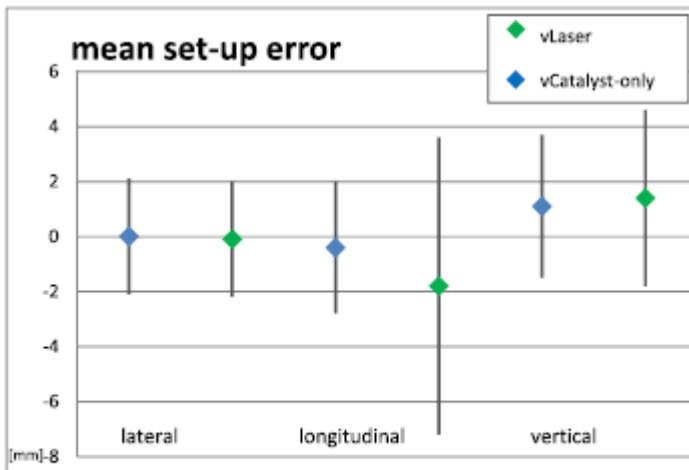
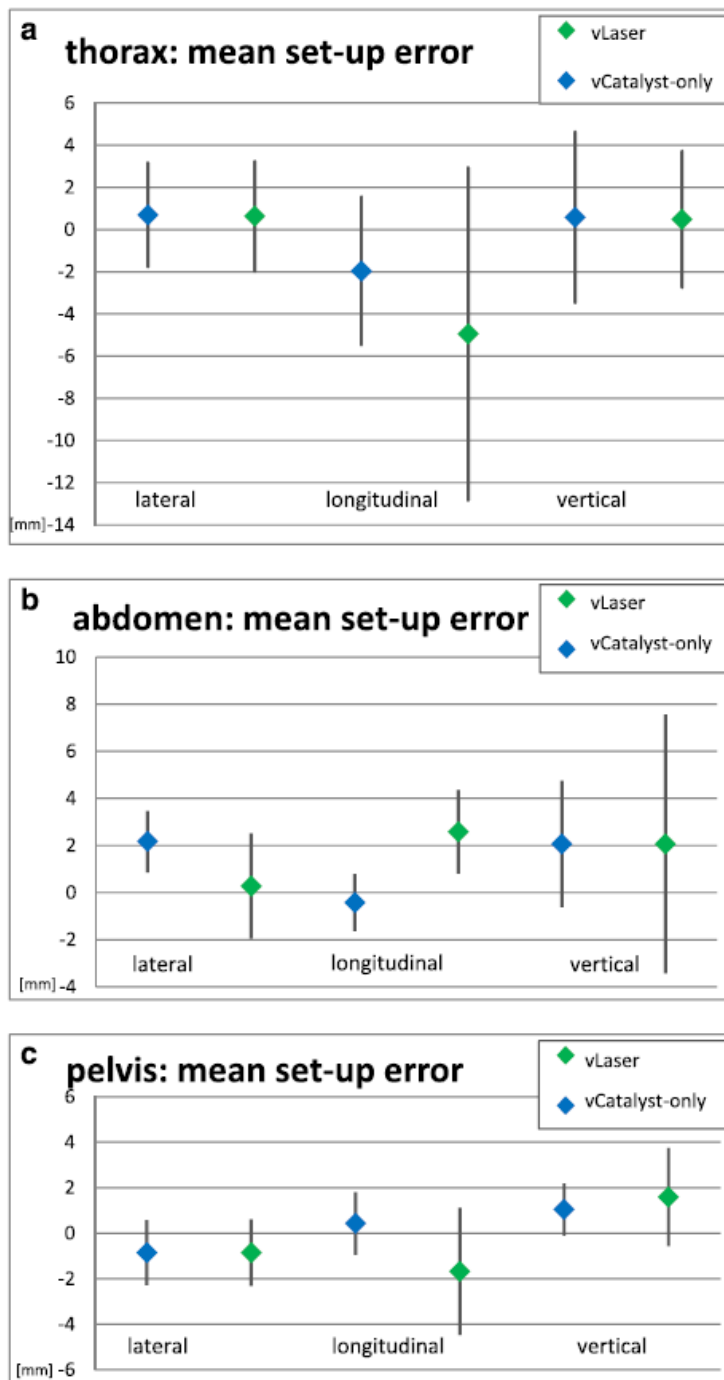


Fig. 2 Mean setup error derived by vLaser vs. theoretical setup error by vCatalyst-only

*Medianer setup Fehler via Laser vs. Theoretischer setup Fehler via Catalyst*

Es wurden Subgruppen-Analysen durchgeführt zu den jeweiligen Lokalisationen. Bei Patienten, die im Thoraxbereich bestrahlt wurden, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem setup Fehler des Raumlasers und des Oberflächenscanners (lateral  $p=0.6$ , longitudinal  $p=0.6$ , vertikal  $p=0.9$ ). Auch bei Bestrahlungen im Bereich des Abdomens zeigte sich keine signifikante Abweichung (lateral  $p=0.5$ , longitudinal  $p=0.07$ , vertikal  $p=1$ ), jedoch zeigte sich ein Trend zu stärkeren Abweichungen in longitudinaler Richtung. In der größten Patientengruppe mit Bestrahlungsvolumina im Beckenbereich und insgesamt 108 ausgewerteten Fraktionen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in longitudinaler Richtung ( $p=0.02$ ) mit einem geringeren Fehler bei der Lagerung mittels Raumlaser (lateral  $p=0.9$ , vertikal 0.4)

Abbildung 20.



*Subgruppenanalyse des medianen setup Fehler via Laser vs. theoretischer setup Fehler via Catalyst nach Lokalisation*

Unterschiedliche Studien kommen zu dem Schluss, dass es eine gute Übereinstimmung von Oberflächenscannern unterschiedlicher Hersteller mit den konventionellen Methoden der Patientenpositionierung gibt (Gaisberger et al., 2013; Moser et al., 2013; Pallotta et al., 2015; Stieler, Wenz, Scherrer, Bernhardt, & Lohr, 2012; Stieler, Wenz, Shi, & Lohr, 2013; Wikstrom,



Nilsson, Isacson, & Ahnesjo, 2014). Insgesamt konnte unsere retrospektive Auswertung von Patientendaten zeigen, dass die Genauigkeit der Lagerung mittels Catalyst™ annähernd so gut ist wie die Genauigkeit bei der Lagerung anhand von Raumlasern. Der Oberflächenscanner eignet sich daher in der Situation der Patientenpositionierung als ergänzende bildgebende Methode zu den konventionellen Methoden wie der Conebeam-CT.

#### 4.4.2. Einsatz des Oberflächenscanners zur Lagekontrolle bei der Neueinstellung von Patientinnen mit Mammakarzinom

Pazos M\*, **Walter F\***, Reitz D, Schönecker S, Konnerth D, Schäfer A, Rottler M, Alongi F, Freislederer P, Niyazi KM, Belka C, Corradini S. Impact of surface-guided positioning on the use of portal imaging and initial setup duration in breast cancer patients In press Strahlenther Onkol. 2019 Nov;195(11):964-971. doi: 10.1007/s00066-019-01494-x. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31332457

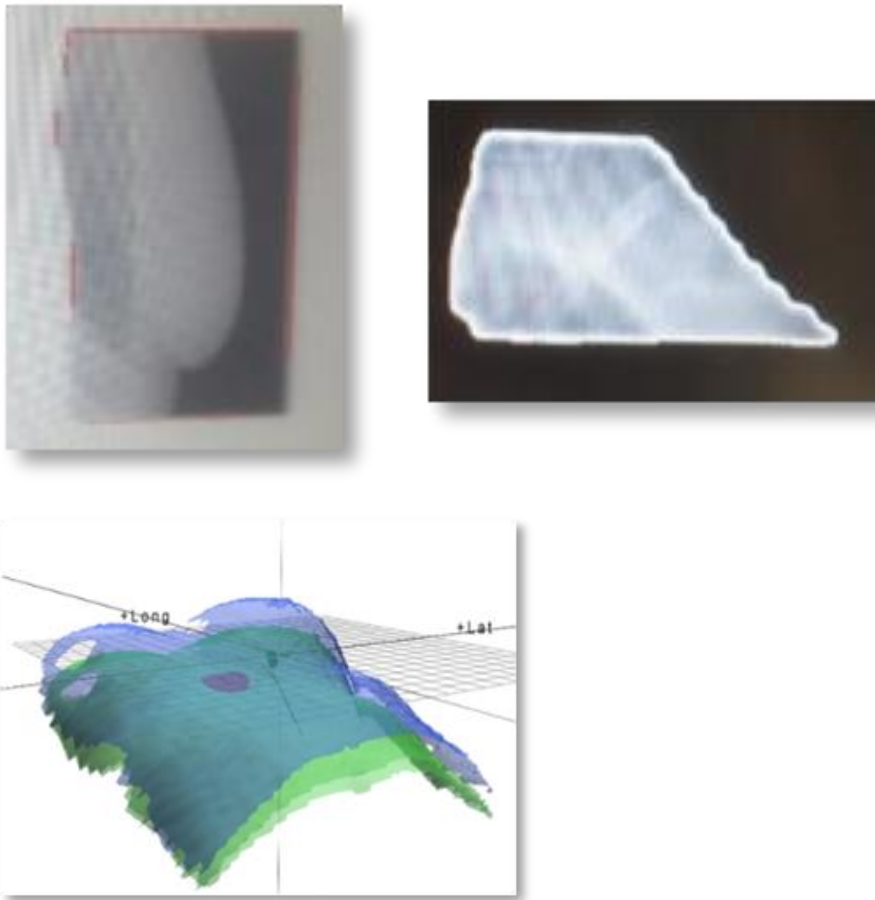
Bei einer adjuvanten Radiotherapie von Patientinnen mit Mammakarzinom kommen unterschiedliche bildgebende Verfahren zum Einsatz. In unserer Klinik wurde insbesondere zur Durchführung einer Bestrahlung in tiefer Inspiration die Darstellung der Körperoberfläche mittels Oberflächenscanner (Catalyst™) etabliert. Die sogenannte surface-guided radiotherapy (SGRT) kann potentiell den Einsatz von Bildgebungen und die ionisierende Strahlung reduzieren. Wir erhoben daher im klinischen Einsatz Daten über die Anzahl der durchgeführten konventionellen Bildgebungen zur Korrektur der Patientenpositionierung und die Dauer des Patienten setup.

Zwischen Januar 2016 und Dezember 2016 wurden Daten von 180 Patientinnen mit Mammakarzinom, welche eine adjuvante Radiotherapie der Brust erhielten, erhoben. Eine Gruppe von 90 Patientinnen war vor der Einführung des Oberflächenscanners (optical surface scanner, OSS) behandelt worden (no-OSS Gruppe). Die initiale Positionierung dieser Patientinnen wurde unter Nutzung von Hautmarkierungen und Raumlasern durchgeführt. Hierbei wurden die Patientinnen auf der Patientenliege gelagert. Anhand der Hautmarkierungen, welche bei der Durchführung der PlanungsCT platziert wurden, und dem

Raumlaser-System wurde die Patientenliege in drei Raumrichtungen bewegt, um die Patientin auf das geplante Isozentrum zu positionieren. Die Position wurde anhand von 2-4 planaren Röntgenbildern verifiziert und ggf. korrigiert. Während der Bestrahlungsserie wurde die Lage der Patientin wöchentlich kontrolliert. Lediglich bei größeren Abweichungen wurden häufiger Kontrollaufnahmen durchgeführt, nach Maßgabe der behandelnden Ärzte. Diese Gruppe von Patientinnen erhielt eine konventionelle Bestrahlung der Brust in freier Atmung (free breathing, FB).

Bei der zweiten Gruppe, ebenfalls 90 Patientinnen, wurde zusätzlich der Oberflächenscanner eingesetzt (OSS). Hierbei wurde im Anschluss an die Positionierung auf die Hautmarkierungen der Oberflächenscanner aktiviert. Es erfolgte eine Korrektur der Patientenlagerung nach den vom Catalyst™-System berechneten Vektoren in alle drei Raumrichtungen. Die so erreichte Position wurde mittels planarer Röntgenaufnahmen verifiziert und ggf. korrigiert. Auch diese Patientinnen erhielten wöchentliche Kontrollaufnahmen. Diese Patientinnen wurden, sofern ihre rechte Brust bestrahlt wurde, ebenfalls in freier Atmung bestrahlt. Patientinnen dieser Gruppe, die linksseitig bestrahlt wurden, wurden nach Möglichkeit und Patient compliance in tiefer Inspiration (deep inspiration breath hold, DIBH) bestrahlt, wobei der Oberflächenscanner die Information über die Thoraxexkursion der jeweiligen Patientin lieferte.

**Abbildung 21.**

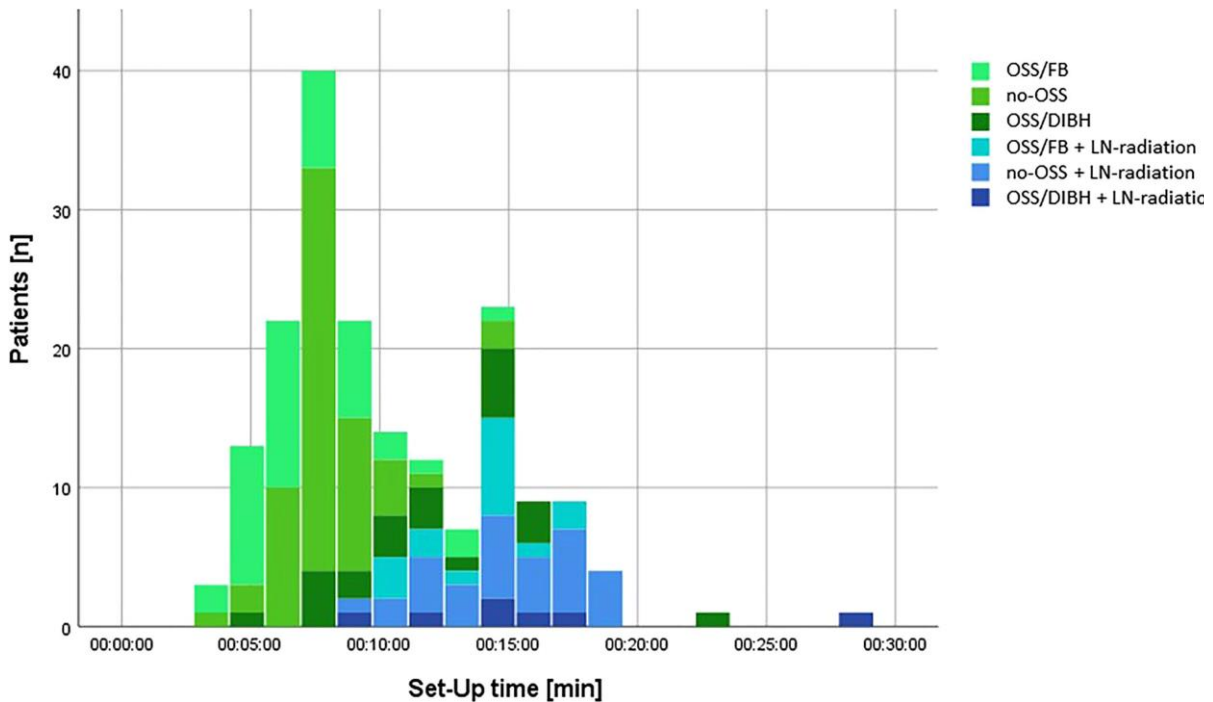


*(A) Planare Röntgenaufnahme der Thoraxwand oblique, (B) planare Röntgenaufnahme der Lymphabflusswege supraclaviculär, (C) Oberflächenscan der Thoraxwand; grün: Referenzbild in freier Atmung (FB); blau: Aufnahme in tiefer Inspiration (DIBH)*

Von 180 Patientinnen hatten 47% einen Tumor der rechten Brust, 53% wurden linksseitig bestrahlt. Insgesamt 30 Patientinnen wurden in DIBH bestrahlt. 54 Patientinnen erhielten zur Bestrahlung der Brust bzw. Thoraxwand auch eine Bestrahlung der angrenzenden Lymphabflusswege (LN-radiation).

Die mittlere Dauer der Patientenpositionierung betrug 10 Minuten (Median 8 Minuten). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe, die ohne Oberflächenscanner positioniert wurde (no-OSS) und der Gruppe, die mit Oberflächenscanner gelagert wurde (OSS). Jedoch dauerte die Patientenpositionierung signifikant länger (13 Minuten), wenn die Patientin in DIBH bestrahlt wurde, als bei Patientinnen, die in FB bestrahlt wurden (9 Minuten,  $p < 0.001$ )

**Abbildung 22.**



*Set-up Zeit mit oder ohne optical surface scanner (OSS) und deep inspiration breath hold (DIBH).*

*OSS=optical surface scanner, FB=freebreathing, DIBH=deep inspiration breath hold, LN=lymph node*

Bezüglich der Anzahl von Verifikationsaufnahmen ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen von no-OSS versus OSS. Es zeigte sich jedoch, dass bei älteren Patientinnen signifikant weniger Verifikationsaufnahmen durchgeführt wurden.

Die zusätzliche Bildgebung von Patienten mittels Oberflächenscanner bietet einige Vorteile im klinischen Einsatz, wie die kontinuierliche Überwachung der Patientenposition während der Bestrahlung und die Möglichkeit einer Bestrahlung in DIBH. Diese Studie konnte zeigen, dass der Einsatz eines Oberflächenscanners nicht zu einem höheren Zeitaufwand führt. Die Durchführung einer Spezialtechnik, wie etwa der DIBH, jedoch verlangt einen etwas größeren Zeitaufwand. Bei einer Bestrahlung in tiefer Inspiration kommt der vermehrte Zeitaufwand durch die Durchführung von Atemkommandos zustande, nicht durch den Einsatz des Oberflächenscanners.

In unserer Erhebung zeigte der Einsatz des Oberflächenscanners keinen Einfluss auf die Anzahl der durchgeführten Verifikationsaufnahmen.

## 5. Literaturverzeichnis

- Arnold, M., Soerjomataram, I., Ferlay, J., & Forman, D. (2015). Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*, *64*(3), 381-387. doi:10.1136/gutjnl-2014-308124
- Becherer, A., Karanikas, G., Szabo, M., Zettinig, G., Asenbaum, S., Marosi, C., . . . Kletter, K. (2003). Brain tumour imaging with PET: a comparison between [18F]fluorodopa and [11C]methionine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *30*(11), 1561-1567. doi:10.1007/s00259-003-1259-1
- Bernstein, M., Kovar, H., Paulussen, M., Randall, R. L., Schuck, A., Teot, L. A., & Juergens, H. (2006). Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist*, *11*(5), 503-519. doi:10.1634/theoncologist.11-5-503
- Beyer, T., Townsend, D. W., Brun, T., Kinahan, P. E., Charron, M., Roddy, R., . . . Nutt, R. (2000). A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*, *41*(8), 1369-1379.
- Boda-Heggemann, J., Attenberger, U., Budjan, J., Jahnke, A., Jahnke, L., Vogel, L., . . . Lohr, F. (2016). MRI morphologic alterations after liver SBRT : Direct dose correlation with intermodal matching. *Strahlenther Onkol*, *192*(9), 641-648. doi:10.1007/s00066-016-1013-9
- Bodensohn, R., Kaempfel, A. L., Fleischmann, D. F., Hadi, I., Hofmaier, J., Garny, S., . . . Niyazi, M. (2021). Simultaneous stereotactic radiosurgery of multiple brain metastases using single-isocenter dynamic conformal arc therapy: a prospective monocentric registry trial. *Strahlenther Onkol*, *197*(7), 601-613. doi:10.1007/s00066-021-01773-6
- Boellaard, R., Delgado-Bolton, R., Oyen, W. J., Giammarile, F., Tatsch, K., Eschner, W., . . . European Association of Nuclear, M. (2015). FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *42*(2), 328-354. doi:10.1007/s00259-014-2961-x
- Carl, G., Reitz, D., Schonecker, S., Pazos, M., Freisleder, P., Reiner, M., . . . Corradini, S. (2018). Optical Surface Scanning for Patient Positioning in Radiation Therapy: A Prospective Analysis of 1902 Fractions. *Technol Cancer Res Treat*, *17*, 1533033818806002. doi:10.1177/1533033818806002
- Chen, W. (2008). Clinical Application of PET in Pediatric Brain Tumors. *PET Clin*, *3*(4), 517-529. doi:10.1016/j.cpet.2009.03.005
- Chen, W., Silverman, D. H., Delaloye, S., Czernin, J., Kamdar, N., Pope, W., . . . Cloughesy, T. (2006). 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med*, *47*(6), 904-911.
- Czernin, J., Benz, M. R., & Allen-Auerbach, M. S. (2010). PET/CT imaging: The incremental value of assessing the glucose metabolic phenotype and the structure of cancers in a single examination. *Eur J Radiol*, *73*(3), 470-480. doi:10.1016/j.ejrad.2009.12.023
- Dahlbom, M., Hoffman, E. J., Hoh, C. K., Schiepers, C., Rosenqvist, G., Hawkins, R. A., & Phelps, M. E. (1992). Whole-body positron emission tomography: Part I. Methods and performance characteristics. *J Nucl Med*, *33*(6), 1191-1199.
- Derlon, J. M., Chapon, F., Noel, M. H., Khouri, S., Benali, K., Petit-Taboue, M. C., . . . Bouvard, G. (2000). Non-invasive grading of oligodendrogliomas: correlation between in vivo metabolic pattern and histopathology. *Eur J Nucl Med*, *27*(7), 778-787. doi:10.1007/s002590000260
- Dong, X., Wu, P., Sun, X., Li, W., Wan, H., Yu, J., & Xing, L. (2015). Intra-tumour 18F-FDG uptake heterogeneity decreases the reliability on target volume definition with positron emission tomography/computed tomography imaging. *J Med Imaging Radiat Oncol*, *59*(3), 338-345. doi:10.1111/1754-9485.12289
- Forner, A., Reig, M., & Bruix, J. (2018). Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, *391*(10127), 1301-1314. doi:10.1016/S0140-6736(18)30010-2

- Freislederer, P., Batista, V., Ollers, M., Buschmann, M., Steiner, E., Kugele, M., . . . Lehmann, J. (2022). ESTRO-ACROP guideline on surface guided radiation therapy. *Radiother Oncol*, *173*, 188-196. doi:10.1016/j.radonc.2022.05.026
- Freislederer, P., Reiner, M., Hoischen, W., Quanz, A., Heinz, C., Walter, F., . . . Soehn, M. (2015). Characteristics of gated treatment using an optical surface imaging and gating system on an Elekta linac. *Radiat Oncol*, *10*, 68. doi:10.1186/s13014-015-0376-x
- Fueger, B. J., Czernin, J., Cloughesy, T., Silverman, D. H., Geist, C. L., Walter, M. A., . . . Chen, W. (2010). Correlation of 6-18F-fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med*, *51*(10), 1532-1538. doi:10.2967/jnumed.110.078592
- Gaisberger, C., Steininger, P., Mitterlechner, B., Huber, S., Weichenberger, H., Sedlmayer, F., & Deutschmann, H. (2013). Three-dimensional surface scanning for accurate patient positioning and monitoring during breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, *189*(10), 887-893. doi:10.1007/s00066-013-0358-6
- Gerstner, E. R., & Batchelor, T. T. (2010). Imaging and response criteria in gliomas. *Curr Opin Oncol*, *22*(6), 598-603. doi:10.1097/CCO.0b013e32833de96e
- Gerstner, E. R., Sorensen, A. G., Jain, R. K., & Batchelor, T. T. (2008). Advances in neuroimaging techniques for the evaluation of tumor growth, vascular permeability, and angiogenesis in gliomas. *Curr Opin Neurol*, *21*(6), 728-735. doi:10.1097/WCO.0b013e328318402a
- Gerum, S., Heinz, C., Belka, C., Walter, F., Paprottka, P. M., De Toni, E. N., & Roeder, F. (2020). Stereotactic body radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma in a multimodal treatment setting. *Strahlenther Onkol*, *196*(4), 334-348. doi:10.1007/s00066-019-01540-8
- Haie-Meder, C., Potter, R., Van Limbergen, E., Briot, E., De Brabandere, M., Dimopoulos, J., . . . Gynaecological, G. E. C. E. W. G. (2005). Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*, *74*(3), 235-245. doi:10.1016/j.radonc.2004.12.015
- Hayes-Jordan, A., & Andrassy, R. (2009). Rhabdomyosarcoma in children. *Curr Opin Pediatr*, *21*(3), 373-378. doi:10.1097/MOP.0b013e32832b4171
- Heare, T., Hensley, M. A., & Dell'Orfano, S. (2009). Bone tumors: osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Curr Opin Pediatr*, *21*(3), 365-372. doi:10.1097/MOP.0b013e32832b1111
- Herskovic, A., Martz, K., al-Sarraf, M., Leichman, L., Brindle, J., Vaitkevicius, V., . . . Emami, B. (1992). Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*, *326*(24), 1593-1598. doi:10.1056/NEJM199206113262403
- Hurkmans, C. W., Remeijer, P., Lebesque, J. V., & Mijnheer, B. J. (2001). Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. *Radiother Oncol*, *58*(2), 105-120. doi:10.1016/s0167-8140(00)00260-7
- Jaffray, D. A., Siewerdsen, J. H., Wong, J. W., & Martinez, A. A. (2002). Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *53*(5), 1337-1349. doi:10.1016/s0360-3016(02)02884-5
- Jimenez-Jimenez, E., Mateos, P., Aymar, N., Roncero, R., Ortiz, I., Gimenez, M., . . . Sabater, S. (2018). Radiotherapy volume delineation using 18F-FDG-PET/CT modifies gross node volume in patients with oesophageal cancer. *Clin Transl Oncol*, *20*(11), 1460-1466. doi:10.1007/s12094-018-1879-3
- Li, M., Ballhausen, H., Hegemann, N. S., Ganswindt, U., Manapov, F., Tritschler, S., . . . Belka, C. (2015). A comparative assessment of prostate positioning guided by three-dimensional ultrasound and cone beam CT. *Radiat Oncol*, *10*, 82. doi:10.1186/s13014-015-0380-1
- Ling, C. C., Humm, J., Larson, S., Amols, H., Fuks, Z., Leibel, S., & Koutcher, J. A. (2000). Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *47*(3), 551-560. doi:10.1016/s0360-3016(00)00467-3
- Little, D. J., Dong, L., Levy, L. B., Chandra, A., & Kuban, D. A. (2003). Use of portal images and BAT ultrasonography to measure setup error and organ motion for prostate IMRT: implications

- for treatment margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56(5), 1218-1224. doi:10.1016/s0360-3016(03)00290-6
- Machiels, M., Wouterse, S. J., Geijssen, E. D., van Os, R. M., Bennink, R. J., van Laarhoven, H. W., & Hulshof, M. C. (2016). Distribution of lymph node metastases on FDG-PET/CT in inoperable or unresectable oesophageal cancer patients and the impact on target volume definition in radiation therapy. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 60(4), 520-527. doi:10.1111/1754-9485.12474
- Mazeron, R., Fokdal, L. U., Kirchheiner, K., Georg, P., Jastaniyah, N., Segedin, B., . . . group, E. c. (2016). Dose-volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiother Oncol*, 120(3), 412-419. doi:10.1016/j.radonc.2016.06.006
- McBain, C. A., Henry, A. M., Sykes, J., Amer, A., Marchant, T., Moore, C. M., . . . Price, P. (2006). X-ray volumetric imaging in image-guided radiotherapy: the new standard in on-treatment imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64(2), 625-634. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.09.018
- Meyer, W. H., & Spunt, S. L. (2004). Soft tissue sarcomas of childhood. *Cancer Treat Rev*, 30(3), 269-280. doi:10.1016/j.ctrv.2003.11.001
- Meyers, P. A., Schwartz, C. L., Krailo, M., Kleinerman, E. S., Betcher, D., Bernstein, M. L., . . . Grier, H. (2005). Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol*, 23(9), 2004-2011. doi:10.1200/JCO.2005.06.031
- Mohnike, K., Steffen, I. G., Seidensticker, M., Hass, P., Damm, R., Peters, N., . . . Ricke, J. (2019). Radioablation by Image-Guided (HDR) Brachytherapy and Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Phase II Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 42(2), 239-249. doi:10.1007/s00270-018-2127-5
- Moser, T., Habl, G., Uhl, M., Schubert, K., Sroka-Perez, G., Debus, J., . . . Karger, C. P. (2013). Clinical evaluation of a laser surface scanning system in 120 patients for improving daily setup accuracy in fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85(3), 846-853. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.05.026
- Nilsson, G., Skytting, B., Xie, Y., Brodin, B., Perfekt, R., Mandahl, N., . . . Larsson, O. (1999). The SYT-SSX1 variant of synovial sarcoma is associated with a high rate of tumor cell proliferation and poor clinical outcome. *Cancer Res*, 59(13), 3180-3184.
- Niyazi, M., Geisler, J., Siefert, A., Schwarz, S. B., Ganswindt, U., Garny, S., . . . Belka, C. (2011). FET-PET for malignant glioma treatment planning. *Radiother Oncol*, 99(1), 44-48. doi:10.1016/j.radonc.2011.03.001
- Niyazi, M., Landrock, S., Elsner, A., Manapov, F., Hacker, M., Belka, C., & Ganswindt, U. (2013). Automated biological target volume delineation for radiotherapy treatment planning using FDG-PET/CT. *Radiat Oncol*, 8, 180. doi:10.1186/1748-717X-8-180
- Nowee, M. E., Voncken, F. E. M., Kotte, A., Goense, L., van Rossum, P. S. N., van Lier, A., . . . Dutch National Platform for Radiotherapy of Gastrointestinal Tumours, g. (2019). Gross tumour delineation on computed tomography and positron emission tomography-computed tomography in oesophageal cancer: A nationwide study. *Clin Transl Radiat Oncol*, 14, 33-39. doi:10.1016/j.ctro.2018.10.003
- Pallotta, S., Vanzi, E., Simontacchi, G., Marrazzo, L., Ceroti, M., Paiar, F., . . . Bucciolini, M. (2015). Surface imaging, portal imaging, and skin marker set-up vs. CBCT for radiotherapy of the thorax and pelvis. *Strahlenther Onkol*, 191(9), 726-733. doi:10.1007/s00066-015-0861-z
- Potter, R., Haie-Meder, C., Van Limbergen, E., Barillot, I., De Brabandere, M., Dimopoulos, J., . . . Group, G. E. W. (2006). Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol*, 78(1), 67-77. doi:10.1016/j.radonc.2005.11.014



- Potter, R., Tanderup, K., Schmid, M. P., Jurgenliemk-Schulz, I., Haie-Meder, C., Fokdal, L. U., . . . Group, E. C. (2021). MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*, *22*(4), 538-547. doi:10.1016/S1470-2045(20)30753-1
- Potters, L., Gaspar, L. E., Kavanagh, B., Galvin, J. M., Hartford, A. C., Hevezi, J. M., . . . American College of, R. (2010). American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for image-guided radiation therapy (IGRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *76*(2), 319-325. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.041
- Reitz, D., Walter, F., Schonecker, S., Freisleder, P., Pazos, M., Niyazi, M., . . . Corradini, S. (2020). Stability and reproducibility of 6013 deep inspiration breath-holds in left-sided breast cancer. *Radiat Oncol*, *15*(1), 121. doi:10.1186/s13014-020-01572-w
- Ricke, J., & Wust, P. (2011). Computed tomography-guided brachytherapy for liver cancer. *Semin Radiat Oncol*, *21*(4), 287-293. doi:10.1016/j.semradonc.2011.05.005
- Rogowski, P., Rottler, M., Walter, F., Saicic, S., Niyazi, M., Well, J., . . . Corradini, S. (2022). Clinical outcome of combined intracavitary / interstitial brachytherapy using a hybrid applicator in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*, *166*(3), 576-581. doi:10.1016/j.ygyno.2022.06.019
- Schaefer, A., Nestle, U., Kremp, S., Hellwig, D., Grgic, A., Buchholz, H. G., . . . Kirsch, C. M. (2012). Multi-centre calibration of an adaptive thresholding method for PET-based delineation of tumour volumes in radiotherapy planning of lung cancer. *Nuklearmedizin*, *51*(3), 101-110. doi:10.3413/Nukmed-0452-11-12
- Schiepers, C., Chen, W., Cloughesy, T., Dahlbom, M., & Huang, S. C. (2007). 18F-FDOPA kinetics in brain tumors. *J Nucl Med*, *48*(10), 1651-1661. doi:10.2967/jnumed.106.039321
- Schneider, U., Halg, R., & Besserer, J. (2015). Concept for quantifying the dose from image guided radiotherapy. *Radiat Oncol*, *10*, 188. doi:10.1186/s13014-015-0492-7
- Schonecker, S., Heinz, C., Sohn, M., Haimerl, W., Corradini, S., Pazos, M., . . . Scheithauer, H. (2016). Reduction of cardiac and coronary artery doses in irradiation of left-sided breast cancer during inspiration breath hold : A planning study. *Strahlenther Onkol*, *192*(11), 750-758. doi:10.1007/s00066-016-1039-z
- Schonecker, S., Walter, F., Freisleder, P., Marisch, C., Scheithauer, H., Harbeck, N., . . . Belka, C. (2016). Treatment planning and evaluation of gated radiotherapy in left-sided breast cancer patients using the Catalyst(TM)/Sentinel(TM) system for deep inspiration breath-hold (DIBH). *Radiat Oncol*, *11*(1), 143. doi:10.1186/s13014-016-0716-5
- Schreurs, L. M., Busz, D. M., Paardekooper, G. M., Beukema, J. C., Jager, P. L., Van der Jagt, E. J., . . . Langendijk, J. A. (2010). Impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on computed tomography defined target volumes in radiation treatment planning of esophageal cancer: reduction in geographic misses with equal inter-observer variability: PET/CT improves esophageal target definition. *Dis Esophagus*, *23*(6), 493-501. doi:10.1111/j.1442-2050.2009.01044.x
- Schwaab, J., Prall, M., Sarti, C., Kaderka, R., Bert, C., Kurz, C., . . . Jenne, J. (2014). Ultrasound tracking for intra-fractional motion compensation in radiation therapy. *Phys Med*, *30*(5), 578-582. doi:10.1016/j.ejmp.2014.03.003
- Seidensticker, M., Burak, M., Kalinski, T., Garlipp, B., Koelble, K., Wust, P., . . . Ricke, J. (2015). Radiation-induced liver damage: correlation of histopathology with hepatobiliary magnetic resonance imaging, a feasibility study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, *38*(1), 213-221. doi:10.1007/s00270-014-0872-7
- Som, P., Atkins, H. L., Bandoypadhyay, D., Fowler, J. S., MacGregor, R. R., Matsui, K., . . . Zabinski, S. V. (1980). A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med*, *21*(7), 670-675.
- Stieler, F., Wenz, F., Scherrer, D., Bernhardt, M., & Lohr, F. (2012). Clinical evaluation of a commercial surface-imaging system for patient positioning in radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, *188*(12), 1080-1084. doi:10.1007/s00066-012-0244-7

- Stieler, F., Wenz, F., Shi, M., & Lohr, F. (2013). A novel surface imaging system for patient positioning and surveillance during radiotherapy. A phantom study and clinical evaluation. *Strahlenther Onkol*, *189*(11), 938-944. doi:10.1007/s00066-013-0441-z
- Suchorska, B., Albert, N. L., & Tonn, J. C. (2018). Role of amino-tracer PET for decision-making in neuro-oncology. *Curr Opin Neurol*, *31*(6), 720-726. doi:10.1097/WCO.0000000000000616
- Tagliaferri, L., Ciardo, F. G., Fionda, B., Casa, C., A, D. I. S., Lancellotta, V., . . . Valentini, V. (2021). Non-melanoma Skin Cancer Treated by Contact High-dose-rate Radiotherapy (Brachytherapy): A Mono-institutional Series and Literature Review. *In Vivo*, *35*(4), 2313-2319. doi:10.21873/invivo.12505
- Thomas, L., Lapa, C., Bundschuh, R. A., Polat, B., Sonke, J. J., & Guckenberger, M. (2015). Tumour delineation in oesophageal cancer - A prospective study of delineation in PET and CT with and without endoscopically placed clip markers. *Radiother Oncol*, *116*(2), 269-275. doi:10.1016/j.radonc.2015.07.007
- Toya, R., Matsuyama, T., Saito, T., Imuta, M., Shiraishi, S., Fukugawa, Y., . . . Oya, N. (2019). Impact of hybrid FDG-PET/CT on gross tumor volume definition of cervical esophageal cancer: reducing interobserver variation. *J Radiat Res*, *60*(3), 348-352. doi:10.1093/jrr/rrz004
- Tripathi, M., Sharma, R., D'Souza, M., Jaimini, A., Panwar, P., Varshney, R., . . . Mondal, A. (2009). Comparative evaluation of F-18 FDOPA, F-18 FDG, and F-18 FLT-PET/CT for metabolic imaging of low grade gliomas. *Clin Nucl Med*, *34*(12), 878-883. doi:10.1097/RLU.0b013e3181becfe0
- Unterrainer, M., Eze, C., Ilhan, H., Marschner, S., Roengvoraphoj, O., Schmidt-Hegemann, N. S., . . . Belka, C. (2020). Recent advances of PET imaging in clinical radiation oncology. *Radiat Oncol*, *15*(1), 88. doi:10.1186/s13014-020-01519-1
- Vali, F. S., Nagda, S., Hall, W., Sinacore, J., Gao, M., Lee, S. H., . . . Emami, B. (2010). Comparison of standardized uptake value-based positron emission tomography and computed tomography target volumes in esophageal cancer patients undergoing radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *78*(4), 1057-1063. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.022
- van den Heerik, A., Horeweg, N., Creutzberg, C. L., & Nout, R. A. (2022). Vaginal brachytherapy management of stage I and II endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, *32*(3), 304-310. doi:10.1136/ijgc-2021-002493
- van Hagen, P., Hulshof, M. C., van Lanschot, J. J., Steyerberg, E. W., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P., . . . Group, C. (2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*, *366*(22), 2074-2084. doi:10.1056/NEJMoa1112088
- Vogel, A., Cervantes, A., Chau, I., Daniele, B., Llovet, J. M., Meyer, T., . . . Committee, E. G. (2018). Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, *29*(Suppl 4), iv238-iv255. doi:10.1093/annonc/mdy308
- Walter, F., la Fougere, C., Belka, C., & Niyazi, M. (2012). Technical Issues of [(18)F]FET-PET Imaging for Radiation Therapy Planning in Malignant Glioma Patients - A Review. *Front Oncol*, *2*, 130. doi:10.3389/fonc.2012.00130
- Warburg, O., Wind, F., & Negelein, E. (1927). The Metabolism of Tumors in the Body. *J Gen Physiol*, *8*(6), 519-530. doi:10.1085/jgp.8.6.519
- Wikstrom, K., Nilsson, K., Isacson, U., & Ahnesjo, A. (2014). A comparison of patient position displacements from body surface laser scanning and cone beam CT bone registrations for radiotherapy of pelvic targets. *Acta Oncol*, *53*(2), 268-277. doi:10.3109/0284186X.2013.802836
- Wu, A. J., Bosch, W. R., Chang, D. T., Hong, T. S., Jabbour, S. K., Kleinberg, L. R., . . . Goodman, K. A. (2015). Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *92*(4), 911-920. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.03.030
- Yuan, S., Yu, Y., Chao, K. S., Fu, Z., Yin, Y., Liu, T., . . . Yu, J. (2006). Additional value of PET/CT over PET in assessment of locoregional lymph nodes in thoracic esophageal squamous cell cancer. *J Nucl Med*, *47*(8), 1255-1259.

## 6. Verzeichnis der Originalarbeiten

### Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. **Walter F**, Rottler M, Nierer L, Landry G, Well J, Rogowski P, Mohnike K, Seidensticker M, Ricke J, Belka C, Corradini S. Interstitial High-Dose-Rate Brachytherapy of Liver Metastases in Oligometastatic Patients. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec 13;13(24):6250. doi: 10.3390/cancers13246250.PMID: 34944869 Free PMC article
2. Marschner SN, Lombardo E, Minibek L, Holzgreve A, Kaiser L, Albert NL, Kurz C, Riboldi M, Späth R, Baumeister P, Niyazi M, Belka C, Corradini S, Landry G, **Walter F**. Risk Stratification Using 18F-FDG PET/CT and Artificial Neural Networks in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Aug 31;11(9):1581. doi: 10.3390/diagnostics11091581.PMID: 34573924
3. **Walter F**, Fuchs F, Gerum S, Rottler MC, Erdelkamp R, Neumann J, Nierer L, Guba M, De Toni EN, Seidensticker M, Ricke J, Belka C, Corradini S. HDR Brachytherapy and SBRT as Bridging Therapy to Liver Transplantation in HCC Patients: A Single-Center Experience. *Front Oncol*. 2021 Aug 26;11:717792. doi: 10.3389/fonc.2021.717792. eCollection 2021.PMID: 34513694
4. **Walter F**, Nierer L, Rottler M, Duque AS, Weingandt H, Well J, Shpani R, Landry G, Seidensticker M, Streiparth F, Ricke J, Belka C, Corradini S. Comparison of liver exposure in CT-guided high-dose rate (HDR) interstitial brachytherapy versus SBRT in hepatocellular carcinoma *Radiat Oncol* 16, 86 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01812-7>
5. **Walter F**, Jell C, Zollner B, Andrae C, Gerum S, Ilhan H, Belka C, Niyazi M, Roeder F [F18] FDG-PET/CT for manual or semiautomated GTV delineation of the primary tumor for radiation therapy planning in patients with esophageal cancer: is it useful? *Strahlenther Onkol*. 2020 Oct 26. doi: 10.1007/s00066-020-01701-0. Online ahead of print.*Strahlenther Onkol*. 2020. PMID: 33104815
6. Pazos M\*, **Walter F\***, Reitz D, Schönecker S, Konnerth D, Schäfer A, Rottler M, Alongi F, Freislederer P, Niyazi KM, Belka C, Corradini S. Impact of surface-guided positioning on the use of portal imaging and initial setup duration in breast cancer patients In press *Strahlenther Onkol*. 2019 Nov;195(11):964-971. doi: 10.1007/s00066-019-01494-x. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31332457 [IF 2,459]
7. **Walter F**, Maihöfer C, Schüttrumpf L, Well J, Burges A, Ertl-Wagner B, Mahner S, Belka C, Gallwas J, Corradini S. Combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer using the novel hybrid applicator Venezia: Clinical feasibility and initial results. *Brachytherapy*. 2018 Jun 22. pii: S1538-4721(18)30112-0. doi: 10.1016/j.brachy.2018.05.009. PMID: 29941345 [IF 2,03]

8. **Walter F**, Böckle D, Schmidt-Hegemann NS, Köpple R, Gerum S, Boeck S, Angele M, Belka C, Roeder F. Clinical outcome of elderly patients ( $\geq 70$  years) with esophageal cancer undergoing definitive or neoadjuvant radio(chemo)therapy: a retrospective single center analysis. *Radiat Oncol*. 2018 May 16;13(1):93. doi: 10.1186/s13014-018-1044-8. PMID: 29769143 [IF 2,895]
9. **Walter F\***, Freislederer P\*, Belka C, Heinz C, Söhn M, Roeder F. Evaluation of daily patient positioning for radiotherapy with a commercial 3D surface-imaging system (Catalyst™). *Radiat Oncol*. 2016 Nov 24;11(1):154. PMID: 27881158 [IF 2,568]
10. **Walter F**, Cloughesy T, Walter MA, Lai A, Nghiemphu P, Wagle N, Fueger B, Satyamurthy N, Phelps ME, Czernin J. Impact of 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanine PET/CT on managing patients with brain tumors: the referring physician's perspective. *J Nucl Med*. 2012 Mar;53(3):393-8. doi: 10.2967/jnumed.111.095711. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22323780 [IF 5,774]
11. **Walter F**, Czernin J, Hall T, Allen-Auerbach M, Walter MA, Dunkelmann S, Federman N. Is there a need for dedicated bone imaging in addition to 18F-FDG PET/CT imaging in pediatric sarcoma patients? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Mar;34(2):131-6. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182282825. PMID: 22134608 [IF 0,895]
12. **Walter F**, Federman N, Apichairuk W, Nelson S, Phelps ME, Allen-Auerbach M, Walter MA, Czernin J. 18F-fluorodeoxyglucose uptake of bone and soft tissue sarcomas in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Oct;28(7):579-87. doi: 10.3109/08880018.2011.602180. PMID: 21936620 [IF 0,891]

#### Originalarbeiten als Koautorin

13. Rogowski P, Rottler M, **Walter F**, Saicic S, Niyazi M, Well J, Nierer L, Trillsch F, Burges A, Mahner S, Belka C, Corradini S. Clinical outcome of combined intracavitary / interstitial brachytherapy using a hybrid applicator in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2022 Sep;166(3):576-581. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.06.019. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35764443
14. Wang Y, Lombardo E, Avanzo M, Zschaek S, Weingärtner J, Holzgreve A, Albert NL, Marschner S, Fanetti G, Franchin G, Stancanello J, **Walter F**, Corradini S, Niyazi M, Lang J, Belka C, Riboldi M, Kurz C, Landry G. Deep learning based time-to-event analysis with PET, CT and joint PET/CT for head and neck cancer prognosis. *Comput Methods Programs Biomed*.

15. Martin D, Schreckenbach T, Ziegler P, Filmann N, Kalinauskaite G, Tinhofer I, Budach V, Gani C, Zips D, Schimek-Jasch T, Schäfer H, Grosu AL, Thomas E, Krause M, Dapper H, Combs S, Hoffmann C, Stuschke M, **Walter F**, Belka C, Kurth I, Hadiwikarta WW, Baumann M, Rödel C, Fokas E. Evaluation of prognostic factors after primary chemoradiotherapy of anal cancer: A multicenter study of the German Cancer Consortium-Radiation Oncology Group (DKTK-ROG). *Radiother Oncol.* 2022 Feb;167:233-238. doi: 10.1016/j.radonc.2021.12.050. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34999135
16. Hofmaier J, **Walter F**, Hadi I, Rottler M, von Bestenbostel R, Dedes G, Parodi K, Niyazi M, Belka C, Kamp F. Combining inter-observer variability, range and setup uncertainty in a variance-based sensitivity analysis for pro Phys Imaging Radiat Oncol. 2021 Dec 2;20:117-120. doi: 10.1016/j.phro.2021.11.005. eCollection 2021 Oct. PMID: 34917780
17. Duque AS, van Wagenberg T, Seidensticker M, Streitparth F, **Walter F**, Parodi K, Verhaegen F, Ricke J, Belka C, Paiva Fonseca G, Corradini S, Landry G. Validation of the collapsed cone algorithm for HDR liver brachytherapy against Monte Carlo simulations. *Brachytherapy.* 2021 Jul-Aug;20(4):936-947. doi: 10.1016/j.brachy.2021.03.018. Epub 2021 May 15. PMID: 34001415
18. Rogowski P, von Bestenbostel R, **Walter F**, Straub K, Nierer L, Kurz C, Landry G, Reiner M, Auernhammer CJ, Belka C, Niyazi M, Corradini S. Feasibility and Early Clinical Experience of Online Adaptive MR-Guided Radiotherapy of Liver Tumors. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 26;13(7):1523. doi: 10.3390/cancers13071523. *Cancers (Basel).* 2021. PMID: 33810244
19. Nierer L, Walter F, Niyazi M, Shpani R, Landry G, Marschner S, von Bestenbostel R, Dinkel D, Essenbach G, Reiner M, Belka C, Corradini S. Radiotherapy in oncological emergencies: fast-track treatment planning. *Radiat Oncol.* 2020 Sep 10;15(1):215. doi: 10.1186/s13014-020-01657-6 PMID: 32912293
20. Reitz D, **Walter F**, Schönecker S, Freisleder P, Pazos M, Niyazi M, Landry G, Alongi F, Bölke E, Matuschek C, Reiner M, Belka C, Corradini S. Stability and reproducibility of 6013 deep inspiration breath-holds in left-sided breast cancer. *Radiat Oncol.* 2020 May 24;15(1):121. doi: 10.1186/s13014-020-01572-w. *Radiat Oncol.* 2020. PMID: 32448224
21. Gerum S, Heinz C, Belka C, **Walter F**, Paprottka PM, De Toni EN, Roeder F. Stereotactic body radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma in a multimodal treatment setting. *Strahlenther Onkol.* 2020 Apr;196(4):334-348. doi: 10.1007/s00066-019-01540-8. Epub 2019 Nov 15. *Strahlenther Onkol.* 2020. PMID: 31732784

22. Duque AS, Corradini S, Kamp F, Seidensticker M, Streitparth F, Kurz C, **Walter F**, Parodi K, Verhaegen F, Ricke J, Belka C, Fonseca GP, Landry G. The dosimetric impact of replacing the TG-43 algorithm by model based dose calculation for liver brachytherapy. *Radiat Oncol.* 2020 Mar 9;15(1):60. doi: 10.1186/s13014-020-01492-9. *Radiat Oncol.* 2020. PMID: 32151255
23. Hass P, Mohnike K, Kropf S, Brunner TB, Walke M, Albers D, Petersen C, Damm R, **Walter F**, Ricke J, Powerski M, Corradini Comparative analysis between interstitial brachytherapy and stereotactic body irradiation for local ablation in liver malignancies. *Brachytherapy.* 2019 Nov-Dec;18(6):823-828. doi: 10.1016/j.brachy.2019.08.003. Epub 2019 Sep 12. *Brachytherapy.* 2019. PMID: 31522972 [IF 1,853]
24. Gerum S, Heinz C, Belka C, **Walter F**, Paprottka P, De Toni EN, Roeder F. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with hepatocellular carcinoma and oligometastatic liver disease. *Radiat Oncol.* 2018 May 29;13(1):100. doi: 10.1186/s13014-018-1048-4. PMID: 29843752 [IF 2,895]
25. Hegemann NS, Koepple R, **Walter F**, Boeckle D, Fendler WP, Angele MK, Boeck S, Belka C, Roeder F. Neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer : Surgery improves locoregional control while response based on FDG-PET/CT predicts survival. *Strahlenther Onkol.* 2018 May;194(5):435-443. doi: 10.1007/s00066-018-1261-y. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29349603 [IF 2,717]
26. Schönecker S, **Walter F**, Freisleder P, Marisch C, Scheithauer H, Harbeck N, Corradini S, Belka C. Treatment planning and evaluation of gated radiotherapy in left-sided breast cancer patients using the Catalyst<sup>TM</sup>/Sentinel<sup>TM</sup> system for deep inspiration breath-hold (DIBH). *Radiat Oncol.* 2016 Oct 26;11(1):143. PMID: 27784326 [IF 2,568]
27. Heinz C, Reiner M, Belka C, **Walter F**, Söhn M. Technical evaluation of different respiratory monitoring systems used for 4D CT acquisition under free breathing. *J Appl Clin Med Phys.* 2015 Mar 8;16(2):4917. doi: 10.1120/jacmp.v16i2.4917. PMID: 26103168 [IF 1,444]
28. Freisleder P, Reiner M, Hoischen W, Quanz A, Heinz C, **Walter F**, Belka C, Soehn M. Characteristics of gated treatment using an optical surface imaging an gating system on an Elekta linac. *Radiat Oncol.* 2015 Mar 19;10:68. doi: 10.1186/s13014-015-0376-x. PMID: 25881018 [IF 2,466]

29. Benz MR, Herrmann K, **Walter F**, Garon EB, Reckamp KL, Figlin R, Phelps ME, Weber WA, Czernin J, Allen-Auerbach MS. (18)F-FDG PET/CT for monitoring treatment responses to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *J Nucl Med*. 2011 Nov;52(11):1684-1689. doi: 10.2967/jnumed.111.095257. PMID: 22045706 [IF 6,381]

### Übersichtsartikel/Reviews

30. Unterrainer M, Eze C, Ilhan H, Marschner S, Roengvoraphoj O, Schmidt-Hegemann NS, **Walter F**, Kunz WG, Rosenschöld PMA, Jeraj R, Albert NL, Grosu AL, Niyazi M, Bartenstein P, Belka C. Recent advances of PET imaging in clinical radiation oncology. *Radiat Oncol*. 2020 Apr 21;15(1):88. doi: 10.1186/s13014-020-01519-1. PMID: 32317029
31. **Walter F**, la Fougère C, Belka C, Niyazi M. Technical Issues of [(18)F]FET-PET Imaging for Radiation Therapy Planning in Malignant Glioma Patients - A Review. *Front Oncol*. 2012 Oct 4;2:130. doi: 10.3389/fonc.2012.00130. eCollection 2012. No abstract available. PMID: 23061046

### Sonstige Veröffentlichungen

32. Eze C, Schmidt-Hegemann NS, Sawicki LM, **Walter F**, Manapov F. Revisiting the role of dose escalation in esophageal cancer in the era of modern radiation delivery. *J Thorac Dis*. 2020 Apr;12(4):1624-1627. doi: 10.21037/jtd.2020.02.38. PMID: 3239530
33. Luttke M, Späth R, Marschner S, **Walter F** [Induction Chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin followed by Radiochemotherapy in locally advanced Nasopharyngeal Carcinoma [Article in German] *Strahlenther Onkol* 2020 Aug;196(8):740-742. doi: 10.1007/s00066-020-01644-6. PMID: 32524161
34. **Walter F**, Gerum S, Corradini S Aktuelle strahlentherapeutische Therapieoptionen in der Behandlung des Leberzellkarzinoms *Journal Onkologie* 02/2019
35. **Walter F**, Roeder F, Belka C Strahlentherapeutische Konzepte zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms *Journal Onkologie* 12/2018
36. **Walter F**, Hankel V, Flieger M, Ganswindt U Anwendungen von Bildgebungsverfahren in der Strahlentherapie. *Journal Onkologie* 12/2013

## 7. Abdrucke der zugrundeliegenden Originalarbeiten

**Walter F**, Federman N, Apichairuk W, Nelson S, Phelps ME, Allen-Auerbach M, Walter MA, Czernin J. 18F-fluorodeoxyglucose uptake of bone and soft tissue sarcomas in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Oct;28(7):579-87. doi: 10.3109/08880018.2011.602180. PMID: 21936620 [IF 0,891]

**Walter F**, Czernin J, Hall T, Allen-Auerbach M, Walter MA, Dunkelmann S, Federman N. Is there a need for dedicated bone imaging in addition to 18F-FDG PET/CT imaging in pediatric sarcoma patients? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Mar;34(2):131-6. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182282825. PMID: 22134608 [IF 0,895]

**Walter F**, Böckle D, Schmidt-Hegemann NS, Köpple R, Gerum S, Boeck S, Angele M, Belka C, Roeder F. Clinical outcome of elderly patients ( $\geq 70$  years) with esophageal cancer undergoing definitive or neoadjuvant radio(chemo)therapy: a retrospective single center analysis. *Radiat Oncol*. 2018 May 16;13(1):93. doi: 10.1186/s13014-018-1044-8. PMID: 29769143 [IF 2,895]

**Walter F**, Cloughesy T, Walter MA, Lai A, Nghiemphu P, Wagle N, Fueger B, Satyamurthy N, Phelps ME, Czernin J. Impact of 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanine PET/CT on managing patients with brain tumors: the referring physician's perspective. *J Nucl Med*. 2012 Mar;53(3):393-8. doi: 10.2967/jnumed.111.095711. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22323780 [IF 5,774]

**Walter F**, Jell C, Zollner B, Andrae C, Gerum S, Ilhan H, Belka C, Niyazi M, Roeder F [F18] FDG-PET/CT for manual or semiautomated GTV delineation of the primary tumor for radiation therapy planning in patients with esophageal cancer: is it useful? *Strahlenther Onkol*. 2020 Oct 26. doi: 10.1007/s00066-020-01701-0. Online ahead of print. *Strahlenther Onkol*. 2020. PMID: 33104815

**Walter F**, Maihöfer C, Schüttrumpf L, Well J, Burges A, Ertl-Wagner B, Mahner S, Belka C, Gallwas J, Corradini S. Combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer using the novel hybrid applicator Venezia: Clinical feasibility and initial results. *Brachytherapy*. 2018 Jun 22. pii: S1538-4721(18)30112-0. doi: 10.1016/j.brachy.2018.05.009. PMID: 29941345 [IF 2,03]

**Walter F**, Nierer L, Rottler M, Duque AS, Weingandt H, Well J, Shpani R, Landry G, Seidensticker M, Streiparth F, Ricke J, Belka C, Corradini S. Comparison of liver exposure in CT-guided high-dose rate (HDR) interstitial brachytherapy versus SBRT in hepatocellular carcinoma *Radiat Oncol* 16, 86 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01812-7>

**Walter F\***, Freislederer P\*, Belka C, Heinz C, Söhn M, Roeder F. Evaluation of daily patient positioning for radiotherapy with a commercial 3D surface-imaging system (Catalyst™). *Radiat Oncol*. 2016 Nov 24;11(1):154. PMID: 27881158 [IF 2,568]



Pazos M\*, **Walter F\***, Reitz D, Schönecker S, Konnerth D, Schäfer A, Rottler M, Alongi F, Freisleder P, Niyazi KM, Belka C, Corradini S. Impact of surface-guided positioning on the use of portal imaging and initial setup duration in breast cancer patients In press Strahlenther Onkol. 2019 Nov;195(11):964-971. doi: 10.1007/s00066-019-01494-x. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31332457 [IF 2,459]

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich auf meinem bisherigen akademischen Weg begleitet und unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich Prof. Dr. med. C. Belka, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der LMU München für die langjährige Unterstützung meines beruflichen und wissenschaftlichen Werdegangs danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. S. Corradini für die Ermutigungen und Unterstützung auf dem Weg zur Habilitation.

Meiner Familie und C. Dieck möchte ich für die liebevolle Unterstützung auch in schwierigen Zeiten danken!