

Kim Melanie Kraus
Dr. med.

Planbased evaluation of dosimetric effects caused by tissue displacement for carbon ion therapy of anal carcinoma

Fach/Einrichtung: Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Florian Sterzing

Anal carcinoma is a rather uncommon malignancy, however, the number of reported cases is growing. Treatment of anal cancer comprises chemotherapy with or without concomitant radiation therapy or surgery. This work focuses on the improvement of radiotherapy. In more than 80% of the patients, anal cancer is associated with a high-risk Human Papilloma Viruses (HPV) infection. Whereas HPV infection represents a risk factor for the genesis of anal cancer on the one hand, HPV seronegativity in combination with a negative status of cyclin dependent kinase inhibitor 2A (p16INK4a) is related with a worse treatment outcome on the other hand. Therefore, for this group of patients therapy escalating strategies have to be considered to overcome the biologically caused depletion of therapy response.

In this work, this challenge is approached by evaluation of dose escalation applying radiotherapy with carbon ions. The current standard of treatment of anal carcinoma comprises intensity modulated radiotherapy (IMRT) using photons. Compared to photons, carbon ions combine the physical advantage of highly precise dose shaping to the tumor volume while sparing healthy surrounding tissue with a superior biological effectiveness. The increased biological effectiveness is caused by a very dense dose deposition around the end of their path in matter making double strand breaks of the tumor desoxyribonucleid acid (DNA) more likely resulting in an increased probability of tumor cell death.

The question arises, whether carbon ion boost (CIB) therapy can improve the treatment outcome for anal carcinoma patients with a poor therapy response to conventional photon radiotherapy treatment.

In order to provide an answer to this clinical and biological problem, a first step is the evaluation of dosimetric feasibility of CIB therapy for anal cancer patients, which is the purpose of this work. Thereby, a major challenge for fractionated carbon ion therapy is organ motion. The high conformation of dose to the tumor volume relies on the knowledge of the precise anatomical situation during irradiation. Especially the abdominal and pelvic region are prone to large tissue displacements mainly caused by variable bladder and rectum fillings. To study the influence of motion on the radiotherapeutical dose distribution, information of the anatomy in the moment of treatment is required. In the context of magnetic resonance (MR) imaging guided radiotherapy research at the German Cancer Research Center, MR images (MRIs) of anal cancer patients are acquired that are used for these investigations. One focus of this superordinate study is the evaluation of strategies for adaptive radiotherapy using MRIs to correct for dosimetric misalignment without the necessity of additional dose delivery for imaging. This work comprises the evaluation of intrafractional changes of the dose distribution for CIB therapy and the development of a procedure for treatment plan adaptation using MR imaging data. Therefore, this work is organized in three parts:

1. Development of a software tool for dose accumulation and adaptive radiotherapy using MR imaging.
2. Evaluation of motion caused dose effects of CIB therapy for anal carcinoma.
3. Demonstration of the potential for adaptive radiotherapy using the here developed software tool.

First, a software tool has been developed which generates computed tomography (CT) data based

on MR data and image registration and provides the potential of treatment plan adaptation. MR data cannot directly be used for physical dose calculation, therefore CT data providing electron densities are generated. The fractional CT data is used for re-calculation of the planned fractional irradiation dose and subsequent dose accumulation over the course of treatment fractions.

Based on the accumulated dose the impact of different beam directions for CIB therapy was studied. For this purpose, several CIB treatment plans were derived. Summarizing the results, I found that a treatment plan using two beams from postero-lateral directions (120° , 240°) represents a good compromise between sparing of healthy surrounding tissue and target coverage. This beam configuration showed to be neither an optimal nor a worse case and thus is suitable for dosimetric evaluations without over- or underestimating the dosimetric effects. The major focus of this work, however, is answering the question "Does carbon ion boost therapy lead to clinically desirable dose distributions for anal cancer patients?".

For this purpose, the dose for a fractionated sequential CIB is derived and added to the accumulated photon dose delivered by standard IMRT. The dose is accumulated over all treatment fractions using the software tool described above and is then compared to the accumulated dose delivered by standard treatment using a simultaneously integrated photon boost and IMRT. In summary, I found very similar results for dose coverage of target structures and doses to surrounding healthy tissue for both methods. No clinically relevant difference between the standard treatment and the CIB therapy were found. However, when comparing the accumulated dose to a statically, meaning without taking motion into account, simulated dose distribution, the largest deviation of the dose distributions was noticed for the patient, who showed the largest extent of interfractional tissue motion. This was found mainly to be caused by massively varying bladder volumes. Clearly, some of the detrimental effects caused by interfractional tissue displacement are averaged out by fractionation and partially compensated by additional photon irradiation. Answering the above mentioned question, altogether, these findings indicate that treatment with a sequential CIB is feasible with regard to dose distribution.

Based on the accumulated dose after each treatment fraction, dosimetric misalignment can be detected and corrected in the course of fractionated treatment. In this work, I demonstrated the potential of treatment plan adaptation using the developed software for CIB irradiation and for simultaneous photon boost IMRT. For CIB treatment, the treatment plan was adapted to the current anatomical situations in two different fractions separately. For both scenarios an improvement of the dose distributions could be noted. However, the influence of replanning is strongly dependent on the tissue motion. For photon IMRT noticeable dose reduction could be observed for doses to surrounding organs, resulting in better sparing of healthy tissue using replanning. Thus, reduced side effects can be expected.

In a nutshell, the results obtained in this work manifest promising potential for the feasibility of carbon ion boost therapy for anal carcinoma. A software tool for adaptive radiotherapy has been developed and provided interesting applications for improvement of radiotherapy treatment plan quality in the course of irradiation.

Das Analkarzinom ist eine eher wenig verbreitete Erkrankung, jedoch zeigt sich eine zunehmende Inzidenz in den letzten Jahren. Die Behandlung des Analkarzinoms umfasst Radiochemotherapie, alleinige Chemotherapie oder operative Maßnahmen. Diese Arbeit richtet sich auf die Verbesserung der strahlentherapeutischen Behandlung. Für über 80% der Analkarzinompatienten liegt eine Assoziation mit einer Infektion durch Hoch-Risiko Humane Papillomviren (HPV) vor. Somit stellt eine HPV-Infektion ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Analkarzinoms dar, andererseits geht HPV-Seronegativität sowie ein negativer Status des Cyclin-abhängigen Kinase-Inhibitors 2A (p16INK4a) mit einem schlechteren Behandlungsergebnis einher. Deshalb sind Überlegungen über Dosisescalationsstrategien für diese Patienten sinnvoll, um die biologisch verursacht schlechteren Therapieergebnisse zu verbessern.

In dieser Arbeit wird sich diesem Problem genähert durch Evaluation der Dosisescalation mittels Bestrahlung mit Kohlenstoffionen. Der derzeitige Standard für die Behandlung des Analkarzinoms umfasst intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) mit Photonen. Im Vergleich zu Photonen vereinen Kohlenstoffionen das Potential zur hoch präzisen Dosisanpassung an den Tumor sowie eine überlegene biologische Wirksamkeit. Diese ist in einer sehr dichten Dosisdeposition am Ende ihres Durchgangspfades im Gewebe begründet. Diese erhöht die Wahrscheinlichkeit von Doppelstrangbrüchen in der Tumor Desoxyribonukleinsäure (DNS) und daraus resultierenden Zelltod.

Daraus ergibt sich die Frage, ob eine Dosisescalationstherapie mit Kohlenstoffionen das Behandlungsergebnis von Analkarzinompatienten mit reduziertem Therapieansprechverhalten bei Photonentherapie verbessern kann.

Um eine Antwort auf dieses klinische und biologische Problem zu liefern, wird in dieser Arbeit zunächst evaluiert, ob eine Dosisescalationstherapie mit Kohlenstoffionen aus strahlendosimetrischer Sicht durchführbar ist. Dabei stellen Organbewegungen eine große Herausforderung dar. Die hohe Konformation der Dosis an das Tumolvolumen setzt eine genaue Kenntnis über die anatomische Situation während der Therapie voraus. Besonders im hier relevanten Abdomen- und Beckenbereich treten durch unterschiedliche Füllungen von Blase und Rektum Gewebeverschiebungen auf. Um den Einfluss von Bewegung auf die Strahlendosis zu ermitteln, bedarf es der Kenntnis der anatomischen Situation am Behandlungstag. Im Rahmen der Forschung über Magnetresonanz geführte Strahlentherapie am Deutschen Krebsforschungszentrum, werden Magnetresonanztomographien (MRT) von Analkarzinompatienten aufgenommen und für diese Untersuchungen verwendet. Ein Fokus dieser übergeordneten Studie ist die Evaluation von adaptiven Strahlentherapiestrategien zur Korrektur von Fehlanpassungen der Dosis ohne die Notwendigkeit von zusätzlicher Strahlendosis zwecks Bildgebung. Diese Arbeit beinhaltet sowohl die Evaluation von interfraktionellen Änderungen der Dosisverteilung für Kohlenstofftherapie also auch die Entwicklung einer Prozedur zur Bestrahlungsplananpassung basierend auf MRT Daten. Folglich ist die Arbeit in drei Teile gegliedert:

1. Entwicklung eines Softwareinstrumentes zur Dosisakkumulation und Durchführung von adaptiver Strahlentherapie basierend auf MRT Daten.
2. Evaluation der bewegungsinduzierten Effekte von Kohlenstofftherapie auf die Strahlendosis für Analkarzinompatienten.
3. Demonstration des Potentials für adaptive Strahlentherapie mithilfe der entwickelten Software.

Zuerst wurde ein Softwarealgorithmus entwickelt, um Computertomographie (CT) Daten zu erzeugen basierend auf MRT Daten und Bildregistrierung, wodurch auch die Möglichkeit zur interfraktionellen Planadaptation besteht. MRT Daten können nicht direkt zur Dosisberechnung verwendet werden. Deshalb müssen zunächst CTs, die die notwendigen

Elektronendichten liefern, generiert werden. Diese werden dann zur Nachberechnung der fraktionellen Behandlungsdosis und anschließender Dosisakkumulation über alle Behandlungsfractionen benutzt.

Basierend auf der akkumulierten Dosis wurde dann der Einfluss der Einstrahlrichtung für Kohlenstofftherapie erforscht. Zu diesem Zweck wurden mehrere Kohlenstoffbestrahlungspläne berechnet. Zusammenfassend habe ich herausgefunden, dass ein Behandlungsplan mit zwei posterolateralen Einstrahlrichtungen (120° , 240°) einen guten Kompromiss darstellt zwischen Aussparung von gesundem umgebenden Gewebe und Dosisabdeckung des Zielvolumens. Diese Strahlenkonfiguration stellte sich somit als geeignet für weiterführende Evaluationen heraus ohne die dosimetrischen Effekte zu über- oder unterschätzen.

Das Hauptziel der Arbeit bleibt aber die Beantwortung der Frage "Führt eine Dosisescalationstherapie des Analkarzinoms mit Kohlenstoffionen zu klinisch wünschenswerten Dosisverteilungen?".

Zu diesem Zweck wird die Dosis für eine fraktionierte sequentiell verabreichte Dosisescalationstherapie mittels Kohlenstoffionen berechnet und zur akkumulierten Photonendosis, appliziert mittels IMRT, addiert. Die Dosis wird dann mittels der oben genannten Software über alle Behandlungsfractionen akkumuliert und mit der akkumulierten Dosis für eine Standard IMRT Photonenbehandlung mit simultan integrierter Photonendosisescalation verglichen. Zusammenfassend habe ich für beide Behandlungsstrategien sehr ähnliche Ergebnisse für die Zielvolumenabdeckung und Dosen für das umgebende Gewebe gefunden. Es wurden keine klinisch relevanten Nachteile zwischen der Bestrahlung durch Dosisescalation mit Kohlenstoffionen und der Standardbehandlung gefunden. Wenn man die akkumulierte Dosis mit dem Ergebnis einer statischen Dosisberechnung vergleicht, ergeben sich die größten Dosisabweichungen für den Patienten, bei dem auch die stärkste Gewebewegung gefunden wurde. Diese wurde hauptsächlich durch massiv veränderliche Blasenfüllungen verursacht. Sicherlich werden einige der nachteiligen Effekte durch die Fraktionierung ausgeglichen und teilweise kompensiert durch die zusätzlich stattfindende Photonentherapie. Um die oben genannte Frage zu beantworten, kann man sagen, dass die hier gefundenen Ergebnisse darauf hindeuten, dass eine Behandlung mit einer sequentiellen Dosissteigerung mittels Kohlenstoffionen im Hinblick auf die Dosisverteilungen durchführbar ist.

Basierend auf der akkumulierten Dosis nach jeder Fraktion kann eine Fehldosierung während der Behandlung detektiert werden. In dieser Arbeit demonstriere ich das Potential von Bestrahlungsplanadaptation unter Benutzung der entwickelten Software für Bestrahlungen mit Kohlenstoffionen und Photonen. Für die Kohlenstoffbestrahlung wurde die Dosis an die aktuelle anatomische Situation in jeweils zwei unterschiedlichen Fraktionen angepasst. Für beide Szenarien konnte eine Verbesserung der Dosisverteilung im Zielvolumen festgestellt werden. Allerdings ist der Einfluss der Re-Planung deutlich abhängig von Organbewegungen. Für Photonen IMRT konnte eine merkliche Dosisreduktion für die umliegenden Organe festgestellt werden, was zu reduzierter Gewebetoxizität führen kann.

Auf den Punkt gebracht offenbaren die Ergebnisse dieser Arbeit ein vielversprechendes Potential für die Durchführbarkeit einer Dosisescalationstherapie mit Kohlenstoffionen bei Analkarzinomen. Ein Softwarealgorithmus zur Simulation von adaptiver Strahlentherapie wurde entwickelt und zeigte bereits interessante Anwendungen für die Verbesserung der strahlentherapeutischen Behandlungspläne unter laufender Therapie.