

- Muster Zusammenfassung -

Laura Marie Hélène, Ghesquière-Diérickx
Dr. sc. hum.

Carbon-ion radiotherapy monitoring in depth using secondary ion tracking

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Prof. Dr. Oliver Jäkel

Die Vorteile der Kohlenstoffionentherapie implizieren eine erhöhte Empfindlichkeit der Dosisverteilung im Patienten gegenüber jeglichen Veränderungen der Patientengeometrie, wie z. B. Interne anatomische Veränderungen oder Fehler in der Patientenpositionierung. Dies kann zu einer Verschlechterung der Dosisverteilung im Patienten führen. Methoden zur Überwachung der Dosisverteilung im Patienten für die Strahlentherapie mit Kohlenstoffionen sind daher von großer Bedeutung, um eine mögliche Unter- oder Überdosierung im Patienten früh zu erkennen und ggf. die Sicherheitssäume um das Tumervolumen zu reduzieren und damit die abgegebene Dosis im gesunden Gewebe zu verringern. Bislang wurden mehrere nicht-invasive *in-vivo* Überwachungsmethoden für die Ionenstrahltherapie entwickelt. Diese basieren größtenteils auf der Detektion verschiedener Arten von Sekundärstrahlung, wie Annihilationsphotonen von β^+ -Emittern, prompte Gammastrahlung oder prompte geladene Kernfragmente, die während der Behandlung von einem Patienten emittiert werden. Diese Sekundärstrahlungen sind das Ergebnis von Kernwechselwirkungen des primären Behandlungsstrahls mit dem bestrahlten Gewebe. Sie tragen potenziell wertvolle Informationen über die Reichweite, Position oder Intensität des primären Behandlungsstrahls im Patienten. Bislang hat jedoch keine der Überwachungsmethoden eine ausreichende Reife für eine breite Anwendung in der klinischen Routine erreicht.

Ziel dieser Arbeit war es, Methoden zur Detektion und Lokalisierung von therapielevanten Geometrievariationen von 2 mm (wasseräquivalenter Dicke) im Kopf des Patienten zu entwickeln. Solche Variationen, die mögliche interfraktionelle Veränderungen an der Oberfläche oder im Inneren des Kopfes darstellen, wurden anhand von Kopfmodellen untersucht. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen, die sich auf einzelne stationäre Stiftstrahlen konzentrierten, wurden in dieser Arbeit ganze Behandlungspläne berücksichtigt, die aus tausenden von einzelnen Stiftstrahlen mit geringer Primärionenanzahl zusammengesetzt sind und unter klinikähnlichen Bedingungen in Bezug auf Dosis, Dosisleistung und Tumervolumen appliziert wurden.

Methoden zur Detektion und Verfolgung von geladenen sekundären Kernfragmenten (Sekundär-Ionen) wurden entwickelt, die während der Bestrahlung mit Kohlenstoffionen vom Patienten emittiert werden. Darauf aufbauend wurden Methoden zur Analyse und Interpretation der gemessenen Sekundärionenbahnen (*Tracks*) entwickelt. Die entwickelten Detektionsmethoden nutzen die Möglichkeiten eines neuartigen *Mini-Trackers*, der auf der am CERN entwickelten Timepix3-Technologie basiert und hinter dem Patienten positioniert wurde. Die totzeitfreie Datenerfassung ermöglicht eine lückenlose Aufzeichnung aller auftretenden Sekundärionenbahnen. Darüber hinaus ermöglicht sie eine Synchronisation der Daten mit dem Strahlenapplikations- und Überwachungssystem und damit die Zuordnung jedes gemessenen Sekundärions zu seinem jeweiligen Stiftstrahl, was neue Forschungsmöglichkeiten eröffnet.

Die Experimente wurden am Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT) durchgeführt und haben die klinischen Bedingungen widerspiegelt. Es wurden Einzelfelder von Kohlenstoffionen-Behandlungsplänen mit einer Fraktionsdosis von 3 Gy (RBW) verwendet, um Behandlungen von sphärischen Tumervolumina in den verwendeten Kopfmodellen zu simulieren. Es wurden zwei Arten von Kopfmodellen verwendet: ein homogener

Kunststoffzylinder aus PMMA und ein anthropomorphes Kopfphantom, das aus echten Knochen und gewebeäquivalenten Materialien besteht. Die während der Bestrahlung aus den Kopfmodellen austretenden Sekundärionen wurden mit einem *Mini-Tracker* detektiert, der aus zwei kleinen (2 cm²) parallelen Timepix3-Detektoren bestand, die in einem bestimmten Winkel zur Strahlachse hinter dem Kopf platziert wurden. Interfraktionelle Änderungen wurden durch Hinzufügen oder Entfernen von 2-mm-dicken Platten modelliert, die vor oder innerhalb der bestrahlten Kopfmodelle positioniert wurden.

Im Rahmen der Arbeit konnte gezeigt werden, dass die entwickelte Methode zur Analyse der gemessenen Bahnverteilungen unter Berücksichtigung der tatsächlichen zeitabhängigen Position des Stiftstrahls die gemessene Position des Sekundärionenursprungs im Kopfmodell deutlich besser approximiert als die bisher entwickelten Methoden. Mit dieser Methode konnten selbst für das anthropomorphe Kopfphantom Oberflächenveränderungen bis zu 1 mm nachgewiesen werden. Veränderungen innerhalb des Phantoms von 2 mm Dicke, die sich über die gesamte laterale Tumorausdehnung erstrecken (breite Veränderungen), wurden für alle untersuchten Positionen zwischen dem Dosisplateau und dem distalen Ende des Tumors nachgewiesen. Die Signifikanz lag bei mindestens 3 Standardabweichungen für einen einzelnen *Mini-Tracker* und bei mindestens 17 Standardabweichungen bei Verwendung von 8 *Mini-Trackern*, wie es für die Zukunft vorgesehen ist. Eine Lokalisierung aller untersuchten Veränderungen wurde innerhalb von 5 mm gegenüber ihrer tatsächlichen Positionen erreicht. Dies ist ausreichend, um den Ärzten Informationen über den Teil der Dosisverteilung zu geben, der von den Änderungen betroffen ist. Die Erkennung von 2-mm-dicken Veränderungen, die nur einen Teil des Tumors betreffen (schmale Veränderungen), erforderte die Entwicklung einer neuen Methode, die auf den zusätzlichen Informationen über die lateralen Stiftstrahlpositionen basiert. Mit dieser Technik konnten interne Veränderungen von 2 mm Dicker mit einem Durchmesser von nur 10 mm, die vor dem Tumor platziert wurden, mit einer Signifikanz von fast 2 Standardabweichungen nachgewiesen werden. Diese Technik macht unsere Überwachungsmethode empfindlich für die laterale Position der Kavität und macht sie somit dreidimensional. Es wurde festgestellt, dass die Positionen des *Mini-Trackers*, die einen kleineren Winkel zur Strahlachse haben, aufgrund der größeren Anzahl an *Tracks* eine höhere Detektionseffizienz bieten, aber auch zu größeren geometrischen Unsicherheiten und geringeren Lokalisierungsgenauigkeiten führen. Bei größeren Winkeln wurde festgestellt, dass die Genauigkeit der Lokalisierung der anatomischen Veränderungen besser ist. Für zukünftige Messungen werden Detektionssysteme, die mehrere Winkel abdecken, empfohlen, um sowohl die Detektionseffizienz als auch die Lokalisierungsgenauigkeit zu maximieren. Schließlich wurde die Anwendbarkeit der Überwachung in einer realen Patientenbehandlung mit Kohlenstoffionen durch den Entwurf eines patientenfreundlichen Messsystems demonstriert, das sich als sicher einsetzbar in der klinischen Umgebung erwies. Nach Untersuchung des Einflusses des entwickelten Systems auf die Strahlapplikation und nach Erfüllung aller klinischen und sicherheitstechnischen Anforderungen wurde die Integration dieses Systems in den klinischen Arbeitsablauf der HIT-Einrichtung erzielt. Mit diesem Detektionssystem wurde eine erste Messung einer Bestrahlungsfraction eines realen Patienten durchgeführt. Die Menge der gemessenen Teilchenbahnen war ausreichend, um ein Sekundärionen-Emissionsprofil entlang der Strahlachse innerhalb des Patientenkopfes zu bestimmen. Außerdem wurde eine Differenzierung zwischen Stiftstrahlen mit einem Reichweiteunterschied von 1 cm demonstriert.

Zusammenfassend wird in dieser Arbeit eine neuartige Methode zur Überwachung der externen und internen Geometrieänderungen des Patientenkopfes bei der Kohlenstoffionen-Behandlung auf der Basis der Sekundärionendetektion vorgestellt, die es ermöglicht, Veränderungen bis hinab zu den klinisch gewünschten 2 mm zu erkennen. Das entworfene Überwachungssystem hat sich als gut integrierbar in einen klinischen Arbeitsablauf erwiesen. Somit ebnet die vorgestellte Arbeit den Weg zur Überwachung von interfraktionellen

Veränderungen der Kohlenstoffionentherapie in der Tiefe und bildet die Grundlage für die kommende klinische Studie am HIT.