

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Professor Dr. med. Frank A. Giordano)

Bestimmung der Genauigkeit von Ultraschall-basierter Repositionierung
und Vergleich von Ultraschall- und Körperoberflächen-Monitoring mit
Projektionen des Cone Beam-CT während Leber-SBRT in Atemanhalt

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

vorgelegt von
Lara Solveigh Streb

aus
Breisach am Rhein

2023

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

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN	7
2.1 Primäre und sekundäre Leber- und Oberbauchtumore	7
2.1.1 Lebereigene Tumore: Hepatozelluläre und Cholangiozelluläre Karzinome	7
2.2 Oligometastasierung	7
2.3 Therapieoptionen bei Lebermetastasen und lebereigenen Tumoren	8
2.3.1 Resektion.....	8
2.3.2 Systemtherapie.....	9
2.3.3 Weitere invasive Therapieoptionen	10
2.3.4 Stereotaktische Bestrahlung.....	11
2.4 Physikalische und technische Grundlagen der Strahlentherapie	12
2.5 Strahlenbiologische Grundlagen	14
2.6 Bestrahlungstechniken	15
2.7 Grundsätze der Bestrahlungsplanung	17
2.7.1 Bestrahlungsplanung am Beispiel von Leberläsionen.....	19
2.7.2 Bestrahlungapplikation (FFF, Fraktionierung)	21
2.8 Nebenwirkungen und Bestrahlungsfolgen der externen Radiotherapie	22
2.9 Bestrahlung bei atemabhängiger Tumorbewegung	23
2.9.1 Atembeweglichkeit von (Oberbauch-)Organen	23
2.9.2 Aktives Bewegungsmanagement – Gating & Tracking	24
2.10 Tägliche Patientenpositionierung	33
3 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	34
3.1 Patientenkollektiv	34
3.1.1 Zusätzliche Patienten für die Analyse der ultraschall-basierten täglichen Repositionierung	35
3.2 Intrafraktionelles Monitoring	35
3.2.1 4D Ultraschall-Monitoring mit Clarity Anticosti	35
3.2.2 Körperoberflächen-Scanner Catalyst	37
3.3 Bestrahlungsplanung	39
3.4 Bestrahlungsaufbau und -ablauf	42
3.4.1 Tägliche Patienten-Repositionierung.....	42
3.4.2 Tägliche Akquirierung von Ultraschall- und Körperoberflächendaten	44
3.5 Datenverarbeitung	45
3.5.1 Ultraschall-Daten	45
3.5.2 Körperoberflächen-Scanner-Daten.....	46
3.5.3 Detektion der Zwerchfellkuppel im Cone-Beam-CT	47
3.5.4 Anpassung der Datensätze	52

3.6	Statistische Auswertung	55
3.6.1	Tägliche Ultraschall-basierte Patienten-Repositionierung	56
3.6.2	Restbewegung während DIBH	56
3.6.3	Übereinstimmungsanalysen	57
3.7	Graphische Darstellung und Analyse	58
4	ERGEBNISSE	59
4.1	Durchführbarkeit von SBRT in DIBH mit Clarity Anticosti und Catalyst	59
4.1.1	DIBH mit ABC	60
4.2	Genauigkeit der täglichen ultraschall-basierten Repositionierung	60
4.3	Auswertung der Bestrahlungsfractionen	63
4.4	Vergleich von Ultraschall-, Catalyst- und CBCT-Daten	64
4.4.1	Restbewegungen	65
4.4.2	Statistische Analyse	73
5	DISKUSSION	80
5.1	Tägliche Ultraschall-basierte Patientenpositionierung	80
5.2	Intrafraktionelles Monitoring während Leber-SBRT	81
5.2.1	Detektierte Restbewegungen	83
5.2.2	Externe Bewegung als Surrogat für interne Organdeviationen?	84
5.2.3	Einfluss von Messfehlern auf die Ergebnisse	86
5.2.4	Patientenspezifische Unterschiede	87
5.3	Limitationen	89
5.4	Ausblick	89
6	ZUSAMMENFASSUNG	91
7	LITERATURVERZEICHNIS	92
7.1	Publikationsverzeichnis	92
7.2	Eigene Publikationen	106
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	107
9	TABELLENVERZEICHNIS	110
10	TABELLARISCHER ANHANG	112
11	LEBENS LAUF	121
12	DANKSAGUNG	122

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAPM	American Association of Physicists in Medicine
Abb.	Abbildung
ABC	Active Breathing Control / Active Breathing Coordinator
AP	anterior-posterior
BB	Ball-Bearing (Phantom)
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BH	Breath hold
CBCT	Cone-Beam Computertomographie
CC	craniocaudal
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
DD	Diaphragm dome = Zwerchfellkuppel
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DFS	Disease-free survival (krankheitsfreies Überleben)
DIBH	Deep Inspiration Breath Hold
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
D _{max}	Maximale Organdosis
D _{mean}	Mittlere Dosis
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
DWI	Diffusion-weighted imaging
FFF	flattening filter free
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular cancer)
i.v.	intravenös
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy
IMAT	Intensity-Modulated Arc Therapy
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy (IntensitätsModulierte RT)
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
ITV	Internal Target Volume
IV	Irradiated Volume
KI	Konfidenzintervall
kV	Kilovolt
LC	Local control (lokale Tumorkontrolle)
Linac	Linear Accelerator (Linearbeschleuniger)
LR	links-rechts
MLC	Multileaf-Kollimatoren / multileaf collimator
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
MW	Mittelwert
MWA	MikroWellenAblation / MikroWave Ablation
o. g.	oben genannte/r/s
OAR	Organ at Risk (Risikoorgane)
OS	Overall survival

PCC	Pearson Correlation Coefficient
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression-free survival
PTV	Planning Target Volume
RFA	RadioFrequenzAblation / RadioFrequency Ablation
RILD	Radiation Induced Liver Disease
RT	Radiotherapie
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SD	Standardabweichung
SGRT	Surface Guided Radiation Therapy (Oberflächen-geführte RT)
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TV	Treated Volume
US	Ultraschall
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy

1 EINLEITUNG

Bereits vor über 100 Jahren, kurz nach der Entdeckung der Röntgenstrahlung durch Wilhelm Conrad Röntgen (1895), wurde auch die biologische Wirkung dieser ionisierenden Strahlung u.a. durch Leopold Freund beschrieben.¹ Robert Kienböck gelang Anfang des 20. Jahrhunderts die maßgebliche Entdeckung der Dosisabhängigkeit der Strahlenwirkung, auf welcher die heutige moderne Strahlentherapie noch immer basiert. Nach der anfänglichen Euphorie über die therapeutische nutzbare Strahlenwirkung rückten jedoch auch immer mehr die Nebenwirkungen der Strahlentherapie in den Vordergrund, welche noch heute limitierend in der Therapie sind und eine möglichst präzise Applikation der Strahlenbehandlung erfordern. Über das letzte Jahrhundert gab es enorme Fortschritte in diesem Feld, welche die heutige Radioonkologie zu einem etablierten Pfeiler in der Krebstherapie machten.² Durch Hochpräzisionsstrahlentherapie bzw. stereotaktische Strahlentherapie ist es mittlerweile möglich, trotz hoher Dosen, Krebs nebenwirkungsarm, aber effektiv zu behandeln.

Krebs stellt weltweit ein relevantes Gesundheitsproblem dar; in 112 von 183 Ländern sind Krebserkrankungen bei unter-70-Jährigen die häufigste oder zweithäufigste (darunter in Deutschland und den Vereinigten Staaten) Todesursache.³ Nach Lungen- und kolorektalen Karzinomen sind Leberkarzinome die dritthäufigste Krebs-Todesursache. Dabei sind 90 % der Todesfälle durch Krebs auf ein metastatisches Leiden zurückzuführen.⁴ 35 - 55 % der Patient*innen mit kolorektalen Karzinomen entwickeln Lebermetastasen und die chirurgische Resektion ist dabei die Therapie der Wahl zum Erzielen eines Langzeitüberlebens.⁵ Jedoch ist nur bei 10-20 % dieser Patient*innen überhaupt eine chirurgische Resektion möglich.⁶ Die 5-Jahres Überlebensrate nach Resektion wird mit ca. 40 % angegeben⁷, dies häufig nach Kombination mit einer Systemtherapie.⁸ In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde 1990 das mittlere Überleben bei unbehandelten kolorektalen Lebermetastasen mit 6,9 Monaten angegeben.⁹ Bei primär nicht resektablen Lebermetastasen kann ein Downsizing durch eine präoperative Chemotherapie versucht werden, um den Tumor sekundär resektabel zu machen.^{10, 11} Für Patient*innen mit weiterhin nicht resektablen Metastasen bzw. nicht resektablen lebereigenen Tumoren (HCC, Hepatozelluläres Karzinom) existieren heutzutage jedoch weitere Möglichkeiten einer (kurativen) Therapie, wie TACE (TransArterielle ChemoEmbolisierung), RFA

(RadioFrequenzAblation), MWA (MikroWellenAblation)¹² oder SBRT (stereotaktische Strahlentherapie, Stereotactic Body Radiotherapy). Insbesondere bei Patient*innen in einem oligometastasierten Stadium kann hierdurch selbst bei nicht resektablen Lebermetastasen durch ablativem Therapieverfahren, wie unter anderem der Strahlentherapie, eine Kuration erzielt werden.¹³ Das Konzept der Oligometastasierung wurde 1995 durch Hellman und Weichselbaum vorgestellt und beschreibt ein Stadium zwischen singulärer und disseminierter Metastasierung mit einer limitierten Anzahl an Metastasen.¹⁴ Dieses Konzept trug maßgeblich zu den heutigen Therapiekonzepten bei metastasiertem Tumorleiden bei. In den letzten 2-3 Jahrzehnten etablierten sich besonders die RFA und SBRT als lokal-ablativem Techniken in der Behandlung von hepatisch oligometastasierten Patient*innen mit nicht resektablen Metastasen.¹⁵ Bei beiden Methoden wurden bereits Therapiesicherheit und eine hervorragende lokale Tumorkontrolle belegt, insbesondere mit höheren Strahlendosen im Rahmen der SBRT.¹⁵⁻²⁰ Durch die Etablierung von fortschrittlichen Bestrahlungstechniken wie IMRT/VMAT (IntensitätsModulierte RadioTherapie, Volumetric Modulated Arc Therapy), bildgeführter Radiotherapie (IGRT, Image-Guided Radiation Therapy) bzw. oberflächengeführter Radiotherapie (SGRT, Surface Guided RT) und SBRT ist es mittlerweile möglich solche hohen Strahlendosen sicher zu applizieren. Essenziell ist dabei die hohe Präzision dieser Strahlenapplikation und die optimale Schonung des umliegenden Normalgewebes, um schwere Nebenwirkungen bzw. Strahlenschäden zu vermeiden. Insbesondere in der Vergangenheit war bei der Bestrahlung im Bereich der Leber mit hohen Dosen die RILD (Radiation Induced Liver Disease) eine gefürchtete und daher therapielimitierende Nebenwirkung.²¹

Während der stereotaktischen Bestrahlung von Hirnmetastasen lässt sich durch Immobilisierung mit Rahmen oder Masken eine Präzision der Strahlenapplikation von <1 mm erzielen, was ermöglicht, in nur einer Sitzung sehr hohe Strahlendosen mit Systemen wie dem Cyberknife oder dem Gamma Knife zu applizieren²²⁻²⁵; dies wird als Radiochirurgie bezeichnet. Bei extrakraniellen Bestrahlungszielen wie der Lunge, der Brust oder Oberbauchorganen wie der Leber ist eine solche Immobilisierung aufgrund der atemabhängigen Bewegungen dieser Organe deutlich schwieriger, was unter anderem im Vergleich zur zerebralen Radiochirurgie in einer geringeren Präzision resultiert und daher größere Sicherheitssäume verlangt. Dadurch entsteht gleichzeitig eine höhere Strahlenbelastung des umliegenden Gewebes, was unter

anderem zu oben genannter RILD führen kann. Daher sind Strategien zum Management dieser respirationsabhängigen Tumorbewegungen unausweichlich, um auch bei extrakraniellen Zielen eine Hochpräzisionsstrahlentherapie zu ermöglichen.²⁶ Mögliche Strategien umfassen unter anderem die Anpassung der Sicherheitssäume entsprechend der respiratorischen Bewegung (ITV (internal-target-volume)-Konzept), respiratorisches Gating und Tumor-Tracking.^{27, 28} Eine Möglichkeit besteht darin, die Bestrahlungsplanung, wie auch die Bestrahlung selbst, in wiederholtem Atemanhalt durchzuführen. Dies kann unter anderem als freiwilliger Atemanhalt (voluntary breath hold)²⁹ oder auch computergestützt als tiefer inspiratorischer Atemanhalt (DIBH, Deep Inspiration Breath Hold) durchgeführt werden.³⁰ Um diesen Atemanhalt kontrollieren zu können und eine reproduzierbare Inspirationstiefe zu gewährleisten, können Spirometer wie das ABC-System (Active Breathing Coordinator; Elekta AB, Schweden) zur Verkleinerung der Sicherheitssäume verwendet werden.³¹⁻³⁴ Jedoch konnten in Studien der letzten Jahre trotz Spirometrie-induziertem Atemanhalt weiterhin relevante residuelle Bewegungen bei Zielen im Oberbauch detektiert werden, welche eine intrafraktionelle Echtzeit-Überwachung (Monitoring) erfordern.³⁵⁻³⁸ Zusätzlich zum intrafraktionellen Monitoring sollten auch interfraktionelle Unsicherheiten durch korrekte tägliche Patientenlagerung im Rahmen einer IGRT minimiert werden. Meist wird die tägliche Patientenpositionierung mittels CBCT (Cone-Beam Computertomographie) durchgeführt, was jedoch zu einer zusätzlichen Strahlenbelastung führt.^{39, 40}

Intrafraktionelles Monitoring von intraabdominellen Targets, ebenso wie die tägliche Patienten-Repositionierung, lassen sich auch ohne zusätzliche Strahlenbelastung und non-invasiv in ABC-kontrolliertem Atemanhalt ultraschall-basiert durchführen. Dies konnte in Vorarbeiten zu dieser Dissertation und anderen Veröffentlichungen bereits mit dem experimentellen, bisher nicht kommerziell erhältlichen Ultraschallsystem „Clarity Anticosti“ von Elekta AB (Stockholm, Schweden) gezeigt werden.^{38, 41-43} Dieses System wurde vom dem bereits bei der Bestrahlung von Prostata-Karzinomen in der klinischen Routine eingesetzten Ultraschallsystem Clarity Autoscan (Elekta AB, Schweden) abgeleitet.^{44, 45} Auch optische Oberflächen-Scan-Systeme können ohne zusätzliche Strahlenbelastung im Rahmen einer SGRT zur Patienten-Positionierung und zum kontinuierlichen intrafraktionellen Monitoring, sowie zur Steuerung des Atemanhalt verwendet werden; dies konnte insbesondere bei der Bestrahlung von linksseitigem Brustkrebs in Atemanhalt in Studien gezeigt werden.⁴⁶⁻⁴⁹

Ziel dieser Dissertation und der zugrunde liegenden klinisch-prospektiven Studie ist es, die interfraktionelle Reproduzierbarkeit der täglichen Patientenpositionierung mit dem Ultraschallsystem Clarity Anticosti sowie das Monitoring während Leber-SBRT in DIBH mit Clarity Anticosti und dem Körperoberflächen-Scan-System Catalyst (C-Rad AB, Uppsala, Schweden) zu analysieren. Diese Arbeit soll Informationen darüber liefern, ob auch das Körperoberflächen-Scan-System als Surrogat für interne anterior-posteriore (AP)- und craniocaudale (CC)-Bewegungen dienen kann. Dabei sollte die durch die beiden genannten Systeme aufgezeichnete Restbewegung je Atemanhalt untereinander und mit der Bewegung der Zwerchfellkuppel in den kiloVolt (kV)-Projektionen des CBCTs verglichen werden.⁵⁰ Das Ultraschallsystem kann dabei intrakorporale Bewegungen in CC- und AP-Richtung aufzeichnen, wobei das Catalyst-System die Bewegungen der Körperoberfläche nur in AP-Richtung und das CBCT die Bewegung der Zwerchfellkuppel (DD, diaphragm dome) nur in CC-Richtung detektieren kann. Die Durchführbarkeit des intrafraktionellen Monitorings mit dem Ultraschall-System konnte bereits im Vergleich zum Goldstandard der Zwerchfellkuppelbewegung im CBCT in einem Vorprojekt erfolgreich belegt werden.³⁸ Zusätzlich wurde die Genauigkeit der täglichen Patientenrepositionierung mit dem Ultraschall-System Clarity Anticosti durch die anschließende finale Repositionierung mittels CBCT überprüft.

2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1 Primäre und sekundäre Leber- und Oberbauchtumore

Lebereigene Tumoren machen 4,7 % aller malignen Neuerkrankungen weltweit aus und sind somit die 7.-häufigsten malignen Tumoren. Jährlich sind sie für 8,3 % der krebsassoziierten Todesfälle verantwortlich und damit 3.-häufigste Krebs-Todesursache. Männer sind ca. doppelt so häufig betroffen wie Frauen.³ Sekundäre Lebertumoren im Sinne von Lebermetastasen treten im Vergleich zu den primären um ein Vielfaches häufiger auf. 35-40 % aller Patienten mit einer metastasierten Tumorerkrankung weisen Metastasen in der Leber auf.⁵¹ Der einer Lebermetastasierung am häufigsten zugrunde liegende Primarius ist das kolorektale Karzinom⁵², wobei ca. 35-55 % dieser Patient*innen im Laufe ihrer Erkrankung Lebermetastasen entwickeln.⁵

2.1.1 Lebereigene Tumore: Hepatozelluläre und Cholangiozelluläre Karzinome

Das hepatozelluläre Karzinom macht 75-85 % aller malignen lebereigenen Tumore aus, intrahepatische cholangiozelluläre Karzinome 10-15 %.⁵³

Verschiedene Faktoren begünstigten eine steigende Inzidenz an HCCs, wie die Zunahme der Nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) durch nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), erhöhter Alkoholabusus und steigende Inzidenzen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV), welche alle zu einer irreversiblen Leberzirrhose mit Entstehung maligner Zellen führen können.⁵⁴ Laut der BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) - Klassifikation wird das 5-Jahres-Überleben im Frühstadium (Stadium A) des HCCs mit 50-70 % angegeben. Patient*innen in den Stadien B-C haben nur noch ein medianes Überleben von 12-18 Monaten und im Stadium D von 3 Monaten.

2.2 Oligometastasierung

Als Oligometastasierung wird ein Stadium zwischen lokal begrenztem Tumorwachstum ohne Fernmetastasierung und disseminierter Metastasierung bezeichnet und wurde so 1995 durch S. Hellman und R. Weichselbaum definiert.¹⁴ Dieses Zwischenstadium ist gekennzeichnet durch eine limitierte (meist hepatische, pulmonale oder zerebrale) Metastasierung mit 1–5 Metastasen in 1–2 Organen bei gleichzeitig maximal 3 Metastasen in einem Organ.

Diese Definition ermöglicht es eine Gruppe von Patient*innen zu identifizieren, bei denen trotz Metastasierung ein kuratives Therapiekonzept möglich ist, indem man einzelne beispielweise pulmonale oder hepatische Metastasen chirurgisch reseziert oder (wie in der für diese Arbeit verwendeten Patientenkohorte) stereotaktisch bestrahlt.⁵⁵ Dies kann mit oder ohne zusätzlicher systemischer Chemotherapie erfolgen. Mehrere Phase-II-Studien konnten zeigen, dass bei Patient*innen im oligometastasierten Tumorstadium eine zusätzliche lokale Therapie der Metastasen zur systemischen Therapie das progressionsfreie⁵⁶ sowie das Gesamt-Überleben^{20, 57} verlängern kann.

Eine genauere Subklassifikation des Stadiums der Oligometastasierung wurde 2020 von Guckenberger et al. vorgestellt, welche unter anderem synchrone und metachrone Oligometastasierung, sowie Oligorekurrenz, Oligoprogression und Oligopersistenz beschreibt.⁵⁵

2.3 Therapieoptionen bei Lebermetastasen und lebereigenen Tumoren

Es existieren verschiedene invasive und nicht-invasive Therapiemöglichkeiten bei primären sowie sekundären Lebertumoren. Bei der Wahl der Therapie spielen unter anderem Resektabilität und bei Lebermetastasen zusätzlich das oligometastatische Stadium eine Rolle.

2.3.1 Resektion

Die Therapie der Wahl bei kolorektalen Lebermetastasen, welche lange Zeit als einzige potenziell kurative Therapieoption angesehen wurde, ist die chirurgische Resektion. Das Outcome und das Langzeitüberleben hängt dabei maßgeblich von einer R0-Resektion (histologisch tumorfreie Resektionsränder) ab. Voraussetzung für eine erfolgreiche chirurgische Therapie ist die Möglichkeit, zwei benachbarte Lebersegmente mit eigener venöser und arterieller Versorgung sowie biliärem Abfluss zu erhalten. Zudem sollte die Größe der verbleibenden Leber mindestens 20 %, bzw. bei Zirrhose 30 %, des totalen ursprünglichen Lebervolumens betragen.

Kolorektale Lebermetastasen lassen sich in 3 Gruppen unterteilen: 1. initial resektable Läsionen, 2. nach Systemtherapie resektable Läsionen, 3. auch nach Systemtherapie nicht resektable Läsionen.⁵ Da eine primäre Resektion nur bei 10 – 20 % der Patient*innen mit Lebermetastasen möglich ist, sind multimodale Therapiekonzepte

notwendig. Durch präoperative Systemtherapie, Portalvenenembolisation, zweizeitige Leberresektion oder lokale Ablationsverfahren wird eine Resektion bei weiteren ca. 10 % möglich. Dies führt zu einem Langzeitüberleben von > 40 % nach 5 Jahren bei Patient*innen mit kolorektalen Lebermetastasen.⁷

Die Rate an Leberresektionen bei kolorektalen Metastasen ist laut einer Studie von Hackl et al. von 2002 bis 2007 von 16.6 % auf 32 % gestiegen, spezialisierte Zentren der Leberchirurgie erreichten sogar Resektionsraten bis 46.6 %.⁵⁸

Perioperative Chemotherapie mit FOLFOX4 (Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin) konnte zwar ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS, progression-free survival) bei Patient*innen mit resektablen kolorektalen Lebermetastasen zeigen, Nordlinger et al. konnten jedoch keinen Unterschied der Gesamtüberlebenszeit (OS, overall survival) bei zusätzlicher perioperativer Therapie mit FOLFOX4 im Vergleich zur alleinigen Resektion nachweisen.⁵⁹ Neoadjuvante Chemotherapie kann jedoch eine Tumorverkleinerung (Downsizing) mit anschließend sekundärer Resektabilität bei primär irresektablen Lebermetastasen bewirken.¹¹ Aloia et al. zeigten eine eindeutige Überlegenheit der chirurgischen Resektion bei singulären Lebermetastasen gegenüber der Behandlung durch Radiofrequenzablation (RFA) mit signifikant geringerer Lokalrezidiv-Rate (5 % vs. 37 %) und längerem 5-Jahres OS (71 % vs. 27 %).⁶⁰

2.3.2 Systemtherapie

Einen weiteren, oben bereits erwähnten, essenziellen Therapiepfeiler bei lebereigenen Tumoren, als auch Lebermetastasen stellt die Chemo-/Systemtherapie dar, welche häufig mit Resektion, als auch mit lokal-ablativen Verfahren kombiniert wird. Sorafenib war jahrelang die etablierte Erstlinien-Therapie in der Behandlung von irresektablen HCCs.⁶¹ Eine Kombination aus Atezolizumab und Bevacizumab konnte gegenüber Sorafenib allein jedoch das OS und PFS verlängern und löste es somit als Erstlinien-Therapie ab.⁶²

XELOX, FOLFOX und FOLFIRI stellen etablierte Therapieregime in der Behandlung von metastasierten kolorektalen Karzinomen dar und können teilweise zur Therapieverbesserung mit monoklonalen Antikörpern wie Bevacizumab oder Cetuximab erweitert werden.^{63, 64}

2.3.3 Weitere invasive Therapieoptionen

Bei Patient*innen mit irresektablen kolorektalen Lebermetastasen können lokale Behandlungen wie Tumorablationen im Sinne einer RFA oder MWA das OS signifikant verlängern.

2.3.3.1 RFA (*RadioFrequenzAblation*)

Bei der RFA wird eine RFA-Sonde CT- oder Ultraschall-gesteuert perkutan in die Leber bzw. ins Tumorzentrum eingebracht. Diese erhitzt sich durch hochfrequenten Wechselstrom bis auf 125 °C und zerstört dadurch das umliegende Tumorgewebe.

Ruers et al. beobachteten bei Patient*innen mit irresektablen kolorektalen Lebermetastasen ein 8-Jahres OS von 35,9 % bei systemischer Therapie mit zusätzlicher RFA ± Resektion im Vergleich zu 8,9 % bei alleiniger systemischer Therapie.²⁰ In einer Studie von Wang et al., welche RFA mit chirurgischer Resektion bei Patient*innen mit resektablen kolorektalen Lebermetastasen verglichen, zeigte sich zwar ein besseres krankheitsfreies Überleben (DFS, disease-free survival) nach Resektion, jedoch ein vergleichbares OS.¹⁹ Beim Vergleich der Behandlung von irresektablen Lebermetastasen mit RFA bzw. SBRT (Stereotaktische Bestrahlung) konnten Jackson et al. eine sehr gute Lokalkontrolle durch beide Therapieoptionen für Metastasen <2 cm feststellen, bei Metastasen ≥ 2 cm war diese jedoch nach Therapie mit SBRT besser.¹⁵

2.3.3.2 MWA (*MikroWellenAblation*)

Wie bei der RFA wird bei der MWA eine Sonde perkutan ins Tumorgewebe eingebracht und dieses durch Hitze zerstört. Bei der MWA werden jedoch anstelle von Wechselstrom elektromagnetische Schwingungen für die Entstehung der Hitze verwendet. Bisher konnte kein signifikanter Unterschied zwischen MWA und RFA bezüglich OS, Auftreten von Lokalrezidiven oder Komplikationsraten festgestellt werden. Die MWA sollte bei Tumoren ≥ 3 cm und Nähe zu großen Gefäßen jedoch bevorzugt werden.⁶⁵

2.3.3.3 TACE (*TransArterielle ChemoEmbolisation*)

Bei der TACE werden die den Tumor versorgenden arteriellen Gefäße embolisiert und dadurch eine ischämische Nekrose ausgelöst, das gesunde Lebergewebe bleibt dabei durch eine ausreichende portalvenöse Perfusion verschont. Zusätzlich wird durch die

lokal abgegebene Chemotherapeutika eine deutlich höhere lokale Konzentration erreichen als bei einer systemischen Therapie. Bei rezidivierendem HCC zeigte die Anwendung von sequenzieller TACE mit RFA im Vergleich zu alleiniger RFA ein signifikant besseres OS.⁶⁶ Auch eine Kombination mit Radiotherapie zeigte einen therapeutischen Vorteil bei Patient*innen mit irresektablen HCC im Vergleich zu alleiniger TACE.⁶⁷ Die Daten einer Metaanalyse von Katsanos et al. zeigten auch, dass eine Kombination der TACE mit ablativen Verfahren oder externer Radiotherapie die Überlebensraten verbessern kann im Vergleich zu alleiniger Embolisation.⁶⁸

2.3.4 Stereotaktische Bestrahlung

Wenn auch historisch die Anwendung von Strahlentherapie aus Angst vor strahleninduzierter Lebertoxizität limitiert war, so hat die stereotaktische Bestrahlung als Behandlungsalternative bei irresektablen Lebermetastasen (insbesondere von kolorektalen Primären) in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen.⁶⁹ Zahlreiche multizentrische Arbeiten konnten die Sicherheit und die Effektivität bezüglich lokaler Tumorkontrolle (LC, local control) bereits bestätigen.¹⁸ Mendez et al. konnten beispielsweise bereits vor 15 Jahren eine 2-Jahres-LC von 86 % nach SBRT mit einer Kumulativdosis von 30-37.5 Gy in 3 Fraktionen zeigen.⁷⁰ In einer Arbeit von Rusthoven et al. lag die 2-Jahres-LC sogar bei 100 % bei Tumoren mit weniger als 3 cm Durchmesser nach SBRT mit 60 Gy in 3 Fraktionen.¹⁶ Scorsetti et al. konnten auch nach 5 Jahren Follow-up eine gute LC von 78 % nach SBRT mit kumulativ 75 Gy in 3 Fraktionen nachweisen.

Auch bei der SBRT von nicht-resektablen HCCs bei Patient*innen mit Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse A) mit Kumulativdosen von 24-54 Gy in 6 Fraktionen konnten Bujold et al. eine 1-Jahres-LC von 87 % zeigen.⁷¹

Im Vergleich zur RFA konnten Lee et al. keinen Unterschied der LC bei Behandlung von HCC zur SBRT zeigen, jedoch war die LC nach Behandlung von Lebermetastasen nach SBRT höher als nach RFA.⁷² Wang et al. fanden in ihrer Arbeit auch eine Überlegenheit der SBRT gegenüber RFA in Bezug auf die LC bei HCC.⁷³ Neben der Behandlung von Leberläsionen kommt die SBRT auch bei multiplen anderen Indikationen zum Einsatz, wie bei der Bestrahlung von Knochen-, Lungen-, Lymphknoten-, oder Prostataläsionen.⁷⁴⁻⁷⁷ Im Bereich des Oberbauchs stellen Pankreaskarzinome, sowie Lymphknotenmetastasen ebenfalls Indikationen für eine stereotaktische Bestrahlung dar.^{78, 79}

Vielversprechende Daten zeigen aktuell außerdem Untersuchungen zur Kombination von Radiatio mit Immuntherapie; Kim et al. konnten bereits einen signifikant besseren Antitumor-Effekt nach Kombination mit anti-PD-L1 und Bestrahlung feststellen.⁸⁰ Des Weiteren kann eine zusätzliche Immuntherapie den abscopalen Effekt einer Bestrahlung verstärken, welcher durch zusätzliche Tumorregression an bestrahlungsfernen Orten gekennzeichnet ist.⁸¹

Um die Präzision der stereotaktischen Bestrahlung weiter zu maximieren und gleichzeitig das umliegende Gewebe zu schonen, wird die Durchführung dieser laufend verbessert und ist daher weiterhin Gegenstand aktueller Forschung.

2.4 Physikalische und technische Grundlagen der Strahlentherapie

Durch sogenannte Linearbeschleuniger lassen sich mittels elektrischer und magnetischer Felder Elektronenstrahlen hoher kinetischer Energie erzeugen. Wenn diese anschließend auf eine Schwermetallanode gelenkt werden, entsteht Bremsstrahlung, welche aus Photonen besteht. Diese kann anschließend aufgrund ihres günstigen Tiefendosisverlaufs zur perkutanen Bestrahlung eingesetzt werden. Statt den Elektronenstrahl auf o.g. Anode zu lenken, kann dieser auch durch Folien aufgestreut werden, um dann, immer noch aus Elektronen bestehend, zur Bestrahlung oberflächlich gelegenerer Tumore angewendet zu werden. Elektronen weisen einen steileren Dosisabfall in der Tiefe auf als Photonen und sind daher besser zur oberflächlichen Bestrahlung geeignet. Photonen sind aufgrund der höheren Eindringtiefe die am häufigsten verwendete Strahlenart.

Durch Verwendung von ultraharten Photonen kann durch einen sogenannten Aufbaueffekt die strahlenempfindliche Haut mittlerweile sehr gut geschützt werden, da durch diesen Effekt die Strahlendosis, nach Auftreffen auf einen Absorber (in diesem Fall die Haut), mit der Tiefe erst zunimmt.⁸²

Ziel der Strahlentherapie ist es eine möglichst hohe Strahlendosis bzw. Energiedosis im Zielvolumen zu erreichen, die in der Einheit Gray [Gy] angegeben wird. Sie ergibt sich aus der Menge der resorbierten Strahlenenergie in einem definierten Volumen durch die Masse des Mediums in diesem Volumen:⁸³

$$\text{Energiedosis [Gy]} = \frac{\text{absorbierte Energie [J]}}{\text{Masse des absorbierenden Mediums [kg]}}$$

Aufbau eines Linearbeschleunigers

Die heute eingesetzten modernen Linearbeschleuniger (Linac, Linear Accelerator) bestehen aus einem feststehenden Teil, dem „Stand“ (engl.) sowie einem mobilen Teil, dem Beschleunigungsarm, „Gantry“ (engl.) genannt. Im *Stand* befindet sich das Kühlsystem und ein Mikrowellensender. Durch Wellenleiter werden diese Wellen dann ans Beschleunigungsrohr, welches sich in der *Gantry* befindet, geleitet. Am Beschleunigungsrohr befindet sich ebenfalls die Elektronenkanone, welche freie Elektronen ins Beschleunigungsrohr abgibt. Das Beschleunigerrohr muss bei Hochvakuum betrieben werden, daher befindet sich in der *Gantry* zusätzlich ein Vakuumsystem. Außerdem enthält die *Gantry* zusätzlich ein AFC- (auto-frequency-control) und ein Drucksystem, sowie den Strahlerkopf, welcher mit dem Beschleunigungsrohr verbunden ist. Im Strahlerkopf wird die aus dem Beschleunigungsrohr austretende Elektronenstrahlung durch ein magnetisches Umlenkensystem um 90° (bzw. bei modernen Beschleunigern um 270°) umgelenkt. Um den so entstandenen Elektronenstrahl dann therapeutisch nutzen zu können, muss dieser noch „aufgeweitet“ werden. Hierzu wird er wie oben bereits erwähnt entweder durch eine Metallfolie oder zum Erzeugen von Photonen auf ein „Target“ (Wolfram-Metallscheibe) geführt, wodurch o.g. Bremsstrahlung entsteht. Diese kann anschließend noch homogenisiert werden, was durch einen Ausgleichskörper (flattening filter) erfolgt. Darüber hinaus befindet sich im Strahlerkopf ein Monitorsystem (aus Ionisationskammern bestehend) welches fortlaufend Strahlenintensität und Homogenität des Strahlenfeldes misst. Außerdem werden noch Strahlbegrenzungssysteme benötigt (Kollimatoren). Diese bestehen aus variabel einstellbaren Wolframblöcken, durch die die rechteckigen Strahlenfelder individuell groß eingestellt werden können. Es gibt immer einen Primärkollimator, welcher die direkt vom Target ausgehende Strahlung kollimiert und einen Sekundärkollimator, welcher das maximale Strahlenfeld definiert. Bei modernen Linearbeschleunigern sind sogenannte Multileaf-Kollimatoren (MLC) integriert, welche aus dünnen Wolframscheiben bestehen, die so verschoben werden können, dass beliebig geformte Strahlenfelder erstellt werden können.⁸³ In Abbildung 1 ist eine schematische Darstellung eines Linearbeschleunigers gezeigt.

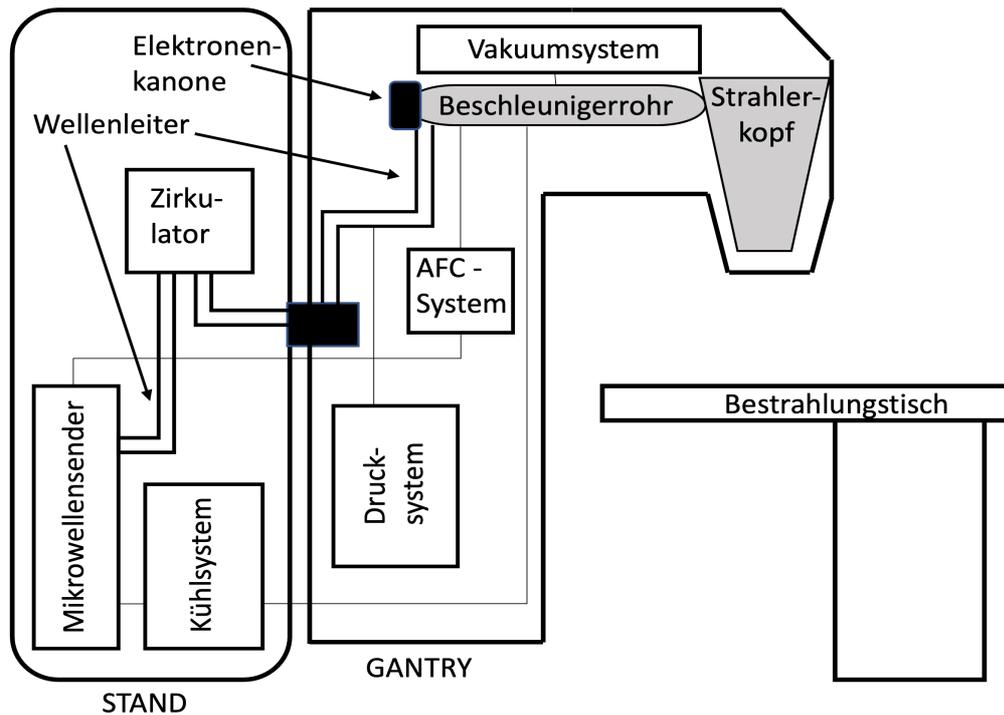


Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines LINAC nach Hartmann & Schlegel⁸³, Abkürzungen: Auto-frequency-control-System (AFC-System)

2.5 Strahlenbiologische Grundlagen

Ziel der radioonkologischen Therapie ist es, die Teilungsfähigkeit von Tumorzellen zum Erliegen zu bringen und dadurch deren Zelltod auszulösen. Dies geschieht durch die durch ionisierende Strahlung ausgelösten Schädigungen an Zellen und Mutationen an der DNA. Eine Heilung kann nur durch Vernichtung aller Tumorzellen erreicht werden, da sonst Lokalrezidive oder Metastasen entstehen können. Je nach Tumorentität ist hierfür eine andere Strahlendosis notwendig, welche unter anderem von der Histologie des Tumorgewebes, als auch vom Tumolvolumen abhängt. Bei der Planung der Bestrahlungsdosis muss immer abgewogen werden zwischen Therapienutzen, im Sinne einer hohen Tumorkontrollwahrscheinlichkeit, und Therapierisiko, welches durch die Schädigung des umliegenden gesunden Gewebes definiert wird. Um höhere Strahlendosen applizieren zu können wurde das Konzept der fraktionierten Bestrahlung eingeführt, bei der standardmäßig 2 Gy 5 x wöchentlich appliziert werden bis zu einer vorher definierten Gesamtstrahlendosis (welche höher liegt, als würde man die Dosis nicht fraktioniert applizieren). Dadurch hat das gesunde Gewebe Zeit sich durch Regeneration und Reparaturmechanismen zu erholen, während dies bei Tumorgewebe weniger effektiv ist und es dadurch zu einer zunehmenden Devitalisierung dessen kommt.⁸²

Diese Reparaturmechanismen sind eines der „4 Rs der Strahlentherapie“ welche erstmals 1975 durch Withers et al. beschrieben wurden und die Wirkung einer fraktionierten Bestrahlung auf das gesunde bzw. das Tumorgewebe beschreiben.⁸⁴ Mittlerweile spricht man von den „5 Rs“, da auch die intrinsische Radiosensitivität eine wichtige Rolle spielt. Darüber hinaus gehören noch Redistribution, Repopulation, Reoxygenierung dazu.⁸⁵

2.6 Bestrahlungstechniken

Um eine möglichst hohe Strahlendosis im Tumorgewebe mit gleichzeitiger Schonung des umgebenden gesunden Gewebes zu erreichen, stehen heutzutage verschiedene Bestrahlungstechniken zur Verfügung.

Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie ist mittlerweile eine fest etablierte Bestrahlungstechnik. Durch sie ist es möglich die Strahlendosis pro Feldfläche so zu modulieren, dass Risikoorgane optimal geschont werden können und im Zielvolumen trotzdem eine ausreichend hohe Strahlendosis ankommt. Der Tumor wird dabei aus verschiedenen Einstrahlrichtungen, also aus unterschiedlichen statischen Gantry-Winkeln, mit individuell dosismodulierten Bestrahlungsfeldern bestrahlt. Die Rotation der Gantry um den Patienten während einer (traditionellen) IMRT ist dabei nicht kontinuierlich und der Behandlungsstrahl wird während des Wechsels der Gantry-Winkel unterbrochen. Zur Modulation der Bestrahlungsfelder werden Multileaf-Kollimatoren (MLC) eingesetzt. Die Intensität des Therapiestrahls ist nicht mehr homogen, sondern kann so abgestuft werden, dass sie in einer bestimmten Strahlungsrichtung dort reduziert wird, wo Risikoorgane im Bestrahlungsfeld liegen. Die dabei konsekutiv fehlende Strahlendosis im Zielvolumen kann anschließend aus einer anderen Bestrahlungsrichtung wieder ausgeglichen werden (siehe Abbildung 2).^{86, 87}

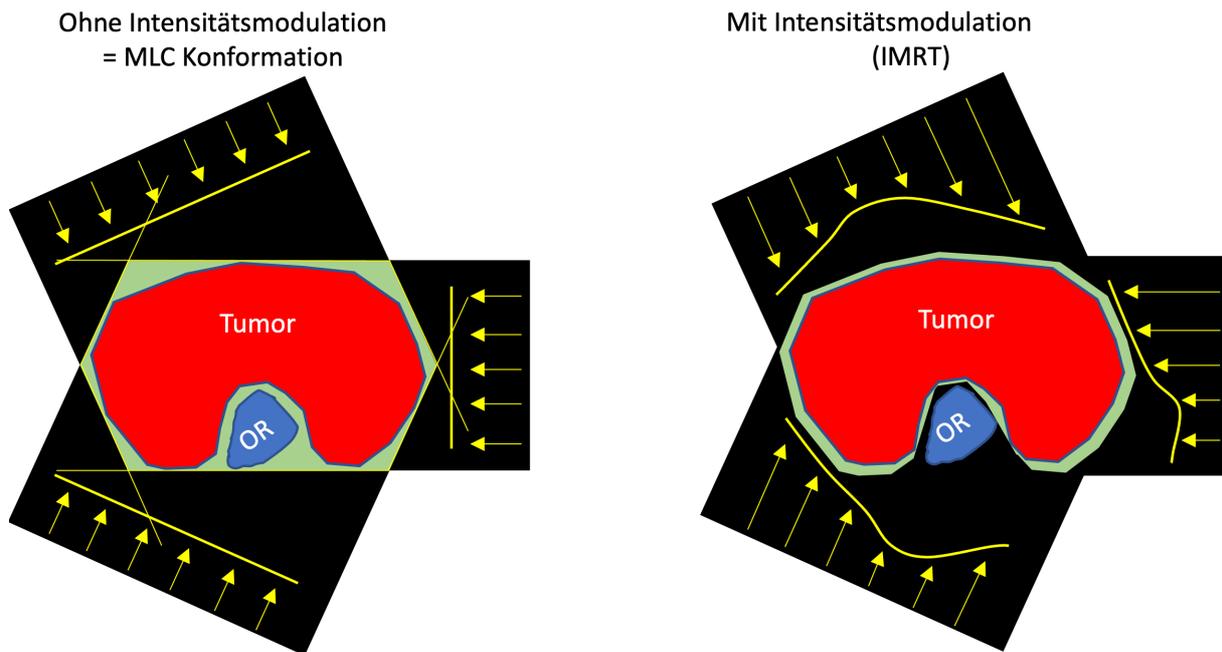


Abbildung 2: IMRT-Schema nach Thilmann, Oelfke und Sterzing⁸⁶, links ohne & rechts mit Intensitätsmodulation durch MLCs (Multi-Leaf Kollimatoren), grüne Fläche = bestrahltes Volumen, rote Fläche = Tumor, blaue Fläche = Risikoorgan (OAR, Organ at Risk), gelbe Pfeile = Intensitätsmodulation / MLC Konformation des Strahlenfelds aus den verschiedenen Strahlenrichtungen durch MLCs

Die in Deutschland am häufigsten verwendete IMRT-Technik ist, als Weiterentwicklung der IMRT, die VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy).⁸⁸ Der Vorteil der VMAT ist, dass die Gantry kontinuierlich um den Patienten rotiert, während sich die Bestrahlungsfelder und -intensität fortwährend ändern. Dadurch wird pro Bestrahlungsfraction nur eine einzige Rotation der Gantry um 360° benötigt, was einen deutlichen Zeitvorteil mit sich bringt.⁸⁹

Bildgeführte Strahlentherapie (IGRT)

Die einfachste Möglichkeit einen Patienten in jeder Fraktion erneut so wie bei der Bestrahlungsplanung und den vorangegangenen Fraktionen auf dem Behandlungstisch zu positionieren, besteht darin, sich mit Hilfe von handelsüblichen Lasern an externen Markern (z.B. auf der Haut) zu orientieren. Wenn man sich jedoch nur auf die Genauigkeit von Hautmarkern verlässt, toleriert man gewisse Schwankungen bezüglich der Zielgenauigkeit der Strahlenapplikation. Da diese jedoch bei Bestrahlungstechniken wie der IMRT oder bei anderen Präzisionsstrahlentherapien (u.a. SBRT, s.u.) von größter Wichtigkeit ist, um unter anderem das umgebende Normalgewebe bestmöglich schützen zu können, wurden weitere Techniken etabliert, um eine bildgeführte Strahlentherapie und damit möglichst

präzises Applizieren von Strahlung zu ermöglichen. Dies umfasst bildgebende Verfahren während der Bestrahlungsplanung, zur Positionierung vor einer neuen Fraktion (interfraktionell) sowie zur Überwachung der Position relevanter Strukturen während einer Fraktion (intrafraktionell). Zum Einsatz kommende Verfahren sind unter anderem (4D-)CBCT, PET-CT, Cine-MRT, Ultraschall oder optische Körperoberflächen-Detektion.⁹⁰

Stereotaktische Bestrahlung (SBRT und Radiochirurgie)

Techniken, welche einen besonders steilen Dosisgradienten, also einen steilen Abfall der Dosis am Rand des Tumors ermöglichen, werden als Präzisionsstrahlentherapie zusammengefasst. Hierunter fallen die SBRT und die Radiochirurgie.

Definiert wird die SBRT als externe perkutane Strahlentherapie, bei der präzise hohe (Einzel-)Strahlendosen auf ein extrakranielles Zielvolumen in wenigen (1-12) Fraktionen appliziert werden.⁹¹ Aufgrund der Bestrahlung in wenigen Fraktionen wird die SBRT auch als hypofraktionierte Bestrahlung bezeichnet. Durch steile Dosisgradienten und hohe Strahlendosen im Zielvolumen ist eine besondere Präzision der Strahlenapplikation notwendig, um eine hohe Toxizität im Bereich des gesunden umgebenen Gewebes und eine unvollständige Bestrahlung des Tumorzvolumens zu vermeiden. Hierfür werden unter anderem oben erläuterte Verfahren wie VMAT oder IGRT angewendet. Das intrakranielle Pendant der SBRT zur stereotaktischen Bestrahlung von Hirntumoren wird als Radiochirurgie bezeichnet und mit Hilfe einer „Gamma-Knife“-Bestrahlungseinheit durchgeführt. Hierbei können sehr hohe Einzeldosen appliziert werden, nachdem der Kopf des Patienten in einem Rahmen oder mit einer speziellen Maske fixiert wurde.⁹²

2.7 Grundsätze der Bestrahlungsplanung

Ziel der Bestrahlungsplanung ist es, nach Erstellen eines dreidimensionalen Datensatzes (meist CT-grafisch, ggf. auch mit zusätzlichem MRT) und Entscheidung über die geeignete Strahlenart und Bestrahlungstechnik, einen Plan anzufertigen. Hierbei sollte im Tumorzvolumen eine ausreichend hohe Strahlendosis entstehen, bei gleichzeitig optimaler Schonung des umgebenden Normalgewebes. Der Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens sollte dafür möglichst steil sein. Die Planung dieser Bestrahlungsgeometrie und Dosisverteilung erfolgt am Computer. Hierbei wird Schicht für Schicht das Zielvolumen eingezeichnet. Dies besteht aus verschiedenen Teilen,

wie dem eigentlichen, makroskopisch sichtbaren Tumorzvolumen (GTV, Gross Tumor Volume) und weiter außen dem Planungszielvolumen (PTV, Planning Target Volume) inklusive Sicherheitssäumen. Die verschiedenen Volumina wurden von der „International Commission on Radiation Units and Measurements“ (ICRU) definiert (siehe Abbildung 3). Das vollständige Therapievolumen setzt sich dabei folgendermaßen zusammen⁹³⁻⁹⁵:

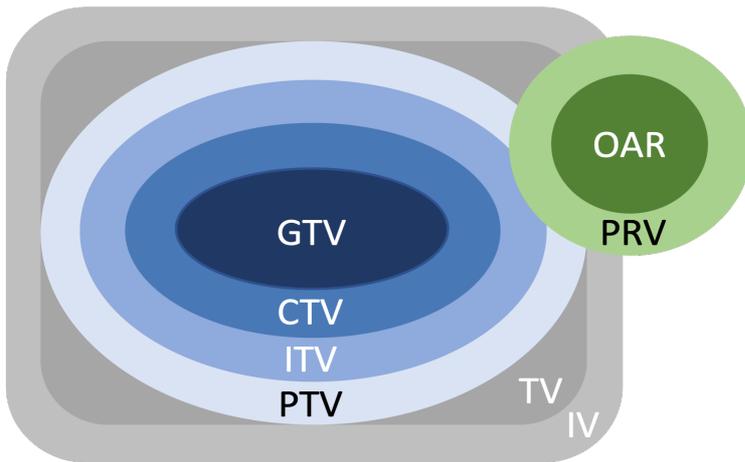


Abbildung 3: Strahlentherapeutische Zielvolumina gemäß ICRU Report 62 & 91

GTV = Gross Tumor Volume: Umfasst das makroskopisch (im CT) sichtbare Tumorzvolumen in der gesamten Ausbreitung

CTV = Clinical Target Volume: Enthält das makroskopische GTV inklusive möglicher mikroskopischer Tumorzinfiltration um das GTV herum

ITV = Internal Target Volume: CTV + interner Sicherheitssaum zur Kompensation von möglichen Organ-/ Tumorzbewegungen (z.B. bei stark atembeweglichen Tumoren) oder Verformungen des Tumors (z.B. durch Magen-/Darmmotilität bzw. -füllung)

PTV = Planning Target Volume: (geometrisches) Volumen, das behandelt werden muss, um eine vollständige Dosisabdeckung des CTV zu gewährleisten, indem es Unsicherheiten durch die Planung, die Patientenpositionierung oder -bewegung und Unsicherheiten in der Genauigkeit der Bestrahlungsgeräte ausgleicht

OAR = Organ at Risk: Normalgewebe bzw. Risikoorgane, die in der Nähe des Zielvolumens bzw. im Bestrahlungsgebiet liegen und daher bei der Planung besonders berücksichtigt werden müssen

PRV = Planning Organ at Risk Volume: Zusätzlicher Sicherheitssaum um OAR, analog zu PTV

TV = Treated Volume: Behandeltes Volumen, welches das PTV mit einer Isodosenfläche von mindestens 95 % umschließt

IV = Irradiated Volume: (Normal-)Gewebe, welches im Vergleich zu seiner (Normalgewebs-)Toleranz einer signifikanten Strahlendosis exponiert ist

Nachdem durch den Radioonkologen die verschiedenen Volumina definiert wurden, folgt die physikalische Bestrahlungsplanung. Hierfür legen Medizinphysikexperten am Computer die Einstrahlrichtungen und die Form der Bestrahlungsfelder fest, die, je nach Bestrahlungstechnik, eine optimale Dosisverteilung ermöglichen.⁹⁶ Bei der oben erläuterten IMRT wird die Bestrahlungsplanung „inverse Planung“ genannt. Hierbei wird der Medizinphysiker unterstützt, indem nach Einzeichnen der Zielvolumina und Vorgabe der Strahlendosis und Dosisverteilung im Zielvolumen computergestützt ein Bestrahlungsplan erstellt wird.⁹⁷

2.7.1 Bestrahlungsplanung am Beispiel von Leberläsionen

Um eine präzise Bestrahlungsplanung zu ermöglichen ist eine Darstellung des Tumorgewebes, sowie bei Bestrahlung von Leberläsionen auch der ganzen Leber und der umliegenden Organe durch geeignete Bildgebung unerlässlich. Die Bildgebung muss bereits in der Bestrahlungspositionierung der Patient*innen erfolgen. Bei Leberläsionen wird ein KM(Kontrastmittel)-Planungs-CT mit einer Schichtdicke von höchstens 3 mm in unterschiedlichen Kontrastmittelphasen akquiriert.⁹⁸ Aufgrund der atemabhängigen Organbewegung der Leber ist ein 4D-CT oder zumindest CTs in unterschiedlichen Atemphasen erforderlich. Meist werden zusätzlich MRI-Scans durchgeführt aufgrund des besseren Weichteilkontrasts. Die Bilder der einzelnen Modalitäten werden anschließend zusammengeführt, um das Tumolvolumen möglichst genau bestimmen zu können.⁹⁹ Immer häufiger werden auch funktionale Bildgebungen eingesetzt wie diffusionsgewichtete MRT (DWI, diffusion-weighted imaging) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET).¹⁰⁰ Mit Hilfe der PET lässt sich so die metabolische Aktivität im Tumorgewebe selbst, sowie in der gesunden Leber darstellen. Durch diese zusätzlichen Informationen kann die Bestrahlungsplanung durch Schonung des am besten funktionierenden Gewebes ergänzt werden¹⁰¹, was insbesondere bei Patient*innen mit HCC eine Rolle spielt, da

hier meist zusätzlich eine Leberzirrhose vorliegt, welche eine gewisse Limitation für die Gesamtstrahlendosis darstellt und eine ausreichende Schonung nichttumorösen Lebergewebes unter der Bestrahlung erfordert.¹⁰²

2.7.1.1 Normalgewebstoleranz

Zur Festlegung der Strahlendosis spielt auch die Normalgewebstoleranz eine große Rolle. Die Toleranzdosis eines Gewebes beschreibt die maximale Strahlendosis, die ein Organ verträgt, ohne dass relevante Beeinträchtigungen der Organfunktion oder der Gewebestruktur entstehen.¹⁰³ Diese lässt sich anhand von Dosis-Volumen-Histogramm (DVH)-Kennwerten einschätzen. In der Vergangenheit wurde auf empirische Richtwerte zu Toleranzdosen, meist auf die Übersicht von Emami et al. zurückgegriffen.¹⁰⁴ Hier wurden Toleranzdaten, ausgehend von einer eher spärlichen Studienlage, tabellarisch zusammengefasst. Die Toleranzdosen wurden mit TD5/5 bzw. TD50/5 angegeben, was bedeutet, dass es bei einer bestimmten Strahlendosis bei 5 % bzw. 50 % nach 5 Jahren zu Nebenwirkungen kommt. Es wurde zudem Toleranzdosen bei Bestrahlung von 1/3, 2/3 und 3/3 eines Organs geschätzt. Laut dieser Tabelle ist die TD5/5 bei Bestrahlung von 1/3 der Leber 50 Gy, bei Bestrahlung des ganzen Organs 30 Gy. Andere Autoren empfahlen bei Bestrahlung des gesamten Organs eine maximale Strahlendosis von 18 Gy.¹⁰⁵ Diese Daten beziehen sich jedoch auf die damals durchgeführte konventionelle Strahlentherapie mit homogener Dosisverteilung und dadurch Mitbestrahlung großer Anteile gesunden Gewebes. Da die heutzutage eingesetzten modernen Bestrahlungsmethoden wie IMRT, IGRT oder SBRT jedoch eine deutlich präzisere Strahlenapplikation auf das Tumorgewebe unter gleichzeitiger Schonung des Normalgewebes erlauben sind neue Daten zu Toleranzdosen erforderlich.

Aus diesem Grund gibt es seit 2010 das QUANTEC-Projekt, welches Toleranzdaten auf evidenzbasierter Grundlage zusammenfasst. Die Toleranzdosen werden hier durch unterschiedliche Parameter wie V_D (Volumen V , das einer Dosis $\geq D$ ausgesetzt ist), D_{\max} (maximale Organdosis) oder D_{mean} (mittlere Dosis) beschrieben. Bei hypofraktionierter Bestrahlung bzw. SBRT der Leber soll hiernach die D_{mean} der Leber bei 6 Fraktionen <18 Gy (bei primären Lebertumoren) bzw. <20 Gy (bei Metastasen) bleiben.¹⁰⁶

Da die Leber ein Organ ist, welches sich atemabhängig bewegt, sollte in lediglich einer bestimmten Atemphase (zum Beispiel in End-Expiration) bestrahlt werden und dementsprechend auch die Planung in dieser Atemphase erfolgen, um schmale

Sicherheitssäume zu ermöglichen und dadurch zusätzlich gesundes Leberparenchym und insbesondere auch umliegende Organe wie Magen, Dünndarm und den zentralen hepatobiliären Trakt schonen zu können.

2.7.2 Bestrahlungsapplikation (FFF, Fraktionierung)

Ausgleichsfilter

Da es sich bei stereotaktischen oder intensitätsmodulierten Bestrahlungstechniken meist um kleine Zielvolumina handelt, ist es möglich ohne den bereits oben erwähnten Ausgleichsfilter, also flattening filter free (FFF) zu bestrahlen. Dadurch fällt die Homogenisierung des Photonenstrahls weg, was neben weniger Streustrahlung zu einer höheren Dosisleistung führt. Dies bedeutet, dass eine höhere Dosis pro Zeit abgegeben werden kann, was entsprechend die Behandlungsdauer verkürzen kann.¹⁰⁷ Diese Nichthomogenität muss dann jedoch auch bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. Zusätzlich sind bei diesen Bestrahlungstechniken aufgrund der kleinen Zielvolumina kleinere bzw. höher auflösende Multileaf-Kollimatoren (MLC), sogenannte Mikro-MLCs notwendig, welche Lamellenbreiten zwischen 1,6 und 3 mm aufweisen.⁸³

Fraktionierung

Fraktionierung bezeichnet die Aufteilung der Gesamtstrahlendosis auf mehrere Bestrahlungssitzungen. Dadurch lässt sich die therapeutische Bandbreite erhöhen. In der klinischen Routine der konventionellen Strahlentherapie hat sich eine Fraktionierung mit 2 Gy Einzeldosis 5-mal pro Woche durchgesetzt. Hintergrund der Fraktionierung sind die bereits weiter oben beschriebenen „5 Rs der Strahlentherapie“.⁸⁵ Man macht sich durch eine fraktionierte Bestrahlung zum Beispiel zu Nutze, dass Zellen des mitbestrahlten Normalgewebes über bessere Reparaturmechanismen verfügen als Tumorgewebe und dieses sich daher zwischen den Fraktionen erholen kann, während es zu einer zunehmenden Devitalisierung des Tumorgewebes kommt.⁸²

Hypofraktionierung

Bei stereotaktischen Bestrahlungs-Regimen werden hohe Einzeldosen verabreicht. Dies ist durch eine immer präziser werdende Radiotherapie möglich und führt dazu, dass die gesamte Strahlendosis in weniger Sitzungen verabreicht werden kann und

so „hypofraktioniert“, also in weniger Fraktionen bestrahlt wird. Oft, so wie auch in unserem Zentrum, wird mit Regimen wie bspw. 5x12 Gy bestrahlt.

2.8 Nebenwirkungen und Bestrahlungsfolgen der externen Radiotherapie

Die limitierenden Faktoren einer Strahlentherapie sind die bereits erwähnten Normalgewebstoleranzen und dem entsprechend die möglichen Nebenwirkungen und Bestrahlungsfolgen der Radiotherapie. Es muss immer eine Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden, bei der das Wissen über mögliche Nebenwirkungen und Strahlenschäden essenziell ist. Man unterscheidet zwischen akuten (bis zum 90. Tag nach Therapie) und chronischen (ab dem 90. Tag) Nebenwirkungen.¹⁰⁸ Für jedes Organsystem sind spezifische mögliche Nebenwirkungen definiert. Der Schweregrad akuter Folgestörungen kann u.a. mittels CTC (Common Toxicity Criteria)-Skala klassifiziert werden.¹⁰⁹ Die Schweregrade reichen hierbei von 1 („gering/leicht“) bis 4 („lebensbedrohlich“); 0 bedeutet keine Nebenwirkung.

Zu allgemeinen akuten Nebenwirkungen zählen u.a. Abgeschlagenheit, verminderte Belastbarkeit oder Gewichtsverlust. Gastrointestinale akute Nebenwirkungen sind z.B. Nausea, Emesis, Diarrhoe oder Hepatitis.¹¹⁰

Radiation-induced Liver Disease (RILD)

Besonders bei der Bestrahlung von Leberläsionen relevant ist die RILD, eine subakute Form der strahleninduzierten Lebererkrankungen. Diese tritt vor allem bei einer Gesamt-Strahlendosis von >30 Gy auf. Ein zusätzlicher Risikofaktor stellt eine Hepatitis-Infektion dar, welche unter anderem auch einen Risikofaktor für die Entstehung von HCCs darstellt.¹¹¹

Meist tritt diese Komplikation 4-8 Wochen nach Beendigung der Bestrahlung auf und ist einer der größten limitierenden Faktoren, wenn es um Dosisescalation oder Re-Bestrahlung geht. Obwohl die modernen Bestrahlungstechniken die Inzidenz senken konnten, ist es nach wie vor unerlässlich die mittlere Bestrahlungsdosis unter der Toleranzdosis zu halten, da die Behandlungsmöglichkeiten der RILD sehr limitiert sind.²¹

2.9 Bestrahlung bei atemabhängiger Tumorbewegung

Mit den weiter oben erwähnten modernen Bestrahlungstechniken lassen sich hohe Bestrahlungsdosen sehr präzise applizieren. Das Zielvolumen sollte hierfür jedoch nahezu statisch sein, um eine Strahlenapplikation ins umgebene Normalgewebe vermeiden und dieses so optimal schützen zu können. Einige Tumoren befinden sich jedoch in atemverschieblichen Organen, wie u.a. der Lunge selbst. Aber auch Oberbauchorgane sind von einer atemabhängigen Bewegung betroffen. Da die Leber direkt unter der rechten Zwerchfellkuppel liegt, also direkt unter der rechten Lunge, spielt die atemabhängige Tumorbewegung bei der Bestrahlung von Leberläsionen, aber auch anderer Targets im Oberbauch oder der Thoraxregion eine besonders große Rolle.

Des Weiteren besteht bei mobilen Tumoren die Gefahr eines *baseline shifts/drifts*; dies bedeutet, dass die Targetstruktur bzw. der Tumor durch unterschiedliche Faktoren über die Zeit, also während einer Fraktion oder auch zwischen 2 Fraktionen in eine Richtung „driftet“ und am Ende einer Fraktion an einer anderen Position liegt als am Anfang bzw. bei einer folgenden Fraktion anders als bei der vorherigen.

Um die atemabhängige Tumorbewegung zu reduzieren und somit die Präzision der Dosisapplikation erhöhen zu können sind Strategien zum Bewegungsmanagement notwendig.

2.9.1 Atembeweglichkeit von (Oberbauch-)Organen

Park et al. analysierten in einer Arbeit die atemabhängige Beweglichkeit eines Targets während Leber-SBRT anhand von implantierten Markern und fanden einen bedeutenden Bewegungsumfang insbesondere in CC-Richtung mit einer Bewegungsspannbreite von $16,5 \pm 5,7$ mm (MW \pm SD, Mittelwert \pm Standardabweichung).¹¹² Bereits Jahre zuvor konnten Balter et al. ähnliche Bewegungsausmaße der Leber zwischen In- und Expiration zeigen (im Durchschnitt 17 mm).¹¹³ Auch bei der Bestrahlung von Läsionen der Lunge zeigten Seppenwoolde et al. eine mittlere Bewegungsamplitude des Tumors von >1 cm (12 ± 2 mm, MW \pm SD) in CC-Richtung.¹¹⁴ In einer Arbeit von Dhont et al. lag die Bewegungsamplitude von Leberläsionen während SBRT bei $11,8 \pm 5,6$ mm (MW \pm SD) in CC- bzw. bei $5,1 \pm 2,7$ mm in AP-Richtung, es wurde außerdem von baseline drifts von $3,0 \pm 1,2$ mm (CC) bzw. $2,1 \pm 1,4$ mm (AP) berichtet. Bewegungsausmaße in LR-Richtung waren, wie in anderen Arbeiten auch, kleiner.¹¹⁵

2.9.2 Aktives Bewegungsmanagement – Gating & Tracking

Um für eine präzise Strahlenapplikation die Immobilisation der zu bestrahlenden Tumorregion, bzw. eine vollständige Dosis-Abdeckung von sich bewegenden Tumoren (bei gleichzeitig maximaler Schonung des umliegenden Normalgewebes) zu erreichen, wurden einige Methoden zur Bewegungskompensation, sowie zur (kontinuierlichen) Überwachung, bzw. Verfolgung der zu bestrahlenden Zielregion entwickelt.

In einem Report der AAPM (American Association of Physicists in Medicine) Task Group 76 von 2006 wird die Anwendung von Technologien zum Management von atembedingten Tumorbewegungen empfohlen, wenn diese > 5 mm groß ist oder die Strahlendosis im Normalgewebe, unabhängig vom Ausmaß der Tumorbewegung, reduziert werden kann.²⁷ In einer weltweiten Befragung von 2020 gaben 68 % der radioonkologischen Zentren an, mindestens in einer Tumorlokalisierung eine Technik zum respiratorischen Bewegungsmanagement (Atemanhalt (BH, *breath hold*), *free breathing*, Gating oder Tracking) zu nutzen. Im Bereich der Leber-Bestrahlung wurde eine solche Technik in 62 von 200 Zentren angewendet.¹¹⁶

Im Folgenden werden die verschiedenen Methoden zum Bewegungsmanagement während der Bestrahlung, sowie der Bestrahlungsplanung, sowie Gating- & Tracking-Methoden vorgestellt.

Zusammengefasst wird beim (Atem-)Gating die Tumor-/Patientenposition überwacht und der Therapiestrahle entsprechend dieser an- oder ausgeschaltet, wohingegen beim Tracking der Therapiestrahle bzw. der Patient auf Basis von real-time Monitoring kontinuierlich neu ausgerichtet wird.¹¹⁶

Anpassen der Sicherheitssäume an Tumorbewegungen

Eine relativ einfache, und auch die älteste Technik, um sicherzustellen, dass trotz (atembedingter) Bewegung des Tumors, die geplante Strahlendosis das vollständige Tumorgewebe erreicht, ist es, die Sicherheitssäume so auszuweiten, dass das Zielvolumen trotz Bewegung immer im Strahlenfeld liegt. Dieses Vorgehen wird auch als **ITV-Konzept** bezeichnet.^{95, 117} Das ITV (internal target volume) umschließt dabei das CTV mit einem Sicherheitssaum, der so groß ist, wie die maximale atembedingte Bewegung des CTV, welche in der Bestrahlungsplanung optimalerweise mit einem 4D-CT ermittelt wurde. Ein bedeutender Nachteil des ITV-Konzepts ist das vergleichsweise größere Zielvolumen und die damit teilweise erhebliche

Strahlenbelastung des umliegenden gesunden Gewebes, vor allem in Bestrahlung in freier Atmung. Daher sind zusätzliche Methoden zum Bewegungsmanagement, wie Bestrahlung in Atemanhalt sinnvoll, um das bestrahlte Volumen kleiner halten zu können. Für gewöhnlich wird nach Festlegung des ITVs zum Erstellen des PTV ein zusätzlicher Sicherheitssaum von 5 mm dazu gerechnet, um auch noch mögliche Setup-Fehler z.B. in der Patientenpositionierung zu kompensieren. Zeng et al. schlagen nach Beobachtung von signifikanten baseline drifts während Leber-SBRT sogar ITV-PTV Sicherheitssäume von 7 mm in CC-Richtung vor.¹¹⁸

Ein alternatives ähnliches Konzept ist das **mid-ventilation (MidV) – Konzept**. Hierbei wird das PTV um die zeitlich gemittelte Position des CTVs herum gebildet, die Bewegungen werden dabei als zufällige Positionsfehler angenommen.^{28, 119} Die Sicherheitssäume sind damit für gewöhnlich kleiner als beim ITV-Konzept.

Abdominale Kompression

Die abdominale Kompression mit (pneumatischen) Gurten, individuell angefertigten Korsetts oder Kompressions-Platten wird bereits seit über 20 Jahren bei der Bestrahlung von abdominalen Targets angewendet und wurde erstmals 1994 als Technik zur Bewegungsreduktion von Lax et al. publiziert.¹²⁰⁻¹²² Diese Methode wird teilweise immer noch angewendet, wenn Patient*innen beispielsweise nicht in der Lage sind einen Atemanhalt durchzuführen oder andere Methoden wie Gating und/oder Tracking nicht verfügbar sind.¹²³ Kommerziell erhältliche Produkte zur Abdomenkompression sind u.a. der Anzai Belt (Anzai Medical, Shinagawa, Japan), das BodyFIX (Elekta, Stockholm, Schweden) und das Neofrakt Korsett (Spronken Orthopedics, Genk, Belgien). Durch den Druck auf das Abdomen soll der Patient dazu gebracht werden nur noch flach zu atmen und so die Diaphragma-Exkursion zu reduzieren, was gleichzeitig die craniocaudale Leberbewegung und dadurch auch das ITV reduzieren soll.¹²⁴ Heerkens et al. konnten beispielsweise zeigen, dass die intraabdominelle Restbewegung bei der Bestrahlung von Pankreasläsionen unter der Verwendung von Korsetts durchschnittlich um 4,1 mm in CC-Richtung reduziert werden konnte.¹²⁵ Auch während Leber-SBRT konnte gezeigt werden, dass eine Abdomen-Kompressionsplatte die intrafraktionelle Veränderung der Leberposition signifikant reduzieren kann; Wunderink et al. konnten eine Reduktion von 44-72 % in CC-Richtung nachweisen, der Median der durchschnittlichen Restbewegung über alle Patient*innen lag mit Kompression jedoch immer noch bei 4,1 mm, bei einer

maximalen durchschnittlichen Restbewegung eines Patienten von 7,4 mm in CC-Richtung.¹²⁶ Die Restbewegung in LR-Richtung nahm im Schnitt sogar zu.

Bei der Anwendung von abdominaler Kompression ist, trotz Daten, welche eine Reduktion der Restbewegung zeigen konnten, Vorsicht geboten, da andere Arbeiten trotz Kompression noch relevante Restbewegungen nachweisen konnten. Eccles et al. konnten bei Patient*innen, welche mit Leber-SBRT in abdominaler Kompression behandelt wurden, mittels cine-MR nur bei 40 % der Patient*innen eine klinisch signifikante Reduktion (>3 mm) der Restbewegung in CC-Richtung feststellen.¹²¹ Unter der Verwendung von pneumatischen Kompressionsgurten konnten Van Gelder et al. zeigen, dass die Reduktion von Leber- und Nierenbewegung sehr uneinheitlich ist und dass daher bei jedem Patienten vor der Verwendung einer solchen Technik individuell der Effekt einer intraabdominalen Bewegungskompensation evaluiert werden sollte.¹²⁷

2.9.2.1 Gating

Beim *Gating* wird die Strahlendosis wiederholt während des gleichen, spezifischen Intervalls im Atemzyklus des Patienten appliziert, da man davon ausgeht, dass die atemvariable Zielstruktur sich so immer an der gleichen Stelle befindet. Es handelt sich beim Gating also um eine atemgesteuerte bzw. atemgetriggerte Bestrahlung und wird daher auch teilweise als Atem-Gating bezeichnet. Das Atemintervall und die in diesem Moment erfasste (Tumor-)Position werden in der Bestrahlungsplanung mittels Planungs-CT festgelegt. Bei der Bestrahlung wird dann im zuvor festgelegten Intervall bestrahlt. Es gibt verschiedene Möglichkeiten hierfür - entweder atmet der Patient während der ganzen Dosisapplikation weiter und es wird immer im gleichen Intervall des Atemzyklus bestrahlt, was sich dann „*free breathing*“ nennt. Eine weitere Möglichkeit ist es in Atemanhalt zu bestrahlen. Der bestimmte Abschnitt des Atemzyklus, ab dem dann bestrahlt wird ist also das „gate“.¹²⁸ Es existieren so genannte *Gating-Schnittstellen* wie das Response Interface (Elekta AB, Schweden)¹²⁹ oder das RGSC (Respiratory Gating for Scanners; Varian Medical Systems, USA)¹³⁰ welche durch einen bestimmten Input den Therapiestrah an- und ausschalten können. Diese Schnittstellen können zum Beispiel mit einem Oberflächen-Monitoring-System oder einem Spirometer verbunden werden und sobald ein vordefinierter Schwellenwert erreicht ist, wird der Therapiestrah entsprechend automatisch an- bzw. ausgeschaltet.

Freiwilliger Atemanhalt (voluntary breath hold)

Ein „freier“, also nicht (computer-)kontrollierter Atemanhalt kann insbesondere bei der Bestrahlung von Mamma-Karzinomen, zur Schonung von pulmonalem und kardialen Gewebe eingesetzt werden.¹³¹⁻¹³³ Hierfür sind keine weiteren Gerätschaften notwendig. Um den Atemanhalt jedoch zu überwachen, und in gewisser Weise doch zu „kontrollieren“, kann zum Beispiel zusätzlich eine SGRT zum Einsatz kommen.

Deep Inspiration Breath Hold (DIBH)

Die computer-kontrollierte DIBH-Gating Methode gehört zu den volumenbasierten Gating-Methoden, bei der mittels Spirometrie das Atem- bzw. Inspirationsvolumen quantifiziert wird. Ziel ist es, für die Strahlenapplikation eine statische Situation des zu bestrahlenden Organs bzw. des Tumors und damit des GTVs zu erreichen, indem der Patient bis zu einem bestimmten, während der Bestrahlungsplanung prädefinierten Atemvolumen einatmet und dann die Dosisapplikation beginnt. Dabei sollte die Luft für 15-20 Sekunden angehalten werden. Daraufhin folgt eine Phase von einigen freien Atemzügen und Pausieren der Strahlenapplikation, bis der Patient bereit für den nächsten Atemanhalt ist. Dadurch wird die Bestrahlungsdauer etwas verlängert, die atembedingte Tumorbewegung kann so jedoch relativ einfach und zuverlässig reduziert werden.³⁰ Naumann et al. konnten unter Anwendung von SBRT der Lunge oder Leber in DIBH eine signifikante Reduktion des PTV auf durchschnittlich 110 ml im Vergleich zu 148 ml während SBRT in freier Atmung zeigen.³⁷ Mast et al. berichteten von einer CTV-PTV Sicherheitssaum-Reduktion von >10 mm ($p < 0,01$) während Leber-SBRT in DIBH im Vergleich zu free-breathing.¹³⁴

Trotz immer gleichbleibendem Inspirationsvolumen kann es beim gleichen Patienten durch verschiedene Atemtechniken wie Brust- oder Bauchatmung jedoch zu unterschiedlichen Ausdehnungen des Brustkorbs oder der subdiaphragmalen Region und dadurch auch zu unterschiedlichen Bewegungsausmaßen von Zielstrukturen in der Leber kommen. Die interne Bewegung im Bereich der Leber scheint im Vergleich zur Lunge auch während Atemanhalten eine geringere Korrelation mit der Bewegung der Körperoberfläche zu haben.³⁷ Daher sollte auch beim computer-kontrollierten Atemanhalt neben SGRT bzw. optischem Monitoring eine zusätzliche Überwachung im Rahmen einer IGRT erfolgen.¹³⁵

Active Breathing Control (ABC)

Unter aktiver Atemkontrolle (ABC, *Active Breathing Control*) kann die Atmung bzw. Inspiration des Patienten in einer bestimmten Atemphase angehalten werden. Das ABC (Active Breathing Coordinator) - Spirometer von Elekta AB (Stockholm, Schweden) erlaubt die kontrollierte Durchführung solcher Atemanhaltungen, wie dem oben beschriebenen DIBH. Die Patient*innen atmen dabei nach Kommando durch den Untersucher durch das zugehörige Mundstück ein, welches sich bei Erreichen des prädefinierten Inspirationsvolumens durch ein integriertes Ventil verschließt. Es folgt der Atemanhalt für 15-20 Sekunden, in welchem die Strahlenapplikation erfolgt. Durch das verschlossene Mundstück wird das gleichbleibende Inspirationsvolumen sichergestellt und es lässt sich dadurch eine gute intrafraktionelle Reproduzierbarkeit der Leberposition erzielen.^{31, 34} In einer Arbeit von Lu et al. lag die intrafraktionelle Bewegung der Leber unter ABC-kontrolliertem Atemanhalt bei 74 % der Patient*innen unter 3 mm.¹³⁶ Bei diesen Patient*innen können somit kleinere Sicherheitssäume gewählt und unnötige Toxizität vermieden werden.

Über das atemgesteuerte Gating besteht bei guter Patienten-Compliance die Möglichkeit eine atemvariable Zielstruktur für die Strahlenapplikation an eine prädefinierte Position zu bringen, um die Präzision der Bestrahlung zu erhöhen. Durch zusätzliches audiovisuelles Feedback an die Patient*innen kann der Atemzyklus bzw. die Atemtiefe weiter stabilisiert werden. Eine Restunsicherheit bleibt jedoch, da das Gating-Signal möglicherweise nicht die exakte Position der Zielstruktur widerspiegelt. Um die Position der Zielstruktur für die Hochpräzisionsstrahlentherapie zusätzlich zu kontrollieren, empfiehlt sich ein zusätzliches Monitoring der Ziel- oder passender Surrogatstrukturen.

2.9.2.2 (Echtzeit-)Tracking

Beim intrafraktionellen *Tracking* soll eine Zielstruktur in Echtzeit detektiert und während der Bestrahlung verfolgt werden (DTTRM, dynamic tumor tracking with real-time monitoring).¹³⁷ Entweder kann hierbei der Behandlungsstrahl an die Positionsveränderung der Zielstruktur angepasst werden, dies ist möglich durch Roboter- oder Multilamellenkollimatoren (MLC)-basierte Trackingmethoden.¹³⁸ Eine weitere Möglichkeit ist es, die Zielstruktur, bzw. den gesamten Patienten durch eine robotergesteuerte Couch zu bewegen und so an die richtige Position zu bringen.¹³⁹

Das bekannteste und bereits seit 2006 klinisch implementierte **Roboter-Trackingsystem** ist das Cyberknife, welches unter anderem zur stereotaktischen Bestrahlung von Hirn und Zielen im Körperstamm eingesetzt werden kann. Es ist mit einem Roboterarm mit 6°-Freiheitsgrad (six degree-of-freedom) ausgestattet, welcher Tumorbewegungen in Echtzeit kompensieren kann. Für das Echtzeit-Monitoring verfügt das Cyberknife-System über 2 orthogonale Fluoroskopie-Systeme.¹⁴⁰

Beim **MLC-Tracking** wird das Strahlenfeld durch dynamische Multileaf-Kollimatoren an die aktuelle Tumorposition angepasst, indem die Behandlungsstrahl-Öffnung durch die dynamischen Lamellen nach Input durch das Tracking-Device entsprechend verändert wird. So können intrafraktionelle Bewegungen, aber auch residuelle interfraktionelle Positionierungsfehler, welche selbst bei moderner IGRT auftreten können, kompensiert werden.^{141, 142} Ein besonderer Vorteil des MLC-Trackings gegenüber anderen Trackingmethoden ist, dass durch Anpassung des Strahlenfelds, auch auf Tumordeformitäten reagiert werden kann. Durch diese präzise Strahlenapplikation können die Sicherheitssäume bzw. das PTV weiter verkleinert und OARs somit geschont werden. Booth et al. konnten unter Anwendung von MLC-Tracking bei Lungen-SBRT z.B. eine Reduktion des PTV um 41 % im Vergleich zur gewöhnlichen ITV-basierten Bestrahlungsplanung erzielen.¹⁴³

Beim „**Robotic Couch**“-Tracking, welches auf (robotisch-)beweglichen Behandlungstischen (couch) basiert, wird die Tumorbewegung kompensiert, indem der Tisch, entsprechend der durch ein Monitoring-System aufgezeichneten Bewegung des Patienten bzw. der Target-Struktur, so bewegt wird, dass sich das Target immer an der richtigen Stelle im Strahlengang befindet. Bisher ist diese Methode noch nicht klinisch fest implementiert, jedoch wurden in Modell- und experimentellen Studien gute Tracking-Präzision und Durchführbarkeit mit adäquaten real-time Monitoring-Systemen nachgewiesen.¹⁴⁴ Auf dem Markt stehen kommerziell erhältliche robotische Patiententische zur Verfügung, welche die Anforderungen an ein Robotic Couch-basiertes Tracking (wie ausreichende Geschwindigkeit und Bewegungsausmaße) erfüllen.¹⁴⁵ In einer Model-Studie konnte eine Reduktion der Tumorbewegung um 69 % (Median) erreicht werden.¹⁴⁶

Während SBRT der Prostata zeigten (MLC-)Tracking und Gating eine vergleichbare dosimetrische Performance, die Genauigkeit der Dosisapplikation konnte im Vergleich zur Behandlung ohne Strategie zum Bewegungsmanagement verbessert werden.¹⁴⁷

Durch die kontinuierliche Strahlenapplikation während einer Tracking-basierten Bestrahlung kann die Bestrahlung in einem kürzeren Zeitfenster durchgeführt werden. Durch die Unterbrechungen der Strahlenapplikation während Gating-basierter Bestrahlung verlängert sich die Behandlungszeit.

2.9.2.3 Intrafraktionelles Monitoring

Es existieren verschiedene (ionisierende und nicht-ionisierende) bildgebende Verfahren, um ein intrafraktionelles Monitoring in Echtzeit durchzuführen, welches für Tracking-basierte Bestrahlung unerlässlich und auch zusätzlich zum Gating sinnvoll ist. Je nach Monitoring-System sind unterschiedliche Tracking-Strukturen sinnvoll. Es kann entweder das zu bestrahlende Tumorgewebe selbst oder eine passende Surrogatstruktur gewählt werden. In den einzelnen Abschnitten zu den Systemen im Folgenden werden diese weiter erläutert.

Röntgenbasiertes Monitoring (kV/MV-Röntgen, 3D/4D-CBCT)

Bei der röntgenbasierten Bildgebung werden klassischerweise 2-dimensionale (2D) Bilder erstellt. Hierfür kann entweder die für die Bestrahlung selbst verwendete MegaVolt (MV)-Strahlung des Linearbeschleunigers (mit geringerer Energie als die Behandlungs-MV-Strahlung) verwendet werden; da diese Bilder jedoch einen schlechten Kontrast aufweisen werden meistens zusätzliche KiloVolt (kV)-Systeme für das Monitoring verwendet. Die planaren (2D) kV-Röntgenbilder besitzen jedoch auch keinen ausreichenden Weichteilkontrast, um die Tumorstruktur selbst darstellen zu können. Daher benötigt man kontrastreiche Landmarken wie Knochen oder Metall (als implantierte „fiducial markers“) als Surrogatstrukturen.^{112, 148} Die kV-Systeme können entweder an Decke und Boden (Röntgenröhre und Detektor) montiert sein, jedoch auch am Linearbeschleuniger bzw. der rotierenden Gantry selbst. Durch die Rotation können die 2D-Bilder dann zu 3-dimensionalen (3D) Aufnahmen rekonstruiert werden, dies ist dann ein so genanntes, bereits weiter oben erwähntes (3D)-Cone Beam-CT (CBCT). Das CBCT gewährleistet, neben genaueren Aussagemöglichkeiten zu intrakorporalen Lageverhältnissen, auch eine bessere Weichteilkontrastierung, was es z.B. ermöglicht die Leberkontur/-kuppel als Surrogatstruktur zu wählen. Da es jedoch die 2D-Bilder aus verschiedenen Atemzyklen zu einer 3D-Rekonstruktion zusammenfügt, entstehen gerade in atemvariablen Bereichen wie der Diaphragmaregion Artefakte und verschwommene Bildbereiche.¹⁴⁹ Um dem entgegenzuwirken, wurde die zeitaufgelöste 4D-CBCT entwickelt, bei der die planaren

Bilder entsprechend der Atemzyklus-Phase in Gruppen sortiert werden. Anschließend werden aus diesen Gruppen einzelne unabhängige volumetrische Bilder rekonstruiert, die dann zu 4D-CBCT Datensätzen zusammengefügt werden.¹⁵⁰ Dadurch können Bewegungsartefakte deutlich verringert werden und es werden darüber hinaus dynamische Informationen der Patientenanatomie und Tumorlokalisierung bereit gestellt.¹⁵¹

Eine weitere Möglichkeit, Atmungsartefakte während des 3D-CBCT zu verhindern, ist es, das CBCT während repetitiven Atemanhalten zu akquirieren.¹⁵²

Oben genannte Tracking-Systeme (wie CyberKnife, Vero4DRT, Linearbeschleuniger mit MLC-Tracking) verwenden heute meist kV-Systeme zum intrafraktionellen (Echtzeit-)Monitoring, oft in Kombination mit z.B. Infrarotkameras. Röntgenbasierte Monitoring-Systeme sind weit verbreitet bzw. verfügbar. Der große Nachteil ist jedoch die zusätzliche Strahlenbelastung bei zusätzlich mäßigem Weichteilkontrast und der Notwendigkeit für invasiv implantierte Fiducials (wie Metallmarker), weshalb seit Jahren an alternativen Monitoring-Systemen geforscht wird.

Oberflächengeführte Strahlentherapie (SGRT)

Durch die weiter oben bereits erwähnte oberflächengeführte Radiotherapie bzw. das Körperoberflächen-basierte Monitoring mit optischen Oberflächen-Scannern kann die Körperoberfläche des Patienten ohne zusätzliche Strahlenbelastung kontinuierlich überwacht werden. Dafür wird diese mit einem während der Bestrahlungsplanung erstellten Referenzdatensatz (relativ zum Bestrahlungs-Isozentrum) verglichen, um Abweichungen zu detektieren. SGRT kann mit anderen IGRT-Methoden kombiniert werden, um eine Präzisionsstrahlen-applikation zu ermöglichen.¹⁵³ Die Detektion der Körperoberfläche mit optischen Oberflächen-Scan-Systemen kann hierbei zur Patientenpositionierung vor der Bestrahlung, sowie als Überwachung während der Bestrahlung zur Detektion möglicher intrafraktioneller Bewegungen nützlich sein.

Es gibt im Wesentlichen 4 verschiedene Oberflächen-Scan-Technologien: Laser-Scanner, „time-of-flight“ (TOF)-Kameras, Stereovision-Systeme und Streifenlichtscanner (structured light scanner).^{47, 154-157} Die 2 bekanntesten kommerziell erhältlichen und weit verbreiteten optischen Oberflächen-Scan-Systeme sind das AlignRT (Vision RT, London, UK) und das Catalyst (C-Rad AB, Uppsala, Schweden).¹⁵⁸ Bei beiden wird Licht auf den Patienten projiziert, eine oder mehrere Kameras können dann durch die Reprojektion die aktuelle Körperoberfläche mit der

Referenzoberfläche vergleichen und Unstimmigkeiten/Positionsfehler anzeigen. Dies kann neben der täglichen Patientenpositionierung auch zum Echtzeit-Monitoring während der Bestrahlung, zum Gating oder zur Überwachung von Atemhalten genutzt werden. Diese Systeme werden insbesondere während Brust-Bestrahlungen verwendet, die Genauigkeit von SGRT-Systemen zur Positionierung und zum Monitoring während linksseitiger Mamma-Radiatio lag in einer Studie innerhalb von 5 mm.⁴⁶ Kalet et al. berichteten, dass, auch durch Einsatz von Zusatzfunktionen des Catalyst-Systems wie audiovisuellem Biofeedback, die Genauigkeit und Stabilität während DIBH-gated linksseitiger Brust-Bestrahlung verbessert werden konnten.¹⁵⁹ Die Patientenpositionierung ist mit Catalyst zuverlässig durchführbar, wobei die Genauigkeit von der Kopf-/Halsregion hin zu Thorax/Abdomen abnimmt.¹⁶⁰ Es lässt sich damit sagen, dass die Genauigkeit der SGRT-basierten Positionierung bei weniger beweglichen Tumoren besser ist. Ziel dieser Arbeit ist es, auch die Genauigkeit eines SGRT-basierten Monitorings bzw. die Korrelation zwischen Tumor und Oberfläche zu evaluieren.

Ultraschall-basiertes Monitoring

Ultraschall-Systeme für Patientenpositionierung und intrafraktionelles Target-Monitoring sind bisher nicht kommerziell erhältlich, jedoch konnte in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum Mannheim in Vorprojekten zu dieser Arbeit die Durchführbarkeit einer solchen IGRT mit einem experimentellen Ultraschallsystem, dem "Clarity Anticosti" von Elekta AB (Schweden) gezeigt werden.^{41, 42} Vorteile einer solchen ultraschallbasierten IGRT sind die Abwesenheit zusätzlicher Strahlenbelastung, sowie die Möglichkeit interne (Weichteil)Strukturen wie das Tumorgewebe selbst oder nahegelegene Surrogatstrukturen in Echtzeit darzustellen. Als Surrogatstruktur können zum Beispiel bereits implantierte (Metall)Marker in der Nähe des Tumors oder auch Lebergefäße gewählt werden.¹⁶¹

Echtzeit-MLC-Tracking mit US-Input wurde in Modell-Studien bereits als technisch durchführbar beschrieben.^{141, 162} Stereotaktische Prostata-Bestrahlung unter (transperinealem) US-Monitoring ist möglich, wird bereits in der klinischen Routine angewendet und kann die PTV-Sicherheitssäume verkleinern, sowie die Anzahl der Fraktionen durch Steigerung der Strahlendosis verringern.^{44, 163, 164}

MR-basiertes Monitoring

Ein weiterer, viel versprechender Gegenstand aktueller Forschung ist die MR-geführte Strahlentherapie, welche ein Echtzeit-Monitoring ohne zusätzliche Strahlenbelastung und sehr gutem Weichteilkontrast ermöglicht, wodurch Sicherheitssäume weiter verkleinert werden können.¹⁶⁵ Um eine MR-geführte Radiotherapie durchführen zu können existieren zum jetzigen Zeitpunkt 2 kommerziell erhältliche MR-Linac Systeme, also Linearbeschleuniger mit integriertem Magnetresonanztomograph. Das sind das Elekta Unity System (Elekta AB, Schweden) und das ViewRay MRIdian System (ViewRay, Oakwood Village, USA).¹⁶⁶⁻¹⁶⁹

2.10 Tägliche Patientenpositionierung

Das Ziel am Anfang jeder Fraktion ist es, den Patienten auf der Behandlungsliege im Raum und relativ zum Linearbeschleuniger jedes Mal exakt gleich auszurichten, um die Strahlendosis möglichst genau applizieren zu können. Dies wird klassischerweise auf Basis von knöchernen Strukturen durchgeführt, indem (meist nach einer ersten ungefähren Positionierung nach Hautmarkierungen mit handelsüblichen Lasern) kV- oder MV-Röntgenbilder aufgenommen werden und diese dann mit einem Überlagerungstool auf die während der Bestrahlungsplanung angefertigten Referenzbilder *gematched* werden.¹⁷⁰ Durch kongruentes „Aufeinanderschieben“ der Bilder, dem so genannten **Matching**, erhält man Informationen darüber, um wie viel mm der Behandlungstisch in welche Richtung verschoben werden muss. Bei 2D-Röntgenaufnahmen sind dafür 2 Bilder, welche orthogonal zueinander aufgenommen wurden notwendig, um Korrekturinformationen über alle 3 Achsenrichtungen zu erhalten. Es besteht auch die Möglichkeit ein CBCT zur Repositionierung durchzuführen um die Aufnahmen auf Basis von 3D-Datensätzen mit zusätzlichem Weichteilkontrast zu „matchen“. ¹⁷¹ Daneben lassen sich auch alle oben genannten Monitoring-Methoden, wie Körperoberflächen-Scanner oder Ultraschall (zumindest zusätzlich zum kV-Röntgen/CBCT) zur täglichen Patientenpositionierung verwenden.^{41, 172, 173}

3 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

Für diese klinisch-prospektive Studie wurden Patient*innen von Juni 2017 bis Juni 2018 rekrutiert. Diese Patient*innen wurden durch bildgeführte stereotaktische Bestrahlung (SBRT) der Leber bzw. Oberbauchregion bei oligometastasierten Tumorerkrankungen behandelt. 11 Patient*innen litten unter sekundären Lebertumoren unterschiedlicher Primarien, darunter 7 kolorektale Karzinome, 2 Pankreaskarzinome, 1 Appendixkarzinom und 1 malignes Melanom. Ein Patient wurde an einer Lymphknotenmetastase eines SCLCs (Small Cell Lung Cancer) in der Nähe des Pankreaskopfes bestrahlt. Die Patient*innen wurden mit einer Maximaldosis von 60 Gy in 5-12 Fraktionen bestrahlt. Fraktionsanzahl und Strahlendosis waren abhängig von Tumorgröße, Lokalisation, verbleibender Leberkapazität und der Nähe von Risikoorganen zum Bestrahlungsfeld. Von den 12 in die Studie eingeschlossenen Patient*Innen waren 9 männlich und 3 weiblich. Das mediane Alter betrug 73,5 Jahre (MW ± SD; 70,75 ± 14,9 Jahre). Karnofsky-Index und BMI wurden zusätzlich zum Alter erhoben, um zu evaluieren, ob das Gewicht oder der Gesundheitszustand einen Einfluss auf die Durchführbarkeit der Bestrahlung in DIBH oder das US- bzw. Oberflächen-basierte Monitoring haben. Der mediane BMI betrug 24,4 kg/m² (26,0 ± 3,6 kg/m²). Die Daten wurden im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie nach schriftlicher Einwilligung der Patient*innen und Zustimmung der hiesigen Ethikkommission (2014-413M-MA-§ 23b MPG) erhoben. Alle Patientendaten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Patientendaten, Stadien der Oligometastasierung: 1=Metachrone Oligoprogression, 2=Metachrone Oligorekurrenz, 3=Wiederholte Oligoprogression, 4=Wiederholte Oligorekurrenz, 5=Induzierte Oligoprogression, 6=Induzierte Oligorekurrenz; Abkürzungen: Leber S. = Lebersegment

Pat.	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	BMI (kg/m ²)	Karnofsky Index (%)	Primarius	Stadium der Oligometastasierung *	GTV Lage	Fraktionen x Dosis (Gy)
1	m	72	30.1	100	Rektum	4	Leber S.V	5x12
2	m	83	22.9	90	Rektum	4	Leber S.VII-VIII	5x12
3	m	75	32.8	70	Colon sigmoideum	5	Leber S.VI	12x5
4	w	80	26.6	90	Colon sigmoideum	6	Leber S.IVa	12x5
5	w	85	24.0	80	Appendix verm.	2	Leber S.VII	5x12
6	w	70	24.3	90	rektosigmoidaler Übergang	5	Leber S.IV	12x5
7	m	50	24.2	100	Rektum	3	Leber S.II	5x12

Pat.	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	BMI (kg/m ²)	Karnofsky Index (%)	Primarius	Stadium der Oligometas- tasierung *	GTV Lage	Fraktionen x Dosis (Gy)
8	m	63	20.9	90	SCLC	3	Lymphknoten Pankreaskopf	5x7
9	m	62	24.5	80	Rektum	6	Leber S.VI	5x12
10	m	30	26.9	100	Melanom	1	Leber S.VII (3 Metastasen)	5x12
11	m	68	23.2	90	Pankreas	2	Leber S.II	5x12
12	m	81	31.9	90	Pankreas	2	Rechter Leberlappen (große Läsion)	5x7

3.1.1 Zusätzliche Patienten für die Analyse der ultraschall-basierten täglichen Repositionierung

Der Großteil dieser Arbeit befasst sich mit dem Vergleich zweier Monitoring-Systeme (US, Catalyst) mit der Position der Zwerchfellkuppel im CBCT. Im Rahmen einer Teilarbeit dieses Projektes wurde am gleichen Patientenkollektiv außerdem die Durchführbarkeit bzw. Genauigkeit einer ultraschall-basierten täglichen Patienten-Repositionierung evaluiert.⁴¹ Hierfür wurden zu den oben aufgeführten noch 4 weitere Läsionen betrachtet. Bei Patient 4 und 8 aus dem oben beschriebenen Kollektiv wurde jeweils noch eine 2. Läsion bestrahlt und noch 2 weitere Patienten (2m, 1x HCC, 1x Lebermetastase eines kolorektalen Karzinoms) wurden in diese Analyse einbezogen. Bei allen waren jedoch aufgrund von Wartungen am Gerät oder Verlust der Daten keine Körperoberflächendaten des Catalyst vorhanden, weshalb sie nicht in die weiteren Analysen mit einbezogen werden konnten. Das mittlere Alter in diesem Kollektiv betrug 69 ± 13 (MW \pm SD) Jahre und der mediane BMI 26 kg/m^2 (MW \pm SD; $26,9 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$).

3.2 Intrafraktionelles Monitoring

Bei allen Patient*innen wurde ein intrafraktionelles Monitoring der zu bestrahlenden Tumorregion mit zwei verschiedenen Systemen durchgeführt - einem Ultraschallsystem und einem Körperoberflächen-Scan-System.

3.2.1 4D Ultraschall-Monitoring mit Clarity Anticosti

Das 4D Ultraschall-System "Clarity Anticosti" von Elekta AB (Stockholm, Schweden) ist ein kommerziell (noch) nicht erhältliches, experimentelles Ultraschallsystem auf Grundlage des in der klinischen Routine im Rahmen von Bestrahlungen im Bereich der Prostata schon angewendeten Ultraschallsystems "Clarity Autoscan".⁴⁴ Es wurde

speziell für die vierdimensionale intrafraktionelle Darstellung abdomineller Strukturen entwickelt. Ultraschallbasierte Patientenpositionierung sowie intrafraktionelles Monitoring konnten bei Proband*innen und Patient*innen bereits erfolgreich getestet und die Durchführbarkeit in vorhergehenden Studien bestätigt werden.^{38, 41, 42, 174} Die Detektionsgenauigkeit im 4D-Phantom lag dabei bei einem Scanwinkel von 30° bei 1,35 – 1,57 mm. Ein klinischer Workflow mit täglicher Qualitätssicherung wurde im Rahmen dieser Arbeiten etabliert. Für die tägliche Qualitätssicherung wurde ein Ultraschallphantom (Clarity Kalibrierungs-/ QA-Phantom, CIRS, Norfolk, USA) mit einer Toleranz von 1 mm verwendet.

Das US-System besteht aus einem Ultraschallwagen und einem 4D-(Abdomen-) Ultraschallkopf der über einen flexiblen Arm (CIVCO, Coralville, USA) am Patienten fixiert werden kann (siehe Abbildung 4). Der Ultraschallkopf besteht aus einer 2D-Sonde, welche zu einer motorbetriebenen Scher-/Fächerbewegung fähig ist, um die Zielregion aus verschiedenen Winkeln abzutasten. Clarity Anticosti ist dadurch fähig ein dreidimensionales Bild der Bewegungen der verfolgten Zielstruktur im Raum in Echtzeit, also entsprechend in 4D darzustellen. Die Bewegungen können in craniocaudaler (CC), anterior-posteriorer (AP) und links-rechts (LR) Richtung aufgezeichnet werden. Das Monitoring wurde mit einer Bildfrequenz von 45 Hz durchgeführt.⁴² Als Schallfenster wurde stets ein Intercostalraum in der rechten medioaxillären Linie gewählt, um den Ultraschallkopf zu fixieren. Transabdominaler Ultraschall wurde aufgrund von möglichen druckinduzierten intraabdominalen Deformierungen vermieden.

Es wurde im Vorfeld der Bestrahlungsserie zeitgleich mit dem Planungs-CT eine Ultraschall-Referenzstruktur festgelegt. Diese war entweder, wenn möglich, das GTV selbst oder aber eine passende Surrogatstruktur. Als Surrogatstruktur kamen beispielsweise Portalvenenäste oder Lebervenenäste in Frage.

Vor jeder Bestrahlungsfraction wurde die gewählte Targetstruktur dargestellt und der Schallkopf durch den Fixierungsarm in Position gehalten, um somit das darauffolgende kontinuierliche Monitoring der jeweiligen Struktur zu ermöglichen. Die Installation des Systems am Patienten wurde durch eine/n erfahrene/n Arzt/Ärztin und 3 erfahrene, dafür geschulte MTRAs gewährleistet. Der Ultraschallkopf ist mit einem Marker (Infrarot-Reflektor) für optisches Infrarot-basiertes Tracking versehen. So kann die Position des Ultraschallkopfes selbst und damit der überwachten Struktur im Raum durch Infrarot-Detektoren an der Decke des Beschleunigerraums erfassen werden.

Die Durchführbarkeit des intrafraktionellen Monitorings mit dem Ultraschall-System Clarity Anticosti wurde bereits in einer Studie von Vogel et al. bestätigt.³⁸

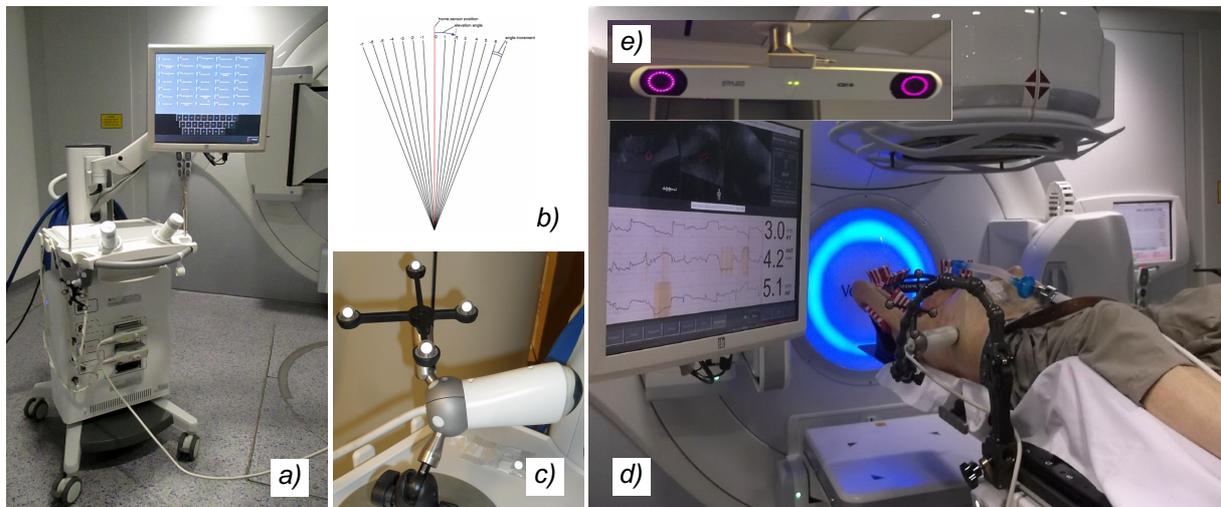


Abbildung 4: a): US(Ultraschall)-Workstation; b): Fächerbewegung des US-Kopfs schematisch dargestellt; c) US-Sonde mit Infrarot-Reflektor-Baum zur Orientierung im Raum, d) Patienten-Setup mit Fixierungsarm, e) Infrarotkamera an der Decke des Behandlungsraums

3.2.2 Körperoberflächen-Scanner Catalyst

Für das Monitoring der Bewegung der Körperoberfläche wurde das optische Körperoberflächen-Scan-System Catalyst HD (C-RAD AB, Uppsala, Schweden) verwendet. Dieses System besteht aus drei Kameras mit 3 Hochleistungs-Leuchtdioden (LEDs). Die Hauptkamera ist an der Decke am Ende des Behandlungstisches angebracht. Mit Hilfe der LEDs kann Licht in 3 verschiedenen Wellenlängen auf den Patienten projiziert werden. Eine LED sendet blaues Licht mit einer Wellenlänge von 405 nm, eine grünes (528 nm) und eine rotes Licht (624 nm). Mit Hilfe des blauen Lichts kann die Patientenoberfläche gescannt werden, indem die Reprojektionen durch die monochrome CCD (Charge Coupled Device) - Kamera mit einer Aufnahmegeschwindigkeit von 202 frames/Sekunde detektiert werden. Mit grünem und rotem Licht können Positionierungsfehler auf den Patienten projiziert werden, um anzuzeigen, wie sich der aktuelle Scan vom Referenzscan unterscheidet und um dadurch den MTRAs bei der Positionskorrektur eine Hilfestellung zu geben. Die Kameras sind in Abbildung 5 dargestellt, das Benutzer-Interface in Abbildung 6.

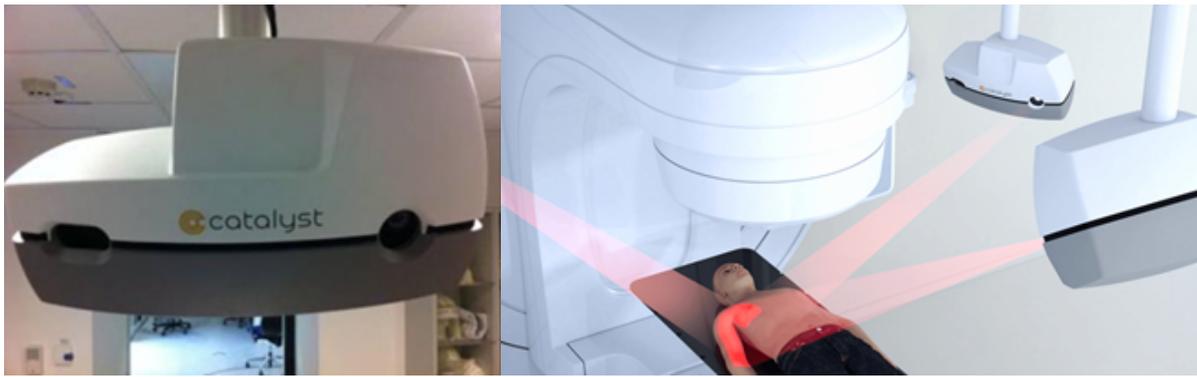


Abbildung 5: Links: Catalystkamera, rechts: Behandlungsraum mit Patient, Linac und Catalystkameras schematisch dargestellt.

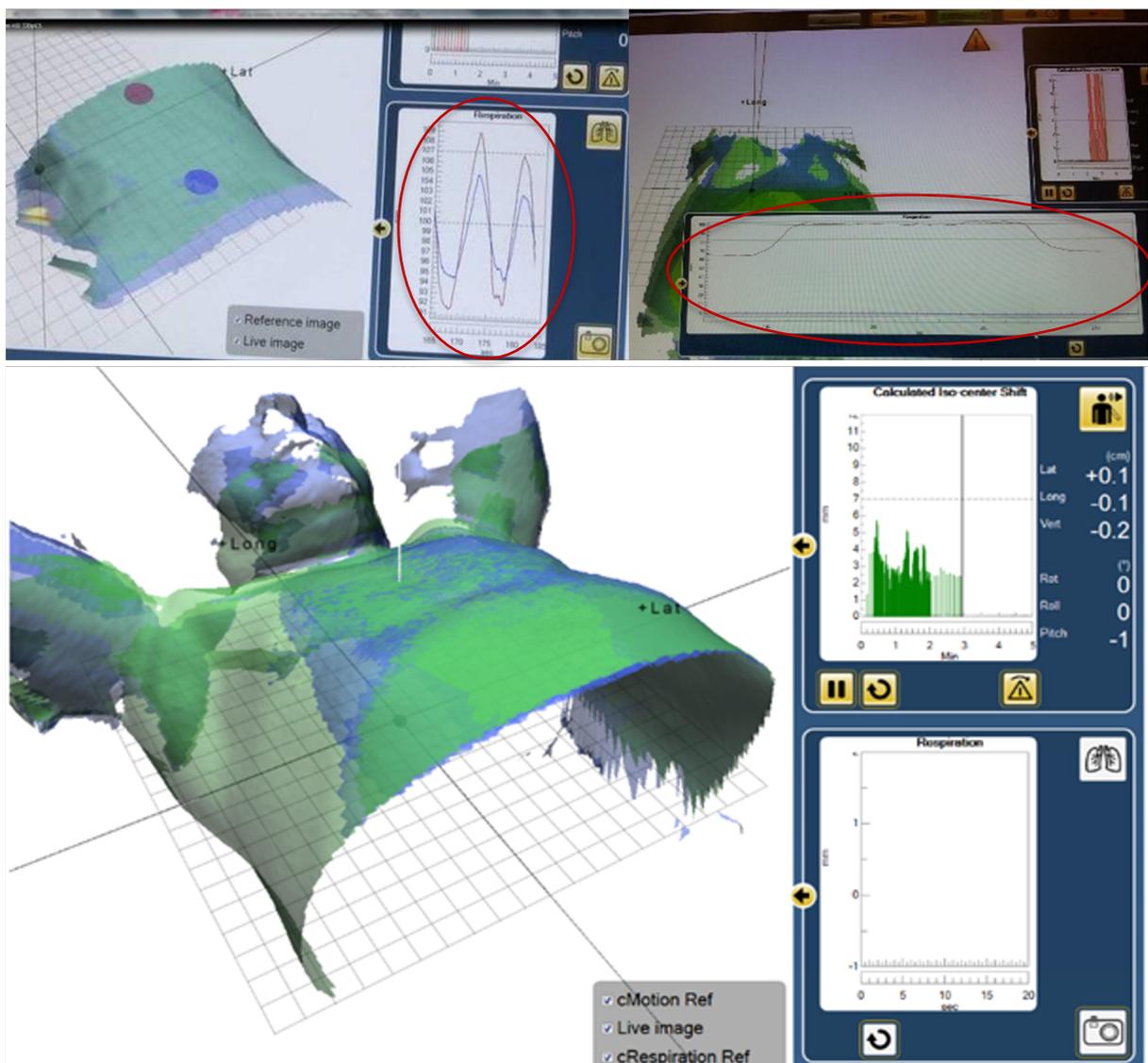


Abbildung 6: Catalyst Benutzer-Interface an 3 exemplarischen Beispielen gezeigt; das Referenzbild ist in grün dargestellt, die Ist-Position als Live-Bild in blau. Oben links (rot umkreist) ist zusätzlich die Respirationskurve während freier Atmung zu sehen, oben rechts (ebenfalls rot umkreist) die Kurve während eines Atemanhalts.

Das System bietet die Möglichkeit zur täglichen Patientenpositionierung relativ zum Planungs-Isozentrum, zum Patienten-Monitoring bzw. zur Bewegungsdetektion während der Bestrahlung und ermöglicht darüber hinaus ein atembasiertes Gating. Beim Gating wird ein definierter Gating Point auf dem Patienten registriert und sobald ein bestimmter Schwellenwert erreicht wird, kann der Behandlungsstrahl automatisch ein- bzw. ausgeschaltet werden.

Die Genauigkeit der Positionierung, sowie der Bewegungsdetektion wird jeweils mit <1 mm angegeben (<https://c-rad.com/products/catalyst-hd/>). Seit Inbetriebnahme des Systems in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum Mannheim und Etablierung eines Qualitätssicherungs-Verfahrens wird eine tägliche Qualitätssicherung durchgeführt.

In dieser Dissertation stand die Möglichkeit der Bewegungsdetektion während der Bestrahlung, also das Echtzeit-Monitoring im Vordergrund. Dafür wurde die Bewegung der Patientenoberfläche bzw. die Deviation des Gating Points nach anterior und posterior (AP) während der Bestrahlung detektiert, um den jeweiligen DIBH zu kontrollieren. Der Gating Point wurde während der Bestrahlungsplanung festgelegt und befand sich bei allen Patient*innen, die in diese Studie eingeschlossen wurden oberhalb des Rippenbogens.

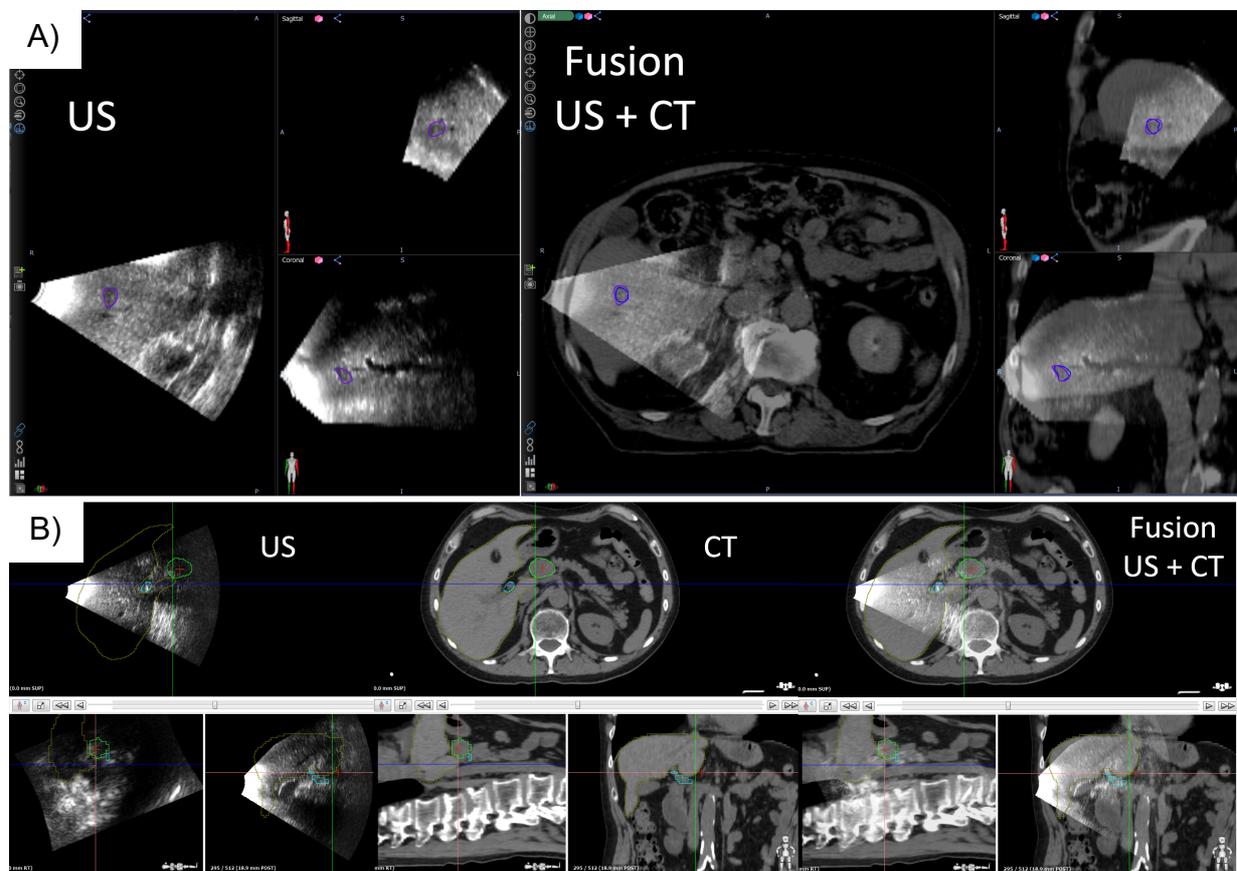
Nach dem Planungs-CT erhielt Catalyst HD Informationen über die Lage des Bestrahlungs-Isozentrums bzw. der Entfernung dessen zur Bauchwand als zusätzliche Information. Die angegebene Deviation in AP-Richtung in mm war somit immer die Entfernung der Bauchdecke zum Isozentrum.

3.3 Bestrahlungsplanung

Vor jeder Bestrahlungsserie wurde eine Planungs-Computertomographie (CT) (Brilliance Big Bore, Philips, Amsterdam, Niederlande) mit i.v.-Kontrastmittel in DIBH mit einer Schichtdicke von 3 mm aufgenommen, um einen akkuraten, individuellen Bestrahlungsplan, der Anatomie jedes Patienten entsprechend, entwickeln zu können. Das Kontrastmittel wurde mit dem DIBH zeitlich koordiniert in der portal-venösen Phase (bei Lebermetastasen) bzw. in der früharteriellen und spätvenösen Phase (bei HCC) appliziert.

Zur Definierung des Gating Points für den Körperoberflächen-Scanner wurde ein Marker oberhalb des Rippenbogens angebracht und ein Oberflächen-Referenzdatensatz in DIBH akquiriert. Ebenso wurde direkt nach dem Planungs-CT

eine Ultraschall-Referenzstruktur festgelegt (GTV oder passende Surrogatstruktur) und ein Ultraschall-Referenz-Datensatz in ABC-gesteuertem DIBH erfasst. Nachdem Informationen über Strukturen und Isozentrum aus dem Planungs-CT importiert wurden, konnte dieser Ultraschall-Datensatz mit dem Planungs-CT fusioniert und die Zielstrukturen in den Ultraschalldaten konturiert werden, um auf Grundlage dessen den Bestrahlungsplan erstellen zu können und in darauffolgenden Fraktionen auf die Referenzstruktur matchen zu können. Dies ist beispielhaft für 3 Patienten in Abbildung 7 dargestellt. Außerdem wurde die Position des Ultraschallkopfes auf der Haut markiert.



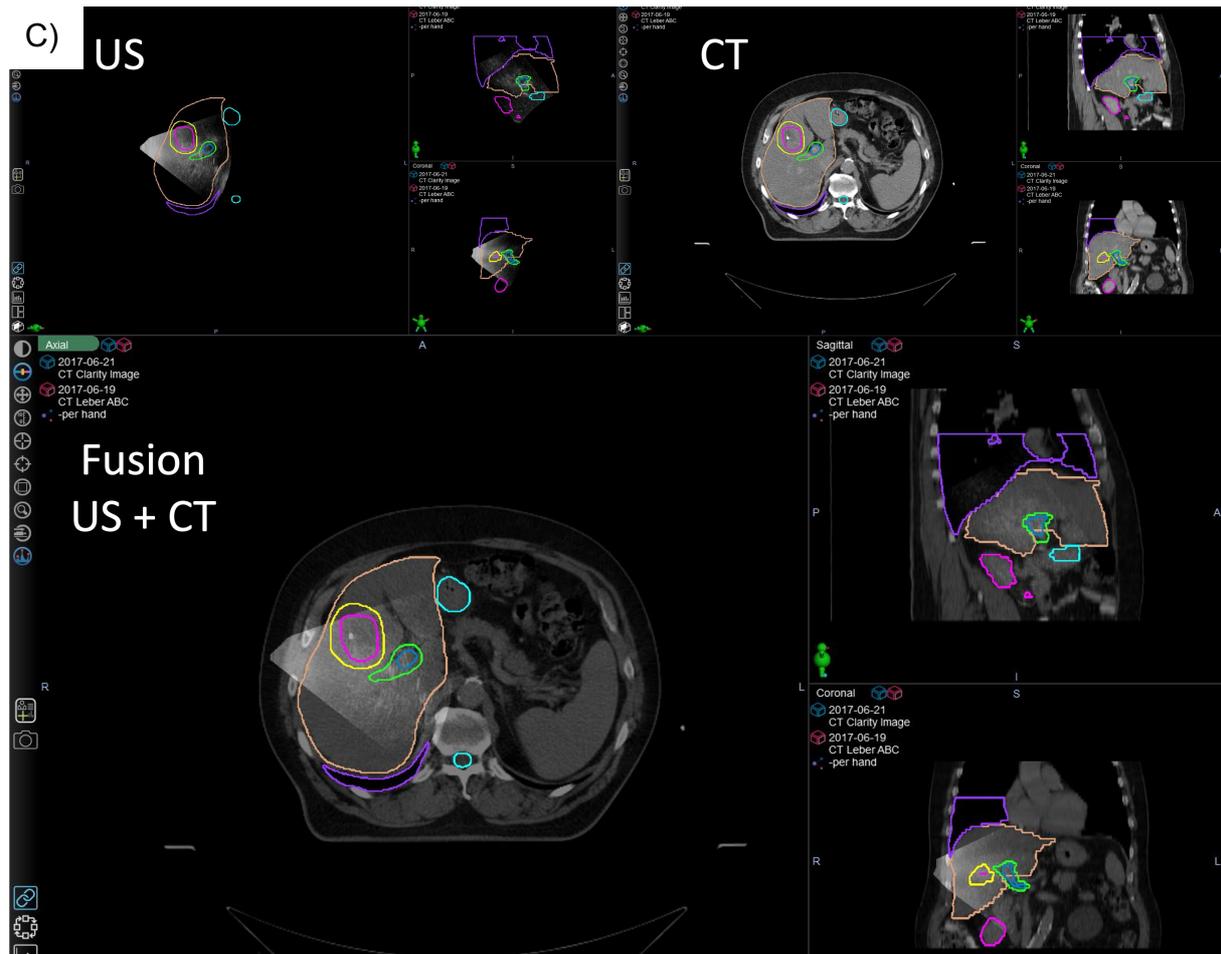


Abbildung 7: Fusion/Matching des Planungs-CTs und des US-Referenzdatensatzes bei 3 verschiedenen Patienten A) bei einer kleinen Lebermetastase, im US mit lila konturiert, im CT mit dunkelblau; B) bei einer Raumforderung im Bereich des Pankreaskopfs, diese ist grün konturiert, die Portalvene blau und die Leberkontur gelb; C) bei einer größeren Lebermetastase mit Konturierung mehrerer relevanter Strukturen im CT und US (GTV in rosa und PTV in gelb, Leberkontur in orange und Lungenkontur in lila, Portalvene in dunkelblau, die zentralen hepatobiliären Strukturen in grün, Magen und Rückenmark in hellblau konturiert)

Das Planungs-CT sowie jede tägliche SBRT wurde in computergestütztem DIBH mit dem ABC-System (Active Breathing Coordinator, Elekta AB, Schweden), wie in 2.9.2.1 bereits dargestellt, durchgeführt. Den Patienten wurden bereits im Vorfeld die Funktionsweise des ABC-Systems erläutert und nach praktischer Übung wurde ein voreingestelltes Inspirationsvolumen (*ABC-Schwelle/Gating-Schwelle*) über 15-20 Sekunden gehalten. Diese *ABC-Schwelle* wurde individuell für jeden Patienten während der Bestrahlungsplanung festgelegt um einen moderaten, stabilen DIBH zu generieren. Für die Bestrahlungsplanung wurde das Programm “Monaco” (Elekta AB, Schweden) verwendet. Auf Grundlage des Planungs-CTs, der Referenz-Ultraschalldaten und einem zusätzlichen MRT wurde ein VMAT-Bestrahlungsplan ohne Ausgleichsfilter (FFF, flattening filter free) erstellt. Dabei wurden insgesamt

maximal 60 Gy je nach OAR-Toleranz und PTV-Größe auf 5 oder 12 5-, 7- oder 12-Gy-Fractionen verschrieben. Der Ultraschallkopf konnte im Bestrahlungsplan ausgespart werden, um nicht vom Hauptstrahlengang getroffen zu werden. Dies beeinträchtigt die Planqualität nicht.¹⁷⁵

3.4 Bestrahlungsaufbau und -ablauf

Einige Tage nach der Bestrahlungs-CT und nach Fertigstellung des Bestrahlungsplans, welcher anschließend als DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)-Datei an das Clarity-System und das am Linearbeschleuniger integrierte CBCT gesendet wurde, fand die erste Bestrahlung statt. Je nach Planung erhielten die Patient*innen 5-12 Bestrahlungen mit einer Maximal-Gesamtdosis von 60 Gy.

Vor der allerersten Bestrahlungsfraction fand jeweils eine Neueinstellung zur korrekten Positionierung des Patienten statt. Dabei war immer ein spezialisierter Facharzt für Radioonkologie anwesend. Nachdem der Patient mit Hilfe des CBCTs korrekt positioniert wurde, wurden Hautmarkierungen für die spätere Laser-basierte Repositionierung in folgenden Fractionen aufgemalt.

Nach der Positionierung (s.u.) erfolgte die Bestrahlung in computergestütztem DIBH mit ABC und einem Gating Interface (Response, Elekta AB, Schweden). Mit diesem Gating Interface, das mit dem ABC und dem Linearbeschleuniger verbunden ist, kann der Therapiestahl nur gestartet werden, sobald der Patient mit der Inspiration im ABC einen bestimmten vordefinierten Schwellenwert erreicht hat (ABC-Schwelle). Die Strahlenapplikation erfolgte mit dem Linearbeschleuniger Versa HD™ (Elekta AB, Schweden) mit FFF-VMAT-Plänen. Dies bedeutet, dass ohne Ausgleichsfilter bestrahlt wird und das Bestrahlungsgerät um den Patienten rotiert mit sich ändernden Strahlendosen und -feldern, um aus allen Richtungen eine optimale Strahlenintensität zu erreichen und die Dosis außerhalb des Zielvolumens zu reduzieren.¹⁷⁶

3.4.1 Tägliche Patienten-Repositionierung

Vor jeder Bestrahlungsfraction wurden die Patient*innen, entsprechend der Einstellung am ersten Bestrahlungstag repositioniert. Diese tägliche Repositionierung erfolgte zuerst in ABC-kontrolliertem DIBH anhand der Hautmarkierungen mittels konventionellem Laser-Projektor. Danach erfolgte die sonografische Korrektur mittels

Clarity Anticosti. Die US-Zielstruktur bzw. -Surrogatstruktur (GTV oder Lebergefäß), die bereits während der Bestrahlungsplanung festgelegt wurde, wurde ebenfalls in DIBH erfasst und durch erneute Tischverschiebung („Clarity Shift“) in die richtige Position (entsprechend des Referenz-US-Datensatzes) gebracht (siehe Abbildung 9).⁴¹ Um die tägliche Positionierung abzuschließen bzw. die US-basierte Korrektur zu kontrollieren, wurde anschließend ein CBCT in DIBH akquiriert. Um restliche verbleibende Ungenauigkeiten der Lagerung zu korrigieren, wurde dieses manuell auf das Planungs-CT „gematched“ und die Tischeinstellung dementsprechend abschließend angepasst. Hierfür wurde das Programm XVI (X-ray volume imaging, Elekta AB, Schweden) verwendet. Dieses Matching basierte, falls vorhanden, auf (Metall-)Clips vorhergehender OPs oder sonst auf der Leberkontur. Auf Grundlage der CBCT-basierten abschließenden Korrektur ließen sich dann die Restunsicherheiten nach US-basierter Positionierung beurteilen. Es war nicht immer eine erneute Positionskorrektur notwendig. Dieser tägliche Workflow ist in Abbildung 8 gezeigt.

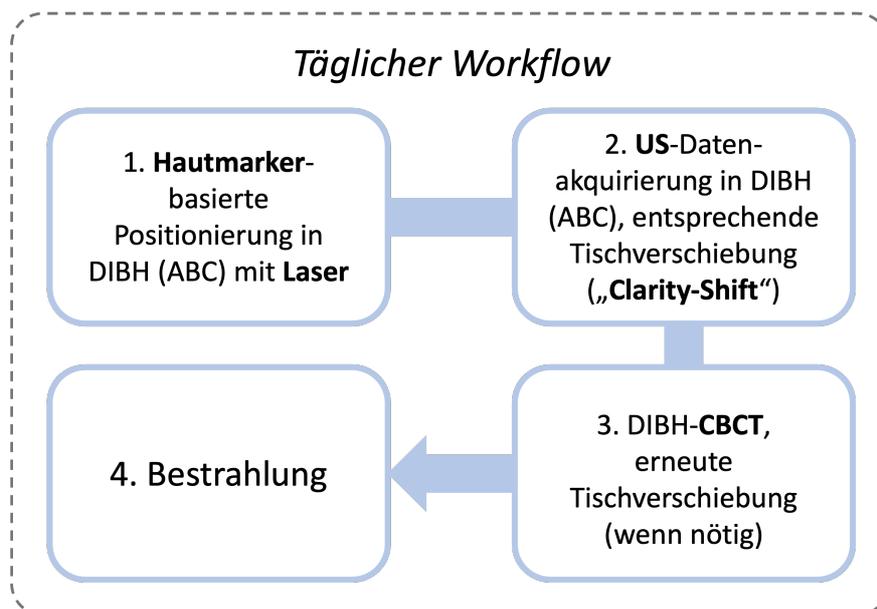


Abbildung 8: Schematische Darstellung des täglichen Workflows von Patientenpositionierung bis Bestrahlung

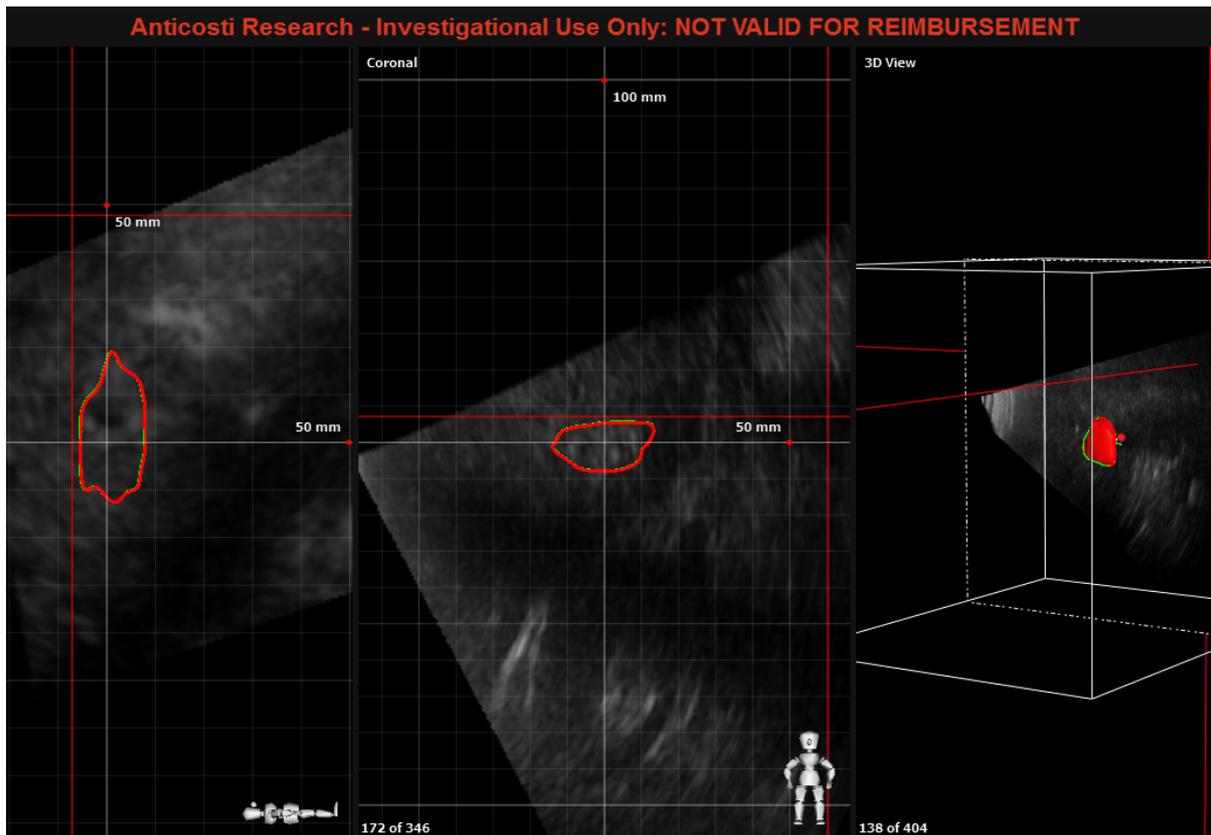


Abbildung 9: Überlagerung der Soll- (Referenz-US-Datensatz) und Ist-Kontur der US-Zielstruktur bei der täglichen Patienten-Repositionierung mittels Ultraschall (US), ganz rechts als 3D-Rekonstruktion.

3.4.2 Tägliche Akquirierung von Ultraschall- und Körperoberflächendaten

Das Monitoring mittels Ultraschall und Körperoberflächen-Scanning wurde simultan zum CBCT in DIBH und während der Strahlenapplikation selbst, also intrafraktionell, durchgeführt. Die Oberflächenbewegung der Bauchwand wurde in AP-Richtung detektiert und ein Messwert von Catalyst HD ca. alle 100 ms (Millisekunden) aufgenommen. Die interne Bewegung der Ultraschall-Zielstruktur wurde in einem Intervall von ca. 0,5-1 Sekunde in alle drei Richtungen (CC, AP, LR) aufgezeichnet. Verglichen wurden die Daten, welche zeitgleich mit dem DIBH-CBCT direkt vor der Bestrahlung aufgenommen wurden, da davon ausgegangen wurde, dass diese, mit der Bewegung während der Strahlenapplikation übereinstimmen und so ein Vergleich mit der Bewegung der Zwerchfellkuppel im CBCT möglich war (welches nur vor und nicht während der Strahlenapplikation akquiriert wurde).

3.5 Datenverarbeitung

3.5.1 Ultraschall-Daten

Es wurden zwei verschiedene Ultraschall-Datensätze akquiriert. Ein Datensatz während der täglichen Repositionierung, bei dem die US-basierte Tischverschiebung in mm in x (CC), y (LR) und z (AP)-Richtung mit der endgültigen Verschiebung nach Erfassung der kV-Projektionen durch das CBCT verglichen wurde. Zusätzlich wurde für jeden Patienten (zeitgleich zum präfraktionellen DIBH-CBCT) ein Monitoring-Datensatz in DIBH akquiriert, indem die Restbewegung der verfolgten Ultraschallstrukturen erfasst wurde.

3.5.1.1 Patienten-Repositionierung

Nach Hautmarker-basierter primärer Positionierung wurde die Position der US-Target-/Surrogatstruktur entsprechend der 3D-Ultraschallaufnahme korrigiert und die dafür notwendige Tischverschiebung als „Clarity shift“ dokumentiert.⁴¹ Hierfür wurde das Ausmaß der notwendigen Korrektur in x (CC)-, y (LR)- und z (AP)-Richtung jeweils dokumentiert und daraus je Patient und über alle Patienten Mittelwert \pm Standardabweichung der Korrektur je Richtung ermittelt. Außerdem wurde ein 3D-Verschiebungsvektor ermittelt. Die zusätzliche Zeit, die für die Installation des Clarity Anticosti und die US-basierte Korrektur benötigt wurde, wurde ebenfalls dokumentiert. Nach dem *Clarity shift* wurde für die finale Repositionierung ein CBCT in DIBH akquiriert und der Tisch, falls notwendig, noch einmal verschoben, basierend auf dem Matching von CBCT und Planungs-CT. Diese Verschiebung wurde ebenfalls in allen Richtungen dokumentiert und somit der Restfehler der ultraschallbasierten Repositionierung bestimmt. Der Positionierungsfehler nach Hautmarker-basierter Repositionierung setzte sich aus den dokumentierten Verschiebungswerten nach *Clarity Shift* sowie nach CBCT-basierter Verschiebung zusammen.

3.5.1.2 Restbewegung

Die interne Bewegung der verfolgten Strukturen wurde während jedes DIBHs des CBCT, sowie während der Strahlenapplikation selbst aufgezeichnet, um die Restbewegung interner Zielstrukturen trotz Immobilisierung durch DIBH zu beurteilen. Da wir davon ausgehen, dass diese Bewegung während des CBCTs sowie während der Behandlung selbst als äquivalent anzusehen sind, haben wir die Daten, welche während des CBCTs akquiriert wurden ausgewertet und verglichen.

Die Daten wurden initial auf der Clarity-Workstation gespeichert. Nach dem Datentransfer auf ein Forschungslaufwerk konnten die Rohdaten mit Excel geöffnet und bearbeitet werden. Dabei wurden die einzelnen Restbewegungsdaten je Richtung (CC, AP & LR) visuell in einem Graphen dargestellt (Abbildung 10) und die Datenpunkte der einzelnen DIBHs manuell ausgewählt. Die restlichen Daten zwischen den einzelnen DIBHs wurden für die weitere Datenauswertung nicht betrachtet, jedoch der Zeitstempel übernommen, um somit auch eine Aussage über die Länge der DIBHs sowie der Pausen zwischen den einzelnen DIBHs treffen zu können.

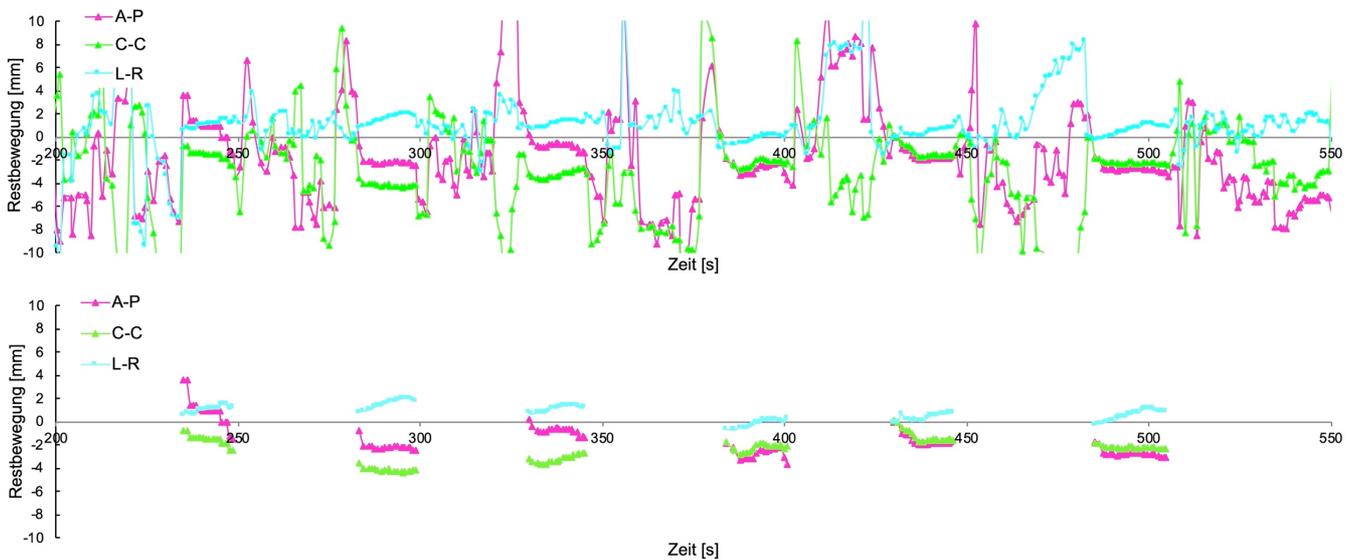


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der verfolgten (Rest-)Bewegung der Zielstruktur mit US in CC (grün), AP (rosa) und LR (blau) Richtung während einer Fraktion; oben: inklusive Atemphasen zwischen DIBHs; unten: manuell ausgewählte DIBHs einer Fraktion

3.5.2 Körperoberflächen-Scanner-Daten

Ebenso wie das Monitoring mittels Ultraschall wurde die anterior-posteriore Bewegung der Körperoberfläche bzw. der Bauchdecke der Patienten und des Gating Points während des CBCTs sowie der Strahlenapplikation selbst mit Catalyst HD erfasst. Analog zu den Ultraschalldaten wurden auch die Körperoberflächendaten, welche während des CBCTs akquiriert wurden für die weitere Datenanalyse verwendet. Die Rohdaten des Catalyst HD konnten ebenfalls in einer Excel-Tabelle geöffnet werden. Eine Spalte entsprach der Zeit in Millisekunden, die andere der Entfernung der Bauchdecke zum Bestrahlungs-Isozentrum in Millimeter. Durch diese Informationen konnte die Atemkurve des Catalyst mithilfe der Diagrammfunktion auch visuell dargestellt werden (Abbildung 11). Orientierend an den Zeiten des Ultraschalls (Länge

der einzelnen DIBHs und Pausenlänge bis zum nächsten DIBH) konnten auch aus den Catalyst-Daten auf visueller Basis die einzelnen DIBH-Daten manuell extrahiert werden.

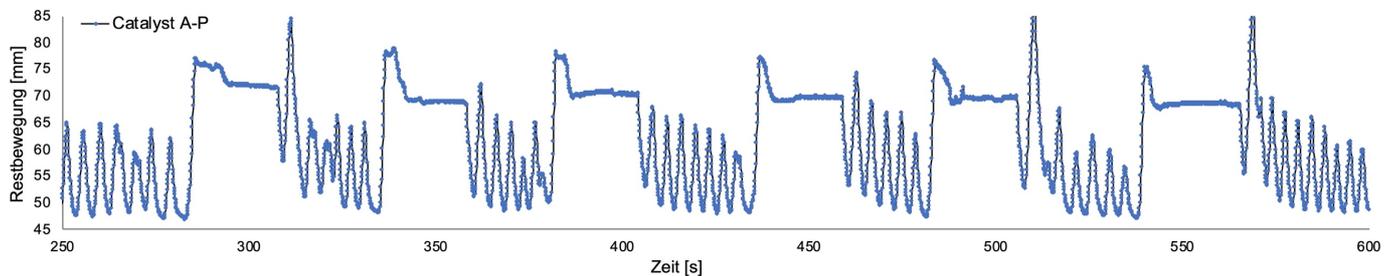


Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der Bewegung der Bauchdecke über eine Fraktion mit 6 DIBHs in AP-Richtung verfolgt durch Catalyst HD

3.5.3 Detektion der Zwerchfellkuppel im Cone-Beam-CT

Um die craniocaudale Bewegung der rechten Zwerchfellkuppel im CBCT als Surrogat für die Bewegung der direkt darunter liegenden Leber während des inspiratorischen Atemanhaltes zu quantifizieren, wurde wiederholt der Abstand des höchsten Punkts der Zwerchfellkuppel zum während der Bestrahlungsplanung festgelegten Isozentrum gemessen. So konnte eine Bewegungskurve über die Zeit in CC-Richtung akquiriert werden, welche später mit der durch US aufgezeichneten CC-Bewegung der US-Zielstruktur und der durch Catalyst aufgezeichneten AP-Bewegung der Bauchdecke verglichen werden konnte. Die Vorgehensweise zur Ermittlung der Restbewegung im CBCT durch Messung des sich ändernden Abstands der Diaphragmakuppel zum Isozentrum entsprach der aus vorherigen, bereits publizierten Arbeiten.^{38, 50}

3.5.3.1 Physikalischer und technischer Hintergrund des CBCT

Wie viele Linearbeschleuniger heutzutage ist auch das Modell, welches während der Datenerhebung für diese Arbeit verwendet wurde (Versa HD von Elekta AB, Schweden), für bildgeführte Strahlentherapie (IGRT) mit einem kV-CBCT ausgestattet. Mit Hilfe eines Cone-Beam-Computertomographen lassen sich 3-dimensionale Bilder erzeugen. Das CBCT besteht aus einer Röntgenröhre, also der kV-Strahlenquelle und einem gegenüberliegenden Detektor. Sie sind an einem ringförmigen Rahmen, der Gantry befestigt, an der sich auch der Strahlerkopf befindet. Diese rotiert während der Aufnahme der kV-Projektionen um den Patienten. Um eine 3D-Darstellung der Zwerchfellkuppel nur während des Atemanhaltes zu akquirieren, wurden die kV-

Projektionen auch nur während der einzelnen DIBHs aufgenommen, in den Atempausen stoppte die Gantry die Rotation, um sie beim nächsten DIBH wieder aufzunehmen. Eine komplette CBCT-Rotation umfasst 360°, es waren daher so viele DIBHs nötig, bis die 360°-Rotation vollendet war, dies waren meist zwischen 6-8 DIBHs mit jeweils 100-120 Projektionen. Insgesamt kam man so auf ca. 700-725 kV-Projektionen pro CBCT und erhielt damit ein 3-dimensionales Modell der Zwerchfellkuppel im Atemanhalt (siehe Abbildung 12).

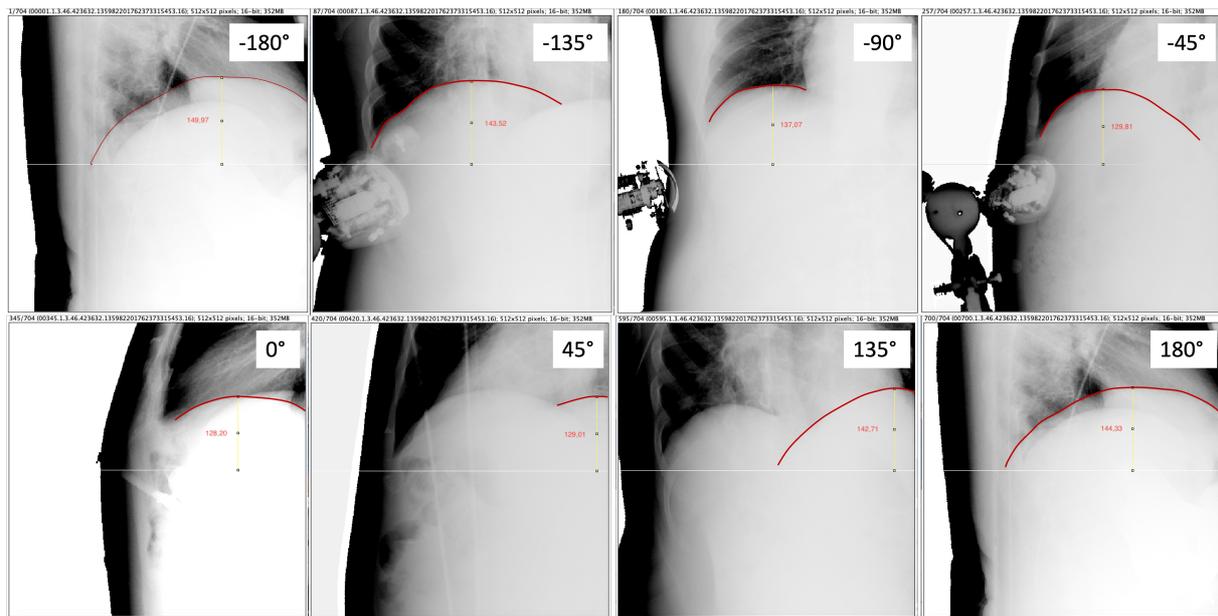


Abbildung 12: Vollständige 360°-Rotation in 5 DIBHs (700 kV-Projektionen) mit exemplarischen Projektionen alle 45° (ohne +90°-Projektion, da Zwerchfellkuppel nicht sichtbar war). Die rechte Zwerchfellkuppel ist jeweils in rot angedeutet.

3.5.3.2 Positionsbestimmung der Zwerchfellkuppel im CBCT

Die Restbewegungen der Zwerchfellkuppel während der einzelnen DIBHs wurde manuell in den kV-Projektionen des CBCTs, welches jeweils vor der Bestrahlung aufgenommen wurde, gemessen. Ziel der Messung war es, die sich ändernde Distanz von Zwerchfellkuppel zur Bildmitte in regelmäßigen Zeitintervallen zu erfassen, um so die Restbewegung der Zwerchfellkuppel bzw. der Leber in craniocaudaler (CC) Richtung zu evaluieren. Für die Messung selbst wurden die Rohdaten der kV-Projektionen in .his-Format mit dem Programm ImageJ (<http://imagej.nih.gov/ij/>) geöffnet (siehe Abbildung 9). Eine kV-Projektion wurde in 512x512 Pixeln dargestellt, wobei ein Pixel 0,8 x 0,8x mm groß war. Zum besseren Verständnis und Vergleichbarkeit zum Planungs-CT wurden in den kV-Bilder des Röntgendetektors eine horizontale u-Achse in der Bildmitte (256 Pixel) und eine orthogonal dazu

verlaufende vertikale v-Achse in CC-Richtung definiert. Diese v-Achse des Koordinatensystems des Detektors entsprach dabei der z-Achse (CC-Richtung) des Linearbeschleunigers bzw. Planungs-CTs.

Nun konnte der Abstand des höchsten Punkts der Zwerchfellkuppel zur Bildmitte (bei 256 Pixeln) in CC-Richtung in Pixel gemessen werden. Dieser Abstand wird im Folgenden als V_{DD} bezeichnet (siehe Abbildung 13).

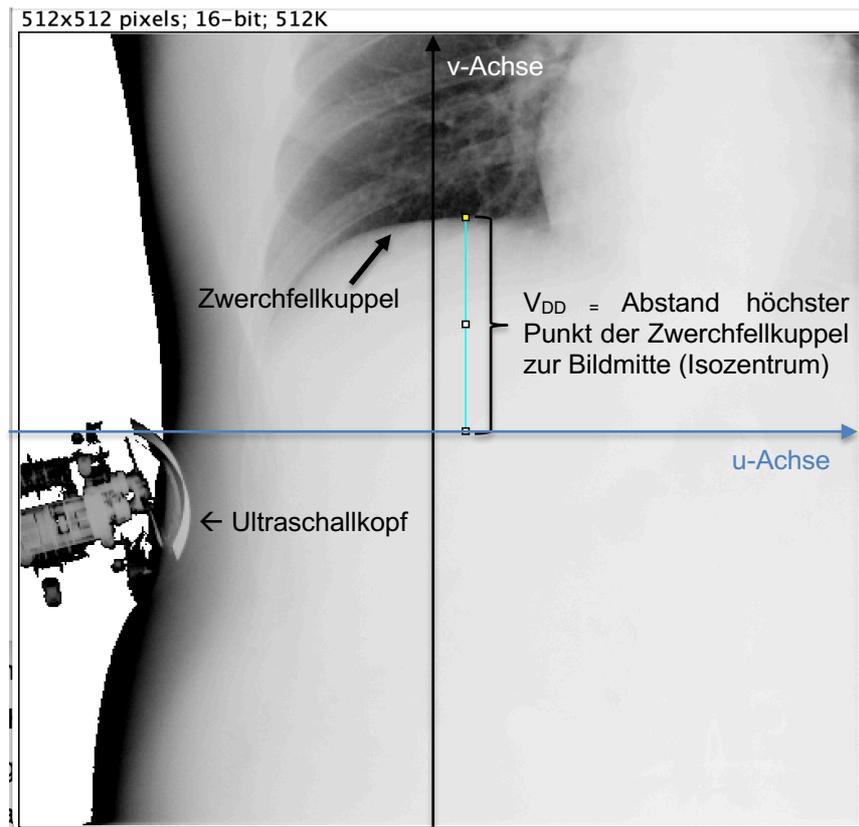


Abbildung 13: manuelle Messung des Abstands des höchsten Punkts der Zwerchfellkuppel zur Bildmitte

Es wurde alle 5 Projektionen von Hand ein Abstandswert gemessen, sodass man bei einer kompletten Rotation mit 700 Projektionen 140 gemessene Werte erhielt, bei 6-8 DIBHs waren es $\sim 17-23$ Messungen pro DIBH. Der Messfehler der manuellen Bestimmung der Höhe der Zwerchfellkuppel lag bei ca. 2,5 Pixeln (= 2 mm). In manchen Projektionen konnte die Position der Zwerchfellkuppel nicht gemessen werden, da diese entweder außerhalb der Projektion lag, oder aber durch Überlagerung nicht sicher abgegrenzt werden konnte. Das CBCT nahm alle 180 ms eine kV-Projektion auf, beim Messen jeder 5. Projektion, lagen die einzelnen Datenpunkte also 900 ms auseinander. Die jeweils gemessene Position der Zwerchfellkuppel wurde anschließend in eine Excel-Tabelle übertragen. Der Zeitpunkt

(hh:mm:ss) zu Beginn eines jeden DIBHs konnte den .his-Dateien entnommen werden. Außerdem konnte den Daten jeden CBCTs (Frames.xml) zu jeder Projektion ein Gantry-Winkel entnommen werden (vergleiche Abbildung 16).

Ermitteln der tatsächlichen Restbewegung

Um die Abweichung der Position der Zwerchfellkuppel von der „Idealposition“, unter Annahme einer idealen statischen Situation während des Atemanhalts, ermitteln zu können, wurde auf Grundlage der idealen Zwerchfellposition im Planungs-CT (relativ zum Isozentrum in x-, y-, und z-Richtung) ein Referenz-CBCT mit einem „Ball-Bearing“ (BB)-Phantom erstellt.⁵⁰ Das BB-Phantom besteht aus einem Plastikstab mit einer 8 mm großen Metallkugel am Ende, welches an die im Planungs-CT gemessene, aus 3 Koordinaten (x_i, y_i, z_i) bestehende statische Idealposition gebracht wurde. Das Koordinatensystem des Linearbeschleunigers entsprach dabei dem des Bestrahlungsplans und hatte das gleiche Isozentrum.

Nachdem ein CBCT mit dem BB-Phantom in der Idealposition akquiriert wurde, musste der Abstand zur Bildmitte (Höhe des Isozentrums) hier jedoch nicht per Hand gemessen werden, sondern konnte aufgrund des kontrastreichen BB-Phantoms automatisch per Schwellenwert mit einem Matlab-Programm (MathWorks Inc., Natick, USA) bestimmt werden und wird im Folgenden als V_{BB} bezeichnet (siehe Abbildung 14). So konnte in jeder Projektion dem V_{DD} entsprechend dem Gantry-Winkel ein V_{BB} zugeordnet werden und so die Restbewegung als Differenz zwischen V_{DD} und V_{BB} (=Abweichung der Zwerchfellkuppel von der Idealposition) ermittelt werden. Für die spätere Datenweiterverarbeitung wurde der Wert von Pixel in mm umgerechnet, indem er mit 0,8 multipliziert wurde.

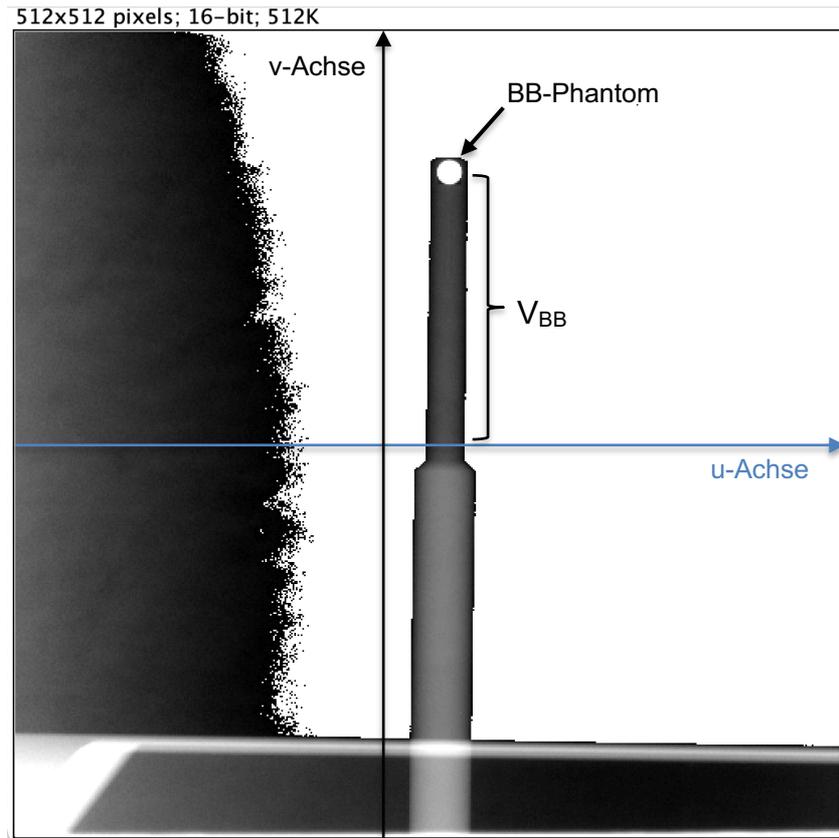


Abbildung 14: BB-Phantom in einer CBCT-Projektion, die Strecke V_{BB} wurde durch ein Programm (MathWorks) automatisch ermittelt

Da der Röntgendetektor hinter den Patient*innen liegt werden die Strukturen auf diesem und somit in den kV-Projektionen größer dargestellt, als sie in Wirklichkeit im Patienten sind (Strahlendivergenz), dies ist schematisch in Abbildung 15 dargestellt.

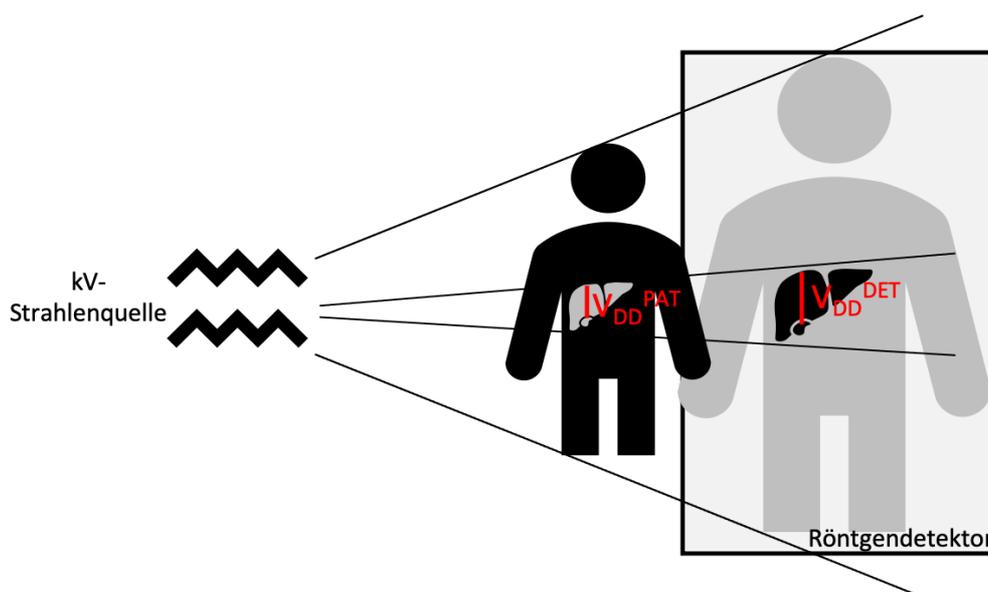


Abbildung 15: Vergrößerung der kV-Projektionen im Vergleich zu Größenverhältnissen im Patienten, durch hinter dem Patienten gelegenen Röntgendetektor. V_{DD}^{PAT} stellt dabei den „wahren“ Abstand im Patienten dar, V_{DD}^{DET} den „vergrößerten“ Abstand auf dem Röntgendetektor.

Um nun die Größenverhältnisse vom Detektor auf die Verhältnisse im Patienten übertragen zu können wurde ein (Gantry-)winkelabhängiger geometrischer Korrekturfaktor einberechnet. Eine genaue Darlegung der physikalischen Details dieses Verfahrens kann in der im Rahmen von Vorprojekten zu dieser Arbeit veröffentlichten Publikation von Blessing et al. nachvollzogen werden.⁵⁰

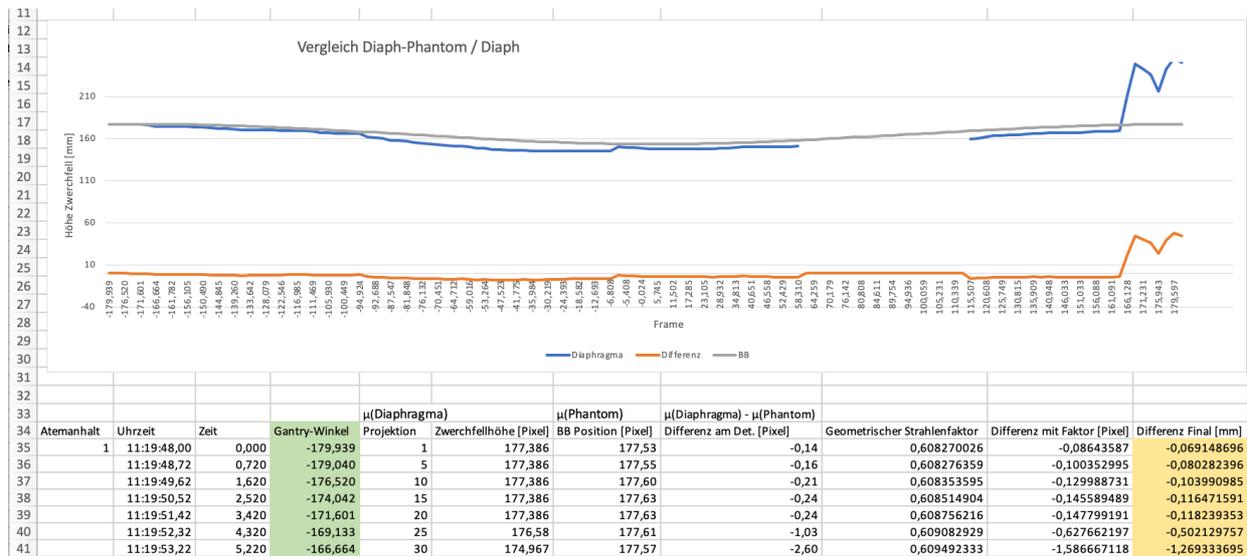


Abbildung 16: Darstellung von CBCT- und BB-Phantom-Daten in Excel und Vergleich der beiden Kurven, blau: CBCT-Daten, grau: BB-Phantom-Daten, orange: Differenz aus beiden Daten, am Ende des letzten DIBHs zeigen sich Atemartefakte, fehlende CBCT-Daten zwischendurch aufgrund von Überlagerung oder außerhalb der Projektion liegender Zwerchfellkuppel

3.5.4 Anpassung der Datensätze

Nach Akquirieren der Ultraschall-, Körperoberflächen- sowie CBCT-Daten mussten diese für die statistische Auswertung noch angepasst werden, da sie unterschiedliche Zeitstempel, Abstände zwischen den einzelnen Messpunkten und eine unterschiedliche Baseline (also unterschiedliche Ausgangspunkte in Bezug auf die Y-Achse) hatten.

3.5.4.1 Anpassung der Zeitstempel

Da die Systeme, mit denen die Daten gewonnen wurden nicht den gleichen Zeitstempel teilen, wurden alle Datenpunkte an die Zeitwerte des Ultraschallsystems angepasst, um sie besser vergleichen zu können. Zusätzlich wurde auch die Anzahl der Messungen pro Zeit an die Daten des Ultraschalls angepasst, da diese sich auch unterschieden. Mit dem Ultraschall wurden im Mittel 22 Datenpunkte/DIBH abgelesen, mit dem CBCT 19/DIBH und mit dem Körperoberflächenscanner 246/DIBH. Um die

Datenpunkte von CBCT und Körperoberflächenscanner an die des Ultraschalls anpassen zu können, wurden mit einer Formel in Excel die fehlenden Werte zwischen den vorhandenen Datenpunkten für die entsprechenden Zeitpunkte interpoliert.

3.5.4.2 Anpassung der Achsen

Die x-Achse des Ultraschallsystems Clarity Anticosti entspricht der craniocaudalen Bewegung der getrackten Strukturen. Die inferiore Richtung entspricht den positiven Werten. Da die x-Achse des Linearbeschleunigers zwar auch die craniocaudale Richtung angibt, die inferiore Bewegung der Zwerchfellkuppel aber den negativen Werten auf der Achse entspricht (vergleiche Abbildung 17), wurden die CBCT-Daten so angepasst, dass die inferiore Bewegung auch den positiven Werten auf der x-Achse entsprach. Dafür wurden die Daten mit -1 multipliziert. Eine Anpassung der Daten aus dem Körperoberflächen-Scan-System Catalyst war nicht erforderlich, da hier, sowie auch bei Clarity Anticosti, Bewegungen in die anteriore Richtung positiv waren und in die posteriore Richtung negativ.

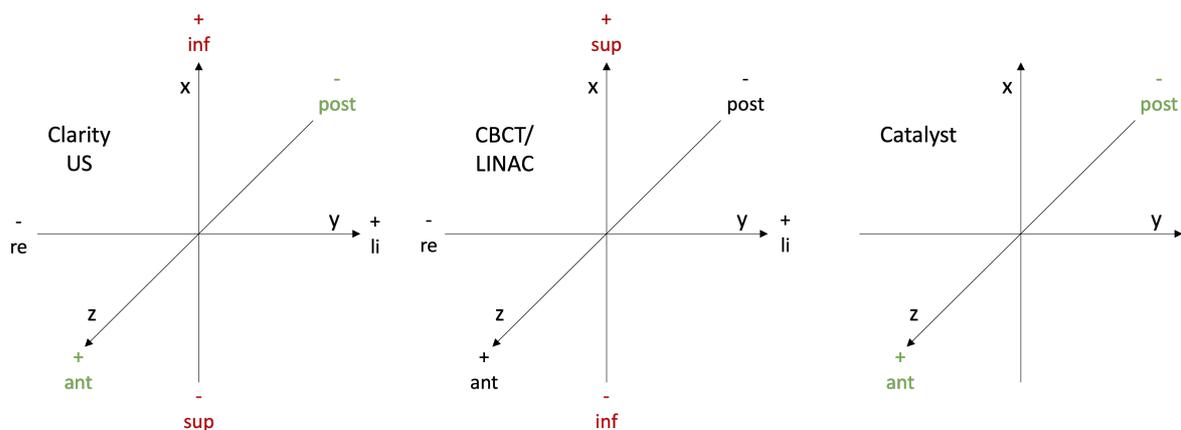


Abbildung 17: Koordinatensysteme der verschiedenen Monitoring-Systeme; in statistischer Auswertung verglichene Richtungen sind farblich gekennzeichnet; um CBCT und US in CC-Richtung (=superior-inferiore Richtung) vergleichen zu können mussten die CBCT-Daten mit -1 multipliziert werden.

3.5.4.3 Datenmittelung

Nachdem die Datensätze aller Systeme in einer Exceltabelle zusammengefügt und visuell dargestellt wurden, wurden alle Daten auf den jeweiligen Mittelwert der Daten eines DIBHs mit folgender Formel genullt:

$$X_{\text{gemittelt}} = X_{\text{ursprünglich}} - (\text{Wert } 1 + \text{Wert } 2 + \text{Wert } 3 + \dots + \text{Wert } n) / n$$

Diese Datenmittelung wurde durchgeführt, um die durch die verschiedenen Methoden gemessene Restbewegung vergleichen zu können. Dies war notwendig, da die Methoden nicht den gleichen Ausgangswert auf der y-Achse aufwiesen; beim Catalyst wurde zum Beispiel der sich verändernde Abstand vom Isozentrum zum Gatingpoint auf der Patientenoberfläche angegeben und nicht die Deviation des Isozentrums von der Idealposition. Der absolute Positionsfehler konnte somit allerdings nicht mehr ermittelt werden, der Vergleich der Restbewegungen zwischen den einzelnen Methoden wurde jedoch vereinfacht. Durch diese Berechnung ergab sich pro DIBH ein Mittelwert von 0.

Nach diesen Anpassungen konnten die Daten in einem Diagramm grafisch dargestellt werden, dabei entsprach die y-Achse der cranio(neg)-caudalen(pos) bzw. der anterior(pos)-posterioren(neg) Bewegung in mm (ausgehend vom jeweiligen Mittelwert eines DIBH als baseline) und die x-Achse der Zeit in Sekunden (siehe Abbildung 18 & Abbildung 19).

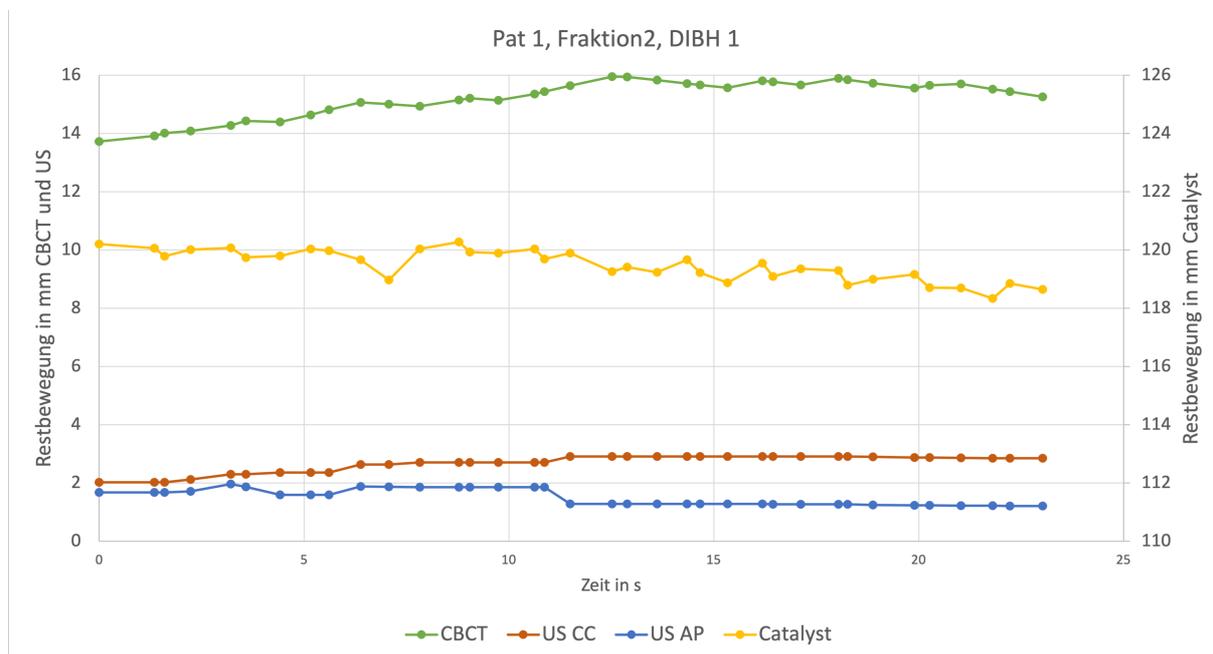


Abbildung 18: Darstellung der Restbewegungskurven über die Zeit (in Sekunden) der verschiedenen Methoden vor der Datenmittelung mit 2 unterschiedlichen y-Achsen (linke y-Achse: US & CBCT, rechts: Catalyst); grün: CBCT, orange: US CC, blau: US AP, gelb: Catalyst

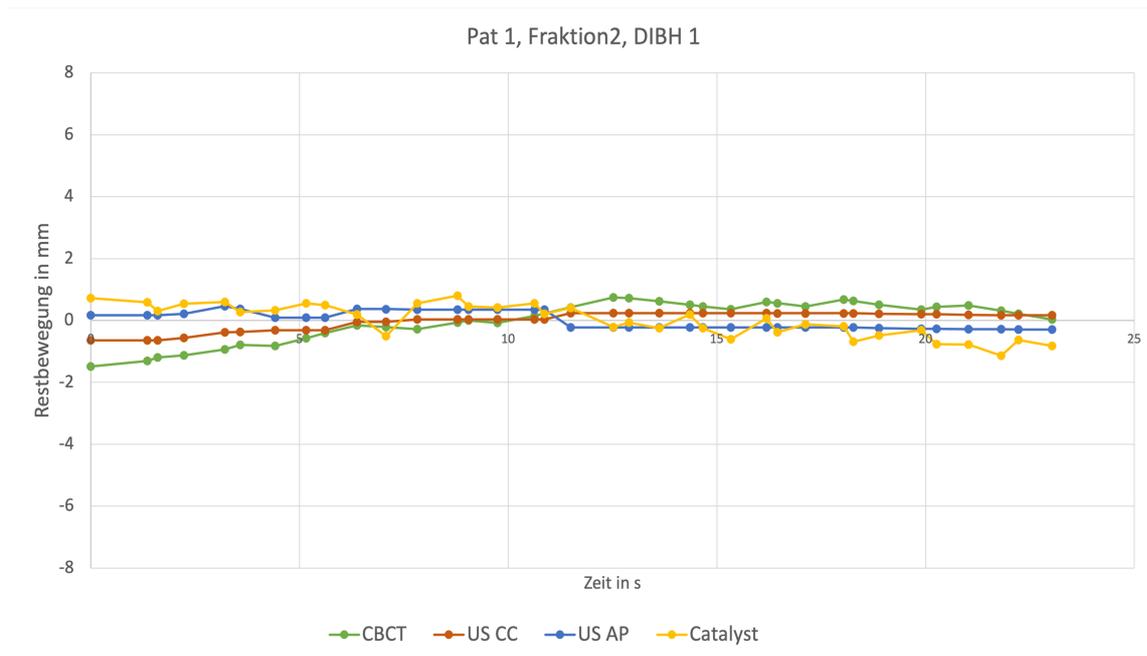


Abbildung 19: Gleiche Kurven wie in Abbildung 18 nach Datenmittelung auf 0, alle Monitoring-Methoden werden nun auf der gleichen y-Achse dargestellt; grün: CBCT, orange: US CC, blau: US AP, gelb: Catalyst

3.5.4.4 Anpassung der DIBH-Längen

Zur Datenweiterverarbeitung wurden Ultraschall-, Körperoberflächen- sowie CBCT-Daten visuell, je DIBH wie im oberen beispielhaften Diagramm (Abbildung 19) dargestellt. Dabei wurden Residuen der Inspiration am Anfang eines DIBHs sowie der beginnenden Expiration am Ende sichtbar. Da für die statistische Auswertung nur Daten während des stabilen Atemanhalts herangezogen werden sollten, um mögliche Verfälschungen durch Atmungsartefakte zu vermeiden, wurden die entsprechenden ersten bzw. letzten Sekunden eines DIBHs nach visuellem Maß um maximal ~1-3 Sekunden gekürzt. Nicht bei allen DIBHs war eine Kürzung notwendig.

3.6 Statistische Auswertung

Um die durch die verschiedenen Systeme aufgezeichneten Bewegungen miteinander zu vergleichen, wurden neben der Größe der Restbewegungen unter anderem die Korrelation und Konkordanz zwischen den Systemen beurteilt und weitere Übereinstimmungsanalysen durchgeführt.

Das Ultraschallsystem war das einzige, welches Bewegungen in alle 3 Richtungen des Koordinatensystems aufzeichnete (CC, AP, LR). Die oberflächliche Bewegung der Bauchdecke wurde durch das Körperoberflächen-Scan-System Catalyst nur in AP-

Richtung aufgenommen, die Bewegung der Zwerchfellkuppel im CBCT konnte hingegen nur in CC-Richtung gemessen werden. Daher konnten die beiden letztgenannten Systeme nur bedingt miteinander verglichen werden, beide jedoch mit den Daten des Ultraschallsystems.

Die durch das US-System aufgezeichnete Bewegung in LR-Richtung wurde nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen, da es kein Vergleichssystem in dieser Richtung gab. In Übereinstimmung mit anderen Arbeiten kann man jedoch ohnehin von der geringsten Ausprägung der Restbewegung in LR-Richtung ausgehen.^{41, 112}

In Bezug auf die Genauigkeit der Ultraschall-basierten Patientenpositionierung wurden jedoch alle 3 Dimensionen berücksichtigt (LR, CC & AP).

3.6.1 Tägliche Ultraschall-basierte Patienten-Repositionierung

Das Ausmaß des oben beschriebenen Clarity-Shifts wurde jeweils in LR-, CC- und AP-Richtung dokumentiert und daraus $MW \pm SD$ der Korrektur je Richtung ermittelt. Außerdem wurde die Standardabweichung des systematischen Fehlers (Σ) und die Standardabweichung des zufälligen Fehlers (σ) über alle Verschiebungen in alle Richtungen berechnet, sowie der mittlere Gesamtfehler bzw. systematische Gruppenfehler M (über alle Verschiebungsfehler aller Fraktionen eines Patienten), gemäß der durch van Herk et al. beschriebenen Methodik.^{177, 178}

3.6.2 Restbewegung während DIBH

Um die Restbewegungen, welche mit den einzelnen Systemen ermittelt wurden, vergleichen zu können, wurden die DIBHs in Gruppen nach der maximalen Größe der Restbewegungen eingeteilt. Die Daten wurden für alle Monitoring-Methoden (CBCT, US CC, US AP, Catalyst) in Gruppen <2 mm und >2 mm Restbewegung während eines DIBHs eingeteilt, zusätzlich bei Restbewegung >2 mm in Gruppen mit 2-5 mm und >5 mm Restbewegung. Ein DIBH wurde zu einer der genannten Gruppen zugeordnet, sobald ein Wert während des DIBHs >2 mm bzw. >5 mm groß war. Für einen ersten Vergleich betrachteten wir, wie groß der jeweilige prozentuale Anteil der eingeteilten Gruppen je Methode war, also z.B. wie viel Prozent der DIBHs einer Messmethode > 5 mm lagen. Entsprechend teilten wir nicht nur die DIBHs in diese Gruppen ein, sondern evaluierten auch wie viele Fraktionen 2-5 mm bzw. >5 mm Restbewegung aufwiesen (sobald ein DIBH der Fraktion in der entsprechenden Gruppe lag) und wie es über alle Fraktionen pro Patient aussah.

Eine Restbewegung unter 2 mm wurde als „quasi-statische“ Idealsituation definiert, da das Ausmaß der Deviation hier näherungsweise noch im Messfehlerbereich bzw. der Schichtdicke des Planungs-CTs lag. Für die statistische Auswertung der einzelnen DIBHs wurden daher nur solche mit einer Restbewegung >2 mm betrachtet. Beim Vergleich zweier Systeme wurden DIBHs eingeschlossen, die mindestens in einer Messmethode >2 mm groß waren.

3.6.3 Übereinstimmungsanalysen

Zum weiteren Vergleich der Monitoring-Methoden wurden statistische Standardparameter wie Standardabweichung (SD, standard deviation) und Interquartilsabstand (IQR, interquartile range) als Streuungsmaß erhoben. Die Differenzen zwischen den gemessenen Restbewegungen der jeweils verglichenen Methoden, sowie die beiden Extremwerte der Differenzen (MAX, Maximum; MIN, Minimum) und das geschätzte Konfidenzintervall (KI) für die Differenzen zwischen zwei Messmethoden wurden ermittelt. Mittels SAS (Version 9.4, SAS Institute, USA), JMP (SAS Institute, USA) und Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA) wurden anschließend auch noch tiefgreifendere Übereinstimmungsanalysen durchgeführt.

Korrelation nach Pearson Correlation Coefficient

Als Korrelationsmaß wurde der Pearson Correlation Coefficient (PCC) r gewählt. Mit diesem wurde das Maß des Grades des linearen Zusammenhangs zwischen den von den einzelnen Systemen aufgezeichneten Bewegungen festgestellt. Mit folgender Formel lässt sich der PCC berechnen:

$$r = \frac{\sum (x - m_x)(y - m_y)}{\sqrt{\sum (x - m_x)^2 \sum (y - m_y)^2}}$$

x, y = Variablen aus einer Stichprobe; m_x, m_y = MW der x- bzw. y-Variablen

Der PCC r kann Werte von -1 bis +1 annehmen, wobei ein Wert, je näher er an +1 liegt, eine desto stärkere positive Korrelation angibt bzw. je näher er an -1 liegt eine desto negativere Korrelation. Ein Wert um 0 bedeutet hingegen keine Korrelation. Für die statistische Analyse wurden PCCs zwischen den einzelnen Methoden für die einzelnen DIBHs, für ganze Fraktionen und für Patient*innen berechnet. Dieser konnte mit Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA) berechnet werden.

Zusätzlich wurde in einer Varianzanalyse der Intraklassenkorrelationskoeffizient ICC bestimmt. Der ermittelte PCC zwischen zwei Messmethoden konnte dann mit dem ICC verglichen werden, was Hinweise auf einen möglichen Unterschied der Präzision zweier Systeme lieferte.^{179, 180}

Konkordanz

Als konkordant wurden DIBHs angesehen, welche sich in 2 verschiedenen Systemen in der gleichen Subgruppe der Restbewegung befanden. So waren US und Körperoberflächen-Scan-System beispielsweise in einem DIBH konkordant zueinander, wenn dieser in beiden Systemen eine Restbewegung von 2-5 mm hatte.

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Da die Voraussetzungen für einen gepaarten t-Test nicht gegeben waren (Differenzen nicht normalverteilt) wurde ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon signed-rank test) durchgeführt, um Hinweise dafür zu erhalten, ob die Messmethoden sich systematisch unterscheiden.¹⁸¹

Test nach Maloney und Rastogi

Es wurde ein Test nach Maloney und Rastogi durchgeführt, um Hinweise darauf zu erhalten, ob sich die zwei Messmethoden bezüglich ihrer Präzision unterscheiden. Bei diesem Test wurde der PCC zwischen den Differenzen und den Mittelwerten der gemessenen Restbewegung zweier Methoden bestimmt. Ein signifikanter Unterschied des PCC von 0 wies dabei auf eine unterschiedliche Präzision der verglichenen Methoden hin.¹⁸²

3.7 Graphische Darstellung und Analyse

Zur graphischen Darstellung der Daten wurden neben oben bereits erläuterten DIBH-Kurven auch Box-Plots erstellt, um die Verteilung der Messwerte je Messmethode insgesamt und auch je Messmethode pro Patient darzustellen. Außerdem wurden Bland-Altman-Diagramme (Streudiagramme) zum ergänzenden graphischen Vergleich der Unterschiede zweier Messmethoden erstellt.¹⁸³

4 ERGEBNISSE

4.1 Durchführbarkeit von SBRT in DIBH mit Clarity Anticosti und Catalyst

Die zusätzliche Anwendung des Ultraschall-Systems Clarity Anticosti und des Körperoberflächen-Scan-Systems Catalyst während stereotaktischer Körperbestrahlung, sowie dem zuvor durchgeführten CBCT, jeweils in tiefem inspiratorischem Atemanhalt, war uneingeschränkt möglich und wurde von allen in dieser Arbeit untersuchten Patient*innen ohne Probleme toleriert.

Die sonographische Qualität war bei allen 12 Patient*innen ausreichend gut, um die während des Planungs-CTs festgelegte Struktur in der Leber bzw. in Lebernähe sicher lokalisieren und verfolgen zu können. Über den Bildschirm des Ultraschallwagens konnte die interne Bewegung der US-Targetstruktur fortlaufend visuell als Bild und Kurvendiagramm (mit den entsprechenden Abweichungen der Idealposition in alle Richtungen über die Zeit) überwacht werden. Ein Screenshot dieses US-basierten Echtzeit-Monitorings ist in Abbildung 20 zu sehen.



Abbildung 20: Screenshot der Darstellung des US-basierten Echtzeit-Monitorings einer Targetstruktur. Die aktuelle Ist-Position der Targetstruktur wird mit einer durchgezogenen roten Kontur dargestellt, die ideale Soll-Position (entsprechend der Position im US-Referenz-Datensatz) mit einer gestrichelten Kontur. In der oben gezeigten Momentaufnahme sind diese 2 Konturen nahezu optimal überlagert. Im darunterliegenden Diagramm zeigen die drei Kurven die Abweichung der Targetstruktur im 10 mm-Bereich von der Idealposition im zeitlichen Verlauf in alle 3 Richtungen (LT/RT = links/rechts, ANT/POST = anterior/posterior, SUP/INF = superior/inferior). Grün hinterlegt sind dabei die DIBH-Phasen in welchen die Abweichungen zur Soll-Position im Vergleich zu den Atemphasen dazwischen gering sind.

Der Ultraschallkopf konnte durch Aussparung im Bestrahlungsplan auch während der Strahlenapplikation belassen werden, dadurch entstanden keine Nachteile oder signifikante Unterschiede in der Dosisverteilung.¹⁷⁵

Es konnte kein Einfluss des BMI auf die Schallqualität bzw. die Genauigkeit des Ultraschall- und Körperoberflächen-basierten Monitorings festgestellt werden.

4.1.1 DIBH mit ABC

Der tiefe inspiratorische Atemanhalt während des CBCTs und der anschließenden Bestrahlung wurde computergestützt mit dem ABC-Spirometer (Elekta AB, Schweden) kontrolliert. Dies wurde von allen Patient*innen gut toleriert. Die DIBH-Länge lag bei den meisten Patient*innen und auch im Median bei 20 s ($19,58 \pm 3,96$ s; MW \pm SD). Patient 1 konnte DIBHs von 30 s gut halten und benötigte so im Schnitt nur 4,5 DIBHs pro CBCT. Die ABC-Schwelle, bis zu der die Patient*innen durch das Spirometer einatmeten und bei der dieses sich dann zum Atemanhalt verschloss, lag im Median bei 1,2 l ($1,2 \pm 0,3$ l). Patient 1 hatte das höchste Inspirationsvolumen bis zur ABC-Schwelle mit 1,8 l und Patient 11 das niedrigste mit 0,8 l. Pro CBCT wurden über alle Fraktionen und Patienten im Median 6,3 DIBHs ($6,5 \pm 1,0$) benötigt. Die Daten je Patient (DIBH-Länge, ABC-Schwelle und \emptyset DIBHs/CBCT) sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Jeweils im Planungs-CT festgelegte DIBH-Länge in s und ABC-Schwelle in l pro Patient, sowie durchschnittlich benötigte Anzahl an DIBHs pro CBCT über alle Fraktionen

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
DIBH-Länge (s)	30	20	20	20	20	15	20	15	15	20	20	20
ABC-Schwelle (l)	1,8	1,1	1,4	1,2	1,0	1,3	1,4	1,1	1,0	1,5	0,8	1,2
\emptyset DIBHs/ CBCT	4,5	6,3	6,7	6,4	7,7	8,5	6,0	5,8	7,5	6,0	6,0	6,3

4.2 Genauigkeit der täglichen ultraschall-basierten Repositionierung

Wie im Methodenteil beschrieben, wurden die Patient*innen täglich nach einer ersten Hautmarker-basierten Repositionierung mittels Laser mit dem Ultraschall-System Clarity Anticosti entsprechend der während des Planungs-CTs festgelegten Targetstruktur (jeweils in DIBH) positioniert. Für die anschließende Positionsüberprüfung bzw. -korrektur mittels CBCT konnten bei einigen Patient*innen interne Marker (wie Clips aus vorhergehenden Operationen (n = 4) bzw.

Mikrowellenablation (n = 1) oder Kalzifikationen des GTVs nach Chemotherapie (n = 3)) verwendet werden. Dadurch konnte unter anderem die Nutzerabhängigkeit beim manuellen Matching der CBCT-Bilder auf das Planungs-CT (siehe Abbildung 21) verringert werden. Wenn kein Marker vorhanden war, wurde die Leberkontur fürs Matching verwendet. Bei 85 Fraktionen konnte eine Ultraschall-basierte Repositionierung durch ein erfahrenes und geübtes Team (ein/e Arzt/Ärztin, 3 MTRAs) durchgeführt werden. Im Durchschnitt wurden für das Ultraschall-Setup zusätzlich 9 ± 3 Minuten (MW \pm SD; Median 10 Minuten) benötigt.

Clarity shift

Die Tischkorrektur, also der „Clarity Shift“ nach der primären Hautmarker-basierten Repositionierung über alle Patient*innen betrug $1,3 \pm 5,7$ mm (MW \pm SD) in LR-, $1,3 \pm 7,5$ mm in CC- und $-0,2 \pm 7,2$ mm in AP-Richtung. Die 3D-Vektorlänge der täglichen Ultraschall-basierten Verschiebung betrug $10,6 \pm 5,6$ mm (MW \pm SD).

Residueller Positionierungsfehler nach US-basierter Positionierung

Der residuelle Positionierungsfehler nach Ultraschall-basierter Tischverschiebung (sowie M (systematischer (Gruppen-)Fehler (über alle Verschiebungsfehler aller Fraktionen eines Patienten), Σ (Standardabweichung des systematischen Fehlers) und σ (Standardabweichung des zufälligen Fehlers)), wurde durch das anschließende CBCT in DIBH und entsprechende erneute Verschiebung (falls notwendig) nach Matching auf Marker oder die Leberkontur ermittelt (siehe Abbildung 21). Dieser betrug $0,4 \pm 3,3$ mm (MW \pm SD) in LR (M = $-0,5$ mm, Σ = $1,9$ mm, σ = $2,8$ mm), $-0,2 \pm 4,3$ mm in CC (M = $-0,3$ mm, Σ = $2,9$ mm, σ = $3,4$ mm) und $1,0 \pm 3,0$ mm in AP (M = $1,2$ mm, Σ = $1,8$ mm, σ = $2,7$ mm) -Richtung. Die Vektorlänge des residuellen Fehlers nach Ultraschall-basierter Repositionierung betrug $5,4 \pm 3,3$ mm (Median $5,1$ mm).

Zwischen Patient*innen, bei denen ein Marker in der Nähe des GTVs als Surrogatstruktur zur Positionierung verwendet werden konnte und Patient*innen, bei denen nur auf die Leberkontur gematcht wurde, konnte nach Durchführung des CBCTs kein relevanter Unterschied des residuellen Positionierungsfehlers nach US-Positionierung festgestellt werden. Dabei lag dieser nach Marker-basiertem Matching mit US bei $0,3 \pm 3,7$ mm in LR-, $0,7 \pm 4,5$ mm in CC- und $1,4 \pm 3,2$ mm in AP-Richtung, bei einer 3D-Vektorlänge von $5,8 \pm 3,6$ mm (Median $5,3$ mm). Nach Positionierung auf die Leberkontur mit US lag dieser bei $1,0 \pm 2,7$ mm in LR-, $-1,1 \pm 3,4$ mm in CC- und

1,0 ± 2,9 mm in AP-Richtung, mit einer 3D-Vektorlänge von 4,9 ± 2,5 mm (Median 5,0 mm). Bei der Betrachtung von individuellen Patientencharakteristiken wie Alter, BMI oder Geschlecht konnten keine Unterschiede in Bezug auf die residuellen Positionierungsfehler festgestellt werden, eine diesbezügliche statistische Analyse war jedoch aufgrund der niedrigen Patientenzahl und der homogenen Verteilung des Alters/BMIs nicht möglich bzw. sinnvoll.

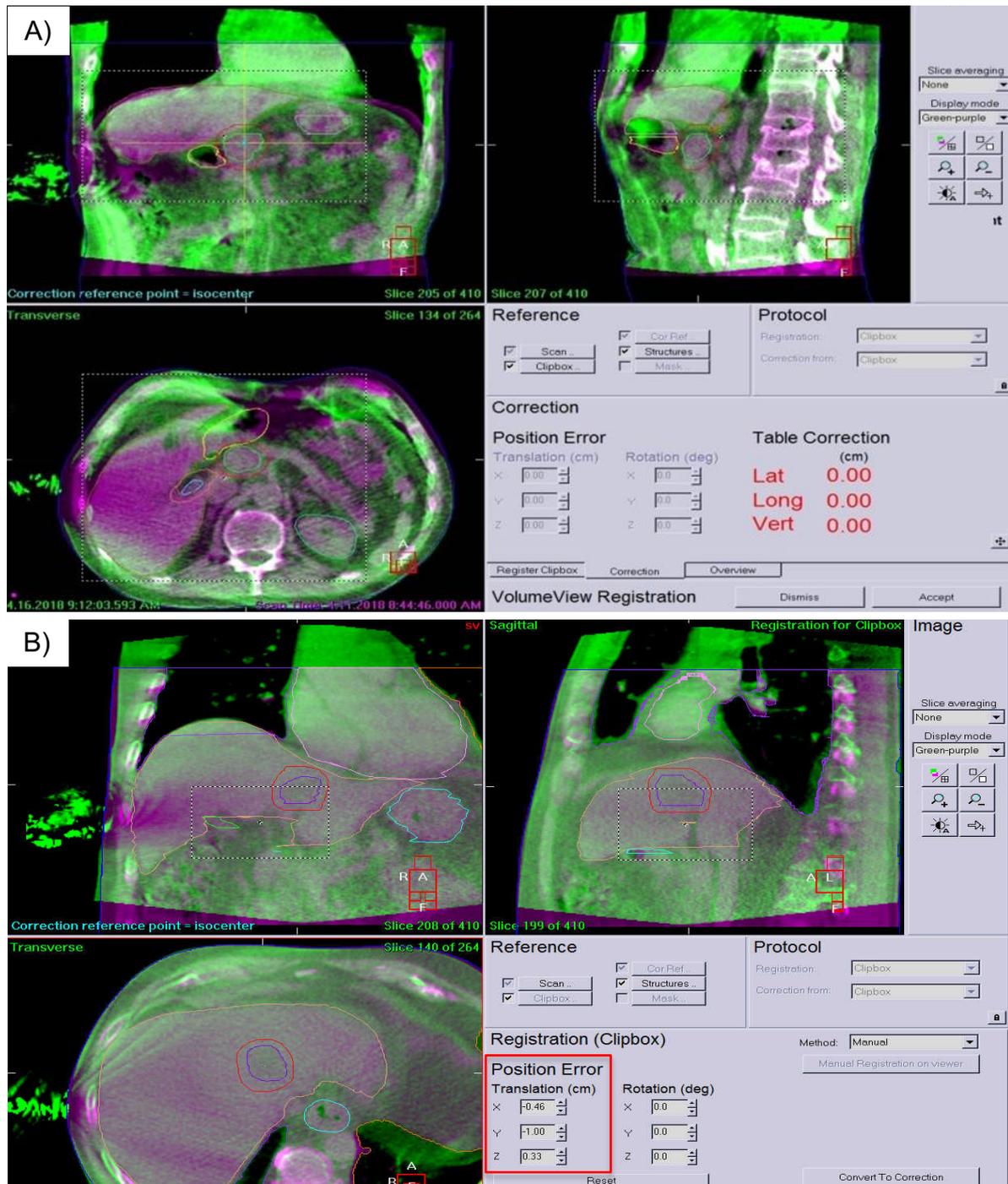


Abbildung 21: Zwei beispielhafte Überlagerungen (Matching) von CBCTs mit dem Planungs-CT zur finalen Positionskorrektur nach US-basierter Positionierung, bei A) war keine erneute Tischverschiebung notwendig, bei B) ist der verbleibende Positionierungsfehler nach US-basierter Patientenpositionierung in cm im roten Kasten zu sehen

Gesamtfehler der Hautmarker-basierten Positionierung

Der Gesamtfehler der primären, mittels Laser durchgeführten, Hautmarker-basierten täglichen Repositionierung setzte sich aus der US-basierten Positionskorrektur, also dem Clarity-Shift, und dem residuellen US-Fehler nach zusätzlicher DIBH-CBCT-Korrektur zusammen. Er lag bei $0,9 \pm 7,4$ mm (MW \pm SD; M = 0,8 mm, Σ = 4,1 mm, σ = 6,4 mm) in LR-, $-1,5 \pm 10,1$ mm (M = -1,5 mm, Σ = 7,1 mm, σ = 7,7 mm) in CC- und $0,8 \pm 7,8$ mm (M = 0,7 mm, Σ = 4,4 mm, σ = 7,2 mm) in AP-Richtung. Die Vektorlänge des Gesamtfehlers lag bei $13,3 \pm 6,5$ mm (Median: 12,3 mm).

Alle Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Clarity Shift in alle Richtungen, residuelle Positionierungsfehler nach Hautmarker- und US-basierter Patientenpositionierung, alle Angaben in mm, Abkürzungen: Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD), systematischer (Gruppen)-Fehler (group systematic error, M), SD des systematischen Fehlers (Σ) und SD des zufälligen Fehlers (σ)

n = 85		LR	CC	AP	Vektor
Clarity shift (mm)	MW \pm SD	1,3 \pm 5,7	-1,3 \pm 7,5	- 0,2 \pm 7,2	10,6 \pm 5,6
	Median	1,0	-1,3	-0,3	9,9
Fehler der Hautmarker-basierten Verschiebung (mm)	MW \pm SD	0,9 \pm 7,4	-1,5 \pm 10,1	0,8 \pm 7,8	13,3 \pm 6,5
	Median	1,0	-2,2	1,2	12,3
	Spannbreite	(-14,1; 18,2)	(-25,9; 28)	(-26,1; 18,8)	(0,8; 30,4)
	M	0,8	-1,5	0,7	13,5
	Σ	4,1	7,1	4,4	3,9
	σ	6,4	7,7	7,2	5,6
Residueller Fehler der US-basierten Verschiebung (mm)	MW \pm SD	-0,4 \pm 3,3	-0,2 \pm 4,3	1,0 \pm 3,0	5,4 \pm 3,3
	Median	0,00	0,00	1,0	5,1
	Spannbreite	(-8,0; 8,9)	(-12,0; 14,0)	(-5,0; 11,0)	(0,9; 14,2)
	M	-0,5	-0,3	1,2	5,6
	Σ	1,9	2,9	1,8	2,1
	σ	2,8	3,4	2,7	2,6

4.3 Auswertung der Bestrahlungsfractionen

Die ausgewerteten Daten stammen vom Monitoring während des CBCT und nicht von der Bestrahlung selbst, um alle 3 Systeme vergleichen zu können.

In unserem Patientenkollektiv wurden insgesamt 81 Bestrahlungsfractionen durchgeführt. Davon wurden 19 bereits vor der ersten Datendurchschau ausgeschlossen, da es keine zugehörigen Ultraschall-Daten gab (aufgrund von Wartungen am Gerät (n = 7), Datenverlust auf dem Research-Laufwerk (n = 11) oder defektem US-Anschluss (n = 1)). In den restlichen 62 Fractionen konnte das Target in 392 von 398 DIBHs (98,5 %) mit dem Ultraschall korrekt verfolgt werden.

Für die weitere Analyse wurden jedoch nur DIBHs eingeschlossen, in denen Daten von mindestens 2 Vergleichssystemen verfügbar waren. DIBHs, bei denen zwar Daten

von Catalyst und CBCT vorhanden waren, jedoch keine Ultraschalldaten wurden ausgeschlossen, da dann jeweils ein Vergleichssystem in die gleiche Richtung fehlte (CBCT nur CC und Catalyst nur AP). Wenn über eine ganze Fraktion Daten eines Systems fehlten, wurden diese Fraktionen ebenfalls ausgeschlossen. Ultraschalldaten waren am Ende in allen ausgewerteten DIBHs verfügbar und immer mindestens Daten eines der anderen Systeme (Catalyst und/oder CBCT). So waren nach Ausschluss oben genannter DIBHs von 398 DIBHs in 62 Fraktionen noch Ultraschall-Daten von 336 DIBHs (7535 Messwerte), Catalyst-Daten von 325 DIBHs (7244 Messwerte) und CBCT-Daten von 294 DIBHs (6483 Messwerte) in 54 Fraktionen für die weitere statistische Analyse verfügbar. Für 283 Atemanhalte waren Daten aller 3 Systeme verfügbar.

Bei den restlichen ausgeschlossenen DIBHs konnte entweder die Targetstruktur mit dem Ultraschall nicht exakt verfolgt werden (4 von 398 DIBHs), oder das Catalyst-System war defekt, die Daten nicht abgespeichert oder eine Körperoberflächen-Detektion nicht möglich, oder die Zwerchfellkuppel war in den kV-Projektionen des CBCTs nicht sichtbar (115 von 398 DIBHs, 29 %).

In den 54 am Ende in die weiteren Analysen einbezogenen Fraktionen lag die mittlere DIBH-Anzahl über alle Patient*innen pro CBCT bei 6,48 ($\pm 1,11$) DIBHs/CBCT.

4.4 Vergleich von Ultraschall-, Catalyst- und CBCT-Daten

Die Restbewegungs-Daten aller 3 Systeme wurden nach Mittelung auf 0 in Excel in einer Tabelle zusammengefasst und Diagramme zum visuellen Vergleich der Daten erstellt. Falls notwendig wurden die DIBHs am Anfang und am Ende nach visuellem Maß um 1-3 Sekunden gekürzt, um Verfälschungen durch noch verbleibende Atemartefakte zu verhindern und nur Daten während des stabilen Atemanhalts zu vergleichen. Zudem mussten, auch wenn keine Atemartefakte zu erkennen waren, die US- und Catalyst-Daten oft am Ende um wenige Sekunden (0,5-2 s) gekürzt werden, da die DIBHs im CBCT teilweise entsprechend etwas kürzer waren; möglicherweise, da die Aufnahme der kV-Projektionen und die Strahlzufuhr schon wenig vor der Aufnahme der US- und Körperoberflächen-Daten stoppte. In anderen DIBHs war die Diaphragmakuppel im CBCT nur teilweise sichtbar; wenn diese jedoch ausreichend lange sichtbar war (mindestens 8-10 Sekunden) wurden diese DIBHs trotzdem in die Auswertung eingeschlossen.

Die Kurven einzelner DIBHs einer Fraktion sind beispielhaft für Fraktion 5 von Patient 4 in Abbildung 22 und für Fraktion 5 von Patient 1 in Abbildung 23 dargestellt.

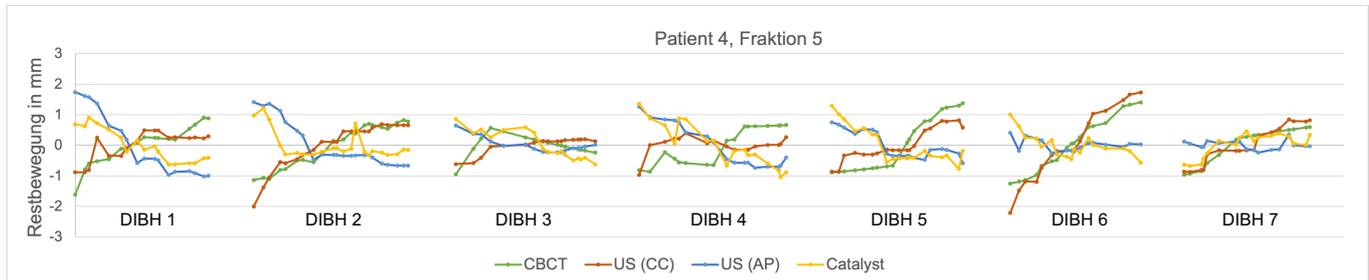


Abbildung 22: Restbewegungen (in mm) aller 7 DIBHs von Patient 4, Fraktion 5, gemessen mit allen Systemen (US, Catalyst, CBCT), nach Mittelung auf 0 und Kürzen der ersten und letzten Sekunden, im Vergleich gegeneinander aufgetragen; die vertikale Achse entspricht dabei der Restbewegung in mm, die horizontale Achse der Zeit in Sekunden; die mittlere Länge der DIBHs nach Kürzen lag bei 14,6 s ($\pm 1,1$ s; MW \pm SD), ohne Kürzen lag sie bei 18,1 \pm 1,2 s

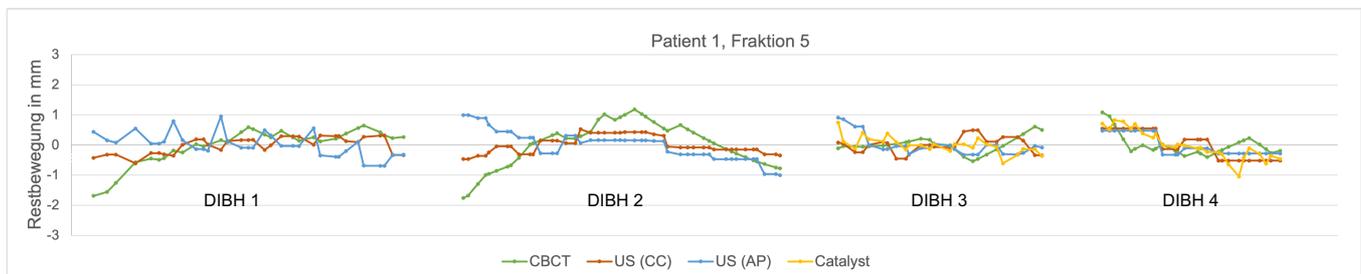


Abbildung 23: Restbewegungen (in mm) aller 4 DIBHs von Patient 1, Fraktion 5, gemessen mit allen Systemen (US, Catalyst, CBCT) und nach Mittelung auf 0 und Kürzen der ersten und letzten Sekunden, im Vergleich gegeneinander aufgetragen; die vertikale Achse entspricht dabei der Restbewegung in mm, die horizontale Achse der Zeit in Sekunden; bei DIBH 1 & 2 waren die Catalyst-Daten entweder nicht gespeichert, oder ein Oberflächentracking war nicht möglich; am Ende von DIBH 3 und am Anfang von DIBH 4 war die Diaphragmakuppel in den kV-Projektionen teilweise nicht im Bild, die verbleibende Länge war aber noch adäquat lang für die Auswertung, daher wurden auch die Werte der anderen Systeme auf diese Länge gekürzt; die mittlere Länge der DIBHs nach Kürzen lag bei 20,9 s ($\pm 5,9$ s; MW \pm SD), ohne Kürzen lag sie bei 28,6 \pm 1,0 s

4.4.1 Restbewegungen

Da die Daten alle für den direkten Vergleich auf 0 gemittelt wurden, war folgend auch der Mittelwert der Restbewegung aller DIBHs und über alle Fraktionen und Patienten gleich 0. Es konnte jedoch die Standardabweichung über alle Werte je System ermittelt werden, diese war beim CBCT mit 0,89 am niedrigsten und beim Catalyst mit 1,14 am höchsten, US CC (1,06) und US AP (1,10) lagen dazwischen.

Außerdem wurde der Mittelwert (\pm SD und Median) in jeweils positiver (+) und negativer (-) Richtung je Methode ermittelt, um darzustellen wie groß die Restbewegungen um den 0-Punkt herum durchschnittlich noch waren. Catalyst zeigte mit einem Mittelwert von -0,73 ($\pm 0,87$ (SD) der negativen Werte und 0,77 ($\pm 0,85$) der

positiven Werte über alle Fraktionen die größte Restbewegung. Dies ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Mittelwert, Standardabweichung (SD) und Median der positiven (+) und negativen (-) Werte je Bewegungsdetektions-Methode; Standardabweichung über alle Werte je Methode

Detektions-Methode	Mittelwert	SD	Median	SD insgesamt (+/-)
CBCT (- ; +)	-0,64; 0,58	0,72; 0,58	-0,38, 0,41	0,89
US CC (- ; +)	-0,65; 0,64	0,85; 0,84	-0,37; 0,38	1,06
US AP (- ; +)	-0,59; 0,71	0,88; 0,91	-0,32; 0,36	1,10
Catalyst (- ; +)	-0,73; 0,77	0,87; 0,85	-0,46; 0,46	1,14

Die DIBHs wurden je nach Größe der Restbewegung in Subgruppen eingeteilt (siehe Tabelle 5). Wenn kein Wert innerhalb des DIBHs >2 mm groß war, wurde der DIBH in die Gruppe <2 mm eingeteilt. Sobald ein Wert des DIBHs >2 mm oder >5 mm groß war, wurde der DIBH entsprechend in die Gruppe 2-5 mm, bzw. >5 mm (5-11 mm) eingeteilt. Dem entsprechend wurden auch die Fraktionen gemäß der größten Restbewegung eines DIBHs innerhalb der Fraktionen in o.g. Gruppen unterteilt.

Tabelle 5: DIBHs und Fraktionen je Methode in Gruppen eingeteilt, nach Größe der Restbewegung (<2, 2-5, >5 mm); maximal gemessene Restbewegungen je Methode in die jeweiligen Richtungen; Interquartilsabstand (IQR) in mm, berechnet als Q3 (3. Quartil) – Q1 (1. Quartil).

Restbewegung		Catalyst (AP)	US (AP)	US (CC)	CBCT (CC)
DIBHs (n, %)	total	325	336	336	294
	<2 mm	212 65 %	253 75 %	246 73 %	212 72 %
	2-5 mm	101 31 %	68 20 %	82 24 %	80 27 %
	>5 mm	12 4 %	15 5 %	8 3 %	2 1 %
Datenpunkte (%)	<2 mm	92 %	92 %	94 %	95 %
Fraktionen (n, %)	total	54	54	54	54
	<2 mm	24 44 %	24 44 %	20 37 %	25 46 %
	2-5 mm	26 48 %	22 41 %	29 54 %	27 50 %
	>5 mm	4 7 %	8 15 %	5 9 %	2 4 %
Maximale Restbewegung [mm]	+	6,00 (ant.)	7,19 (ant.)	10,76 (caudal)	5,53 (caudal)
	-	-6,66 (post.)	-9,45 (post.)	-7,02 (cranial)	-5,69 (cranial)
Q1; Q3 [mm]		-0,47; 0,44	-0,35; 0,31	-0,37; 0,38	-0,36; 0,43
Interquartilsabstand (IQR; [mm])		0,92	0,66	0,75	0,79

Ultraschall

Ultraschalldaten waren in allen 336 bezüglich ihrer Restbewegung ausgewerteten DIBHs vorhanden. In AP-Richtung wiesen 253/336 DIBHs (75 %) und in CC-Richtung 246/336 DIBHs (73 %) eine Restbewegung <2 mm auf. Wurden die Datenpunkte einzeln betrachtet war die Restbewegung bei 92 % in AP- und bei 94 % in CC-Richtung <2 mm. In 24 von 54 Fraktionen (44 %) in AP- und in 20 (37 %) in CC-Richtung lag die Restbewegung in allen DIBHs <2 mm. 20 % (68/336) der DIBHs in AP, bzw. 24 % (82/336) der DIBHs in CC-Richtung wiesen eine Restbewegung zwischen 2-5 mm auf. In 41 % (22/54) bzw. 54 % (29/54) der Fraktionen in AP-, bzw. CC-Richtung gab es eine maximale Restbewegung zwischen 2-5 mm. Eine Restbewegung >5 mm konnte in 15 % (8/54) der Fraktionen (bei 4 Patient*innen) und insgesamt in 5 % (15/336) der DIBHs in AP-, und 9 % (5/54) der Fraktionen (bei 3 Patient*innen) und insgesamt in 3 % (8/336) der DIBHs in CC-Richtung beobachtet werden. Dabei waren die größten Restbewegungen in AP-Richtung 7,19 mm (anterior) bzw. -9,45 mm (posterior). In CC-Richtung waren diese maximal 10,75 mm (caudal) bzw. -7,02 mm (cranial). 10,75 mm (caudal) war dabei die größte überhaupt beobachtete Restbewegung über alle Methoden. Der Interquartilsabstand (IQR; Bereich, in dem 50 % der Werte liegen) war in US AP-Richtung der kleinste IQR unter allen Messmethoden und lag bei 0,66 mm (-0,35; 0,31 mm (Q1; Q3)). In CC-Richtung lag der IQR bei 0,75 mm (-0,37; 0,38 mm (Q1; Q3)).

Catalyst

In 325 (97 %) der ausgewerteten 336 DIBHs waren Catalyst-Daten vorhanden. 212/325 (65 %) der DIBHs hatten eine maximale Restbewegung von <2 mm. Von allen Datenpunkten wiesen 92 % eine Restbewegung <2 mm auf. In 24 von 54 Fraktionen (44 %) lag die Restbewegung in allen DIBHs <2 mm. Bei 101/325 (31 %) der DIBHs und 26/54 (48 %) der Fraktionen lag diese bei 2-5 mm und bei 12/325 (4 %) der DIBHs bei >5 mm. Restbewegungen >5 mm konnten nur bei 2 Patient*innen in insgesamt 4 Fraktionen (7 %) beobachtet werden, 11/12 der DIBHs >5 mm wurden bei einem Patienten (Patient 5) beobachtet. Die größte aufgezeichnete Restbewegung in anteriore Richtung betrug 6,0 mm und in posteriore Richtung -6,66 mm. Der IQR war der größte unter den Methoden und lag bei 0,92 mm (-0,47; 0,44 mm (Q1; Q3)).

CBCT

In 294 (88 %) der ausgewerteten 336 DIBHs waren Diaphragma-Daten aus den kV-Projektionen des CBCT vorhanden. Bei 212/294 (72 %) der DIBHs, sowie 95 % aller Datenpunkte lag die maximale Restbewegung <2 mm. In 25 von 54 Fraktionen (46 %) hatten alle DIBHs eine Restbewegung <2 mm. 80/294 (27 %) der DIBHs und 27/54 (50 %) der Fraktionen wiesen eine Restbewegung von 2-5 mm auf und bei nur 1 % der DIBHs (2/294) lag die Restbewegung >5 mm (jeweils ein DIBH und entsprechend eine Fraktion bei 2 Patient*innen). In caudale Richtung lag die Restbewegung bei maximal 5,53 mm und in craniale Richtung bei -5,69 mm. Der IQR lag bei 0,79 mm (-0,36; 0,43 mm (Q1; Q3)).

Ein Vergleich der beschriebenen Restbewegungen und IQRs je Methode ist in Tabelle 5 zu sehen. In Abbildung 24 sind die Restbewegungen zum graphischen Vergleich als Boxplot-Diagramme je Bewegungsdetektions-Methode über alle Patient*innen und je Patient abgebildet. Über alle Datenpunkte aller Patient*innen zeichnete dabei das Ultraschallsystem (in caudale Richtung) die größte Restbewegung auf (10,75 mm), das Körperoberflächen-Scan-System Catalyst wies die größte IQR auf, das Ultraschallsystem in AP-Richtung die kleinste.

Zusätzlich sind die Anzahl der DIBHs (und Prozentanteil an allen DIBHs) in den einzelnen Subgruppen (<2 , 2-5 & >5 mm) pro Patient in Tabelle 6 dargestellt. Hierbei fällt, wie auch in der Boxplot-Darstellung, auf, dass es Patient*innen gibt, welche kaum Restbewegungen >2 mm aufweisen, jedoch auch einzelne Patient*innen mit einer hohen Anzahl an DIBHs >2 bzw. >5 mm. So wurde beispielsweise bei Patient 1 nur ein einziger DIBH mit einer Restbewegung von 2-5 mm mit US in AP-Richtung aufgezeichnet, in allen anderen DIBHs des Patienten (17/18) detektierten alle Systeme eine Restbewegung <2 mm.

Tabelle 6: Aufteilung der DIBHs in Gruppen nach Größe der Restbewegung pro Patient, Anzahl und Prozentanteil der DIBHs je Gruppe an allen DIBHs pro Patient; die meisten DIBHs >5 mm zeigten Patient 3 & 5, zusätzlich Anzahl und Anteil der Fraktionen in den jeweiligen Restbewegungs-Gruppen, Abkürzungen: Patient (Pat), Fraktionen (Frakt)

DIBHs (n, %)	<u>US (AP)</u>				<u>Catalyst (AP)</u>			
	<2 mm	2-5 mm	>5 mm	total	<2 mm	2-5 mm	>5 mm	total
Pat 1	17 (94 %)	1 (6 %)	0 (0 %)	18	15 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	15
Pat 2	20 (80 %)	5 (20 %)	0 (0 %)	25	22 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	22
Pat 3	32 (50 %)	22 (34 %)	10 (16 %)	64	27 (43 %)	36 (57 %)	0 (0 %)	63
Pat 4	64 (93 %)	5 (7 %)	0 (0 %)	69	65 (94 %)	4 (6 %)	0 (0 %)	69
Pat 5	8 (35 %)	12 (52 %)	3 (13 %)	23	1 (4 %)	11 (48 %)	11 (48 %)	23
Pat 6	12 (92 %)	1 (8 %)	0 (0 %)	13	4 (36 %)	7 (64 %)	0 (0 %)	11
Pat 7	17 (59 %)	11 (38 %)	1 (3 %)	29	6 (21 %)	22 (76 %)	1 (3 %)	29
Pat 8	26 (93 %)	2 (7 %)	0 (0 %)	28	27 (96 %)	1 (4 %)	0 (0 %)	28
Pat 9	12 (86 %)	2 (14 %)	0 (0 %)	14	9 (75 %)	3 (25 %)	0 (0 %)	12
Pat 10	18 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	18	5 (28 %)	13 (72 %)	0 (0 %)	18
Pat 11	12 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	12	12 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	12
Pat 12	15 (65 %)	7 (30 %)	1 (4 %)	23	19 (83 %)	4 (17 %)	0 (0 %)	23
total	253 (75 %)	68 (20 %)	15 (5 %)	336	212 (65 %)	101 (31 %)	12 (4 %)	325
Frakt	24 (44 %)	22 (41 %)	8 (15 %)	54	24 (44 %)	26 (48 %)	4 (7 %)	54

DIBHs (n, %)	<u>US (CC)</u>				<u>CBCT (CC)</u>			
	<2 mm	2-5 mm	>5 mm	total	<2 mm	2-5 mm	>5 mm	total
Pat 1	18 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	18	17 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	17
Pat 2	23 (92 %)	2 (8 %)	0 (0 %)	25	20 (83 %)	4 (17 %)	0 (0 %)	24
Pat 3	43 (67 %)	19 (30 %)	2 (3 %)	64	38 (59 %)	25 (39 %)	1 (2 %)	64
Pat 4	48 (70 %)	20 (29 %)	1 (1 %)	69	50 (72 %)	19 (28 %)	0 (0 %)	69
Pat 5	7 (30 %)	11 (48 %)	5 (22 %)	23	4 (24 %)	13 (76 %)	0 (0 %)	17
Pat 6	11 (85 %)	2 (15 %)	0 (0 %)	13	11 (92 %)	1 (8 %)	0 (0 %)	12
Pat 7	22 (76 %)	7 (24 %)	0 (0 %)	29	21 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	21
Pat 8	27 (96 %)	1 (4 %)	0 (0 %)	28	16 (89 %)	2 (11 %)	0 (0 %)	18
Pat 9	13 (93 %)	1 (7 %)	0 (0 %)	14	8 (67 %)	4 (33 %)	0 (0 %)	12
Pat 10	7 (39 %)	11 (61 %)	0 (0 %)	18	10 (71 %)	4 (29 %)	0 (0 %)	14
Pat 11	9 (75 %)	3 (25 %)	0 (0 %)	12	5 (56 %)	3 (33 %)	1 (11 %)	9
Pat 12	18 (78 %)	5 (22 %)	0 (0 %)	23	12 (71 %)	5 (29 %)	0 (0 %)	17
total	246 (73 %)	82 (24 %)	8 (3 %)	336	212 (72 %)	80 (27 %)	12 (4 %)	294
Frakt	20 (37 %)	29 (54 %)	5 (9 %)	54	25 (46 %)	27 (50 %)	2 (4 %)	54

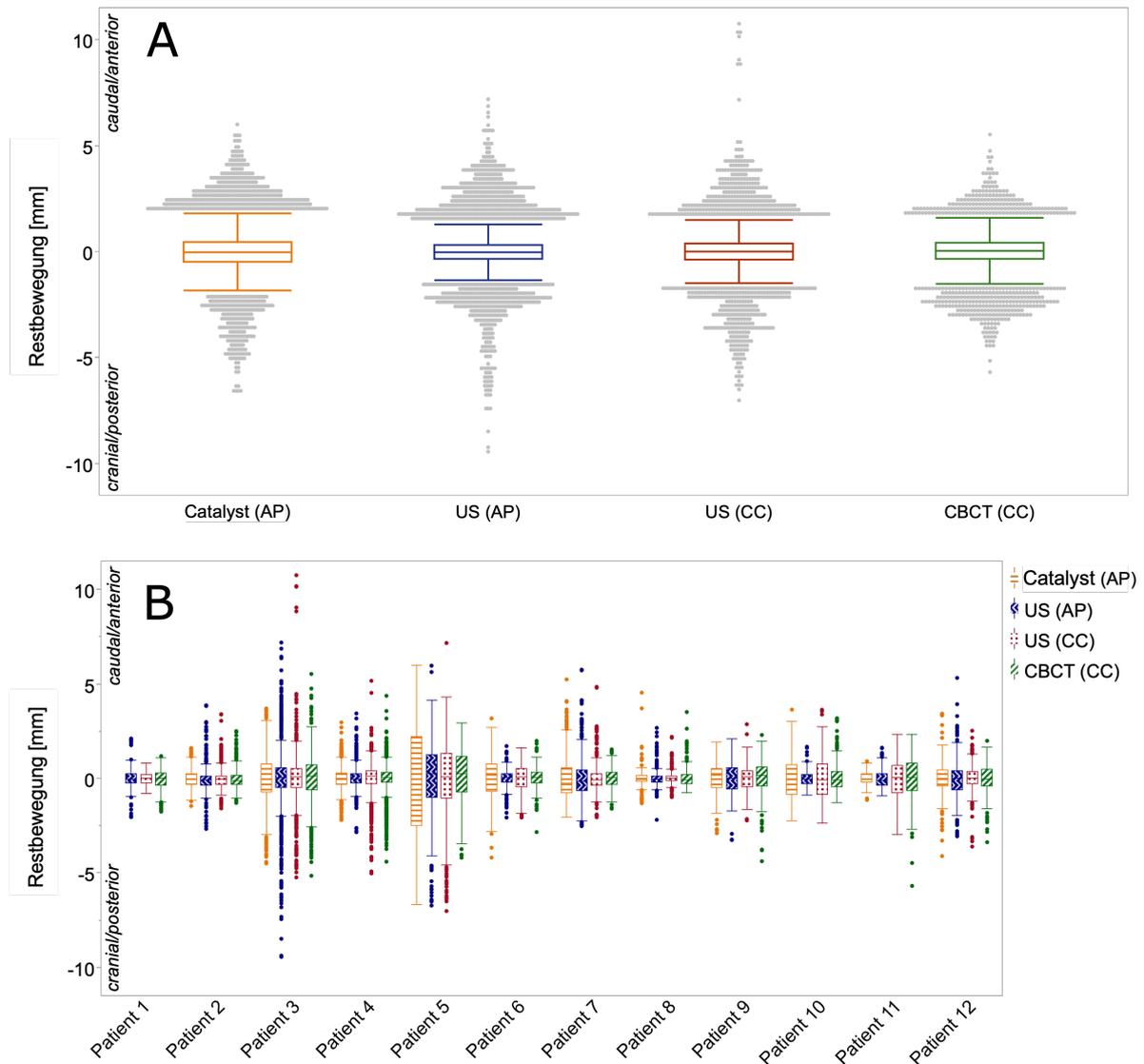


Abbildung 24: Boxplot-Diagramme der Restbewegungen aller analysierten Systeme. Die Kästen stellen dabei den Interquartilsabstand (IQR; interquartile range) dar, die Antennen zeigen die maximale Restbewegung in positive und negative Richtung innerhalb des 1,5-fachen Bereichs des IQR. Ausreißer (außerhalb des 1,5-fachen IQR) sind als einzelne Datenpunkte dargestellt. A) Boxplot-Diagramme über alle verfügbaren Datenpunkte je Messmethode, die größte Restbewegung wurde mit US (CC) in caudale Richtung gemessen; Catalyst weist den größten IQR auf. B) Boxplot-Diagramme je Messmethode für jeden Patienten, insbesondere bei Patient 3 und Patient 5 zeigten sich größere Restbewegungen

Patient 3 und Patient 5 wiesen die meisten DIBHs mit einer Restbewegung >5 mm auf. Unter anderem hatten 48 % (11/23) der bei Patient 5 mit Catalyst aufgezeichneten DIBHs eine Restbewegungen in AP-Richtung von >5 mm, gleichzeitig waren dies mit US (AP) 13 % und mit US (CC) 22 %, während das CBCT keine Restbewegung >5 mm detektierte (jedoch mit 76 % die höchste Anzahl an DIBHs von allen Patient*innen mit einer Restbewegung von 2-5 mm). Auch bei Patient 3 wurden mehr DIBHs mit einer Restbewegung >5 mm aufgezeichnet als bei den meisten Patient*innen, unter anderem 16 % (10/64) der mit US (AP) detektierten DIBHs.

Von den restlichen 10 Patient*innen konnte bei 7 in maximal 1 % der DIBHs Restbewegungen von >5 mm detektiert werden (vergleiche Tabelle 6).

Bei der Betrachtung der einzelnen Fraktionen der Patient*innen mit größerer Restbewegung (vergleiche Tabelle 7 und Abbildung 25) fällt bei Patient 3 auf, dass nur 2 der 10 Fraktionen in CC-Richtung (US und/oder CBCT) eine Restbewegung >5 mm aufweisen, wobei das Ultraschall-System in AP-Richtung bei 5 Fraktionen Restbewegungen >5 mm detektierte. Catalyst hingegen detektierte in keiner Fraktion eine Restbewegung > 5 mm, in jeder jedoch Restbewegungen zwischen 2-5 mm.

Bei Patient 5 konnten nur 3 von 5 Fraktionen analysiert werden, in 2 dieser Fraktionen wurden in CC-Richtung durch das US-System in 57 % bzw. 10 % der DIBHs eine Restbewegung >5 mm aufgezeichnet, durch das CBCT hingegen in keinem. In AP-Richtung wurden durch das Ultraschall-System nur in einer Fraktion 43 % der DIBHs mit einer Restbewegung >5 mm registriert, Catalyst zeigte in allen Fraktionen bei mindestens 40 % der DIBHs eine Restbewegung >5 mm. Bei diesen beiden Patient*innen konnten bis auf einen geringfügig erniedrigten Karnofsky-Index von 70 % (Pat. 3) bzw. 80 % (Pat. 5) keine Auffälligkeiten bezüglich Geschlecht, Alter, BMI, Tumor oder Atemanhalts-Kenndaten gefunden werden, welche höhere Restbewegungen während des DIBHs erklären würden.

Tabelle 7: Anzahl der DIBHs je Subgruppe in den einzelnen Fraktionen von Patient 3 & 5 in allen Methoden, in Rot hervorgehoben überdurchschnittlich hohe Anteile an DIBHs mit >5 mm Restbewegung

DIBHs nach Größe der Restbewegung Patient 3 & 5

Patient	Fraktion	CBCT				US (CC)				US (AP)				Catalyst			
		<2 mm	2-5 mm	>5 mm	Summe	<2 mm	2-5 mm	>5 mm	Summe	<2 mm	2-5 mm	>5 mm	Summe	<2 mm	2-5 mm	>5 mm	Summe
3	2	5	2	0	7	5	2	0	7	6	1	0	7	5	2	0	7
	3	2	5	0	7	3	3	1	7	2	3	2	7	2	5	0	7
	4	4	2	0	6	2	4	0	6	0	5	1	6	0	6	0	6
	5	4	2	0	6	5	1	0	6	5	1	0	6	3	3	0	6
	6	2	3	0	5	4	1	0	5	5	0	0	5	1	4	0	5
	7	4	3	0	7	7	0	0	7	4	2	1	7	2	5	0	7
	8	6	1	0	7	6	1	0	7	5	2	0	7	3	3	0	6
	9	4	2	0	6	4	2	0	6	2	3	1	6	3	3	0	6
	10	2	4	1	7	2	4	1	7	2	0	5	7	3	4	0	7
	12	5	1	0	6	5	1	0	6	1	5	0	6	5	1	0	6
	total (n, %)	38 59 %	25 39 %	1 2 %	64	43 67 %	19 30 %	2 3 %	64	32 50 %	22 34 %	10 16 %	64	27 43 %	36 57 %	0 0 %	63
	5	3	2	4	0	6	4	2	0	6	4	2	0	6	0	3	3
4		1	3	0	4	0	3	4	7	0	4	3	7	0	3	4	7
5		1	6	0	7	3	6	1	10	4	6	0	10	1	5	4	10
total (n, %)	4 24 %	13 76 %	0 0 %	17	7 30 %	11 48 %	5 22 %	23	8 35 %	12 52 %	3 13 %	23	1 4 %	11 48 %	11 48 %	23	

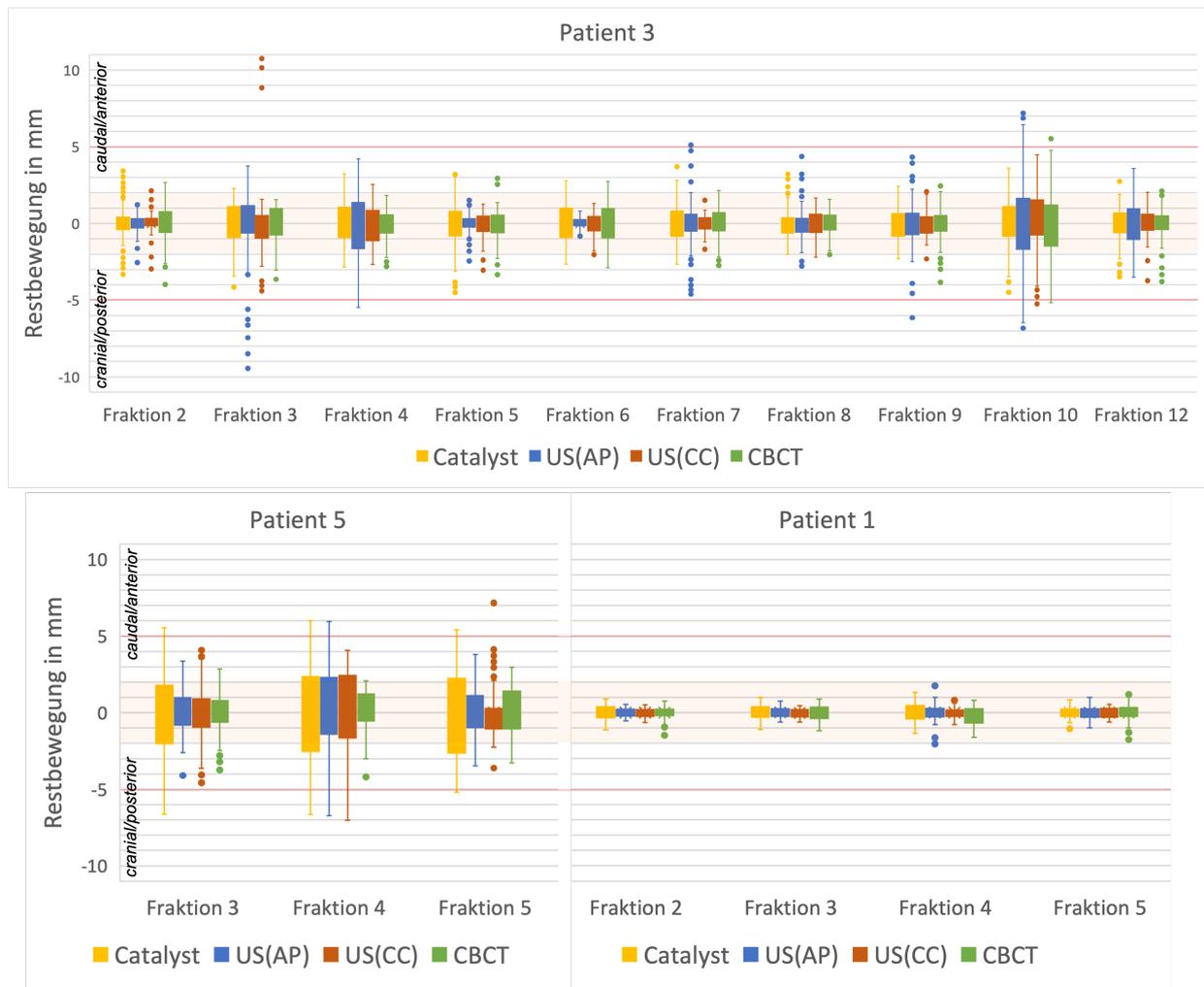


Abbildung 25: Boxplot-Diagramme der Restbewegungen in allen Methoden aller Fraktionen der Patienten 1, 3 & 5. Kastengröße = IQR (Interquartilsabstand; interquartile range), Antennen = Maximale Restbewegung im 1,5-fachen Bereich des IQR, Ausreißer = einzelne Punkte (max. Restbewegung) außerhalb des 1,5-fachen IQRs. Die rötlich hinterlegte Fläche zeigt den Bereich der Restbewegungen <2 mm in beide Richtungen und zeigt, dass bei Patient 3 & 5 keine Fraktion eine Restbewegung <2 mm in allen Systemen aufweist. Die rote Linie markiert die Grenze für Restbewegungen >5 mm. Insbesondere bei Patient 3 in Fraktion 3 zeigen sich Ausreißer mit einer großen Restbewegung bis 11 mm gemessen durch US in posteriore und caudale Richtung. Bei Patient 5 zeigen sich nicht so viele Ausreißer, jedoch verhältnismäßig große IQRs in allen Systemen. Bei Patient 1 zeigen sich im Vergleich zu den anderen beiden Patienten sehr kleine IQRs und bis auf einen Ausreißer knapp >2 mm zeigen alle Datenpunkte eine Restbewegung <2 mm.

DIBHs <2 mm - Vergleich der Bewegungsdetektions-Methoden

Die Restbewegung in AP-Richtung wurde mit Ultraschall und Catalyst bestimmt. Eine Restbewegung <2 mm wurde mit dem Ultraschall deutlich häufiger gemessen als mit dem Catalyst (75 % der DIBHs mit US vs. 65 % mit Catalyst, Tabelle 5).

Die in CC-Richtung gemessene Anzahl der DIBHs <2 mm mit Ultraschall und CBCT war vergleichbar (73 % der DIBHs mit US vs. 72 % im CBCT).

Bei 8 von 12 Patient*innen detektierte der Ultraschall in beide Richtungen (AP & CC) bei mindestens 75 % der DIBHs eine Restbewegung <2 mm. Catalyst zeigte bei 7/12

und CBCT bei 5/12 Patient*innen in ≥ 75 % der DIBHs eine maximale Restbewegung < 2 mm.

Eine Restbewegung < 2 mm in beiden verglichenen Systemen, und somit die nahezu statische Idealsituation, zeigten 185/325 (57 %) DIBHs in US (AP) und Catalyst, 180/325 (55 %) DIBHs in US (CC) und Catalyst, 181/294 (62 %) DIBHs in US (CC) und CBCT und 150/283 (53 %) DIBHs in CBCT und Catalyst.

Für diese DIBHs wurden keine weiteren statistischen Analysen durchgeführt, da hier eine quasi-statische Idealsituation angenommen wurde und das Ausmaß der Restbewegung in der Größenordnung der Messfehler/CT-Schichtdicke liegt (u.a. 2 mm Messfehler in manueller Messung der Diaphragmahöhe).

4.4.2 Statistische Analyse

Nach Einteilung der DIBHs bzw. Fraktionen in die oben genannten Gruppen nach Größe der Restbewegung wurden weitere statistische Auswertungen durchgeführt.

Hierzu wurde SAS (Version 9.4; SAS Institute, USA), JMP (SAS Institute, USA) und Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA) verwendet.

4.4.2.1 Korrelation der verschiedenen Methoden

Als Korrelationsmaß der Restbewegungen zwischen den Methoden wurde der PCC (Pearson Correlation Coefficient) berechnet. Über alle gemessenen Datenpunkte war der PCC ($p < 0,0001$) zwischen US (AP) und Catalyst am höchsten mit 0,61 (95 %-KI (=95 %-Konfidenzintervall) 0,60-0,62), zwischen US (CC) und Catalyst 0,44 (KI 0,42-0,46), zwischen US (CC) und CBCT 0,52 (KI 0,50-0,53) und zwischen CBCT und Catalyst 0,53 (KI 0,52-0,55).

Zusätzlich wurde zwischen den Methoden ein Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC; Intraclass Correlation Coefficient) berechnet, um im Vergleich zum PCC Hinweise auf Präzisionsunterschiede zwischen den Systemen zu erhalten. Der ICC lag zwischen US (AP) und Catalyst bei 0,60 (KI 0,59-0,61), zwischen US (CC) und Catalyst bei 0,42 (KI 0,40-0,44), zwischen US (CC) und CBCT bei 0,49 (KI 0,47-0,51) und zwischen CBCT und Catalyst bei 0,51 (KI 0,49-0,53). Die ICCs waren zwischen allen verglichenen Methoden kleiner als die PCCs, was auf einen Unterschied bzgl. MW & SD und somit der Präzision der einzelnen Methoden hinweist.

Es wurde außerdem ein PCC ($p < 0,05$) zwischen den einzelnen Methoden von allen Datenpunkten der DIBHs > 2 mm berechnet, bei dem alle DIBHs < 2 mm (also in der

quasi-statischen Idealsituation) exkludiert wurden. Dieser PCC war zwischen allen Methoden etwas höher und lag zwischen US (AP) & Catalyst bei 0,64 (KI 0,62-0,66), zwischen US (CC) und Catalyst bei 0,47 (KI 0,44-0,49), zwischen US (CC) und CBCT bei 0,54 (0,51-0,56) und zwischen CBCT und Catalyst bei 0,61 (0,59-0,63). Alle PCCs und ICCs sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

*Tabelle 8: PCCs (Pearson Correlation Coefficient) und ICCs (Intraklassen-Koeffizient) (jeweils $p < 0,0001$) mit dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen über alle Datenpunkte zwischen den einzelnen Methoden; *PCCs ($p < 0,05$) über alle Datenpunkte von DIBHs mit einer Restbewegung > 2 mm, DIBHs < 2 mm wurden ausgeschlossen*

	US (AP)/Catalyst	US (CC)/Catalyst	US (CC)/CBCT	CBCT/Catalyst
<i>PCC (KI)</i>	0,61 (0,60-0,62)	0,44 (0,42-0,46)	0,52 (0,50-0,53)	0,53 (0,52-0,55)
<i>ICC (KI)</i>	0,60 (0,59-0,61)	0,42 (0,40-0,44)	0,49 (0,47-0,51)	0,51 (0,49-0,53)
<i>PCC_{>2 mm} (KI)*</i>	0,64 (0,62-0,66)	0,47 (0,44-0,49)	0,54 (0,51-0,56)	0,61 (0,59-0,63)

PCC nach DIBHs

Die PCCs als Korrelationsmaß zwischen den einzelnen Bewegungsdetektions-Methoden wurden für jeden DIBH mit einer Restbewegung von > 2 mm in mindestens einer der verglichenen Methoden berechnet (siehe Tabelle 9). Eine signifikante positive Korrelation wurde für PCCs ≥ 0.5 ($p < 0,05$) angenommen und konnte zwischen US (AP) und Catalyst in 80 % der DIBHs gesehen werden und zwischen US (CC) und CBCT in 76 %. Zwischen US (CC) und Catalyst, sowie zwischen CBCT und Catalyst wiesen weniger DIBHs eine signifikante positive Korrelation auf, nämlich 70 % bzw. 67 %.

Statt einer positiven Korrelation gab es auch DIBHs (mit einer Restbewegung > 2 mm) mit einer signifikanten negativen Korrelation ($=PCC \leq -0.5$; $p < 0,05$) zwischen zwei Methoden. So hatten zwischen US (AP) und Catalyst und auch zwischen US (CC) und CBCT 9 % der DIBHs eine signifikante negative Korrelation, zwischen US (CC) und Catalyst waren es 12 % und zwischen CBCT und Catalyst 10 %.

Tabelle 9: DIBHs >2 mm (Anzahl & %) mit einer signifikanten positiven oder negativen Korrelation ($PCC \geq 0,5$ bzw. $\leq -0,5$; $p < 0,05$) zwischen den 2 jeweils verglichenen Methoden, sowie Gesamtzahl aller DIBHs und der DIBHs >2 mm je Patient, für DIBHs <2 mm wurde kein PCC berechnet

Patient	US(AP) / Catalyst					US(CC) / Catalyst						
	DIBHs (n, %)		DIBHs		DIBHs (n, %)		DIBHs					
	$PCC \geq 0,5$	$PCC \leq -0,5$	gesamt	>2 mm	$PCC \geq 0,5$	$PCC \leq -0,5$	gesamt	>2 mm				
Patient 1	1	100 %	0	0 %	15	1	0	-	0	-	15	0
Patient 2	4	80 %	0	0 %	22	5	2	100 %	0	0 %	22	2
Patient 3	42	98 %	1	2 %	63	43	30	81 %	2	5 %	63	37
Patient 4	6	100 %	0	0 %	69	6	6	24 %	7	28 %	69	25
Patient 5	22	96 %	0	0 %	23	23	14	64 %	6	27 %	23	22
Patient 6	6	86 %	0	0 %	11	7	6	86 %	0	0 %	11	7
Patient 7	23	92 %	0	0 %	29	25	19	79 %	1	4 %	29	24
Patient 8	1	33 %	2	67 %	28	3	0	0 %	2	100 %	28	2
Patient 9	0	0 %	3	75 %	12	4	2	67 %	0	0 %	12	3
Patient 10	4	31 %	2	15 %	18	13	13	100 %	0	0 %	18	13
Patient 11	0	-	0	-	12	0	3	100 %	0	0 %	12	3
Patient 12	3	30 %	5	50 %	23	10	6	86 %	0	0 %	23	7
total	112	80 %	13	9 %	325	140	101	70 %	18	12 %	325	145

Patient	US(CC) / CBCT(CC)				CBCT / Catalyst							
	DIBHs (n, %)		DIBHs		DIBHs (n, %)		DIBHs					
	$PCC \geq 0,5$	$PCC \leq -0,5$	gesamt	>2 mm	$PCC \geq 0,5$	$PCC \leq -0,5$	gesamt	>2 mm				
Patient 1	0	-	0	-	17	0	0	-	0	-	14	0
Patient 2	4	67 %	0	0 %	24	6	2	50 %	0	0 %	21	4
Patient 3	26	84 %	1	3 %	64	31	40	95 %	0	0 %	63	42
Patient 4	27	96 %	0	0 %	69	28	7	30 %	7	30 %	69	23
Patient 5	8	57 %	5	36 %	17	14	16	100 %	0	0 %	17	16
Patient 6	1	33 %	0	0 %	12	3	3	50 %	0	0 %	10	6
Patient 7	1	17 %	1	17 %	21	6	2	13 %	4	25 %	21	16
Patient 8	1	50 %	0	0 %	18	2	1	33 %	0	0 %	18	3
Patient 9	4	80 %	0	0 %	12	5	4	100 %	0	0 %	10	4
Patient 10	6	75 %	1	13 %	14	8	7	78 %	1	11 %	14	9
Patient 11	5	100 %	0	0 %	9	5	3	75 %	0	0 %	9	4
Patient 12	3	60 %	2	40 %	17	5	4	67 %	1	17 %	17	6
total	86	76 %	10	9 %	294	113	89	67 %	13	10 %	283	133

PCC nach Fraktionen und Patienten

Über alle Datenpunkte (DIBHs mit einer Restbewegung <2 mm eingeschlossen) wiesen in den 54 durchgeführten Fraktionen 38/54 (70 %) zwischen US (AP) und Catalyst eine positive Korrelation mit einem $PCC \geq 0,5$ auf, zwischen US (CC) und Catalyst 31/54 (57 %), zwischen US (CC) und CBCT 33/54 (61 %) und zwischen CBCT und Catalyst 23/54 (43 %). Über alle Datenpunkte wiesen jeweils 7/12 Patient*innen

(58 %) zwischen US (AP)/Catalyst, US (CC)/Catalyst und US (CC)/CBCT einen PCC $>0,5$ auf. Zwischen CBCT und Catalyst waren es 6/12 (50 %) Patient*innen.

Wie viele Fraktionen je Patient eine positive Korrelation (PCC $\geq 0,5$) zeigten ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Anzahl und Prozentanteil der Fraktionen mit einem PCC $\geq 0,5$ zwischen den jeweils angegebenen Systemen je Patient, für die Berechnung der PCCs je Fraktion wurden die DIBHs mit einer Restbewegung von <2 mm miteinbezogen

	Fraktionen mit PCC $\geq 0,5$ (n, %)								Total
	US (AP)/Catalyst		US (CC)/Catalyst		US (CC)/CBCT		CBCT/Catalyst		
Patient 1	3	75 %	1	25 %	2	50 %	0	0 %	4
Patient 2	4	100 %	3	75 %	4	100 %	3	75 %	4
Patient 3	9	90 %	7	70 %	7	70 %	10	100 %	10
Patient 4	10	100 %	1	10 %	7	70 %	1	10 %	10
Patient 5	3	100 %	2	67 %	2	67 %	3	100 %	3
Patient 6	2	100 %	2	100 %	1	50 %	0	0 %	2
Patient 7	5	100 %	4	80 %	0	0 %	0	0 %	5
Patient 8	1	20 %	1	20 %	3	60 %	0	0 %	5
Patient 9	0	0 %	2	100 %	2	100 %	2	100 %	2
Patient 10	0	0 %	3	100 %	1	33 %	1	33 %	3
Patient 11	0	0 %	2	100 %	2	100 %	1	50 %	2
Patient 12	1	25 %	3	75 %	2	50 %	2	50 %	4
Total	38	70 %	31	57 %	33	61 %	23	43 %	54

4.4.2.2 Konkordanz

Ein DIBH bzw. eine Fraktion wurde als konkordant zwischen zwei Bewegungsdetektions-Methoden angesehen, wenn die gemessenen Restbewegungen der Methoden im gleichen Bereich, bzw. in der gleichen Restbewegungs-Gruppe lagen (<2 mm, 2-5 mm, >5 mm). Weiter oben wurde bereits die Anzahl der DIBHs in der quasi-statischen Idealsituation (<2 mm Restbewegung in beiden analysierten Methoden) beschrieben.

In insgesamt 162 (48 %) der 336 analysierten DIBHs zeigten alle Systeme eine Restbewegung in der gleichen Größenordnung, waren also über alle Systeme konkordant. Hierunter zeigten alle Systeme in 147 DIBHs eine Restbewegung <2 mm, in 14 DIBHs eine Restbewegung von 2-5 mm und in einem DIBH eine Restbewegung >5 mm. In AP-Richtung zeigten US und Catalyst bei 70 % der DIBHs (228/325) eine übereinstimmende Größe der Restbewegung an (185 DIBHs <2 mm, 39 DIBHs 2-5 mm und 4 DIBHs >5 mm). Zwischen US (CC) und Catalyst waren es 71 % (232/325 DIBHs, 180 (<2 mm), 47 (2-5 mm) und 5 (>5 mm)). Die meisten konkordanten DIBHs

waren in CC-Richtung zwischen US (CC) und CBCT zu sehen, nämlich 75 % (220/294 DIBHs, 181 (<2 mm), 38 (2-5 mm), 1 (>5 mm)). Die wenigsten konkordanten DIBHs zeigten sich zwischen CBCT und Catalyst mit 65 % (183/283, 150 (<2 mm), 33 (2-5 mm)). Die jeweilige Anzahl der konkordanten DIBHs zwischen den einzelnen Methoden ist in Tabelle 11 noch einmal dargestellt.

Tabelle 11: Anzahl (und Prozentanteil) der DIBHs mit einer konkordanten Größe der Restbewegung in den jeweils verglichenen Methoden, die meisten konkordanten DIBHs waren zwischen US (CC) & CBCT zu sehen

		US (AP)/Catalyst	US (CC)/Catalyst	US (CC)/CBCT	CBCT/Catalyst
alle DIBHs		325	325	294	283
konkordant	<2 mm	185	180	181	150
	2-5 mm	39	47	38	33
	>5 mm	4	5	1	0
	total	228 (70 %)	232 (71 %)	220 (75 %)	183 (65 %)

4.4.2.3 Differenzen der Restbewegungen zwischen den Methoden

Die Differenzen zwischen den durch jeweils 2 Systeme gemessenen Restbewegungen wurden berechnet und zeigten keine Normalverteilung. Die Extremwerte (MAX = Maximum, MIN = Minimum) der berechneten Differenzen zwischen 2 Methoden waren zwischen US (CC) und Catalyst mit 13,0 mm (MAX) und -9,0 mm (MIN) am größten. Zwischen den anderen Methoden waren diese Differenzen geringer mit 11,7 mm (MAX) / -6,5 mm (MIN) zwischen US (CC) und CBCT, 6,1 mm (MAX) / -6,0 mm (MIN) zwischen US (AP) und Catalyst und 5,9 mm (MAX) / -5,7 mm (MIN) zwischen CBCT und Catalyst.

Die geschätzten (95 %-)Konfidenzintervalle (KI) der Differenzen zwischen US (CC) und Catalyst (-2,3 mm, 2,3 mm), US (CC) und CBCT (-1,9 mm, 1,9 mm), US (AP) und Catalyst (-2,0 mm, 2,0 mm) und CBCT und Catalyst (-1,9 mm, 2,0 mm) beruhen auf einer Normalverteilung der Differenzen und sind daher als Annäherung an die wahren KIs zu verstehen.

4.4.2.4 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Die Voraussetzungen für einen gepaarten t-Test waren, aufgrund der fehlenden Normalverteilung, nicht gegeben. Daher wurde ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon signed-rank test) durchgeführt, um signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Methoden darzulegen, bzw. zu untersuchen, ob es systematische

Unterschiede gibt. Der Wilcoxon-Test zeigte zwischen US (CC) und Catalyst und zwischen CBCT und Catalyst signifikante Unterschiede ($p < 0,05$). Somit war zwischen den Methoden, welche die Restbewegungen in die gleiche Richtung messen (US (AP) und Catalyst in AP- bzw. US (CC) und CBCT in CC-Richtung) kein signifikanter Unterschied ersichtlich, jedoch zwischen Catalyst, welches Restbewegungen in AP-Richtung misst und den Systemen in CC-Richtung (US (CC) und CBCT).

4.4.2.5 Test nach Maloney und Rastogi

Als weitere Übereinstimmungsanalyse wurde ein Test nach Maloney und Rastogi durchgeführt, welcher einen PCC zwischen den Differenzen und Mittelwerten der Restbewegung zweier Methoden berechnet. Dieser lag bei -0,02 (US (AP)/Catalyst), -0,06 (US (CC)/Catalyst), 0,21 (US (CC)/CBCT) bzw. -0,25 (CBCT/Catalyst) und wies zwischen allen Methoden, außer zwischen US (AP) und Catalyst ($p = 0,11$), einen signifikanten Unterschied zu 0 auf ($p < 0,0001$), was auf eine unterschiedliche Präzision der Systeme hinweist. Zwischen US (AP) und Catalyst gab es somit keine Hinweise auf eine unterschiedliche Präzision in der Detektion von AP-Bewegung. Bei signifikanten Unterschieden zu 0 zwischen 2 Methoden wies die jeweils kleinere Standardabweichung (SD) eines Systems auf die höhere Präzision hin. Mit einer SD von 0,89 (CBCT), 1,06 (US (CC)) und 1,14 (Catalyst) wies der Test nach Maloney und Rastogi also auf eine höhere Präzision des CBCT im Vergleich zu US und Catalyst und auf eine höhere Präzision des US im Vergleich zu Catalyst hin. Eine Übersicht der erwähnten Analysen ist in Tabelle 12 zu sehen.

Tabelle 12: Extremwerte und (95 %-)Konfidenzintervalle (KI) der Differenzen der Restbewegung der jeweils angegebenen 2 Systeme, MAX=Maximum, MIN=Minimum; Übereinstimmungsanalysen nach Maloney und Rastogi (PCC (Pearson Correlation Coefficient) signifikant verschieden zu 0 zwischen allen Methoden außer zwischen US (AP)/Catalyst) und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (signifikanter Unterschied der Messwerte zwischen US (CC)/Catalyst und CBCT/Catalyst).

	US (AP)/Catalyst	US (CC)/Catalyst	US (CC)/CBCT	CBCT/Catalyst
Extremwerte der Differenzen [mm]	MIN -6.0 MAX 6.1	MIN -9.0 MAX 13.0	MIN -6.5 MAX 11.7	MIN -5.7 MAX 5.9
KI der Differenzen (Annäherung) [mm]	-2,0; 2,0	-2,3; 2,3	-1,9; 1,9	-1,9; 2,0
Wilcoxon signed-rank test	n.s.	Signifikanter Unterschied ($p=0,0380$)	n.s.	Signifikanter Unterschied ($p=0,0186$)
Test nach Maloney and Rastogi * $p < 0,0001$, n.s. = nicht signifikant	PCC -0.02 (n.s.)	PCC -0.06*	PCC 0.21*	PCC -0.25*

4.4.2.6 Bland-Altman-Plots

Um mögliche Unterschiede zwischen den Methoden auch graphisch darzustellen, wurden Punktwolken als Bland-Altman-Plots aus den Differenzen (D) und dem Mittelwert (M) der durch jeweils 2 verschiedene Systeme gemessenen Restbewegungen erstellt (Abbildung 26).

Zwischen US (CC) und Catalyst, sowie auch zwischen US (CC) und CBCT zeigten sich größere Differenzen für positive Mittelwerte ($\sim 3-5$ mm) sowie für Mittelwerte um 0. Die Bland-Altman-Plots zwischen US (AP) und Catalyst, sowie die zwischen CBCT und Catalyst zeigten insgesamt geringere Differenzen mit nur einigen Ausreißern im Bereich der positiveren und negativeren Mittelwerte. Da die Differenzen keine Normalverteilung aufzeigen, ist das geschätzte 95 %-Konfidenzintervall nur eine Annäherung, wird jedoch zur besseren Orientierung und Visualisierung in den Diagrammen angezeigt.

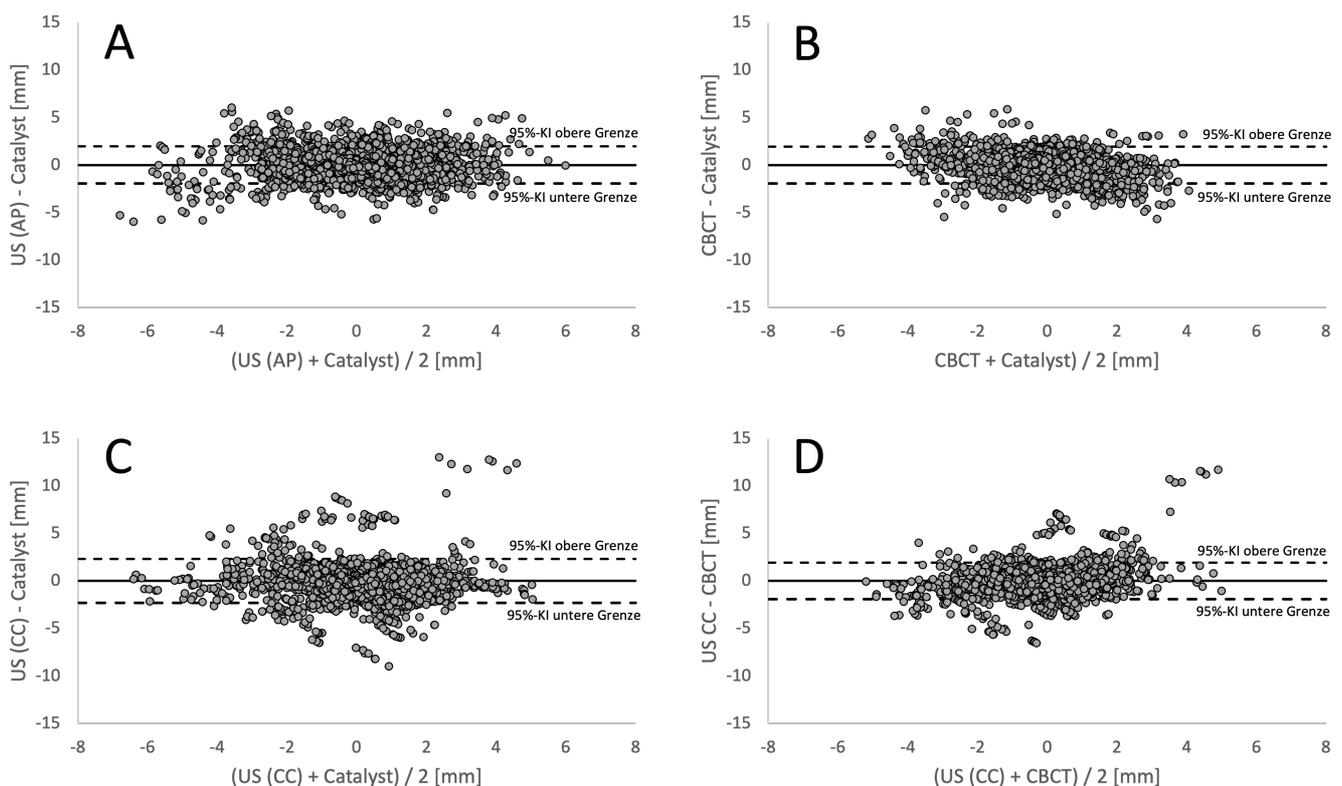


Abbildung 26: Bland-Altman-Plots zwischen jeweils 2 Systemen: A = US (AP) / Catalyst, B = CBCT / Catalyst, C = US (CC) / Catalyst, D = US (CC) / CBCT, der Mittelwert aus der jeweils gemessenen Restbewegung durch beide Methoden zu einem Zeitpunkt ist auf der x-Achse aufgetragen, die Differenz dieser auf der y-Achse. Das 95 %-Konfidenzintervall (gestrichelt) und die 0-Linie (durchgezogen) sind jeweils zur Orientierung dargestellt, stellen aber aufgrund der nicht normalverteilten Differenzen nur eine Annäherung dar. In C & D zeigen sich größere Differenzen für Mittelwerte um 3-5, sowie um 0; in A & B insgesamt geringere Differenzen.

5 DISKUSSION

5.1 Tägliche Ultraschall-basierte Patientenpositionierung

Durch eine tägliche Patienten-Repositionierung auf Weichteilbasis im Rahmen einer IGRT vor der eigentlichen Strahlenapplikation lässt sich die Präzision während Leber-SBRT in DIBH erhöhen, indem mögliche interfraktionelle Variabilitäten korrigiert werden können. In mehreren Studien konnten relevante interfraktionelle Unterschiede der Diaphragma- bzw. Leberposition gezeigt werden.^{34, 40, 184} Die bildgeführte Patientenpositionierung wird heutzutage meist durch ionisierende bildgebende Verfahren wie dem CBCT durchgeführt.^{36, 185}

Ein Ziel dieser Arbeit war es, die Genauigkeit der täglichen Patientenpositionierung mit dem nicht-invasiven und nicht-ionisierenden Ultraschallsystem Clarity Anticosti zu evaluieren, um möglicherweise in Zukunft auf eine zusätzliche Strahlenbelastung durch die Positionierung mittels CBCT verzichten zu können. Die Ergebnisse dieses Teils der Arbeit wurden bereits publiziert.⁴¹

Die tägliche Ultraschall-basierte Patienten-Repositionierung konnte mit ausreichend guter Schallqualität bei allen Patient*innen durchgeführt werden. Da es keinen relevanten Unterschied des residuellen Positionierungsfehlers gab zwischen Patient*innen bei denen als Targetstruktur ein Marker in der Nähe des GTVs verwendet werden konnte und Patient*innen bei denen es keinen solchen Marker als untersucherunabhängige Surrogatstruktur gab, kann angenommen werden, dass interne Marker für die tägliche Repositionierung mittels Ultraschall keine Vorteile bringen, was diese Technik zu einer vollständig nicht-invasiven Methode macht. Sollten Marker durch Vortherapien etc. bereits vorhanden sein, können diese trotzdem als Targetstruktur verwendet werden, solange sich diese in der Nähe des GTVs befinden. Bei weiter entfernten Markern sollte jedoch eine Weichteilstruktur in der Nähe, bzw. wenn möglich das GTV selbst als Targetstruktur verwendet werden.

Durch den flexiblen Arm, durch den der Ultraschallkopf in einer beliebigen Position befestigt werden kann, entstand bei keinem Patienten eine Dislokation des Schallkopfs. Selten kam es zu kurzen Verlusten der Trackingstruktur durch den Ultraschall, was aber höchstwahrscheinlich auf die Software des Clarity-Systems zurückzuführen ist, da diese für Bewegungen von geringerer Frequenz und Amplitude während der Bestrahlung der Prostata ausgelegt ist. Daher empfiehlt sich eine

Anpassung dieser Software an schnellere und ausgeprägtere Bewegungen, um den Verlust der Trackingstruktur in Oberbauchorganen zu minimieren.

Die durchschnittlich zusätzlich benötigte Zeit zum Setup des experimentellen Ultraschallsystems von 9 ± 3 Minuten (MW \pm SD) befindet sich in einem akzeptablen Rahmen und kann in einem erfahrenen Team durch weiteres Training vermutlich weiter reduziert werden.

Die systematischen (Gruppen-)Fehler nach Ultraschall-basierter Repositionierung in LR- und CC-Richtung waren klein mit jeweils $\leq 0,5$ mm und in AP-Richtung 1,2 mm. Die Positionierungsfehler nach Hautmarker-basierter Repositionierung konnten durch das Ultraschallsystem erheblich reduziert werden und die Präzision der Ultraschall-basierten Repositionierung kam der der CBCT-Repositionierung durch Marker-basiertes Matching in DIBH sehr nahe. Große Unsicherheiten oder Unterschiede aufgrund der Benutzer-Abhängigkeit des Ultraschalls konnten wir nicht feststellen.

Der große Vorteil ist die Vermeidung zusätzlicher Strahlenbelastung mit dem Ultraschall als non-invasive IGRT-Methode. Jedoch lässt sich damit nur ein kleines Fenster im Bereich der Leber darstellen und andere OARs wie Magen oder Darm nicht oder kaum. Daher ist es trotzdem zu empfehlen weiterhin eine kombinierte Repositionierung mit Ultraschall und CBCT durchzuführen und anschließend ein weiteres intrafraktionelles Monitoring mit dem Ultraschall zu realisieren.

5.2 Intrafraktionelles Monitoring während Leber-SBRT

Trotz Kompensationsmethoden der respiratorischen Organbewegung während Oberbauch-SBRT wie ABC-kontrolliertem DIBH kann es weiterhin zu einzelnen relevanten Restbewegungen während der Strahlenapplikation kommen. In den letzten Jahren wurden in verschiedenen Studien residuelle Restbewegungen mit unterschiedlichen Monitoring-Methoden erfasst: Brown et al. konnten während Leber-SBRT in DIBH mittels intrafraktionellem CBCT eine mittlere Veränderung der Diaphragma-Position in CC-Richtung von 0,9 mm mit einer Spannbreite von 0 - 4,4 mm zeigen (25 % aller DIBHs hatten eine Restbewegung >2 mm).³¹ In einer anderen Studie wurde eine atmungsabhängige Struktur definiert (chirurgischer Clip oder Gefäßverzweigung) und während einer Fraktion 2 CBCTs durchgeführt. Der Positionsunterschied der definierten Struktur in diesen 2 CBCTs lag durchschnittlich bei 1,2 mm (IQR 2,8 mm, Spannbreite -27 – 30 mm), wurde jedoch nur zu einem einzigen Zeitpunkt (2. CBCT) gemessen.³⁷ Lens et al. detektierten fluoroskopisch die

Tumorbewegung und die Diaphragmabewegung bei Pankreaskarzinom-Patient*innen in Atemanhalt und zeigten über alle BHs eine mittlere maximale Deviation der Tumorposition von $4,2 \pm 2,3$ mm (MW \pm SD) in CC- und $2,7 \pm 1,1$ mm in AP-Richtung. Die Bewegungsamplituden von Tumor und Diaphragma zeigten keine eindeutige Korrelation.¹⁸⁶

In einem Vorprojekt zu dieser Arbeit wurde das Ultraschall-System Clarity Anticosti das erste Mal erfolgreich für das intrafraktionelle Monitoring während Leber-SBRT in der klinischen Routine angewendet. Die damit detektierte Restbewegung wurde mit der Bewegung der Zwerchfellkuppel (DD) im CBCT verglichen. In CC-Richtung zeigte der US in 51 % der DIBHs eine Restbewegung <2 mm und in 92 % eine Restbewegung <5 mm und das CBCT über die DD-Position in 59 % der DIBHs eine Restbewegung <2 mm bzw. in 95 % <5 mm³⁸. In einer Studie von Omari et al. wurde das Ultraschallsystem von Elekta auch schon erfolgreich zur Detektion von Pankreasbewegung durch die Pfortader als Surrogatstruktur verwendet¹⁸⁷. Für die Bestrahlung von Prostatakarzinomen ist das Clarity Autoscan System von Elekta, von dem das Clarity Anticosti abgeleitet wurde, bereits kommerziell erhältlich und wird in der klinischen Routine angewendet.^{44, 163}

Während CBCT und Ultraschall (zumindest im experimentellen Setting) schon erfolgreich für das intrafraktionelle Monitoring während Leber-SBRT angewendet wurden, werden SGRT-Systeme wie das Catalyst klinisch bisher insbesondere für das intrafraktionelle Monitoring während (linksseitiger) Mamma-Radiatio in Atemanhalt angewendet, wodurch Positionsfehler während der Bestrahlung auf <5 mm begrenzt werden können.^{46, 159} Die Stabilität der Atemanhalt wurde mit einer mittleren Deviation von $0,4$ mm (95 %-KI $-0,01 - 2,1$ mm) angegeben.¹⁸⁸ Jedoch geht man von einer besseren Korrelation der Oberfläche zu Tumoren im Bereich der Mamma, bzw. generell zu superfizieller gelegenen Tumoren aus, als zu tiefer gelegeneren Tumoren wie in der Leber. Daten zur Korrelation von Oberflächenbewegung zu internen Bewegungen während Leber-SBRT in DIBH sind rar und es ist fraglich, ob die Körperoberfläche ein geeignetes Surrogat für die internen Bewegung während Leber-SBRT darstellt.

Für diese Dissertation wurde daher ein kontinuierliches Monitoring mit US und Catalyst während des präfraktionellen CBCT, sowie intrafraktionell durchgeführt, wodurch gleich drei verschiedene Systeme (US, SGRT & CBCT) verglichen werden konnten. Durch die Analyse der detektierten Restbewegungen aller Systeme konnte

anschließend evaluiert werden, ob die Bewegung der Körperoberfläche als Surrogat für interne Bewegungen suffizient ist. Dadurch, dass in dieser Arbeit durch jedes der drei verglichenen Systeme zahlreiche Datenpunkte pro Atemanhalt aufgezeichnet wurden (Catalyst 246 Datenpunkte / DIBH, US 22 / DIBH & CBCT 19 / DIBH), konnte das Bewegungsausmaß zu jedem Zeitpunkt überwacht und so gelegentlich auftretende große Restbewegungen erfasst werden mit nur einem geringen Risiko noch größere Abweichungen der Idealposition zwischen den einzelnen Datenpunkten nicht zu detektieren.

5.2.1 Detektierte Restbewegungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die intrafraktionelle Restbewegung während Leber-SBRT in ABC-kontrolliertem DIBH insgesamt klein ist; alle Systeme (US, Catalyst und CBCT) detektierten eine intrafraktionelle Restbewegung < 2 mm in mindestens 92 % der Datenpunkte. Mit einer IQR von 0,7 - 0,9 mm und Standardabweichungen von 0,9 - 1,2 mm war die Restbewegung in allen Methoden insgesamt vergleichbar klein, insbesondere im Vergleich zu Bestrahlungen ohne Bewegungskompensation, also in „free-breathing“ (mittlere Bewegungsamplitude nach Kitamura et al. von 9 ± 5 mm in CC-Richtung).¹⁸⁹

In der detaillierteren Analyse der Restbewegungen, welche durch die verschiedenen Systeme je DIBH detektiert wurden, zeigte sich, dass das Catalyst-System nur in 65 % der DIBHs eine Restbewegung < 2 mm detektierte, wobei alle anderen Systeme in > 70 % der DIBHs eine Restbewegung < 2 mm anzeigten (75 % in US (AP), 73 % in US (CC) und 72 % in CBCT). Dies könnte darauf hinweisen, dass SGRT-Systeme im Vergleich zur internen Bewegung insbesondere im Bereich < 2 mm eine größere Oberflächenbewegung anzeigen und die interne Bewegung somit überschätzen. Gleichzeitig wurden mit dem Ultraschallsystem im Vergleich zu Catalyst und CBCT die größten maximalen Restbewegungen mit bis zu 1 cm in AP- & CC-Richtung gemessen. Dies könnte jedoch auch durch eine höhere Sensitivität des Ultraschalls für interne Organbewegungen in der Leber zurückzuführen sein, da nicht „nur“ die Bewegung einer Surrogatstruktur wie der Zwerchfellkuppel oder der Körperoberfläche gemessen wird. Möglicherweise ist dies aber auch darauf zurückzuführen, dass mit dem Ultraschall die meisten DIBHs detektiert wurden (336 DIBHs vs. 325 DIBHs mit Catalyst bzw. 294 DIBHs mit CBCT) und die Wahrscheinlichkeit für die Detektion einer ungewöhnlich hohen Restbewegung so steigt. Im Vergleich zum Vorprojekt dieser

Arbeit von Vogel et al. (in US 51 % und im CBCT 59 % der DIBHs <2 mm)³⁸ ist der Anteil der DIBHs mit einer Restbewegung <2 mm in dieser Arbeit erheblich größer, was für eine erfolgreiche Etablierung der Bestrahlung in ABC-kontrolliertem wiederholtem DIBH und dessen Stabilität spricht.

5.2.2 Externe Bewegung als Surrogat für interne Organdeviationen?

Einige Autoren berichteten bereits von Vergleichen der oberflächlichen Bewegung im Rahmen einer SGRT zu internen Organbewegungen, wobei teilweise davon ausgegangen wird, dass die Körperoberfläche als Surrogat für interne Bewegungen während 4D-CBCT oder Atemanhalt herangezogen werden kann.^{135, 190, 191} Jedoch wurde in keiner der zum aktuellen Zeitpunkt publizierten Studien ein kontinuierliches Monitoring der Körperoberflächenbewegung, sowie der internen Organbewegungen während Spirometrie-induziertem DIBH durchgeführt und diese anschließend korreliert. Kürzlich haben Zeng et al. durch die Ergebnisse in ihrer Studie (SGRT während DIBH bei Bestrahlung von gastrointestinalen Tumoren) davon abgeraten Körperoberflächen-Scanning als einzige Monitoring-Methode zu verwenden.¹¹⁸ Wang et al. fanden große individuelle Unterschiede der Korrelation zwischen interner und externer Bewegung und empfehlen daher eine genaue Patienten-basierte Beurteilung dieser Korrelation vor Anwendung einer SGRT.¹⁹² In den aktuellen Guidelines der ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology), sowie in einem neuen Bericht einer AAPM (American Association of Physicists in Medicine)-Arbeitsgruppe wird empfohlen SGRT nicht alleine, sondern nur in Kombination mit anderen IGRT-Methoden anzuwenden.^{193, 194}

Auch die Ergebnisse unserer Arbeit können diese Empfehlungen unterstützen.

Während wir zwischen den Methoden, welche Bewegungen jeweils in die gleiche Richtung messen (AP/CC) eine höhere Übereinstimmung erwarteten, zeigte sich nur zwischen US (AP) und Catalyst ein höherer PCC über alle Datenpunkte mit 0,61 (ICC 0,60), und kein signifikanter Unterschied zu 0 im Test nach Maloney und Rastogi. Zwischen US (CC) und CBCT lag der PCC über alle Datenpunkte „nur“ bei 0,52, was jedoch genau den Ergebnissen aus dem Vorprojekt dieser Arbeit entspricht (PCC 0,523)³⁸. Wenn man die DIBHs >2 mm hier jedoch einzeln betrachtete, zeigte sich (nach Ausschluss der DIBHs <2 mm) bei 76 % eine signifikant positive Korrelation (PCC $\geq 0,5$, $p < 0,05$) zwischen US (CC) und CBCT und bei 80 % der DIBHs zwischen US (AP) und Catalyst. Konkordante DIBHs (bezüglich der Größe der Restbewegung)

fanden sich zwischen US (CC) und CBCT in 75 % (220/294) und zwischen US (AP) und Catalyst in 70 % (228/325). Bei beiden Vergleichen konnte zwischen den Methoden im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test kein Unterschied festgestellt werden, was darauf hinweist, dass es bei der Messung zweier Methoden in die gleiche Richtung, also zwischen US und Catalyst in AP- und zwischen US und CBCT in CC-Richtung keinen systematischen Messunterschied gibt und die Bewegung der Körperoberfläche vermutlich als Surrogat für die interne AP-Bewegung verwendet werden kann. Auch die Ergebnisse des Tests nach Maloney und Rastogi zeigten keine Hinweise auf eine unterschiedliche Präzision der Systeme welche Bewegungen in AP-Richtung (US (AP) und Catalyst) messen. Während diese Ergebnisse unseren Erwartungen entsprachen, war es fraglich, ob die AP-Bewegung der Körperoberfläche auch als Surrogat für interne CC-Bewegungen suffizient ist. In bisherigen Studien, in denen externe mit internen Markern verglichen wurden, wurden Unterschiede der Bewegungsausmaße in CC- und AP-Richtung festgestellt.^{35, 195}

Die durchgeführten Übereinstimmungsanalysen zwischen CC-Bewegung (US, CBCT) und externer AP-Bewegung der Körperoberfläche zeigten weniger Übereinstimmung als interne (US) und externe (Catalyst) AP- bzw. interne CC-Bewegung mit US und CBCT. Zwischen Catalyst und US (CC), sowie zwischen Catalyst und CBCT zeigten sich signifikante Unterschiede im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ($p > 0,05$) und im Test nach Maloney und Rastogi ($p > 0,0001$). Dies weist auf systematische Unterschiede zwischen den Methoden, sowie auf eine höhere Präzision von CBCT und US (da kleinere SD) im Vergleich zu Catalyst hin und somit darauf, dass das Körperoberflächen-Scanning nur bedingt als Surrogat für CC-Bewegung geeignet ist. Die Korrelation zwischen den Methoden über alle Datenpunkte war zwischen Catalyst und US (CC) mit einem PCC von 0,44 (ICC 0,42) am geringsten. Die Korrelation zwischen Catalyst und CBCT war mit einem PCC von 0,53 (ICC 0,51) höher und vergleichbar mit der Korrelation zwischen US(CC) und CBCT (PCC 0,52). Konkordante DIBHs (Größe der Restbewegung der gleichen Subgruppe) fanden sich zwischen den beiden Methoden allerdings am wenigsten von allen verglichenen Methoden (183/283, 65 %). Wenn man alle DIBHs < 2 mm ausschloss, ergab sich jedoch sogar ein PCC von 0,61 über alle Datenpunkte zwischen Catalyst und CBCT, was suggerieren könnte, dass die Körperoberflächenbewegung in AP-Richtung möglicherweise doch suffizient als Surrogat für interne CC-Bewegungen sein könnte. Jedoch können auch Peristaltik und Magen- bzw. Darmfüllung, zusätzlich zu

respiratorischen Restbewegungen, die Tumorposition beeinflussen, wodurch Oberflächen-basiertes Monitoring, trotz guter Korrelation mit dem CBCT, als Surrogat für die Tumorbewegung im oberen Abdomen weniger geeignet scheint. Gleichzeitig zur guten Korrelation zwischen Catalyst und CBCT war die Korrelation zwischen der Körperoberflächenbewegung in AP-Richtung mit der durch US gemessenen Bewegung in CC-Richtung nach Ausschluss der DIBHs <2 mm weiterhin am geringsten mit einem PCC von 0,47, was möglicherweise darauf hinweist, dass nicht nur die Körperoberfläche als Surrogat für die tatsächliche interne Bewegung insuffizient ist, sondern auch die Zwerchfellkuppel kein geeignetes Surrogat darstellt, da auch hier nur eindimensionale Deviationsinformationen geliefert werden und gezeigt werden konnte, dass verschiedene Bereiche des Zwerchfells und der Leber unterschiedlich stark von der respiratorischen Bewegung betroffen sind und sich das hintere Zwerchfell z.B. anders bewegt, als das vordere.¹⁹⁶

Gleichzeitig scheinen Lebergefäße, welche mit dem Ultraschall verfolgt werden können, ein suffizientes Surrogat für die interne Bewegung von Tumoren in der Leber zu sein.¹⁶¹ Dadurch, dass durch ein Weichteil-basiertes Monitoring wie mit dem Ultraschallsystem die tatsächliche Bewegung der Zielstruktur bzw. des GTVs selbst detektiert werden kann, kann es maximale Sicherheit, gerade auch in Situationen ohne Bewegungskompensation, wie Bestrahlung in freier Atmung, gewährleisten. Während (tiefem inspiratorischem) Atemanhalt allerdings kann auch Catalyst in den meisten Fällen zumindest große Restbewegungen (in AP- & CC-Richtung) detektieren. Dies bestätigten auch Heinzerling et al., in deren Arbeit Bewegungen >2 mm verlässlich durch SGRT detektiert werden konnten.¹⁵³ Daher könnte SGRT, zumindest als zusätzliches Tool, während Oberbauch-SBRT in DIBH angewendet werden, um bei großen Abweichungen von der Idealposition den Therapiestahl zuverlässig zu unterbrechen.

5.2.3 Einfluss von Messfehlern auf die Ergebnisse

Die Messgenauigkeit der einzelnen Systeme lag bei $1,35 \pm 1,57$ mm für das Ultraschallsystem, evaluiert in einem 4D-Phantom, 1 mm für das Catalyst-System und 2,2 mm für die manuelle Messung der Zwerchfellkuppel im CBCT.^{42, 50}

Für die Durchführung der statistischen Korrelationsanalysen je DIBH sollten durch den Ausschluss der DIBHs mit einer Restbewegung <2 mm mögliche Messfehler berücksichtigt werden. Die Restbewegung, die durch die 3 Methoden detektiert wurde,

wurde immer in 2 Richtungen gemessen: in negative Richtung (posterior & cranial) und positive Richtung (anterior & caudal). Dadurch wurden insgesamt sogar Restbewegungen in einer Spannbreite von 4 mm (-2 mm – 2 mm) bei der Analyse der einzelnen DIBHs ausgeschlossen, was mögliche Messungenauigkeiten somit deutlich einschloss. Die möglichen Messungenauigkeiten der Bewegungsdetektions-Methoden waren mit den geplanten Sicherheitssäumen von 5 mm radiär und 10 mm craniocaudal großzügig abgedeckt.

In allen Methoden zeigten mindestens 92 % der Messpunkte eine Restbewegung <2 mm, jedoch wiesen, je nach Methode, nur 65-75 % der DIBHs eine Restbewegung <2 mm auf, was zeigt, dass, obwohl die meisten Messpunkte in einem DIBH <2 mm groß sind, es viele DIBHs mit einzelnen Messpunkten >2 mm gibt.

Die Korrelation gemäß PCC über alle Datenpunkte war nach Ausschluss der DIBHs <2 mm etwas höher (z.B. 0,64 statt 0,61 zwischen US (AP) und Catalyst oder 0,61 statt 0,53 zwischen CBCT und Catalyst). Ein Grund dafür könnte sein, dass zusätzlich zu den eigentlichen Restbewegungen, auch Messfehler in die Analyse eingeschlossen und verglichen wurden.

Nichtsdestotrotz sind unsere Ergebnisse mit und ohne Ausschluss der DIBHs <2 mm vergleichbar und zeigen keine unterschiedlichen Tendenzen. Diese Tatsache legt nahe, dass in unserem Datensatz, trotz möglicher Auswertung von Messfehler, die zugrunde liegenden Ergebnisse die gleichen bleiben, also auch die anderen Übereinstimmungsanalysen über alle Datenpunkte (Wilcoxon, Maloney & Rastogi) nicht von möglichen Messfehlern beeinflusst sind.

Es wurden bei der Korrelationsanalyse zwischen den einzelnen Methoden auch in ca. einem Zehntel der DIBHs signifikante negative Korrelationen zwischen den Methoden gefunden (in 9 % zwischen US(AP) & SGRT und US(CC) & CBCT, in 10 % zwischen CBCT & SGRT und in 12 % zwischen US(CC) & SGRT). Diese negativen Korrelationen könnten durch Detektionsfehler eines der Systeme, paradoxe Atmung oder auch durch unwillkürliche Patientenbewegungen verursacht sein.

5.2.4 Patientenspezifische Unterschiede

Mittels Ultraschall wurde in beide Richtungen (AP & CC) bei 8 der 12 Patient*innen in mindestens 75 % der DIBHs eine Restbewegung <2 mm gemessen. Catalyst zeigte nur bei 7 Patient*innen in 75 % der DIBHs eine Restbewegung <2 mm und CBCT bei

5 Patient*innen. Bei Patient*innen mit einer insgesamt größeren gemessenen Restbewegung (z.B. Patient 3 & 5) konnte diese weder auf einzelne DIBHs oder Fraktionen, noch auf spezifische Patienteneigenschaften (BMI, Geschlecht etc.) zurückgeführt werden. Die Patient*innen schienen eine unterschiedliche Stabilität bzw. Ruhe während des Atemanhalts aufzuweisen. Während manche Patient*innen eine sehr hohe Stabilität des Atemanhalts ohne relevante Restbewegungen erzielen konnten (wie zum Beispiel Patient 1), ist es möglich, dass andere Patient*innen, trotz Kontrolle des Inspirationsvolumens durch das ABC, durch unwillkürliches Anspannen/Bewegen der Bauchmuskeln oder des Zwerchfells vereinzelt große Abweichungen von der Soll-Position auslösten. Dies lässt 3 Schlüsse zu:

1. Ein kontinuierliches Monitoring ist empfehlenswert, um diese vereinzelt, aber teilweise relevanten Restbewegungen zu detektieren und entsprechend reagieren zu können.
2. Bereits vor Beginn der Therapie bzw. der Bestrahlungsplanung ist eine ausführliche Schulung bzw. Training der Patient*innen mit dem ABC sinnvoll, um möglichst stabile Atemanhalte zu erzielen.
3. Je nach Stabilität der Atemanhalte im Training, bzw. während des Planungs-CTs, können in der Bestrahlungsplanung patientenspezifische Sicherheitssäume gewählt werden.

Durch Anwendung dieser individuellen GTV-PTV Sicherheitssäume, Weichteil-basiertem Monitoring mit Ultraschall oder MRI und/oder adaptiver Bestrahlungsplanung können patientenspezifische Restbewegungsmuster kompensiert werden, wodurch bei Patient*innen mit geringer ausgeprägten Restbewegungen Normalgewebe zusätzlich geschont werden kann oder bei Patient*innen mit größeren Restbewegungen durch größere Sicherheitssäume eine ausreichende Dosisabdeckung des Zielvolumens sichergestellt werden kann.^{166, 197, 198} Falls ausschließlich ein Körperoberflächen-basiertes Monitoring erfolgen soll, müssen zuerst die benötigten Sicherheitssäume zum Vermeiden von insuffizienter Dosisabdeckung im Zielvolumen evaluiert werden. Sobald ein Ultraschall-basiertes Weichteilmonitoring klinisch etabliert und kommerziell erhältlich ist, können die Restbewegungs-Daten, welche während dem Planungs-CT oder der ersten Fraktion akquiriert wurden, für die Festlegung der PTV-Sicherheitssäume verwendet werden (zum Beispiel größere Sicherheitssäume bei größeren Restbewegungen). Außerdem können die Sicherheitssäume durch diese Daten auch während der Bestrahlungsserie

noch angepasst werden (z.B. falls die Restbewegungen größer werden), im Sinne einer adaptiven Bestrahlungsplanung.¹⁹⁸

5.3 Limitationen

Limitationen dieser Arbeit sind die relativ kleine Patientenzahl und der gleichzeitig nicht unerhebliche Daten-Verlust, welcher jedoch auf den Lernprozess in der gleichzeitigen klinischen Anwendung aller Methoden zurückzuführen ist.

Außerdem wurde das Monitoring während des präfraktionellen CBCTs durchgeführt und nicht während der eigentlichen Bestrahlung, wodurch ein potenzielles langsames Driften der Leber (z.B. nach posterior oder caudal) oder gar eine Deformation während der Zeit auf dem Behandlungstisch nicht miteinbezogen wurde. Aufgrund der Mittelung jedes DIBHs auf 0 zum besseren Vergleich der Daten konnten aber auch keine Aussagen über die absolute Deviation über die Dauer einer Fraktion und somit über einen möglichen intrafraktionellen Organshift gemacht werden, welcher jedoch relevant sein kann, wie Cusumano et al. berichteten (Drifts innerhalb einer Fraktion von bis zu 16 mm (CC) bzw. 12 mm (AP)).¹⁹⁹ Solche „*baseline-shifts*“ können aber insbesondere durch internes Weichteil-basiertes Monitoring wie mit dem Ultraschall detektiert werden, jedoch weniger durch ein Oberflächen-basiertes Monitoring.

Die klinische Erfahrung mit dem Ultraschall-System Clarity-Anticosti für das Weichteil-basierte Monitoring während Oberbauch-SBRT ist limitiert. Dadurch bleiben weiterhin Fragen offen, wie die, ob es durch den Schallkopf zu Target-Deformitäten kommen kann (um dem entgegenzuwirken wurde transcostal geschallt) oder wie die Strahlentoleranz des Ultraschallkopf über eine längere Anwendungszeit ist. Diese Fragen sind jedoch Bestandteil laufender Forschung.

5.4 Ausblick

Ein Weichteil-basiertes Monitoring zur möglichst präzisen Strahlenapplikation während SBRT scheint aufgrund möglicher Restbewegungen trotz DIBH unausweichlich. Wir konnten das Ultraschall-System Clarity Anticosti in dieser Arbeit, sowie im Vorprojekt erfolgreich in die klinische Routine integrieren, wodurch effektiv und kontinuierlich Deviationen von der Soll-Position in alle Richtungen detektiert werden konnten. Ultraschall-basiertes Monitoring ist eine nicht-ionisierende, nicht-invasive Möglichkeit ein Weichteil-basiertes 4-dimensionales Monitoring durchzuführen; durch die

Anwenderabhängigkeit ist jedoch ein ausführliches Training des Personals vor Etablierung in den klinischen Alltag notwendig.

Eine andere vielversprechende und elegante Möglichkeit für ein nicht-ionisierendes Weichteilmonitoring stellen MR-Linacs dar, eine Kombination aus Linearbeschleuniger mit integriertem MRI. Durch MR-gestützte Radiotherapie können inter- und intrafraktionelles Monitoring, sowie eine tägliche adaptive Bestrahlungsplanung durchgeführt werden.¹⁹⁷ MR-Linacs sind in ihrer Anschaffung jedoch deutlich kostspieliger und können nicht, wie Ultraschall-Systeme, relativ einfach mit vorhandenen Linacs kombiniert werden. Daher sind diese Systeme bisher nicht flächendeckend verfügbar, wenn auch die Durchführbarkeit einer MR-gestützten Strahlentherapie in mehreren Studien bestätigt wurde.^{166, 200} Des Weiteren sind nicht alle Patient*innen für eine Therapie mit MR-Linacs geeignet, da klaustrophobische Ängste problematisch sein können und auch nicht alle Metall-Implantate MR-geeignet sind.¹⁶⁷ Eine höhere Bildrate könnte darüber hinaus ein Vorteil von US im Vergleich zum MR sein.²⁰¹

Als Kombination mit anderen IGRT-Systemen können SGRT-Systeme als ergänzendes Tool verwendet werden, um z.B. Atemanhalte zusätzlich zu kontrollieren. Außerdem können SGRT-Systeme auch zur täglichen Patientenpositionierung genutzt werden vor einer finalen Positionierung durch ein weiteres IGRT-System wie CBCT.¹⁵³ Dadurch könnte auch auf Hautmarkierungen verzichtet werden, was zum Wohlbefinden von Patient*innen beitragen kann.

6 ZUSAMMENEFASSUNG

Bösartige Lebertumore und insbesondere Lebermetastasen stellen weltweit ein relevantes Gesundheitsproblem dar. Die wenigsten Patient*innen sind leider für eine (primäre) operative Therapie geeignet. Neben weiteren ablativen Therapien stellt die Stereotaktische Bestrahlung (SBRT) bei Patient*innen mit irresektablen Lebermetastasen im oligometastasierten Stadium eine ausgezeichnete Therapieoption dar. Für eine sichere und effektive Bestrahlung ist eine hochpräzise Strahlenapplikation unerlässlich, um gleichzeitig umliegendes Normalgewebe vor den hohen Strahlendosen zu schützen. Ein intrafraktionelles Monitoring von atembeweglichen (Oberbauch-)Organen wie der Leber ist bei hypofraktionierten SBRT-Regimen trotz präziser Patientenpositionierung und Bestrahlung in ABC-kontrolliertem Atemanhalt bei einzelnen residuellen Restbewegungen > 1 cm sinnvoll. Dies kann ermöglichen bei großen Restbewegungen den Bestrahlungsvorgang zu pausieren und erst wieder zu starten, wenn sich die Zielstruktur in einem prädefinierten Fenster befindet. Dadurch lassen sich Sicherheitssäume weiter verkleinern bei gleichzeitig verbesserter Schonung des umliegenden Normalgewebes und präziserer Dosisabdeckung des Zielvolumens.

Dieses intrafraktionelle Monitoring Weichteil-basiert (wie mit Ultraschall oder MRI) durchzuführen erlaubt maximale Sicherheit im Vergleich zu anderen Surrogat-basierten Methoden (SGRT). Körperoberflächenscanner können zusätzlich zu einem anderen System zur bildgeführten Radiotherapie (IGRT) für die initiale Patientenpositionierung und die ergänzende Überwachung von Atemanhalten eingesetzt werden, sind für ein alleiniges Monitoring während Leber-SBRT in Atemanhalt jedoch insuffizient.

Solange Ultraschall-Systeme für das Monitoring während Oberbauch-SBRT noch nicht kommerziell erhältlich sind und MR-Linacs nicht flächendeckend verfügbar sind, müssen die PTV-Sicherheitsabstände ausreichend groß gewählt werden, um dosimetrische Unsicherheiten durch die minimale, aber trotzdem vorhandene intrafraktionelle Restbewegung zu minimieren.

Daher ist die aktuelle Forschung in Bezug auf Ultraschall-basiertes Monitoring essenziell, da dieses, sobald klinisch etabliert, ein suffizientes Weichteil-basiertes Monitoring ohne zusätzliche Strahlenbelastung erlaubt und gut mit schon vorhandenen Linearbeschleunigern kombiniert werden kann.

7 LITERATURVERZEICHNIS

7.1 Publikationsverzeichnis

1. Widder J: The origins of radiotherapy: discovery of biological effects of X-rays by Freund in 1897, Kienböck's crucial experiments in 1900, and still it is the dose. *Radiother Oncol*, 112: 150-152, 2014 10.1016/j.radonc.2014.06.010
2. Bernier J, Hall EJ, Giaccia A: Radiation oncology: a century of achievements. *Nat Rev Cancer*, 4: 737-747, 2004 10.1038/nrc1451
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al.: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71: 209-249, 2021 10.3322/caac.21660
4. Gupta GP, Massagué J: Cancer Metastasis: Building a Framework. *Cell*, 127: 679-695, 2006 10.1016/j.cell.2006.11.001
5. Akgul O, Cetinkaya E, Ersoz S, Tez M: Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol*, 20: 6113-6122, 2014 10.3748/wjg.v20.i20.6113
6. Adam R, Vinet E: Regional treatment of metastasis: surgery of colorectal liver metastases. *Ann Oncol*, 15: 103-106, 2004 10.1093/annonc/mdh912
7. Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P: The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*, 107: 335-342, 2010 10.3238/arztebl.2010.0335
8. Power DG, Kemeny NE: Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*, 28: 2300-2309, 2010 10.1200/jco.2009.26.9340
9. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A: Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg*, 77: 1241-1246, 1990 10.1002/bjs.1800771115
10. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, et al.: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol*, 23: 9243-9249, 2005 10.1200/jco.2005.07.740
11. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al.: Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 11: 38-47, 2010 10.1016/S1470-2045(09)70330-4
12. Mahnken AH, Pereira PL, de Baere T: Interventional oncologic approaches to liver metastases. *Radiology*, 266: 407-430, 2013 10.1148/radiol.12112544
13. Weichselbaum RR: The 46th David A. Karnofsky Memorial Award Lecture: Oligometastasis-From Conception to Treatment. *J Clin Oncol*, 36: 3240-3250, 2018 10.1200/jco.18.00847
14. Hellman S, Weichselbaum RR: Oligometastases. *J Clin Oncol*, 13: 8-10, 1995 10.1200/jco.1995.13.1.8
15. Jackson WC, Tao Y, Mendiratta-Lala M, Bazzi L, Wahl DR, Schipper MJ, et al.: Comparison of Stereotactic Body Radiation Therapy and Radiofrequency Ablation in the Treatment of Intrahepatic Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 100: 950-958, 2018 10.1016/j.ijrobp.2017.12.014
16. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenas H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al.: Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for

- liver metastases. *J Clin Oncol*, 27: 1572-1578, 2009
10.1200/JCO.2008.19.6329
17. Scorsetti M, Comito T, Clerici E, Franzese C, Tozzi A, Iftode C, et al.: Phase II trial on SBRT for unresectable liver metastases: long-term outcome and prognostic factors of survival after 5 years of follow-up. *Radiat Oncol*, 13: 234, 2018
10.1186/s13014-018-1185-9
 18. Robin TP, Raben D, Scheffter TE: A Contemporary Update on the Role of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Liver Metastases in the Evolving Landscape of Oligometastatic Disease Management. *Semin Radiat Oncol*, 28: 288-294, 2018 10.1016/j.semradonc.2018.06.009
 19. Wang LJ, Zhang ZY, Yan XL, Yang W, Yan K, Xing BC: Radiofrequency ablation versus resection for technically resectable colorectal liver metastasis: a propensity score analysis. *World J Surg Oncol*, 16: 207, 2018 10.1186/s12957-018-1494-3
 20. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al.: Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst*, 109, 2017 10.1093/jnci/djx015
 21. Benson R, Madan R, Kilambi R, Chander S: Radiation induced liver disease: A clinical update. *J Egypt Natl Canc Inst*, 28: 7-11, 2016
10.1016/j.jnci.2015.08.001
 22. Antypas C, Pantelis E: Performance evaluation of a CyberKnife G4 image-guided robotic stereotactic radiosurgery system. *Phys Med Biol*, 53: 4697-4718, 2008
10.1088/0031-9155/53/17/016
 23. Muacevic A, Kufeld M, Wowra B, Kreth FW, Tonn JC: Feasibility, safety, and outcome of frameless image-guided robotic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol*, 97: 267-274, 2010 10.1007/s11060-009-0023-1
 24. Sansur CA, Chin LS, Ames JW, Banegura AT, Aggarwal S, Ballesteros M, et al.: Gamma knife radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Stereotact Funct Neurosurg*, 74: 37-51, 2000 10.1159/000056462
 25. Bankole NDA, Melhaoui A, Arkha Y, Semmar A, Bouyakhlef K, Jiddane M, et al.: Outcomes of single brain metastasis treated with gamma knife stereotaxic radiosurgery(GKSR). Our experience on 103 cases. *IBRO Neurosci Rep*, 14: 138-145, 2023 10.1016/j.ibneur.2023.01.007
 26. Guckenberger M, Richter A, Boda-Heggemann J, Lohr F: Motion compensation in radiotherapy. *Crit Rev Biomed Eng*, 40: 187-197, 2012
 27. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al.: The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys*, 33: 3874-3900, 2006 10.1118/1.2349696
 28. Ehrbar S, Johl A, Tartas A, Stark LS, Riesterer O, Klock S, et al.: ITV, mid-ventilation, gating or couch tracking - A comparison of respiratory motion-management techniques based on 4D dose calculations. *Radiother Oncol*, 124: 80-88, 2017 10.1016/j.radonc.2017.05.016
 29. Poitevin-Chacón MA, Ramos-Prudencio R, Rumoroso-García JA, Rodríguez-Laguna A, Martínez-Robledo JC: Voluntary breath-hold reduces dose to organs at risk in radiotherapy of left-sided breast cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*, 25: 104-108, 2020 10.1016/j.rpor.2019.12.016
 30. Boda-Heggemann J, Knopf AC, Simeonova-Chergou A, Wertz H, Stieler F, Jahnke A, et al.: Deep Inspiration Breath Hold-Based Radiation Therapy: A Clinical Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 94: 478-492, 2016
10.1016/j.ijrobp.2015.11.049

31. Brown E, Muscat E, O'Connor P, Liu H, Lee YY, Pryor D: Intrafraction cone beam computed tomography verification of breath hold during liver stereotactic radiation therapy. *J Med Radiat Sci*, 68: 52-59, 2021 10.1002/jmrs.441
32. Partridge M, Tree A, Brock J, McNair H, Fernandez E, Panakis N, et al.: Improvement in tumour control probability with active breathing control and dose escalation: a modelling study. *Radiother Oncol*, 91: 325-329, 2009 10.1016/j.radonc.2009.03.017
33. Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, Kini VR, Robertson JM, Stromberg JS, et al.: The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44: 911-919, 1999
34. Eccles C, Brock KK, Bissonnette JP, Hawkins M, Dawson LA: Reproducibility of liver position using active breathing coordinator for liver cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64: 751-759, 2006 10.1016/j.ijrobp.2005.05.066
35. Zeng C, Xiong W, Li X, Reyngold M, Gewanter RM, Cuaron JJ, et al.: Intrafraction tumor motion during deep inspiration breath hold pancreatic cancer treatment. *J Appl Clin Med Phys*, 20: 37-43, 2019 10.1002/acm2.12577
36. Zhong R, Wang J, Jiang X, He Y, Zhang H, Chen N, et al.: Hypofraction radiotherapy of liver tumor using cone beam computed tomography guidance combined with active breath control by long breath-holding. *Radiother Oncol*, 104: 379-385, 2012 10.1016/j.radonc.2011.11.007
37. Naumann P, Batista V, Farnia B, Fischer J, Liermann J, Tonndorf-Martini E, et al.: Feasibility of Optical Surface-Guidance for Position Verification and Monitoring of Stereotactic Body Radiotherapy in Deep-Inspiration Breath-Hold. *Front Oncol*, 10: 573279, 2020 10.3389/fonc.2020.573279
38. Vogel L, Sihono DSK, Weiss C, Lohr F, Stieler F, Wertz H, et al.: Intra-breath-hold residual motion of image-guided DIBH liver-SBRT: An estimation by ultrasound-based monitoring correlated with diaphragm position in CBCT. *Radiother Oncol*, 129: 441-448, 2018 10.1016/j.radonc.2018.07.007
39. Garibaldi C, Fodor C, Riva G, Rojas DP, Dicuonzo S, Pace E, et al.: Cone-beam CT-based inter-fraction localization errors for tumors in the pelvic region. *Phys Med*, 46: 59-66, 2018 10.1016/j.ejmp.2018.01.011
40. Case RB, Sonke JJ, Moseley DJ, Kim J, Brock KK, Dawson LA: Inter- and intrafraction variability in liver position in non-breath-hold stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75: 302-308, 2009 10.1016/j.ijrobp.2009.03.058
41. Boda-Heggemann J, Sihono DSK, Streb L, Mertens L, Vogel L, Stieler F, et al.: Ultrasound-based repositioning and real-time monitoring for abdominal SBRT in DIBH. *Phys Med*, 65: 46-52, 2019 10.1016/j.ejmp.2019.08.003
42. Sihono DS, Vogel L, Weiss C, Tholking J, Wenz F, Lohr F, et al.: A 4D ultrasound real-time tracking system for external beam radiotherapy of upper abdominal lesions under breath-hold. *Strahlenther Onkol*, 193: 213-220, 2017 10.1007/s00066-016-1076-7
43. Bloemen-van Gurp E, van der Meer S, Hendry J, Buijsen J, Visser P, Fontanarosa D, et al.: Active breathing control in combination with ultrasound imaging: a feasibility study of image guidance in stereotactic body radiation therapy of liver lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85: 1096-1102, 2013 10.1016/j.ijrobp.2012.08.016
44. Sihono DSK, Ehmann M, Heitmann S, von Swietochowski S, Grimm M, Boda-Heggemann J, et al.: Determination of Intrafraction Prostate Motion During External Beam Radiation Therapy With a Transperineal 4-Dimensional

- Ultrasound Real-Time Tracking System. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 101: 136-143, 2018 10.1016/j.ijrobp.2018.01.040
45. Grimwood A, Thomas K, Kember S, Aldis G, Lawes R, Brigden B, et al.: Factors affecting accuracy and precision in ultrasound guided radiotherapy. *Phys Imaging Radiat Oncol*, 18: 68-77, 2021 10.1016/j.phro.2021.05.003
46. Hamming VC, Visser C, Batin E, McDermott LN, Busz DM, Both S, et al.: Evaluation of a 3D surface imaging system for deep inspiration breath-hold patient positioning and intra-fraction monitoring. *Radiat Oncol*, 14: 125, 2019 10.1186/s13014-019-1329-6
47. Freislederer P, Kugele M, Ollers M, Swinnen A, Sauer TO, Bert C, et al.: Recent advanced in Surface Guided Radiation Therapy. *Radiat Oncol*, 15: 187, 2020 10.1186/s13014-020-01629-w
48. Laaksomaa M, Sarudis S, Rossi M, Lehtonen T, Pehkonen J, Remes J, et al.: AlignRT(®) and Catalyst™ in whole-breast radiotherapy with DIBH: Is IGRT still needed? *J Appl Clin Med Phys*, 20: 97-104, 2019 10.1002/acm2.12553
49. Hattel SH, Andersen PA, Wahlstedt IH, Damkjaer S, Saini A, Thomsen JB: Evaluation of setup and intrafraction motion for surface guided whole-breast cancer radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys*, 20: 39-44, 2019 10.1002/acm2.12599
50. Blessing M, Hofmann J, Vogel L, Boda-Heggemann J, Lohr F, Wenz F, et al.: An offline technique to evaluate residual motion of the diaphragm during deep inspiratory breath-hold from cone-beam CT datasets. *Strahlenther Onkol*, 194: 855-860, 2018 10.1007/s00066-018-1313-3
51. Riihimäki M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K: Clinical landscape of cancer metastases. *Cancer medicine*, 7: 5534-5542, 2018 10.1002/cam4.1697
52. de Ridder J, de Wilt JHW, Simmer F, Overbeek L, Lemmens V, Nagtegaal I: Incidence and origin of histologically confirmed liver metastases: an explorative case-study of 23,154 patients. *Oncotarget*, 7: 55368-55376, 2016 10.18632/oncotarget.10552
53. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68: 394-424, 2018 10.3322/caac.21492
54. Rawla P, Sunkara T, Muralidharan P, Raj JP: Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)*, 22: 141-150, 2018 10.5114/wo.2018.78941
55. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al.: Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*, 21: e18-e28, 2020 10.1016/s1470-2045(19)30718-1
56. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al.: Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 4: e173501, 2018 10.1001/jamaoncol.2017.3501
57. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Jr., Hernandez M, Lee JJ, et al.: Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol*, 37: 1558-1565, 2019 10.1200/jco.19.00201

58. Hackl C, Neumann P, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Schlitt HJ: Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer*, 14: 810, 2014 10.1186/1471-2407-14-810
59. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al.: Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14: 1208-1215, 2013 10.1016/S1470-2045(13)70447-9
60. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al.: Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg*, 141: 460-466; discussion 466-467, 2006 10.1001/archsurg.141.5.460
61. Escudier B, Worden F, Kudo M: Sorafenib: key lessons from over 10 years of experience. *Expert Rev Anticancer Ther*, 19: 177-189, 2019 10.1080/14737140.2019.1559058
62. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*, 382: 1894-1905, 2020 10.1056/NEJMoa1915745
63. Guo Y, Xiong BH, Zhang T, Cheng Y, Ma L: XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Invest*, 34: 94-104, 2016 10.3109/07357907.2015.1104689
64. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran SE, et al.: FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer*, 124: 587-594, 2021 10.1038/s41416-020-01140-9
65. Izzo F, Granata V, Grassi R, Fusco R, Palaia R, Delrio P, et al.: Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist*, 24: e990-e1005, 2019 10.1634/theoncologist.2018-0337
66. Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, Lin XJ, Guo RP, Chen MS: Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology*, 262: 689-700, 2012 10.1148/radiol.11110637
67. Huo YR, Eslick GD: Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 1: 756-765, 2015 10.1001/jamaoncol.2015.2189
68. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, Maroulis I, Petsas T, Karnabatidis D: Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 12: e0184597, 2017 10.1371/journal.pone.0184597
69. Shanker MD, Liu HY, Lee YY, Stuart KA, Powell EE, Wigg A, et al.: Stereotactic radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Expanding the multidisciplinary armamentarium. *J Gastroenterol Hepatol*, 36: 873-884, 2021 10.1111/jgh.15175
70. Mendez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJ, Nowak PC, et al.: Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-iii study. *Acta Oncol*, 45: 831-837, 2006 10.1080/02841860600897934
71. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, et al.: Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced

- hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 31: 1631-1639, 2013 10.1200/jco.2012.44.1659
72. Lee J, Shin IS, Yoon WS, Koom WS, Rim CH: Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses and a systematic review. *Radiother Oncol*, 145: 63-70, 2020 10.1016/j.radonc.2019.12.004
73. Wang L, Ke Q, Huang Q, Shao L, Chen J, Wu J: Stereotactic body radiotherapy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*, 37: 1313-1321, 2020 10.1080/02656736.2020.1843719
74. De la Pinta C: SBRT in non-spine bone metastases: a literature review. *Med Oncol*, 37: 119, 2020 10.1007/s12032-020-01442-1
75. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler WH, et al.: Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 104: 778-789, 2019 10.1016/j.ijrobp.2019.03.051
76. Nagata Y, Kimura T: Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for Stage I lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 48: 405-409, 2018 10.1093/jjco/hyy034
77. Loi M, Frelinghuysen M, Klass ND, Oomen-De Hoop E, Granton PV, Aerts J, et al.: Locoregional control and survival after lymph node SBRT in oligometastatic disease. *Clin Exp Metastasis*, 35: 625-633, 2018 10.1007/s10585-018-9922-x
78. Guckenberger M, Riesterer O, Andratschke N: Extrakranielle Stereotaxie von Leber- und Pankreas Tumoren. 2015 10.5167/uzh-117451
79. Matsushita H, Jingu K, Umezawa R, Yamamoto T, Ishikawa Y, Takahashi N, et al.: Stereotactic Radiotherapy for Oligometastases in Lymph Nodes-A Review. *Technol Cancer Res Treat*, 17: 1533033818803597-1533033818803597, 2018 10.1177/1533033818803597
80. Kim KJ, Kim JH, Lee SJ, Lee EJ, Shin EC, Seong J: Radiation improves antitumor effect of immune checkpoint inhibitor in murine hepatocellular carcinoma model. *Oncotarget*, 8: 41242-41255, 2017 10.18632/oncotarget.17168
81. Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, Hesser J, Demaria S, Formenti SC: Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer*, 18: 313-322, 2018 10.1038/nrc.2018.6
82. Wannemacher M, Debus J, Wenz F, Bahnsen J: Allgemeine Grundlagen. In: *Strahlentherapie*. edited by Wannemacher M, Wenz F, Debus J, Berlin, Heidelberg, Springer, 2013, pp 3-10
83. Hartmann G, Schlegel W: Physikalische Grundlagen. In: *Strahlentherapie* edited by Wannemacher M, Wenz F, Debus J, Berlin, Heidelberg, Springer, 2013, pp 11-46
84. Withers HR: The Four R's of Radiotherapy. In: *Adv Radiat Biol*. edited by Lett JT, Adler H, Elsevier, 1975, pp 241-271
85. Broggin-Tenzer A, Pruschy M: Die Wirkung der Radiotherapie auf molekularer Ebene. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie*, 2: 28-31, 2015 10.5167/uzh-120260
86. Thilmann C, Oelfke U, Sterzing F: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. In: *Strahlentherapie*. edited by Wannemacher M, Wenz F, Debus J, Berlin, Heidelberg, Springer, 2013, pp 271-286
87. Yu CX: Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Phys Med Biol*, 40: 1435-1449, 1995 10.1088/0031-9155/40/9/004

88. Frenzel T, Krüll A: The use of IMRT in Germany. *Strahlenther Onkol*, 191: 821-826, 2015 10.1007/s00066-015-0832-4
89. Otto K: Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*, 35: 310-317, 2008 10.1118/1.2818738
90. Boda-Heggemann J, Guckenberger M, Ganswindt U, Belka C, Wertz H, Blessing M, et al.: Image-guided radiation therapy. *Radiologe*, 52: 213-221, 2012 10.1007/s00117-011-2192-0
91. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U, et al.: Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol*, 190: 26-33, 2014 10.1007/s00066-013-0450-y
92. Zabel-du Bois A, Debus J: Methodik und Technik der stereotaktischen Radiochirurgie. In: *Strahlentherapie*. edited by Wannemacher M, Wenz F, Debus J, Berlin, Heidelberg, Springer, 2013, pp 177-186
93. Report 91; Prescribing, Recording, and Reporting of Stereotactic Treatments with Small Photon Beams; ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements). *J icru*, 14: Np, 2014 10.1093/jicru/ndw040
94. Burnet NG, Noble DJ, Paul A, Whitfield GA, Delorme S: Zielvolumenkonzepte in der Strahlentherapie und ihre Bedeutung für die Bildgebung. *Der Radiologe*, 58: 708-721, 2018 10.1007/s00117-018-0420-6
95. Report 62; Prescribing, recording, and reporting electron beam therapy. *J icru*, 4: 2, 1999 10.1093/jicru/ndh001
96. Bestrahlungsplanung, Available at: www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/strahlentherapie/planung/planung.html. Accessed October 12, 2021
97. Oelfke U, Bortfeld T: Inverse planning for photon and proton beams. *Med Dosim*, 26: 113-124, 2001 10.1016/s0958-3947(01)00057-7
98. Sterzing F, Brunner TB, Ernst I, Baus WW, Greve B, Herfarth K, et al.: Stereotactic body radiotherapy for liver tumors: principles and practical guidelines of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 190: 872-881, 2014 10.1007/s00066-014-0714-1
99. Liu Y, Lei Y, Wang T, Kayode O, Tian S, Liu T, et al.: MRI-based treatment planning for liver stereotactic body radiotherapy: validation of a deep learning-based synthetic CT generation method. *The British journal of radiology*, 92: 20190067-20190067, 2019 10.1259/bjr.20190067
100. Dreher C, Linde P, Boda-Heggemann J, Baessler B: Radiomics for liver tumours. *Strahlenther Onkol*, 196: 888-899, 2020 10.1007/s00066-020-01615-x
101. Fode MM, Bak-Fredslund K, Petersen JB, Worm E, Sørensen M, Høyer M: A phase I study on stereotactic body radiotherapy of liver metastases based on functional treatment planning using positron emission tomography with 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-d-galactose. *Acta Oncol*, 56: 1614-1620, 2017 10.1080/0284186X.2017.1366051
102. Habermehl D, Kraus TW, Herfarth KK: Hepatobiliäre Tumoren und Lebermetastasen. In: *Strahlentherapie*. edited by Wannemacher M, Wenz F, Debus J, Berlin, Heidelberg, Springer, 2013, pp 639-662
103. Herskind C: Kapitel 33 - Normalgewebstoleranz. In: *Strahlentherapie kompakt (Dritte Ausgabe)*. edited by Giordano F, Wenz F, Munich, Urban & Fischer, 2019, pp 323-330
104. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al.: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21: 109-122, 1991

105. Austin-Seymour MM, Chen GT, Castro JR, Saunders WM, Pitluck S, Woodruff KH, et al.: Dose volume histogram analysis of liver radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 12: 31-35, 1986 10.1016/0360-3016(86)90412-8
106. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al.: Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76: S10-19, 2010 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754
107. Boda-Heggemann J, Mai S, Fleckenstein J, Siebenlist K, Simeonova A, Ehmann M, et al.: Flattening-filter-free intensity modulated breath-hold image-guided SABR (Stereotactic Ablative Radiotherapy) can be applied in a 15-min treatment slot. *Radiother Oncol*, 109: 505-509, 2013 10.1016/j.radonc.2013.09.014
108. Perez CA BL: *Principles and practice of radiation oncology*, Philadelphia, Lippincott, 1993
109. Seegenschmiedt MH: Nebenwirkungen. In: *Strahlentherapie*. edited by Wannemacher M, Wenz F, Debus J, Berlin, Heidelberg, Springer, 2013, pp 287-351
110. Stöver I. FP: *Praxismanual Strahlentherapie*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2018
111. Grimm M: Kapitel 10 - Leberzellkarzinom. In: *Strahlentherapie kompakt (Dritte Ausgabe)*. edited by Giordano F, Wenz F, Munich, Urban & Fischer, 2019, pp 107-108
112. Park JC, Park SH, Kim JH, Yoon SM, Song SY, Liu Z, et al.: Liver motion during cone beam computed tomography guided stereotactic body radiation therapy. *Med Phys*, 39: 6431-6442, 2012 10.1118/1.4754658
113. Balter JM, Ten Haken RK, Lawrence TS, Lam KL, Robertson JM: Uncertainties in CT-based radiation therapy treatment planning associated with patient breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 36: 167-174, 1996 10.1016/s0360-3016(96)00275-1
114. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, van Herk M, Lebesque JV, et al.: Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53: 822-834, 2002 10.1016/s0360-3016(02)02803-1
115. Dhont J, Vandemeulebroucke J, Burghelma M, Poels K, Depuydt T, Van Den Begin R, et al.: The long- and short-term variability of breathing induced tumor motion in lung and liver over the course of a radiotherapy treatment. *Radiother Oncol*, 126: 339-346, 2018 10.1016/j.radonc.2017.09.001
116. Anastasi G, Bertholet J, Poulsen P, Roggen T, Garibaldi C, Tilly N, et al.: Patterns of practice for adaptive and real-time radiation therapy (POP-ART RT) part I: Intra-fraction breathing motion management. *Radiother Oncol*, 153: 79-87, 2020 10.1016/j.radonc.2020.06.018
117. Guckenberger M, Wilbert J, Krieger T, Richter A, Baier K, Meyer J, et al.: Four-dimensional treatment planning for stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 69: 276-285, 2007 10.1016/j.ijrobp.2007.04.074
118. Zeng C, Lu W, Reyngold M, Cuaron JJ, Li X, Cerviño L, et al.: Intrafractional accuracy and efficiency of a surface imaging system for deep inspiration breath hold during ablative gastrointestinal cancer treatment. *J Appl Clin Med Phys*: e13740, 2022 10.1002/acm2.13740
119. Peulen H, Belderbos J, Rossi M, Sonke JJ: Mid-ventilation based PTV margins in Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT): a clinical evaluation. *Radiother Oncol*, 110: 511-516, 2014 10.1016/j.radonc.2014.01.010
120. Heinzerling JH, Anderson JF, Papiez L, Boike T, Chien S, Zhang G, et al.: Four-dimensional computed tomography scan analysis of tumor and organ motion at

- varying levels of abdominal compression during stereotactic treatment of lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70: 1571-1578, 2008 10.1016/j.ijrobp.2007.12.023
121. Eccles CL, Patel R, Simeonov AK, Lockwood G, Haider M, Dawson LA: Comparison of liver tumor motion with and without abdominal compression using cine-magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79: 602-608, 2011 10.1016/j.ijrobp.2010.04.028
122. Lax I, Blomgren H, Näslund I, Svanström R: Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol*, 33: 677-683, 1994 10.3109/02841869409121782
123. Dieterich S, Green O, Booth J: SBRT targets that move with respiration. *Phys Med*, 56: 19-24, 2018 10.1016/j.ejmp.2018.10.021
124. Wu VWC, Ng APL, Cheung EKW: Intrafractional motion management in external beam radiotherapy. *J Xray Sci Technol*, 27: 1071-1086, 2019 10.3233/xst-180472
125. Heerkens HD, Reerink O, Intven MPW, Hiensch RR, van den Berg CAT, Crijns SPM, et al.: Pancreatic tumor motion reduction by use of a custom abdominal corset. *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, 2: 7-10, 2017 10.1016/j.phro.2017.02.003
126. Wunderink W, Méndez Romero A, de Kruijf W, de Boer H, Levendag P, Heijmen B: Reduction of respiratory liver tumor motion by abdominal compression in stereotactic body frame, analyzed by tracking fiducial markers implanted in liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71: 907-915, 2008 10.1016/j.ijrobp.2008.03.010
127. Van Gelder R, Wong S, Le A, Podreka A, Briggs A, Haddad C, et al.: Experience with an abdominal compression band for radiotherapy of upper abdominal tumours. *J Med Radiat Sci*, 65: 48-54, 2018 10.1002/jmrs.254
128. Papanikolaou N, Shi C: Tracking versus Gating in the Treatment of Moving Targets. *Eur Oncol Haematol*: 83, 2007 10.17925/eoh.2007.0.1.83
129. Cui G, Housley DJ, Chen F, Mehta VK, Shepard DM: Delivery efficiency of an Elekta linac under gated operation. *J Appl Clin Med Phys*, 15: 4713, 2014 10.1120/jacmp.v15i5.4713
130. Shi C, Tang X, Chan M: Evaluation of the new respiratory gating system. *Precis Radiat Oncol*, 1: 127-133, 2017 10.1002/pro6.34
131. Pedersen AN, Korreman S, Nystrom H, Specht L: Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol*, 72: 53-60, 2004 10.1016/j.radonc.2004.03.012
132. Prabhakar R, Tharmar G, Julka PK, Rath GK, Joshi RC, Bansal AK, et al.: Impact of different breathing conditions on the dose to surrounding normal structures in tangential field breast radiotherapy. *J Med Phys*, 32: 24-28, 2007 10.4103/0971-6203.31146
133. Bartlett FR, Colgan RM, Donovan EM, Carr K, Landeg S, Clements N, et al.: Voluntary breath-hold technique for reducing heart dose in left breast radiotherapy. *J Vis Exp*, 2014 10.3791/51578
134. Mast M, Kouwenhoven E, Roos J, van Geen S, van Egmond J, van Santvoort J, et al.: Two years' experience with inspiration breath-hold in liver SBRT. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*, 7: 1-5, 2018 10.1016/j.tipsro.2018.04.001
135. Lawler G: A review of surface guidance in extracranial stereotactic body radiotherapy (SBRT/SABR) for set-up and intra-fraction motion management. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*, 21: 23-26, 2022 10.1016/j.tipsro.2022.01.001

136. Lu L, Diaconu C, Djemil T, Videtic GM, Abdel-Wahab M, Yu N, et al.: Intra- and inter-fractional liver and lung tumor motions treated with SBRT under active breathing control. *J Appl Clin Med Phys*, 19: 39-45, 2018 10.1002/acm2.12220
137. Hiraoka M, Mizowaki T, Matsuo Y, Nakamura M, Verellen D: The gimbaled-head radiotherapy system: Rise and downfall of a dedicated system for dynamic tumor tracking with real-time monitoring and dynamic WaveArc. *Radiother Oncol*, 153: 311-318, 2020 10.1016/j.radonc.2020.07.002
138. Depuydt T, Poels K, Verellen D, Engels B, Collen C, Buleteanu M, et al.: Treating patients with real-time tumor tracking using the Vero gimbaled linac system: implementation and first review. *Radiother Oncol*, 112: 343-351, 2014 10.1016/j.radonc.2014.05.017
139. Lang S, Zeimet J, Ochsner G, Schmid Daners M, Riesterer O, Klock S: Development and evaluation of a prototype tracking system using the treatment couch. *Med Phys*, 41: 021720, 2014 10.1118/1.4862077
140. Hara W, Soltys SG, Gibbs IC: CyberKnife robotic radiosurgery system for tumor treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*, 7: 1507-1515, 2007 10.1586/14737140.7.11.1507
141. Fast MF, O'Shea TP, Nill S, Oelfke U, Harris EJ: First evaluation of the feasibility of MLC tracking using ultrasound motion estimation. *Med Phys*, 43: 4628, 2016 10.1118/1.4955440
142. Colvill E, Booth JT, O'Brien R, Eade TN, Kneebone AB, Poulsen PR, et al.: Multileaf Collimator Tracking Improves Dose Delivery for Prostate Cancer Radiation Therapy: Results of the First Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92 5: 1141-1147, 2015
143. Booth JT, Caillet V, Hardcastle N, O'Brien R, Szymura K, Crasta C, et al.: The first patient treatment of electromagnetic-guided real time adaptive radiotherapy using MLC tracking for lung SABR. *Radiother Oncol*, 121: 19-25, 2016 10.1016/j.radonc.2016.08.025
144. Buzurovic I, Yu Y, Werner-Wasik M, Biswas T, Anne PR, Dicker AP, et al.: Implementation and experimental results of 4D tumor tracking using robotic couch. *Med Phys*, 39: 6957-6967, 2012 10.1118/1.4758064
145. Jöhl A, Ehrbar S, Guckenberger M, Klöck S, Mack A, Meboldt M, et al.: The ideal couch tracking system-Requirements and evaluation of current systems. *J Appl Clin Med Phys*, 20: 152-159, 2019 10.1002/acm2.12731
146. Jöhl A, Lang S, Ehrbar S, Guckenberger M, Klöck S, Meboldt M, et al.: Modeling and performance evaluation of a robotic treatment couch for tumor tracking. *Biomed Tech (Berl)*, 61: 557-566, 2016 10.1515/bmt-2015-0187
147. Hewson EA, Nguyen DT, O'Brien R, Poulsen PR, Booth JT, Greer P, et al.: Is multileaf collimator tracking or gating a better intrafraction motion adaptation strategy? An analysis of the TROG 15.01 stereotactic prostate ablative radiotherapy with KIM (SPARK) trial. *Radiother Oncol*, 151: 234-241, 2020 10.1016/j.radonc.2020.08.010
148. Yin F, Wong, J, Balter, J, Benedict, S, Bissonnette, J, Craig, T, Dong, L, Jaffray, D, Jiang, S, Kim, S: The role of in-room kV x-ray imaging for patient setup and target localization: Report of AAPM Task Group 104. AAPM Report, 2009
149. Caillet V, Booth JT, Keall P: IGRT and motion management during lung SBRT delivery. *Phys Med*, 44: 113-122, 2017 10.1016/j.ejmp.2017.06.006
150. Sonke JJ, Zijp L, Remeijer P, van Herk M: Respiratory correlated cone beam CT. *Med Phys*, 32: 1176-1186, 2005 10.1118/1.1869074

151. Li T, Xing L: Optimizing 4D cone-beam CT acquisition protocol for external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67: 1211-1219, 2007 10.1016/j.ijrobp.2006.10.024
152. Boda-Heggemann J, Fleckenstein J, Lohr F, Wertz H, Nachit M, Blessing M, et al.: Multiple breath-hold CBCT for online image guided radiotherapy of lung tumors: simulation with a dynamic phantom and first patient data. *Radiother Oncol*, 98: 309-316, 2011 10.1016/j.radonc.2011.01.019
153. Heinzerling JH, Hampton CJ, Robinson M, Bright M, Moeller BJ, Ruiz J, et al.: Use of surface-guided radiation therapy in combination with IGRT for setup and intrafraction motion monitoring during stereotactic body radiation therapy treatments of the lung and abdomen. *J Appl Clin Med Phys*, 21: 48-55, 2020 10.1002/acm2.12852
154. Brahme A, Nyman P, Skatt B: 4D laser camera for accurate patient positioning, collision avoidance, image fusion and adaptive approaches during diagnostic and therapeutic procedures. *Med Phys*, 35: 1670-1681, 2008 10.1118/1.2889720
155. Placht S, Stancanella J, Schaller C, Balda M, Angelopoulou E: Fast time-of-flight camera based surface registration for radiotherapy patient positioning. *Med Phys*, 39: 4-17, 2012 10.1118/1.3664006
156. Bert C, Metheany KG, Doppke K, Chen GT: A phantom evaluation of a stereovision surface imaging system for radiotherapy patient setup. *Med Phys*, 32: 2753-2762, 2005 10.1118/1.1984263
157. Lindl BL, Müller RG, Lang S, Herraiz Lablanca MD, Klöck S: TOPOS: a new topometric patient positioning and tracking system for radiation therapy based on structured white light. *Med Phys*, 40: 042701, 2013 10.1118/1.4794927
158. Hoisak JDP, Pawlicki T: The Role of Optical Surface Imaging Systems in Radiation Therapy. *Semin Radiat Oncol*, 28: 185-193, 2018 10.1016/j.semradonc.2018.02.003
159. Kalet AM, Cao N, Smith WP, Young L, Wootton L, Stewart RD, et al.: Accuracy and stability of deep inspiration breath hold in gated breast radiotherapy - A comparison of two tracking and guidance systems. *Phys Med*, 60: 174-181, 2019 10.1016/j.ejmp.2019.03.025
160. Carl G, Reitz D, Schönecker S, Pazos M, Freisleder P, Reiner M, et al.: Optical Surface Scanning for Patient Positioning in Radiation Therapy: A Prospective Analysis of 1902 Fractions. *Technol Cancer Res Treat*, 17: 1533033818806002, 2018 10.1177/1533033818806002
161. Jupitz SA, Shepard AJ, Hill PM, Bednarz BP: Investigation of tumor and vessel motion correlation in the liver. *J Appl Clin Med Phys*, 21: 183-190, 2020 10.1002/acm2.12943
162. Ipsen S, Bruder R, O'Brien R, Keall PJ, Schweikard A, Poulsen PR: Online 4D ultrasound guidance for real-time motion compensation by MLC tracking. *Med Phys*, 43: 5695, 2016 10.1118/1.4962932
163. Li M, Ballhausen H, Heggemann NS, Reiner M, Tritschler S, Gratzke C, et al.: Comparison of prostate positioning guided by three-dimensional transperineal ultrasound and cone beam CT. *Strahlenther Onkol*, 193: 221-228, 2017 10.1007/s00066-016-1084-7
164. Di Franco R, Borzillo V, Alberti D, Ametrano G, Petito A, Coppolaro A, et al.: Acute Toxicity in Hypofractionated/Stereotactic Prostate Radiotherapy of Elderly Patients: Use of the Image-guided Radio Therapy (IGRT) Clarity System. *In Vivo*, 35: 1849-1856, 2021 10.21873/invivo.12447

165. Witt JS, Rosenberg SA, Bassetti MF: MRI-guided adaptive radiotherapy for liver tumours: visualising the future. *Lancet Oncol*, 21: e74-e82, 2020 10.1016/s1470-2045(20)30034-6
166. Spindeldreier CK, Kluter S, Hoegen P, Buchele C, Rippke C, Tonndorf-Martini E, et al.: MR-guided radiotherapy of moving targets. *Radiologe*, 61: 39-48, 2021 10.1007/s00117-020-00781-4
167. Kluter S, Katayama S, Spindeldreier CK, Koerber SA, Major G, Alber M, et al.: First prospective clinical evaluation of feasibility and patient acceptance of magnetic resonance-guided radiotherapy in Germany. *Strahlenther Onkol*, 196: 691-698, 2020 10.1007/s00066-020-01578-z
168. Boldrini L, Corradini S, Gani C, Henke L, Hosni A, Romano A, et al.: MR-Guided Radiotherapy for Liver Malignancies. *Front Oncol*, 11: 616027, 2021 10.3389/fonc.2021.616027
169. Ng J, Gregucci F, Pennell RT, Nagar H, Golden EB, Knisely JPS, et al.: MRI-LINAC: A transformative technology in radiation oncology. *Front Oncol*, 13: 1117874, 2023 10.3389/fonc.2023.1117874
170. Dawson LA, Eccles C, Bissonnette JP, Brock KK: Accuracy of daily image guidance for hypofractionated liver radiotherapy with active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62: 1247-1252, 2005 10.1016/j.ijrobp.2005.03.072
171. Cossmann PH: Strahlentherapie – Systeme, Geräte und Methoden. In: *Medizintechnik: Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung*. edited by Kramme R, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2016, pp 1-22
172. Walter F, Freislederer P, Belka C, Heinz C, Sohn M, Roeder F: Evaluation of daily patient positioning for radiotherapy with a commercial 3D surface-imaging system (Catalyst). *Radiat Oncol*, 11: 154, 2016 10.1186/s13014-016-0728-1
173. Cuccia F, Alongi F, Belka C, Boldrini L, Hörner-Rieber J, McNair H, et al.: Patient positioning and immobilization procedures for hybrid MR-Linac systems. *Radiat Oncol*, 16: 183, 2021 10.1186/s13014-021-01910-6
174. Boda-Heggemann J, Mennemeyer P, Wertz H, Riesenacker N, Kupper B, Lohr F, et al.: Accuracy of ultrasound-based image guidance for daily positioning of the upper abdomen: an online comparison with cone beam CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74: 892-897, 2009 10.1016/j.ijrobp.2009.01.061
175. Boda-Heggemann J, Weiss C, Vogel L, Siebenlist K, Sihono DSK, Wertz H, et al.: Ultrasound-Based Real-Time Tracking During Abdominal Stereotactic Body Radiation Therapy: Ultrasound Probe Does Not Influence Plan Quality Significantly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 96: E604-E605, 2016 10.1016/j.ijrobp.2016.06.2144
176. Ronaldson JP, Bennett H, Roberts J, Ronaldson AJ, Cousins AT: A dosimetric comparison of flattening filter free and conventional VMAT treatments for some common cancer sites. *Phys Eng Sci Med*, 43: 719-725, 2020 10.1007/s13246-020-00877-0
177. Boda-Heggemann J, Kohler FM, Kupper B, Wolff D, Wertz H, Mai S, et al.: Accuracy of ultrasound-based (BAT) prostate-repositioning: a three-dimensional on-line fiducial-based assessment with cone-beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70: 1247-1255, 2008 10.1016/j.ijrobp.2007.12.003
178. van Herk M: Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*, 14: 52-64, 2004 10.1053/j.semradonc.2003.10.003
179. Aggarwal R, Ranganathan P: Common pitfalls in statistical analysis: The use of correlation techniques. *Perspect Clin Res*, 7: 187-190, 2016 10.4103/2229-3485.192046

180. Shrout PE, Fleiss JL: Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*, 86: 420-428, 1979 10.1037//0033-2909.86.2.420
181. Wilcoxon F: Individual Comparisons by Ranking Methods. In: *Biometrics Bulletin Band 1, Nr 6*. 1945, pp 80-83
182. Maloney CJ RS: Significance test for Grubbs's estimators. In: *Biometrics*. 1970, pp 671–676
183. Bland JM AD: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1: 307-310, 1986
184. Kawahara D, Ozawa S, Nakashima T, Tsuda S, Ochi Y, Okumura T, et al.: Interfractional diaphragm changes during breath-holding in stereotactic body radiotherapy for liver cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*, 23: 84-90, 2018 10.1016/j.rpor.2018.01.007
185. Worm ES, Hansen AT, Petersen JB, Muren LP, Præstegaard LH, Høyer M: Inter- and intrafractional localisation errors in cone-beam CT guided stereotactic radiation therapy of tumours in the liver and lung. *Acta Oncol*, 49: 1177-1183, 2010 10.3109/0284186X.2010.498435
186. Lens E, van der Horst A, Versteijne E, Bel A, van Tienhoven G: Considerable pancreatic tumor motion during breath-holding. *Acta Oncol*, 55: 1360-1368, 2016 10.1080/0284186X.2016.1221532
187. Omari EA, Erickson B, Ehlers C, Quiroz F, Noid G, Cooper DT, et al.: Preliminary results on the feasibility of using ultrasound to monitor intrafractional motion during radiation therapy for pancreatic cancer. *Med Phys*, 43: 5252, 2016 10.1118/1.4960004
188. Reitz D, Walter F, Schönecker S, Freislederer P, Pazos M, Niyazi M, et al.: Stability and reproducibility of 6013 deep inspiration breath-holds in left-sided breast cancer. *Radiation Oncology*, 15: 121, 2020 10.1186/s13014-020-01572-w
189. Kitamura K, Shirato H, Seppenwoolde Y, Shimizu T, Kodama Y, Endo H, et al.: Tumor location, cirrhosis, and surgical history contribute to tumor movement in the liver, as measured during stereotactic irradiation using a real-time tumor-tracking radiotherapy system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56: 221-228, 2003 10.1016/s0360-3016(03)00082-8
190. Paolani G, Strolin S, Santoro M, Della Gala G, Tolento G, Guido A, et al.: A novel tool for assessing the correlation of internal/external markers during SGRT guided stereotactic ablative radiotherapy treatments. *Phys Med*, 92: 40-51, 2021 10.1016/j.ejmp.2021.10.021
191. Glide-Hurst CK, Ionascu D, Berbeco R, Yan D: Coupling surface cameras with on-board fluoroscopy: a feasibility study. *Med Phys*, 38: 2937-2947, 2011 10.1118/1.3581057
192. Wang G, Song X, Li G, Duan L, Li Z, Dai G, et al.: Correlation of Optical Surface Respiratory Motion Signal and Internal Lung and Liver Tumor Motion: A Retrospective Single-Center Observational Study. *Technol Cancer Res Treat*, 21: 15330338221112280, 2022 10.1177/15330338221112280
193. Freislederer P, Batista V, Öllers M, Buschmann M, Steiner E, Kügele M, et al.: ESTRO-ACROP guideline on surface guided radiation therapy. *Radiother Oncol*, 173: 188-196, 2022 10.1016/j.radonc.2022.05.026
194. Al-Hallaq HA, Cerviño L, Gutierrez AN, Havnen-Smith A, Higgins SA, Kügele M, et al.: AAPM task group report 302: Surface-guided radiotherapy. *Med Phys*, 49: e82-e112, 2022 10.1002/mp.15532
195. Sasaki M, Nakamura M, Ono T, Ashida R, Yoshimura M, Nakata M, et al.: Positional repeatability and variation in internal and external markers during

- volumetric-modulated arc therapy under end-exhalation breath-hold conditions for pancreatic cancer patients. *J Radiat Res*, 61: 755-765, 2020 10.1093/jrr/rraa054
196. Tony Liang HK, Takei H, Tomita T, Terunuma T, Isobe T, Okumura T, et al.: Analysis of diaphragm movements to specify geometric uncertainties of respiratory gating near end-exhalation for irradiation fields involving the liver dome. *Radiother Oncol*, 171: 146-154, 2022 10.1016/j.radonc.2022.04.018
197. Padgett KR, Simpson G, Asher D, Portelance L, Bossart E, Dogan N: Assessment of online adaptive MR-guided stereotactic body radiotherapy of liver cancers. *Phys Med*, 77: 54-63, 2020 10.1016/j.ejmp.2020.07.027
198. Glide-Hurst CK, Lee P, Yock AD, Olsen JR, Cao M, Siddiqui F, et al.: Adaptive Radiation Therapy (ART) Strategies and Technical Considerations: A State of the ART Review From NRG Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 109: 1054-1075, 2021 10.1016/j.ijrobp.2020.10.021
199. Cusumano D, Dhont J, Boldrini L, Chiloiro G, Teodoli S, Massaccesi M, et al.: Predicting tumour motion during the whole radiotherapy treatment: a systematic approach for thoracic and abdominal lesions based on real time MR. *Radiother Oncol*, 129: 456-462, 2018 10.1016/j.radonc.2018.07.025
200. Rosenberg SA, Henke LE, Shaverdian N, Mittauer K, Wojcieszynski AP, Hullett CR, et al.: A Multi-Institutional Experience of MR-Guided Liver Stereotactic Body Radiation Therapy. *Adv Radiat Oncol*, 4: 142-149, 2019 10.1016/j.adro.2018.08.005
201. Harris E, Fontanarosa D, Baldock C: In the future, ultrasound guidance in radiotherapy will become a clinical standard. *Phys Eng Sci Med*, 44: 347-350, 2021 10.1007/s13246-021-01010-5

7.2 Eigene Publikationen

Originalarbeiten

Kaestner L*, Streb L*, Hetjens S, Buergy D, Sihono DSK, Fleckenstein J, Kalisch I, Eckl M, Giordano FA, Lohr F, Stieler F*, Boda-Heggemann J*

**contributed equally to this publication*

Surface guidance compared with ultrasound-based monitoring and diaphragm position in cone-beam computed tomography during abdominal stereotactic radiotherapy in breath-hold, *accepted in phiRO, 05/2023*

Boda-Heggemann, J, Sihono, DSK, Streb, L, Mertens, L, Vogel, L, Stieler, F, Wenz, F, Giordano, F, Kalisch, I, Lohr, F, Fleckenstein, J: Ultrasound-based repositioning and real-time monitoring for abdominal SBRT in DIBH, *Phys Med*, 2019. 65: p. 46-52. DOI:10.1016/j.ejmp.2019.08.003

Kongress-Beiträge

DEGRO 2018: Streb, L, Sihono, DSK, Vogel, L, Stieler, F, Blessing, M, Wertz, H, Lohr, F, Kalish, I, von Swietochowski, S, Tawackoli, S, Arns, A, Wenz, F, Boda-Heggemann, J: Genauigkeit von Ultraschall-basierter täglicher Repositionierung für Leber-SBRT in Atemanhalt: Eine Bestimmung mit Marker- und Leberkontur-basiertem Matching im Cone-Beam-CT. *Strahlenther Onkol*, 194: S189-S190, 2018

DEGRO 2021: Streb, L, Stieler, F, Sihono, DSK, Fleckenstein, J, Kalisch, I, Buergy, D, Ehmann, M, Lohr, F, Boda-Heggemann, J, Vogel, L: Oberflächen-Tracking oder Ultraschall – Methodenvergleich zum intrafraktionellen Monitoring bei SBRT von Oberbauchorganen in Atemanhalt. *Strahlenther Onkol*, 197: S176-S177, 2021

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines LINAC nach Hartmann & Schlegel ⁸³ , Abkürzungen: Auto-frequency-control-System (AFC-System)	14
Abbildung 2: IMRT-Schema nach Thilmann, Oelfke und Sterzing ⁸⁶ , links ohne & rechts mit Intensitätsmodulation durch MLCs (Multi-Leaf Kollimatoren), grüne Fläche = bestrahltes Volumen, rote Fläche = Tumor, blaue Fläche = Risikoorgan (OAR, Organ at Risk), gelbe Pfeile = Intensitätsmodulation / MLC Konformation des Strahlenfelds aus den verschiedenen Strahlenrichtungen durch MLCs	16
Abbildung 3: Strahlentherapeutische Zielvolumina gemäß ICRU Report 62 & 91	18
Abbildung 4: a): US(Ultraschall)-Workstation; b): Fächerbewegung des US-Kopfs schematisch dargestellt; c) US-Sonde mit Infrarot-Reflektor-Baum zur Orientierung im Raum, d) Patienten-Setup mit Fixierungsarm, e) Infrarotkamera an der Decke des Behandlungsraums.....	37
Abbildung 5: Links: Catalystkamera, rechts: Behandlungsraum mit Patient, Linac und Catalystkameran schematisch dargestellt.	38
Abbildung 6: Catalyst Benutzer-Interface an 3 exemplarischen Beispielen gezeigt; das Referenzbild ist in grün dargestellt, die Ist-Position als Live-Bild in blau. Oben links (rot umkreist) ist zusätzlich die Respirationskurve während freier Atmung zu sehen, oben rechts (ebenfalls rot umkreist) die Kurve während eines Atemanhalts.....	38
Abbildung 7: Fusion/Matching des Planungs-CTs und des US-Referenzdatensatzes bei 3 verschiedenen Patienten A) bei einer kleinen Lebermetastase, im US mit lila konturiert, im CT mit dunkelblau; B) bei einer Raumforderung im Bereich des Pankreaskopfs, diese ist grün konturiert, die Portalvene blau und die Leberkontur gelb; C) bei einer größeren Lebermetastase mit Konturierung mehrerer relevanter Strukturen im CT und US (GTV in rosa und PTV in gelb, Leberkontur in orange und Lungenkontur in lila, Portalvene in dunkelblau, die zentralen hepatobiliären Strukturen in grün, Magen und Rückenmark in hellblau konturiert)	41
Abbildung 8: Schematische Darstellung des täglichen Workflows von Patientenpositionierung bis Bestrahlung	43
Abbildung 9: Überlagerung der Soll- (Referenz-US-Datensatz) und Ist-Kontur der US- Zielstruktur bei der täglichen Patienten-Repositionierung mittels Ultraschall (US), ganz rechts als 3D-Rekonstruktion.	44
Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der verfolgten (Rest-)Bewegung der Zielstruktur mit US in CC (grün), AP (rosa) und LR (blau) Richtung während einer Fraktion; oben: inklusive Atemphasen zwischen DIBHs; unten: manuell ausgewählte DIBHs einer Fraktion.....	46
Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der Bewegung der Bauchdecke über eine Fraktion mit 6 DIBHs in AP-Richtung verfolgt durch Catalyst HD	47
Abbildung 12: Vollständige 360°-Rotation in 5 DIBHs (700 kV-Projektionen) mit exemplarischen Projektionen alle 45° (ohne +90°-Projektion, da Zwerchfellkuppel nicht sichtbar war). Die rechte Zwerchfellkuppel ist jeweils in rot angedeutet.	48
Abbildung 13: manuelle Messung des Abstands des höchsten Punkts der Zwerchfellkuppel zur Bildmitte	49

- Abbildung 14: BB-Phantom in einer CBCT-Projektion, die Strecke V_{BB} wurde durch ein Programm (MathWorks) automatisch ermittelt 51
- Abbildung 15: Vergrößerung der kV-Projektionen im Vergleich zu Größenverhältnissen im Patienten, durch hinter dem Patienten gelegenen Röntgendetektor. V_{DD}^{PAT} stellt dabei den „wahren“ Abstand im Patienten dar, V_{DD}^{DET} den „vergrößerten“ Abstand auf dem Röntgendetektor. 51
- Abbildung 16: Darstellung von CBCT- und BB-Phantom-Daten in Excel und Vergleich der beiden Kurven, blau: CBCT-Daten, grau: BB-Phantom-Daten, orange: Differenz aus beiden Daten, am Ende des letzten DIBHs zeigen sich Atemartefakte, fehlende CBCT-Daten zwischendurch aufgrund von Überlagerung oder außerhalb der Projektion liegender Zwerchfellkuppel..... 52
- Abbildung 17: Koordinatensysteme der verschiedenen Monitoring-Systeme; in statistischer Auswertung verglichene Richtungen sind farblich gekennzeichnet; um CBCT und US in CC-Richtung (=superior-inferiore Richtung) vergleichen zu können mussten die CBCT-Daten mit -1 multipliziert werden..... 53
- Abbildung 18: Darstellung der Restbewegungskurven über die Zeit (in Sekunden) der verschiedenen Methoden vor der Datenmittelung mit 2 unterschiedlichen y-Achsen (linke y-Achse: US & CBCT, rechts: Catalyst); grün: CBCT, orange: US CC, blau: US AP, gelb: Catalyst..... 54
- Abbildung 19: Gleiche Kurven wie in Abbildung 18 nach Datenmittelung auf 0, alle Monitoring-Methoden werden nun auf der gleichen y-Achse dargestellt; grün: CBCT, orange: US CC, blau: US AP, gelb: Catalyst..... 55
- Abbildung 20: Screenshot der Darstellung des US-basierten Echtzeit-Monitorings einer Targetstruktur. Die aktuelle Ist-Position der Targetstruktur wird mit einer durchgezogenen roten Kontur dargestellt, die ideale Soll-Position (entsprechend der Position im US-Referenz-Datensatz) mit einer gestrichelten Kontur. In der oben gezeigten Momentaufnahme sind diese 2 Konturen nahezu optimal überlagert. Im darunterliegenden Diagramm zeigen die drei Kurven die Abweichung der Targetstruktur im 10 mm-Bereich von der Idealposition im zeitlichen Verlauf in alle 3 Richtungen (LT/RT = links/rechts, ANT/POST = anterior/posterior, SUP/INF = superior/inferior). Grün hinterlegt sind dabei die DIBH-Phasen in welchen die Abweichungen zur Soll-Position im Vergleich zu den Atemphasen dazwischen gering sind. 59
- Abbildung 21: Zwei beispielhafte Überlagerungen (Matching) von CBCTs mit dem Planungs-CT zur finalen Positionskorrektur nach US-basierter Positionierung, bei A) war keine erneute Tischverschiebung notwendig, bei B) ist der verbleibende Positionierungsfehler nach US-basierter Patientenpositionierung in cm im roten Kasten zu sehen..... 62
- Abbildung 22: Restbewegungen (in mm) aller 7 DIBHs von Patient 4, Fraktion 5, gemessen mit allen Systemen (US, Catalyst, CBCT), nach Mittelung auf 0 und Kürzen der ersten und letzten Sekunden, im Vergleich gegeneinander aufgetragen; die vertikale Achse entspricht dabei der Restbewegung in mm, die horizontale Achse der Zeit in Sekunden; die mittlere Länge der DIBHs nach Kürzen lag bei 14,6 s ($\pm 1,1$ s; MW \pm SD), ohne Kürzen lag sie bei 18,1 \pm 1,2 s..... 65
- Abbildung 23: Restbewegungen (in mm) aller 4 DIBHs von Patient 1, Fraktion 5, gemessen mit allen Systemen (US, Catalyst, CBCT) und nach Mittelung auf 0 und Kürzen der ersten und letzten Sekunden, im Vergleich gegeneinander aufgetragen;

die vertikale Achse entspricht dabei der Restbewegung in mm, die horizontale Achse der Zeit in Sekunden; bei DIBH 1 & 2 waren die Catalyst-Daten entweder nicht gespeichert, oder ein Oberflächentracking war nicht möglich; am Ende von DIBH 3 und am Anfang von DIBH 4 war die Diaphragmakuppel in den kV-Projektionen teilweise nicht im Bild, die verbleibende Länge war aber noch adäquat lang für die Auswertung, daher wurden auch die Werte der anderen Systeme auf diese Länge gekürzt; die mittlere Länge der DIBHs nach Kürzen lag bei 20,9 s ($\pm 5,9$ s; MW \pm SD), ohne Kürzen lag sie bei 28,6 \pm 1,0 s 65

Abbildung 24: Boxplot-Diagramme der Restbewegungen aller analysierten Systeme. Die Kästen stellen dabei den Interquartilsabstand (IQR; interquartile range) dar, die Antennen zeigen die maximale Restbewegung in positive und negative Richtung innerhalb des 1,5-fachen Bereichs des IQR. Ausreißer (außerhalb des 1,5-fachen IQR) sind als einzelne Datenpunkte dargestellt. A) Boxplot-Diagramme über alle verfügbaren Datenpunkte je Messmethode, die größte Restbewegung wurde mit US (CC) in caudale Richtung gemessen; Catalyst weist den größten IQR auf. B) Boxplot-Diagramme je Messmethode für jeden Patienten, insbesondere bei Patient 3 und Patient 5 zeigten sich größere Restbewegungen 70

Abbildung 25: Boxplot-Diagramme der Restbewegungen in allen Methoden aller Fraktionen der Patienten 1, 3 & 5. Kastengröße = IQR (Interquartilsabstand; interquartile range), Antennen = Maximale Restbewegung im 1,5-fachen Bereich des IQR, Ausreißer = einzelne Punkte (max. Restbewegung) außerhalb des 1,5-fachen IQRs. Die rötlich hinterlegte Fläche zeigt den Bereich der Restbewegungen <2 mm in beide Richtungen und zeigt, dass bei Patient 3 & 5 keine Fraktion eine Restbewegung <2 mm in allen Systemen aufweist. Die rote Linie markiert die Grenze für Restbewegungen >5 mm. Insbesondere bei Patient 3 in Fraktion 3 zeigen sich Ausreißer mit einer großen Restbewegung bis 11 mm gemessen durch US in posteriore und caudale Richtung. Bei Patient 5 zeigen sich nicht so viele Ausreißer, jedoch verhältnismäßig große IQRs in allen Systemen. Bei Patient 1 zeigen sich im Vergleich zu den anderen beiden Patienten sehr kleine IQRs und bis auf einen Ausreißer knapp >2 mm zeigen alle Datenpunkte eine Restbewegung <2 mm 72

Abbildung 26: Bland-Altman-Plots zwischen jeweils 2 Systemen: A = US (AP) / Catalyst, B = CBCT / Catalyst, C = US (CC) / Catalyst, D = US (CC) / CBCT, der Mittelwert aus der jeweils gemessenen Restbewegung durch beide Methoden zu einem Zeitpunkt ist auf der x-Achse aufgetragen, die Differenz dieser auf der y-Achse. Das 95 %-Konfidenzintervall (gestrichelt) und die 0-Linie (durchgezogen) sind jeweils zur Orientierung dargestellt, stellen aber aufgrund der nicht normalverteilten Differenzen nur eine Annäherung dar. In C & D zeigen sich größere Differenzen für Mittelwerte um 3-5, sowie um 0; in A & B insgesamt geringere Differenzen 79

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Patientendaten, Stadien der Oligometastasierung: 1=Metachrone Oligoprogression, 2=Metachrone Oligorekurrenz, 3=Wiederholte Oligoprogression, 4=Wiederholte Oligorekurrenz, 5=Induzierte Oligoprogression, 6=Induzierte Oligorekurrenz; Abkürzungen: Leber S. = Lebersegment	34
Tabelle 2: Jeweils im Planungs-CT festgelegte DIBH-Länge ins s und ABC-Schwelle in l pro Patient, sowie durchschnittlich benötigte Anzahl an DIBHs pro CBCT über alle Fraktionen.....	60
Tabelle 3: Clarity Shift in alle Richtungen, residuelle Positionierungsfehler nach Hautmarker- und US-basierter Patientenpositionierung, alle Angaben in mm, Abkürzungen: Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD), systematischer (Gruppen)-Fehler (group systematic error, M), SD des systematischen Fehlers (Σ) und SD des zufälligen Fehlers (σ)	63
Tabelle 4: Mittelwert, Standardabweichung (SD) und Median der positiven (+) und negativen (-) Werte je Bewegungsdetektions-Methode; Standardabweichung über alle Werte je Methode	66
Tabelle 5: DIBHs und Fraktionen je Methode in Gruppen eingeteilt, nach Größe der Restbewegung (<2, 2-5, >5 mm); maximal gemessene Restbewegungen je Methode in die jeweiligen Richtungen; Interquartilsabstand (IQR) in mm, berechnet als Q3 (3. Quartil) – Q1 (1. Quartil).....	66
Tabelle 6: Aufteilung der DIBHs in Gruppen nach Größe der Restbewegung pro Patient, Anzahl und Prozentanteil der DIBHs je Gruppe an allen DIBHs pro Patient; die meisten DIBHs >5 mm zeigten Patient 3 & 5, zusätzlich Anzahl und Anteil der Fraktionen in den jeweiligen Restbewegungs-Gruppen, Abkürzungen: Patient (Pat), Fraktionen (Frakt).....	69
Tabelle 7: Anzahl der DIBHs je Subgruppe in den einzelnen Fraktionen von Patient 3 & 5 in allen Methoden, in Rot hervorgehoben überdurchschnittlich hohe Anteile an DIBHs mit >5 mm Restbewegung	71
Tabelle 8: PCCs (Pearson Correlation Coefficient) und ICCs (Intraklassen-Koeffizient) (jeweils $p < 0,0001$) mit dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen über alle Datenpunkte zwischen den einzelnen Methoden; *PCCs ($p < 0,05$) über alle Datenpunkte von DIBHs mit einer Restbewegung >2 mm, DIBHs <2 mm wurden ausgeschlossen.....	74
Tabelle 9: DIBHs >2 mm (Anzahl & %) mit einer signifikanten positiven oder negativen Korrelation ($PCC \geq 0,5$ bzw. $\leq -0,5$; $p < 0,05$) zwischen den 2 jeweils verglichenen Methoden, sowie Gesamtzahl aller DIBHs und der DIBHs >2 mm je Patient, für DIBHs <2 mm wurde kein PCC berechnet.....	75
Tabelle 10: Anzahl und Prozentanteil der Fraktionen mit einem $PCC \geq 0,5$ zwischen den jeweils angegebenen Systemen je Patient, für die Berechnung der PCCs je Fraktion wurden die DIBHs mit einer Restbewegung von <2 mm miteinbezogen.....	76
Tabelle 11: Anzahl (und Prozentanteil) der DIBHs mit einer konkordanten Größe der Restbewegung in den jeweils verglichenen Methoden, die meisten konkordanten DIBHs waren zwischen US (CC) & CBCT zu sehen	77
Tabelle 12: Extremwerte und (95 %-)Konfidenzintervalle (KI) der Differenzen der Restbewegung der jeweils angegebenen 2 Systeme, MAX=Maximum, MIN=Minimum;	

Übereinstimmungsanalysen nach Maloney und Rastogi (PCC (Pearson Correlation Coefficient) signifikant verschieden zu 0 zwischen allen Methoden außer zwischen US (AP)/Catalyst) und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (signifikanter Unterschied der Messwerte zwischen US (CC)/Catalyst und CBCT/Catalyst)..... 78

10 TABELLARISCHER ANHANG

Die vollständigen Tabellen mit den Ergebnissen der Korrelationsanalysen nach Pearson (PCC, Pearson's Correlation Coefficient) wurden aufgrund der Datenmenge im Ergebnisteil zur besseren Übersicht nicht dargestellt und werden daher im Folgenden tabellarisch ergänzt. Es wurden PCCs zwischen jeweils US (CC) / CBCT, US (AP) / Catalyst, US (CC) / Catalyst und CBCT / Catalyst berechnet. Dies jeweils für jeden DIBH mit einer Restbewegung >2 mm in mindestens einer verglichenen Methode und nach Fraktionen und Patienten (hier jeweils unter Einschluss aller DIBHs). Wenn in einem Feld „.“ zu sehen ist (bei PCCs für einzelne DIBHs) fehlten in diesem DIBH Daten in einer Methode.

PCCs nach Atemanhalten (DIBHs)

Patient	Fraktion	BH	PCC US (CC) / CBCT	PCC US (AP) / Catalyst	PCC US (CC) / Catalyst	PCC CBCT / Catalyst
Patient 1	Fraktion 2	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 1	Fraktion 2	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 1	Fraktion 2	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 1	Fraktion 2	BH 4	.	unter 2	unter 2	.
Patient 1	Fraktion 2	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 1	Fraktion 3	BH 1	unter 2	.	.	.
Patient 1	Fraktion 3	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 1	Fraktion 3	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 1	Fraktion 3	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 1	Fraktion 4	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 1	Fraktion 4	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 1	Fraktion 4	BH 3	unter 2	0,8881	unter 2	unter 2
Patient 1	Fraktion 4	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 1	Fraktion 4	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 1	Fraktion 5	BH 1	unter 2	.	.	.
Patient 1	Fraktion 5	BH 2	unter 2	.	.	.
Patient 1	Fraktion 5	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 1	Fraktion 5	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 2	Fraktion 1	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 2	Fraktion 1	BH 2	unter 2	0,2621	unter 2	unter 2
Patient 2	Fraktion 1	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 2	Fraktion 1	BH 4	0,3545	unter 2	unter 2	-0,1070
Patient 2	Fraktion 1	BH 5	0,8893	unter 2	unter 2	0,4856
Patient 2	Fraktion 1	BH 6	0,7155	unter 2	unter 2	0,6853
Patient 2	Fraktion 1	BH 7	.	unter 2	unter 2	.
Patient 2	Fraktion 2	BH 1	unter 2	.	.	.
Patient 2	Fraktion 2	BH 2	unter 2	.	.	.
Patient 2	Fraktion 2	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 2	Fraktion 2	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 2	Fraktion 2	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 2	Fraktion 2	BH 6	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2

Patient 2	Fraktion 3	BH 1	unter 2	.	.	.
Patient 2	Fraktion 3	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 2	Fraktion 3	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 2	Fraktion 3	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 2	Fraktion 3	BH 5	0,8942	unter 2	0,8426	unter 2
Patient 2	Fraktion 3	BH 6	unter 2	0,9046	unter 2	unter 2
Patient 2	Fraktion 5	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 2	Fraktion 5	BH 2	unter 2	0,7341	unter 2	unter 2
Patient 2	Fraktion 5	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 2	Fraktion 5	BH 4	unter 2	0,8748	unter 2	unter 2
Patient 2	Fraktion 5	BH 5	-0,0112	unter 2	unter 2	0,8336
Patient 2	Fraktion 5	BH 6	0,9245	0,8835	0,8207	unter 2
Patient 3	Fraktion 2	BH 1	0,9565	0,9591	0,9277	0,9633
Patient 3	Fraktion 2	BH 2	0,9235	0,9208	0,8503	0,8802
Patient 3	Fraktion 2	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 2	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 2	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 2	BH 6	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 2	BH 7	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 3	BH 1	0,678	unter 2	unter 2	0,7451
Patient 3	Fraktion 3	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 3	BH 3	-0,7954	0,8773	-0,8664	0,9613
Patient 3	Fraktion 3	BH 4	0,8724	0,9583	0,9341	0,9700
Patient 3	Fraktion 3	BH 5	0,9478	0,9844	0,9557	0,9898
Patient 3	Fraktion 3	BH 6	0,9711	0,9664	0,9134	0,9177
Patient 3	Fraktion 3	BH 7	0,9131	0,9672	0,9077	0,9680
Patient 3	Fraktion 4	BH 1	0,9325	0,6409	0,9262	0,9009
Patient 3	Fraktion 4	BH 2	unter 2	0,9303	0,8229	0,5871
Patient 3	Fraktion 4	BH 3	0,922	0,9622	0,9015	0,9347
Patient 3	Fraktion 4	BH 4	0,8682	0,9447	0,9297	0,8274
Patient 3	Fraktion 4	BH 5	unter 2	0,9666	0,9373	0,8749
Patient 3	Fraktion 4	BH 6	0,6131	0,9571	0,9549	0,6233
Patient 3	Fraktion 5	BH 1	0,9421	0,9613	0,9248	0,9743
Patient 3	Fraktion 5	BH 2	0,9798	unter 2	unter 2	-0,2320
Patient 3	Fraktion 5	BH 3	unter 2	0,9115	0,6582	0,9290
Patient 3	Fraktion 5	BH 4	unter 2	0,9484	0,2832	0,9399
Patient 3	Fraktion 5	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 5	BH 6	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 6	BH 3	0,9025	0,8959	0,8923	0,9740
Patient 3	Fraktion 6	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 6	BH 5	0,9785	0,9515	0,9451	0,9549
Patient 3	Fraktion 6	BH 6	0,964	0,9564	0,93	0,9191
Patient 3	Fraktion 6	BH 7	unter 2	0,7103	0,8362	0,9673
Patient 3	Fraktion 7	BH 1	0,7916	0,9576	0,6243	0,9366
Patient 3	Fraktion 7	BH 2	0,2589	0,9281	-0,3941	0,6513
Patient 3	Fraktion 7	BH 3	unter 2	0,9039	0,1818	0,5106
Patient 3	Fraktion 7	BH 4	unter 2	0,9319	0,4922	0,8693
Patient 3	Fraktion 7	BH 5	unter 2	0,8861	0,9483	0,9366
Patient 3	Fraktion 7	BH 6	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 7	BH 7	0,4764	0,945	unter 2	0,9126
Patient 3	Fraktion 8	BH 1	unter 2	.	.	.
Patient 3	Fraktion 8	BH 2	0,9464	unter 2	unter 2	0,7867
Patient 3	Fraktion 8	BH 3	unter 2	0,9513	0,9584	0,9513

Patient 3	Fraktion 8	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 8	BH 5	-0,2943	-0,8062	-0,7109	0,7151
Patient 3	Fraktion 8	BH 6	unter 2	0,5603	0,385	0,3143
Patient 3	Fraktion 8	BH 7	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 9	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 9	BH 3	0,7775	0,8022	0,7942	0,9231
Patient 3	Fraktion 9	BH 4	-0,1852	0,8663	unter 2	0,9259
Patient 3	Fraktion 9	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 9	BH 6	unter 2	0,9622	0,9345	0,8580
Patient 3	Fraktion 9	BH 7	0,8747	0,8938	0,8745	0,9088
Patient 3	Fraktion 10	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 10	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 10	BH 3	0,9285	0,9875	0,9904	0,9104
Patient 3	Fraktion 10	BH 4	0,9524	0,9729	0,9406	0,9868
Patient 3	Fraktion 10	BH 5	0,9591	0,9888	0,9453	0,9927
Patient 3	Fraktion 10	BH 6	0,988	0,9733	0,9313	0,9510
Patient 3	Fraktion 10	BH 7	0,9836	0,9154	0,7391	0,7685
Patient 3	Fraktion 12	BH 1	0,9799	0,9538	0,926	0,9672
Patient 3	Fraktion 12	BH 2	unter 2	0,8427	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 12	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 12	BH 4	unter 2	0,848	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 12	BH 5	unter 2	0,968	unter 2	unter 2
Patient 3	Fraktion 12	BH 6	unter 2	0,9255	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 1	BH 1	unter 2	0,9505	0,9016	0,5422
Patient 4	Fraktion 1	BH 2	unter 2	0,9713	-0,7735	-0,0112
Patient 4	Fraktion 1	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 1	BH 4	unter 2	0,9455	-0,1487	-0,2028
Patient 4	Fraktion 1	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 1	BH 6	unter 2	0,8441	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 1	BH 7	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 2	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 2	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 2	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 2	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 2	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 2	BH 6	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 2	BH 7	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 3	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 3	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 3	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 3	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 3	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 3	BH 6	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 3	BH 7	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 3	BH 8	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 4	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 4	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 4	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 4	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 4	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 4	BH 6	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 4	BH 7	unter 2	0,8768	-0,1147	0,7219
Patient 4	Fraktion 5	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2

Patient 4	Fraktion 5	BH 2	0,9301	unter 2	-0,6914	unter 2
Patient 4	Fraktion 5	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 5	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 5	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 5	BH 6	0,9751	unter 2	-0,6741	unter 2
Patient 4	Fraktion 5	BH 7	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 6	BH 1	0,9808	unter 2	unter 2	-0,7378
Patient 4	Fraktion 6	BH 2	0,9347	unter 2	0,0175	-0,0594
Patient 4	Fraktion 6	BH 3	0,1312	unter 2	0,3432	unter 2
Patient 4	Fraktion 6	BH 4	0,8673	unter 2	-0,3823	unter 2
Patient 4	Fraktion 6	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 6	BH 6	0,9194	unter 2	unter 2	-0,7933
Patient 4	Fraktion 6	BH 7	0,9695	unter 2	unter 2	-0,8825
Patient 4	Fraktion 7	BH 1	0,9834	0,9492	0,9762	0,9831
Patient 4	Fraktion 7	BH 2	0,957	unter 2	unter 2	-0,1037
Patient 4	Fraktion 7	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 7	BH 5	0,9693	unter 2	0,8646	0,8505
Patient 4	Fraktion 7	BH 6	0,8556	unter 2	unter 2	-0,2833
Patient 4	Fraktion 8	BH 1	0,9191	unter 2	0,8192	0,8489
Patient 4	Fraktion 8	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 8	BH 3	0,7547	unter 2	0,4747	unter 2
Patient 4	Fraktion 8	BH 4	0,9825	unter 2	-0,1604	unter 2
Patient 4	Fraktion 8	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 8	BH 6	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 8	BH 7	0,9628	unter 2	unter 2	-0,9065
Patient 4	Fraktion 9	BH 1	0,9761	unter 2	0,6035	0,6598
Patient 4	Fraktion 9	BH 2	0,98	unter 2	unter 2	-0,8229
Patient 4	Fraktion 9	BH 3	0,9305	unter 2	0,567	0,7704
Patient 4	Fraktion 9	BH 4	0,5499	unter 2	0,4127	unter 2
Patient 4	Fraktion 9	BH 5	0,952	unter 2	-0,1208	-0,0600
Patient 4	Fraktion 9	BH 6	0,9523	unter 2	-0,7532	-0,8620
Patient 4	Fraktion 9	BH 7	0,9564	unter 2	-0,6254	-0,6826
Patient 4	Fraktion 10	BH 1	0,9604	unter 2	-0,0763	-0,1351
Patient 4	Fraktion 10	BH 2	0,9815	unter 2	-0,0689	-0,1021
Patient 4	Fraktion 10	BH 3	0,9469	unter 2	-0,8399	unter 2
Patient 4	Fraktion 10	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 10	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 4	Fraktion 10	BH 7	0,9245	unter 2	-0,7836	unter 2
Patient 4	Fraktion 10	BH 8	0,9386	unter 2	-0,0187	-0,2740
Patient 5	Fraktion 3	BH 1	0,863	0,7952	0,8849	0,9829
Patient 5	Fraktion 3	BH 2	unter 2	0,7532	0,6916	0,7927
Patient 5	Fraktion 3	BH 3	0,5617	0,6532	0,8201	0,6767
Patient 5	Fraktion 3	BH 4	0,9609	0,8167	0,8964	0,8904
Patient 5	Fraktion 3	BH 5	unter 2	0,9329	0,9592	0,8788
Patient 5	Fraktion 3	BH 6	0,8638	0,9327	0,9806	0,7914
Patient 5	Fraktion 4	BH 1	.	0,9708	0,9673	.
Patient 5	Fraktion 4	BH 2	0,9393	0,9936	0,9907	0,9124
Patient 5	Fraktion 4	BH 3	0,6375	0,9835	0,975	0,5234
Patient 5	Fraktion 4	BH 4	0,956	0,8737	0,8933	0,8225
Patient 5	Fraktion 4	BH 5	0,8783	0,9103	0,9721	0,7963
Patient 5	Fraktion 4	BH 6	.	0,961	0,9593	.
Patient 5	Fraktion 4	BH 7	.	0,8747	0,8954	.
Patient 5	Fraktion 5	BH 1	.	0,8151	-0,651	.

Patient 5	Fraktion 5	BH 2	.	0,9647	0,7527	.
Patient 5	Fraktion 5	BH 3	-0,6333	0,9351	-0,468	0,8905
Patient 5	Fraktion 5	BH 4	-0,316	0,8223	-0,6847	0,7742
Patient 5	Fraktion 5	BH 5	-0,9733	0,5943	-0,6612	0,6971
Patient 5	Fraktion 5	BH 6	-0,8691	0,2343	-0,8381	0,7795
Patient 5	Fraktion 5	BH 7	-0,8465	0,9072	-0,8378	0,9390
Patient 5	Fraktion 5	BH 8	-0,5929	0,8841	0,0836	0,5535
Patient 5	Fraktion 5	BH 9	unter 2	0,8435	unter 2	unter 2
Patient 5	Fraktion 5	BH10	.	0,8048	-0,6973	.
Patient 6	Fraktion 2	BH 3	0,5801	0,7699	0,6149	0,8296
Patient 6	Fraktion 2	BH 4	0,2623	0,9148	0,6925	0,2412
Patient 6	Fraktion 2	BH 6	.	0,4146	0,5543	.
Patient 6	Fraktion 2	BH 8	unter 2	0,8523	0,7729	0,7139
Patient 6	Fraktion 2	BH 9	-0,1792	0,6848	0,5225	-0,4726
Patient 6	Fraktion 2	BH 10	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 6	Fraktion 8	BH 1	unter 2	.	.	.
Patient 6	Fraktion 8	BH 2	unter 2	.	.	.
Patient 6	Fraktion 8	BH 3	unter 2	0,788	0,9258	0,9194
Patient 6	Fraktion 8	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 6	Fraktion 8	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 6	Fraktion 8	BH 6	unter 2	0,8637	0,819	-0,3379
Patient 6	Fraktion 8	BH 7	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 7	Fraktion 1	BH 1	unter 2	0,8699	0,5725	-0,4914
Patient 7	Fraktion 1	BH 2	unter 2	0,8076	0,6169	-0,9447
Patient 7	Fraktion 1	BH 3	.	0,4802	0,8297	.
Patient 7	Fraktion 1	BH 4	unter 2	0,5946	0,4206	-0,8938
Patient 7	Fraktion 1	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 7	Fraktion 1	BH 6	unter 2	0,7941	0,8833	-0,2996
Patient 7	Fraktion 2	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 7	Fraktion 2	BH 2	unter 2	0,949	0,5391	-0,4491
Patient 7	Fraktion 2	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 7	Fraktion 2	BH 4	.	0,7679	-0,2966	.
Patient 7	Fraktion 2	BH 6	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 7	Fraktion 3	BH 1	unter 2	0,9223	-0,8963	0,3597
Patient 7	Fraktion 3	BH 2	-0,1533	0,9089	0,8662	-0,2076
Patient 7	Fraktion 3	BH 3	unter 2	0,9355	0,9611	0,2129
Patient 7	Fraktion 3	BH 4	.	-0,3976	0,9006	.
Patient 7	Fraktion 3	BH 5	.	0,8646	0,5055	.
Patient 7	Fraktion 3	BH 6	unter 2	0,9109	0,8602	0,9495
Patient 7	Fraktion 4	BH 1	unter 2	0,9398	0,6671	0,4244
Patient 7	Fraktion 4	BH 2	unter 2	0,9336	0,6645	-0,6552
Patient 7	Fraktion 4	BH 3	0,3281	0,9026	0,6952	unter 2
Patient 7	Fraktion 4	BH 4	.	0,8881	0,4083	.
Patient 7	Fraktion 4	BH 5	.	0,946	unter 2	.
Patient 7	Fraktion 4	BH 6	-0,6267	0,9648	0,9424	-0,7149
Patient 7	Fraktion 5	BH 1	0,2787	0,9404	0,8597	-0,1161
Patient 7	Fraktion 5	BH 2	-0,3504	0,9572	0,9184	-0,4284
Patient 7	Fraktion 5	BH 3	unter 2	0,6817	0,5391	-0,4232
Patient 7	Fraktion 5	BH 4	.	0,8981	0,0924	.
Patient 7	Fraktion 5	BH 5	.	0,8005	0,6962	.
Patient 7	Fraktion 5	BH 6	0,6497	0,8679	0,8918	0,7001
Patient 8	Fraktion 1	BH 1	unter 2	0,7602	unter 2	unter 2
Patient 8	Fraktion 1	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2

Patient 8	Fraktion 1	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 8	Fraktion 1	BH 4	.	unter 2	unter 2	.
Patient 8	Fraktion 1	BH 5	.	unter 2	unter 2	.
Patient 8	Fraktion 1	BH 6	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 8	Fraktion 2	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 8	Fraktion 2	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 8	Fraktion 2	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 8	Fraktion 2	BH 4	.	unter 2	unter 2	.
Patient 8	Fraktion 2	BH 5	.	unter 2	unter 2	.
Patient 8	Fraktion 2	BH 6	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 8	Fraktion 3	BH 2	0,8985	unter 2	unter 2	0,3034
Patient 8	Fraktion 3	BH 3	0,1693	unter 2	unter 2	0,6151
Patient 8	Fraktion 3	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 8	Fraktion 3	BH 5	.	unter 2	unter 2	.
Patient 8	Fraktion 3	BH 6	.	unter 2	unter 2	.
Patient 8	Fraktion 4	BH 1	unter 2	-0,6387	-0,5763	0,4393
Patient 8	Fraktion 4	BH 2	.	unter 2	unter 2	.
Patient 8	Fraktion 4	BH 3	.	unter 2	unter 2	.
Patient 8	Fraktion 4	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 8	Fraktion 4	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 8	Fraktion 5	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 8	Fraktion 5	BH 2	.	-0,8922	-0,8708	.
Patient 8	Fraktion 5	BH 3	.	unter 2	unter 2	.
Patient 8	Fraktion 5	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 8	Fraktion 5	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 8	Fraktion 5	BH 6	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 9	Fraktion 2	BH 1	0,9013	-0,9237	0,8813	0,9159
Patient 9	Fraktion 2	BH 2	.	unter 2	unter 2	.
Patient 9	Fraktion 2	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 9	Fraktion 2	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 9	Fraktion 2	BH 6	0,8306	-0,9066	0,8279	0,9821
Patient 9	Fraktion 2	BH 7	unter 2	-0,5848	unter 2	unter 2
Patient 9	Fraktion 2	BH 8	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 9	Fraktion 2	BH 9	0,0788	-0,7773	0,171	0,9779
Patient 9	Fraktion 4	BH 1	unter 2	.	.	.
Patient 9	Fraktion 4	BH 2	0,9775	.	.	.
Patient 9	Fraktion 4	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 9	Fraktion 4	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 9	Fraktion 4	BH 5	0,8717	unter 2	unter 2	0,8140
Patient 9	Fraktion 4	BH 6	.	unter 2	unter 2	.
Patient 10	Fraktion 2	BH 1	0,9584	0,9649	0,9764	0,9726
Patient 10	Fraktion 2	BH 2	0,7363	0,9785	0,971	0,7127
Patient 10	Fraktion 2	BH 3	0,866	0,9315	0,9484	0,9425
Patient 10	Fraktion 2	BH 4	0,8907	-0,2378	0,9834	0,9254
Patient 10	Fraktion 2	BH 5	.	0,0275	0,9509	.
Patient 10	Fraktion 2	BH 6	.	0,8584	0,9557	.
Patient 10	Fraktion 4	BH 1	.	-0,0422	0,937	.
Patient 10	Fraktion 4	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 10	Fraktion 4	BH 3	unter 2	-0,5136	0,8176	0,4634
Patient 10	Fraktion 4	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 10	Fraktion 4	BH 5	0,9048	-0,7681	0,9405	0,9296
Patient 10	Fraktion 4	BH 6	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 10	Fraktion 5	BH 1	0,7126	0,3922	0,982	0,6879

Patient 10	Fraktion 5	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 10	Fraktion 5	BH 3	0,482	-0,3724	0,8215	0,5980
Patient 10	Fraktion 5	BH 4	-0,6698	-0,2019	0,9631	-0,6520
Patient 10	Fraktion 5	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 10	Fraktion 5	BH 6	.	0,3233	0,9559	.
Patient 11	Fraktion 2	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 11	Fraktion 2	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 11	Fraktion 2	BH 3	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 11	Fraktion 2	BH 4	0,6131	unter 2	unter 2	0,5503
Patient 11	Fraktion 2	BH 5	.	unter 2	unter 2	.
Patient 11	Fraktion 2	BH 6	0,9388	unter 2	0,9005	unter 2
Patient 11	Fraktion 4	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 11	Fraktion 4	BH 2	.	unter 2	0,895	.
Patient 11	Fraktion 4	BH 3	.	unter 2	unter 2	.
Patient 11	Fraktion 4	BH 4	0,9609	unter 2	unter 2	-0,4812
Patient 11	Fraktion 4	BH 5	0,9461	unter 2	unter 2	0,6609
Patient 11	Fraktion 4	BH 6	0,871	unter 2	0,833	0,6866
Patient 12	Fraktion 1	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 12	Fraktion 1	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 12	Fraktion 1	BH 3	unter 2	-0,0448	unter 2	unter 2
Patient 12	Fraktion 1	BH 4	.	unter 2	0,8546	.
Patient 12	Fraktion 1	BH 5	.	0,7023	-0,6173	.
Patient 12	Fraktion 1	BH 6	-0,9229	0,9408	0,8049	-0,7294
Patient 12	Fraktion 3	BH 2	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 12	Fraktion 3	BH 3	.	-0,8504	unter 2	.
Patient 12	Fraktion 3	BH 4	unter 2	-0,8766	unter 2	unter 2
Patient 12	Fraktion 3	BH 5	unter 2	-0,9509	unter 2	unter 2
Patient 12	Fraktion 3	BH 6	unter 2	-0,4434	unter 2	unter 2
Patient 12	Fraktion 3	BH 7	unter 2	-0,7163	0,9031	0,4490
Patient 12	Fraktion 4	BH 1	0,9576	0,7271	0,9374	0,9777
Patient 12	Fraktion 4	BH 2	-0,6297	unter 2	unter 2	0,9659
Patient 12	Fraktion 4	BH 3	0,827	unter 2	0,7791	0,9564
Patient 12	Fraktion 4	BH 5	.	-0,6072	0,9424	.
Patient 12	Fraktion 4	BH 6	0,8173	unter 2	unter 2	0,8360
Patient 12	Fraktion 5	BH 1	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 12	Fraktion 5	BH 2	.	unter 2	unter 2	.
Patient 12	Fraktion 5	BH 3	.	unter 2	unter 2	.
Patient 12	Fraktion 5	BH 4	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 12	Fraktion 5	BH 5	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2
Patient 12	Fraktion 5	BH 6	unter 2	unter 2	unter 2	unter 2

PCCs nach Fraktionen

		PCC US (CC) / CBCT	PCC US (AP) / Catalyst	PCC US (CC) / Catalyst	PCC CBCT / Catalyst
Patient 1	Fraktion 2	0,6429	0,5957	-0,5274	-0,3879
Patient 1	Fraktion 3	0,3322	0,4935	-0,4305	0,0348
Patient 1	Fraktion 4	-0,1122	0,5667	0,0011	-0,1701
Patient 1	Fraktion 5	0,4972	0,7158	0,6774	0,2315
Patient 2	Fraktion 1	0,6340	0,5544	0,6495	0,4041
Patient 2	Fraktion 2	0,6255	0,6276	0,5828	0,5048
Patient 2	Fraktion 3	0,6178	0,6131	0,4653	0,7193
Patient 2	Fraktion 5	0,6419	0,7764	0,7231	0,7213

Patient 3	Fraktion 2	0,8523	0,9081	0,8011	0,8257
Patient 3	Fraktion 3	-0,0484	0,8244	-0,2171	0,9198
Patient 3	Fraktion 4	0,7422	0,8321	0,8866	0,7975
Patient 3	Fraktion 5	0,8092	0,7184	0,5999	0,6282
Patient 3	Fraktion 6	0,8516	0,8339	0,8224	0,9365
Patient 3	Fraktion 7	0,5710	0,7218	0,4726	0,7738
Patient 3	Fraktion 8	0,4316	0,3836	0,1953	0,6522
Patient 3	Fraktion 9	0,4821	0,8310	0,6829	0,8242
Patient 3	Fraktion 10	0,9153	0,8928	0,8564	0,8395
Patient 3	Fraktion 12	0,8622	0,7622	0,8881	0,8208
Patient 4	Fraktion 1	0,3658	0,9138	0,0023	-0,0955
Patient 4	Fraktion 2	0,5439	0,8196	-0,0439	-0,1757
Patient 4	Fraktion 3	-0,3752	0,8059	-0,0590	-0,0699
Patient 4	Fraktion 4	0,4025	0,8069	-0,1808	-0,1108
Patient 4	Fraktion 5	0,8161	0,7171	-0,4071	-0,4810
Patient 4	Fraktion 6	0,7285	0,6071	-0,3982	-0,6014
Patient 4	Fraktion 7	0,9481	0,5733	0,5774	0,5259
Patient 4	Fraktion 8	0,7941	0,5225	0,3336	0,0769
Patient 4	Fraktion 9	0,8721	0,5851	0,0784	-0,0489
Patient 4	Fraktion 10	0,9405	0,6091	-0,2573	-0,3207
Patient 5	Fraktion 3	0,8753	0,8123	0,8725	0,8140
Patient 5	Fraktion 4	0,8883	0,9049	0,9388	0,7675
Patient 5	Fraktion 5	-0,6246	0,6937	-0,5416	0,7940
Patient 6	Fraktion 2	0,3856	0,7435	0,6233	0,4311
Patient 6	Fraktion 8	0,6112	0,6752	0,8486	0,3186
Patient 7	Fraktion 1	-0,4475	0,5028	0,6416	-0,5197
Patient 7	Fraktion 2	0,4114	0,7175	-0,0118	-0,5101
Patient 7	Fraktion 3	0,0625	0,6036	0,5739	0,3519
Patient 7	Fraktion 4	0,2382	0,8693	0,6210	0,0040
Patient 7	Fraktion 5	-0,0045	0,8694	0,8086	-0,1657
Patient 8	Fraktion 1	0,6031	0,1518	0,1284	0,1811
Patient 8	Fraktion 2	0,5394	0,4981	0,5389	0,2975
Patient 8	Fraktion 3	0,4078	-0,1032	0,0858	0,4266
Patient 8	Fraktion 4	0,0115	-0,0606	-0,0870	0,0586
Patient 8	Fraktion 5	0,6956	-0,2826	-0,5424	-0,4284
Patient 9	Fraktion 2	0,5292	-0,7626	0,6757	0,8582
Patient 9	Fraktion 4	0,8002	-0,8801	0,8947	0,7766
Patient 10	Fraktion 2	0,8274	0,4236	0,9554	0,8845
Patient 10	Fraktion 4	0,4110	-0,4767	0,8749	0,3330
Patient 10	Fraktion 5	0,4163	-0,0079	0,9228	0,3958
Patient 11	Fraktion 2	0,7697	-0,2165	0,6085	0,5588
Patient 11	Fraktion 4	0,9001	-0,3116	0,5651	0,2014
Patient 12	Fraktion 1	-0,2832	0,3184	0,1338	-0,5477
Patient 12	Fraktion 3	0,1947	-0,6835	0,6236	0,2676
Patient 12	Fraktion 4	0,7257	0,2946	0,7128	0,9276
Patient 12	Fraktion 5	0,8630	0,5194	0,8124	0,7890

PCCs nach Patienten

	PCC US (CC) / CBCT	PCC US (AP) / Catalyst	PCC US (CC) / Catalyst	PCC CBCT / Catalyst
Patient 1	0,2488	0,5371	-0,1405	-0,1463
Patient 2	0,5880	0,5757	0,5884	0,5768
Patient 3	0,5543	0,7149	0,4456	0,7944
Patient 4	0,8196	0,6944	-0,0065	-0,0904
Patient 5	0,3095	0,7828	0,4243	0,7909
Patient 6	0,4659	0,7061	0,7072	0,3879
Patient 7	0,0280	0,6787	0,6035	-0,2182
Patient 8	0,3141	0,0425	-0,0186	0,0666
Patient 19	0,6045	-0,7754	0,7111	0,8183
Patient 10	0,6194	0,1268	0,9177	0,6641
Patient 11	0,8506	-0,2768	0,5761	0,3167
Patient 12	0,5503	-0,1487	0,6153	0,5800

11 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Streb, Lara Solveigh
Geburtsdatum: 09.07.1993
Geburtsort: Breisach am Rhein
Familienstand: ledig
Vater: Dr. med. Dipl. Psych. Peter Streb
Mutter: Sabine Schillinger

SCHULISCHER WERDEGANG

2005 – 2012 Droste-Hülshoff-Gymnasium Freiburg
06/2012 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2013/14 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
10.09.2015 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
11.04.2019 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
05/2019 – 04/2020 Praktisches Jahr
18.06.2020 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

BERUFLICHER WERDEGANG

09/2020 – 06/2022 Assistenzärztin, Chirurgie, Kantonsspital Baselland, Liestal
07/2022 – 06/2023 Auslandsaufenthalt und Fertigstellung der Dissertation

12 DANKSAGUNG

Meine aufrichtige Dankbarkeit und Anerkennung möchte ich allen aussprechen, die mich während meiner Arbeit an dieser Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich Frau PD Dr. Judit Boda-Heggemann für das Überlassen des Themas und ihre jahrelange, unermüdliche Unterstützung und Geduld diese Arbeit zu betreuen.

Ebenso danke ich Frau Dr. Lena Kästner, welche mir immer mit Rat und Tat zu Seite stand für die zusätzliche Betreuung, Durchsicht der Arbeit und die geleistete Vorarbeit und Einführung in die Auswertung der CBCT- und US-Daten.

Ich möchte auch Dr. Florian Stieler, Dr. Dwi Sihono und Dr. Manuel Blessing danken, die mich durch ihr wertvolles physikalisches und technisches Know-how bei der Datenerhebung und -verarbeitung unterstützt haben.

Auch danke ich allen MTRAs der Klinik für Strahlentherapie am UMM für ihre technische Unterstützung an den Linearbeschleunigern, sowie dem Catalyst- und Ultraschallsystem.

Ein herzlicher Dank gilt auch Dr. Svetlana Hetjens für die statistische Beratung.

Zudem danke ich meiner Familie und meinen Freunde, die mich unterstützt und immer wieder ermutigt haben. Besonders danken möchte ich meinem Freund Andreas Wollkopf für die anhaltende Unterstützung und das Korrekturlesen.