

Aus dem Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum des Universitätsklinikums Heidelberg

(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. Jürgen Debus)

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie

(Wissenschaftlich-medizinischer Leiter: Prof. Dr. Dr. Jürgen Debus)

Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum

## **Klinische Implementierung eines Oberflächendetektionssystems an der Gantry eines Schwerionentherapiezentrum**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum.)

an der

Medizinischen Fakultät Heidelberg

der

Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von

*Abdallah Ibraheem Mohammad Qubala*

aus

*Nablus, Palästina*

2024



**Dekan: Herr Prof. Dr. Michael Boutros**

**Doktorvater: Herr Prof. Dr. Oliver Jäkel**





Meinen lieben Eltern

أهلي الأعزاء على قلبي



# Inhalt

Abkürzungsverzeichnis .....	9
Abbildungsverzeichnis .....	11
I. Einleitung.....	13
A. Patientenbehandlungsablauf in der Strahlentherapie.....	13
B. Partikeltherapie am HIT .....	14
C. Bildgebung.....	17
D. Bestrahlungsplanung.....	21
E. Interfraktionelle und intrafraktionelle Unsicherheiten .....	22
F. Positionsverifikation.....	24
G. Atemgesteuerte Bestrahlung.....	25
H. Verfahren zur Erfassung der Atmung.....	29
I. SGRT-Prinzip .....	30
J. Implementierungsprozess der SGRT in die klinische Praxis.....	33
K. Zielsetzung und Fragestellungen .....	34
II. Publikation 1: Optimizing the Patient Positioning Workflow of Patients with Pelvis, Limb, and Chest/Spine Tumors at an Ion-Beam Gantry based on Optical Surface Guidance .....	37
III. Publikation 2: Comparative evaluation of a surface-based respiratory monitoring system against a pressure sensor for 4DCT image reconstruction in phantoms.....	51
IV. Publikation 3: Characteristics of breathing-adapted gating using surface guidance for use in particle therapy: A phantom-based end-to-end test from CT simulation to dose delivery .....	67
V. Diskussion .....	87
VI. Zusammenfassung .....	97
VII. Literaturverzeichnis der Einleitung .....	101
VIII. Eigenanteil an Datenerhebung und -auswertung und eigene Veröffentlichungen.....	107
Anhang A.....	113
Anhang B.....	119
Danksagung .....	123
Eidesstattliche Versicherung .....	125



## Abkürzungsverzeichnis

ALARA	As Low As Reasonably Achievable
AP	Anterior-Posterior
BPL-CT	Bestrahlungsplanung-Computertomografie
CBCT	Cone Beam Computed Tomography
CT	Computertomografie
CTV	Clinical Target Volume
DEBH	Deep Expiration Breath Hold
DIBH	Deep Inspiration Breath Hold
DRR	Digital Rekonstruierte Radiogramme
DVH	Dose Volume Histogramm
E	Energie
E <sub>max</sub>	Maximale Energie
E <sub>min</sub>	Minimale Energie
F	Fokus
GTV	Gross Target Volume
HU	Hounsfield Unit
I	Intensität
IC	Ionization Chamber
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT	Image-Guided Radiotherapy
IS	Inferior-Superior
ITV	Internal Target Volume
keV	Kilo Elektron Volt
kV	Kilo Volt

LET	Linearer Energietransfer
MRT	Magnetresonanztomografie
MWPC	Multi-Wire Proportional Chamber
PTV	Planning Target Volume
QS	Qualitätssicherung
RBW	Relative Biologische Wirksamkeit
SGRT	Surface-Guided Radiotherapy
SOBP	Spread Out Bragg-Peak
TPS	Treatment Planning System
2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
3DCT	Dreidimensionale Computertomografie
4DCT	Vierdimensionale Computertomografie
6DOF	Six Degrees of Freedom

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Darstellung der klassischen klinischen Phasen des Patientenbehandlungsablaufs in der Strahlentherapie. Die in grün, orange und violett markierten Rechtecke sind die drei Phasen, die in dieser Arbeit untersucht werden. Mit freundlicher Genehmigung (Schlegel et al. 2018, S. 399-404)..... 14*
- Abbildung 2: Überblick über die verschiedenen Therapieplätze am HIT. A präsentiert einer der Horizontalplätze ohne Computertomograph (CT), A1 den Bestrahlungskopf (die so genannte Nozzle), A2 die 2D-Röntgenanlage und A3 den Patiententischroboter. B präsentiert den anderen Horizontalraum mit dem CT, B1 zeigt den CT und B2 eine der Immobilisierungshilfen (Kniekissen). C veranschaulicht den Gantry-Raum, C1 die Nozzle und C2 den Klappboden, der sich in zwei Hälften öffnen lässt und die 2D-Röntgenanlage enthält. .... 15*
- Abbildung 3: Darstellung der biologisch effektiven Tiefendosis für Photonen (rot), der möglichen Region eines Tumors und des durch Überlagerung von Bragg-Peaks erreichten SOBP-Bereichs (Spread Out Bragg-peak) für Protonen (gelb) und Kohlenstoff-Ionen (grün) in Wasser. Diese ausgeprägte Tiefendosisverteilung im SOBP bewirkt eine beträchtliche Dosisverringerung in umliegendem gesundem Gewebe, sowohl vor als auch hinter dem Tumor im Vergleich zur Photonenstrahlung. Mit freundlicher Genehmigung (Schlegel et al. 2018, S. 549). ..... 16*
- Abbildung 4: Die Raster-Scan-Technik basiert auf dem Prinzip, bei dem die Positionen des Strahls in jeder Iso-Energieschicht mithilfe von zwei Scannermagneten (magnetic deflection) gelenkt und geführt werden. Innerhalb jeder Schicht wird der Strahl durch Mehrdraht-Ortsmesskammern (Multi-Wire Proportional Chambers, MWPCs) überwacht und an seiner aktuellen Position gehalten, bis die gewünschte Fluenz, die von den Monitorkammern (Ionization Chambers, ICs) kontrolliert wird, erreicht ist. Die erforderlichen Parameter für die Strahlanpassung umfassen die Energie (E), den Fokus (F) und die Intensität (I). Mit freundlicher Genehmigung (Heeg et al. 2004). ..... 17*
- Abbildung 5: Veranschaulichung von Bewegungsartefakten in einer axialen Schicht eines dynamischen CT-Scans (mittleres Bild) im Vergleich zu einem statischen CT-Scan (linkes Bild) und einem 4DCT (rechtes Bild). Es ist zu erwarten, dass die Bewegungsartefakte im mittleren Bild minimiert werden, wenn ein 4DCT-Bild generiert wird, das einen kleineren Kontrast als das statische 3DCT aufweist..... 18*
- Abbildung 6: Übersicht über die Generierung von Atemphasen-"Bins" aus 4DCT-Daten basierend auf dem an der Hautoberfläche erfassten Atemsignal. A präsentiert 100% Expiration, B 50% Inspiration, C 100% Inspiration und D 50% Expiration. .... 19*
- Abbildung 7: (A) Schematische Darstellung der verschiedenen Zielvolumina mit den entsprechenden Sicherheitssäumen im ICRU-Bericht 29: Zielvolumen, Behandlungsvolumen und bestrahltes Volumen. (B) Definierte Volumina im ICRU-Bericht 50: GTV = Gross Target Volume (makroskopisches Zielvolumen), CTV = Clinical Target Volume (klinisches Zielvolumen), PTV = Planning Target Volume (Planungszielvolumen), behandeltes Volumen und bestrahltes Volumen. (C) Definierte Volumina im ICRU-Bericht 62: GTV, CTV, ITV = Internal Target Volume (internes Zielvolumen), PTV, behandeltes Volumen und bestrahltes Volumen. ICRU steht für International Commission on Radiation Units and Measurements. Modifiziert von (Purdy 2004). ..... 21*
- Abbildung 8: Darstellung von inter- und intrafraktionellen Variationen in der Patientengeometrie während des Behandlungsverlaufs. Die X-Achse repräsentiert die Behandlungsfraction. Die Y-Achse zeigt die Tumorposition und -veränderung im weitesten Sinne, einschließlich Formveränderungen. Modifiziert von (Jiang 2006). ..... 23*

- Abbildung 9: Registrierungsprozess bei der Patientenpositionsverifikation zwischen der oberen, aktuellen Lage (A) und der unteren Referenzlage (B). Die linke Seite zeigt die Anterior-Posterior-Röntgenbilder (AP) und die rechte Seite die Left-Right-Bilder (LR). Dargestellt ist ein Thorax-Phantom mit einer Ionisationskammer zur Messung von Dosispunkten. Bei B ist das im TPS konturierte ITV auch farblich in Cyan visualisiert..... 24
- Abbildung 10: Vergleich der Schwärzung von EBT3- Filmen nach Bestrahlung in drei Betriebsmodi: statische Bestrahlung (A), Bestrahlung eines bewegten Films ohne Gating inklusive Interplay Effect (B) und mit Gating ohne Interplay Effect (C). AP steht für die Anterior-Posterior-Ebene und IS für die Inferior-Superior-Ebene..... 26
- Abbildung 11: Schematische Darstellung einer Strahlentherapie mit der Atemsteuerung. Zu sehen ist die Atemkurve in blau und die verschiedenen Atemphasen (Inspiration und Expiration). Bestrahlt wird nur in dem vom Planungsteam vordefinierten Gating-Fenster. .... 27
- Abbildung 12: Die Dosisverteilung in einem Bestrahlungsplan für die Behandlung eines Leberzellkarzinoms wurde in einer zufälligen Atemphase (oben links, BPL-CT) und in einer spezifischen Atemphase (unten links, 40% Inhalation) verglichen. Das DVH und die statistische Dosisanalyse sind ebenfalls dargestellt. Im DVH ist die an dem ITV angepasste Dosisapplikation zu erkennen, falls die Gating-Technik angewendet wird (siehe lila Farbe). ..... 28
- Abbildung 13: Funktionsprinzip eines SGRT-Systems bestehend aus zwei Kameras. B ist der bekannte Baseline-Abstand zwischen beiden Kamerasensoren. U ist der Ursprung für jeden Sensor. L ist der Abstand zwischen den beiden abgebildeten Punkten  $p_1$  und  $p_2$  eines auf der Hautoberfläche betrachteten Punktes P. Die dargestellte Oberfläche präsentiert eine Patientin, die mit dem pseudozufälligen Fleckenlichtmuster belichtet wurde. .... 31
- Abbildung 14: (A) Gantry-Raum inklusive der drei auf der spinnennetzartigen Halterung installierten SGRT-Systeme und der einzelnen Komponenten eines SGRT-Kamerasystems. (B, C) Rekonstruierte Hautoberfläche einer Patientin bestehend aus einem Punkte-Netz und Dreiecken, (D) eingezeichnete ROI auf einem Becken in weiß und (E-J) resultierende Oberfläche eines Oberkörpers aus drei SGRT-Systemen. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Vision RT..... 32



# I. Einleitung

Das Hauptziel der Strahlentherapie ist es, die verschriebene Strahlungs-dosis so genau wie möglich im tumortragenden Gewebe zu applizieren und gleichzeitig das Normalgewebe weitestgehend zu schonen (Jäkel 2009). Das Erreichen dieses Ziels stellt aber große Herausforderungen dar, die sich im aktuellen Stand der Technik mit diversen Verfahren (z. B. bildgebenden Verfahren, Immobilisierungstechniken oder Dosiskonzepten) nur mit Limitationen überwinden lassen (Pakela et al. 2022).

Außerdem gewinnt dieses Ziel an Bedeutung, wenn Tumorbehandlungsansätze implementiert werden, die hohe Dosen mit extrem steilen Dosisgradienten verwenden. Im Vergleich zu Photonenstrahlen weisen Ionenstrahlen (z. B. Protonen und Kohlenstoff-Ionen) den Vorteil auf, die gleiche therapeutische Dosis an ein tief gelegenes Ziel abzugeben, wobei eine wesentlich geringere Integraldosis für die Risikoorgane aufgrund des Bragg-Peaks deponiert wird. Zudem erfolgt dies bei gesteigerter biologischer Wirksamkeit im Zielvolumen (Eichkorn et al. 2021). Zusammenfassend ist es in der Präzisionsstrahlentherapie essentiell, nicht nur das Zielvolumen akkurat zu treffen, sondern auch die Bewegungen des Zielvolumens und der Risikoorgane während der Behandlung zu überwachen. Dies ist das Ziel der bildgeführten Strahlentherapie, mit der eine präzise und effektive Behandlung erreicht werden kann.

Die vorliegende Arbeit befasst sich nur mit den Verfahren und klinischen Strategien der Hautoberflächendetektion der Patientinnen/en in der Partikeltherapie. Dabei werden die theoretischen und methodischen Grundlagen von drei publizierten Forschungsarbeiten vorgestellt, die aus der Arbeit hervorgegangen sind.

## A. Patientenbehandlungsablauf in der Strahlentherapie

Abbildung 1 stellt einen Patientenbehandlungsablauf für die Behandlung von Tumorpatientinnen/en in der Strahlentherapie dar, der dem am Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT) ähnlich ist. Nachdem die Patientinnen/en ihre Tumordiagnose erhalten, werden sie durch den klinischen Behandlungsablauf schrittweise behandelt. Für jeden Schritt im Behandlungsablauf steht ein medizinisches, medizinphysikalisches und/oder technisches Team zur Verfügung. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden die folgenden drei Phasen (3D-Bildgebung; Festlegung der Bestrahlungsparameter; Patientenimmobilisierung, -positionierung und Bestrahlung) behandelt, die in den Unterkapiteln C, D und F vorgestellt und erläutert werden.

## B. Partikeltherapie am HIT

Das HIT betreibt drei Behandlungsräume. Zwei Räume liefern den Strahl in fester horizontaler Richtung und der dritte Raum ist ein isozentrischer Gantry-Raum mit einer Länge von 25 m, einem Durchmesser von 13 m und der Fähigkeit, sich um 360° zu drehen. Trotz des erheblichen Gewichts des Gantry-Raums (670 Tonnen) ist eine Genauigkeit von weniger als 1 mm in der Strahlposition erreichbar (Abbildung 2, C). Das HIT ist eine Synchrotron-basierte Einrichtung, die Protonen sowie Kohlenstoff- und Helium-Ionen mit der Rasterscan-Technik für die klinische Anwendung liefert. Am HIT werden verschiedene Tumorindikationen behandelt, wie z. B. Hirn-Rückenmark-, Leber-, Kopf-, Hals-, Hirntumore, Lymphome, Prostatakrebs, Schädelbasis- und Wirbelsäulensarkome (Haberer et al. 2004).

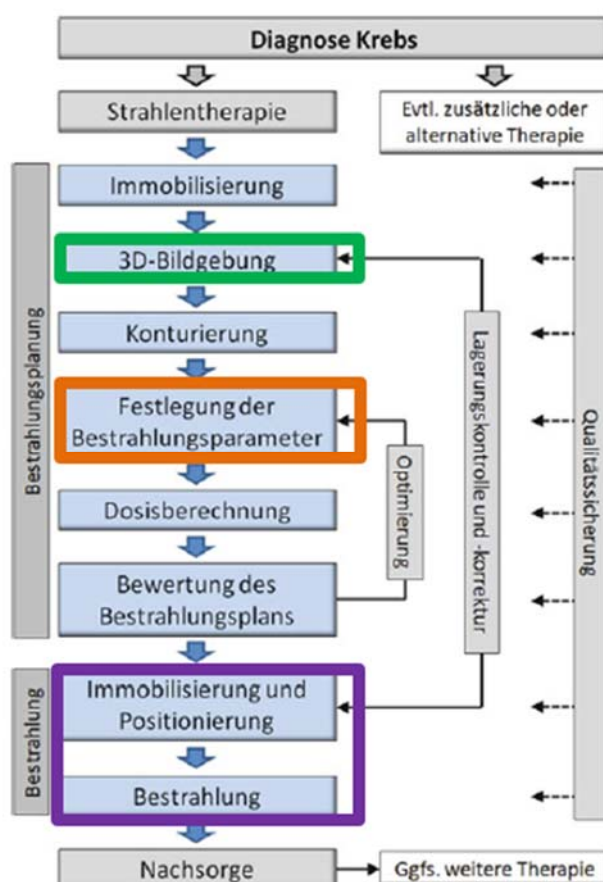


Abbildung 1: Darstellung der klassischen klinischen Phasen des Patientenbehandlungsablaufs in der Strahlentherapie. Die in grün, orange und violett markierten Rechtecke sind die drei Phasen, die in dieser Arbeit untersucht werden. Mit freundlicher Genehmigung (Schlegel et al. 2018, S. 399-404).

Abbildung 3 veranschaulicht nicht nur das physikalische Prinzip der Partikeltherapie, sondern auch den Vorteil gegenüber den Photonen sowie den erforderlichen größeren Sicherheitsaufwand bei der Patientenbestrahlung in Bezug auf den im Unterkapitel E genannten inter- und intrafraktionellen Unsicherheiten. Partikel (z. B. Protonen und Kohlenstoff-Ionen) geben ihre kinetische Energie, die durch einen Beschleunigungsvorgang in einem Ringbeschleuniger erreicht wird, während ihres

Durchgangs graduell an das Tumorgewebe ab, bis ihre maximale endliche Reichweite erreicht und ihre Energie vollständig im Bragg-Peak abgegeben wird. Das umgebende gesunde Gewebe wird beim Prozess besser geschont (Jäkel et al. 2022).

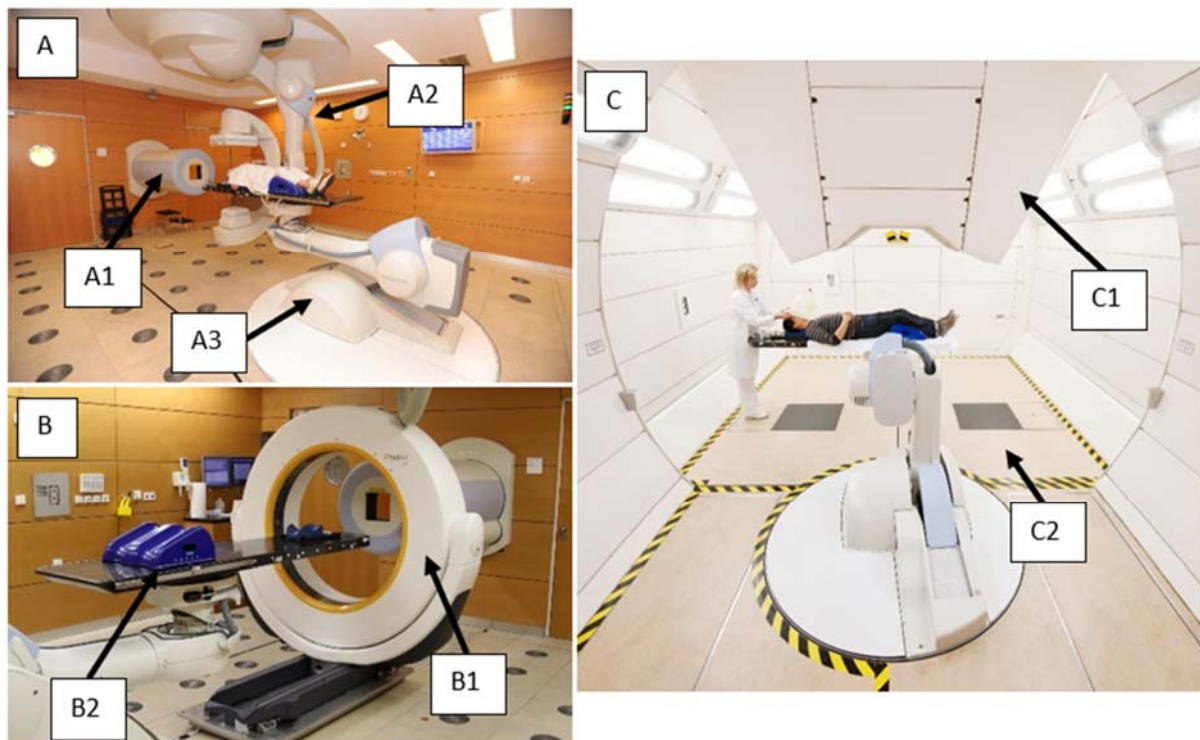


Abbildung 2: Überblick über die verschiedenen Therapieplätze am HIT. A präsentiert einen der Horizontalräume ohne Computertomograph (CT), A1 den Bestrahlungskopf (die so genannte Nozzle), A2 die 2D-Röntgenanlage und A3 den Patiententischroboter. B präsentiert den anderen Horizontalraum mit dem CT, B1 zeigt den CT und B2 eine der Immobilisierungshilfen (Kniekissen). C veranschaulicht den Gantry-Raum, C1 die Nozzle und C2 den Klappboden, der sich in zwei Hälften öffnen lässt und die 2D-Röntgenanlage enthält.

Hauptsächlich geben die Partikel ihre Energie durch unelastische Zusammenstöße mit den Hüllenelektronen ab. Dieser Prozess wird als Stoßbremsvermögen (mittlerer Energieverlust ( $E$ ) pro Wegstrecke ( $x$ )) bezeichnet, der sich mit  $\frac{dE}{dx}$  anhand der Bethe-Formel quantifizieren lässt. Im

Unterschied zu herkömmlicher Photonentherapie dringen Partikelstrahlen tief in den Körper mit geringerer Dosis ein und erreichen strahlenresistentere Tumore mit höchster Präzision, da sie direkt ionisierend wirken.

$$\frac{dE}{dx} = c \cdot Z_P^2 \cdot \frac{Z_T}{A} \cdot \rho \cdot \frac{1}{\beta^2} \cdot \ln \left( \frac{2m_e c^2 \cdot \beta^2 \cdot W_{max}}{I^2 \cdot (1 - \beta^2)} \right) - \beta^2 - \frac{\delta}{2} + C \quad (1)$$

Dabei sind  $c = 0.307075 \text{ MeV cm}^2\text{g}^{-1}$ ,  $Z_P$  die Ladungszahl des Projektils,  $Z_T$  und  $A$  die Ladungs- und Massenzahl des Targetatoms,  $\rho$  die Massendichte des Absorbers,  $\beta$  die Geschwindigkeit des Partikels relativ zur Lichtgeschwindigkeit  $c$ ,  $m_e$  die Elektronenmasse,  $W_{max}$  der maximale Energieübertrag an ein

Elektron,  $I$  die mittlere Ionisierungsenergie des Mediums und  $\delta$  die Dichtekorrektur.  $C$  enthält weitere Korrekturen (Schlegel et al. 2018, S. 548-550).

Die Übertragung dieser Energie auf den bestrahlten Absorber wird auch durch die physikalische Größe des linearen Energietransfers (LET) beschrieben, welcher mit der Einheit  $\text{keV}/\mu\text{m}$  angegeben und in der Bestrahlungsplanung für jedes Volumenelement eines CT-Datensatzes der Patientinnen/en berechnet wird (Jäkel et al. 2022).

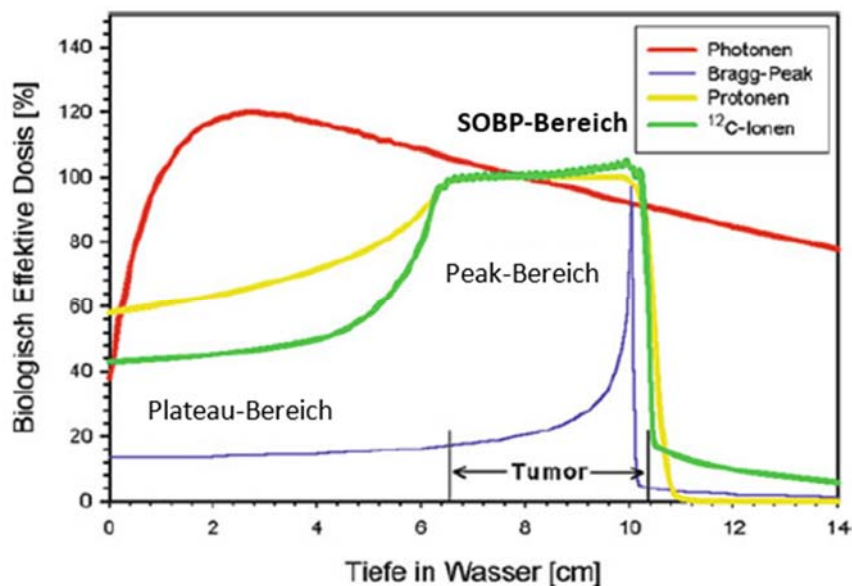


Abbildung 3: Darstellung der biologisch effektiven Tiefendosis für Photonen (rot), der möglichen Region eines Tumors und des durch Überlagerung von Bragg-Peaks erreichten SOBP-Bereichs (Spread Out Bragg-peak) für Protonen (gelb) und Kohlenstoff-Ionen (grün) in Wasser. Diese ausgeprägte Tiefendosisverteilung im SOBP bewirkt eine beträchtliche Dosisverringern in umliegendem gesundem Gewebe, sowohl vor als auch hinter dem Tumor im Vergleich zur Photonenstrahlung. Mit freundlicher Genehmigung (Schlegel et al. 2018, S. 549).

Außerdem werden Partikel als dicht ionisierend charakterisiert, was an der geringeren lateralen Ausbreitung der ionisierenden Sekundärelektronen im Vergleich zu Photonen zu erkennen ist. Dies ist vor allem für die radiobiologische Wirkung im Gewebe relevant. Partikel sind biologisch effektiver als Photonen bei der gleichen absorbierten Dosis (Haberer et al. 2004, Karger et al. 2021).

Bei der Bestrahlungsplanung in der Partikeltherapie kommt daher die relative biologische Wirksamkeit (RBW) als Faktor zum Einsatz, mit der die absorbierte Dosis gewichtet wird. Die RBW hängt von verschiedenen Faktoren ab, z. B. Dosis, Art der Partikel, LET und Zelltyp. Aus diesem Grund variieren die biologischen Modelle für die Bestrahlungsplanung der verschiedenen Partikel (Jäkel et al. 2003, Karger et al. 2021). Um die verschriebene Dosis im Zielvolumen zu applizieren, wird das Zielvolumen in so genannte Iso-Energieschichten unterteilt, die aus benachbarten Scanspots (Voxeln) gleicher radiologischer Tiefe bestehen. Diese werden anhand der Raster-Scan-Technik entsprechend der Eindringtiefe und erforderlichen Energie bzw. Dosis im Bestrahlungsplanungssystem (deutsch für:

Treatment Planning System, TPS) errechnet und bestrahlt. Daraus resultiert eine räumliche und intensitätsmodulierte Dosisverteilung im Zielvolumen (Abbildung 4). Detaillierte physikalische, biologische, technische Grundlagen und Kenntnisse zur Partikeltherapie finden sich in (Jäkel et al. 2022, Karger et al. 2021, Schlegel et al. 2018).

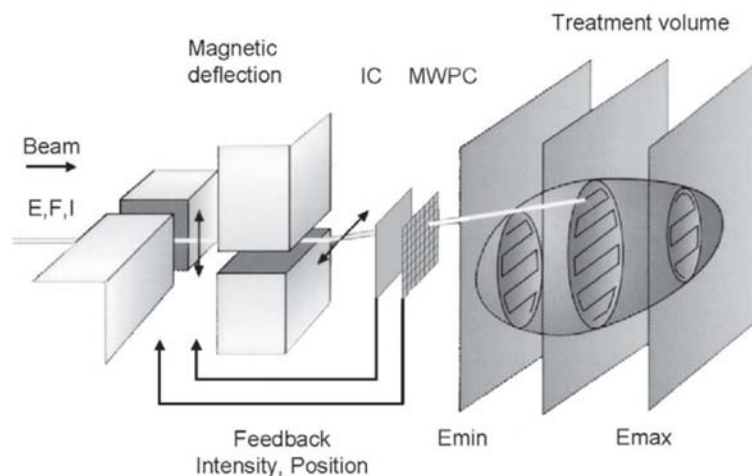


Abbildung 4: Die Rasterstrahl-Technik basiert auf dem Prinzip, bei dem die Positionen des Strahls in jeder Iso-Energieschicht mithilfe von zwei Scannermagneten (magnetic deflection) gelenkt und geführt werden. Innerhalb jeder Schicht wird der Strahl durch Mehrdraht-Ortsmesskammern (Multi-Wire Proportional Chambers, MWPCs) überwacht und an seiner aktuellen Position gehalten, bis die gewünschte Fluenz, die von den Monitorkammern (Ionization Chambers, ICs) kontrolliert wird, erreicht ist. Die erforderlichen Parameter für die Strahlanpassung umfassen die Energie (E), den Fokus (F) und die Intensität (I). Mit freundlicher Genehmigung (Heeg et al. 2004).

## C. Bildgebung

Für die Bestrahlungsplanung am HIT werden dreidimensionale Bestrahlungsplanungscomputertomographien (BPL-CT) in freier Atmung generiert, mit Hilfe derer einerseits die Zielvolumina und Risikoorgane durch das Planungsteam konturiert werden und andererseits die Dosisverteilung basierend auf den Hounsfield-Einheiten (deutsch für: Hounsfield Units, HU) berechnet wird (Alkadhi et al. 2011, S. 26). Diese werden in Reichweiten (bzw. relative Werte für das Stoßbremsvermögen) umgesetzt. Deshalb benötigt jedes TPS in der Partikeltherapie eine Kalibrierkurve (so genannte Hounsfield-Unit Look Up Table; englisch für: Umsetzungstabelle), welche die Kalibrierwerte der unterschiedlichen anatomischen Strukturen für die Bestrahlungsplanung zur Verfügung stellt.

An den CT-Scannern werden so genannte CT-Protokolle und Immobilisierungsvorrichtungen für Kopf, Becken oder Extremitäten verwendet, abhängig von der Indikation, Bestrahlungstechnik und dem Alter. In diesen CT-Protokollen werden bestimmte physikalische Größen definiert, z. B. Röhrensorgung, -strom, Pitchfaktor und Rotationszeit der Röntgenröhre.

Die in den später präsentierten Publikationen verwendeten CT-Parameter werden in den entsprechenden Arbeiten dargestellt. Während der Pitchfaktor und die Rotationszeit im Nachfolgenden erläutert werden (Gleichungen (2)-(5)), spielen die Röhrenspannung und der Röhrenstrom eine wichtige Rolle nicht nur bei der CT-Bildqualität, sondern auch beim abgegebenen Dosisbeitrag. Höhere Röhrenströme bedeuten einen höheren Bildkontrast und rauschärmere Bilder, wobei kleinere Ströme bei geringeren Objektdicken verwendet werden. Die Höhe der Röhrenspannung beeinflusst die Durchdringungsfähigkeit der Photonen und damit auch das Bildrauschen. Deshalb wird die Röhrenspannung abhängig von der bestrahlten Region ausgewählt. Im Allgemeinen gilt jedoch das ALARA-Prinzip<sup>1</sup> bei der Auswahl der Röhrenspannung und des Röhrenstroms in der Diagnostik und Strahlentherapie (Alkadhi et al. 2011, S. 23-29).

Außerdem werden MRT-Bilder als Zusatz zur Konturierung der Zielvolumina und Risikoorgane verwendet, da diese einen besseren Weichteilkontrast als CT-Bilder liefern. Weiterhin werden Kontrastmittel während der Aufnahme der MRT- und CT-Bilder verabreicht, um bestimmte anatomische und funktionelle Strukturen besser zu veranschaulichen und beurteilen zu können.

Eine der größten Herausforderungen in der Strahlentherapie stellt die Bestrahlung von bewegten Tumoren dar, die durch physiologische Prozesse von ihrer Ausgangsposition abweichen können, z. B. durch die Atmung, Peristaltik oder den Herzschlag. Da solche Abweichungen bzw. Unsicherheiten während der Durchführung einer einzigen Bestrahlungssitzung auftreten, werden sie als intrafraktionelle Unsicherheiten deklariert (Li et al. 2022, Rietzel and Bert 2010). Diese Unsicherheiten verursachen Störungen in den CT-Bildern in Form von Partialvolumeneffekten, Bewegungsartefakten (Abbildung 5) oder Datenlücken (Barrett and Keat 2004). Während auf interfraktionelle Veränderungen mittels tagesaktueller Bildgebung reagiert werden kann, müssen intrafraktionelle Unsicherheiten während der Bestrahlungsplanung und Durchführung der Bestrahlung überwacht werden. Inter- und intrafraktionelle Unsicherheiten werden in Unterkapitel E vorgestellt.



Abbildung 5: Veranschaulichung von Bewegungsartefakten in einer axialen Schicht eines dynamischen CT-Scans (mittleres Bild) im Vergleich zu einem statischen CT-Scan (linkes Bild) und einem 4DCT (rechtes Bild). Es ist zu erwarten, dass die Bewegungsartefakte im mittleren Bild minimiert werden, wenn ein 4DCT-Bild generiert wird, das einen kleineren Kontrast als das statische 3DCT aufweist.

<sup>1</sup> ALARA steht für As Low As Reasonably Achievable (englisch für: so niedrig wie vernünftigerweise erreichbar).



Für die Bestrahlungsplanung bewegter Tumore (z. B. in der Lunge oder im Abdomen) werden hierfür in der Regel vierdimensionale Computertomographien (4DCT) angefertigt, anhand derer die Tumortrajektorie im Zielvolumen und geeignete Position für die Tumorbestrahlung bestimmt werden können (Keall 2004). Damit kann ein Bestrahlungsplan an die Tumorbewegung angepasst werden, sodass eine optimale Dosisverteilung im Zielvolumen appliziert wird und die umliegenden Risikoorgane maximal geschont werden.

Für die Erstellung der 4DCT-Bilder wird die 4. Dimension, die Zeit, benötigt, die anhand der Ermittlung der Atemkurve während des CT-Scans aufgenommen wird. Mittels der Atemkurve und damit der Zeit können die einzelnen 3DCT-Projektionen innerhalb einer axialen Schicht für das komplette Volumen entweder phasen- oder amplituden-basiert retrospektiv sortiert bzw. rekonstruiert werden. So entsteht ein 4DCT-Datensatz inklusive aller verfügbaren, anatomischen Informationen (Abbildung 6). Jedoch erfordert die 4DCT-Rekonstruktion die Korrelation zwischen dem Atemsignal und der Tumorbewegung.

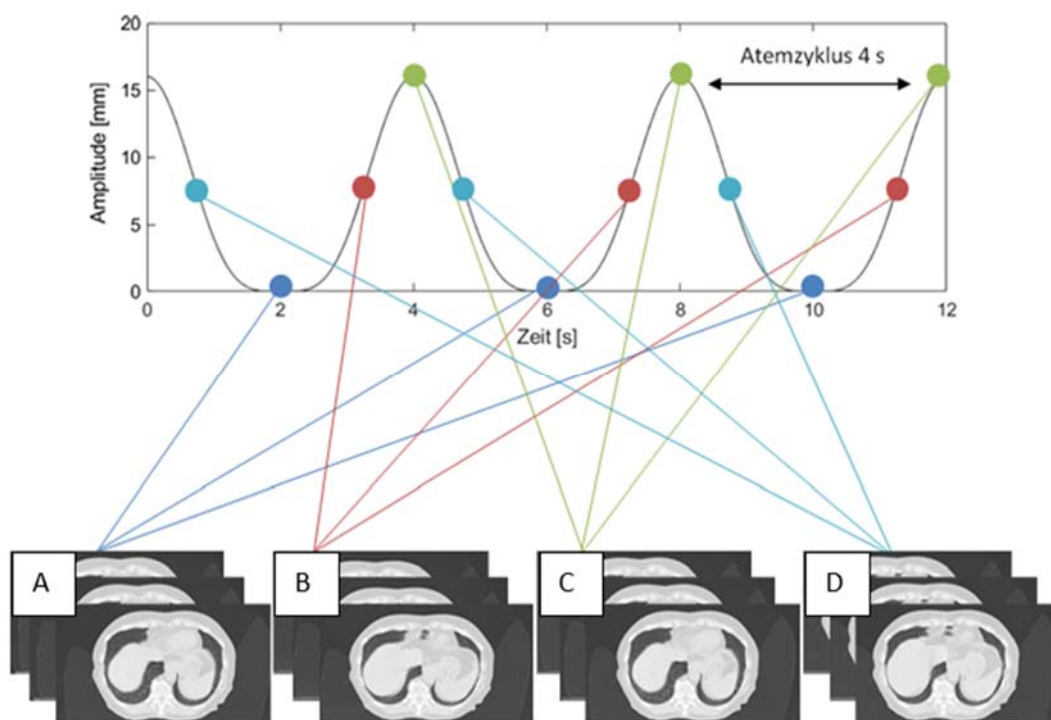


Abbildung 6: Übersicht über die Generierung von Atemphasen-"Bins" aus 4DCT-Daten basierend auf dem an der Hautoberfläche erfassten Atemsignal. A präsentiert 100% Expiration, B 50% Inspiration, C 100% Inspiration und D 50% Expiration.

Aus diesem 4DCT-Datensatz lassen sich verschiedene 3DCT-Datensätze rekonstruieren. Damit ein sinnvolles 4DCT-Bild zustande kommt, müssen folgende technische Punkte berücksichtigt werden (Rietzel et al. 2005, Vásquez Torres 2011, S. 6-16). Die komplette akquirierte Patientenanatomie muss im CT-Scan überabgetastet werden, sodass alle anatomischen Informationen in jeder Atemphase des

Atemzyklus (Inspiration und Expiration) rekonstruiert werden können. Mit anderen Worten heißt das, dass genügend CT-Projektionen innerhalb eines Atemzyklus für jede axiale Schicht vorhanden sein müssen, sodass jede Atemphase die richtigen anatomischen Informationen für die spätere Rekonstruktion liefern kann. Dafür gelten folgende Gleichungen:

$$P = \frac{d}{M \cdot S} \quad (2)$$

$$d = v \cdot T_{Rot} \quad (3)$$

$$v \leq v_{\max} = \frac{M \cdot S}{T_{Zyk}} \quad (4)$$

$$P \leq \frac{T_{Rot}}{T_{Zyk}} \quad (5)$$

Dabei ist P der so genannte Pitchfaktor, der als Akquisitionsparameter bei der Spiral-CT das Verhältnis zwischen dem CT-Tischvorschub pro Röntgenröhrenrotation d zur CT-Kollimation (Anzahl der CT-Detektorzeilen M x Schichtkollimation S) beschreibt. Der Tischvorschub d lässt sich durch die CT-Tischgeschwindigkeit v und Rotationszeit T<sub>Rot</sub> beschreiben. T<sub>Zyk</sub> ist die Dauer eines ganzen Atemzyklus. Weiterhin muss der Pitchfaktor für eine gegebene CT-Rotationszeit entsprechend dem tatsächlichen vollständigen Atemzyklus ausgewählt werden, um eine Unterabtastung der Patientenanatomie zu vermeiden. Übliche Pitchfaktoren liegen zwischen 0.4 und 1.5 in der Diagnostik (Brüning et al. 2008, S. 44). Pitchfaktoren < 1 dienen zur Reduzierung von Rauschen und/oder Bewegungsartefakten, während Werte > 1 zu schnelleren CT-Scans, kleineren Dosisbeiträgen und schlechteren Bildqualitäten führen (Alkadhi et al. 2011, S. 10).

Die in dieser Arbeit generierten CT-Scans wurden an einem spiralen SOMATOM Confidence® CT-Scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die CT-Projektionen wurden phasenbasiert sortiert. In der Regel werden für die Ermittlung von Atemkurven unterschiedliche Atemüberwachungssysteme in der Strahlentherapie verwendet, die in Unterkapitel H vorgestellt werden. Die zeitliche und räumliche Genauigkeit eines 4DCT-Bildes hängt von der Genauigkeit solcher Atemüberwachungssysteme ab.

Eine Möglichkeit auf die Atembewegung zu reagieren, stellt beispielsweise eine Bestrahlung mittels der atemgesteuerten Technik (Gating-Technik) dar. Bei der Gating-Technik (englisch für: getriggerte Bestrahlung) erfolgt die Bestrahlung des Zielvolumens in einem definierten Atemphasenbereich (Gating-Fenster). Hierdurch lässt sich die zu berücksichtigende maximale Bewegungsamplitude unter Bestrahlung reduzieren (Abbildung 11). Detaillierte physikalische, medizinische, technische Grundlagen und Kenntnisse zu bildgebenden Verfahren finden sich hier (Alkadhi et al. 2011, Brüning et al. 2008, Dössel 2016).



## D. Bestrahlungsplanung

Für die Bestrahlungsplanung im HIT werden die im vorherigen Unterkapitel C vorgestellten 3D- und 4DCT-Bilder verwendet. Als TPS wird die RayStation Software (RaySearch Laboratories, Stockholm, Schweden) für die Partikelbestrahlungsplanung benutzt. Bei der Bestrahlungsplanung berechnet das TPS die optimale Dosisverteilung, bei der das Zielvolumen möglichst vollständig abgedeckt wird und die Risikoorgane geschont werden.

Die Bestrahlungsplanung im HIT erfolgt durch die inverse Planungstechnik, bei der das Planungsteam die gewünschten Ionensorten, Dosisbeiträge, klinischen Ziele, physikalischen, biologischen und technischen Einschränkungen (Gantry-, Tischwinkel, Dosisrasterdimensionen, Fokusgröße) angibt, um eine bestimmte Dosisverteilung zu erhalten. Intensitäts- und Voxel-basiert wird die Dosisverteilung anhand der Rechenalgorithmen optimiert. Im HIT werden hauptsächlich zwei Dosiskonzepte angewendet, das PTV- und ITV-Konzept (Abbildung 7). Der PTV-Sicherheitsaum enthält nicht nur interfractionelle, sondern auch intrafractionelle Abweichungen, während der ITV-Saum das CTV inklusive der intrafractionellen Abweichungen umfasst.

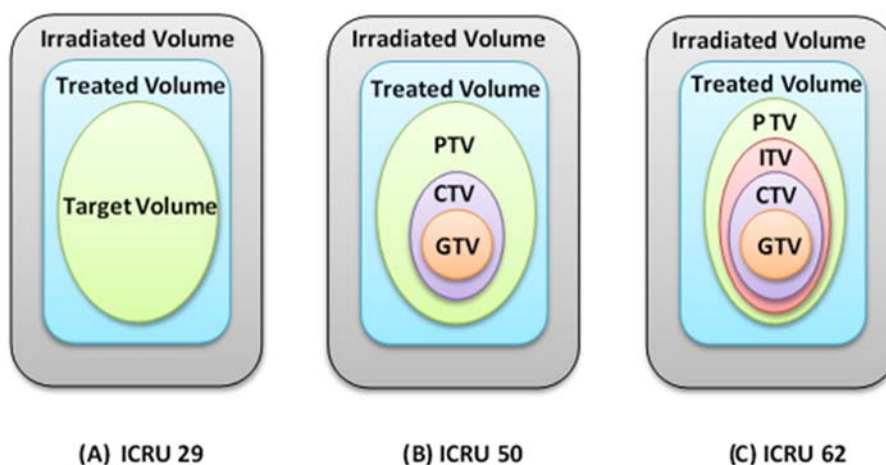


Abbildung 7: (A) Schematische Darstellung der verschiedenen Zielvolumina mit den entsprechenden Sicherheitssäumen im ICRU-Bericht 29: Zielvolumen, Behandlungsvolumen und bestrahltes Volumen. (B) Definierte Volumina im ICRU-Bericht 50: GTV = Gross Target Volume (makroskopisches Zielvolumen), CTV = Clinical Target Volume (klinisches Zielvolumen), PTV = Planning Target Volume (Planungszielvolumen), behandeltes Volumen und bestrahltes Volumen. (C) Definierte Volumina im ICRU-Bericht 62: GTV, CTV, ITV = Internal Target Volume (internes Zielvolumen), PTV, behandeltes Volumen und bestrahltes Volumen. ICRU steht für International Commission on Radiation Units and Measurements. Modifiziert von (Purdy 2004).

Grundsätzlich gelten im HIT verschiedene Sicherheitssäume für das auf dem CTV basierten PTV, 3 mm bei Kopf- und Halstumoren sowie 5-7 mm bei abdominellen Tumoren, wobei 3 und 5 mm für laterale Richtungen und 7 mm für distale Richtungen aufgrund von Reichweiteunsicherheiten verwendet werden. Für das auf dem ITV basierten PTV (z. B. für Lymphome oder Leberkarzinome) gelten 5-7 mm Sicherheitssäume. Diese Variationen in den Sicherheitssäumen hängen von verschiedenen Faktoren

ab, die im nächsten Unterkapitel E erläutert werden. Diese Sicherheitssäume ergeben sich von stochastischen und systematischen Unsicherheiten. Systematische Unsicherheiten treten in der Patientenpositionierung auf, z. B. von dem Tischroboter und der Röntgenanlage, während stochastische Unsicherheiten auf Bewegungen der Patientinnen/en beruhen, z. B. Bewegung in der Immobilisierung (z. B. in der thermoplastischen Maske).

Das ITV ergibt sich aus allen konturierten CTVs der verschiedenen Atemphasen. Hauptsächlich findet das ITV-Konzept Anwendung bei allen mobilen Tumoren, z. B. bei der Leberbestrahlung, da sich die Leber durch die Atmung bewegt. Zur Beurteilung der Planungsqualität und Dosisverteilung werden das Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) und die Dosisstatistik im TPS benutzt, die einen Überblick über die Qualität des Bestrahlungsplans liefern.

## E. Interfraktionelle und intrafraktionelle Unsicherheiten

Grundsätzlich wird zwischen zwei wesentlichen Unsicherheiten in der Strahlentherapie unterschieden, die teilweise in Abbildung 8 präsentiert sind (Keall et al. 2006, Purdy 2004, van Herk 2004):

1. interfraktionelle Abweichungen, die zwischen den einzelnen Fraktionen auftreten, z. B. anatomische Veränderungen in Form von Tumorzunahme und Organfüllung.
2. intrafraktionelle Abweichungen, die während der Bestrahlung auftreten, z. B. in Form von Patientenatmung und Organbewegungen, wobei die Patientenatmung aus beiden Unsicherheiten besteht, da sie zwischen den einzelnen Fraktionen und während einer Fraktion variiert.

Aufgrund der besonderen physikalischen Eigenschaften der Partikeltherapie, die schon in der Einleitung I vorgestellt und ausführlich in Unterkapitel B erläutert wurden, ist die applizierte Partikeldosis empfindlicher für die oben genannten Unsicherheiten im Vergleich zu Photonen, insbesondere zu Reichweiteunsicherheiten und Dichteveränderungen (Mori et al. 2018, Trnkova et al. 2023, Zhang et al. 2023). Für die tägliche Kontrolle und Überprüfung der oben angegebenen Unsicherheiten werden neben den Immobilisierungsvorrichtungen diverse Verfahren in der Partikeltherapie angewendet, wie z. B. planare kV-Röntgenanlagen, Kegelstrahl-Computertomografie (deutsch für: Cone-Beam Computed Tomography, CBCT) und optische Überwachungssysteme (Landry and Hua 2018, Li et al. 2023). Dadurch kann eine Behandlungsanpassung in Form von Patientenumlagerung, atemgesteuerter Bestrahlung und adaptiver Umplanung erfolgen.

Im Vergleich zur Partikeltherapie besitzt die Photonentherapie ein größeres Spektrum an bildgebenden Verfahren, die wiederum mit Limitationen zum Einsatz kommen. Ein state-of-the-art Beispiel ist die Magnetresonanztomographie (MRT), anhand derer ein kontrastreicheres anatomisches

Bild für Weichteilgewebe und online adaptierte Strahlentherapie ermöglicht werden (Pollard et al. 2017). Im Gegensatz zur MRT bedeutet die Röntgenbildgebung jedoch eine zusätzliche Dosisbelastung für die Patientinnen/en (Steiner et al. 2023). Die folgende Arbeit befasst sich mit optischen Überwachungssystemen und deren Anwendungen in der Strahlentherapie als komplementäres Hilfsmittel zur Röntgenstrahlung.

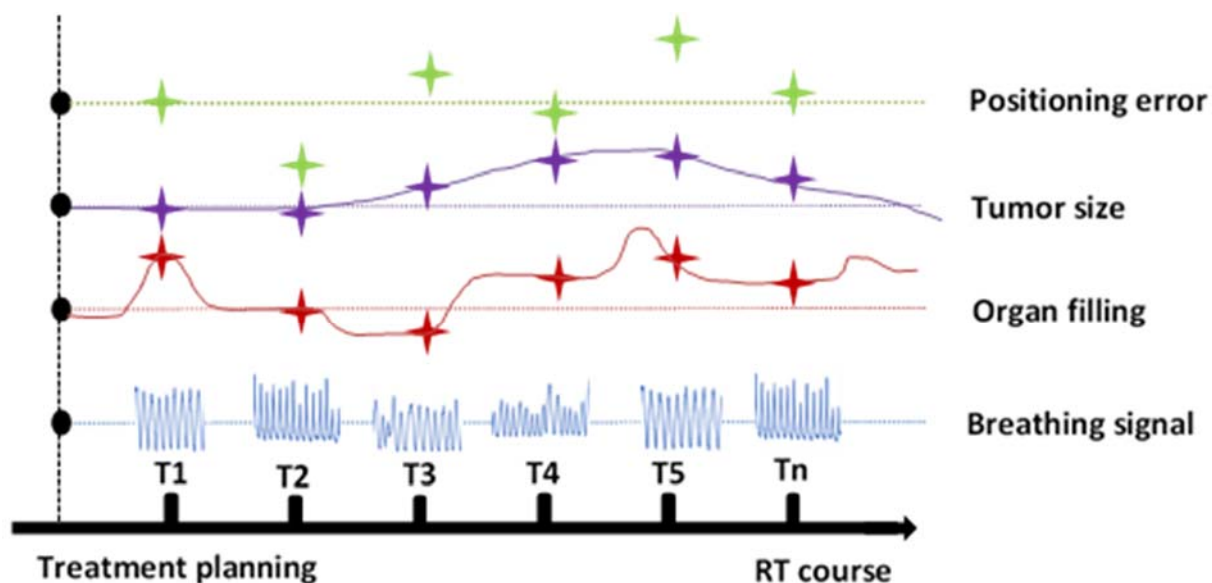


Abbildung 8: Darstellung von inter- und intrafraktionellen Variationen in der Patientengeometrie während des Behandlungsverlaufs. Die X-Achse repräsentiert die Behandlungsfraction. Die Y-Achse zeigt die Tumorposition und -veränderung im weitesten Sinne, einschließlich Formveränderungen. Modifiziert von (Jiang 2006).

Die Überprüfung, rechtzeitige Entdeckung und Behandlung solcher inter- und intrafraktionellen Unsicherheiten in der Partikeltherapie (Abbildung 8) können zur Verbesserung der Therapiewirksamkeit, Erhöhung der Patientensicherheit und zur Gestaltung eines effizienteren klinischen Behandlungsablaufs in der täglichen Praxis führen. Das reicht von der Erfassung der CT-Bilder für die Bestrahlungsplanung bis hin zur Dosisapplikation (Li et al. 2023, Paganetti et al. 2021, Pakela et al. 2022).

Neben den erwähnten technischen Verfahren werden in der Strahlentherapie auch bestimmte Volumina um den Primärtumor herum definiert (Abbildung 7). Diese sind während der Bestrahlungsplanung so zu wählen, dass beide oben genannten Arten von Unsicherheiten berücksichtigt werden. Jedoch führt dieses letztere Konzept zu Diskussionen über die sinnvollen und klinisch vertretbaren Sicherheitssäume der verschiedenen in Abbildung 7 definierten Volumina, die von Klinik zu Klinik variieren und die von der Indikation, Region und Art der Bestrahlungstechnik abhängen (van Herk 2004).

## F. Positionsverifikation

Als nächster wichtiger Schritt im Patientenbehandlungsablauf erfolgt die Patientenpositionierung unter Verwendung der Immobilisierungshilfen und der an den Patientinnen/en angebrachten, permanenten Tattoos, die als Referenz für den ganzen Behandlungskurs dienen. Dabei müssen diese Hautmarkierungen mit den im Behandlungsraum angebrachten festen Lasersystemen in Übereinstimmung gebracht werden. Der Punkt, an dem sich die Laserlinien kreuzen, wird als Isozentrum im Raum bezeichnet. Auf diesen Punkt beziehen sich alle Behandlungskomponenten (z. B. Tischroboter, Röntgenanlage und Strahl).

Im HIT wird die planare kV-Bildgebung (2D kV-Bildgebung) zur täglichen Überprüfung und finalen Ausrichtung der Patientenposition im Vergleich zur Planungslage verwendet. Vom BPL-CT werden so genannte 2D digital rekonstruierte Radiogramme (DRRs) erzeugt, mit denen die aktuelle Patientenlage vor der Bestrahlung verglichen wird (Abbildung 9). Dieser Prozess wird als Registrierung bei der Positionsverifikation in der Strahlentherapie bezeichnet. Dabei wird ein Korrekturvektor mit sechs Freiheitsgraden (deutsch für: Six Degrees Of Freedom, 6DOF) erzeugt und der Behandlungstisch dementsprechend justiert, sodass das Zielvolumen und die Risikoorgane möglichst die Dosisverteilung erhalten, welche für sie geplant wurde.

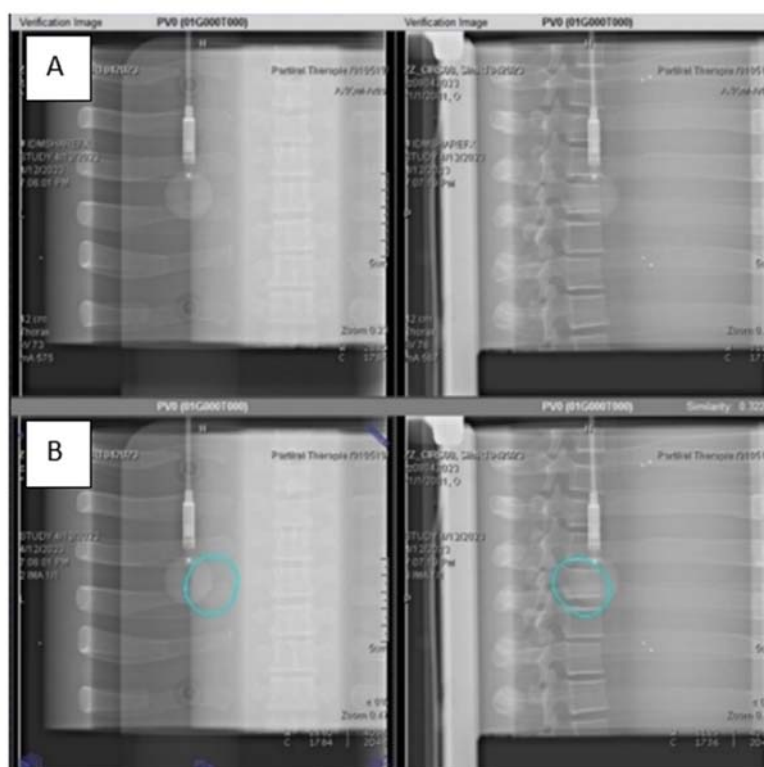


Abbildung 9: Registrierungsprozess bei der Patientenpositionsverifikation zwischen der oberen, aktuellen Lage (A) und der unteren Referenzlage (B). Die linke Seite zeigt die Anterior-Posterior-Röntgenbilder (AP) und die rechte Seite die Left-Right-Bilder (LR). Dargestellt ist ein Thorax-Phantom mit einer Ionisationskammer zur Messung von Dosispunkten. Bei B ist das im TPS konturierte ITV auch farblich in Cyan visualisiert.

Der Vorteil solcher Positionierungsverfahren besteht in der schnelleren Durchführung und einfacheren Bedienung gegenüber den 3DCT-Anlagen (z. B. CBCT), die in der Photonenwelt und den neuen Protonenanlagen integriert und standardisiert werden.

Die im HIT verwendeten 2D-Röntgenbilder haben aber den Nachteil, dass nur knöcherne Abweichungen beurteilt werden können. Tief liegende anatomische Strukturen werden schlechter als oberflächliche Strukturen registriert bzw. differenziert. Außerdem lassen sich anatomische Änderungen in den Weichteilgeweben kaum sichtbar machen. Das ist für Patientinnen/en mit z. B. einem Chondrosarkom des Beckens ungünstig, da das Tumolvolumen mit der Gesäßmuskulatur korreliert. Diese wird in den Röntgenbildern nicht dargestellt. Erfahrungsgemäß ist die Gesäßmuskulatur während dem BPL-CT sehr angespannt und entspannt sich mit der Behandlung um bis zu 10 mm. Ein anderes Beispiel sind Schwellungen nach Operationen am/im Zielvolumen oder von Tag zu Tag variierende Organfüllungen. Daraus können Fehlbestrahlungen folgen. Daher werden die letzteren, interfraktionellen Abweichungen anhand von wöchentlichen Lagekontroll-CT-Scans kontrolliert.

Wie es in Abbildung 2, B zu sehen ist, besteht am HIT nur in einem der Behandlungsräume die Möglichkeit, solche Lagekontroll-CT-Scans durchzuführen. Ergänzend werden die Patientinnen/en an die CT-Scanner der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie des Universitätsklinikums Heidelberg überwiesen.

Es sollte hier erwähnt werden, dass Fehler in diesem vorgestellten Positionierungsablauf zu weiteren Wiederholungen der Positionierung inklusive der Bildgebung führen können, was den Patientinnen/en weitere Dosisbeiträge zuführen kann. Grundsätzlich gilt hier auch das ALARA-Prinzip. Um den Prozess der interfraktionellen Positionsverifikation zu optimieren, wurden 2019 oberflächen-geführte Kamerasysteme zur Oberflächendetektion an der Gantry installiert, die ohne zusätzliche Dosis die Patientenlagerung unterstützen und die Patientenposition während der Bestrahlung verfolgen. In der Strahlentherapie wird dieses Verfahren als Surface-Guided Radiotherapy (SGRT) bezeichnet (englisch für: oberflächen-geführte Strahlentherapie). Das SGRT-Prinzip der am HIT installierten Kamerasysteme wird in Unterkapitel I erklärt.

## G. Atemgesteuerte Bestrahlung

Die Bewegung eines Tumors wird als eine zeitliche Veränderung in Form und Größe der Patientengeometrie definiert. Sie resultiert aus einer Kombination von Translation, Rotation und gegebenenfalls auch Deformation. Eine dieser wesentlichen intrafraktionellen Abweichungen stellt die atembedingte Tumorbewegung dar. Diese intrafraktionelle Bewegung kann im Zusammenhang mit der Raster-Scan-Technik zu unerwünschten Dosisinhomogenitäten, falsch lokalisierten Dosisapplikationen

(Unter- oder Überdosierungen) und Reichweiteänderungen sowohl im Zielvolumen als auch in den Risikoorganen führen. Dieser Effekt, der auch als Motion Interplay Effect (Abbildung 10, B) bezeichnet wird, beeinträchtigt die Präzision, Effektivität der Dosisapplikation, Tumorkontrolle und stellt somit eine Herausforderung in der Partikeltherapie dar (Akino et al. 2019, Boria et al. 2018, Paganetti et al. 2021, Pakela et al. 2022, Rietzel and Bert 2010).

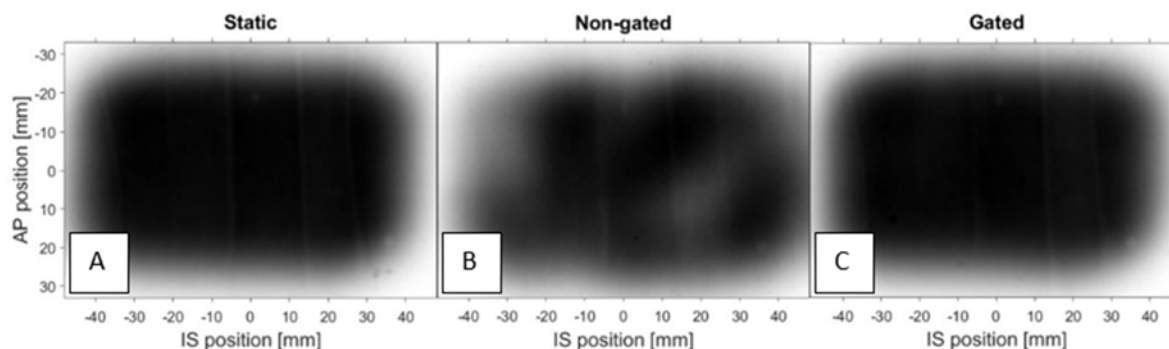


Abbildung 10: Vergleich der Schwärzung von EBT3- Filmen nach Bestrahlung in drei Betriebsmodi: statische Bestrahlung (A), Bestrahlung eines bewegten Films ohne Gating inklusive Interplay Effect (B) und mit Gating ohne Interplay Effect (C). AP steht für die Anterior-Posterior-Ebene und IS für die Inferior-Superior-Ebene.

Der Interplay Effect variiert von einer Ionensorte zur anderen, ist beispielsweise sensitiver bei Kohlenstoff-Ionen als bei Protonen und hängt von unterschiedlichen Faktoren ab, wie der Indikation, Atemamplitude, -periode, Tumorgroße, Bestrahlungstechnik und dem Fraktionierungsschema. Ausführliche Erklärungen zum Interplay Effect finden sich (Bert et al. 2008).

Heutzutage werden in der klinischen Praxis verschiedene passive und aktive Behandlungsansätze eingesetzt, um diese intrafraktionelle Tumorbewegung sowohl bei der Bestrahlungsplanung als auch bei der Dosisapplikation zu berücksichtigen, kontrollieren und/oder manipulieren, sodass eine klinisch akzeptable Dosisapplikation erzielt wird. Aktive Verfahren umfassen (Giraud and Garcia 2010, Li et al. 2022):

1. Bestrahlung des gesamten ITVs.
2. Verwendung von Bauchpressen zur Begrenzung der Tumorbewegung (z. B. bei Leberbehandlungen).
3. Anwendung von Atemanhaltetechniken:
  - Deep Inspiration Breath Hold (englisch für: tief einatmen und den Atem anhalten, DIBH).
  - Deep Expiration Breath Hold (englisch für: tief ausatmen und den Atem anhalten, DEBH).
4. Verwendung von atemangepasster Gating-Bestrahlung in freier Atmung, um die Atembewegung der Patientinnen/en zu verfolgen und das Tumorziel während spezifischer Atemphasen im sogenannten Gating-Fenster zu bestrahlen (Abbildung 11). Für Letzteres wird die 4DCT-Bildgebung benötigt.

Die vorliegende Arbeit befasst sich nur mit der Gating-Technik in freier Atmung. Für diesen Zweck werden unterschiedliche Atemüberwachungssysteme sowohl für die 4DCT-Bildgebung als auch für Gating-Verfahren eingesetzt (Keall et al. 2006), darunter Drucksensoren, Hautkamarasysteme, auf Radiofrequenz basierende Systeme, Ultraschall und Gold-Marker in Kombination mit bildgeführter Strahlentherapie (deutsch für: Image-Guided Radiotherapy, IGRT). Es ist empfehlenswert, dasselbe Atemüberwachungssystem sowohl für die 4DCT-Bildgebung als auch die Gating-Techniken angewendet wird. Dies wird in der zweiten Publikation der vorliegenden Arbeit erläutert.

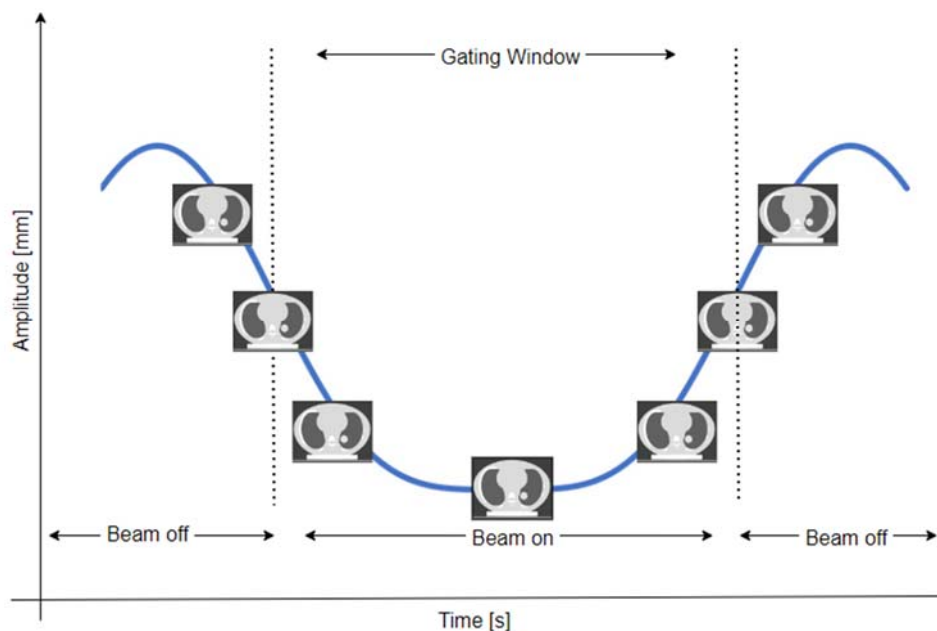


Abbildung 11: Schematische Darstellung einer Strahlentherapie mit der Atemsteuerung. Zu sehen ist die Atemkurve in blau und die verschiedenen Atemphasen (Inspiration und Expiration). Bestrahlt wird nur in dem vom Planungsteam vordefinierten Gating-Fenster.

Anhand der 4DCT-Bildgebung wird entschieden, wo sich das Zielvolumen im Verhältnis zu den Risikoorganen während eines Atemzyklus befindet und ob die Gating-Technik bei den vorliegenden Tumorbewegungen notwendig und/oder klinisch akzeptabel ist. Hierfür werden Toleranzen für die Tumorbewegung festgelegt, die von den umliegenden Risikoorganen und der gewünschten Dosisabdeckung des Zielvolumens abhängen. Im HIT wird eine Toleranz von 10 mm angesetzt, die jedoch je nach Indikation variieren kann. Diese Tumorbewegung kann sich anhand des im TPS konturierten ITV als Amplitude-Zeit-Funktion darstellen lassen, wie sie in Abbildung 11 präsentiert ist. Dieses Konzept setzt voraus, dass die Bestimmung und Beurteilung des ITV präzise erfolgen kann. Dies wiederum erfordert realistische und präzise Atemüberwachungssysteme, die in Unterkapitel H diskutiert werden.

Wenn es aufgrund atembedingter Bewegung notwendig ist, die Gating-Technik für die Bestrahlung einzusetzen, erfolgt die Definition eines Bestrahlungsfensters (Gating-Fensters) mithilfe der 4DCT-



Bildgebung und basierend auf den vorhandenen Atemphasen im TPS. Dies stellt eine erhebliche Herausforderung dar, da eine ungenaue Erfassung der Atembewegungen zu unerwünschter Strahlungseinwirkung auf umgebendes Gewebe führen kann.

Es ist bei der Bestrahlungsplanung der atemgesteuerten Bestrahlung zu beachten, dass Irregularitäten in der Atmung während einer Fraktion oder von Fraktion Dose zu Fraktion auftreten können (Abbildung 8). Solche Irregularitäten in der Amplitude, Periode oder beiden Größen können die Vorteile der Gating-Technik limitieren, sowie die Dosisverteilung im Zielvolumen und in den Risikoorganen beeinflussen. Von daher müssen durch diese Atemvariationen potenziell resultierende Dosisseffekte (z. B. Reichweiteänderungen im Fall von Ionen) durch spezielle Sicherheitssäume in der Planung berücksichtigt werden, die zusätzlich zu den in Unterkapitel E vorgestellten Säumen implementiert werden können (Paganetti et al. 2021).

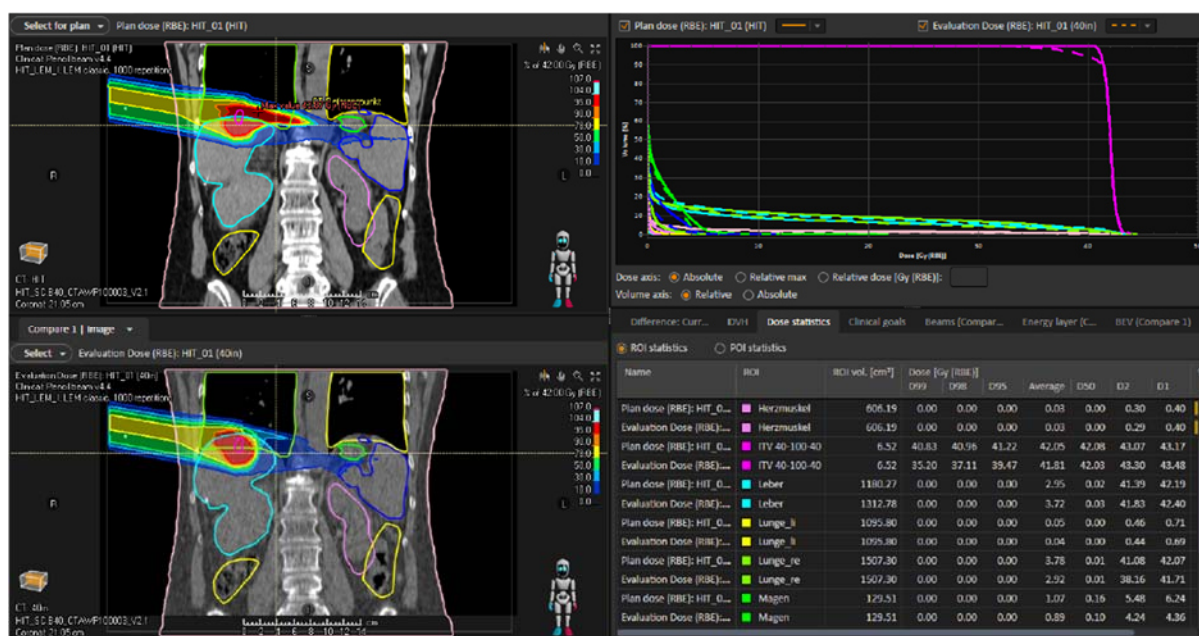


Abbildung 12: Die Dosisverteilung in einem Bestrahlungsplan für die Behandlung eines Leberzellkarzinoms wurde in einer zufälligen Atemphase (oben links, BPL-CT) und in einer spezifischen Atemphase (unten links, 40% Inhalation) verglichen. Das DVH und die statistische Dosisanalyse sind ebenfalls dargestellt. Im DVH ist die an dem ITV angepasste Dosisapplikation zu erkennen, falls die Gating-Technik angewendet wird (siehe lila Farbe).

Abbildung 12 präsentiert einen Vergleich zwischen der Dosisverteilung auf dem BPL-CT in einer zufälligen und unbekanntem Atemphase in freier Atmung mit der Dosisverteilung in einer bestimmten Atemphase des 4DCTs, bei der atembedingte Bewegungen berücksichtigt wurden.

Passive Techniken zum Umgang mit intrafraktionellen Unsicherheiten in der Partikeltherapie werden im Rahmen dieser Arbeit nicht behandelt und können hier eingesehen werden (Li et al. 2022).



## H. Verfahren zur Erfassung der Atmung

In der Strahlentherapie bieten sich verschiedene Möglichkeiten zur Erfassung der Patientenatmung an, wie schon in Unterkapitel G erwähnt wurde. Die am häufigsten benutzte Methode ist die Erfassung der Atemvariationen an der Patientenhautoberfläche (dem Abdomen oder der Brust), die als externe Surrogate für die Bewegungsverfolgung dient. Es gibt zwei Arten von externen Atemüberwachungssystemen zur Verfolgung der Patientenbewegung:

1. Anwendung von Bezugspunkten mit künstlichen Markern, die auf dem Bauch der Patientinnen/en platziert und mithilfe von Infrarotkameras erfasst werden, z. B. das Echtzeit-Positionierungssystem (deutsch für: Real-time Position Management, RPM) von Varian (Kalifornien, USA). Weitere Beispiele sind der Drucksensorgurt (Anzai Medical Co., Ltd., Shinagawa, Tokyo) oder SDX Spirometer (Muret, Frankreich). Diese Systeme erfassen die Atembewegung an bestimmten Punkten und erfordern daher eine präzise Platzierung der künstlichen Marker oder benutzten Gegenstände, um eine genaue Beziehung zwischen der Position des Markers und der Tumorbewegung herzustellen. Außerdem können die auf der Patientenhaut platzierten physischen Gegenstände die wasseräquivalente Dicke der Partikel bei der Bestrahlung beeinflussen.
2. Überwachung der Patientenoberfläche durch SGRT-Kamerasysteme, z. B. VisionRT-Systeme (VisionRT Ltd, London, England) und Catalyst™ (C-Rad, Upsalla, Schweden). Diese Methode erfordert keine künstlichen Marker und erfasst Bewegungsdaten über eine größere Oberfläche. Die Körperstelle, in der die Atmung überwacht wird, kann während der Behandlungskontrolle konstant bleiben und der während der Aufnahme der BPL-CT verwendeten Position entsprechen. Darüber hinaus liefern solche Kamerasysteme quantitative Atemänderungen, wodurch die Gating-Schwelle in jeder Behandlungsfraction konsistent auf derselbe spezifische Position eingestellt werden kann.

Diese vorgestellten externen Atemüberwachungssysteme haben die Vorteile gegenüber internen Markern in Kombination mit der IGRT, dass sie nicht-invasiv sind und sich leicht in der klinischen Praxis implementiert lassen. Die Herausforderung dieser Verfahren liegt jedoch bei der anstreben, mittelbar erzielenden Korrelation zwischen der Hautoberflächenbewegung und der Tumorbewegung. Darüber hinaus kann die Atmung während einer Fraction variieren, was sich aber durch Patiententraining minimieren lässt.

Am CT-Scanner der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie des Universitätsklinikums Heidelberg wird das Anzai-System für die Generierung von 4DCT-Bildgebungen benutzt. Das Anzai-System wurde für Vergleichszwecke in der zweiten Publikation dieser Arbeit angewendet. Für die Gating-Technik am HIT wird dasselbe System verwendet. Das Anzai-System basiert auf einem

Drucksensor, der in einer Gurttasche befestigt wird. Der Gurt inklusive des Drucksensors werden an einer Körperstelle fixiert, an der ein sinnvolles und gutes Atemsignal zu erhalten ist. Die Ableitung der Atembewegung erfolgt anhand der zeitlichen Druckänderung.

Ein ansteigender Druck signalisiert eine Inspiration, während ein abnehmender Druck eine Expiration anzeigt. Ein Nachteil dieses Systems besteht darin, dass es keine quantitativen Atemkurven generiert, die die volle Spanne von 0% für maximale Exhalation bis 100% für maximale Inhalation abdecken. Darüber hinaus wird die Qualität der Atemkurve durch den nicht reproduzierbaren Aufnahmeort und die flexible Fixierung des Gurts beeinflusst, was zu Verfälschungen bzw. Variationen in den Atemkurven führen kann. Um solche Nachteile zu vermeiden, wurde 2021 ein Kamerasystem der Firma VisionRT an einem der CT-Scanner installiert. Im nächsten Unterkapitel I werden die Grundlagen der SGRT und der angewendeten SGRT-Systeme vorgestellt.

## I. SGRT-Prinzip

Die in diesem Unterkapitel vorgestellten SGRT-Systeme der Firma VisionRT präsentieren die Basis dieser vorliegenden Arbeit. Es wurden drei SGRT-Systeme an der Gantry und eins an dem in Unterkapitel C erwähnten CT-Scanner installiert. Jedes SGRT-System besteht hauptsächlich aus zwei Bildsensoren und einem Projektor, der ein randomisiertes pseudozufälliges Fleckenlichtmuster im sichtbaren roten Wellenlängenbereich auf die Patientenoberfläche projiziert (Abbildung 13 und Abbildung 14). Anhand dieser SGRT-Systeme können drei Module im HIT betrieben werden: (i) AlignRT für die Patientenpositionierung und -überwachung, (ii) SimRT für die Atemsignalerfassung für die 4DCT-Rekonstruktion und (iii) GateRT für die atemgesteuerte Bestrahlung. Die Anzahl der für jede Funktionalität verwendeten Kamerasysteme unterscheidet sich zwischen den drei Modulen. Beispielsweise wird nur ein System für SimRT benötigt, während bis zu fünf Systemen für AlignRT verwendet werden können.

Das Funktionsprinzip der SGRT-Systeme (ähnlich des menschlichen Sehens) basiert auf der Photogrammetrie und Epipolarometrie mit aktiven, stereoskopischen Kamerasystemen, die die Grundlage für die Triangulation und damit die Umwandlung der 2D-Bildinformationen in 3D-Informationen bilden. Mit der Triangulation kann die Entfernung eines abgebildeten Objekts zu den einzelnen Kamerabildebene durch eine feste Ortszuweisung im 3D-Raum berechnet werden. Für diesen letzteren Zweck muss der abgebildete Punkt  $P$  (z. B. ein Punkt auf der Hautoberfläche eines Menschen) auf mindestens zwei verschiedenen 2D-Bildern eindeutig identifiziert werden, was durch das oben erwähnte pseudozufällige Fleckenlichtmuster geschieht. Danach werden zwei Linien durch die abgebildeten Punkte  $p_1$  in der Bildebene 1 und  $p_2$  in der Bildebene 2 der beiden Kameras gezogen, die vom Ursprung des Koordinatensystems beider Kameras ausgehen. Schneiden sich beide Punkte  $p_1$  und  $p_2$  in dem Punkt  $P$ , erhält  $P$  neben den 2D-Koordinaten  $x$  und  $y$  auch seine Tiefeninformation  $z$ .

Dieser Bildverarbeitungsprozess erfordert die vorherige intrinsische und extrinsische Kamerasystemkalibrierung, während derer die Brennweiten, die Winkel, die Orientierung der Kameras zueinander und zu ihrem eigenen Koordinatensystem, sowie der Abstand zum Isozentrum im Raum eingestellt werden. Außerdem muss der Abstand zwischen beiden Kameras bekannt sein (Abbildung 13).

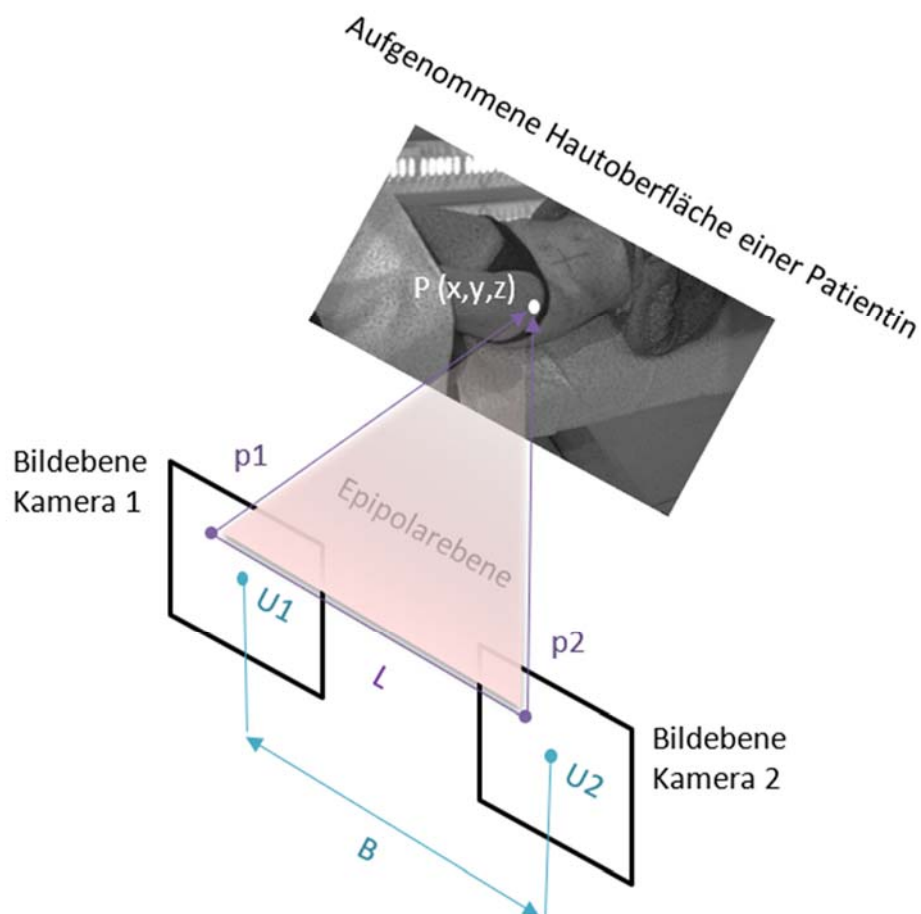


Abbildung 13: Funktionsprinzip eines SGRT-Systems bestehend aus zwei Kameras.  $B$  ist der bekannte Baseline-Abstand zwischen beiden Kamerasensoren.  $U$  ist der Ursprung für jeden Sensor.  $L$  ist der Abstand zwischen den beiden abgebildeten Punkten  $p_1$  und  $p_2$  eines auf der Hautoberfläche betrachteten Punktes  $P$ . Die dargestellte Oberfläche präsentiert eine Patientin, die mit dem pseudozufälligen Fleckenlichtmuster belichtet wurde.

Um die 3D-Hautoberfläche rekonstruieren zu können, wird der vorher vorgestellte Prozess für alle weiteren Punkte der fotografierten Oberfläche wiederholt, bis ausreichend viele Raumkoordinaten erfasst werden. Dann werden alle resultierenden 3D-Punkte miteinander verbunden, sodass ein 3D-Netz aus Dreiecken entsteht. Jede Ecke der vielen entstandenen Dreiecke lässt sich durch  $x$ ,  $y$  und  $z$  im Raum, relativ zum kalibrierten Isozentrum definieren. Anschließend erfolgt die Oberflächenregistrierung, bei der die rekonstruierte 3D-Oberfläche mit der Referenzoberfläche in einem definierten Bereich verglichen wird. Dieser Bereich wird in den VisionRT-Systemen entweder als Region of Interest (englisch für: interessierende Region, ROI) oder Patch (englisch für: Bereich) bezeichnet. Mithilfe dieser Region wird die Registrierungsinformation auf eine bestimmte Region

fokussiert und es werden Rechenzeiten gespart. Während sich die Abweichung in der ROI aus der 6DOF-Registrierung der Referenzlage mit der aktuellen Lage ergibt, wird der Normalvektor beim Patch für die Registrierung berechnet.

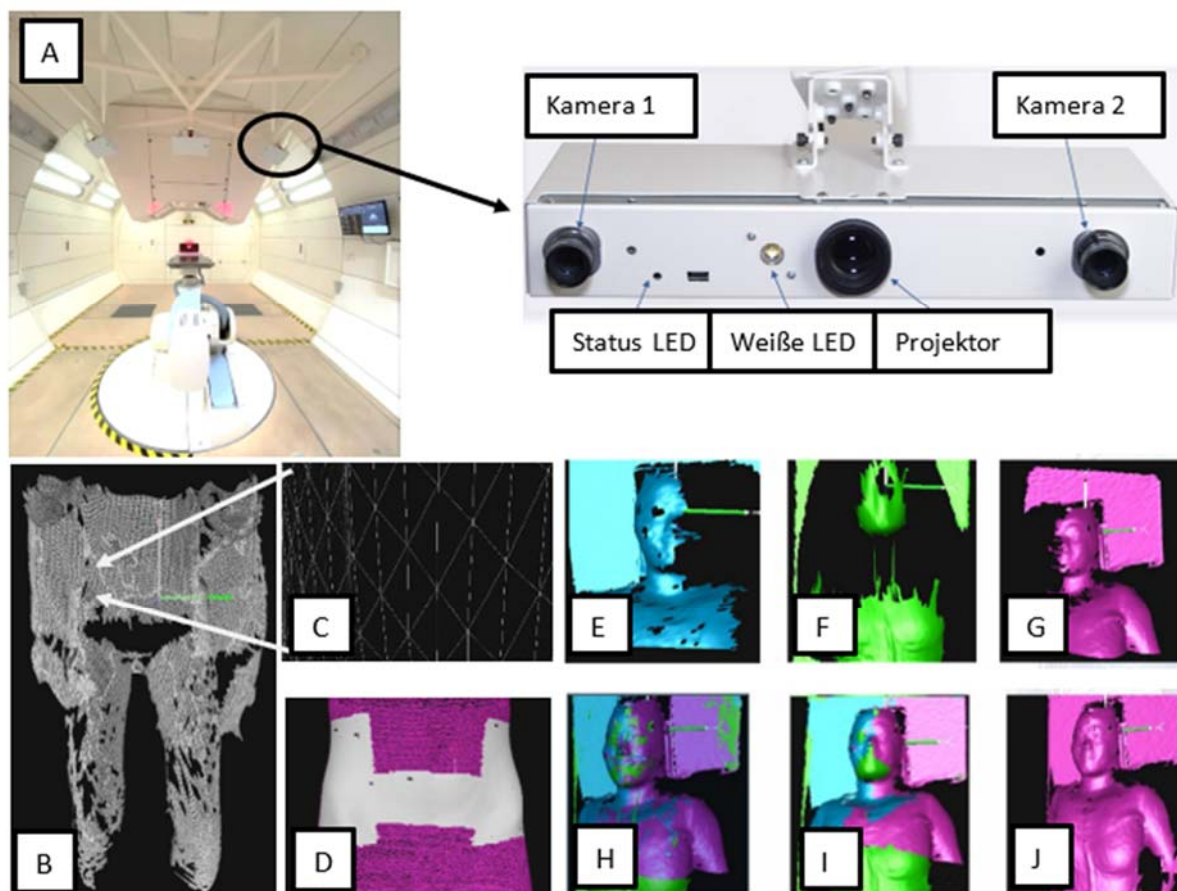


Abbildung 14: (A) Gantry-Raum inklusive der drei auf der spinnennetzartigen Halterung installierten SGRT-Systeme und der einzelnen Komponenten eines SGRT-Kamerasystems. (B, C) Rekonstruierte Hautoberfläche einer Patientin bestehend aus einem Punkte-Netz und Dreiecken, (D) eingezeichnete ROI auf einem Becken in weiß und (E-J) resultierende Oberfläche eines Oberkörpers aus drei SGRT-Systemen. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Vision RT.

Nach dem Registrierungsprozess ergeben sich 6DOF-Echtzeit-Korrekturen in Translationen (lateral, vertikal und longitudinal) und Rotationen (Iso, Roll und Pitch)<sup>2</sup>. Die Registrierung beruht auf dem sogenannten Iterative Closest Point Algorithmus, der auf der Methode der kleinsten Quadrate basiert. Werden mehrere SGRT-Systeme aus verschiedenen Winkeln verwendet, werden mehrere Oberflächen rekonstruiert, die dann zusammen fusioniert werden, sodass eine ausreichende 3D-Hautoberfläche vom Menschen entsteht (Abbildung 14).

In den nächsten Publikationen werden die Funktionen der erwähnten VisionRT-Module (SimRT, AlignRT und GateRT) genauer erklärt. Detaillierte physikalische, optische und technische Grundlagen der Photogrammetrie und Epipolargeometrie mit stereoskopischen Kamerasystemen finden sich in

<sup>2</sup> Iso steht für die isozentrische Rotation um die Vertikalachse, Roll für die Rotation um die Längsachse und Pitch für die Rotation um die Querachse.

(Davies 2012, S. 389-421 und 478-504). Wissenschaftliche, klinische, übergreifende und zusammenfassende SGRT-Arbeiten finden sich hier (Hoisak et al. 2020).

## J. Implementierungsprozess der SGRT in die klinische Praxis

Die Installation neuer Technologien kann zu Änderungen im klinischen Behandlungsablauf führen. Um die technischen und menschlichen Fehlerquellen zu minimieren, müssen vor der klinischen Inbetriebnahme ein gutes Schulungskonzept für das Personal erstellt und der aktuelle Behandlungsablauf angepasst werden. Weiterhin soll die neue Technologie in Anlehnung an das Risiko- und Qualitätsmanagement schrittweise in die klinische Praxis integriert werden. Darüber hinaus sollen Arbeitsanweisungen für die verschiedenen Berufsgruppen (Ärztinnen/e, Physiker/innen und MTRAs<sup>3</sup>) erstellt werden. Anhand von automatisierten Software-Tools können auch die Prozesse der neuen Technologie im Rahmen der Patientenplanfreigabe durch die verschiedenen Berufsgruppen geprüft werden. In der vorliegenden Arbeit wurde das SGRT-Projekt aus medizin-physikalischer und -technischer Sicht in verschiedene Phasen unterteilt:

### **Phase 1: AlignRT für Patientenpositionierung und -überwachung an der Gantry**

1. Lösung für die Installation und Ausrichtung der Kamerasysteme im Behandlungsraum für eine optimale 3D-Datenerfassung ohne Beeinflussung der Kamerasysteme durch Bewegung der sehr großen Gantrymasse von etwa 670 Tonnen.
2. Statische und dynamische Positionierungsgenauigkeitstests, Ermittlung von Systemlimitierungen und -abhängigkeiten anhand von anthropomorphen sowie atembewegten Phantomen.
3. Entwicklung und Implementierung von Qualitätssicherungsmaßnahmen (QS) in Anlehnung an internationale, institutionelle Richtlinien und klinische Applikationen (Al-Hallaq et al. 2022, Freislederer et al. 2022, Willoughby et al. 2012).
4. Patiententestphase anhand einer klinischen Studie ohne Interventionen an Patientinnen/en durch SGRT für die Evaluation des gesamten Behandlungsablaufs vor der klinischen Inbetriebnahme für eine akkurate und sichere Anwendung von SGRT später an Patientinnen/en.
5. Risikoanalyse für den gesamten Behandlungsablauf.
6. Anpassung des Behandlungsablaufs durch die neue Technologie.

---

<sup>3</sup> Medizinisch-Technische Radiologieassistentinnen/en

### **Phase 2: SimRT für die 4DCT-Rekonstruktion am CT-Scanner**

1. Untersuchung der zeitlichen und räumlichen Genauigkeit der Atemsignalerfassung, der Reproduzierbarkeit der erfassten Atemsignale, Ermittlung von Systemlimitierungen und -abhängigkeiten anhand von anthropomorphen sowie atembewegten Phantomen.
2. Untersuchung der 4DCT-Rekonstruktionsgenauigkeit anhand der Tumortrajektorie, dem Tumolvolumen und der tumorform.
3. Entwicklung und Implementierung von QS-Maßnahmen in Anlehnung an oben genannte internationale, institutionelle Richtlinien und klinische Applikationen.
4. Testphase an Probandinnen/en ohne Röntgenstrahlung und Patientinnen/en mit Röntgenstrahlung im Rahmen einer klinischen Studie vor der klinischen Inbetriebnahme für eine akkurate und sichere Anwendung von SGRT später an Patientinnen/en.
5. Anpassung des Behandlungsablaufs durch die neue Technologie.
6. Risikoanalyse für den gesamten Behandlungsablauf.

### **Phase 3: GateRT für die atemgesteuerte Bestrahlung**

1. Technische Kommissionierung der Gating-Schnittstelle zwischen dem SGRT-System und der Bestrahlungsanlage.
2. Untersuchung der zeitlichen und räumlichen Genauigkeit der Atemsignalerfassung, der Reproduzierbarkeit der erfassten Atemsignale, Ermittlung von Systemlimitierungen und -abhängigkeiten anhand von anthropomorphen sowie atembewegten Phantomen.
3. Dosimetrische Verifikation zur Prüfung der Genauigkeit und Zuverlässigkeit der atemgesteuerten Bestrahlung.
4. Anpassung des Behandlungsablaufs durch die neue Technologie.
5. Risikoanalyse für den gesamten Behandlungsablauf.

## **K. Zielsetzung und Fragestellungen**

Basierend auf dem oben beschriebenen Implementierungsprozess befasste sich die vorliegende Arbeit mit der technischen und klinischen Implementierung der oben angegebenen SGRT-Systeme in die klinische Praxis am HIT, um die in Unterkapitel E vorgestellten inter- und intrafraktionellen Unsicherheiten im Behandlungsablauf zu minimieren. Dabei wurde der gesamte Behandlungsablauf von der CT-Aufnahme bis zur atemgesteuerten Bestrahlung untersucht.

Außerdem sollten die folgenden Publikationen als Leitlinien für andere Zentren, Kliniken und Institutionen in der Strahlentherapie dienen, insbesondere für Partikeltherapie.

**Publikation 1:**

Bisherige Studien in der Strahlentherapie zeigen, dass SGRT-Systeme an konventionellen Linearbeschleunigern eine robuste, sichere und reproduzierbare Patientenpositionierung liefern. Solche Studien wurden an Kopf, Brust, Becken, Extremitäten und anderen Entitäten durchgeführt. Im Gegensatz zur Teletherapie gibt es nur sehr wenige Studien zur SGRT in der Partikeltherapie. Das liegt nicht nur an dem speziellen Behandlungsablauf der Partikeltherapie, sondern auch an dem viel komplexeren und größeren Aufbau der Partikelanlagen, sodass solche SGRT-Installationen mit Limitationen und Herausforderungen in den Behandlungsablauf integriert werden können.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie sollten nachfolgende Fragestellungen anhand der in der klinischen Routine gesammelten Patientendaten beantwortet werden:

1. Ist der Patientenbehandlungsablauf mit der SGRT effizienter?
2. Können genauere, robustere und kleinere Lagekorrekturvektoren in Translation und Rotation mit der SGRT erzielt werden?
3. Können die Positionierungs- und Registrierungszeiten mithilfe der SGRT reduziert werden?
4. Kann die Wiederholungsrate der kV-planaren Bildgebung unter Nutzung der SGRT-Systeme gemäß dem ALARA-Prinzip reduziert werden?

**Publikation 2:**

In dieser Publikation wurde das SimRT-System im Vergleich zum momentan in der Therapie verwendeten Anzai-System kommissioniert und evaluiert. Dabei wurden verschiedene reguläre und irreguläre Atemmuster unter Verwendung eines dynamischen Thorax-Phantoms gemäß den internationalen, oben genannten Richtlinien gemessen und ausgewertet. Im Rahmen dieser Publikation sollten nachfolgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Wie hoch sind die räumliche- und zeitliche Genauigkeit des SimRT-Systems im Vergleich zum Anzai-System und zur Simulation?
2. Wie hoch ist die Rekonstruktionsgenauigkeit der Tumortrajektorie in den 4DCT-Bildern?
3. Was ist die Ursache für den Baseline-Drift in den Atemmustern auf der Amplitudenskala während der CT-Bildaufnahme? Hat dieser Drift einen Einfluss auf die Qualität der Atemsignalerfassung?

**Publikation 3:**

In der letzten Publikation wurde eine umfassende Phantom-basierte End-to-End-Prüfung der Gating-Technik an der Ionenstrahl-Gantry präsentiert, die auf der SGRT basiert. Die Experimente wurden mithilfe verschiedener regulärer und irregulärer Atemmuster unter Verwendung eines dynamischen

Thorax-Phantoms gemäß den oben genannten internationalen Richtlinien durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit sollten nachfolgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Wie genau sind die räumliche- und zeitliche Genauigkeit des GateRT-Systems im Vergleich zur Simulation?
2. Wie zuverlässig ist die atemgesteuerte Bestrahlung in Bezug auf Dosishomogenität, Strahlgeometrie und Interplay Effect?
3. Wie groß sind die Latenzzeiten zwischen den Gating-Signalen (Ein-/Ausschalten der Gating-Funktion) und der Strahlung (Ein-/Ausschalten der Strahlung)?



II. Publikation 1: Optimizing the Patient Positioning Workflow of Patients with Pelvis, Limb, and Chest/Spine Tumors at an Ion-Beam Gantry based on Optical Surface Guidance



## Scientific Article

# Optimizing the Patient Positioning Workflow of Patients with Pelvis, Limb, and Chest/Spine Tumors at an Ion-Beam Gantry based on Optical Surface Guidance



Abdallah Qubala, MSc,<sup>a,b,c,\*</sup> Andrea Schwahofer, PhD,<sup>c,d</sup>  
Stefan Jersemann, MSc,<sup>a,c</sup> Saleh Eskandarian, MSc,<sup>a,c</sup> Semi Harrabi, MD,<sup>a,c,e,f</sup>  
Patrick Naumann, MD,<sup>a,c,e,f</sup> Marcus Winter, PhD,<sup>a,c</sup> Malte Ellerbrock, PhD,<sup>a,c</sup>  
Jehad Shafee, BSc,<sup>a,g</sup> Samira Abtehi, MSc,<sup>a,c</sup> Klaus Herfarth, MD,<sup>a,c,e,f</sup>  
Jürgen Debus, MD, PhD,<sup>a,c,e,f</sup> and Oliver Jäkel, PhD<sup>a,c,d,f</sup>

<sup>a</sup>Heidelberg Ion Beam Therapy Center (HIT), Heidelberg, Germany; <sup>b</sup>Faculty of Medicine, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; <sup>c</sup>National Center for Radiation Research in Oncology (NCRO), Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Germany; <sup>d</sup>Department of Medical Physics in Radiation Oncology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany; <sup>e</sup>Department of Radiation Oncology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany; <sup>f</sup>National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg, Germany; and <sup>g</sup>Saarland University of Applied Sciences, Saarbruecken, Germany

Received 30 June 2022; accepted 1 October 2022

## Abstract

**Purpose:** Surface-guided radiation therapy (SGRT) has been investigated intensively to ensure correct patient positioning during a radiation therapy course. Although the implementation is well defined for photon-beam facilities, only a few analyses have been published for ion-beam therapy centers. To investigate the accuracy, reliability, and efficiency of SGRT used in ion-beam treatments against the conventional skin marks, a retrospective study of a unique SGRT installation in an ion gantry treatment room was conducted, where the environment is quite different to conventional radiation therapy.

**Methods and Materials:** There were 32 patients, divided into 3 cohorts—pelvis, limb, and chest/spine tumors—and treated with ion-beams. Two patient positioning workflows based on 300 fractions were compared: workflow with skin marks and workflow with SGRT. Position verification was followed by planar kilo voltage imaging. After image matching, 6 degrees of freedom corrections were recorded to assess interfraction positioning errors. In addition, the time required for patient positioning, image matching, and the number of repeated kilo voltage imaging also were gathered.

Sources of support: The German Cancer Research Center (DKFZ) and Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO) funded the surface-guided radiation therapy project at the Heidelberg Ion Beam Therapy Center (HIT).

Disclosures: Dr Debus reports grants from the Clinical Research Institute, ViewRay Inc, Accuray International, Accuray Incorporated, RaySearch Laboratories AB, Vision RT, Merck Serono GmbH, Astellas Pharma GmbH, AstraZeneca GmbH, Siemens Healthcare GmbH, Solution Akademie GmbH, Eromed PLC Surrey Research Park, Quintiles GmbH, Pharmaceutical Research Associates GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co, Physikalisch-Technische Werkstätten (PTW) Freiburg Dr Pynchau GmbH, and Nanobiotix, outside the submitted work. No other disclosures were reported.

Research data are stored in an institutional repository and will be shared upon request to the corresponding author.

\*Corresponding author: Abdallah Qubala, MSc; E-mail: [abdallah.qubala@med.uni-heidelberg.de](mailto:abdallah.qubala@med.uni-heidelberg.de)

<https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.101105>

2452-1094/© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Inc. on behalf of American Society for Radiation Oncology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Results:** SGRT decreased the translational magnitude shifts significantly ( $P < .05$ ) by  $0.5 \pm 1.4$  mm for pelvis and  $1.9 \pm 0.5$  mm for limb, whereas for chest/spine, it increased by  $0.7 \pm 0.3$  mm. Rotational corrections were predominantly lowered with SGRT for all cohorts with significant differences in pitch for pelvis ( $P = .002$ ) and chest/spine ( $P = .009$ ). The patient positioning time decreased by 18%, 9%, and 15% for pelvis, limb, and chest/spine, respectively, compared with skin marks. By using SGRT, 53% of all studied patients had faster positioning time, and 87.5% had faster matching time. Repositioning and consequent reimaging decreased from about 7% to 2% with a statistically significant difference of .042.

**Conclusions:** The quality of patient positioning before ion-beam treatments has been optimized by using SGRT without additional imaging dose. SGRT clearly reduced inefficiencies in the patient positioning workflow.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Inc. on behalf of American Society for Radiation Oncology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

The primary objective of radiation therapy is to deliver a prescribed dose to a tumor-bearing target volume as precisely as possible while sparing the adjacent healthy tissues to the furthest extent.<sup>1-3</sup> This goal becomes more essential when implementing tumor treatment approaches that involve using high doses with extremely steep dose gradients. Compared with photon beams, ion-beams exhibit the advantage of delivering the same therapeutic dose to a deep located target with a much less integral dose to the organs at risk (OAR) due to Bragg peak and with increased biological effectiveness.<sup>1,4,5</sup> One of the most difficult challenges for such a treatment technique is having a precise method for patient positioning during the entire course of therapy. Hence, it is ensured that deviations from the planned computed tomography (CT) are minimized.<sup>6</sup>

Conventionally, the patient positioning process for ion-beam treatments is based on planar kilo voltage (kV) imaging and/or CT,<sup>7</sup> whereas cone beam CT (CBCT) is limited to few institutions. At our institution, HIT, we use in-room lasers (IRLs) and permanent tattoos as skin marks for initial patient positioning and then verify the patient position with planar kV imaging per fraction. However, skin marks may have a negative effect, especially on pediatric patients and patients with breast cancer, and potentially lead to psychological effects because the skin marks can serve as a reminder for the patients of their tumor treatments long after treatments have ceased.<sup>8-10</sup> Moser et al<sup>11</sup> found that 70% of women who received skin marks during the radiation therapy of breast cancer have negative feelings about the tattoos.

Furthermore, a disadvantage of using skin marks for patient repositioning is that the skin marks on the elastic patient skin may be hard to find and align, for example, in case of darker-colored skin and changes on the skin surface over the course of therapy.<sup>12</sup> Therefore, the skin marks may deviate from the desired position, the accuracy may not be ensured, and the patient must be

repositioned.<sup>12</sup> In addition, the main drawback of planar kV imaging (and to some extent also CBCT) is that position variations only can be assessed and verified using bony landmarks, irrespective of changes in water-equivalent thickness along the beam path (eg, tissue swelling, effusion, changes in tumor size). Such an approach is unable to precisely match and consider anatomic changes because of soft-tissue variations. This may result in inaccuracies, leading to an altered dose distribution within the target volume and OAR. As a supplementary method, a control CT image may be used but will not be evaluated directly or performed frequently because only 1 CT scanner is available in one of our treatment rooms for position verification at HIT, and also because of concerns about the additional imaging dose, particularly in case of pediatric patients.

The demand for nonionizing skin-based image guidance that relies on the patient skin surface but not only on 3 skin marks is needed.<sup>13</sup> For this purpose, a surface-guided radiation therapy (SGRT) system (VisionRT Ltd, London, United Kingdom) combined with a unique mounting structure frame has been installed in the isocentric ion-beam gantry of our institution. SGRT may support the initial patient positioning without any additional dose and can track the position of the patient during the entire irradiation time.<sup>14</sup> Furthermore, SGRT may supply faster and a more precise patient positioning compared with skin marks.<sup>15</sup> For this aim, it compares the current patient skin surface and the reference patient skin surface from the planning CT data within a user-defined region of interest (ROI).<sup>16</sup>

The aim of this retrospective study was first to quantify the reliability, accuracy, and efficiency of SGRT in positioning of patients before planar kV imaging in comparison with skin mark-based patient positioning. Second, we investigated whether SGRT could improve workflow (WF) efficiency by reducing the patient setup time (positioning and image matching) and the frequency of incorrect positioning (immobilization setup errors). Finally, we studied whether repeated planar kV imaging during patient positioning may be reduced.

## Methods and Materials

### Ethics

This study was approved and confirmed by the local ethical review committee of the Faculty of Medicine at the University of Heidelberg in Heidelberg, Germany (S-053/2022).

### Gantry treatment room at HIT

HIT operates 3 treatment rooms. Two rooms deliver the beam in fixed horizontal direction, and the third one is an isocentric gantry with a length of 25 m, a diameter of 13 m, and the ability to rotate around 360° (Fig. 1). Despite the considerable mass of the gantry (660 tons), an accuracy of less than 1 mm in beam position is achievable. Proton, carbon, and helium ions can be delivered at the gantry.<sup>5</sup> Indications such as craniospinal irradiation, focal irradiation of head and neck or brain tumors, lymphoma, prostate cancer, skull base, and spinal sarcoma are treated. Planar kV imaging is used for patient position verification and final alignment at the gantry.

### SGRT system

In this study, the AlignRT software, version 5.1.2, developed by VisionRT Ltd, was used. As a result of the special construction of our ion gantry treatment room, a standard installation of a SGRT system was not possible because of the moveable ceiling of the gantry while the gantry is rotating, the size of the beam nozzle, and the foldable floor in the rotation area of the gantry (Fig. 1). Thus, an individual mounting was created by a third-party company (S. Bleyer GmbH, Schorndorf, Germany). This spiderweb-like structure frame was screwed directly to the gantry bearing enabling optimal 3-dimensional (3D) data acquisition by avoiding (1) transfer of gantry rotation movements into the system and (2) shading of the optical system by the beam nozzle. The system hardware consists of 3 camera pods mounted to the gantry bearing, each with 2 image sensors and a projector that displays an optical random speckle pattern on body surface of patient. The AlignRT software is able to calculate position deviations, the so-called real-time deltas for 3 translations (vertical, longitudinal, and lateral), and 3 rotations (iso, roll, and pitch). For the calculation, a user-defined ROI (Fig. 1) and a rigid-body transformation between the reference surface and the current surface of the patient is used. The calculation is based on active stereo photogrammetry and triangulation.<sup>16-19</sup>

The system was inspected through conducting, on a yearly basis, a specialized quality assurance (QA) program composed of monthly calibration, WF test, and gantry angle dependency tests to ensure that all components in the room,

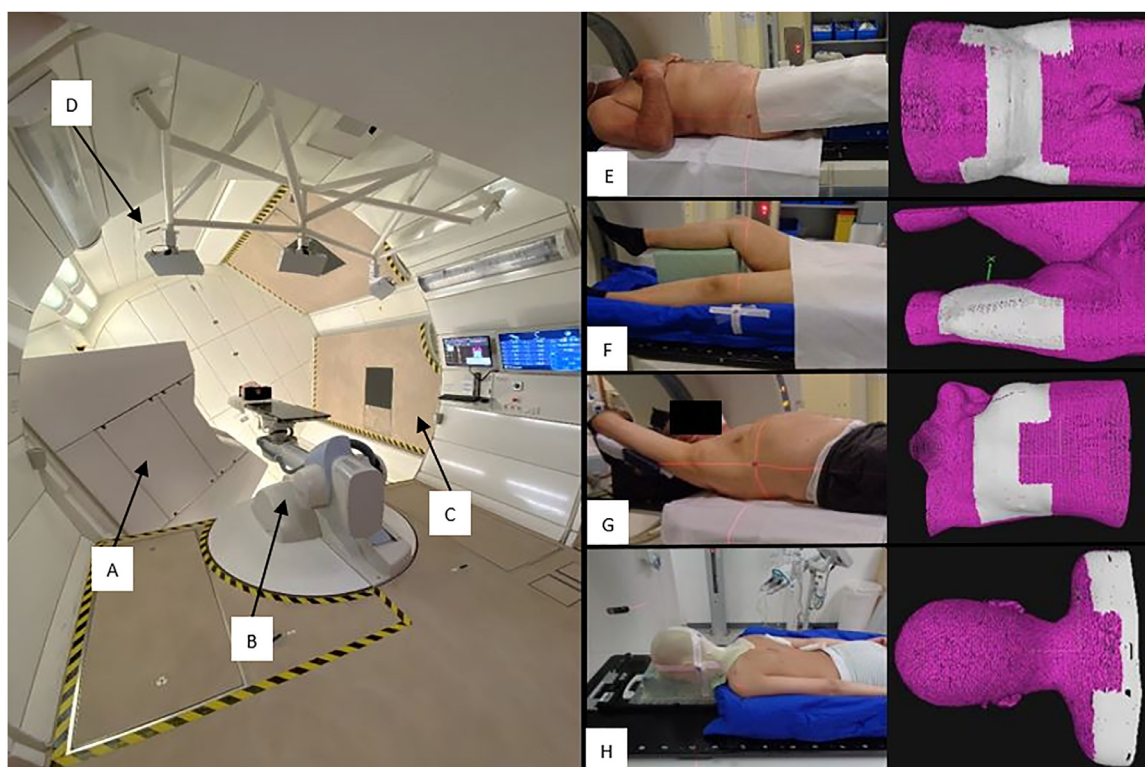
such as robotic treatment table, robotic imager, IRL, gantry, and SGRT system interacted properly. In addition, relative to the monthly reference calibration, the position of the pods was monitored based on daily QA before therapy start.

### SGRT system accuracy

The positioning accuracy of the AlignRT system at HIT has been, over the technical commissioning and evaluation phase, thoroughly investigated, and is presented briefly here. By using the planning CT, the absolute positioning accuracy of the SGRT system compared with planar kV imaging system for the Quasar phantom developed by Modus QA (London, Canada) and the virtual human male CIRS pelvic phantom developed by CIRS (Norfolk, VA) was examined. For the Quasar phantom, the average translational differences between AlignRT and planar kV imaging were  $-0.1 \pm 0.2$  mm in lateral,  $-0.2 \pm 0.3$  mm in longitudinal, and  $-0.3 \pm 0.2$  mm in the vertical direction, respectively. The average rotational discrepancy was  $0.0^\circ \pm 0.2^\circ$  in iso,  $-0.0^\circ \pm 0.1^\circ$  in pitch, and  $0.0^\circ \pm 0.1^\circ$  in roll. For the CIRS-Pelvis phantom, deviations of  $0.2 \pm 0.1$  mm in lateral,  $-0.3 \pm 0.4$  mm in longitudinal, and  $0.0 \pm 0.3$  mm in vertical direction as well as  $-0.1^\circ \pm 0.1^\circ$  in iso,  $0.2^\circ \pm 0.2^\circ$  in pitch, and  $0.0^\circ \pm 0.3^\circ$  in roll were recorded. Furthermore, the tracking accuracy of the AlignRT system in the isocenter was tested relative to a 3D FARO laser tracker developed by Faro Technologies Inc. (Lake Mary, FL) by moving the treatment table to predefined translational and rotational coordinates. The CIRS-Pelvis phantom was used for this test. The maximum differences between AlignRT computations and calculated values of the laser tracker were  $0.01 \pm 0.01$  mm in translation ( $\pm 100$  mm for each translation) and  $0.0^\circ \pm 0.2^\circ$  in rotation ( $\pm 5^\circ$  for each rotation).

### ROI design

The aim of drawing an ROI is to focus the 6 degrees of freedom match on a surface region, which can provide more relevant and precise surface tracking.<sup>18</sup> This depends on the SGRT system application. To draw an appropriate ROI on the reference patient skin surface, it was required to obtain so-called reference captures using AlignRT at the first treatment fraction to observe which portions of the patient surface are processed as the result of limitations, for example, shadowing of camera by the beam nozzle. The reference capture in AlignRT is defined as an option to take a new reference of the current patient position. This capture differs from the reference surface reconstructed from the planning CT data and was merely used for an optimized ROI definition on the planning CT (Fig. 1). The planning CT used as reference is called the DICOM reference surface, or “Digital Imaging and



**Figure 1** Gantry treatment room at HIT including (A) beam nozzle at 240°, (B) robotic treatment table, (C) foldable floor, and (D) SGRT system installation including 3 AlignRT pods on the left image. On the right side, different immobilization setups at the planning CT with different ROIs dependent on the indication and anatomy for (E) pelvis patients were positioned using ProSTEP, (F) limb patients positioned using BlueBAG vacuum cushion, (G) chest patients positioned using WingSTEP, and (H) spine patients positioned using BlueBAG vacuum cushion and thermo-plastic mask. Source: HIT. ProSTEP, HeadSTEP, WingSTEP, and BlueBAG vacuum cushions are developed by Elekta (Stockholm, Sweden). *Abbreviations:* CT = computed tomography; ROI = region of interest; SGRT = surface-guided radiation therapy.

Communication in Medicine.” [Figure 1](#) shows the optimized ROIs using the reference captures.

### Treatment Planning System (TPS)

The patient plan data produced by the TPS using the planning CT are required for SGRT. The RayStation TPS (RS10A; RaySearch Laboratories, Stockholm, Sweden) was used for contouring at HIT. The lower Hounsfield unit (HU) thresholds used for the contouring of the reference skin surface in planning CT ranged from  $-250$  to  $-350$  HU, and the upper thresholds ranged from  $1500$  to  $3071$  HU depending on patient anatomy.

### Study design

This study was conducted in 2 WFs for initial patient positioning before planar kV imaging: WF with skin

marks and WF with SGRT. In total, 32 patients were included and divided into 3 cohorts: pelvis, limb, and chest/spine ([Table 1](#)). The first 8 to 10 treatment fractions of each patient were evaluated, and accordingly the statistical analysis was performed based on 300 fractions. The 2 WFs were compared for each patient. To keep the overall treatment time and study-related patient burden as low as possible, the SGRT WF was performed not on a daily basis but 2 to 3 times a week. The following parameters were analyzed: the translational and rotational residual shifts of patient position based on kV image matching, the total setup time required for patient positioning including matching time, and the so-called reimaging frequency including number of repeated planar kV imaging and repositioning for final confirmation.

Patient and setup specifications including tumor region, matching bony landmarks for planar kV imaging, immobilization devices, and patient posture in the planning CT are introduced in [Table 1](#). All patients obtained a free-breathing planning CT with 3-mm slice thickness.



**Table 1 Patient and setup specifications**

Site and patient number	Age (y), median (range)	Diagnosis	Immobilization	Matching bony landmarks	Fractions analyzed* (total treated fractions)
Pelvis P1-11	50 (18-86)	7 sarcomas 4 chordomas	10 ProSTEP 1 BlueBAG	Hips, coccyx, femur, spine	100 (248)
Limb L1-11	41 (14-73)	11 sarcomas	11 BlueBAG	Knee, tibia, femur, hips	100 (230)
Chest/spine C1-10	24.5 (9-80)	7 sarcomas 3 lymphomas	3 WingSTEP 4 BlueBAG 3 HeadSTEP Thermoplastic masks	Sternum, spine, vertebral body	100 (235)

\* Analyzed fractions distributed equally for each workflow.

### Clinical WF: Skin marks versus SGRT

For both WFs (Fig. 2), the patient was initially moved with the 6 degrees of freedom robotic treatment table<sup>20</sup> from a step-on position to so-called reference point in our WF (isocenter) at a gantry angle of 0° using the hand-held control. The skin marks and the IRL are used for patient repositioning in the WF with skin marks.

The AlignRT was used for aligning the patient in the WF with SGRT instead of the skin marks and IRL. Subsequently, the patient moved to the imaging point that was previously defined by the radiotherapist, relative to the reference point. The reference point was determined by the skin marks and deemed to be the reference for all later points (imaging point and beam isocenter points). The imaging point was qualified as the position verification of the patient using bony landmarks and it could differ from reference and beam isocenter points.

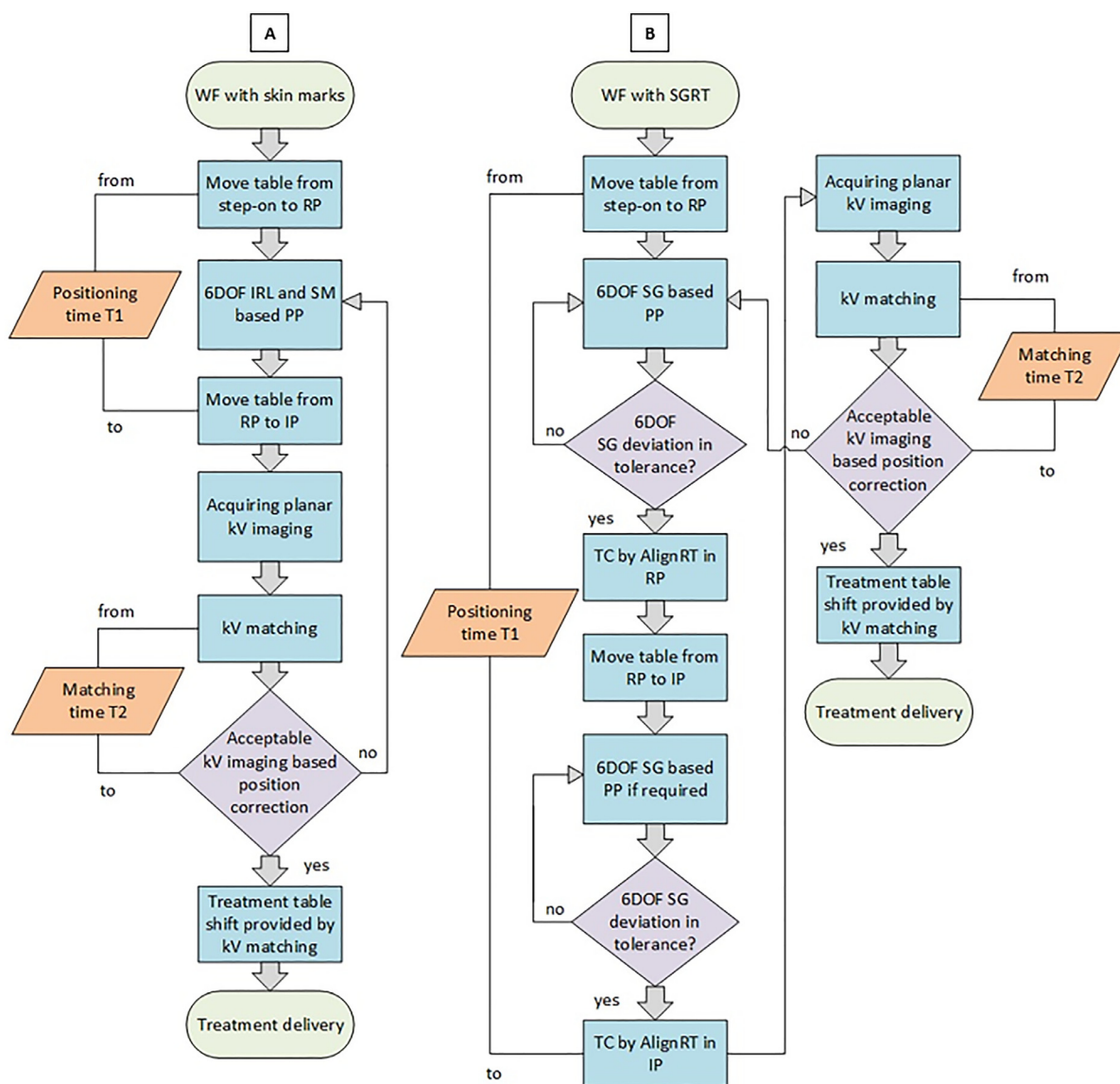
In the WF with SGRT, patients initially were positioned relative to the DICOM reference surface using AlignRT real-time imaging and predefined thresholds of 3 mm for translations and 2° for rotations for all regions in both reference and then imaging point if the imaging point was not equal to the reference point. The so-called treatment captures in AlignRT were captured twice, after both positioning in the reference point and in the following imaging point. Treatment captures are snapshots of the patient for documentation purposes and can be performed either static or gated depending on the region. The corresponding real-time deltas in the imaging point were collected only but not applied for patient repositioning because the treatment machine was not connected to the AlignRT system. The final patient position was verified through planar kV imaging including anteroposterior and left–right images in both WFs. The bony landmarks in the imaging point region were used to match the planar kV images acquired in anteroposterior

and left–right with the digitally reconstructed radiographs. The digitally reconstructed radiographs were generated from the projections of the planning CT series projected to a 2-dimensional plane (Table 1). After the kV matching process, rotational and translational correction vectors were applied to precisely position the patient at the beam isocenter point(s). The later correction vectors were compared with the remaining offsets indicated by the AlignRT.

The matching process of the first fraction was always evaluated through the physician in charge and during the remaining fractions by the therapists. If the post-kV imaging adjustments in both WFs, in translations and/or rotations, exceeded the position correction constraints, which are dependent on the treated indication and employed setup devices, the entire WF was repeated from the beginning, including repositioning and reimaging. In our WF protocol, the criteria for repositioning are defined by the physician regarding the ALARA principle, “as low as reasonably achievable,” and by the medical physicist regarding collision constraints in the treatment room resulting in dose effects (ie, moving material edges into the beam path), and movement limits of the treatment couch robot.

### Data collection and statistical analysis

Patient data were collected between May 2020 and December 2021 as part of the clinical routine and reviewed for this retrospective study. To assess the reliability, accuracy, and efficiency of SGRT in detection and quantification, all position deviations calculated by AlignRT after treatment capture were reviewed for each patient treatment fraction. All kV image matching correction vectors applied in the imaging points after both WFs were also recorded by the treatment machine. The average ( $\mu$ ) and the standard deviation (SD) were calculated for all studied treatment fractions.



**Figure 2** WF explanation. (A) WF with skin marks. (B) WF with SGRT. Abbreviations: IP = imaging point; IRL = in-room-laser; kV = kilo voltage; PP = patient positioning; RP = reference point; SG = surface guidance; SGRT = surface-guided radiation therapy; SM = skin marks; TC = treatment capture; WF = workflow; 6DOF = 6 degrees of freedom.

The resulting residual setup imaging correction vectors were divided into 2 kinds of setup error, which were defined by Bijhold et al<sup>21</sup> and De Boer et al<sup>22</sup>: cohort residual systematic setup errors ( $\Sigma$ ) and cohort residual random setup errors ( $\sigma$ ). The  $\Sigma$  corresponds to the SD of all patient averages, and  $\sigma$  corresponds to the average of all SDs. The time spent on patient positioning and kV image matching was recorded separately. The additional time for repeating the patient setup WF including repositioning and reimaging is not included in this work, but it usually takes several minutes, which should be taken to account. The number of repeated planar kV images when repositioning the patient also was documented. The statistical analysis was performed using SPSS software (IBM Corp, Armonk, NY). Statistical

differences of the residual corrections of 2 WFs were evaluated using the paired Wilcoxon signed-rank test, and correlation tests were evaluated using the Spearman test. Results were considered significant when  $P < .05$ .

## Results

### Patient characteristics

We assessed 32 patients with tumors of pelvis and limb and tumor locations in the chest and spine. Patient characteristics are depicted in Table 1.



**Table 2** Residual setup postimaging correction vectors after patient repositioning using both WFs for all patient cohorts (at  $\alpha = .05$  significance level)

Site	Skin marks			SGRT			P value
	$\mu$	$\Sigma$	$\sigma$	$\mu$	$\Sigma$	$\sigma$	
Pelvis							
LAT, mm	1.4	2.6	3.7	0.2	3.1	3.2	.167
LNG, mm	0.1	4.0	3.4	−0.7	2.4	2.7	.054
VRT, mm	1.9	3.4	2.2	2.4	3.2	2.3	.457
Mag, mm	7.1	2.3	3.8	6.6	2.3	2.4	.011
Iso, °	0.2	0.5	0.4	0.0	0.5	0.5	.077
Pitch, °	−0.6	1.2	1.1	0.1	1.2	0.8	.002
Roll, °	−0.3	0.4	0.6	−0.3	0.7	0.7	.391
Limb							
LAT, mm	0.7	2.3	2.4	0.9	2.0	1.9	.349
LNG, mm	0.0	4.4	4.0	−0.4	2.1	2.8	.452
VRT, mm	2.6	4.8	2.3	2.1	4.6	2.2	.309
Mag, mm	7.9	3.8	3.0	6.0	2.8	2.5	.006
Iso, °	−0.1	0.6	0.5	0.1	0.6	0.4	.150
Pitch, °	0.2	0.6	0.6	0.1	0.6	0.4	.152
Roll, °	−0.2	0.7	1.3	−0.7	1.4	1.4	.083
Chest/spine							
LAT, mm	0.4	2.2	2.2	0.5	1.4	2.2	.401
LNG, mm	0.1	3.0	2.2	−1.1	2.9	2.9	.028
VRT, mm	0.2	2.3	2.0	1.9	2.8	2.5	.001
Mag, mm	5.0	1.6	1.9	5.7	2.2	2.2	.001
Iso, °	−0.2	0.8	0.6	−0.5	0.5	0.8	.022
Pitch, °	0.5	0.8	0.9	0.0	0.5	0.6	.009
Roll, °	0.3	0.9	1.1	0.2	0.5	0.7	.382

*Abbreviations:*  $\mu$  = cohort average;  $\Sigma$  = cohort residual systematic setup error;  $\sigma$  = cohort residual random setup error; LAT = lateral correction; LNG = longitudinal correction; Mag = magnitude; SGRT = surface-guided radiation therapy; VRT = vertical correction; WF = workflow.

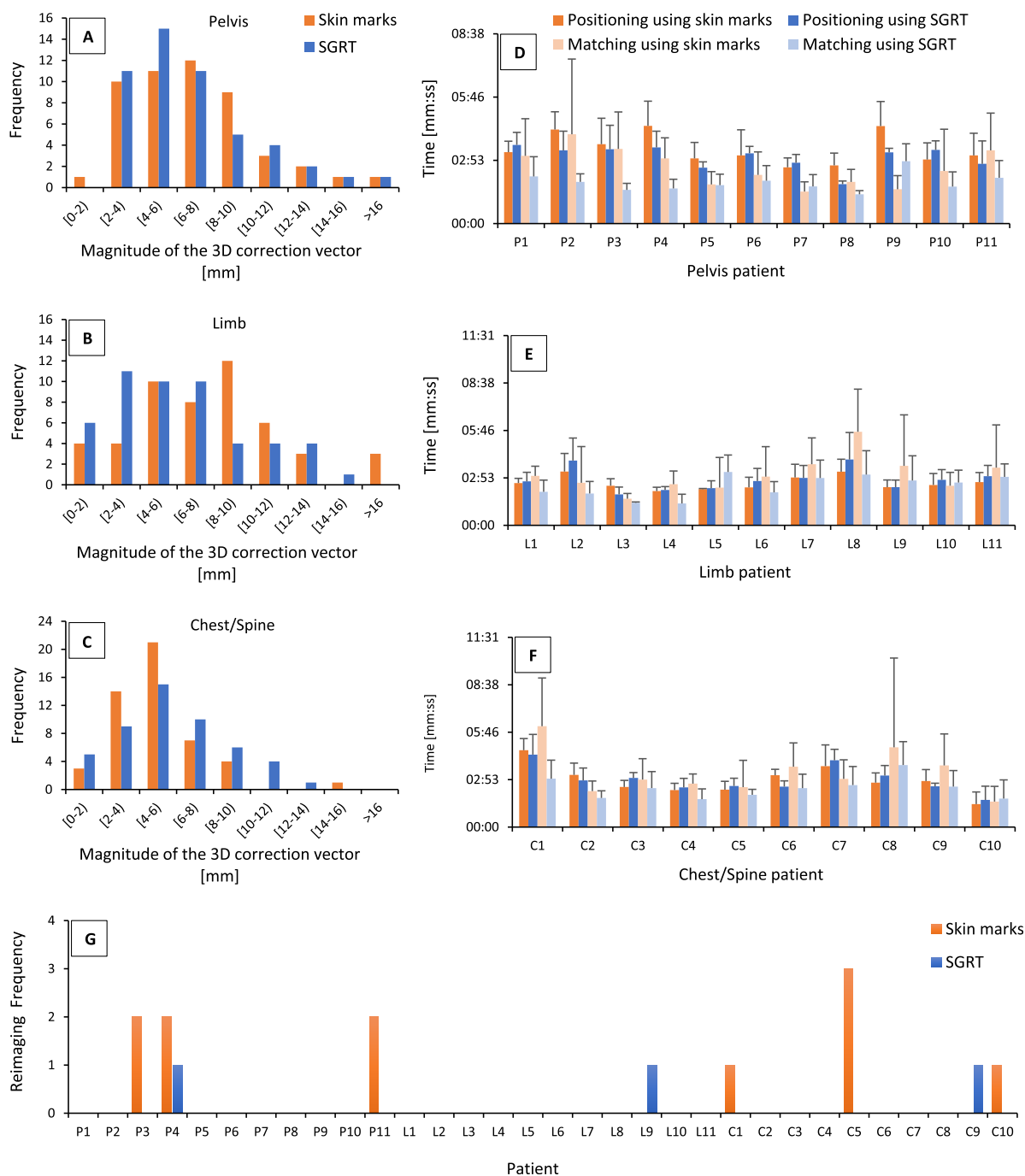
### Reliability and accuracy of patient positioning: Skin marks versus SGRT

Comparison of SGRT versus skin marks in patient positioning before treatment for 32 patients, a total of 300 fractions, was analyzed. The translational and rotational residual  $\mu$ ,  $\Sigma$ , and  $\sigma$  setup errors for each cohort after kV image matching are shown in Table 2. The  $P$  values for all residual corrections of translations and rotations also are demonstrated in Table 2. In addition, cumulative histograms showing the residual magnitude of postimaging 3D correction vectors for both WFs, skin marks and SGRT, for 3 cohorts are introduced in Fig. 3.

### Positioning and matching time: Skin marks versus SGRT

The average time and the SD recorded for the positioning and kV image matching process for each patient in both WFs are introduced in Fig. 3. The irradiation time is not included.

In addition, the total setup time, including the positioning on the treatment table and kV image matching, was as follows, with statistically significant differences of time by .018 and .023 for pelvis and chest/spine, respectively, whereas for the cohort of limb patients, a nonsignificant shortening of total setup time was observed ( $P = .05$ ): (1) pelvis cohort: 05:57  $\pm$  02:11 minutes and



**Figure 3** Cumulative histograms showing (A-C) the residual postimaging 3-dimensional correction vectors, and (D-F) summary of positioning average time, kV image matching average time, and standard deviation for the skin marks as well as SGRT method, and reimaging frequency (G) for all investigated patients: pelvis (P1-11), limb (L1-11), and chest/spine (C1-10), respectively. *Abbreviations:* C = chest/spine; L = limb; mm:ss = minutes and seconds; P = pelvis; SGRT = surface-guided radiation therapy.

seconds (mm:ss) for skin marks versus 04:54 ± 01:06 (mm:ss) for SGRT; (2) limb cohort: 05:39 ± 02:12 (mm:ss) for skin marks versus 05:09 ± 01:34 (mm:ss) for SGRT; and (3) chest/spine cohort: 06:09 ± 02:26 (mm:ss) for skin marks versus 05:15 ± 01:30 (mm:ss) for SGRT.

### Frequency of reimaging required before treatment: Skin marks versus SGRT

Another component of the analysis included the assessment of reimaging frequency. Reimaging means, as

mentioned previously (Fig. 2), not only repeating the positioning WF but also more ionizing doses for the patient. Thus, the entire treatment WF efficiency is heavily dependent on the positioning process. Figure 3 depicts reimaging performed for each patient during the assessed number of the 8 to 10 fractions. By using SGRT for patient positioning, the reimaging frequency decreased from about 7% to 2%, with a statistically significant difference of .042.

## Discussion

The initial patient positioning before treatment, merely based on 3 skin marks (ie, tattoos), which must be found by the therapists, is not adequate enough to avoid patient setup inefficiencies, especially in torsions. In addition, existing tattoos from previous radiation therapies may be confused with the marks of the actual treatment.<sup>23</sup> In case of darker-colored or heavily freckled skin, hair follicles and moles may be mistaken with tattoos because of their similar appearance, resulting in potential patient setup errors.<sup>12</sup> Furthermore, it is common for therapists to shift the skin surface to align the tattoos with IRL without changing the position of the internal anatomy.<sup>13</sup> These pitfalls highlight the need for improvements in initial patient setup, because repeating the whole patient positioning process, including planar kV imaging, exposes the patient to more radiation. This can delay therapy, generates stress for both patient and treatment team, and extends the patient's treatment period. These inefficiencies could be minimized by implementing SGRT as a complementary for planar kV imaging for more accurate positioning.

Previous studies in conventional radiation therapy using a linear accelerator have investigated the reliability, stability, and reproducibility of different SGRT systems for setup and intrafraction motion monitoring during radiation therapy treatments of abdomen, pelvis, extremity, chest, and head and neck.<sup>13,24-30</sup> These studies focus on techniques like stereotactic radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and deep inspiration breath hold in the photon beam treatments, and the final patient position mostly verified by CBCT, which is not available in our ion gantry treatment room. They showed that the use of nonionizing SGRT may replace the skin marks, provide more accurate initial patient positioning than skin marks before CBCT or planar kV imaging, and enable more secure intrafractional monitoring than the WF with skin marks. Furthermore, the total setup time when using the SGRT can be shorter than WF with skin marks.<sup>27,28,31,32</sup>

Our study design focuses on using the AlignRT system to optimize patient positioning WF in a unique treatment room, where the environment is quite different from conventional RT because of the considerably large size of the

treatment machine and treatment room. Although the implementation is well defined for photon-beam facilities, only a few analyses have been published for ion-beam therapy centers. Batin et al<sup>31</sup> investigated the setup accuracy of SGRT and a traditional planar radiographic technique for postmastectomy chest wall patients treated with proton therapy. The authors found that SGRT provided both more accurate and faster patient setups compared with conventional radiographic setup technique. The results of this study confirm these findings and extend them for further body regions. However, this study provides no points over the correlation between both skin marks and SGRT. Finally, the reliability, accuracy, and efficiency of optical surface imaging will be discussed in this study by comparing both WF schemes, skin marks, and SGRT, based on investigations of 3 patient cohorts (pelvis, limb, and chest/spine).

## Reliability and accuracy of patient positioning: Skin marks versus SGRT

Our investigation indicates that the use of SGRT significantly decreases the cohort translational couch magnitude shifts during patient setup by  $0.5 \pm 1.4$  mm for pelvis patients and by  $1.9 \pm 0.5$  mm for limb patients ( $P < .05$ ), whereas for chest/spine patients, SGRT significantly increases the magnitude shifts by  $0.7 \pm 0.3$  mm ( $P = .001$ ). The reason for the latter finding is probably the free-breathing CT scans used for chest/spine treatment planning, which are affected by the interplay between scanning in the CT and free breathing. Thus, the current position constantly deviates from the reference position, particularly in vertical, longitudinal, and pitch errors. Table 2 shows that rotational corrections were predominantly lowered with SGRT for all cohorts, with significant differences in pitch for pelvis ( $P = .002$ ) and chest/spine ( $P = .009$ ).

The reliability of SGRT to position the patient more accurately may be attributed to several factors. Skin marks use the positions of only 3 points on the skin surface, whereas SGRT uses a 3D ROI that covers nearly the entire treated region for surface matching. This study also shows that SGRT reduced most translational and rotational systematic and random errors, because positioning using the skin marks is more affected by circulation of personnel and individual experiences for each patient. The WF steps using SGRT are more consistent for every patient and less dependent on the personnel if the therapists' team is well trained. In our center, 85% of our therapists' team have more than 1 year of experience, and 61% have more than 3 years' experience with the SGRT system. Furthermore, the SGRT WF can potentially replace the WF with skin marks and IRL for the 3 cohorts investigated in this study.

## Positioning and matching time: Skin marks versus SGRT

Using SGRT resulted in a considerable reduction in total patient setup time (positioning and matching time) in our investigation. SGRT-based positioning before treatment required 18%, 9%, and 15% less time for the entire setup procedure for pelvis, limb, and chest/spine patients, respectively, than with the skin marks positioning approach. Furthermore, the SD by employing the SGRT system eased off, on average, by 49%, 29%, and 38% for pelvis, limb, and chest/spine patients, respectively. This latter finding implies that the initial patient positioning became more resilient against setup inefficiencies. Our data also have shown a strong correlation,  $.001 < P < .045$  for SGRT, and  $.001 < P < .011$  for skin marks between positioning time and matching time. Finally, 53% of all studied patients had faster positioning time, and 87.5% had faster matching time by using SGRT compared with skin marks (Fig. 3). Moreover, this can even be improved if the initial position is automatically corrected using SGRT.

## Frequency of reimaging required before treatment: Skin marks versus SGRT

The data show a clear reduction of reimaging frequency when SGRT was used for the initial patient positioning of pelvis and chest/spine patients (Fig. 3). This indicates potentially a more consistent WF. The greater reimaging frequency at pelvis and chest/spine compared with limb is related to the different immobilization methods. Although most patients of the pelvis and chest/spine are immobilized using ProSTEP, HeadSTEP, and WingSTEP, enabling more mobility, using the skin marks in this case only is not sufficient to detect rotational setup errors, especially pitch and roll. In contrast, all patients of the limb are immobilized using BlueBAG vacuum cushions, with less mobility compared with pelvis and chest/spine immobilization approaches. However, SGRT is particularly helpful to position limbs.

The reason for the reimaging in the WF with SGRT is related to nonsufficient experiences by drawing an appropriate ROI, which may distort the true position of the patient. Thus, it is recommended to use more than 1 ROI during the positioning process.

## Potential role of SGRT for detecting anatomic changes

Large discrepancies between skin marks and SGRT, or planar kV imaging and SGRT, may potentially serve as an indicator for anatomic changes (eg, weight fluctuations or

tissue swelling). Even so, the capability of SGRT to possibly detect anatomic changes on the skin surface in the area of the anterior beam entry should be investigated and confirmed for ion-beam therapy with future studies, because ion-beam treatments are more sensitive to changes in water-equivalent thickness in beam entry path compared with photons due to Bragg peak, which may lead to an altered dose distribution within the target volume and OAR.

A chondrosarcoma was an example of anatomic changes in our investigation. The tumor showed a growth by approximately 1 cm in the beam entrance region when initially using SGRT. There were significant differences between planar kV imaging and SGRT in position. This was confirmed through a comparison between the regular control CT and the original planning CT. The irradiation plan had to be adapted using a new planning CT (Fig. 4). Another example of postoperative edema in the lower extremity at the time of planning CT was regredient in the interval of 11 days between planning and initiation of treatment. A comparison between the original planned CT and a regular control CT determined a decrease in the soft tissue by roughly 6 to 8 mm posterior of the target volume. These anatomic modifications had no effect on the irradiation. In this scenario, no replanning was necessary.

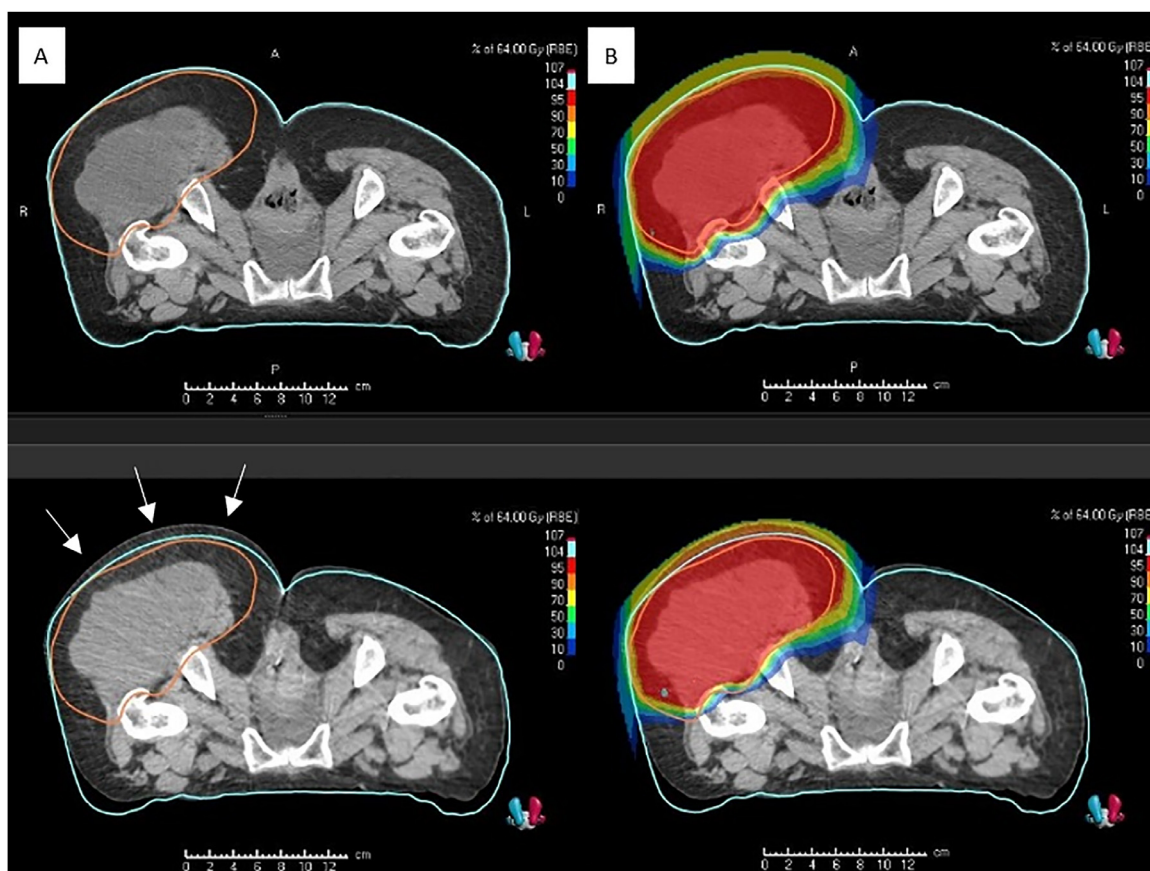
Finally, the main disadvantage of using skin marks for patient positioning before treatment is that the skin marks on the elastic patient skin might undergo significant deviations over the course of therapy due to anatomic changes, which may be detected by comparing both reference and current patient skin surface in AlignRT system on a daily basis. That would be a very important benefit for particle therapy centers where is no CBCT available.

## Limitations and considerations of SGRT

The gantry construction, the large beam nozzle, patient geometry, and immobilization devices obscured and reduced the field of view of the 3 AlignRT pods in numerous instances. This resulted in unprocessed surface regions where the system was unable to acquire surface data. The position of the 3 pods was optimized before settling on a compromise position that resulted in reduced obstruction by the beam nozzle and sufficient field of view for patient positioning.

The inability to scan very dark skin tones, which results in surface degradations that look like holes, is another unavoidable technical constraint of using SGRT. This is crucial for institutions that serve a greater number of patients with darker skin tones.<sup>33</sup>

In addition, the AlignRT system in HIT is not connected to the treatment table, which is a significant difference from a typical linear accelerator setup. As a result, the computed shifts of AlignRT require manual adjustment by moving the treatment table using the hand control. Thus, we assume that direct feedback of the SGRT



**Figure 4** Dose distribution degradation caused by tumor growth, approximately 1 cm during the treatment course of a patient with chondrosarcoma and confirmed by the control CT. The left upper panel (A) illustrates the planning CT including the contouring of the skin surface and clinical target volume (CTV), and the left lower panel shows the tumor growth on the control CT after 4 irradiated fractions. The right lower panel (B) illustrates the shifted dose distribution on the control CT transferred from the original plan (right upper). Source: HIT. *Abbreviations:* CT = computed tomography.

system to the treatment table may result in further decrease in residual setup errors, improved setup accuracy, and faster positioning process before treatment.

A further limitation of using SGRT to analyze patient position deviation is the ability to exclusively evaluate visible patient skin surface to the pods. In this case, brain and head and neck patients with a thermoplastic mask can benefit from SGRT by using open-face or minimal mask immobilization, which were investigated in previous studies.<sup>24,27,28</sup>

## Conclusions

We found that employing SGRT as a complementary for planar kV imaging can optimize the patient positioning WF and can increase the positioning accuracy before treatments of patients with tumors of the pelvis, limb, and chest/spine without extra imaging dose. On the basis of our data, using SGRT for patient positioning considerably reduced the total setup time and reimaging frequency and enhanced the WF efficiency. Thus, the reliability of our unique SGRT

installation is confirmed for patient positioning. We also found that a good ROI design can lead to a more robust patient positioning using SGRT. In addition, this SGRT system will be used for other purposes, such as intrafractional irradiation monitoring and gating methods.

Furthermore, SGRT also may provide the ability to detect anatomic changes in anterior beam regions that potentially influence dose distribution in CTV and OARs, particularly in superficial target volumes where the internal target potentially correlates with the patient skin surface. The correlation between the internal target and the external skin surface, which is influenced by several factors, such as tumor location, age, sex, and body mass index, should be investigated using SGRT to use the full benefits of SGRT.

## Acknowledgments

We gratefully acknowledge the professional contributions of our therapists in the gantry treatment room. Without their support, the work would not have



succeeded. We also thank Beata Koczur and Thomas Mielke for sharing their proficiency in treatment planning, as well as Dr Jakob Liermann and Dr Katharina Seidensaal for their helpful consultations regarding patient treatments. For a part of the publication fee, we acknowledge the financial support by Deutsche Forschungsgemeinschaft within the funding programme “Open Access Publikationskosten” as well as by the Heidelberg University.

## References

- Jäkel O. Medical physics aspects of particle therapy. *Radiat Prot Dosimetry*. 2009;137:156-166.
- Jäkel O, Schulz-Ertner D, Karger CP, Nikoghosyan A, Debus J. Heavy ion therapy: status and perspectives. *Technol Cancer Res Treat*. 2003;2:377-387.
- Willoughby T, Lehmann J, Bencomo JA, et al. Quality assurance for nonradiographic radiotherapy localization and positioning systems: Report of Task Group 147. *Med Phys*. 2012;39:1728-1747.
- Karger CP, Jäkel O, Debus J, Kuhn S, Hartmann GH. Three-dimensional accuracy and interfractional reproducibility of patient fixation and positioning using a stereotactic head mask system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49:1493-1504.
- Eichkorn T, König L, Held T, et al. Carbon ion radiation therapy: One decade of research and clinical experience at Heidelberg Ion Beam Therapy Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;111:597-609.
- Jiang SB. Radiotherapy of mobile tumors. *Semin Radiat Oncol*. 2006;16:239-248.
- Landry G, Hua CH. Current state and future applications of radiological image guidance for particle therapy. *Med Phys*. 2018;45:e1086-e1095.
- Clow B, Allen J. Psychosocial impacts of radiation tattooing for breast cancer patients: A critical review. *Can Woman Stud*. 2010;28:46-52.
- Landeg SJ, Kirby AM, Lee SF, et al. A randomized control trial evaluating fluorescent ink versus dark ink tattoos for breast radiotherapy. *Br J Radiol*. 2016;89:6-8.
- Bregnhøj A, Hædersdal M. Q-switched YAG laser vs. punch biopsy excision for iatrogenic radiation tattoo markers—A randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1183-1186.
- Moser T, Creed M, Walker R, Meier G. Radiotherapy tattoos: Women’s skin as a carrier of personal memory—What do we cause by tattooing our patients? *Breast J*. 2020;26:316-318.
- Rathod S, Munshi A, Agarwal J. Skin markings methods and guidelines: A reality in image guidance radiotherapy era. *South Asian J Cancer*. 2012;1:27-29.
- Stanley DN, McConnell KA, Kirby N, Gutiérrez AN, Papanikolaou N, Rasmussen K. Comparison of initial patient setup accuracy between surface imaging and three point localization: A retrospective analysis. *J Appl Clin Med Phys*. 2017;18:58-61.
- Wiant DB, Wentworth S, Maurer JM, Vanderstraeten CL, Terrell JA, Sintay BJ. Surface imaging-based analysis of intrafraction motion for breast radiotherapy patients. *J Appl Clin Med Phys*. 2014;15:147-159.
- Mast M, Perryck S. Introduction to: Surface guided radiotherapy (SGRT). *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*. 2022;22:37-38.
- Bert C, Metheany KG, Doppke K, Chen GTY. A phantom evaluation of a stereo-vision surface imaging system for radiotherapy patient setup. *Med Phys*. 2005;32:2753-2762.
- Freisleeder P, Kügele M, Öllers M, et al. Recent advanced in surface guided radiation therapy. *Radiat Oncol*. 2020;15(1).
- Hoisak JDP, Paxton AB, Waghorn B, Pawlicki T. *Surface Guided Radiation Therapy*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2020.
- Batista V, Meyer J, Kügele M, Al-Hallaq H. Clinical paradigms and challenges in surface guided radiation therapy: Where do we go from here? *Radiother Oncol*. 2020;153:34-42.
- Nairz O, Winter M, Heeg P, Jäkel O. Accuracy of robotic patient positioners used in ion beam therapy. *Radiat Oncol*. 2013;8:1-7.
- Bijhold J, Lebesque JV, Hart AAM, Vijlbrief RE. Maximizing setup accuracy using portal images as applied to a conformal boost technique for prostatic cancer. *Radiother Oncol*. 1992;24:261-271.
- De Boer HCJ, Van Sörnsen De Koste JR, Creutzberg CL, Visser AG, Levendag PC, Heijmen BJM. Electronic portal image assisted reduction of systematic set-up errors in head and neck irradiation. *Radiother Oncol*. 2001;61:299-308.
- Rigley J, Robertson P, Scattergood L. Radiotherapy without tattoos: Could this work? *Radiography*. 2020;26:288-293.
- Zhao B, Maquilan G, Jiang S, Schwartz DL. Minimal mask immobilization with optical surface guidance for head and neck radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys*. 2018;19:17-24.
- Heinzerling JH, Hampton CJ, Robinson M, 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*. 2020;21:48-55.
- Bert C, Metheany KG, Doppke KP, Taghian AG, Powell SN, Chen GTY. Clinical experience with a 3D surface patient setup system for alignment of partial-breast irradiation patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:1265-1274.
- Lee SK, Huang S, Zhang L, et al. Accuracy of surface-guided patient setup for conventional radiotherapy of brain and nasopharynx cancer. *J Appl Clin Med Phys*. 2021;22:48-57.
- Wei W, Ioannides PJ, Sehgal V, Daroui P. Quantifying the impact of optical surface guidance in the treatment of cancers of the head and neck. *J Appl Clin Med Phys*. 2020;21:73-82.
- Reitz D, Walter F, Schönecker S, et al. Stability and reproducibility of 6013 deep inspiration breath-holds in left-sided breast cancer. *Radiat Oncol*. 2020;15:1-9.
- Naumann P, Batista V, Farnia B, et al. Feasibility of optical surface-guidance for position verification and monitoring of stereotactic body radiotherapy in deep-inspiration breath-hold. *Front Oncol*. 2020;10: 573279.
- Batin E, Depauw N, MacDonald S, Lu HM. Can surface imaging improve the patient setup for proton postmastectomy chest wall irradiation? *Pract Radiat Oncol*. 2016;6:e235-e241.
- Nguyen D, Farah J, Jossierand-Pietri F, Barbet N, Khodri M. Benefits and challenges of standard ceiling-mounted surface guided radiotherapy systems for breast treatments on Halcyon. *Radioprotection*. 2021;56:295-301.
- Al-Hallaq HA, Cerverio L, Gutierrez AN, et al. AAPM task group report 302: Surface-guided radiotherapy. *Med Phys*. 2022;49:e82-e112.

III. Publikation 2: Comparative evaluation of a surface-based respiratory monitoring system against a pressure sensor for 4DCT image reconstruction in phantoms<sup>4</sup>



---

<sup>4</sup> Supporting information zu dieser Publikation befinden sich im Anhang A.





# Comparative evaluation of a surface-based respiratory monitoring system against a pressure sensor for 4DCT image reconstruction in phantoms

Abdallah Qubala<sup>1,2,3</sup>  | Jehad Shafee<sup>1,4</sup> | Vania Batista<sup>3,5</sup>  |  
Jakob Liermann<sup>1,3,5,6</sup> | Marcus Winter<sup>1,3</sup> | Daniel Piro<sup>1,4</sup> | Oliver Jäkel<sup>1,3,7,6</sup>

<sup>1</sup>Heidelberg Ion Beam Therapy Center (HIT), Heidelberg, Germany

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

<sup>3</sup>National Center for Radiation Research in Oncology (NCRO), Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Germany

<sup>4</sup>Saarland University of Applied Sciences, Saarbruecken, Germany

<sup>5</sup>Department of Radiation Oncology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany

<sup>6</sup>National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg, Germany

<sup>7</sup>Department of Medical Physics in Radiation Oncology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

## Correspondence

Abdallah Qubala, Heidelberg Ion Beam Therapy Center (HIT), Heidelberg, Germany.  
Email:  
[abdallah.qubala@med.uni-heidelberg.de](mailto:abdallah.qubala@med.uni-heidelberg.de)

## Funding information

Deutsche Forschungsgemeinschaft; Heidelberg University

## Abstract

Four-dimensional computed tomography (4DCT), which relies on breathing-induced motion, requires realistic surrogate information of breathing variations to reconstruct the tumor trajectory and motion variability of normal tissues accurately. Therefore, the SimRT surface-guided respiratory monitoring system has been installed on a Siemens CT scanner. This work evaluated the temporal and spatial accuracy of SimRT versus our commonly used pressure sensor, AZ-733 V.

A dynamic thorax phantom was used to reproduce regular and irregular breathing patterns acquired by SimRT and Anzai. Various parameters of the recorded breathing patterns, including mean absolute deviations (MAD), Pearson correlations (PC), and tagging precision, were investigated and compared to ground-truth. Furthermore, 4DCT reconstructions were analyzed to assess the volume discrepancy, shape deformation and tumor trajectory.

Compared to the ground-truth, SimRT more precisely reproduced the breathing patterns with a MAD range of  $0.37 \pm 0.27$  and  $0.92 \pm 1.02$  mm versus Anzai with  $1.75 \pm 1.54$  and  $5.85 \pm 3.61$  mm for regular and irregular breathing patterns, respectively. Additionally, SimRT provided a more robust PC of  $0.994 \pm 0.009$  and  $0.936 \pm 0.062$  for all investigated breathing patterns. Further, the peak and valley recognition were found to be more accurate and stable using SimRT. The comparison of tumor trajectories revealed discrepancies up to 7.2 and 2.3 mm for Anzai and SimRT, respectively. Moreover, volume discrepancies up to  $1.71 \pm 1.62\%$  and  $1.24 \pm 2.02\%$  were found for both Anzai and SimRT, respectively.

SimRT was validated across various breathing patterns and showed a more precise and stable breathing tracking, (i) independent of the amplitude and period, (ii) and without placing any physical devices on the patient's body. These findings resulted in a more accurate temporal and spatial accuracy, thus leading to a more realistic 4DCT reconstruction and breathing-adapted treatment planning.

## KEYWORDS

4DCT reconstruction, breathing detection, breathing surrogate, commissioning, mobile tumors, motion artifacts, respiratory monitoring system, Surface-guided radiotherapy

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2023 The Authors. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American Association of Physicists in Medicine.

## 1 | INTRODUCTION

Breathing-induced motion of the target volume and organs at risk (OARs) is an important source of intra-fractional patient geometry variations,<sup>1–3</sup> especially during three-dimensional computed tomography imaging (3DCT) of thorax and abdomen in free breathing.<sup>4,5</sup> Compared to static tumor targets, such variations may complicate treatment planning and dose delivery in radiotherapy (RT) regarding motion and image artifacts.<sup>6–8</sup> These artifacts can result in distortions when assessing the shape, trajectory, volume and Hounsfield unit of the tumor target and OARs.<sup>4,7,9</sup> As a result, an undesired dose distribution may be applied to the target volume and OARs, especially when implementing tumor treatment approaches that use high doses with extremely steep dose gradients.<sup>10–12</sup>

Various treatment strategies are clinically implemented to account for intra-fractional tumor motion during treatment planning and dose delivery, such as (i) increasing the internal margin of the target volume using the internal target volume (ITV) concept,<sup>13,14</sup> (ii) using abdominal compression to restrict the tumor motion (e.g., liver treatments),<sup>2</sup> (iii) breath-hold methods,<sup>2,15</sup> (iv) tumor tracking,<sup>15,16</sup> and (v) utilizing breathing-adapted gating approaches to attempt tracking of patient breathing, and irradiating the tumor during specific breathing phases.<sup>2,17–19</sup> For the latter,<sup>4,6,20–22</sup> four-dimensional computed tomography (4DCT) is used, which allows image reconstruction at specific breathing phases based on either the amplitude or the phase angle.<sup>4,5,23–25</sup> Different respiratory monitoring systems (RMSs), such as pressure sensors, skin surface cameras, radiofrequency-based systems, and fiducial markers with image-guided RT, are used to measure breathing patterns.<sup>2,26–30</sup>

In our department of radiation oncology at the Heidelberg university hospital (Heidelberg, Germany), the respiratory gating system AZ-733 V (Anzai Medical Co., Ltd., Shinagawa, Tokyo),<sup>7,22,31</sup> is used for 4DCTs. The disadvantages of using Anzai include that the recording location of the breathing pattern on the skin surface is only based on one point, it is sometimes non-reproducible, and depends on the strength of the belt fixation (too loose, good or too tight), which may distort the 4DCT reconstruction. In addition, the recorded breathing pattern is a non-quantitative breathing signal based on a relative variation resulting from the minimum and maximum pressure values. Accurate spatial and temporal breathing signals acquired from the RMSs may significantly reduce the motion artifacts in the 4DCT and avoid inaccurate reconstructions of the OARs and ITV, leading to accurate tumor trajectory assessment and dose delivery.<sup>6,22</sup> For this purpose, an optical surface-guided radiotherapy (SGRT) system, the SimRT, (developed by VisionRT Ltd, London, United Kingdom) has been recently installed at one of our two CTs in our

department of radiation oncology which shows the spatial deviation of the patient breathing on the skin surface as an external surrogate.

In the last decade, SGRT has been investigated intensively<sup>27,32–34</sup> to ensure correct patient positioning and tracking during an RT course without additional doses. Furthermore, SGRT may supply a faster and more precise patient positioning compared with skin marks, reducing the re-imaging rate in the clinical patient setup workflow. For this aim, it compares the current and reference patient skin surface within a user-defined region of interest or a predefined patch.

In this work, we present a comparative performance assessment of SimRT versus Anzai to evaluate the reproducibility, spatial, and temporal accuracy of the breathing patterns and quality of reconstructed mobile tumors in 4DCT images. The measurements were performed using a dynamic thorax phantom and following international guidelines.<sup>2,28,29,35</sup> Various parameters of the recorded breathing patterns, including the breathing amplitude, mean absolute deviation (MAD), Pearson correlation (PC), tagging precision, sampling rate, and period, were investigated and compared to ground-truth. Additionally, 4DCT reconstructions with different breathing amplitude values were evaluated for their tumor volume discrepancy, tumor shape deformation, and tumor trajectory error. Finally, the baseline drift of the breathing patterns on the amplitude scale during image acquisition was also investigated.

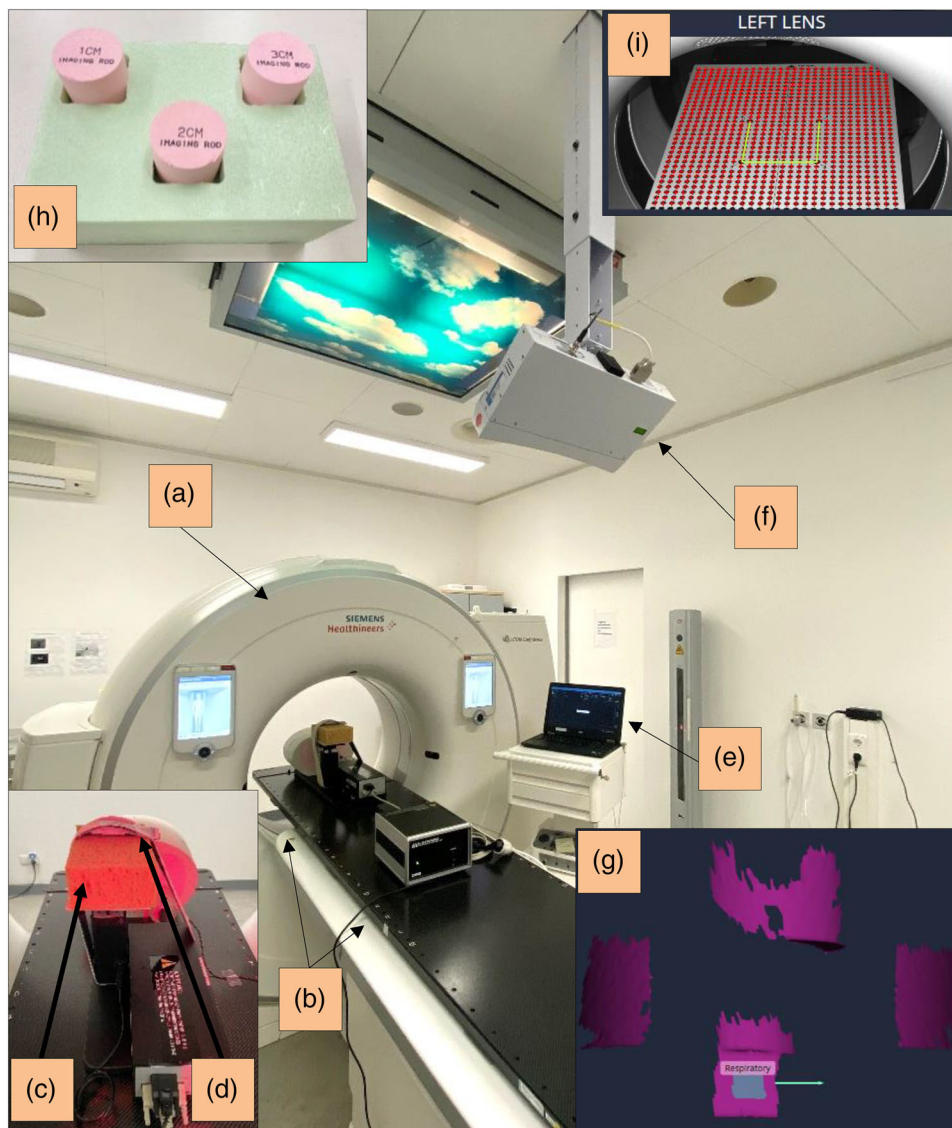
## 2 | METHODS AND MATERIALS

### 2.1 | Siemens CT scanner

All measurements were performed on the SOMATOM Confidence helical multi-slice CT scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) which is used for the treatment planning CT simulation (Figure 1). The CT image sorting technique used for 4DCT studies is the phase-based sorting algorithm<sup>23</sup> which supplies the image reconstruction at specific breathing phases according to the breathing patterns recorded by the RMS to reduce breathing-induced motion artifacts and provide an explicit trajectory of the tumor in free breathing.<sup>1</sup> An example of 3DCT/4DCT parameters used in our institution for the abdominal region is presented in Table 1.

### 2.2 | RMSs

The Anzai system is utilized with a 40 Hz fixed sampling rate and serves as a surrogate system for the breathing amplitude. It consists of a pressure sensor (diameter of 30 mm and thickness of 9.5 mm) attached to a belt pocket, which can be fixed at a body site (abdomen



**FIGURE 1** Experimental setup at the Somatom Confidence CT room (a) including the CIRS Phantom (b), sponge (c), Anzai belt (d), Anzai laptop (e), SimRT camera pod (f), reference capture with patch in grey (g), styrodur block in green including three imaging rods in pink (h), and the calibration plate (80 × 60) cm (i). CT, computed tomography; CIRS, Computerized Imaging Reference Systems.

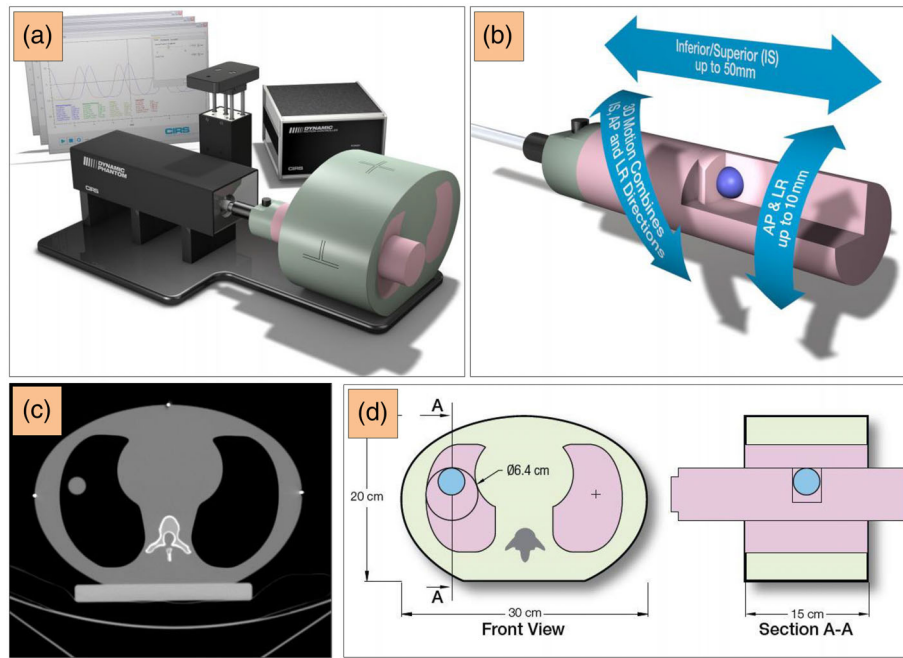
**TABLE 1** The CT parameters on the Somatom Confidence CT scanner used for this work.

CT Parameter	Static 3DCT	Dynamic 4DCT
Voltage (kV)	120	120
Effective current (mAs)	300	50
Slice collimator (mm)	1.2 × 16	1.2 × 16
Slice thickness (mm)	3	3
Rotation time (s)	1	0.5
Pitch	0.85	0.09
Reconstruction kernel	Br40	Br38
FOV (mm)	500	500

Abbreviations: 3D, 3-dimensional; 4D, 4-dimensional; CT, computed tomography; kV, kilo voltage; mAs, milli ampere second; mm, millimetre; s, second.

or breast). By calculating the pressure caused by the body volume variation, the breathing pattern can be obtained and transferred in real time into the CT console. The breathing phases are tagged through a predictive algorithm in the software.

The second system, SimRT, consists of a single pod with two image sensors and a projector that displays optical random speckle patterns on the patient's body surface with a field of view (FOV) of 20 cm × 50 cm in the isocentre plane. Based on a fixed 5 cm × 5 cm patch, SimRT calculates the real-time position deviations of a surface region by using a rigid-body transformation between the reference and the current surface. The principles used by the software are active stereo photogrammetry and triangulation.<sup>32,36</sup> Moreover, the pod is mounted on the ceiling above the foot of the couch with



**FIGURE 2** The CIRS dynamic thorax phantom (a) has three possible motion directions of the rod which has an insert with a tumor target (b). An axial CT image to show the internal tissue-equivalent modules (c), and a cross-section of the internal structures using the imaging insert (d) used in this work. A motion uncertainty of  $\pm 0.1$  mm can be achieved.<sup>38</sup> AP, anteroposterior; CT, computed tomography; CIRS, Computerized Imaging Reference Systems; IS, inferior-superior; LR, left-right. Source: Figure courtesy Sun Nuclear GmbH.

a view into the CT-bore and can be used for several applications such as 4DCT or deep inspiration breath hold.<sup>37</sup> SimRT has an automatic learning period before getting ready to detect the breathing pattern which can be reviewed and imported into the CT console retrospectively. Both Anzai and SimRT can be connected with an interface to the CT scanner and receive the beam on/off status.

## 2.3 | Breathing phantom

The CIRS Dynamic Thorax phantom 008A (Computerized Imaging Reference Systems (CIRS) Inc., Norfolk, VA) was used to simulate a specified breathing motion for both the lung in anteroposterior direction (AP), left-right (LR), inferior-superior direction (IS), and the surrogate platform in AP (Figure 2).<sup>39,40</sup> The phantom consists of anthropomorphic tissues such as tissue-equivalent lung, soft tissue, cortical, and trabecular bones.

This research used spherical tumor targets with 1, 2, and 3 cm diameters inside the lung insert. As a surrogate, either a brown sponge of 10 cm  $\times$  20 cm  $\times$  15 cm (Figure 3f) or a green Styrodur block of 15 cm  $\times$  20 cm  $\times$  10 cm (Figure 1h) were used and fixed on the rigid phantom platform. The sponge was used due to the requirement of an elastic surface as a surrogate for the pressure sensor to achieve a patient-equivalent body surface.

**TABLE 2** Characteristics of the used breathing patterns.

Breathing pattern	T $\pm$ SD (s)	A $\pm$ SD (mm)
<b>Cos<sup>4</sup></b>	4	2
<b>C1-5<sup>a</sup></b>	4	4
	4	8
	2	16
	4	16
<b>Volunteer with regular breathing pattern</b>	7.30 $\pm$ 0.52	10.43 $\pm$ 1.31
	6.66 $\pm$ 0.25	16.28 $\pm$ 1.23
<b>RV1-4</b>	7.32 $\pm$ 0.33	17.02 $\pm$ 1.68
	6.31 $\pm$ 0.20	20.78 $\pm$ 1.54
<b>Volunteer with irregular breathing pattern</b>	9.23 $\pm$ 3.60	13.33 $\pm$ 3.53
	6.74 $\pm$ 0.61	15.29 $\pm$ 2.01
<b>IRV1-4</b>	6.24 $\pm$ 2.04	14.42 $\pm$ 3.36
	6.45 $\pm$ 1.08	18.18 $\pm$ 1.93

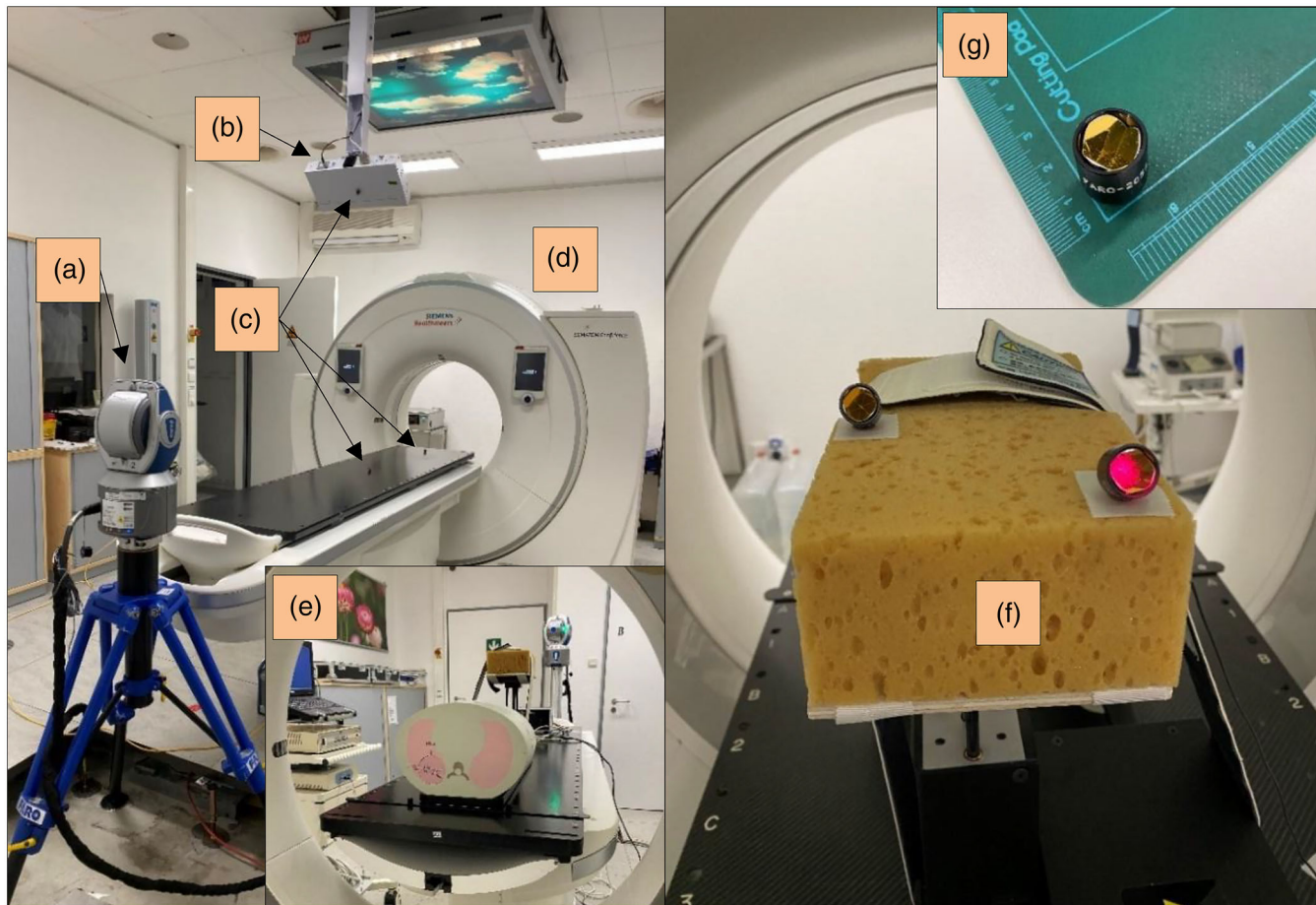
Abbreviations: A, peak-to-peak amplitude; C, Cos<sup>4</sup>; CT, computed tomography; SD, standard deviation; T, period.

<sup>a</sup>Measurements performed during and without CT scan respectively.

## 2.4 | Characteristics of simulated breathing patterns

Simulations of regular and irregular breathing patterns with different periods and peak-to-peak amplitudes were provided as the ground-truth by the CIRS phantom (Table 2). Cos<sup>4</sup> patterns were simulated in MATLAB 2022a (MathWorks, Natick, MA). The following





**FIGURE 3** The setup of the 3D laser tracker in the CT scanner room (a) including the SimRT camera pod (b), the reflectors for the laser tracker (c), CT scanner (d), CIRS phantom setup with laser tracker (e), reflectors placed on the surrogate (f), and a Faro reflector (g). 3D, 3-dimensional; CT, computed tomography.

Equation (1) describes the shape of the Cos breathing pattern:

$$x(t) = A \cdot \cos\left(\pi \cdot \frac{1}{T} \cdot t\right)^4 \quad (1)$$

where  $x(t)$  is the breathing pattern at a given time  $t$ ,  $A$  is the peak-to-peak amplitude, and  $\frac{1}{T}$  the cosine wave frequency. Moreover, the breathing patterns of the volunteers were acquired using the Anzai system and then transferred to the CIRS phantom.

### 2.5 | Quality assurance of SimRT

It was required to check that the pod position was not displaced relative to the last calibration based on the daily quality assurance (QA) before using SimRT. The monthly system calibration is performed at the isocenter of the CT bore using the SimRT calibration plate, which works as the plate of the AlignRT system<sup>27</sup> where both plates differ in the shape. The isocenter point in the CT

bore is determined through calibration and the breathing pattern is calculated relative to this point. In order to ensure that SimRT measures the breathing pattern in precisely the same longitudinal axis as the couch is moving and to make necessary adjustments to the 3D patient surface during the scan independently of the longitudinal direction of the couch, the calibration is also performed in an additional in-bore position of 250 mm from the first isocenter point.

### 2.6 | Data acquisition

In order to have a consistent comparison under the same conditions, the same experimental setup, as shown in Figures 1–3, was used including system settings of SimRT and Anzai, ambient light, mid-skin tone, Anzai’s pressure sensor “type high”, the same CT couch movement and CT scan region. The high-pressure sensor was used due to its capability to measure deep breathing amplitudes.<sup>7</sup> Furthermore, since Anzai measures pressure changes without a specific unit of measurement, the breathing patterns recorded by Anzai

were initially normalized and then scaled by the given peak-to-peak amplitude value applied by the CIRS phantom, assuming that there is a linear relationship between the provided amplitude and the measured breathing signal. Thus, the signal linearity for both Anzai and SimRT was validated in prior of each measurement setup (Figure S1). This method of normalization and subsequent amplitude scaling for peaks and valleys was aimed to compare the breathing patterns quantitatively. However, it's essential to note that for subsequent 4DCT reconstructions, the original, unaltered breathing patterns without the normalization and scaling process were exclusively used.

## 2.7 | Reproducibility, spatial, and temporal accuracy of breathing patterns

The image quality of 4DCT reconstructions depend on the detection accuracy of the breathing patterns. Inaccurate breathing patterns can lead to distortions in tumor volume, shape, and trajectory in 4DCT images. Therefore, simultaneous measurements using SimRT and Anzai were performed with and without CT scans (Figure 1). A measurement without a CT scan means a measurement without the CT irradiation and couch movement. For this purpose, the SimRT patch was placed on one side of the surrogate (sponge), while the Anzai belt was placed on the opposite side. Regular and irregular breathing patterns were tracked for 60 and 120 s, respectively. As a benchmark for the comparisons, the measurement by both SimRT and Anzai was first initiated before running the surrogate movement. Then, the first real peak was considered a match point for analyzing both systems. Furthermore, the breathing patterns of SimRT were interpolated using the spline-interpolation since the sampling rates of the two systems are different. In order to investigate the spatial and temporal accuracy of the breathing patterns, the precision of signal detection, including the signal period (T), detection of real peak time, tag peak time, real valley time, tag valley time, and nominal valley time, were analyzed. The tag value is the value determined by the software algorithm of Anzai or SimRT, and the real value is the value determined by our in-house MATLAB tool. The following Equation (2) describes the calculation of the nominal valley time<sup>41</sup>:

$$\text{Nominal valley tag [i]} = \frac{\text{Peak tag [i+1]} + \text{Peak tag [i]}}{2} \quad (2)$$

where  $i$ th and  $i+1$  are two consecutive tag peaks. In order to assess the reproducibility and similarity of the breathing patterns, the PC and MAD were ascertained. The MAD calculates the mean value of the absolute deviation of paired observations (ground-truth and measurement). Mean values and standard deviations (SD)

were calculated for all parameters in this work. The phase difference was calculated from the time shift of the peak and valley tag times.

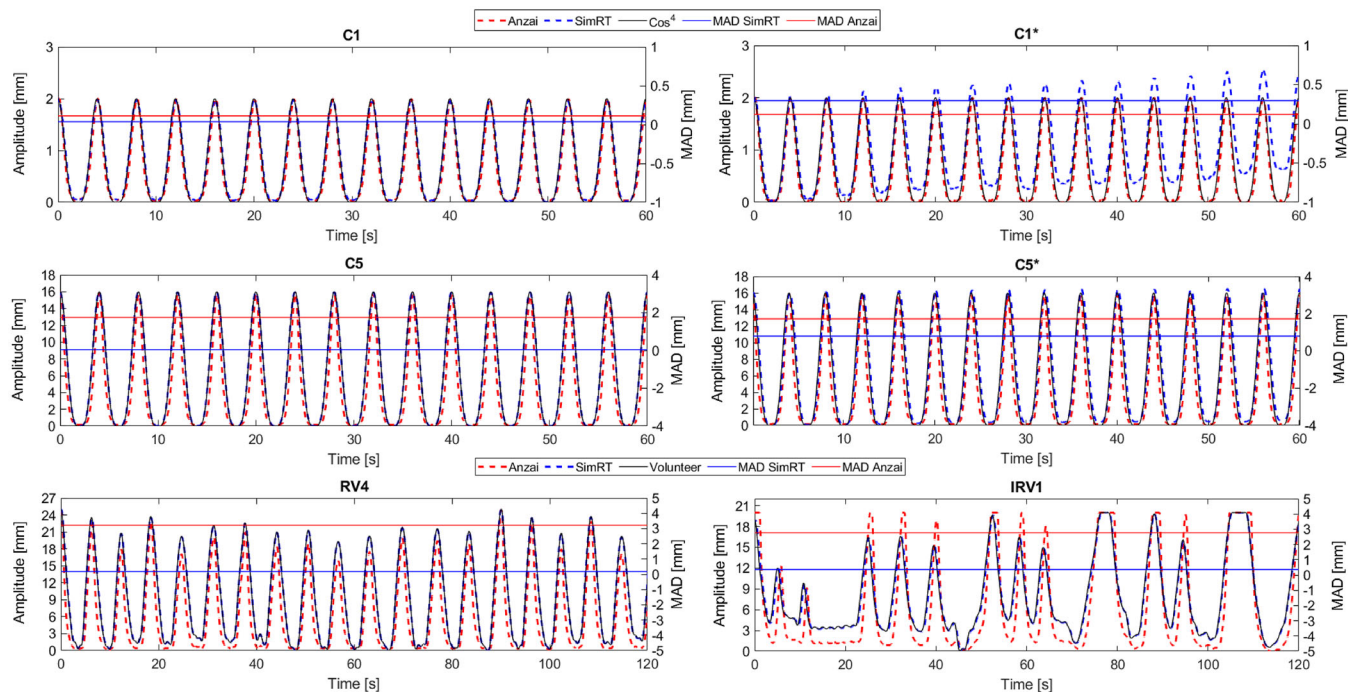
## 2.8 | Comparison of tumor trajectory, shape, and volume in 4DCTs

This experiment was performed to investigate the reliability and reconstruction accuracy of SimRT by tracking the surrogate surface (Figure 1h) and the tumor target inside the lung (Figure 1b–g). A periodic breathing pattern of  $\cos^4$  was used for all tests, and the results were compared with Anzai, ground-truth and static 3DCTs. Furthermore, the first test aimed to quantify the tracking accuracy of the surrogate. Thus, a Styrodur block was used as a surrogate with three imaging target inserts, each including a spherical tumor target with a 1, 2, and 3 cm diameter. The second test purposed to investigate the tumor shape, trajectory and volume in the obtained CT images. Therefore, the tumor target inside the lung was analyzed by using different peak-to-peak amplitudes: (i) trajectory A with AP = 16 mm, LR = 10 mm, IS = 10 mm and surrogate = 16 mm, and (ii) trajectory B with 2 mm for all motions. The parameters used during image acquisition are presented in Table 1.

The simultaneous acquisition using both SimRT and Anzai was not possible. Hence, the dynamic 4DCT scans were performed consecutively and divided into 10% phases (inhale and exhale) since it was assumed that this method had no impact on the reconstructed 4DCT images when using periodic breathing patterns. A uniform phantom region with the same scan length was acquired. Static 3DCT scans were acquired on six different breathing phases: 0% inhale, 50% inhale, 75% inhale, 100% inhale, 75% exhale, and 50% exhale. Using the Syngo.via software (VB60, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), the tumor target in each CT dataset of the different breathing phases was automatically segmented using a fixed Hounsfield unit threshold. The latter threshold was determined from the static 3DCT at 0% inhale as a reference to avoid intraobserver variations. The mid-position of the target contours was tracked through the different 3DCTs (breathing phases), and the volume within the contours was evaluated. All scans were performed three times to calculate the mean and SD for all quantities in this work.

## 2.9 | CT couch baseline drift

During previous experiments in Sections 2.7 and 2.8, a baseline drift of the breathing patterns during the CT scans was observed on the amplitude scale, when moving the CT couch in the longitudinal direction. Hence, measurements during the CT acquisition in six degrees



**FIGURE 4** Six breathing patterns measured by Anzai and SimRT using the CIRS phantom compared with the ground-truth. A = amplitude; C1 =  $\cos^4$  (A = 2 mm, without CT); C1\* =  $\cos^4$  (A = 2 mm, during CT); C5 =  $\cos^4$  (A = 16 mm, without CT); C5\* =  $\cos^4$  (A = 16 mm, during CT). CT, computed tomography; CIRS, Computerized Imaging Reference Systems; IRV, volunteer with irregular breathing pattern; MAD, mean absolute deviation; RV, volunteer with regular breathing pattern.

of freedom using a 3D laser tracker (Faro Technologies Inc, Lake Mary, FL) were performed to determine the source for this drift. For this purpose, 3D markers were positioned on the CT couch, CIRS surrogate, and SimRT camera pod and tracked during the 4DCT scans (Figure 3).

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Reproducibility, spatial, and temporal accuracy of breathing patterns

Figure 4 and Figure S2 depict the ground-truth and measurements of regular and irregular breathing patterns (RV and IRV, respectively) for Anzai and SimRT without and during the CT scans. Table 3 shows the measured peak-to-peak amplitudes, MAD, and PC values for all breathing patterns.

By comparison with ground-truth, SimRT showed maximal amplitude differences of 0.12 and 0.15 mm for real and tag amplitudes without CT scan, respectively, while 0.08 and 0.06 mm for real and tag amplitudes were observed during CT scan, respectively, when using  $\cos^4$  (Table 3). For RV breathing patterns, SimRT displayed higher amplitude differences of 0.60 and 0.83 mm for real and tag amplitudes, respectively, while 1.02 and 2.23 mm for real and tag amplitudes were observed, respectively, when using IRV patterns

(Table 3). Concerning SimRT, Anzai showed greater maximal differences for real and tag amplitudes compared to ground-truth when using  $\cos^4$  (except for C1\*), but less than 1 mm, while more significant differences up to 3.31 and 3.88 mm for RV and IRV patterns were provided, respectively. Furthermore, it was noticed that the tag amplitudes were smaller than the real amplitudes in most measurements but within 1 mm for both systems (Table 3).

In addition, the breathing patterns of the volunteers and  $\cos^4$  captured by SimRT were reproduced with a maximal MAD ( $\pm$  SD) of  $0.37 \pm 0.27$ ,  $1.23 \pm 0.87$ ,  $0.55 \pm 0.49$ , and  $0.92 \pm 1.02$  mm for C, C\*, RV and IRV patterns, respectively, whilst higher MADs of  $1.75 \pm 1.54$ ,  $1.81 \pm 1.87$ ,  $5.85 \pm 3.61$ , and  $5.04 \pm 1.72$  mm were showed in Anzai for C, C\*, RV and IRV patterns, respectively (Table 3). Table 3 also displays a higher PC range for SimRT than Anzai, between 0.968 for the IRV3 pattern and 1 for C2-5. Anzai showed a maximal PC range between 0.791 for the RV2 pattern and 0.994 for C2\*. Due to the CT couch baseline drift, SimRT showed a weaker correlation for measurements during CT scans. Figure 4 and Figure S2 confirm the strong correlation of SimRT with the ground-truth. Additionally, volunteer breathing patterns showed smaller correlations than  $\cos^4$  patterns for both systems. Moreover, our results showed that Anzai has a different shape of breathing curve than the ground-truth and SimRT (narrower breathing patterns).



**TABLE 3** Summary of real, tag peak-to-peak amplitudes and MADs between the ground-truth and measurements recorded by SimRT and Anzai for all regular and irregular breathing patterns.

Breathing pattern	SimRT				Anzai			
	Mean real-value	Mean tag-value	MAD $\pm$ SD [mm]	PC	Mean real-value	Mean tag-value	MAD $\pm$ SD [mm]	PC
	A $\pm$ SD [mm]	A $\pm$ SD [mm]			A $\pm$ SD [mm]	A $\pm$ SD [mm]		
C1	1.98 $\pm$ 0.02	1.96 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.02	0.998	1.96 $\pm$ 0.02	1.94 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.10	0.987
C2	3.90 $\pm$ 0.01	3.88 $\pm$ 0.01	0.12 $\pm$ 0.08	1.000	3.54 $\pm$ 0.00	3.51 $\pm$ 0.06	0.27 $\pm$ 0.28	0.985
C3	8.00 $\pm$ 0.01	7.99 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.04	1.000	7.88 $\pm$ 0.04	7.86 $\pm$ 0.03	0.58 $\pm$ 0.55	0.982
C4	15.88 $\pm$ 0.03	15.85 $\pm$ 0.05	0.37 $\pm$ 0.27	1.000	15.98 $\pm$ 0.05	15.90 $\pm$ 0.11	1.29 $\pm$ 1.11	0.980
C5	16.04 $\pm$ 0.02	16.02 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.04	1.000	15.60 $\pm$ 0.12	15.52 $\pm$ 0.09	1.75 $\pm$ 1.54	0.965
C1*	2.01 $\pm$ 0.03	1.99 $\pm$ 0.03	0.30 $\pm$ 0.18	0.975	2.00 $\pm$ 0.00	1.99 $\pm$ 0.02	0.12 $\pm$ 0.11	0.987
C2*	4.01 $\pm$ 0.03	3.98 $\pm$ 0.04	0.34 $\pm$ 0.24	0.991	3.94 $\pm$ 0.02	3.92 $\pm$ 0.02	0.18 $\pm$ 0.16	0.994
C3*	8.08 $\pm$ 0.03	8.04 $\pm$ 0.05	0.45 $\pm$ 0.31	0.999	7.79 $\pm$ 0.05	7.78 $\pm$ 0.05	0.62 $\pm$ 0.55	0.984
C4*	16.02 $\pm$ 0.05	16.02 $\pm$ 0.05	1.23 $\pm$ 0.87	0.999	15.87 $\pm$ 0.04	15.83 $\pm$ 0.05	1.81 $\pm$ 1.87	0.910
C5*	16.07 $\pm$ 0.03	16.06 $\pm$ 0.05	0.80 $\pm$ 0.53	0.999	15.66 $\pm$ 0.07	15.63 $\pm$ 0.07	1.72 $\pm$ 1.53	0.965
RV1	9.83 $\pm$ 1.07	9.60 $\pm$ 1.04	0.35 $\pm$ 0.38	0.991	13.02 $\pm$ 2.37	12.83 $\pm$ 2.34	3.63 $\pm$ 1.43	0.948
RV2	16.21 $\pm$ 1.25	15.79 $\pm$ 1.36	0.40 $\pm$ 0.36	0.996	13.00 $\pm$ 2.59	12.97 $\pm$ 2.56	5.85 $\pm$ 3.61	0.791
RV3	16.91 $\pm$ 1.67	16.84 $\pm$ 1.69	0.55 $\pm$ 0.49	0.993	16.79 $\pm$ 2.47	16.63 $\pm$ 2.47	3.03 $\pm$ 2.17	0.933
RV4	20.48 $\pm$ 1.49	20.20 $\pm$ 1.47	0.18 $\pm$ 0.17	0.998	18.80 $\pm$ 2.38	18.70 $\pm$ 2.30	3.22 $\pm$ 2.29	0.861
IRV1	13.18 $\pm$ 3.66	12.91 $\pm$ 3.52	0.36 $\pm$ 0.36	0.996	16.65 $\pm$ 3.99	16.54 $\pm$ 3.96	2.76 $\pm$ 2.02	0.907
IRV2	15.00 $\pm$ 2.10	14.21 $\pm$ 1.98	0.27 $\pm$ 0.17	0.998	11.88 $\pm$ 4.62	11.60 $\pm$ 4.63	2.96 $\pm$ 2.56	0.861
IRV3	14.49 $\pm$ 2.70	14.07 $\pm$ 2.97	0.92 $\pm$ 1.02	0.968	18.30 $\pm$ 4.37	18.23 $\pm$ 4.36	3.24 $\pm$ 2.55	0.831
IRV4	17.16 $\pm$ 2.21	15.95 $\pm$ 2.91	0.23 $\pm$ 0.15	0.999	16.41 $\pm$ 6.75	16.39 $\pm$ 6.78	5.04 $\pm$ 1.72	0.970

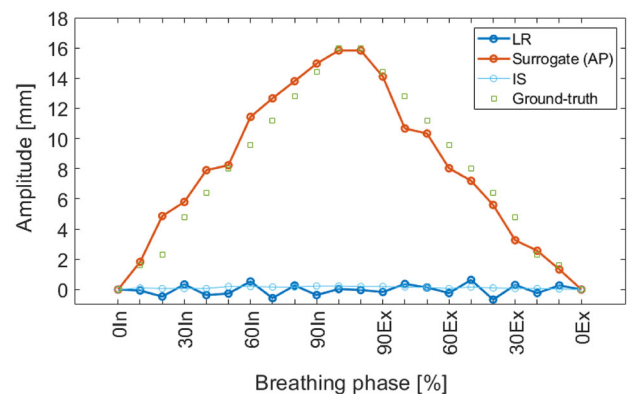
Note: First 10 periods were considered for the evaluation.

Abbreviations: A, amplitude; CT, computed tomography; C,  $\cos^4$  without CT; C\*,  $\cos^4$  during CT; IRV, volunteer with irregular breathing pattern; MAD, mean absolute deviation; PC, Pearson correlation; RV, volunteer with regular breathing pattern; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>Measurements during the CT scan.

Further, Table 4 shows that the peak recognition in SimRT was more precise and reproducible with a maximum mean ( $\pm$  SD) of  $40 \pm 40$ ,  $30 \pm 30$ ,  $30 \pm 40$ , and  $100 \pm 10$  ms, in comparison to Anzai with  $150 \pm 0$ ,  $110 \pm 30$ ,  $120 \pm 20$ , and  $160 \pm 80$  ms for C, C\*, RV, and IRV patterns, respectively. The periods of  $\cos^4$  breathing patterns were more accurately reproduced with a maximum SD of 20 and 30 ms for SimRT and Anzai, respectively, whereas the periods of volunteer patterns were less accurate with a maximum mean of 30 and 2080 ms, respectively. Moreover, the Anzai's valley detection's precision was less accurate than SimRT. Where Anzai located the tag valley in 94% before the nominal position with a precision between  $47 \pm 20$  and  $1710 \pm 34$  ms, SimRT placed them in 83% after the nominal valley position and showed a more precise valley recognition between  $30 \pm 50$  and  $100 \pm 190$  ms (Table 4).

On the contrary to the Anzai stable sampling rate of 40 Hz, the sampling rate of SimRT slightly varies during one measurement with  $39.34 \pm 1.5$  Hz on the Siemens CT scanner. The histogram (Figure S3) illustrates all sampling rates recorded during one measurement. Similar sampling rates were observed for all measurements, including regular and irregular breathing patterns without and during the CT scan.



**FIGURE 5** Tracking performance of SimRT illustrating the surrogate tracking in AP using a 16 mm peak-to-peak amplitude. Maximal SD was  $\pm 0.29$  mm in AP for 75% exhale. A Styrodur was used here as a surrogate. AP, anteroposterior; Ex, exhale; IS, inferior-superior; In, inhale; LR, left-right.

### 3.2 | Comparison of tumor trajectory, shape, and volume in 4DCTs

Figure 5 shows the accuracy of SimRT by tracking and quantifying the surrogate movement by sorting the different inhale and exhale phases of a 4DCT dataset to



**TABLE 4** Precision of tagging for peaks and valleys showing the time difference between real and tag values determined by the SimRT and Anzai algorithms for regular and irregular breathing patterns, respectively.

Breathing pattern	SimRT			Anzai		
	Mean $\pm$ SD (s)			Mean $\pm$ SD (s)		
	Period	$\Delta T$ (real peak—tag peak)	$\Delta T$ valley	Period	$\Delta T$ (real peak—tag peak)	$\Delta T$ valley
C1	4.00 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.04	0.01 $\pm$ 0.01	4.00 $\pm$ 0.00	0.06 $\pm$ 0.01	-0.47 $\pm$ 0.02
C2	4.00 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.03	0.00 $\pm$ 0.01	4.00 $\pm$ 0.00	0.05 $\pm$ 0.03	-0.30 $\pm$ 0.00
C3	4.00 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.02	0.00 $\pm$ 0.01	4.00 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.01	-0.29 $\pm$ 0.01
C4	2.00 $\pm$ 0.01	0.00 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.05	2.00 $\pm$ 0.00	0.15 $\pm$ 0.00	-0.05 $\pm$ 0.00
C5	4.00 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.02	0.00 $\pm$ 0.01	4.00 $\pm$ 0.03	0.03 $\pm$ 0.02	-0.29 $\pm$ 0.02
C1*	4.00 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.19	4.00 $\pm$ 0.00	0.08 $\pm$ 0.04	-0.40 $\pm$ 0.00
C2*	4.00 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.02	0.00 $\pm$ 0.01	4.00 $\pm$ 0.00	0.11 $\pm$ 0.03	-0.65 $\pm$ 0.00
C3*	4.00 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.02	0.00 $\pm$ 0.01	4.00 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.02	-0.30 $\pm$ 0.01
C4*	2.00 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.02	0.01 $\pm$ 0.01	2.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.01	-0.08 $\pm$ 0.01
C5*	4.00 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.02	-0.10 $\pm$ 0.01	4.00 $\pm$ 0.00	0.05 $\pm$ 0.02	-0.34 $\pm$ 0.01
RV1	7.31 $\pm$ 0.53	0.03 $\pm$ 0.04	0.00 $\pm$ 0.01	7.32 $\pm$ 0.52	0.08 $\pm$ 0.01	-0.57 $\pm$ 0.35
RV2	6.66 $\pm$ 0.31	-0.01 $\pm$ 0.07	0.00 $\pm$ 0.01	6.67 $\pm$ 0.17	0.02 $\pm$ 0.16	-1.71 $\pm$ 0.34
RV3	7.35 $\pm$ 0.33	-0.02 $\pm$ 0.04	0.01 $\pm$ 0.01	7.34 $\pm$ 0.31	0.12 $\pm$ 0.02	-0.69 $\pm$ 0.37
RV4	6.32 $\pm$ 0.20	0.02 $\pm$ 0.04	-0.10 $\pm$ 0.01	6.31 $\pm$ 0.20	0.08 $\pm$ 0.03	-0.63 $\pm$ 0.16
IRV1	9.21 $\pm$ 3.59	-0.07 $\pm$ 0.09	0.00 $\pm$ 0.01	9.13 $\pm$ 3.35	0.16 $\pm$ 0.08	-1.46 $\pm$ 2.07
IRV2	6.74 $\pm$ 0.67	0.03 $\pm$ 0.08	-0.10 $\pm$ 0.01	4.66 $\pm$ 2.11	0.06 $\pm$ 0.05	-0.45 $\pm$ 0.57
IRV3	6.25 $\pm$ 2.10	0.04 $\pm$ 0.07	0.00 $\pm$ 0.02	6.26 $\pm$ 2.07	0.06 $\pm$ 0.06	-0.98 $\pm$ 1.15
IRV4	6.49 $\pm$ 1.16	0.10 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.01	5.04 $\pm$ 1.92	0.06 $\pm$ 0.03	-0.38 $\pm$ 0.58

Note: The difference between the tag nominal valley and tag valley values were calculated. For the period, the difference between the tag peak values and the first 10 periods were considered for the calculation.

Abbreviations: C,  $\cos^4$  without CT; C\*,  $\cos^4$  during CT; CT, computed tomography; IRV, volunteer with irregular breathing pattern; RV, volunteer with regular breathing pattern; SD, standard deviation;  $\Delta T$ , time difference.

\*Measurements during the CT scan.

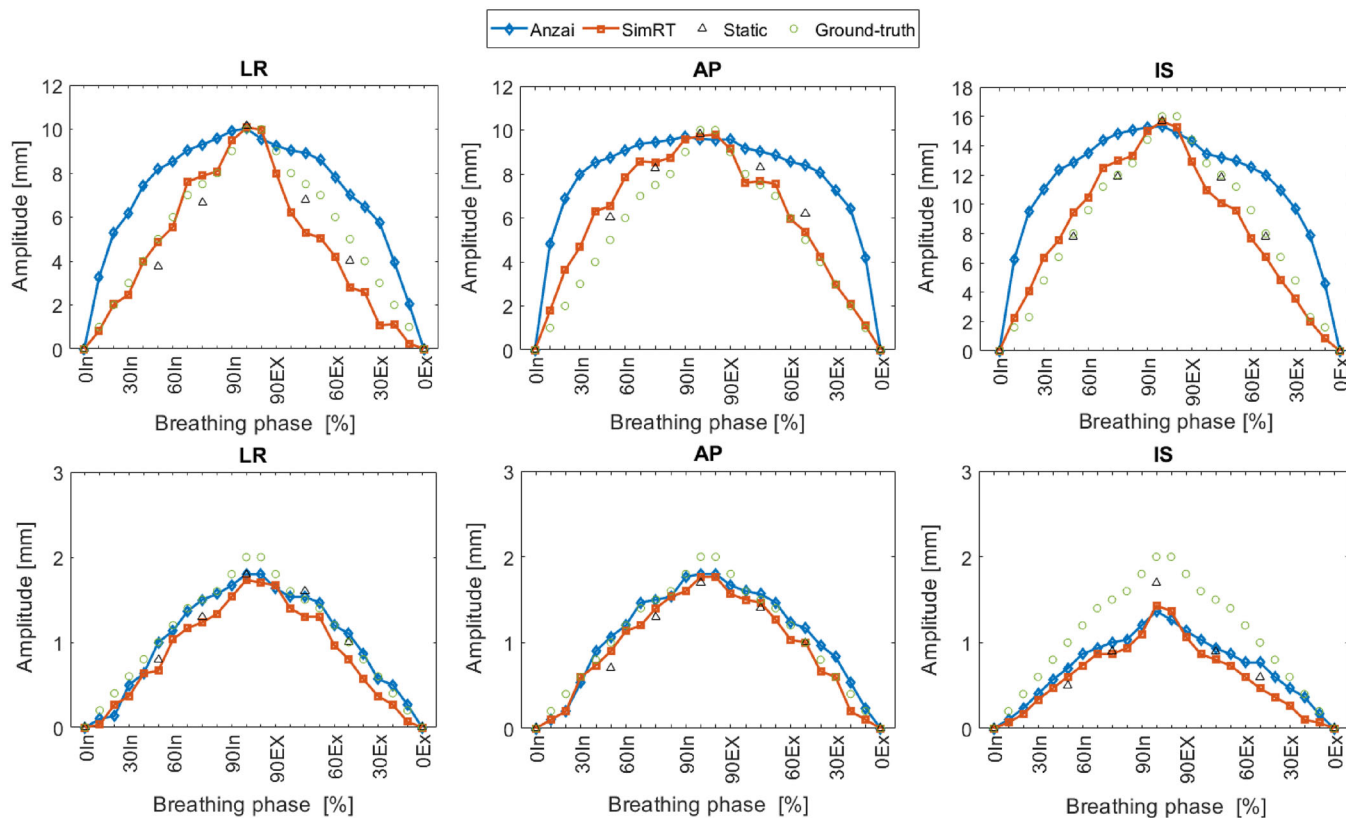
reproduce the given breathing pattern of  $\cos^4$ . Compared to the given ground-truth, the mean variation along all breathing phases was  $-0.06 \pm 1.16$  mm with a maximum of  $-2.57$  mm in 20% inhale. LR and IS amplitudes showed negligible movements during the breathing process.

Figure 6 depicts the tumor trajectories (A and B) obtained from Anzai and SimRT versus ground-truth and static 3DCT. The upper trajectories A obtained by Anzai reveal clearly higher differences from ground-truth with a maximum of  $-3.4$ ,  $-7.2$ , and  $-5$  mm in LR, IS, and AP, respectively, while SimRT shows considerably fewer deviations with a maximum of 2.2, 1.9, and  $-2.3$  mm in LR, IS, and AP, respectively. For the lower trajectories B, both systems Anzai and SimRT provide similar deviations from ground-truth with 0.3, 0.7, and 0.2 mm in LR, IS, and AP, respectively. By contrast with the ground-truth, the static 3DCTs agrees with SimRT and Anzai when using trajectory B, while noticeably smaller maximum differences  $<1.3$  mm are applied when using trajectory A. Note that all differences are relative to 0% inhale and negative deviations mean that the system provides a larger trajectory difference from the expected ground-truth.

Table 5 exhibits axial images of the tumor mid-position in six selected breathing phases of tumor trajectory A, reconstructed using SimRT and Anzai compared to static 3DCT images. The volumetric discrepancies of the tumor between SimRT, Anzai, static 3DCT, and ground-truth are presented in details in Figure S4 (using boxplots), Tables S1 and S2. The mean volume deviations of static 3DCT, Anzai, and SimRT from ground-truth were  $-0.42 \pm 98\%$ ,  $1.71 \pm 1.62\%$ , and  $1.24 \pm 2.02\%$  for trajectory A, respectively. In comparison,  $-0.13 \pm 1.95\%$ ,  $0.20 \pm 1.75\%$ , and  $0.08 \pm 1.48\%$  were ascertained for trajectory B, respectively.

### 3.3 | CT couch baseline drift

The obtained results showed that the couch drifts, when moving into or out of the CT-bore, are the source of the baseline shift registered by SimRT. This drift, presented previously in Figure 4 and Figure S2 (C1\*-C5\*), depends on the weight. The maximal translational deviations while moving the CT couch with 80 Kg for a 1.5 m range into the CT-bore are 0.7 mm lateral, 4 mm longitudinal, and 14 mm vertical. The maximal rotational



**FIGURE 6** Tumor trajectory inside the CIRS phantom in LR, IS, and AP directions using 10, 16, and 10 mm for the first experiment A (upper three diagrams) and 2 mm for the second B (lower three diagrams). Maximal SD was  $\pm 1.4$  mm in AP,  $\pm 0.7$  mm in IS, and  $\pm 0.3$  mm in LR for Anzai, SimRT and Static, respectively. A sponge was used here as a surrogate. AP, anteroposterior; Ex, exhale; IS, inferior-superior; In, inhale; Static, static 3DCT scan; LR, left-right; SD, standard deviation.

deviations were  $0.02^\circ$  in yaw,  $0.05^\circ$  in roll, and  $0.5^\circ$  in pitch. The camera pod of SimRT did not show any considerable changes in position. Thus, both translational and rotational deviations were negligible.

Another experiment with a CT scan of 45 cm out of the CT-bore using the CIRS phantom with a weight of 20 Kg showed that the CT couch drifted about 1.4 mm vertically. This latter drift was detected in both the laser tracker using a reflector on the surrogate and SimRT. Additionally, results confirmed that this drift did not affect the peak-to-peak amplitudes of the investigated breathing patterns.

## 4 | DISCUSSIONS

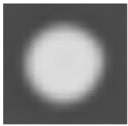
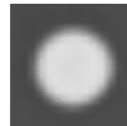
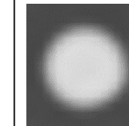
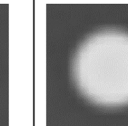
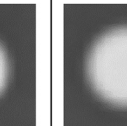
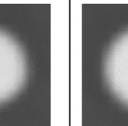
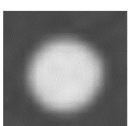
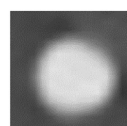
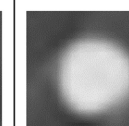
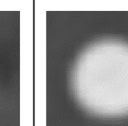
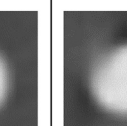
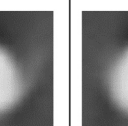
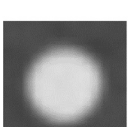
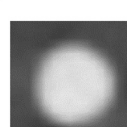
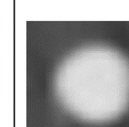
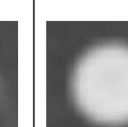
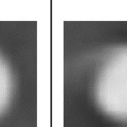
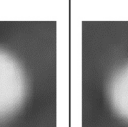
### 4.1 | Reproducibility, spatial, and temporal accuracy of the breathing patterns

The reproducibility, spatial, and temporal accuracy of regular and irregular breathing patterns were investigated and compared using different external RMSs in previous studies (such as optical, mechanical and spirometric devices).<sup>6,8,22,26,41,43</sup> The results of our work

(Table 3) showed that SimRT provided a more accurate, stable and consistent peak-to-peak amplitude detection than Anzai. Anzai may be affected by the physical belt setup and point-based pressure sensor. However, both systems exhibited a good peak-to-peak amplitude tagging within 1 mm compared to measured real amplitudes. The MAD values presented in this study showed the relation between both systems' breathing reproducibility and detection accuracy. Compared to ground-truth, SimRT more precisely reproduced the breathing signals with a MAD range  $< 1$  mm versus Anzai with a 1–6 mm range for regular and irregular breathing patterns, respectively. In reality, patients breathe irregularly and non-reproducibly, which can lead to increased MAD values compared to phantom measurements.

Moreover, it was found that Anzai provides narrower shaped breathing patterns compared to SimRT and ground-truth, leading to phase differences in recorded breathing information, especially when using irregular breathing patterns (Figure 4 and Figure S2). The inaccurate tag valley detection may cause this phase difference of Anzai since Anzai records pressure variations of the tidal body volume, which disappear in the end-expiration phase, that is, no pressure. Such a phase

**TABLE 5** Axial mid-position sections of the 4DCT images reconstructed by using breathing patterns from both Anzai and SimRT compared to the static 3DCT.

Static 3DCT					
0 % Inhale	50 % Inhale	75 % Inhale	100 % Inhale	75 % Exhale	50 % Exhale
					
4DCT by SimRT					
					
4DCT by Anzai					
					

Note: A tumor target with a diameter of 1 cm was used. This table represents the upper tumor trajectory A depicted in Figure 6. Abbreviations: CT, computed tomography; 3D, 3-dimensional; 4D, 4-dimensional.

shift is a known problem for point-based RMSs such as Anzai.<sup>8,22</sup>

Furthermore, SimRT exhibited a stronger correlation with ground truth across all measurements (Table 3), including small amplitudes (e.g., 2 mm), compared to Anzai. Kaweloa et al.<sup>6</sup> investigated the surface-guided GateCT (VisionRT Ltd, London, United Kingdom) versus the real-time position management, RPM system (Varian, Palo Alto, CA). In contrast to their work, the surface-guided SimRT system confirmed its accuracy in both phase and amplitude tracking.

In addition, SimRT showed a more accurate peak and valley recognition in all measurements versus Anzai, whereas Anzai’s peak recognition was more precise than the valley recognition (Table 4). The predictive algorithm used in both systems may also affect peak and valley tagging variation. A C Vásquez et al.<sup>41</sup> confirmed Anzai’s phase difference and worse valley recognition compared to the GateCT system.

Nevertheless, it is essential to highlight the necessity of validating linearity before implementing the normalization and subsequent amplitude scaling method. Moreover, it’s important to clarify that this method is exclusively intended for use in phantom studies. Ensuring signal linearity in RMSs is essential to prevent any additional distortion from affecting the correlation between tumor mobility and the recorded breathing signal.<sup>7</sup>

Since the sampling rate of SimRT varies during one measurement (Figure S3), inaccurate frequencies may lead to incorrect peak and valley detection. For this reason, the phase- and amplitude-based sorting algorithms can be affected, and incorrect re-sorting of the CT projections may produce image artifacts, leading to incorrect ITV estimations. Consequently, the quality of radiotherapy (gated and nongated) can be compromised. Despite these variations in the sampling rate, the temporal and spatial accuracy of SimRT are still more precise and consistently reproduced versus Anzai, especially by irregularities in breathing patterns based on phantom measurements.

### 4.2 | Comparison of tumor trajectory, shape, and volume in 4DCTs

The greater the precision of the recorded breathing pattern, the more accurate the reconstructed ITV will be. For both tumor trajectories (A and B) examined under complex conditions involving movement in AP, LR, and IS directions simultaneously (Figure 6), SimRT yielded a more accurate tumor localization, exhibiting a mid-position deviation ranging from 12% to 23%. In contrast, Anzai demonstrated 34% to 50% deviations compared to the ground truth. Furthermore, our investigation revealed that as the amplitude increases,

the deviation also rises for both systems. The greater deviations observed when employing the Anzai system are attributed to phase differences, motion effects, and partial volume artifacts. However, SimRT was primarily influenced by motion and partial volume artifacts. The presence of the latter artifacts in 4DCT images has been explained by Watkins et al.,<sup>44</sup> Rietzel et al.,<sup>45</sup> and Nakamura et al.<sup>46</sup>

Exhibiting a maximum deviation of 16% (in 20% inhale), SimRT demonstrated an accurate quantification of surrogate movement in comparison to ground truth (Figure 5). Compared to end-exhalation and -inhalation, deviations up to 1% were achieved. That being said, reducing target velocity leads to reduced motion artifacts and more accurate target position.

Moreover, it is important to consider the interplay arising between the tumor motion in various directions (AP, LR, and IS) and the motion of the CT couch and scanner during the image acquisition, as Lewis et al. reported in their work.<sup>47</sup> The originally spherical tumor shape exhibited significant distortions, particularly during breathing phases characterized by a higher motion velocity, such as 75% inhale/exhale, where motion artifacts are more pronounced (Table 5).

The volume discrepancies among SimRT, Anzai, and the ground truth exhibited similarities for both trajectories (Figure S4, Tables S1–S2). However, it appears that peak-to-peak amplitude influences the volume discrepancy when comparing both trajectories, A and B. In comparison to the static 3DCT scan, the volume discrepancy was less impacted by the amplitude. These alterations in tumor volume are ascribed to the effects of motion and partial volume artifacts, which can potentially affect the target shape and contouring precision within the treatment planning system.

#### 4.3 | CT couch baseline drift

Despite the CT baseline drift, the peak-to-peak amplitude, period values, valley, and peak recognition with and without CT scans, presented in Tables 3 and 4, provided similar deviations from ground-truth. That being said, the temporal and spatial accuracy were not affected during the CT couch movement and an error in the phase-based sorting algorithm of our CT scanner can be excluded.

A C Vásquez et al.<sup>41</sup> supposed that the baseline drift of GateCT may cause a delay in the valley detection and Kauwelo et al.<sup>6</sup> cautioned its use with amplitude-based sorting algorithm. On the contrary, our results support the use of SimRT with amplitude-based sorting approaches. Nevertheless, SimRT should be investigated on a CT scanner with an amplitude-based sorting algorithm.

Moreover, Schick et al.<sup>26</sup> reported a non-defined baseline drift of  $\leq \pm 2$  mm to be considered by using

the Varian respiratory gating system for CT scanners (RGSC) on the Brilliance CT Big Bore scanner (Philips Healthcare, Amsterdam, Netherlands), when the camera system is mounted on the wall or the ceiling, which corresponds to the same CT couch baseline drift we found in our study. Furthermore, Heinz et al.<sup>7</sup> reported a CT couch baseline drift on a Toshiba CT scanner (Toshiba Medical System Group, Tokyo, Japan), dependent on the scanner load.

#### 4.4 | Limitations and considerations

During the evaluation of SimRT, some limitations were noticed, such as (i) limited FOV (occlusion by immobilization devices and CT scanner), (ii) self-occlusion by patients, (iii) retrospective import of the breathing pattern without a security query on the CT console, and (iv) patient body dependencies (e.g., skin tone, body hair). However, it is recommended prior to the 4DCT scan to ensure that a sufficient skin surface in the entire scan region is visible, the correct skin tone is configured in the SimRT software, the same ambient lighting is used as during the monthly QA and a noise-free breathing pattern is available. These measures can help avoid patient re-imaging, which can cause workflow delay and an additional dose contribution (if additional x-ray imaging is used). In addition, it should be considered that our findings are based on phantom measurements using a flat surrogate surface and reproducible breathing patterns on the Somatom Confidence CT scanner. These findings could differ by using skin surfaces with geometrical variations or non-reproducible breathing characteristics or on other CT scanners. Thus, results from phantom studies may not be directly transferable clinically.

### 5 | CONCLUSIONS

This work aimed to validate the performance of the surface-guided SimRT system compared to the Anzai pressure sensor before implementing it into the clinical workflow. For this purpose, the reconstruction, temporal and spatial accuracy were assessed using regular, irregular breathing patterns and a commercial anthropomorphic phantom on a Siemens CT scanner. In contrast to Anzai, SimRT showed a more accurate and stable breathing tracking, independent of the breathing pattern, amplitude and period, thus resulting in a more consistent temporal and spatial accuracy. These results lead to a more realistic (i.e., closer to the ground-truth) breathing-adapted treatment planning. Furthermore, SimRT can be used for both phase- and amplitude-based 4DCT reconstructions. Nevertheless, instances of motion and partial volume artefacts are still in the reconstructed tumor target. These artifacts are more noticeable during breathing phases with greater target motion velocity



when compared to the end-breathing phases, such as 0% and 100% inhale.

In addition, system limitations should be investigated before using the system on patients since highly pronounced irregularities in patient breathing patterns may limit the reconstruction accuracy achieved in our phantom investigations. Finally, we recommend using same RMSs for both 4DCT-based treatment planning and gated-induced irradiation, since temporal and spatial inaccuracies would be applied to the 4DCT reconstructions by using different RMSs in RT, according to this research.

## ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully thank the German Cancer Research Center (DKFZ) and Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO) for funding the SGRT project at HIT. We also acknowledge the financial support by Deutsche Forschungsgemeinschaft within the funding programme "Open Access Publikationskosten" as well as by the Heidelberg University. Funding: No funding for this manuscript.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

Research data are stored in an institutional repository and will be shared upon request to the corresponding author.

## ORCID

Abdallah Qubala 

<https://orcid.org/0000-0002-6526-2453>

Vania Batista 

<https://orcid.org/0000-0003-2733-4134>

## REFERENCES

- Guckenberger M, Weininger M, Wilbert J, et al. Influence of retrospective sorting on image quality in respiratory correlated computed tomography. *Radiation Oncol*. 2007;85(2):223-231. doi:10.1016/j.radonc.2007.08.002
- Keall PJ, Mageras GS, Balte JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys*. 2006;33(10):3874-3900. doi:10.1118/1.2349696
- Aruga T, Itami J, Aruga M, et al. Target volume definition for upper abdominal irradiation using CT scans obtained during inhale and exhale phases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(2):465-469. doi:10.1016/S0360-3016(00)00610-6
- Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mostafavi H, Shukla HP, Mohan R. Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal. *Phys Med Biol*. 2003;48(1):45-62. doi:10.1088/0031-9155/48/1/304
- Ford EC, Mageras GS, Yorke E, Ling CC. Respiration-correlated spiral CT: a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning. *Med Phys*. 2003;30(1):88-97. doi:10.1118/1.1531177
- Kauweloel KI, Ruan D, Park JC, et al. GateCT™ surface tracking system for respiratory signal reconstruction in 4DCT imaging. *Med Phys*. 2012;39(1):492-502. doi:10.1118/1.3671941
- Heinz C, Reiner M, Belka C, Walter F, Söhn M. Technical evaluation of different respiratory monitoring systems used for 4D CT acquisition under free breathing. *J Appl Clin Med Phys*. 2015;16(2):334-349. doi:10.1120/jacmp.v16i2.4917
- Spadea MF, Baroni G, Gierga DP, Turcotte JC, Chen GTY, Sharp GC. Evaluation and commissioning of a surface based system for respiratory sensing in 4D CT. *J Appl Clin Med Phys*. 2011;12(1):162-169. doi:10.1120/jacmp.v12i1.3288
- Gagné IM, Robinson DM. The impact of tumor motion upon CT image integrity and target delineation. *Med Phys*. 2004;31(12):3378-3392. doi:10.1118/1.1799291
- Barrett JF, Keat N. Artifacts in CT: recognition and avoidance. *Radiographics*. 2004;24(6):1679-1691. doi:10.1148/rg.246045065
- Pakela JM, Knopf A, Dong L, Rucinski A, Zou W. Management of motion and anatomical variations in charged particle therapy: past, present, and into the future. *Front Oncol*. 2022;12(March):1-16. doi:10.3389/fonc.2022.806153
- Jiang SB. Radiotherapy of mobile tumors. *Semin Radiat Oncol*. 2006;16(4):239-248. doi:10.1016/j.semradonc.2006.04.007
- Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2004;14(1):52-64. doi:10.1053/j.semradonc.2003.10.003
- Purdy JA. Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions. *Semin Radiat Oncol*. 2004;14(1):27-40. doi:10.1053/j.semradonc.2003.12.002
- Li GG, Mageras G, Dong L, Mohan R. Image-guided radiation therapy. 2012.
- Li G, Citrin D, Camphausen K, et al. Advances in 4D medical imaging and 4D radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat*. 2008;7(1):67-81. doi:10.1177/153303460800700109
- Minohara S, Kanai T, Endo M, Noda K, Kanazawa M. Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(4):1097-1103. doi:10.1016/S0360-3016(00)00524-1
- Kubo HD, Hill BC. Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys Med Biol*. 1996;41(1):83-91. doi:10.1088/0031-9155/41/1/007
- Paganetti H, Grassberger C, Sharp GC. Physics of particle beam and hypofractionated beam delivery in NSCLC. *Semin Radiat Oncol*. 2021;31(2):162-169. doi:10.1016/j.semradonc.2020.11.004
- Low DA, Nystrom M, Kalinin E, et al. A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing. *Med Phys*. 2003;30(6):1254-1263. doi:10.1118/1.1576230
- Keall P. 4-Dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol*. 2004;14(1):81-90. doi:10.1053/j.semradonc.2003.10.006
- Otani Y, Fukuda I, Tsukamoto N, et al. A comparison of the respiratory signals acquired by different respiratory monitoring systems used in respiratory gated radiotherapy. *Med Phys*. 2010;37(12):6178-6186. doi:10.1118/1.3512798
- Lu W, Parikh PJ, Hubenschmidt JP, Bradley JD, Low DA. A comparison between amplitude sorting and phase-angle sorting using external respiratory measurement for 4D CT. *Med Phys*. 2006;33(8):2964-2974. doi:10.1118/1.2219772
- Guckenberger M, Wilbert J, Meyer J, Baier K, Richter A, Flentje M. Is a single respiratory correlated 4D-CT study sufficient for evaluation of breathing motion? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(5):1352-1359. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.025
- Keall PJ, Starkschall G, Shukla H, et al. Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method. *Phys Med Biol*. 2004;49(10):2053-2067. doi:10.1088/0031-9155/49/10/015
- Schick P, Gottschlag H, Fielitz O, Budach W, Simiantonakis I. Performance evaluation and first clinical experience with the Varian RGSC module for breath detection of 15 lung cancer patients.

- Z Med Phys.* 2019;29(3):229-238. doi:10.1016/j.zemedi.2018.09.001
27. Hoisak JDP, Paxton AB, Waghorn B, Pawlicki T. In: Hoisak JDP, Paxton AB, Waghorn B, Pawlicki T, eds. *Surface Guided Radiation Therapy*. CRC Press; 2020. doi:10.1201/9780429489402
  28. Willoughby T, Lehmann J, Bencomo JA, et al. Quality assurance for nonradiographic radiotherapy localization and positioning systems: report of Task Group 147. *Med Phys.* 2012;39(4):1728-1747. doi:10.1118/1.3681967
  29. Al-Hallaq HA, Cerviño L, Gutierrez AN, et al. AAPM task group report 302: surface-guided radiotherapy. *Med Phys.* 2022;49(4):e82-e112. doi:10.1002/mp.15532
  30. Shirato H, Shimizu S, Kunieda T, et al. Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(4):1187-1195. doi:10.1016/S0360-3016(00)00748-3
  31. Mizuno H, Saito O, Tajiri M, et al. Commissioning of a respiratory gating system involving a pressure sensor in carbon-ion scanning radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2019;20(1):37-42. doi:10.1002/acm2.12463
  32. Qubala A, Schwahofer A, Jersemann S, et al. Optimizing the patient positioning workflow of patients with pelvis, limb, and chest/spine tumors at an ion-beam gantry based on optical surface guidance. *Adv Radiat Oncol.* 2023;8(2):101105. doi:10.1016/j.adro.2022.101105
  33. Li G. Advances and potential of optical surface imaging in radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2022;67(16):16TR02. doi:10.1088/1361-6560/ac838f
  34. Batista V, Meyer J, Kügele M, Al-Hallaq H. Clinical paradigms and challenges in surface guided radiation therapy: where do we go from here? *Radiother Oncol.* 2020;153:34-42. doi:10.1016/j.radonc.2020.09.041
  35. Freislederer P, Batista V, Öllers M, et al. ESTRO-ACROP guideline on surface guided radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2022;173:188-196. doi:10.1016/j.radonc.2022.05.026
  36. Schöffel PJ, Harms W, Sroka-Perez G, Schlegel W, Karger CP. Accuracy of a commercial optical 3D surface imaging system for realignment of patients for radiotherapy of the thorax. *Phys Med Biol.* 2007;52(13):3949-3963. doi:10.1088/0031-9155/52/13/019
  37. Bergom C, Currey A, Desai N, Tai A, Strauss JB. Deep inspiration breath hold: techniques and advantages for cardiac sparing during breast cancer irradiation. *Front Oncol.* 2018;8(APR):1-10. doi:10.3389/fonc.2018.00087
  38. CIRS. *Dynamic Thorax Phantom*. CIRS; 2021:1-12. <https://www.cirsinc.com/wp-content/uploads/2021/08/008A-PB-082521.pdf>
  39. Inoue M, Shiomi H, Iwata H, et al. Development of system using beam's eye view images to measure respiratory motion tracking errors in image-guided robotic radiosurgery system. *J Appl Clin Med Phys.* 2015;16(1):100-111. doi:10.1120/jacmp.v16i1.5049
  40. Werner R, Sentker T, Madesta F, et al. Intelligent 4D CT sequence scanning (i4DCT): first scanner prototype implementation and phantom measurements of automated breathing signal-guided 4D CT. *Med Phys.* 2020;47(6):2408-2412. doi:10.1002/mp.14106
  41. Vásquez AC, Runz A, Echner G, Sroka-Perez G, Karger CP. Comparison of two respiration monitoring systems for 4D imaging with a Siemens CT using a new dynamic breathing phantom. *Phys Med Biol.* 2012;57(9):N131-N143. doi:10.1088/0031-9155/57/9/N131
  42. Jönsson M, Ceberg S, Nordström F, Thornberg C, Bäck SAJ. Technical evaluation of a laser-based optical surface scanning system for prospective and retrospective breathing adapted computed tomography. *Acta Oncol.* 2015;54(2):261-265. doi:10.3109/0284186X.2014.948059
  43. Hoisak JDP, Sixel KE, Tirona R, Cheung PCF, Pignol JP. Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(4):1298-1306. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.07.681
  44. Watkins WT, Li R, Lewis J, et al. Patient-specific motion artifacts in 4DCT. *Med Phys.* 2010;37(6):2855-2861. doi:10.1118/1.3432615
  45. Rietzel E, Pan T, Chen GTY. Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol. *Med Phys.* 2005;32(4):874-889. doi:10.1118/1.1869852
  46. Nakamura M, Narita Y, Sawada A, et al. Impact of motion velocity on four-dimensional target volumes: a phantom study. *Med Phys.* 2009;36(5):1610-1617. doi:10.1118/1.3110073
  47. Lewis JH, Jiang SB. A theoretical model for respiratory motion artifacts in free-breathing CT scans. *Phys Med Biol.* 2009;54(3):745-755. doi:10.1088/0031-9155/54/3/018

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** Qubala A, Shafee J, Batista V, et al. Comparative evaluation of a surface-based respiratory monitoring system against a pressure sensor for 4DCT image reconstruction in phantoms. *J Appl Clin Med Phys.* 2023:e14174. <https://doi.org/10.1002/acm2.14174>

IV. Publikation 3: Characteristics of breathing-adapted gating using surface guidance for use in particle therapy: A phantom-based end-to-end test from CT simulation to dose delivery<sup>5</sup>

---

<sup>5</sup> Supporting information zu dieser Publikation befinden sich im Anhang B.





# Characteristics of breathing-adapted gating using surface guidance for use in particle therapy: A phantom-based end-to-end test from CT simulation to dose delivery

Abdallah Qubala<sup>1,2,3</sup> | Jehad Shafee<sup>1,4</sup> | Thomas Tessonier<sup>1,3</sup> | Julian Horn<sup>1,3</sup> |  
 Marcus Winter<sup>1,3</sup> | Jakob Naumann<sup>1,3</sup> | Oliver Jäkel<sup>1,3,5,6</sup>

<sup>1</sup>Heidelberg Ion Beam Therapy Center (HIT), Heidelberg, Germany

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

<sup>3</sup>National Center for Radiation Research in Oncology (NCRO), Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Germany

<sup>4</sup>Saarland University of Applied Sciences, Saarbruecken, Germany

<sup>5</sup>Department of Medical Physics in Radiation Oncology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

<sup>6</sup>National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg, Germany

## Correspondence

Abdallah Qubala, Heidelberg Ion Beam Therapy Center (HIT), Heidelberg, Germany.  
 Email:  
[abdallah.qubala@med.uni-heidelberg.de](mailto:abdallah.qubala@med.uni-heidelberg.de)

## Abstract

To account for intra-fractional tumor motion during dose delivery in radiotherapy, various treatment strategies are clinically implemented such as breathing-adapted gating and irradiating the tumor during specific breathing phases. In this work, we present a comprehensive phantom-based end-to-end test of breathing-adapted gating utilizing surface guidance for use in particle therapy. A commercial dynamic thorax phantom was used to reproduce regular and irregular breathing patterns recorded by the GateRT respiratory monitoring system. The amplitudes and periods of recorded breathing patterns were analysed and compared to planned patterns (ground-truth). In addition, the mean absolute deviations (MAD) and Pearson correlation coefficients (PCC) between the measurements and ground-truth were assessed. Measurements of gated and non-gated irradiations were also analysed with respect to dosimetry and geometry, and compared to treatment planning system (TPS). Further, the latency time of beam on/off was evaluated. Compared to the ground-truth, measurements performed with GateRT showed amplitude differences between  $0.03 \pm 0.02$  mm and  $0.26 \pm 0.03$  mm for regular and irregular breathing patterns, whilst periods of both breathing patterns ranged with a standard deviation between 10 and 190 ms. Furthermore, the GateRT software precisely acquired breathing patterns with a maximum MAD of  $0.30 \pm 0.23$  mm. The PCC constantly ranged between 0.998 and 1.000. Comparisons between TPS and measured dose profiles indicated absolute mean dose deviations within institutional tolerances of  $\pm 5\%$ . Geometrical beam characteristics also varied within our institutional tolerances of 1.5 mm. The overall time delays were  $<60$  ms and thus within both recommended tolerances published by ESTRO and AAPM of 200 and 100 ms, respectively. In this study, a non-invasive optical surface-guided workflow including image acquisition, treatment planning, patient positioning and gated irradiation at an ion-beam gantry was investigated, and shown to be clinically viable. Based on phantom measurements, our results show a clinically-appropriate spatial, temporal, and dosimetric accuracy when using surface guidance in the clinical setting, and the results comply with international and institutional guidelines and tolerances.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2023 The Authors. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American Association of Physicists in Medicine.

**KEYWORDS**

breathing-adapted gating, commissioning, end-to-end testing, ion beam therapy, particle therapy, surface-guided radiotherapy

## 1 | INTRODUCTION

Tumor motion management throughout the entire radiotherapy (RT) workflow, including image acquisition, treatment planning, patient positioning and irradiation, poses a major challenge in delivering the prescribed dose to mobile tumor targets in sites such as thorax and abdomen.<sup>1–6</sup> The process of motion management is aimed to decrease the dose to organs at risk (OARs), and to accurately cover the clinical target volume (CTV).<sup>7–9</sup> For instance, respiratory-induced tumor motion demonstrates one of the intra-fractional patient anatomy variations in abdominal treatment sites (such as pancreas and liver). These variations may cause image artifacts, distort the assessment of the tumor trajectory and lead to an undesired dose distribution to the target volume and OARs (such as motion interplay effect).<sup>7,10–13</sup> These challenges become more essential in implementing tumor treatment approaches that use high doses with extremely steep dose gradients.<sup>14–17</sup> Compared to photons, ion beams exhibit this latter advantage by delivering a higher conformal dose distribution to a deeply located target with a less integral dose to OARs.<sup>14,18–20</sup>

Nowadays, various treatment approaches are employed in clinical practice to address intra-fractional tumor motion during both treatment planning and dose delivery. These strategies include (i) expanding the internal margin of the target volume using the internal target volume (ITV) concept,<sup>21,22</sup> (ii) utilizing abdominal compression to restrict the tumor motion (e.g., in liver treatments),<sup>23</sup> (iii) employing breath-hold methods,<sup>23,24</sup> (iv) implementing tumor tracking,<sup>24,25</sup> and (v) using breathing-adapted gating approaches to attempt tracking the patient breathing, and irradiating the tumor target during specific breathing phases.<sup>26–32</sup> For the latter, four-dimensional computed tomography (4DCT) is used to reconstruct images at specific breathing phases based on either amplitude or phase.<sup>28,33–36</sup> Different respiratory monitoring systems (RMSs) are used for both 4DCT imaging and gating, including pressure sensors, skin-surface camera systems, radiofrequency-based systems and fiducial markers in combination with image-guided RT.<sup>23,37–41</sup>

At Heidelberg Ion Beam Therapy Center (HIT), three optical surface-guided RT (SGRT)<sup>38</sup> systems, the AlignRT, SimRT, and GateRT (VisionRT Ltd, London, United Kingdom) have been installed between 2019 and 2021: (i) AlignRT and GateRT at the ion beam gantry treatment room, and (ii) SimRT at a CT scanner in

the radiation oncology department. SimRT is used for 4DCT-based treatment planning.

AlignRT is implemented for patient positioning and tracking during the RT course without any additional dose.<sup>38,42,43</sup> GateRT is applied as a respiratory gating method which records the real-time respiratory deviation using the patient skin surface as an external surrogate, and assumes that the tumor position is a function of the external surrogate motion.<sup>8</sup> For these three applications of SGRT, the current and reference patient skin surface are compared within a user-defined region of interest or patch.

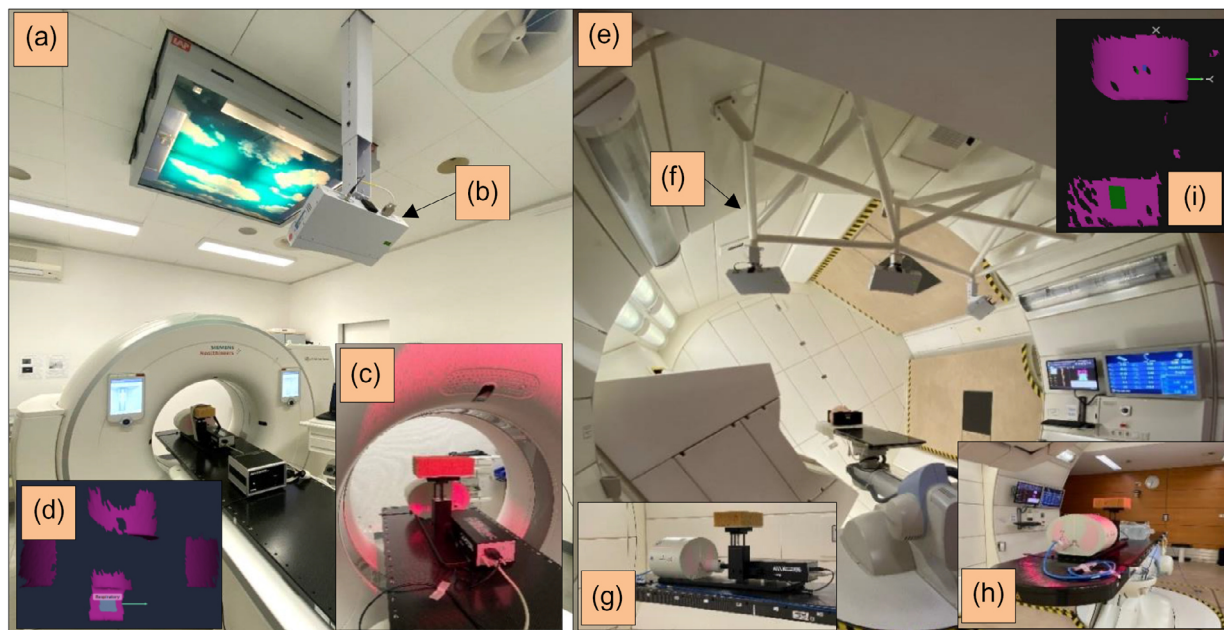
In this work, we present a comprehensive phantom-based end-to-end (E2E) testing of a respiratory-adapted gating method based on surface guidance at an ion beam gantry. The experiments were based on international guidelines.<sup>23,39,40,44–46</sup> First, we investigated the accuracies and dependencies of all SGRT systems used in this work. Second, we studied the reliability, reproducibility, temporal and spatial accuracy of GateRT. Then we evaluated the dosimetric and geometric properties using (i) an ionization chamber and (ii) radiochromic films. Finally, we tested the implementation of a treatment planning system (TPS)-based tool to attempt detecting the camera system occlusions during the treatment planning process. Such camera occlusions can distort the field of view (FOV) of the patient skin surface during the gated irradiation, especially when using different gantry and couch angles. Limitations of the SGRT systems will be also reported.

## 2 | METHODS AND MATERIALS

### 2.1 | Ion beam gantry treatment room and CT scanner

The experiments of AlignRT and GateRT in this study were performed at the ion beam gantry treatment room at HIT, which features an isocentric gantry with a length of 25 m, a diameter of 13 m, and the ability to rotate around 360° (Figure 1e). Despite the considerable mass of the gantry (670 tons), an accuracy of less than 1 mm in beam position is achieved. HIT is a synchrotron-based facility delivering protons, and carbon and helium ions for clinical use with raster-scanning techniques.<sup>19,47–49</sup>

Planar kV imaging is used for patient position verification and final alignment. The CT scans for the treatment planning were performed on a SOMATOM



**FIGURE 1** Left: CT scanner room (a) including the SGRT system (b), the experimental setup using the CIRS phantom (c), and the reference capture used for the 4DCT reconstruction including the patch in grey (d). Right: Gantry treatment room with the beam nozzle at 240° at HIT (e) including the SGRT systems mounted on the installation (f), the experimental setup containing the CIRS phantom and ionization chamber (g), (h), and the reference capture performed for the gating irradiation with the patch in green (i). In both setups, a brown sponge as a surrogate was used. 4DCT, four-dimensional computed tomography; CIRS, computerized imaging reference systems; SGRT, surface-guided RT.

Confidence CT scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) under the same respiratory conditions as during irradiation (Figure 1a).

## 2.2 | Optical SGRT systems

The camera modules of the SGRT systems (AlignRT, SimRT, and GateRT) used in this work consist of two image sensors and a projector that displays an optical random speckle patterns on the patient skin surface. The only difference between the three modules installed in our institution is the number of camera systems used for each module (Figure 1a,e).

SimRT consists of a single camera pod placed on the ceiling above the foot of the CT couch with a view into the CT-bore, and can be connected with the CT scanner to receive the beam on/off status (Figure 1a). A time-resolved 4DCT for respiratory-adapted gating can be generated by resorting the CT projections into the different breathing phases by using the recorded respiratory pattern detected from the patient skin surface. So, several 3DCT images can be generated from the 4DCT dataset. SimRT has been already described in detail.<sup>50</sup> AlignRT which has been already described in detail, consists of three camera systems mounted to the bearing of our ion beam gantry<sup>51</sup> (Figure 1e), and two of them are used for GateRT which is able to track the spatial respiratory variation of a user-defined patch on a selected

position of the patient skin surface in millimetre during treatment (Figure 1i).

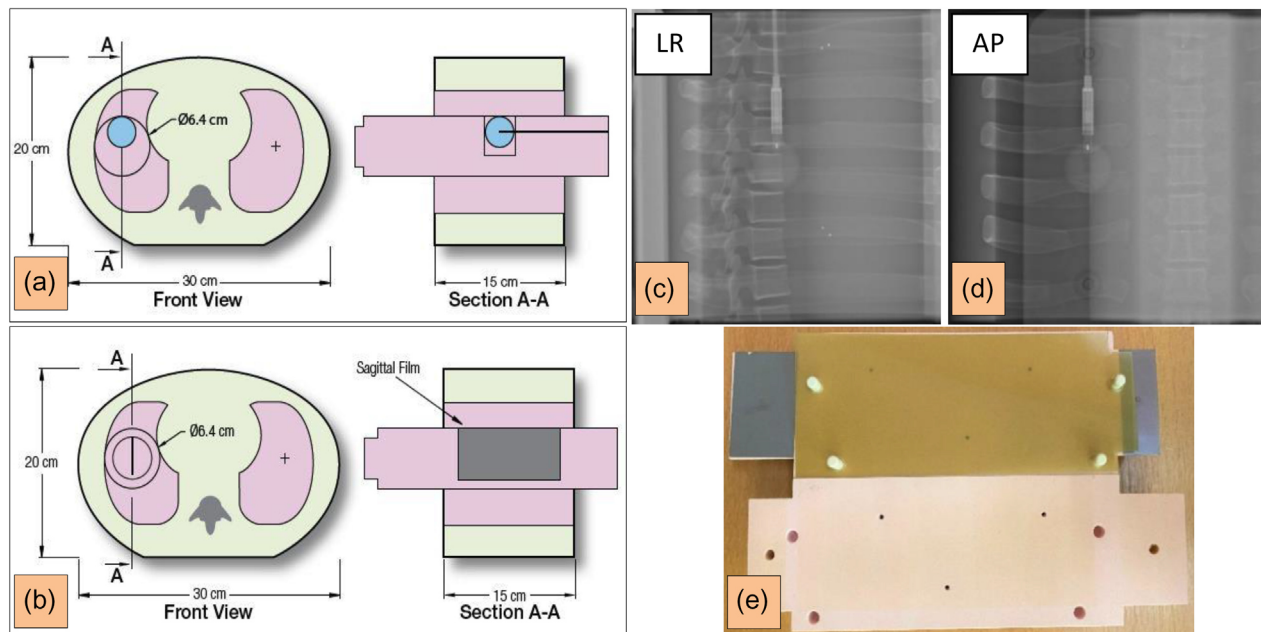
Depending on the gating method used, (phase- or amplitude-based), GateRT automatically turns on/off the radiation when the respiratory pattern moves inside/outside the user-defined gating window.<sup>38</sup> As GateRT does not directly measure the breathing phase, the real-time breathing curve is initially assessed based on its amplitude. Following a learning period to establish signal stability, GateRT subsequently divided the breathing signal into distinct phases. These phases are then utilized to configure the gating window.

## 2.3 | Respiratory motion phantom and characteristics of simulated respiratory curves

The CIRS Dynamic Thorax phantom 008A (Computerized Imaging Reference Systems, CIRS, Norfolk, VA) was used to simulate prespecified respiratory patterns for both the lung in anteroposterior direction (AP), left-right direction (LR), inferior-superior (IS) direction, and the surrogate platform in AP (Figure 2). The phantom consists of anthropomorphic tissues as tissue-equivalent lung, soft tissue, cortical and trabecular bones.

In addition, a brown sponge of  $10 \times 10 \times 20 \text{ cm}^3$  (Figure 1) was used and fixed on the rigid phantom





**FIGURE 2** Left: Cross-section images of the CIRS Dynamic Thorax phantom (a)–(b) including inserts for both PinPoint chamber 0.03 cm<sup>3</sup> (a) and radiographic EBT3 films (b) used in this work. (Figure courtesy Sun Nuclear GmbH)<sup>53</sup> Right: Planar kV images (c)–(d) in LR and AP illustrating the PinPoint chamber inside the lung, and an EBT3 film positioned inside the insert (e). A motion uncertainty of 0.1 mm can be achieved. AP, anteroposterior; CIRS, computerized imaging reference systems; LR, left-right.

**TABLE 1** Characteristics of used respiratory patterns.

Respiratory pattern	T ± SD [s]	A ± SD [mm]
<b>Cos<sup>4</sup></b>	2	2
<b>C1-6z</b>	4	2
	2	8
	4	8
	2	16
	4	16
<b>Volunteer with a regular breathing pattern</b>	7.43 ± 0.53	10.18 ± 1.13
<b>RV1-4</b>	6.75 ± 0.16	16.43 ± 0.97
	7.74 ± 0.53	18.02 ± 2.12
	6.31 ± 0.20	20.87 ± 1.59
<b>Volunteer with an irregular breathing pattern</b>	9.39 ± 3.68	15.77 ± 2.70
<b>IRV1-4</b>	5.85 ± 1.63	14.15 ± 3.75
	5.42 ± 1.07	14.42 ± 3.36
	5.09 ± 2.33	14.27 ± 6.68

Abbreviations: A, peak-to-peak amplitude; SD, standard deviation; T, period.

platform which can be detected by the SGRT systems (SimRT and GateRT). The phantom has been already validated and described in detail.<sup>50</sup> Planned regular and irregular respiratory patterns with different periods and peak-to-peak amplitudes were applied to the ground-truth by the CIRS phantom (Table 1).

The cos<sup>4</sup> patterns were simulated in MATLAB 2022a (MathWorks, Natick, MA) and given according to the

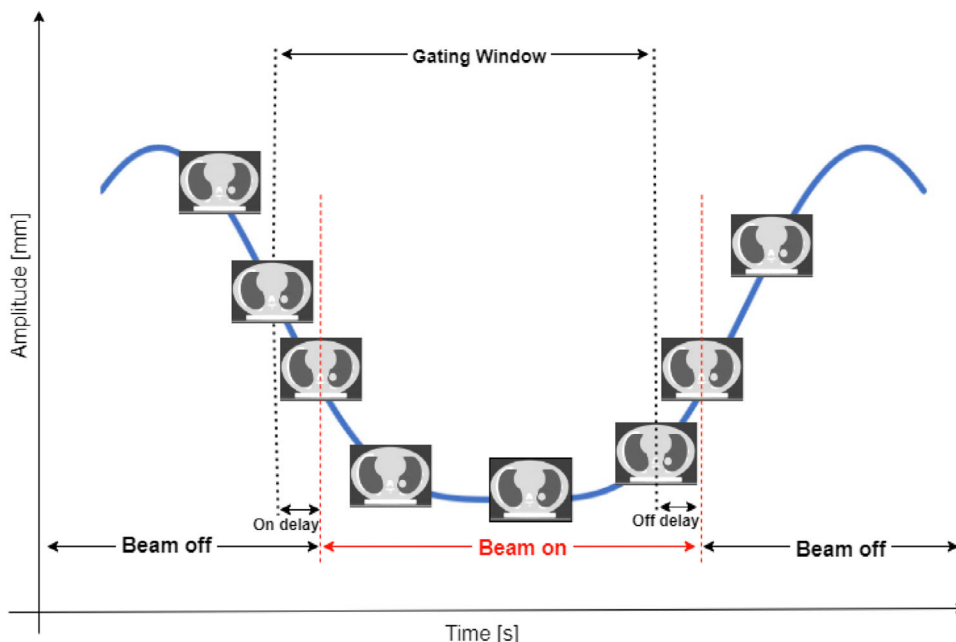
following formula:

$$x(t) = A \cdot \cos\left(\pi \cdot \frac{1}{T} \cdot t\right)^4 \quad (1)$$

where  $x(t)$  is the respiratory pattern at the given time  $t$ ,  $A$  is the peak-to-peak amplitude and  $\frac{1}{T}$  the cosine wave frequency. All respiratory patterns were tracked for at least 60 s. Respiratory patterns of volunteers were acquired using the Anzai system and then transferred to the CIRS phantom. The Anzai system has been already described in detail.<sup>50</sup>

## 2.4 | Preparation for SGRT-based gated irradiation

Two kinds of CT scans were required for our dosimetric experiments using the CIRS phantom: (i) planning 3DCT at 0% inhale for treatment planning, and (ii) 4DCT using SimRT for assessing the tumor trajectory. The 4DCT was divided into 10% phases of inhale and exhale. Our Siemens CT scanner classifies the breathing curve into inhale (0%–100%) and exhale (0%–100%) phases, whereas GateRT divides the same curve, setting the maximum for 100% inhale and the minimum for 50% exhale. This results in a proportional relationship, where 20% inhale or exhale in the CT curve corresponds to 10% inhale or exhale in the GateRT curve (Figure S1).



**FIGURE 3** Schematic illustration of the gated irradiation with beam on/off delays. Beam is on when target is within the gating window. Otherwise, beam is off.

**TABLE 2** CT parameters on the Somatom Confidence CT scanner used for this work.

CT Parameter	3DCT	4DCT
Voltage [kV]	120	120
Effective current [mAs]	300	50
Slice collimation [mm]	1.2 × 16	1.2 × 16
Slice thickness [mm]	3	3
Rotation time [s]	1	0.5
Pitch	0.85	0.09
Reconstruction kernel	Br40	Br38
Field of view, FOV [mm]	500	500

The  $\cos^4$  pattern was used in all dosimetric measurements. For absolute dose measurements using the ion chamber, a peak-to-peak amplitude of 16 mm for the surrogate, 10, 10, and 16 mm for the tumor targets inside the lung (AP, LR, and IS), respectively, were chosen. For relative measurements, a peak-to-peak amplitude of 20 mm for both the surrogate (AP) and radiochromic film insert inside the lung (IS), respectively, was used. A period of 4 s was selected for both measurements. The CT parameters used during image acquisition are presented in Table 2.

The treatment plans using carbon ions were generated by RayStation TPS (RS11B; RaySearch Laboratories, Stockholm, Sweden), and the gating window for GateRT was defined by assessing the 4DCT datasets in RayStation TPS. In this work, the gating window was chosen between 30% exhale to 30% inhale which means a gating window of minimal 15% to maximal

65% in GateRT (Figure S1 and Figure 3). The treatment planning is described in Section 1.

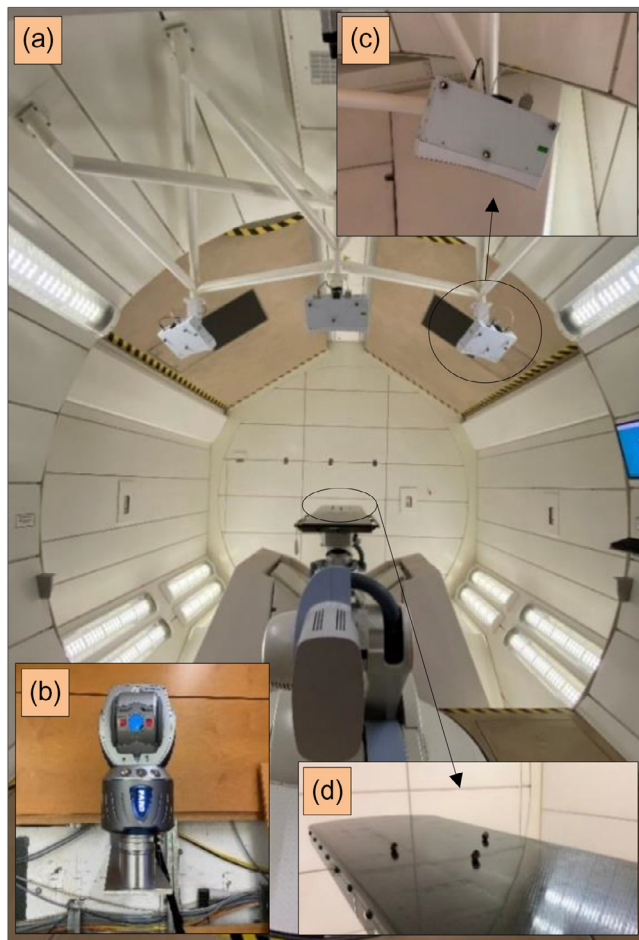
To position the CIRS phantom in the treatment room by AlignRT prior to the position verification with planar kV imaging, the reference surface was also created in the TPS and exported to AlingRT including the information of the irradiation plan (RTPlan and RTStruct). A detailed description of how patient positioning using SGRT works is included in our previous study.<sup>51</sup>

## 2.5 | SGRT system accuracy

The absolute positioning and tracking accuracy of AlignRT at the ion beam gantry have been investigated in our previous study, including phantom measurements and patient measurements of different body sites.<sup>51</sup> Furthermore, the spatial, temporal, and reconstruction accuracy of SimRT at the Siemens CT scanner have recently been described in our previous work.<sup>50</sup> In this work, the spatial, temporal, and dosimetric accuracy of GateRT will be presented.

## 2.6 | Gantry and couch angle dependency

The gantry angle dependency was investigated to verify any transfer of movements to the camera systems and treatment couch during the gantry rotation due to the considerable gantry mass of 670 tons, and since the SGRT camera systems are screwed directly



**FIGURE 4** The experimental setup using the FARO 3D laser tracker with the beam nozzle at  $180^\circ$  at the gantry treatment room of HIT (a) including the laser tracker placed on the fixed north wall (b), an SGRT system mounted on the ceiling bracket (c), and the treatment couch positioned at the room isocentre (d). The black markers illustrated in the Figure are the laser tracker markers (c), (d). HIT, Heidelberg Ion Beam Therapy Center.

to the gantry bearing. Additionally, the isocentric position deviation resulting from different couch angles was investigated. 3D laser tracker (FARO Technologies Inc, Lake Mary, FL) measurements were performed by positioning 3D markers on both camera systems and treatment couch, and tracking them (Figure 4). Translational and rotational position deviations of the markers related to the room isocentre point under gantry and couch angle  $0^\circ$  were determined three times. The results were compared to position deviations measured by AlignRT resulting from phantom movements using the static virtual human male CIRS pelvic phantom (CIRS, Norfolk, VA).

## 2.7 | TPS-based tool for SGRT

To avoid inefficiencies in the treatment planning, patient positioning and gated irradiation caused by various

camera occlusions, for example, self-occlusion by the patients, treatment head and setup devices, a RayStation TPS-based tool was developed in our institution. Using this tool, obstruction of the camera systems can be detected early in the treatment planning process. Accordingly, suitable gantry and couch angles can be selected for treatment, allowing a sufficient area of the patient skin surface to be used for monitoring for gated irradiation during the RT course. This occlusion effect is reported in the literature and can be problematic for SGRT purposes.<sup>40,44</sup> The FOV of the tool was configured by means of the AlignRT calibration plate.<sup>38</sup> The positions of the installed camera pods were measured relative to our room isocenter and provided to the tool. A S311 CPR Simon full body simulator (Gaumard Scientific, Miami, FL) was used to validate the reliability of the tool, and was positioned using a WingSTEP and knee cushion (Elekta, Stockholm, Sweden). A FOV comparison between the captures of all three SGRT systems at the gantry and the tool predictions in nine different planned isocenter points was performed.

## 2.8 | Motion tracking accuracy of GateRT

To evaluate the motion tracking accuracy of GateRT, regular, and irregular respiratory patterns including different amplitudes and periods were applied using the CIRS phantom. The results were compared with the ground-truth values (Table 1) to evaluate the temporal and spatial accuracy. As a benchmark for the comparisons of Cos<sup>4</sup> breathing patterns, the fourth peak of the measured breathing curve (after a learning process in GateRT) was considered a stable match point to sync both the ground-truth and measurement. For the regular and irregular breathing patterns, the peak of the maximum amplitude was used as a benchmark. The ground-truth is the simulated breathing signal applied by the CIRS Phantom. For this purpose, a reference capture of the phantom including the sponge was performed, and a patch of  $5 \times 5 \text{ cm}^2$  was created on this reference capture for recording the respiratory curve (Figure 1i). Measurements were performed under different gantry angles (between  $270^\circ$  and  $90^\circ$ ) and with couch angle  $0^\circ$ . Different gantry and couch angles were used to show the effect of the gantry and couch angle dependency on measured breathing patterns. Various parameters of recorded breathing patterns were analysed: (i) Pearson correlation coefficient (PCC) to quantitatively evaluate the amplitude similarity between both breathing signals, ground-truth and measurement, (ii) the mean absolute deviation (MAD) to quantitatively ascertain the discrepancy and reproducibility of paired observations (ground-truth and measurement). In addition, the sampling rate of GateRT was also investigated.



Since the measurements were performed on different days, it was important to ensure that the phantom including the surrogate with the sponge measures the correct respiratory amplitude provided by the CIRS software. For all investigations, the same phantom setup, system settings of SimRT and GateRT were used including the same surrogate surface, ambient light and mid skin tone to have a consistent comparison under the same conditions (Figure 1).

## 2.9 | Dosimetric verification

Irradiation plans including homogenous and heterogenous dose distributions with carbon ions were generated using the methods described in Section 2.4, and the clinical settings for patient plans in our institution. Heterogenous dose means that the target (chamber) moves within different iso-dose regions with extremely steep dose gradients compared to the homogenous region.

Since the tumor target is moving, an ITV was generated from the CTVs contoured on the 3DCT datasets extracted from the 4DCT dataset. An ITV-based median physical dose of 1 Gy was applied for both ion chamber and radiochromic film. For the treatment plans, the Raystation TPS, pencil-beam dose engine, carbon ions, and dose grid settings of 1 mm were used. Two different gantry angles (30° and 90°), and only one couch angle 0° were used. The number of delivered energy layers varies between 9 layers for the film irradiation, 12 layers for the heterogenous plan, and 15 layers for the homogeneous plan. No repainting was performed, and a layer-by-layer raster-scanning technique was used. Moreover, for each treatment plan, the dose was computed on each breathing phase in the determined gating window (Figure 3), phase-weighted, and accumulated after applying a deformable image registration (DIR). In this context, dose accumulation involves merging individual doses derived from datasets that depict the anatomy at distinct respiratory phases, enhancing the precision of the intended dosage for the dynamically changing anatomy and resulting in a comprehensive cumulative dose.<sup>52</sup> In simpler terms, dose accumulation introduces a temporal aspect to the traditional 3D dose representation.<sup>52</sup> In this work, the biomechanically DIR of RayStation (Morfeus) was used.<sup>54,55</sup>

In addressing the interplay effect mentioned in Section 1, commonly observed within the treated target and/or spared OARs due to the interplay between motion and scanning techniques, larger beam spots with a Full Width at Half Maximum (FWHM) of 10 mm were used in our treatment plans.

The following positioning workflow was applied to both experiments I.1 and I.2 (Figure 1e–i) prior to every measurement (ion chamber or film). First, the CIRS phantom was positioned on the 6 degrees of freedom robotic treatment couch<sup>56</sup> by utilizing SGRT.

Second, two planar kV images (Figure 2c–d) prior to the irradiation were acquired and matched to the digitally reconstructed radiographs which were generated from the projections of the planning CT series to a 2-dimensional plane. After the kV matching using the immobile structures like bones (Figure 2c–d), rotational and translational correction vectors were calculated and applied to the couch to precisely position the phantom at the beam isocenter point(s). These applied correction vectors were compared with correction vectors in AlignRT.

In our work, we just investigated the phase-based gating approach of GateRT. Whenever the position of the moving phantom is within the gating window, a beam-on signal is sent automatically to our treatment machine for beam delivery. Otherwise, the beam is held (Figure 3).

### 2.9.1 | Absolute dosimetry

The PinPoint chamber 0.03 cm<sup>3</sup> (Type 31015)<sup>57</sup> (PTW, Freiburg, Germany) was used to perform quantitative point dose measurements. For this aim, a lung-tissue equivalent rod including an insert for the PinPoint chamber (Figure 1e–i) was used which includes a spherical target with a diameter of 3 cm in which a PinPoint chamber was placed at the tumor center (Figure 2a,c–b). A two-beams plan with gantry angles 30° and 90° was applied. Further, the ionization chamber was pre-irradiated with 2 Gy. The measured dose was calculated and corrected according to the following formula<sup>15,58</sup>:

$$D_w(P_{eff}) = M_{Corr} \cdot N_{D, w, Co-60} \cdot K_Q \quad (2)$$

where  $M_{Corr}$  is the dosimeter reading  $M$ , corrected for changes in air density, incomplete saturation, and polarity effects of the chamber. The calibration factor,  $N_{D, w, Co-60}$ , is given by PTW and  $K_Q$  is a chamber-specific factor that corrects for the different beam quality of carbon ions with respect to the calibration beam quality (<sup>60</sup>Co). The irradiation of homogenous and heterogenous plans was performed three times for each following situation: (i) static at 0% inhale phase (without tumor motion), (ii) non-gated with motion, and (iii) gated with motion in the same manner. The mean and standard deviation (SD) of the three irradiations were calculated and compared with the TPS reference dose in the homogeneous dose region of each plan.

### 2.9.2 | Relative film dosimetry

For symmetry and uniformity tests, radiochromic films Gafchromic (EBT3)<sup>59,60</sup> (International Specialty Products, Wayne, NJ) were irradiated using a one-beam plan with a gantry angle of 90° (Figure 1e). Three

measurements were performed: (i) static, (ii) non-gated, and (iii) gated. The radiochromic film insert of CIRS is designed to hold the film at the sagittal cross-section along the long axis (Figure 2b,e). The beam scan direction during the irradiation was IS. After the film irradiation, the film blackening along the motion axis (IS) was evaluated using Verisoft (PTW, Freiburg, Germany). The flat-bed Epson Perfection V750 Pro scanner (EPSON, Suwa, Japan) in the transmission mode using a spatial resolution of 150 dpi was used, and all films were analyzed in the red channel of 48-bit RGB.<sup>60–62</sup>

The following geometric parameters were evaluated: (i) FWHM, (ii) the width of the lateral fall-off from 80% to 20%, (iii) the width of the radiation field of 90%, and (iv) the shift of dose delivery caused by gating irradiation. The latter was determined by calculating the difference in the blackened segments on the films at FWHM, and compared to the shift calculated in TPS. Both the static and gated measurements were aligned by using beam spots which were irradiated under static conditions. Shifts of dose distributions obtained using gating were reported in previous studies and guidelines for both photon and particle therapies,<sup>40,44,45,63–67</sup> and identified to be caused by delay times. Such a delay time in beam on/off can result in an under- and over-dosage of OAR.<sup>66</sup> The shift ( $\Delta L$ ) can be converted to a time delay ( $T_d$ ), using the known velocity of the moving radiochromic film rod inside the lung by  $T_d = \frac{\Delta L}{V}$  (Figure 3).

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Gantry and couch angle dependency

Figure 5 shows the gantry angle dependency as well as its influence on the treatment couch and camera pods while rotating the gantry using the laser tracker. These results are compared with phantom measurements performed by AlignRT.

The translational deviations (mean  $\pm$  SD) are (i)  $0.10 \pm 0.19$  mm,  $0.16 \pm 0.19$  mm,  $0.03 \pm 0.12$  mm for the camera Pods, (ii)  $-0.01 \pm 0.00$  mm,  $0.35 \pm 0.23$  mm,  $0.12 \pm 0.18$  mm for the couch, and (iii)  $-0.31 \pm 0.34$  mm,  $0.11 \pm 0.26$  mm,  $0.39 \pm 0.24$  mm for the SGRT in longitudinal (LNG), lateral (LAT), and vertical (VRT) directions, respectively. The rotational deviations for both laser tracker and SGRT are negligible with a maximum deviation of  $-0.01 \pm 0.01^\circ$  (Figure S2).

Figure 6 and Figure S3 depict the couch angle dependency using the laser tracker and AlignRT. The translational deviations (mean  $\pm$  SD) are (i)  $-0.08 \pm 0.15$  mm,  $-0.03 \pm 0.22$  mm,  $0.17 \pm 0.17$  mm for the laser tracker, and (ii)  $-0.19 \pm 0.22$  mm,  $0.13 \pm 0.16$  mm,  $0.11 \pm 0.17$  mm for AlignRT in LNG, LAT, and VRT,

**TABLE 3** Summary of peak-to-peak amplitudes and MADs between the ground-truth and measurements recorded by GateRT for all regular and irregular respiratory patterns.

Gantry 0°				
Respiratory pattern	A $\pm$ SD [mm]	T $\pm$ SD [s]	MAD $\pm$ SD [mm]	PCC
C1	$1.97 \pm 0.02$	$2.00 \pm 0.02$	$0.05 \pm 0.03$	0.998
C2	$1.97 \pm 0.02$	$4.00 \pm 0.07$	$0.04 \pm 0.03$	0.999
C3	$7.74 \pm 0.03$	$2.00 \pm 0.03$	$0.18 \pm 0.15$	0.998
C4	$7.86 \pm 0.04$	$4.00 \pm 0.05$	$0.08 \pm 0.08$	1.000
C5	$15.77 \pm 0.07$	$2.00 \pm 0.03$	$0.15 \pm 0.13$	1.000
C6	$15.80 \pm 0.05$	$3.99 \pm 0.06$	$0.15 \pm 0.14$	1.000
RV1	$10.23 \pm 1.13$	$7.43 \pm 0.54$	$0.18 \pm 0.18$	1.000
RV2	$16.21 \pm 0.90$	$6.79 \pm 0.21$	$0.23 \pm 0.19$	1.000
RV3	$17.95 \pm 2.10$	$7.71 \pm 0.54$	$0.14 \pm 0.13$	1.000
RV4	$20.63 \pm 1.59$	$6.30 \pm 0.24$	$0.17 \pm 0.17$	1.000
IRV1	$15.81 \pm 2.71$	$9.39 \pm 3.49$	$0.21 \pm 0.19$	0.999
IRV2	$14.07 \pm 3.77$	$5.90 \pm 1.69$	$0.28 \pm 0.21$	0.999
IRV3	$14.36 \pm 3.35$	$5.41 \pm 1.08$	$0.17 \pm 0.11$	1.000
IRV4	$14.22 \pm 6.69$	$5.10 \pm 2.35$	$0.30 \pm 0.23$	0.999

Note: The Pearson correlation coefficients between the respiratory patterns are also presented. Mean and SD of the entire breathing signal are presented. Abbreviations: A, amplitude; C,  $\cos^4$ ; IRV, volunteer with irregular breathing; MAD, mean absolute deviation; PCC, Pearson correlation coefficient; RV, volunteer with regular breathing; SD, standard deviation; T, period.

respectively. The rotational deviations for both laser tracker and SGRT are also negligible with a maximum deviation of  $0.04 \pm 0.1^\circ$ .

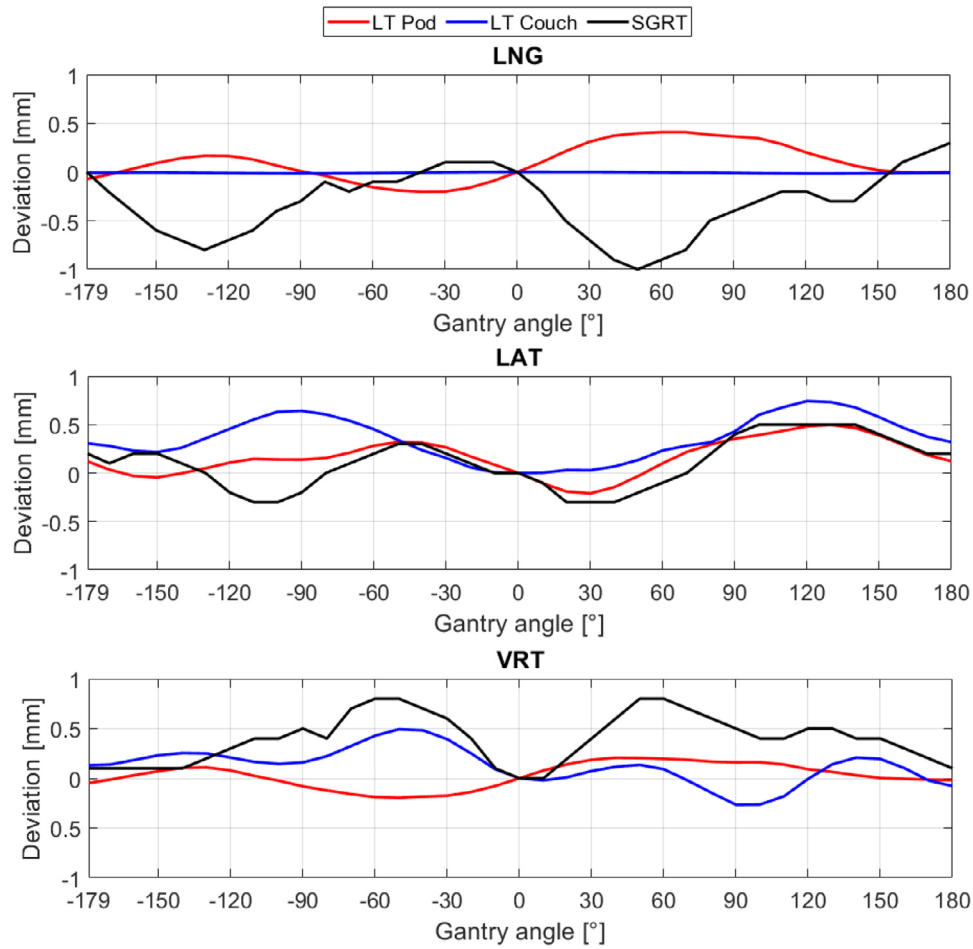
#### 3.2 | TPS-based tool for SGRT

Figure 7 displays the TPS-based tool including the room isocenter, beam nozzle, treatment couch, and camera pods. The tool verification using a full body simulator was performed using a treatment plan with different gantry, couch angles, and in different body regions. Figure 8 shows three comparisons between the FOV provided by the TPS-based tool on the left side, and the real captures provided by AlignRT on the right side.

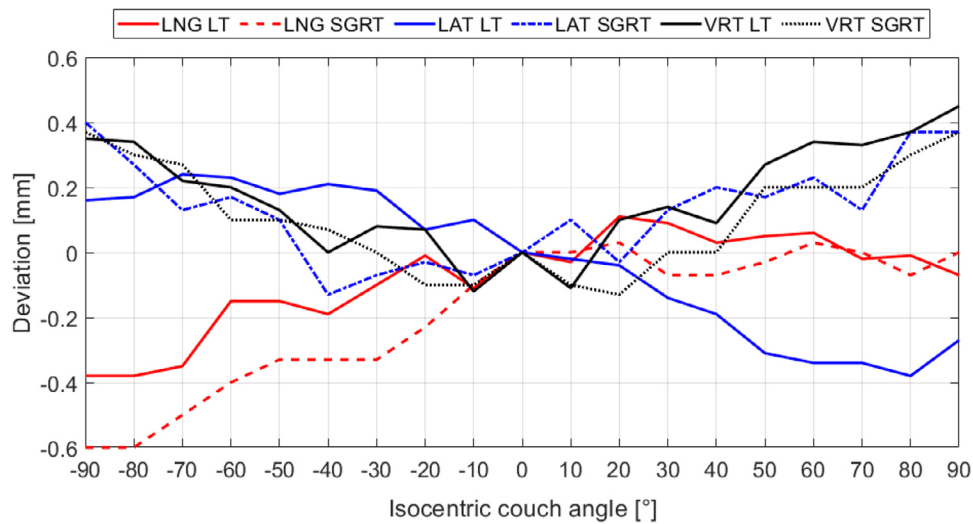
#### 3.3 | Motion tracking accuracy of GateRT

Table 3 presents the different results of all measured respiratory patterns. By comparison with the ground-truth under gantry angle  $0^\circ$ , GateRT shows peak-to-peak amplitude differences between  $0.03 \pm 0.02$  mm and  $0.26 \pm 0.03$  mm for all investigated respiratory patterns, whilst the periods ranged with a SD between 10 and 190 ms. Furthermore, all respiratory patterns of the volunteer and  $\cos^4$  were well reproduced with a maximal MAD of  $0.18 \pm 0.15$  mm,  $0.23 \pm 0.19$  mm, and

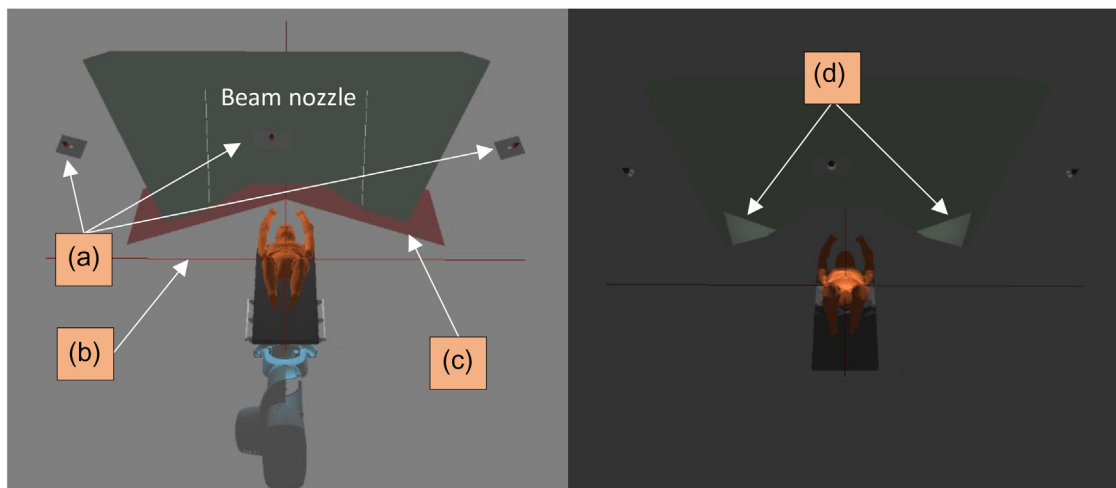




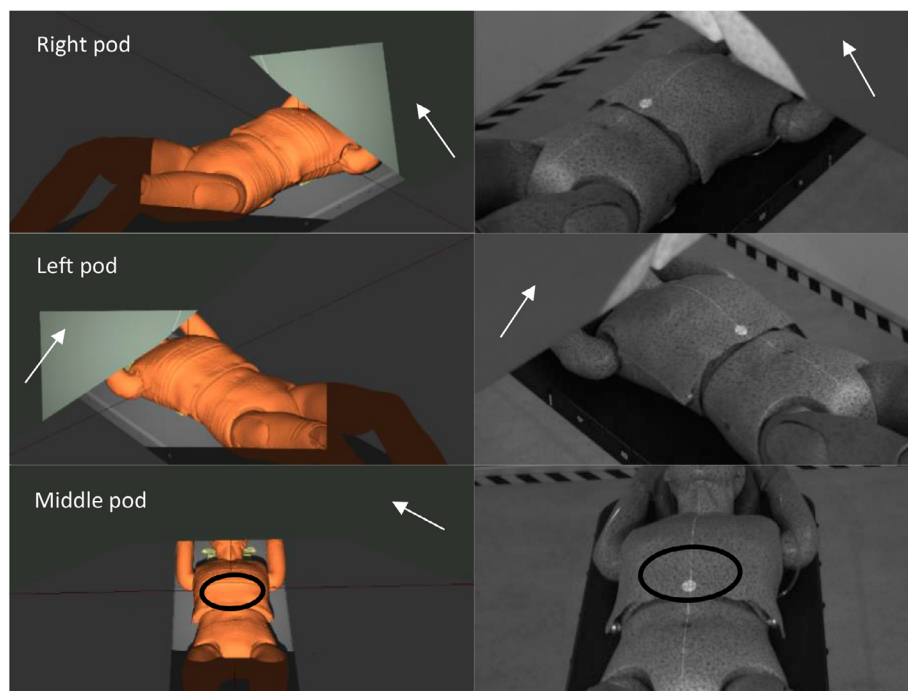
**FIGURE 5** Translational deviations caused by the ion beam gantry angle dependency for treatment couch, camera pods measured by laser tracker, and for SGRT measured by a pelvis phantom. Gantry was moving counterclockwise. LAT, lateral; LNG, longitudinal; LT, laser tracker; SGRT, surface-guided RT; VRT, vertical.



**FIGURE 6** Translational deviations caused by the couch angle dependency measured by laser tracker, and compared with SGRT using a pelvis phantom. LAT, lateral; LNG, longitudinal; LT, laser tracker; SGRT, surface-guided RT; VRT, vertical.



**FIGURE 7** Left image illustrates the components configured in the tool: beam nozzle, reference skin surface of the phantom (in orange), camera pods (a), room isocentre (b), and the region of laser scanner which are used to detect collisions between the beam nozzle, treatment couch and any other setup devices (c). Right image illustrates the camera occlusion caused by the beam nozzle (d). Gantry is under  $0^\circ$  in this image.



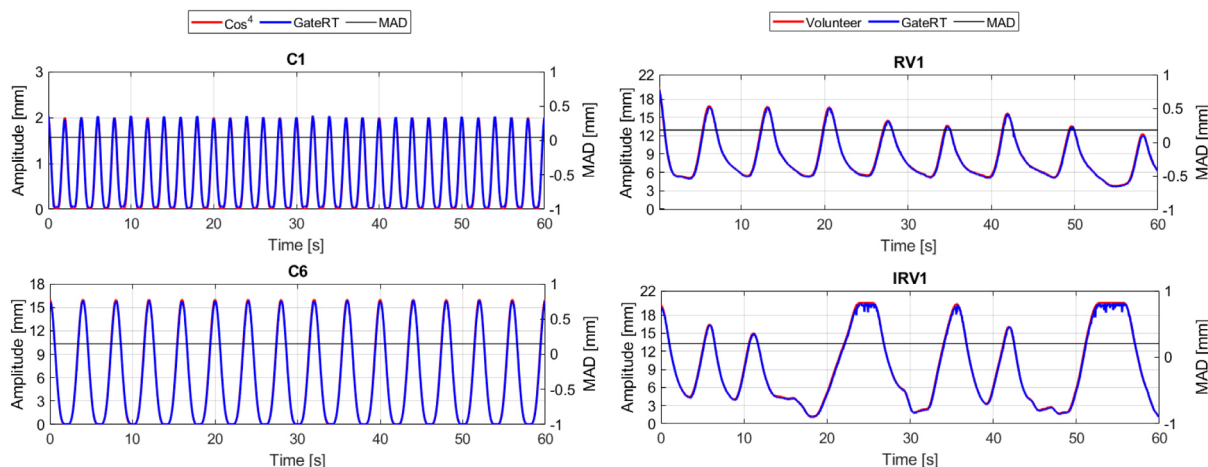
**FIGURE 8** Left images show the different FOVs of the configured camera pods in the TPS (right, left, and middle pod) displaying the body region (black circle on the abdomen) needed for gating. Right images illustrate the real FOVs captured by AlignRT. Note that the tool is able to show the shadow caused by the patient, setup devices, and beam nozzle (white arrows). FOV, field of view; TPS, treatment planning system.

$0.30 \pm 0.23$  mm for C, RV and IRV patterns, respectively. Table 3 also depicts the relationships between the ground-truth and measurements by GateRT using PCC assessments. The results obtained with GateRT show a high PCC of 0.998–1.000 for all respiratory patterns.

Table 4 presents the influence of gantry angle dependency on the recorded  $\text{Cos}^4$  respiratory patterns under different gantry angles. The maximal amplitude differ-

ence between the measurements and the ground-truth is slightly bigger than in Table 3. However, the PCC and T values are in the same range.

Figure 9, Figure S4–S6 display all investigated respiratory patterns under different gantry angles presented in the time domain. The results of the measured respiratory patterns confirm the strong correlation between the GateRT and ground-truth. Moreover, the



**FIGURE 9** Four respiratory patterns measured by GateRT under gantry angle 0° using the CIRS phantom compared with the ground-truth. A, amplitude; C1, cos<sup>4</sup> (A = 2 mm, T = 2 s); C6 = cos<sup>4</sup> (A = 16 mm, T = 4 s); IRV, volunteer with irregular breathing; MAD, mean absolute deviation; RV, volunteer with regular breathing; T, period.

**TABLE 4** Summary of peak-to-peak amplitudes and MADs between the ground-truth and measurements recorded by GateRT for Cos<sup>4</sup> respiratory patterns.

Respiratory pattern C6				
Gantry angle [°]	A ± SD [mm]	T ± SD [s]	MAD ± SD [mm]	PCC
270	15.76 ± 0.07	4.00 ± 0.05	0.19 ± 0.19	0.999
300	15.68 ± 0.06	3.99 ± 0.06	0.33 ± 0.28	0.998
330	15.69 ± 0.06	4.01 ± 0.04	0.15 ± 0.13	1.000
30	15.67 ± 0.09	4.00 ± 0.06	0.16 ± 0.13	1.000
60	15.68 ± 0.05	4.00 ± 0.03	0.16 ± 0.15	1.000
90	15.74 ± 0.09	4.00 ± 0.07	0.12 ± 0.12	1.000

Note: The Pearson correlation coefficients between the respiratory patterns are also presented. Note that the reference capture was taken under gantry angle 0°. Mean and SD of the entire breathing signal are presented. Abbreviations: A, amplitude; C6, cos<sup>4</sup> (A = 16 mm, T = 4 s); MAD, mean absolute deviation; PCC, Pearson correlation coefficient; SD, standard deviation; T, period.

sampling rate of GateRT varies during one measurement. Figure S7 illustrates a histogram of all sampling rates recorded during one measurement with a mean value of 22.7 ± 0.5 Hz.

### 3.4 | Absolute dosimetry

Table 5 compares the absolute dose deviations between measurements (static, non-gated, gated) and calculations (TPS). On the one hand, the respiratory-gated irradiation presents a dose deviation of 3.50 ± 0.70% for the homogenous plan versus TPS, while 0.10 ± 4.01% were resulted for the heterogenous plan. On the other hand, the non-gated measurements were the worst with 11.77 ± 7.24% and 27.55 ± 13.90% for homogenous and heterogenous plans, respectively.

To show the effect of respiratory irregularities during the phase-based gating irradiation, the respiratory peak-to-peak amplitude of the surrogate was increased from 16 to 25 mm. Accordingly, a dose deviation of -47 ± 1.3% was achieved.

Additionally, the discrepancy between AlignRT and plan kV imaging was calculated to assess the positioning accuracy of AlignRT. So, the deviations (mean ± SD) of LAT, LNG, VRT, Yaw, Roll, and Pitch for all dosimetric measurements were 0.27 ± 0.30 mm, 0.63 ± 0.31 mm, -0.57 ± 0.16 mm, 0.13 ± 00.00°, 0.03 ± 0.13°, -0.17 ± 0.04°, respectively. It should be considered that the final phantom positioning was performed by the planar kV imaging.

### 3.5 | Relative film dosimetry

The motion during the gate-on period (2.12 s, 53% of one period) was 6 mm (30% of peak-to-peak amplitude). Table 6 shows the geometrical evaluation of the relative dose profiles presented in Figure 10. The FWHM, field size, and penumbra values of the gated measurements agree within 1 mm with the static measurements for both IS and AP profiles. The beam on/off shifts presented in Table 6 were only found in the IS scan direction, and comparable with shifts calculated in the TPS within 0.13 mm. The beam on/off delay times were approximately 50.98 ± 9.85 ms and 54.91 ± 7.82 ms, respectively.

## 4 | DISCUSSION

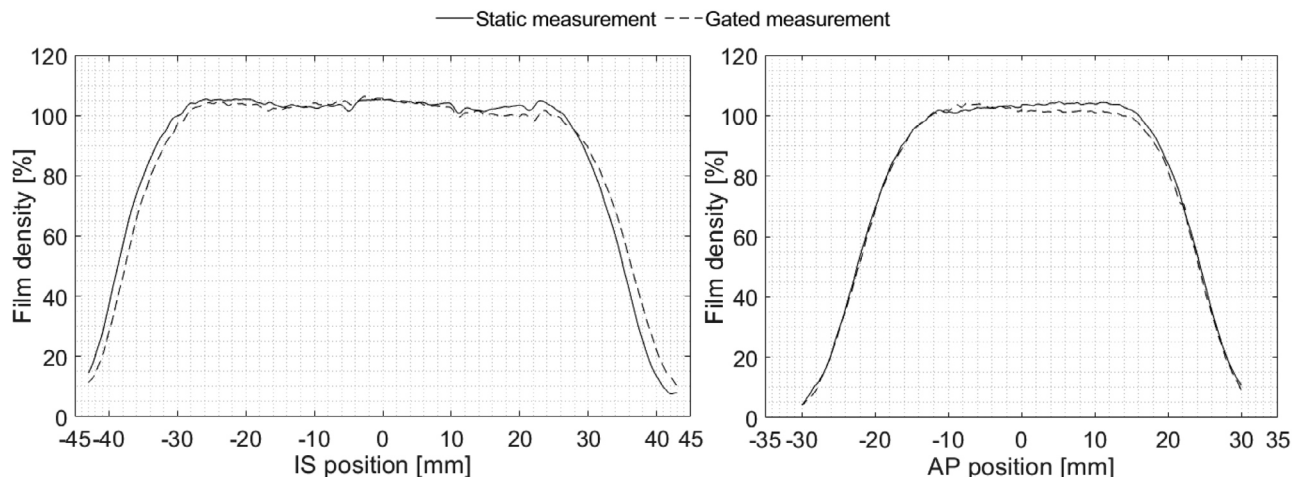
In this work, a surface-guided E2E test of phase-based gating using the GateRT system was presented for ion beam RT in dynamic phantoms. To achieve precise

**TABLE 5** Results of absolute dose deviations between TPS calculations and measurements.

Dose distribution	Absolute dose deviation Mean $\pm$ SD [%]		
	TPS <sub>Stat</sub> —Measurement <sub>Stat</sub>	TPS <sub>Gated</sub> —Measurement <sub>Gated</sub>	TPS <sub>Stat</sub> —Measurement <sub>non-gated</sub>
Homogenous dose	3.15 $\pm$ 0.23	3.50 $\pm$ 0.70	11.77 $\pm$ 7.24
Heterogenous dose	5.00 $\pm$ 0.13	0.10 $\pm$ 4.01	27.55 $\pm$ 13.90

Note: Positive numbers mean that the measurement was smaller than the TPS calculation. Mean and SD of three measurements are presented. Non-gated means tumor motion without gating, and static means no motion.

Abbreviations: SD, standard deviation; Stat, static; TPS, treatment planning system.



**FIGURE 10** Relative dose profiles measured on the EBT3 films at both planes IS and AP with  $\text{Cos}^4$  motion (peak-to-peak amplitude = 20 mm, period = 4 s). IS profiles show the direction of the moving films (scan direction). Mean and SD of three measurements are presented. AP, anteroposterior; IS, inferior-superior; SD, standard deviation.

**TABLE 6** Geometrical evaluation of relative dose profiles measured on EBT3 films using static and gated measurements.

	Static measurement—gated measurement	
	IS Mean $\pm$ SD [mm]	AP Mean $\pm$ SD [mm]
FWHM	-0.41 $\pm$ 0.37	0.18 $\pm$ 0.27
Field size at 90%	0.73 $\pm$ 0.87	0.48 $\pm$ 0.25
Left lateral fall-off 80% to 20%	0.59 $\pm$ 0.38	-0.01 $\pm$ 0.28
Right lateral fall-off 80% to 20%	-0.05 $\pm$ 0.19	-0.19 $\pm$ 0.18
Beam-On shift at 50%	-1.04 $\pm$ 0.20	-0.20 $\pm$ 0.18
Beam-Off shift at 50%	-1.12 $\pm$ 0.16	-0.13 $\pm$ 0.04

Abbreviations: AP, anteroposterior; FWHM, full width at half maximum; IS, inferior-superior; SD, standard deviation.

gated irradiation, the entire clinical workflow under clinical conditions was investigated, including planning CT simulation, treatment planning, positioning accuracy, gated irradiation, and dosimetric assessment. In the literature, several external RMSs for gated irradiations were investigated such as Varian Position Management system (RPM, Varian, CA), Anzai belt (Anzai Medical Co., Ltd., Shinagawa, Tokyo), SDX spirometer (Muret, France), CPX spirometer (Medgraphics, St. Paul),

Abches (Yamanashi, Japan), and Catalyst (C-Rad, Upsalla, Sweden). However, there are no studies investigating the GateRT which has recently been updated to its new version “Respiratory Module”. Thus, the methods presented in this work could be re-used for evaluating the announced free-breathing gating feature in AlignRT “Respiratory Module”, which will replace GateRT in the near future.

#### 4.1 | Gantry and couch angle dependency

First tests investigating the gantry and couch angle dependency show that the positioning and tracking accuracy of the camera pods are affected by the applied gantry and couch rotation. These systematic sub-millimeter deviations are within tolerances provided by AAPM task group<sup>40</sup> and ESTRO-ACROP<sup>44</sup>

For our respiratory-induced gating purposes such small deviations can be neglected as a new reference capture at the desired gantry and/or couch angle will be captured by GateRT, thus accounting for this systematic offset. For positioning purposes where the reference surface from the planning CT is used, such a small deviation of <1 mm is still acceptable.



## 4.2 | Motion tracking accuracy of GateRT

Further experiments assessing the motion tracking accuracy and reproducibility of regular and irregular breathing patterns indicate a stable and high real-time breathing detection of amplitude and period with a maximum SD of 0.15% and 4.75%, respectively, compared to ground-truth. The amplitude deviations are within the tolerance of 1 mm provided by ESTRO-ACROP.<sup>44</sup> Moreover, a strong correlation of the investigated breathing patterns of approximately 1 compared to the ground-truth in all measurements was observed, thus resulting in an accurate spatial and temporal motion reconstruction for gating purposes.

Our results also indicate that the sampling rate of GateRT position detection varies within a single measurement, potentially resulting in incorrect peak and valley detection, especially when smaller periods are applied. Smaller periods are applied if the patients breathe faster. Such variations may lead to inaccuracies in dose delivery which is based on the detection accuracy of the peak and valley values. Consequently, the treatment quality can be compromised. Despite the observed variations in our work, GateRT precisely reproduced the given breathing patterns.

In order to assess the absolute static positioning accuracy of AlignRT, an optical-radiographic comparison was conducted, AlignRT against planar kV imaging. All observed translational and rotational discrepancies were found to fall within sub-millimeter and degrees ranges, thereby meeting the tolerances stipulated by AAPM Task Group<sup>40</sup> and ESTRO-ACROP.<sup>44</sup>

## 4.3 | Absolute dosimetry

Commissioning of respiratory-induced gating systems should cover an assessment of both radiation dosimetry accuracy (including geometrical analysis of irradiated beams), and beam on/off performance (latency time) in comparison to static irradiations.

Our investigations show absolute dose deviations within our institutional tolerances of  $\pm 5\%$  mean value and  $\pm 7\%$  minimum and maximum values. As compared to static irradiation, the absolute dose SD of the heterogeneous gated irradiation depicts a high value of  $\pm 4\%$  which were less pronounced for the homogeneous plan, since the heterogeneous plan was designed with steeper dose gradients closer to the chamber (measurement position). Hence, the plan was more sensitive regarding such steeper dose gradients and position uncertainty. However, both irradiation plans were clinically acceptable.

## 4.4 | Relative film dosimetry

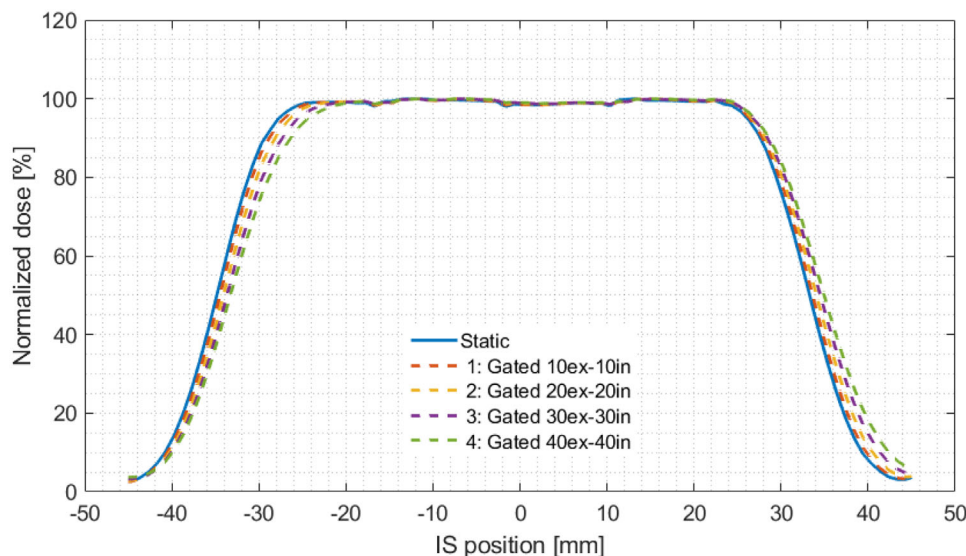
The reliability of GateRT was also assessed by the irradiated EBT3 films, and showed a relatively precise dose distribution, reflecting an acceptable geometry on a moving phantom in both planes AP and IS (scan direction). Geometrical parameters of AP profiles were within  $\pm 0.5$  mm, whilst the IS profiles provide slightly greater mean deviations but still less than 1 mm. All geometrical deviations are within our institutional tolerances of 1.5 mm.

Figure S8 illustrates the blackening on the films (static, non-gated, and gated), and the resulted dose conformity can be also seen. Moreover, no interplay effects were seen in form of over- or underdosage by the gated irradiation, compared to the non-gated irradiation where the effect is clearly depicted.

The last crucial parameter investigated in this study was the time delay of beam on/off which usually is expected when using gated irradiations. For the regular breathing pattern Cos<sup>4</sup> with amplitude of 20 mm and period of 4 s, the overall time delays were less than 60 ms and thus within both recommended tolerances from ESTRO<sup>44</sup> and AAPM<sup>40,45</sup> of 200 and 100 ms, respectively. A variety of factors may contribute to the delay time such as data acquisition, processing, and communication between the gating interface and treatment machine.<sup>67</sup> The beam shift caused by this delay time agreed with the TPS prediction presented in Figure 11 (Gated 30ex-30in) which also presents other beam shifts for different gating windows.

Furthermore, we found a relationship between the gating window and the resulted beam shift (Figure 11) which depends on the velocity of the tumor motion. That being said, flatter breathing curves provide smaller beam shifts. In our case, the gating window was placed around the end-expiration phase, and reducing the gating window on both sides equally (i.e. including more breathing phases with less motion velocity) minimizes the remaining beam shift. Consequently, more normal tissue may be spared.

However, the time of gated treatments should be considered because selecting smaller gating windows prolongs the treatment time. Vedam et al.<sup>68</sup> reported that the latter advantage of sparing OARs may be eliminated by inter-fractional errors. Besides, prolonged treatments may be not comfortable for the patients, resulting in breathing irregularities.<sup>66</sup> Nevertheless, all investigated gating windows in this work resulted in delay times less than 100 ms, which is clinically acceptable. That being said, the beam shift can vary based on the shape of the breathing pattern, breathing period, and location of the gating window. Consequently, it should be considered in ITV margin calculations. Additionally, variations in period or/and amplitude (i.e. breathing irregularities)



**FIGURE 11** Extracted profiles from TPS showing the dependency between the gating window and the dose distribution shift in the direction of moving films. Resulted beam-on shifts are  $-0.35$ ,  $-0.76$ ,  $-1.17$ ,  $-1.56$  mm for gating windows 1, 2, 3, and 4, respectively, and for beam-off  $-0.34$ ,  $-0.78$ ,  $-1.23$ ,  $-1.67$  mm for gating windows 1, 2, 3, and 4, respectively. ex, exhale; in, inhale; IS, inferior-superior; TPS, treatment planning system.

should also be considered during the treatment irradiation, for example, by providing the patient with a visual coaching that they can reproduce their breathing signal regularly.

#### 4.5 | TPS-based tool for SGRT

Using the TPS-based tool, the most suitable planning scenarios can be predicted, thus making sure sufficiently large portions of the skin surface can be used for patient positioning and gating. Additionally, less occlusion of the camera systems by the treatment machine can be achieved, including range shifter, gantry angle, couch position and patient setup. Such simulations can improve the planning and workflow efficiency, hence saving time and improving the treatment quality, especially in such a more complicated treatment room construction than conventional linacs.

## 5 | CONCLUSIONS

In conclusion, a comprehensive E2E test including the performance, reliability, and quality of the gated irradiation at an ion beam gantry was performed before implementing it into the clinical workflow. Three commercial SGRT modules (SimRT, AlignRT, and GateRT) were involved, starting with 4DCT image acquisition by SimRT, followed with phantom positioning by AlignRT, and gating by GateRT.

Based on phantom measurements, our Results show a clinically-appropriate spatial and temporal accuracy of the three investigated systems in clinical applications, when comparing with international and institutional guidelines and tolerances, and without placing any physical devices on the patient skin which can affect the water equivalent thickness of ions.<sup>69</sup> Further, the dosimetric accuracy and beam shape characteristics were determined to be clinically appropriate and within our institutional tolerances. It is also advisable to gate at phases that are more stable and reproducible.

Finally, it is imperative to account for the limitations of SGRT as outlined in international guidelines as thermal drift, skin tone, and FOV occlusion.<sup>40,44</sup> A quality assurance program should be established based on recommendations from AAPM and ESTRO, adapted to motion management in particle therapy, and our institutional needs before integrating the system for clinical uses.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Abdallah Qubala designed the research study, analyzed the data, and wrote the manuscript. Jehad Shafee conducted experiments, and analyzed the data. Thomas Tessonier provided technical expertise and guidance throughout the study, and reviewed the manuscript. Julian Horn provided technical expertise throughout the study, and reviewed the manuscript. Marcus Winter provided technical expertise and guidance throughout the study, and approved the final version for publication. Jakob Naumann assisted with data analysis, and reviewed the final version of the manuscript. Oliver

Jäkel provided critical feedback on the manuscript, and approved the final version for publication.

## ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge the professional contributions of Dr Andrea Schwahofer for sharing her knowledge and proficiency in SGRT. Further, we thank German Cancer Research Center (DKFZ) and Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO) for funding the SGRT project at HIT. We also thank Dr Torsten Moser and his colleagues from the company Vision RT for their support regarding the gating interface in our institution. Without their professional work, the project would not have succeeded. Finally, we acknowledge the financial support by Deutsche Forschungsgemeinschaft within the funding programme “Open Access Publikationskosten” as well as by the Heidelberg University. No funding for this manuscript.

Open access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

Research data are stored in an institutional repository and will be shared upon request to the corresponding author.

## REFERENCES

1. Minohara S, Kanai T, Endo M, Noda K, Kanazawa M. Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(4):1097-1103. doi:10.1016/S0360-3016(00)00524-1
2. Shirato H, Seppenwoolde Y, Kitamura K, Onimura R, Shimizu S. Intrafractional tumor motion: lung and liver. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(1):10-18. doi:10.1053/j.semradonc.2003.10.008
3. Coolens C, Webb S, Shirato H, Nishioka K, Evans PM. A margin model to account for respiration-induced tumour motion and its variability. *Phys Med Biol.* 2008;53(16):4317-4330. doi:10.1088/0031-9155/53/16/007
4. Chang Z, Liu T, Cai J, Chen Q, Wang Z, Yin F. SU-E-T-123: evaluation of integrated gating systems on a Novalis Tx system using quantitative motion tracking analyses and efficient time-delay measurements. *Med Phys.* 2011;38(6):3514. doi:10.1118/1.3612074
5. Freisleder P, Reiner M, Hoischen W, et al. Characteristics of gated treatment using an optical surface imaging and gating system on an Elekta linac. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):68. doi:10.1186/s13014-015-0376-x
6. Li G, Liu Y, Nie X. Respiratory-Correlated (RC) vs. Time-Resolved (TR) Four-Dimensional Magnetic Resonance Imaging (4DMRI) for radiotherapy of thoracic and abdominal cancer. *Front Oncol.* 2019;9(October):1-8. doi:10.3389/fonc.2019.01024
7. Wang W, Li JB, Hu HG, et al. Correlation between target motion and the dosimetric variance of breast and organ at risk during whole breast radiotherapy using 4DCT. *Radiat Oncol.* 2013;8(1):1-6. doi:10.1186/1748-717X-8-111
8. Thiyagarajan R, Sinha SN, Ravichandran R, et al. Respiratory gated radiotherapy-pretreatment patient specific quality assurance. *J Med Phys.* 2016;41(1):65-70. doi:10.4103/0971-6203.177279
9. Oh SA, Yea JW, Kim SK, Park JW. Optimal gating window for respiratory-gated radiotherapy with real-time position management and respiration guiding system for liver cancer treatment. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-6. doi:10.1038/s41598-019-40858-2
10. Barrett JF, Keat N. Artifacts in CT: recognition and avoidance. *Radiographics.* 2004;24(6):1679-1691. doi:10.1148/rg.246045065
11. Keall PJ, Kini VR, Vedam SS, Mohan R. Potential radiotherapy improvements with respiratory gating. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2002;25(1):1-6. doi:10.1007/BF03178368
12. Boria AJ, Uh J, Pirlepesov F, et al. Interplay effect of target motion and pencil-beam scanning in proton therapy for pediatric patients. *Int J Part Ther.* 2019;5(2):1-10. doi:10.14338/IJPT-17-00030.1
13. Rietzel E, Bert C. Respiratory motion management in particle therapy. *Med Phys.* 2010;37(2):449-460. doi:10.1118/1.3250856
14. Jäkel O. Medical physics aspects of particle therapy. *Radiat Prot Dosimetry.* 2009;137(1-2):156-166. doi:10.1093/rpd/ncp192
15. Jäkel O, Schulz-Ertner D, Karger CP, Nikoghosyan A, Debus J. Heavy ion therapy: status and perspectives. *Technol Cancer Res Treat.* 2003;2(5):377-387. doi:10.1177/153303460300200503
16. Pakela JM, Knopf A, Dong L, Rucinski A, Zou W. Management of motion and anatomical variations in charged particle therapy: past, present, and into the future. *Front Oncol.* 2022;12(March):1-16. doi:10.3389/fonc.2022.806153
17. Jiang SB. Radiotherapy of mobile tumors. *Semin Radiat Oncol.* 2006;16(4):239-248. doi:10.1016/j.semradonc.2006.04.007
18. Eichkorn T, König L, Held T, et al. Carbon ion radiation therapy: one decade of research and clinical experience at Heidelberg ion beam therapy center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;111(3):597-609. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.05.131
19. Tessonnier T, Ecker S, Besuglow J, et al. Commissioning of helium ion therapy and the first patient treatment with active beam delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;116(4):935-948. doi:10.1016/j.ijrobp.2023.01.015
20. Li H, Durante M, Jäkel O, Kong L, Lu L. Editorial: image-guided particle therapy. *Front Oncol.* 2023;13(April):10-12. doi:10.3389/fonc.2023.1175511
21. Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(1):52-64. doi:10.1053/j.semradonc.2003.10.003
22. Purdy JA. Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(1):27-40. doi:10.1053/j.semradonc.2003.12.002
23. Group AT, Keall PJ, Mageras GS, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys.* 2006;33(10):3874-3900. doi:10.1118/1.2349696
24. Li GG, Sloan M, Cancer K, et al. Image-guided radiation therapy. 2012.
25. Li G, Citrin D, Camphausen K, et al. Advances in 4D medical imaging and 4D radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2008;7(1):67-81. doi:10.1177/153303460800700109
26. Kubo HD, Hill BC. Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys Med Biol.* 1996;41(1):83-91. doi:10.1088/0031-9155/41/1/007
27. Paganetti H, Grassberger C, Sharp GC. Physics of particle beam and hypofractionated beam delivery in NSCLC. *Semin Radiat Oncol.* 2021;31(2):162-169. doi:10.1016/j.semradonc.2020.11.004
28. Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mostafavi H, Shukla HP, Mohan R. Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal. *Phys Med Biol.* 2003;48(1):45-62. doi:10.1088/0031-9155/48/1/304
29. Kauwelo KI, Ruan D, Park JC, et al. GateCT™ surface tracking system for respiratory signal reconstruction in 4DCT imaging. *Med Phys.* 2012;39(1):492-502. doi:10.1118/1.3671941
30. Low DA, Nystrom M, Kalinin E, et al. A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing. *Med Phys.* 2003;30(6):1254-1263. doi:10.1118/1.1576230



31. Keall P. 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(1):81-90. doi:10.1053/j.semradonc.2003.10.006
32. Otani Y, Fukuda I, Tsukamoto N, et al. A comparison of the respiratory signals acquired by different respiratory monitoring systems used in respiratory gated radiotherapy. *Med Phys.* 2010;37(12):6178-6186. doi:10.1118/1.3512798
33. Ford EC, Mageras GS, Yorke E, Ling CC. Respiration-correlated spiral CT: a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning. *Med Phys.* 2003;30(1):88-97. doi:10.1118/1.1531177
34. Lu W, Parikh PJ, Hubenschmidt JP, Bradley JD, Low DA. A comparison between amplitude sorting and phase-angle sorting using external respiratory measurement for 4D CT. *Med Phys.* 2006;33(8):2964-2974. doi:10.1118/1.2219772
35. Guckenberger M, Wilbert J, Meyer J, Baier K, Richter A, Flentje M. Is a single respiratory correlated 4D-CT study sufficient for evaluation of breathing motion? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(5):1352-1359. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.025
36. Keall PJ, Starkschall G, Shukla H, et al. Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method. *Phys Med Biol.* 2004;49(10):2053-2067. doi:10.1088/0031-9155/49/10/015
37. Schick P, Gottschlag H, Fielitz O, Budach W, Simiantonakis I. Performance evaluation and first clinical experience with the Varian RGSC module for breath detection of 15 lung cancer patients. *Z Med Phys.* 2019;29(3):229-238. doi:10.1016/j.zemedi.2018.09.001
38. Hoisak JDP, Paxton AB, Waghorn B, Pawlicki T. In: Hoisak JDP, Paxton AB, Waghorn B, Pawlicki T, eds. *Surface Guided Radiation Therapy.* CRC Press; 2020. doi:10.1201/9780429489402
39. Willoughby T, Lehmann J, Bencomo JA, et al. Quality assurance for nonradiographic radiotherapy localization and positioning systems: report of Task Group 147. *Med Phys.* 2012;39(4):1728-1747. doi:10.1118/1.3681967
40. Al-Hallaq HA, Cerviño L, Gutierrez AN, et al. Surface-guided radiotherapy. *AAPM Task Group Report.* 2022;302(4):e82-e112. doi:10.1002/mp.15532
41. Shirato H, Shimizu S, Kunieda T, et al. Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(4):1187-1195. doi:10.1016/S0360-3016(00)00748-3
42. Li G. Advances and potential of optical surface imaging in radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2022;67(16):16TR02. doi:10.1088/1361-6560/ac838f
43. Batista V, Meyer J, Kügele M, Al-Hallaq H. Clinical paradigms and challenges in surface guided radiation therapy: where do we go from here? *Radiation Oncol.* 2020;153:34-42. doi:10.1016/j.radonc.2020.09.041
44. Freisleder P, Batista V, Öllers M, et al. ESTRO-ACROP guideline on surface guided radiation therapy. *Radiation Oncol.* 2022;173:188-196. doi:10.1016/j.radonc.2022.05.026
45. Klein EE, Hanley J, Bayouth J, et al. Task group 142 report: quality assurance of medical accelerators. *Med Phys.* 2009;36(9):4197-4212. doi:10.1118/1.3190392
46. Li H, Dong L, Bert C, et al. AAPM Task Group Report 290: respiratory motion management for particle therapy. *Med Phys.* 2022;49(4):e50-e81. doi:10.1002/mp.15470
47. Galonska M, Scheloske S, Brons S, et al. The hit gantry: from commissioning to operation. *IPAC 2013 Proc 4th Int Part Accel Conf.* 2013(January):3636-3638.
48. Galonska M, Scheloske S, Cee R, et al. Commissioning of the ion beam gantry at HIT. *IPAC 2011 - 2nd Int Part Accel Conf.* 2011(January):2874-2876.
49. Haberer T, Debus J, Eickhoff H, Jäkel O, Schulz-Ertner D, Weber U. The Heidelberg ion therapy center. *Radiation Oncol.* 2004;73(2):186-190. doi:10.1016/S0167-8140(04)80046-X
50. Qubala A, Shafee J, Batista V, Liermann J, Winter M, Daniel Piro OJ. Comparative evaluation of a surface-based respiratory monitoring system against a pressure sensor for 4DCT image reconstruction in phantoms. *J Appl Clin Med Phys.* 2023;10:e14174. doi:10.1002/acm2.14174
51. Qubala A, Schwahofer A, Jersemann S, et al. Optimizing the patient positioning workflow of patients with pelvis, limb, and chest/spine tumors at an ion-beam gantry based on optical surface guidance. *Adv Radiat Oncol.* 2023;8(2):101105. doi:10.1016/j.adro.2022.101105
52. Chetty IJ, Rosu-Bubulac M. Deformable registration for dose accumulation. *Semin Radiat Oncol.* 2019;29(3):198-208. doi:10.1016/j.semradonc.2019.02.002
53. CIRS. *Dynamic Thorax Phantom.* CIRS; 2021:1-12. <https://www.cirsinc.com/wp-content/uploads/2021/08/008A-PB-082521.pdf>
54. Nenoff L, Ribeiro CO, Matter M, et al. Deformable image registration uncertainty for inter-fractional dose accumulation of lung cancer proton therapy. *Radiation Oncol.* 2020;147:178-185. doi:10.1016/j.radonc.2020.04.046
55. Kadoya N, Nakajima Y, Saito M, et al. Multi-institutional validation study of commercially available deformable image registration software for thoracic images. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(2):422-431. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.05.012
56. Nairz O, Winter M, Heeg P, Jäkel O. Accuracy of robotic patient positioners used in ion beam therapy. *Radiat Oncol.* 2013;8(1):1-7. doi:10.1186/1748-717X-8-124
57. Carlino A, Stock M, Zagler N, et al. Characterization of PTW-31015 PinPoint ionization chambers in photon and proton beams. *Phys Med Biol.* 2018;63(18). doi:10.1088/1361-6560/aadd39
58. IAEA (International Atomic Energy Agency). Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: An international code of practice for Dosimetry based on standards of absorbed dose to water. Technical report series No. 398. IAEA 2000. [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TRS398\\_scr.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TRS398_scr.pdf)
59. Borca VC, Pasquino M, Russo G, et al. Dosimetric characterization and use of GAFCHROMIC EBT3 film for IMRT dose verification. *J Appl Clin Med Phys.* 2013;14(2):158-171. doi:10.1120/jacmp.v14i2.4111
60. Castriconi R, Ciocca M, Mirandola A, et al. Dose-response of EBT3 radiochromic films to proton and carbon ion clinical beams. *Phys Med Biol.* 2017;62(2):377-393. doi:10.1088/1361-6560/aa5078
61. Todorovic M, Fischer M, Cremers F, Thom E, Schmidt R. Evaluation of GafChromic EBT prototype B for external beam dose verification. *Med Phys.* 2006;33(5):1321-1328. doi:10.1118/1.2188077
62. Martišíková M, Jäkel O. Gafchromic® EBT films for ion dosimetry. *Radiat Meas.* 2010;45(10):1268-1270. doi:10.1016/j.radmeas.2010.05.028
63. Smith WL, Becker N. Time delays and margins in gated radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2009;10(3):140-154. doi:10.1120/jacmp.v10i3.2896
64. Chen L, Bai S, Li G, et al. Accuracy of real-time respiratory motion tracking and time delay of gating radiotherapy based on optical surface imaging technique. *Radiat Oncol.* 2020;15(1):1-9. doi:10.1186/s13014-020-01611-6
65. Gelover E, Deisher AJ, Herman MG, Johnson JE, Kruse JJ, Tryggstad EJ. Clinical implementation of respiratory-gated spot-scanning proton therapy: an efficiency analysis of active motion management. *J Appl Clin Med Phys.* 2019;20(5):99-108. doi:10.1002/acm2.12584
66. Mori S, Knopf AC, Umegaki K. Motion management in particle therapy. *Med Phys.* 2018;45(11):e994-e1010. doi:10.1002/mp.12679
67. Chugh B, Smith W. SU-E-T-120: measurement of time delays in gated radiotherapy for realistic breath motions. *Med Phys.* 2013;40(6):231. doi:10.1118/1.4814555
68. Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mohan R. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys.* 2001;28(10):2139-2146. doi:10.1118/1.1406524

69. Fattori G, Hrbacek J, Regele H, et al. Commissioning and quality assurance of a novel solution for respiratory-gated PBS proton therapy based on optical tracking of surface markers. *Z Med Phys.* 2022;32(1):52-62. [10.1016/j.zemedi.2020.07.001](https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2020.07.001)

### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** Qubala A, Shafee J, Tessonier T, et al. Characteristics of breathing-adapted gating using surface guidance for use in particle therapy: A phantom-based end-to-end test from CT simulation to dose delivery. *J Appl Clin Med Phys.* 2023;e14249. <https://doi.org/10.1002/acm2.14249>



## V. Diskussion

Patientengeometrieänderungen in Form von inter- und intrafraktionellen Abweichungen stellen besondere Herausforderungen bei der Durchführung von Partikeltherapiebehandlungen aufgrund der speziellen physikalischen Eigenschaften der Partikel dar (Abbildung 3). Im Vergleich zur Photonentherapie machen diese physikalischen Eigenschaften die Partikel empfindlicher bzw. sensitiver in Bezug auf anatomische Geometrieänderungen, wie es schon in der Einleitung der vorliegenden Arbeit erläutert wurde.

Derzeit gibt es in der Partikeltherapie viele Bemühungen, die oben genannten Abweichungen mit diversen technischen Verfahren zu minimieren oder auch zu eliminieren. Häufig verwendete Beispiele sind planare kV-Röntgenanlagen, CT- und CBCT-Geräte, die aufgrund der komplexeren Bauweise der Partikeltherapieanlagen im Vergleich zu den Linearbeschleunigern nur mit Herausforderungen in die Partikeltherapieanlagen zu integrieren sind. Außerdem gewann die MR-geführte Strahlentherapie in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung, nicht nur in der Photonentherapie, sondern auch in der Partikeltherapie. Die MR-geführte Partikeltherapie steht dabei vor Herausforderungen aufgrund der besonderen Eigenschaften der geladenen Partikel sowie aufgrund der komplexeren und größeren Bauweise von Anlagen, die in Partikeltherapieeinrichtungen integriert werden müssen. Im Vergleich zur CT liefert die MR-geführte Strahlentherapie einen besseren Kontrast in den Weichteilgeweben und ist außerdem dosisfrei. Jedoch sind vor allem Patientinnen/en mit Metallimplantaten bei dieser Art der Therapie ausgeschlossen.

Solche, die Partikeltherapie begleitenden, Unsicherheiten bzw. Abweichungen müssen in der Strahlentherapieketten (von der CT-Akquisition bis zur letzten Bestrahlungsfraction) mitberücksichtigt werden, um einen zuverlässigeren, robusteren und sichereren Therapieablauf zu gewährleisten. Diese Art von Therapie wird als adaptive Strahlentherapie bezeichnet (Liu et al. 2023), anhand derer die Dosisapplikation bzw. -verteilung an den detektierten Patientengeometrieänderungen angepasst wird. Als komplementäre, dosisfreie und nichtinvasive Verfahren kamen optische Kamerasysteme in den letzten Jahren häufig zum Einsatz. Diese dienen nicht nur zur Unterstützung der IGRT, sondern trugen auch dazu bei, die Effizienz des Behandlungsablaufes zu steigern. Da die verschiedenen in der Partikeltherapie eingesetzten Verfahren Limitationen zeigen, scheint es am vorteilhaftesten zu sein, mehrere Techniken und klinische Strategien zu kombinieren.

Die Einführung einer neuen Technologie in die Patiententherapie erfordert nicht nur technische, sondern auch klinische Tests, Evaluationen und Studien an Patientinnen/en und/oder Probandinnen/en. Damit kann einerseits die Kompatibilität der unterschiedlichen Systeme untereinander sichergestellt werden. Andererseits können die Reliabilität, Genauigkeit, Limitationen

und Qualität der neuen Technologie bestimmt werden, da die Ergebnisse der technischen Tests an Phantomen nicht zwangsläufig direkt auf die klinische Praxis übertragen werden können.

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit dem SGRT-Verfahren, das diverse Anwendungen von der 4DCT-Generierung über die Patientenpositionierung und -überwachung bis zur atemgesteuerten Bestrahlung in freier Atmung unterstützen kann. Im Nachfolgenden werden diese drei genannten Themen schrittweise mithilfe der drei veröffentlichten Publikationen diskutiert.

### **a. Optimizing the Patient Positioning Workflow of Patients with Pelvis, Limb, and Chest/Spine Tumors at an Ion-Beam Gantry based on Optical Surface Guidance**

Im Rahmen dieser retrospektiven Patientenstudie wurde anhand von drei anatomischen Regionen (Becken, Brust/Rücken und Extremitäten) untersucht bzw. diskutiert, ob der klinische Behandlungsablauf der Patientenpositionierung am HIT durch AlignRT effizienter werden kann. Dabei wurden die Korrekturvektoren, die Positionierungs-, Registrierungszeiten und Wiederholungsrate der kV-planaren Bildgebung als Merkmale für die Beurteilung des Behandlungsablaufs herangezogen.

Durch die Positionierung mithilfe von AlignRT zeigten die Studienergebnisse im Vergleich zur klassischen Methode der permanenten Hautmarkierungen (Tattoos), dass sich die resultierenden 3D-Korrekturvektoren um  $0.5 \pm 1.4$  mm für die Beckenpatientengruppe und  $1.9 \pm 0.5$  mm für Patientengruppe der Extremitäten signifikant mit  $p < 0.05$  reduzierten, während die resultierenden 3D-Korrekturvektoren um  $0.7 \pm 0.3$  mm für die Gruppe mit Brust/Rücken signifikant mit  $p = 0.001$  gestiegen sind. Diese Steigerung der Korrekturvektoren in der letzten Gruppe lag an der Konturierungsgenauigkeit der Außenkontur im Thorax-Bereich, dessen Referenzoberfläche durch die Atmung, Partialvolumeneffekte und Bewegungsartefakte verfälscht wurde. Deshalb weicht die aktuelle Position ständig von der Referenzposition ab, insbesondere in vertikaler, longitudinaler und Pitch-Richtung. Im Gegensatz zu den translatorischen Abweichungen waren die meisten rotatorischen Korrekturen (Iso, Roll und Pitch) mit der AlignRT-Technik für alle untersuchten Patientengruppen kleiner, da anhand der AlignRT eine große Hautoberfläche im Vergleich zu den drei Tattoos für die Positionierung angewendet wird.

Außerdem führte die Anwendung von AlignRT in dem Behandlungsablauf zu einer erheblichen Reduzierung der gesamten Zeit für die Patientenpositionsverifikation (Positionierungs- und Registrierungszeit) im Vergleich zur Positionierung anhand der Tattoos. Für die drei untersuchten Patientenkohorten reduzierten sich die Gesamtzeiten um 18% für die Beckengruppe, 9% für die Extremitäten und 15% für die Brust- und Rückenpatientinnen/en. Dabei hatten 53% aller untersuchten Patientinnen/en eine schnellere Positionierungszeit, und 87.5% eine schnellere Registrierungszeit durch die Verwendung von AlignRT im Vergleich zu den Tattoos.

Weiterhin verringerte sich die Wiederholungsrate der kV-planaren Bildgebung signifikant von etwa 7% auf 2% mit  $p = 0.042$ . Dies deutet auf einen konsistenteren Arbeitsablauf hin. Der Grund für die erneute Bildgebung im Behandlungsverlauf mit AlignRT hing mit unzureichenden Erfahrungen beim Festlegen einer geeigneten ROI zusammen, was die tatsächliche Patientenposition verfälschen kann. Daher wird empfohlen, während des Positionierungsprozesses mehrere ROIs zu verwenden. Außerdem kann es in bestimmten Fällen bei korpulenten Patientinnen/en vorkommen, dass die tief liegenden Knochen, die bei der klassischen Methode für die Registrierung verwendet werden, mit der externen Oberfläche nicht korrelieren. Die Korrelation zwischen der Oberfläche und den zu registrierenden anatomischen Strukturen, abhängig vom Alter, Geschlecht, Körpermasse-Index und der behandelten Indikation, sollte in der Zukunft untersucht werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die SGRT-Anwendung an der Gantry die Effizienz des Behandlungsablaufs erhöhte, was den Stressfaktor für die Patientinnen/en und das Therapieteam verringerte. Das führte einerseits zur Steigerung der Patientensicherheit und andererseits zur Erhöhung der Therapiequalität. Darüber hinaus lassen sich unsere Ergebnisse durch bisherige Forschungsarbeiten in der Photonentherapie bestätigen, auch wenn es dort andere klinische Behandlungsabläufe gibt (Batista et al. 2020, Freisleder et al. 2020, Li 2022). Außerdem ergibt sich, dass SGRT-Anwendungen die permanenten Hautmarkierungen zur Patientenpositionierung vor der Röntgebildgebung ersetzen können. Das wurde auch in anderen SGRT-Studien bewiesen.

### **b. Comparative evaluation of a surface-based respiratory monitoring system against a pressure sensor for 4DCT image reconstruction in phantoms**

In dieser zweiten Publikation wurde ein weiteres SGRT-System, das SimRT-System, gegen das Anzai-System evaluiert. Dabei wurden aufgenommene Atemsignale von beiden Systemen mit denen der Simulationen (der so genannten Ground-truth) verglichen und untersucht. Wie präzise das SimRT-System die verschiedenen Atemsignale erfasst und wie hoch die Rekonstruktionsgenauigkeit der 4DCT-Datensätze in Bezug auf die Volumendiskrepanz, Tumorform und -trajektorie war, wird im Nachfolgenden diskutiert.

Die Ergebnisse unserer zweiten Publikation zeigten im Vergleich zur Ground-truth, dass SimRT eine genauere, stabilere und konsistentere Atemsignalerfassung in Hinsicht auf Amplitude und Periode als Anzai lieferte. Dieses Verhalten präsentierte SimRT unabhängig vom benutzten Atemmuster ( $\text{Cos}^4$ -Atemmuster, regulären oder irregulären Atemmuster). Für die verschiedenen aufgenommenen  $\text{Cos}^4$ -Atemmuster war die größte Amplitudenabweichung 0.15 mm, während 2.23 mm bei irregulären Atemmustern registriert wurden. Im Gegensatz zu SimRT zeigte Anzai größere Amplitudenabweichungen, die aber kleiner als 1 mm für  $\text{Cos}^4$ -Atemmuster und bis zu 3.88 mm für irreguläre Atemmuster waren. Es ist bei diesen Vergleichen zu beachten, dass die Tag-Werte

ungenauer als die realen gemessenen Amplitudenwerte waren. Ein Tag-Wert ist ein von der Software (SimRT oder Anzai) bestimmter Amplitudenwert, der für die spätere Phasenteilung verwendet wird. Die realen Amplitudenwerte zeigten kleinere Abweichungen bei beiden Softwares, wobei SimRT eine genauere Detektionsgenauigkeit als Anzai aufwies.

Die Perioden der  $\text{Cos}^4$ -Atemmuster wurden mit einer maximalen Standardabweichung von jeweils 20 ms und 30 ms für SimRT und Anzai reproduziert, während die Perioden der freiwilligen Atemmuster hingegen weniger präzise mit jeweils 40 ms und 2080 ms für SimRT und Anzai reproduziert wurden. Die größeren Standardabweichungen bei Anzai lagen an der verwendeten Anzai-Methodik, die durch die physische, nichtreproduzierte Gürtelaufstellung und den punktbasierten Drucksensor beeinflusst wird.

Die in dieser Publikation präsentierten mittleren absoluten Abweichungen verdeutlichten die Beziehung zwischen der Reproduzierbarkeit der Atemsignalerfassung und der Detektionsgenauigkeit von SimRT und Anzai. Im Vergleich zur Ground-truth reproduzierte SimRT die Atemsignale präziser als Anzai. Dabei waren die Abweichungen von SimRT kleiner als 1 mm und die von Anzai bis 6 mm. In der Realität atmen Patientinnen/en unregelmäßig und nichtreproduzierbar. Weiterhin kann sich das Atemsignal während einer Fraktion und von Fraktion zu Fraktion ändern, was zu höheren mittleren absoluten Abweichungen im Vergleich zu Phantommessungen führen kann. Dieses Verhalten widerspiegelt sich an der Genauigkeit der erfassten Atemsignale und damit an der 4DCT-Rekonstruktion. Deshalb sind zusätzliche Maßnahmen während der Atemsignalerfassung zu ergreifen, um Variationen in der Perioden- und/oder Amplitudenstärke (z. B. Atemunregelmäßigkeiten) zu minimieren. Dies kann beispielsweise durch visuelle und akustische Anleitungen erfolgen (in Form von Patiententraining).

Weiterhin zeigte SimRT eine genauere Erkennung von Spitzen (Maxima) und Tälern (Minima) in allen Messungen im Vergleich zu Anzai, wobei die Spitzen-Erkennung von Anzai präziser als die Tal-Erkennung war. Warum dies wichtig ist, zeigt sich bei der 4DCT-Rekonstruktion. Je höher die Genauigkeit bei der Anerkennung von Spitzen und Tälern ist, desto präziser werden die CT-Projektionen der verschiedenen Atemphasen zugeordnet.

Des Weiteren zeigte SimRT eine stärkere Pearson Korrelation mit der Ground-truth über alle Messungen mit  $0.994 \pm 0.009$ , während sich schlechtere Korrelationen mit  $0.936 \pm 0.062$  durch Anzai ergaben.

Außerdem wurde festgestellt, dass Anzai im Vergleich zu SimRT und Ground-truth schmalere Atemmuster liefert, was zu Phasenunterschieden in den aufgezeichneten Ateminformationen führt, insbesondere bei der Verwendung von unregelmäßigen Atemmustern. Der Grund für dieses Verhalten



kann die ungenaue Erkennung von Tälern sein, da Anzai in seiner Funktionsweise die Druckschwankungen des tidalen Körpervolumens aufzeichnet, die in der End-Expiration verschwinden, wo kein Druck mehr vorhanden ist. Ein solcher Phasenversatz ist ein bekanntes Problem für punktbasierte Atemüberwachungssysteme wie Anzai (Spadea et al. 2010, Zhang et al. 2023).

Im Allgemeinen lässt sich sagen, je präziser das aufgezeichnete Atemmuster ist, desto genauer wird das rekonstruierte ITV sein, welches zur 4DCT-basierten Bestrahlungsplanung im TPS angewendet wird. Für beide untersuchten Tumor-Trajektorien (A und B), die unter komplexen Bedingungen mit gleichzeitiger Bewegung in den AP-, LR- und IS-Richtungen<sup>6</sup> untersucht wurden, führte SimRT zu einer präziseren Tumorkalisation mit einer mittleren Abweichung von 12% bis 23%. Im Gegensatz dazu zeigte Anzai Abweichungen von 34% bis 50% im Vergleich zur Ground Truth. Darüber hinaus ergaben unsere Untersuchungen, dass mit zunehmender Amplitude die Abweichung von der Ground-truth für beide Systeme absteigt. Die größeren Abweichungen, die bei Verwendung des Anzai-Systems beobachtet wurden, lassen sich auf die Phasenunterschiede, Bewegungsartefakte und Partialvolumeneffekte zurückführen. SimRT hingegen wurde hauptsächlich von Bewegungs- und Partialvolumeneffekten beeinflusst. Die Existenz letzterer Artefakte in 4DCT-Bildern wurde von Watkins et al. (Watkins et al. 2010), Rietzel et al. (Rietzel et al. 2005) und Nakamura et al. (Nakamura et al. 2009) erklärt.

Die Volumendiskrepanzen zwischen SimRT, Anzai und der Ground-truth zeigten Ähnlichkeiten für beide untersuchten Trajektorien (A und B). Beide Systeme, SimRT und Anzai, präsentierten Diskrepanzen innerhalb von 2%. Außerdem scheint es, dass das rekonstruierte Volumen durch die vorgegebene Amplitude beeinflusst wird, wenn beide Trajektorien (A und B) miteinander verglichen werden. Diese Veränderungen im Tumolvolumen werden den Effekten von Bewegung und Partialvolumenartefakten zugeschrieben, die potenziell die Form des Zielvolumens und die Konturierungsgenauigkeit im TPS beeinflussen können.

Im Rahmen der Arbeit zeigten die Ergebnisse der erfassten Atemsignale Baseline-Verschiebungen (sogenannte Drifts) in den erfassten Atemamplituden, wenn der CT-Tisch in den CT-Ring hinein- oder herausbewegt wurde. Die Ursache bzw. Quelle für diese Drifts war der CT-Tisch. Dabei betragen die maximalen translatorischen Abweichungen 0.7 mm in lateraler Richtung, 4 mm in longitudinaler Richtung und 14 mm in vertikaler Richtung, wenn der Tisch beispielsweise mit einem Gewicht von 80 kg in einem Bereich von 1.5 m in den CT-Ring gefahren wurde. Trotz dieses Driftes zeigten die ermittelten Atemsignalparameter (Amplitude, Periode, Minima und Maxima) keine Unterschiede zu denen ohne CT-Scans. Das heißt, dass die zeitliche und räumliche Genauigkeit von SimRT während der Bewegung des CT-Tisches nicht beeinträchtigt wurde, und ein Fehler im phasenbasierten

---

<sup>6</sup> AP = anterior-posterior, IS = inferior-superior und LR = left-right

Sortieralgorithmus unseres CT-Scanners kann aus diesem Grund ausgeschlossen werden. In der Literatur wiesen diverse Arbeiten auf diesen Drift hin (Schick et al. 2019, Vasquez et al. 2012, Zhang et al. 2023).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die räumliche und zeitliche Genauigkeit des Positionstrackings mithilfe von SimRT präziser als mit Anzai ist. Die Anwendung von SGRT-Systemen bietet für die Generierung von 4DCT-Datensätzen mithilfe der Hautoberfläche eine sichere, materialfreie und reproduzierbare Methode im Vergleich zum Drucksensor-basierten Gurt an. Von SGRT-Anwendungen können nicht nur die 4DCT-basierte Bestrahlungsplanung, sondern auch die Gating-Technik profitieren, die im Nachfolgenden diskutiert wird.

### **c. Characteristics of breathing-adapted gating using surface guidance for use in particle therapy: A phantom-based end-to-end test from CT simulation to dose delivery**

In der letzten Publikation ging es um das letzte SGRT-System, das GateRT-System, anhand dessen atemgesteuert an der Gantry bestrahlt werden soll. Dabei wird die Patientenhautoberfläche als Surrogate für die Erfassung des Atemsignals benutzt. Bevor GateRT in die klinische Praxis implementiert wird, sollte der komplette, klinische Behandlungsablauf von der 4DCT-Generierung über die Patientenpositionierung und -überwachung bis zur atemgesteuerten Dosisapplikation untersucht werden. Dabei wurden mithilfe von GateRT aufgenommene Atemsignale mit denen der Simulationen (der so genannten Ground-truth) verglichen und untersucht. Wie präzise GateRT die verschiedenen regulären und irregulären Atemmuster detektiert, welchen Einfluss die Gantry- und Tischrotation auf GateRT haben, ob die atemgesteuerte Dosisapplikation innerhalb der klinisch akzeptablen, institutionellen Toleranzen ist und wie Blockaden des Sichtfeldes der Kamerasysteme vorhergesagt werden, wird im Nachfolgenden diskutiert.

Unsere ersten Untersuchungen zeigten, dass die Positionierungs- und Verfolgungsgenauigkeit der an der Gantry installierten Kamerasysteme von der Gantry- und Tischrotation (vom Gantry- und Tischwinkel) abhängen. Die von dieser Abhängigkeit resultierenden systematischen Positionsabweichungen lagen im Submillimeterbereich und sind damit innerhalb der Toleranzen von AAPM<sup>7</sup> und ESTRO<sup>8</sup> (Al-Hallaq et al. 2022, Freisleder et al. 2022). Für atembasierte Gating-Zwecke können solch geringfügige Abweichungen vernachlässigt werden, da eine neue Referenzaufnahme für die Atemsignalaufnahme bei jedem gewünschten Gantry- und/oder Tischwinkel von GateRT erfasst wird, um diesen systematischen Versatz zu berücksichtigen. Für Positionierungszwecke, bei denen die

---

<sup>7</sup> American Association of Physicists in Medicine

<sup>8</sup> The European Society for Radiotherapy and Oncology

Referenzoberfläche aus der BPL-CT verwendet wird, ist eine solch geringe Abweichung innerhalb von 1 mm immer noch akzeptabel.

Bei der Bewertung des zeitlichen, räumlichen Positionstrackings und der Reproduzierbarkeit von regulären und irregulären Atemmustern zeigte GateRT im Vergleich zur Ground-truth eine konsistente, stabile und hochpräzise Echtzeitatemsignalerfassung. Die Unsicherheit der erfassten Amplituden lag zwischen  $0.03 \pm 0.02$  mm und  $0.26 \pm 0.03$  mm für alle gemessenen Atemmuster. Die Perioden variierten mit einer Standardabweichung zwischen 10 und 190 ms für alle gemessenen Atemmuster. Diese Abweichungen liegen innerhalb der von ESTRO festgelegten Toleranz von 1 mm (Freislederer et al. 2022). Außerdem wurde eine starke Pearson Korrelation im Bereich von 0.998 bis 1.000 für alle Atemmuster im Vergleich zur Ground-truth beobachtet.

Bei der Inbetriebnahme von Gating-Systemen sollte die dosimetrische Genauigkeit einschließlich geometrischer Analyse der Strahlparameter bewertet werden. Unsere Untersuchungen präsentierten absolute Dosisabweichungen innerhalb der institutionellen Toleranzen von  $\pm 5\%$  für den Mittelwert und  $\pm 7\%$  für die Minimal- und Maximalwerte. Warum die Standardabweichung der Gating-Messung des heterogenen Plans mit  $\pm 4\%$  viel größer als die für den homogenen Plan war, lag an der Dosisverteilung mit steileren Dosisgradienten in der Nähe der Messkammer (Messposition). Deshalb war der Plan empfindlicher gegenüber steileren Dosisgradienten und Positionsunsicherheiten. Beide Bestrahlungspläne lieferten jedoch klinisch akzeptable dosimetrische Ergebnisse. Bei der EBT3-Filmanalyse waren die geometrischen Parameter (Halbwertsbreiten, Halbschatten, Feldgrößen) der AP-Profile innerhalb von  $\pm 0.5$  mm, während die IS-Profile etwas größere mittlere Abweichungen, aber immer noch weniger als 1 mm, aufwiesen. Alle geometrischen Abweichungen lagen innerhalb der institutionellen Toleranzen des HIT von 1.5 mm.

Wie es in der Einleitung erläutert wurde, kann der Interplay Effect bei Bestrahlungen von mobilen Zielvolumina durch die Gating-Technik minimiert werden. Als zusätzliche Maßnahme gegen den Interplay Effect wurde eine Fokusstufe von 10 mm als minimale Halbwertsbreite für unsere Pläne ausgewählt. Anhand der ermittelten Schwärzung auf den Filmen ist kein Interplay Effect in Form von Über- oder Unterdosierung bei der Gating-Bestrahlung im Vergleich zur dynamischen Bestrahlung ohne Gating zu sehen. Es ist jedoch zu beachten, dass der Interplay Effect von verschiedenen Faktoren abhängt, wie z. B. der Indikation, Atemamplitude, -periode und Tumorgröße, die bei unserer Bestrahlung konstant waren. Irregularitäten in dem Atemsignal können die Qualität der Gating-Technik limitieren und einen Einfluss auf den Interplay Effect haben. Dies wird deshalb in zusätzlichen zukünftigen Messungen untersucht. Nichtsdestotrotz bewies GateRT seine Machbarkeit und Zuverlässigkeit zur atemgesteuerten Bestrahlung, ohne physische Fremdkörper auf der Haut zu platzieren, die beispielsweise die Reichweite von Ionen beeinflussen können (Fattori et al. 2022).

Weiterhin wurde die Zuverlässigkeit der Kommunikation zwischen GateRT und unserer Anlage ausgewertet. Dabei wurde das Ein- und Ausschaltverhalten zwischen Gating und Bestrahlung mithilfe von EBT3-Filmen bewertet und als Latenzzeit bzw. Zeitverzögerung angegeben, die üblicherweise bei der Verwendung von Gating-Bestrahlungen erwartet wird. Für das regelmäßige Atemmuster  $\text{Cos}^4$  mit einer Amplitude von 20 mm und einer Periode von 4 s waren die Gesamtzeitverzögerungen weniger als 60 ms und somit innerhalb der empfohlenen Toleranzen von ESTRO und AAPM von jeweils 200 ms und 100 ms (Al-Hallaq et al. 2022, Freislederer et al. 2022). Verschiedene Faktoren können zur Verzögerungszeit beitragen, wie z. B. Datenerfassung, Verarbeitung und Kommunikation zwischen der Gating-Schnittstelle und der Behandlungsmaschine (Chugh et al. 2014).

Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen dem ausgewählten Gating-Fenster und der resultierenden Latenzzeit festgestellt. Dies besagt, dass flachere Atemkurven (größere Perioden) zu geringerer Latenzzeit führen. Festgestellt wurde dieser Zusammenhang, indem verschieden große Gating-Fenster verwendet wurden. In unserem Fall wurde das Gating-Fenster um die Endexpirationsphase (das Tal) platziert. Eine gleichzeitige Reduzierung des Gating-Fensters auf beiden Seiten (d. h. das Einbeziehen von mehr Atemphasen mit geringerer Bewegungsgeschwindigkeit) minimiert die verbleibende Latenzzeit. Geringere Bewegungsgeschwindigkeiten bedeuten größere Atemperioden. Folglich können mehr Risikoorgane geschont werden. Allerdings sollte die Dauer der Gating-Behandlungen berücksichtigt werden, da die Auswahl kleinerer Gating-Fenster die Behandlungszeit verlängert. Vedam et al. berichteten, dass dieser Vorteil des Schonens von Risikoorganen durch interfraktionelle Unsicherheiten aufgehoben werden kann (Vedam et al. 2001). Darüber hinaus können verlängerte Behandlungen für die Patientinnen/en unangenehm sein und zu Atemunregelmäßigkeiten führen (Mori et al. 2018).

Dennoch führten alle untersuchten Gating-Fenster in dieser Arbeit zu Verzögerungszeiten von weniger als 100 ms, was klinisch akzeptabel ist. Trotzdem sollten diese Verzögerung und der daraus resultierende Versatz bei der Berechnung der ITV-Sicherheitssäume berücksichtigt werden.

Zuletzt sollten Variationen in der Periode und/oder Amplitude (d. h. Atemunregelmäßigkeiten) während der Bestrahlung ebenfalls bei der Bestrahlungsplanung mitberücksichtigt werden, wie Giorgia et al. (Meschini et al. 2019) und Phillips et al. (Phillips et al. 2014) in ihren Forschungsarbeiten berichteten. Außerdem kann durch die Bereitstellung einer visuellen Hilfe für die Patientinnen/en die Reproduzierbarkeit des Atemsignals während der Bestrahlung verbessert werden.

#### **d. Limitationen bei SGRT-Anwendungen**

Die SGRT-Technik stellt wie jede andere Technik, Limitationen bei Ihrer Anwendung in der Strahlentherapie dar. Die wichtigste Voraussetzung für einen sinnvollen Nutzen von SGRT-

Anwendungen ist eine ausreichende Patientenoberfläche der behandelten Region, anhand derer ein Atemsignal erfasst wird oder die Patientinnen/en positioniert und überwacht werden. Deshalb werden bis zu fünf Systeme in den verschiedenen Therapiezentren und Kliniken installiert (Ates et al. 2022).

Störend wirken diverse Okklusionen durch den eigenen Patientenkörper, die Immobilisierungsvorrichtungen (Vakuumskissen oder Thermoplastikmasken), Raumkomponenten (CT-Ring, Gantry-Nozzle oder Range Shifter) und Körperbehaarung. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein TPS-basiertes Tool im HIT entwickelt, anhand dessen die Patientenlage mithilfe der Referenzpatientenoberfläche von dem BPL-CT im Gantryraum veranschaulicht werden kann. Basierend auf dieser Information können potenzielle Okklusionen entdeckt werden und die Bestrahlungsplanung (z. B. Tisch-, Gantrywinkel und Rang Shifter Position) rechtzeitig angepasst werden. Damit können Ineffizienzen im klinischen Behandlungsablauf vermieden werden.

In den Fällen, wo z. B. Patientinnen/en der Gehirn- und Kopf-Hals-Erkrankungen mithilfe von Thermoplastikmasken fixiert werden, können sie von der SGRT profitieren, indem offene Gesichtsmasken oder minimale Maskenimmobilisierungen in Kombination mit SGRT-Systemen benutzt werden (Lee et al. 2021, Zhao et al. 2018).

Eine bedeutende Rolle spielt der Hautton bei der SGRT-Technik. Während sich helle und mittlere Hauttöne problemlos durch die SGRT-Systeme detektieren lassen, zeigen die Systeme ihre Schwächen, sehr dunkle Hauttöne zu erfassen, was zu Datenlücken bzw. schwarzen Löchern auf der rekonstruierten Oberfläche führt. Dies ist besonders wichtig für Kliniken, die eine größere Anzahl von Patientinnen/en mit dunkleren Hauttönen behandeln (Al-Hallaq et al. 2022, Freisleder et al. 2022).

Eine weitere Einschränkung von SGRT-Systemen besteht darin, dass sie nur die externe Patientenoberfläche abbilden. Die Korrelation zu tief im Körper liegenden anatomischen Strukturen ist ungenauer im Vergleich zu oberflächlichen Regionen (z. B. Brust), wo klinisch akzeptable Korrelationen zwischen der Hautoberfläche und der inneren Anatomie erzielt werden können (Batin et al. 2016).





## VI. Zusammenfassung

Die oberflächen-geführte Strahlentherapie (deutsch für: Surface-Guided Radiotherapy, SGRT) etablierte sich in den letzten 10 Jahren rasch in der Strahlentherapie. Hauptanwendungen der SGRT sind die Patientenpositionierung, -überwachung und atemgesteuerte Bestrahlung. Aufgrund der Tatsache, dass SGRT kein bildgebendes Verfahren ist, gilt SGRT als komplementäres Verfahren für bildgeführte Strahlentherapie. Dabei wird die räumliche 3D-Information der Patientenhautoberfläche aufgenommen und mit der Referenzoberfläche in Echtzeit registriert bzw. verglichen. Die wesentlichen Vorteile der SGRT-Verfahren bestehen in der strahllosen und nichtinvasiven Anwendung vor und während der Bestrahlung, während Nachteile, wie z. B. Okklusionen durch den eigenen Körper, Immobilisierungsgeräte, Raumkomponenten (wie die Gantry-Nozzle) oder die Unfähigkeit, sehr dunkle Hautfarben abzubilden, den Nutzen von SGRT limitieren können.

Hauptsächlich wurden zwei essentielle Behandlungsunsicherheiten im Rahmen der vorliegenden Arbeit behandelt, (i) die interfraktionelle Patientenpositionierung und (ii) die intrafraktionellen atembedingten Positionsabweichungen. Während sich die erste Forschungsarbeit mit der Optimierung des Patientenpositionierungsablaufs anhand der Hautoberfläche beschäftigte, befassten sich die zwei weiteren Arbeiten mit der Erfassung von vierdimensionalen Computertomografien (4DCTs) und der atembasierten Gating-Technik mithilfe der Hautoberfläche.

Die Einführung einer neuen Technologie in die Patiententherapie erfordert nicht nur technische, sondern auch klinische Tests, Evaluationen und Studien an Patientinnen/en und/oder Probandinnen/en, um die Reliabilität, Genauigkeit, Qualität und Limitationen der neuen Technologie zu bestimmen. Denn die Ergebnisse der technischen Experimente mithilfe von Phantomen weichen von der klinischen Situation in der realen, klinischen Praxis ab. Aus diesem Grund sind Ergebnisse von Phantomexperimenten mit größter Vorsicht in die klinische Routine zu übertragen.

Anhand der ersten Publikation wurde festgestellt, dass die Verwendung von AlignRT als Ergänzung zur planaren kV-Bildgebung die Patientenpositionierung optimieren kann und die Positionierungsgenauigkeit vor der Bestrahlung ohne zusätzliche Dosis bzw. Bildgebungsstrahlung erhöhen kann. Basierend auf unseren retrospektiven Studiendaten führte die Verwendung von SGRT zur Patientenpositionierung nicht nur zu einer signifikanten Reduzierung der gesamten Lagerungs- und Registrierungszeit, sondern auch zur deutlichen Minimierung der Wiederholungsrate der kV-planaren Bildgebung, wodurch sich die Effizienz des klinischen Behandlungsablaufs erhöhte. Somit wurde die Zuverlässigkeit unserer einzigartigen, spinnennetzartigen SGRT-Installation zur Patientenpositionierung bestätigt.

Außerdem wurde anhand von bestimmten Patientenfällen festgestellt, dass SGRT das Potenzial besitzt, oberflächliche anatomische Veränderungen in den Eingangskanälen zu erkennen. Solche anatomischen Veränderungen können potenziell die Reichweite der applizierten Partikel und damit die Dosisverteilung in dem Zielvolumen und den Risikoorganen beeinflussen. Das ist von besonderer Bedeutung in oberflächlichen Zielvolumina, bei denen das interne Tumorziel mit der Haut der Patientinnen/en korreliert. Beispiele hierbei waren Indikationen wie Chondrosarkome, wo die Gesäßmuskulatur mit der Hautoberfläche korreliert.

In der zweiten Publikation wurde die Leistung des oberflächen-geführten SimRT-Systems bei der Generierung von 4DCT-Bildern im Vergleich zum, auf dem Drucksensor basierten, Anzai-System validiert. Zu diesem Zweck wurden die zeitliche und räumliche Detektionsgenauigkeit der applizierten Atemsignale anhand des SimRT-Systems bewertet. Außerdem wurde die Rekonstruktionsgenauigkeit der anhand des SimRT-Systems erfassten 4DCT-Datensätze analysiert. Dabei wurden reguläre, irreguläre Atemmuster und ein kommerzielles anthropomorphes Phantom an dem SOMATOM Confidence® CT-Scanner verwendet.

Im Gegensatz zum Anzai-System zeigte das SimRT-System eine genauere, stabilere und robustere Atemsignalverfolgung, unabhängig vom Atemmuster, der Amplitude und der Periode. Dies führte nicht nur zu einer präziseren zeitlichen und räumlichen Genauigkeit, sondern auch zu einer realistischeren an die Atmung angepassten Behandlungsplanung. Darüber hinaus wurde bewiesen, dass das SimRT-System für sowohl phasen- als auch amplitudenbasierte 4DCT-Rekonstruktionen verwendet werden kann.

In der letzten Publikation wurde ein umfassender End-to-End-Test für einen oberflächen-basierten klinischen Behandlungsablauf durchgeführt. Die drei kommerziellen SGRT-Module (SimRT, AlignRT und GateRT) wurden hier einbezogen, beginnend mit der 4DCT-Bildakquisition durch SimRT, gefolgt von der Positionierung des Phantoms durch AlignRT und der Gating-Technik durch GateRT. Dabei wurden die Zuverlässigkeit, Machbarkeit, Genauigkeit und Qualität der atemgesteuerten Bestrahlung an der Ionenstrahl-Gantry unter klinischen Bedingungen untersucht.

Basierend auf den Phantommessungen zeigten unsere Ergebnisse klinisch angemessene räumliche und zeitliche Genauigkeiten der drei untersuchten Systeme in den oben genannten klinischen Anwendungen, im Vergleich zu internationalen Richtlinien und institutionellen Toleranzen. Weiterhin wurde ermittelt, dass die bei der Gating-Technik in freier Atmung resultierende dosimetrische Genauigkeit inklusive der geometrischen Strahlmerkmale innerhalb unserer institutionellen Toleranzen liegen. Schließlich wurde die Kommunikation zwischen unserer Anlage und der Gating-Schnittstelle überprüft. Dabei resultierten klinisch akzeptable Latenzzeiten, die innerhalb der internationalen Richtlinien liegen.

Zusammenfassend ist SGRT ein zuverlässiges, klinisch akzeptiertes und weit verbreitetes Instrument, das die Effizienz, Sicherheit und Qualität der Strahlentherapie verbessern und optimieren kann. Sowohl Patienten als auch das klinische Personal können von den SGRT-Techniken profitieren.



## VII. Literaturverzeichnis der Einleitung

- AKINO, Y., WU, H., OH, R. J. & DAS, I. J. 2019. An effective method to reduce the interplay effects between respiratory motion and a uniform scanning proton beam irradiation for liver tumors: A case study. *J Appl Clin Med Phys*, 20, 220-228.
- AL-HALLAQ, H. A., CERVINO, L., GUTIERREZ, A. N., HAVNEN-SMITH, A., HIGGINS, S. A., KUGELE, M., PADILLA, L., PAWLICKI, T., REMMES, N., SMITH, K., TANG, X. & TOME, W. A. 2022. AAPM task group report 302: Surface-guided radiotherapy. *Med Phys*, 49, e82-e112.
- ALKADHI, H., LESCHKA, S., STOLZMANN, P. & SCHEFFEL, H. 2011. *Wie funktioniert CT? Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie*, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag GmbH.
- ATES, O., ZHAO, L., SOBCZAK, D., PIRLEPESOV, F., HUA, C. H., WAGHORN, B. & MERCHANT, T. E. 2022. Design of a novel 5-camera surface guidance system with multiple imaging isocenters. *J Appl Clin Med Phys*, 23, e13750.
- BARRETT, J. F. & KEAT, N. 2004. Artifacts in CT: recognition and avoidance. *Radiographics*, 24, 1679-91.
- BATIN, E., DEPAUW, N., MACDONALD, S. & LU, H. M. 2016. Can surface imaging improve the patient setup for proton postmastectomy chest wall irradiation? *Pract Radiat Oncol*, 6, e235-e241.
- BATISTA, V., MEYER, J., KUGELE, M. & AL-HALLAQ, H. 2020. Clinical paradigms and challenges in surface guided radiation therapy: Where do we go from here? *Radiother Oncol*, 153, 34-42.
- BERT, C., GROZINGER, S. O. & RIETZEL, E. 2008. Quantification of interplay effects of scanned particle beams and moving targets. *Phys Med Biol*, 53, 2253-65.
- BORIA, A. J., UH, J., PIRLEPESOV, F., STUCKEY, J. C., AXENTE, M., GARGONE, M. A. & HUA, C. H. 2018. Interplay Effect of Target Motion and Pencil-Beam Scanning in Proton Therapy for Pediatric Patients. *Int J Part Ther*, 5, 1-10.
- BRÜNING, R., KÜTTNER, A. & FLOHR, T. 2008. *Mehrschicht-CT Heidelberg*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
- CHUGH, B. P., QUIRK, S., CONROY, L. & SMITH, W. L. 2014. Measurement of time delays in gated radiotherapy for realistic respiratory motions. *Med Phys*, 41, 091702.
- DAVIES, E. R. 2012. *Computer and Machine Vision: Theory, Algorithms, Practicalities*, London, Elsevier.
- DÖSSEL, O. 2016. *Bildgebende Verfahren in der Medizin*, Berlin Heidelberg, Springer Vieweg.
- EICKORN, T., KONIG, L., HELD, T., NAUMANN, P., HARRABI, S., ELLERBROCK, M., HERFARTH, K., HABERER, T. & DEBUS, J. 2021. Carbon Ion Radiation Therapy: One Decade of Research and

- Clinical Experience at Heidelberg Ion Beam Therapy Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 111, 597-609.
- FATTORI, G., HRBACEK, J., REGELE, H., BULA, C., MAYOR, A., DANUSER, S., OXLEY, D. C., RECHSTEINER, U., GROSSMANN, M., VIA, R., BOHLEN, T. T., BOLSI, A., WALSER, M., TOGNO, M., COLVILL, E., LEMPEN, D., WEBER, D. C., LOMAX, A. J. & SAFAI, S. 2022. Commissioning and quality assurance of a novel solution for respiratory-gated PBS proton therapy based on optical tracking of surface markers. *Z Med Phys*, 32, 52-62.
- FREISLEDERER, P., BATISTA, V., OLLERS, M., BUSCHMANN, M., STEINER, E., KUGELE, M., FRACCHIOLLA, F., CORRADINI, S., DE SMET, M., MOURA, F., PERRYCK, S., DIONISI, F., NGUYEN, D., BERT, C. & LEHMANN, J. 2022. ESTRO-ACROP guideline on surface guided radiation therapy. *Radiother Oncol*, 173, 188-196.
- FREISLEDERER, P., KUGELE, M., OLLERS, M., SWINNEN, A., SAUER, T. O., BERT, C., GIANTSOUDI, D., CORRADINI, S. & BATISTA, V. 2020. Correction to: Recent advances in Surface Guided Radiation Therapy. *Radiat Oncol*, 15, 244.
- GIRAUD, P. & GARCIA, R. 2010. [Respiratory gating for radiotherapy: main technical aspects and clinical benefits]. *Bull Cancer*, 97, 847-56.
- HABERER, T., DEBUS, J., EICKHOFF, H., JAKEL, O., SCHULZ-ERTNER, D. & WEBER, U. 2004. The Heidelberg Ion Therapy Center. *Radiother Oncol*, 73 Suppl 2, S186-90.
- HEEG, P., EICKHOFF, H. & HABERER, T. 2004. Die Konzeption der Heidelberger Ionentherapieanlage HICAT. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 14, 17-24.
- HOISAK, J. D. P., PAXTON, A. B., WAGHORN, P. J. & PAWLICKI, T. 2020. *Surface Guided Radiation Therapy*, Florida, Taylor and Francis Group.
- JÄKEL, O. 2009. Medical physics aspects of particle therapy. *Radiat Prot Dosimetry*, 137, 156-66.
- JÄKEL, O., KRAFT, G. & KARGER, C. P. 2022. The history of ion beam therapy in Germany. *Z Med Phys*, 32, 6-22.
- JÄKEL, O., SCHULZ-ERTNER, D., KARGER, C. P., NIKOGHOSYAN, A. & DEBUS, J. 2003. Heavy ion therapy: status and perspectives. *Technol Cancer Res Treat*, 2, 377-87.
- JIANG, S. B. 2006. Radiotherapy of mobile tumors. *Semin Radiat Oncol*, 16, 239-48.
- KARGER, C. P., GLOWA, C., PESCHKE, P. & KRAFT-WEYRATHER, W. 2021. The RBE in ion beam radiotherapy: In vivo studies and clinical application. *Z Med Phys*, 31, 105-121.
- KEALL, P. 2004. 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol*, 14, 81-90.
- KEALL, P. J., MAGERAS, G. S., BALTER, J. M., EMERY, R. S., FORSTER, K. M., JIANG, S. B., KAPATOES, J. M., LOW, D. A., MURPHY, M. J., MURRAY, B. R., RAMSEY, C. R., VAN HERK, M. B., VEDAM, S. S.,

- WONG, J. W. & YORKE, E. 2006. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys*, 33, 3874-900.
- LANDRY, G. & HUA, C. H. 2018. Current state and future applications of radiological image guidance for particle therapy. *Med Phys*, 45, e1086-e1095.
- LEE, S. K., HUANG, S., ZHANG, L., BALLANGRUD, A. M., ARISTOPHANOUS, M., CERVINO ARRIBA, L. I. & LI, G. 2021. Accuracy of surface-guided patient setup for conventional radiotherapy of brain and nasopharynx cancer. *J Appl Clin Med Phys*, 22, 48-57.
- LI, G. 2022. Advances and potential of optical surface imaging in radiotherapy. *Phys Med Biol*, 67.
- LI, H., DONG, L., BERT, C., CHANG, J., FLAMPOURI, S., JEE, K. W., LIN, L., MOYERS, M., MORI, S., ROTTMANN, J., TRYGGESTAD, E. & VEDAM, S. 2022. AAPM Task Group Report 290: Respiratory motion management for particle therapy. *Med Phys*, 49, e50-e81.
- LI, H., DURANTE, M., JAKEL, O., KONG, L. & LU, L. 2023. Editorial: Image-guided particle therapy. *Front Oncol*, 13, 1175511.
- LIU, H., SCHAAL, D., CURRY, H., CLARK, R., MAGLIARI, A., KUPELIAN, P., KHUNTIA, D. & BERIWAL, S. 2023. Review of cone beam computed tomography based online adaptive radiotherapy: current trend and future direction. *Radiat Oncol*, 18, 144.
- MESCHINI, G., SEREGNI, M., MOLINELLI, S., VAI, A., PHILLIPS, J., SHARP, G. C., PELLA, A., VALVO, F., CIOCCA, M., RIBOLDI, M., PAGANETTI, H. & BARONI, G. 2019. Validation of a model for physical dose variations in irregularly moving targets treated with carbon ion beams. *Med Phys*, 46, 3663-3673.
- MORI, S., KNOPF, A. C. & UMEGAKI, K. 2018. Motion management in particle therapy. *Med Phys*, 45, e994-e1010.
- NAKAMURA, M., NARITA, Y., SAWADA, A., MATSUGI, K., NAKATA, M., MATSUO, Y., MIZOWAKI, T. & HIRAOKA, M. 2009. Impact of motion velocity on four-dimensional target volumes: a phantom study. *Med Phys*, 36, 1610-7.
- PAGANETTI, H., GRASSBERGER, C. & SHARP, G. C. 2021. Physics of Particle Beam and Hypofractionated Beam Delivery in NSCLC. *Semin Radiat Oncol*, 31, 162-169.
- PAKELA, J. M., KNOPF, A., DONG, L., RUCINSKI, A. & ZOU, W. 2022. Management of Motion and Anatomical Variations in Charged Particle Therapy: Past, Present, and Into the Future. *Front Oncol*, 12, 806153.
- PHILLIPS, J., GUEORGUIEV, G., SHACKLEFORD, J. A., GRASSBERGER, C., DOWDELL, S., PAGANETTI, H. & SHARP, G. C. 2014. Computing proton dose to irregularly moving targets. *Phys Med Biol*, 59, 4261-73.
- POLLARD, J. M., WEN, Z., SADAGOPAN, R., WANG, J. & IBBOTT, G. S. 2017. The future of image-guided radiotherapy will be MR guided. *Br J Radiol*, 90, 20160667.



- PURDY, J. A. 2004. Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions. *Semin Radiat Oncol*, 14, 27-40.
- RIETZEL, E. & BERT, C. 2010. Respiratory motion management in particle therapy. *Med Phys*, 37, 449-60.
- RIETZEL, E., PAN, T. & CHEN, G. T. 2005. Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol. *Med Phys*, 32, 874-89.
- SCHICK, P., GOTTSCHLAG, H., FIELITZ, O., BUDACH, W. & SIMIANTONAKIS, I. 2019. Performance evaluation and first clinical experience with the Varian RGSC module for breath detection of 15 lung cancer patients. *Z Med Phys*, 29, 229-238.
- SCHLEGEL, W., KARGER, C. P. & JÄKEL, O. 2018. *Medizinische Physik*, Berlin, Springer Spektrum.
- SPADEA, M. F., BARONI, G., GIERGA, D. P., TURCOTTE, J. C., CHEN, G. T. & SHARP, G. C. 2010. Evaluation and commissioning of a surface based system for respiratory sensing in 4D CT. *J Appl Clin Med Phys*, 12, 3288.
- STEINER, E., HEALY, B. & BALDOCK, C. 2023. Dose from imaging at the time of treatment should be reduced. *Phys Eng Sci Med*, 46, 959-962.
- TRNKOVA, P., ZHANG, Y., TOSHITO, T., HEIJMEN, B., RICHTER, C., AZNAR, M. C., ALBERTINI, F., BOLSI, A., DAARTZ, J., KNOFF, A. C. & BERTHOLET, J. 2023. A survey of practice patterns for adaptive particle therapy for interfractional changes. *Phys Imaging Radiat Oncol*, 26, 100442.
- VAN HERK, M. 2004. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*, 14, 52-64.
- VASQUEZ, A. C., RUNZ, A., ECHNER, G., SROKA-PEREZ, G. & KARGER, C. P. 2012. Comparison of two respiration monitoring systems for 4D imaging with a Siemens CT using a new dynamic breathing phantom. *Phys Med Biol*, 57, N131-43.
- VÁSQUEZ TORRES, A. C. 2011. *Development of a breathing phantom for comparison of two breathing surrogates systems in 4DCT-imaging*. Doctor of Natural Sciences, Ruperto-Carola University of Heidelberg.
- VEDAM, S. S., KEALL, P. J., KINI, V. R. & MOHAN, R. 2001. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys*, 28, 2139-46.
- WATKINS, W. T., LI, R., LEWIS, J., PARK, J. C., SANDHU, A., JIANG, S. B. & SONG, W. Y. 2010. Patient-specific motion artifacts in 4DCT. *Med Phys*, 37, 2855-61.
- WILLOUGHBY, T., LEHMANN, J., BENCOMO, J. A., JANI, S. K., SANTANAM, L., SETHI, A., SOLBERG, T. D., TOME, W. A. & WALDRON, T. J. 2012. Quality assurance for nonradiographic radiotherapy localization and positioning systems: report of Task Group 147. *Med Phys*, 39, 1728-47.
- ZHANG, Y., TRNKOVA, P., TOSHITO, T., HEIJMEN, B., RICHTER, C., AZNAR, M., ALBERTINI, F., BOLSI, A., DAARTZ, J., BERTHOLET, J. & KNOFF, A. 2023. A survey of practice patterns for real-time

intrafractional motion-management in particle therapy. *Phys Imaging Radiat Oncol*, 26, 100439.

ZHAO, B., MAQUILAN, G., JIANG, S. & SCHWARTZ, D. L. 2018. Minimal mask immobilization with optical surface guidance for head and neck radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys*, 19, 17-24.



## VIII. Eigenanteil an Datenerhebung und -auswertung und eigene Veröffentlichungen

Im Rahmen meiner Doktorarbeit spielte ich eine zentrale Rolle in unserem Team, das aus MTRAs, Medizinphysikerinnen/n und Ärztinnen/en besteht. Als Schnittstelle wirkte ich zwischen den oben genannten, verschiedenen Arbeitsgruppen, um einen wissenschaftlichen, interdisziplinären, strukturierten und lösungsorientierten Arbeitsstil für die Implementierung der SGRT-Techniken am HIT zu verschaffen. Darüber hinaus war ich wesentlich beteiligt an den folgenden, diversen Arbeiten: (i) der Konzeption der verschiedenen Projektaufgaben, (ii) Literaturrecherche, (iii) den Ethikanträgen, (iv) dem Versuchsaufbau, (v) der Datenerhebung, -auswertung, (vi) Ergebnisinterpretation und (vii) dem Verfassen der Manuskripte bis zur Revision. Im Folgenden sind meine Eigenanteile an den oben genannten Aufgaben detailliert dargestellt. In den Klammern sind die geschätzten, prozentualen Eigenanteile angegeben.

### **1. Publikation 1:**

Die erste Publikation wurde komplett von mir konzipiert, von der Literaturrecherche bis zu dem Verfassen des Manuskripts:

#### **a. Konzeption und Literaturrecherche (100 %):**

Durch meine Literaturrecherche bezüglich des Themas „SGRT in der Strahlentherapie“ fokussierte ich mich auf die Suche nach den in der Partikeltherapie fehlenden wissenschaftlichen Untersuchungen, die zu einem sicheren, innovativen und effizienteren Behandlungsablauf in der Partikeltherapie führen können. Deshalb wurde ein Konzept für eine retrospektive Patientenstudie an der Ionenstrahl-Gantry von mir definiert und mit dem oben genannten Team besprochen, das für die Studie zusagte.

#### **b. Versuchsaufbau, Durchführung der technischen Experimente und Patientenstudie (90 %):**

Nach der technischen Kommissionierung des SGRT-systems (AlignRT) an der Gantry, wurde die SGRT im klinischen Patientenbehandlungsablauf an der Gantry implementiert. Von 2021 bis 2022 begann ich Patientendaten zu sammeln, die in der Studie zur Verfügung gestellt wurden. Ich war maßgeblich an der Entwicklung des Erhebungsprotokolls beteiligt, um sicherzustellen, dass die Daten korrekt und konsistent erfasst wurden.

**c. Ethikanträge (90 %):**

Für die retrospektive Patientenstudie (sonstige Studie) wurde ein Ethikantrag mithilfe des Teams vorbereitet und von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Heidelberg genehmigt.

**d. Datenerhebung und -auswertung (90 %):**

Bei der Datenerhebung und -auswertung bestand mein persönlicher Beitrag darin, die Patientendaten laut den Richtlinien und Vorgaben der Ethikkommission zu sammeln, auszuwerten und zu analysieren.

**e. Dateninterpretation und -analyse (100 %):**

Für die Datenanalysen führte ich umfangreiche statistische Analysen durch die SPSS Software durch, um unter anderem signifikante Trends und Zusammenhänge in den Daten zu identifizieren, die in unserer Veröffentlichung ausführlich beschrieben und diskutiert wurden. Darüber hinaus erstellte ich Visualisierungen, Grafiken und Tabellen, um die Ergebnisse zu präsentieren.

**f. Verfassung, Einreichen und Korrektur der Publikation (90 %):**

Die folgende Publikation wurde durch mich verfasst. Dabei war ich auch zuständig und verantwortlich für die Überarbeitung und Formatierung der Publikation, um sicherzustellen, dass sie den Richtlinien und Vorgaben der Zielzeitschrift entspricht. Die Publikation wurde durch die Teammitglieder bzw. Co-Autoren und deren Erfahrungen in den verschiedenen Themen (Partikeltherapie, Medizin, Behandlungsablauf und Statistik) überprüft und bestätigt. Weiterhin übernahm ich die Verantwortung für die finale Version vor dem finalen Veröffentlichen in der Zeitschrift.

**2. Publikation 2:**

Die zweite Publikation wurde auch komplett von mir konzipiert, von der Literaturrecherche bis zu dem Verfassen des Manuskripts:

**a. Konzeption und Literaturrecherche (100 %):**

Bezüglich des Themas „4DCT-Rekonstruktion anhand der an der Oberfläche erfassten Atemsignaländerungen am CT-Scanner“ und basierend auf der in der Literatur vorhandenen Publikationen und Richtlinien wurde ein Konzept bzw. ein Messprogramm für diese zweite Publikation durch mich entwickelt und expandiert, um die durch die Publikation gestellten Fragestellungen zu beantworten.

**b. Versuchsaufbau und Durchführung der technischen Experimente (90 %):**

Bei der technischen Kommissionierung des SGRT-systems (SimRT) am CT-Scanner führte ich in 2022 mit minimaler Unterstützung durch das Medizinphysik-Team am HIT das für die Publikation bestimmte Messprogramm durch.

**c. Ethikanträge (90 %):**

Um das SGRT-System mithilfe von regulären und irregulären Atemsignalen zu testen, wurden Atemsignale von Probandinnen/en aufgenommen. Dafür wurde ein Ethikkommissionsantrag für sonstige Studie eingereicht. Der Ethikantrag wurde mithilfe des Teams vorbereitet und von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Heidelberg genehmigt.

**d. Datenerhebung und -auswertung (90 %):**

Bei der Datenerhebung und -auswertung bestand mein persönlicher Beitrag darin, die Probandendaten laut den Richtlinien und Vorgaben der Ethikkommission zu sammeln, auszuwerten und zu analysieren. Außerdem wurden die Messdaten der technischen Kommissionierung anhand von selbst entwickelten MATLAB-Skripten, Verfahren und am HIT vorhandenen Ressourcen ausgewertet. Minimale Unterstützungen durch die Kolleginnen und Kollegen waren dabei am HIT essenziell.

**e. Dateninterpretation und -analyse (100 %):**

Für die Datenanalysen führte ich umfangreiche Analysen durch MATLAB und vom HIT zur Verfügung gestellte Softwares (RayStation TPS und Syngo.via) durch, um physikalische, statistische Parameter und Zusammenhänge in den Daten zu identifizieren, die in unserer Veröffentlichung ausführlich beschrieben und diskutiert wurden. Darüber hinaus erstellte ich Visualisierungen, Grafiken und Tabellen, um die Ergebnisse zu präsentieren.

**f. Verfassung, Einreichen und Korrektur der Publikation (90 %):**

Die folgende Publikation wurde durch mich verfasst. Dabei war ich auch zuständig und verantwortlich für die Überarbeitung und Formatierung der Publikation, um sicherzustellen, dass sie den Richtlinien und Vorgaben der Zielzeitschrift entspricht. Die Publikation wurde durch die Co-Autoren und deren Erfahrungen in den verschiedenen Themen (4DCT-Rekonstruktion, atem-induzierte Tumorbewegungen und Medizin) überprüft und bestätigt. Weiterhin übernahm ich die Verantwortung für die finale Version vor dem finalen Veröffentlichen in der Zeitschrift.

### 3. Publikation 3:

Die dritte Publikation wurde ebenso komplett von mir konzipiert, von der Literaturrecherche bis zu dem Verfassen des Manuskripts:

#### a. Konzeption und Literaturrecherche (100 %):

Bezüglich des Themas „Atemgesteuerte Bestrahlung (Gating) anhand der an der Oberfläche erfassten Atemsignaländerungen an der Ionenstrahl-Gantry“ und basierend auf der in der Literatur vorhandenen Publikationen und Richtlinien wurde ein Konzept bzw. ein Messprogramm für diese dritte Publikation durch mich entwickelt und expandiert, um die durch die Publikation gestellten Fragestellungen zu beantworten.

#### b. Versuchsaufbau und Durchführung der technischen Experimente (80 %):

Bei der technischen Kommissionierung des SGRT-systems (GateRT) an der Gantry führte ich in 2023 mit minimaler Unterstützung durch das Medizinphysik-Team am HIT das für die Publikation bestimmte Messprogramm durch.

#### c. Datenerhebung und -auswertung (90 %):

Bei der Datenerhebung und -auswertung bestand mein persönlicher Beitrag darin, die Experimente und Messdaten der technischen Kommissionierung und Evaluierung laut den Richtlinien und Vorgaben der nationalen, internationalen und institutionellen Toleranzen bzw. klinisch akzeptierten Limits auszuwerten und zu analysieren. Dabei wurden selbst entwickelte MATLAB-Skripte, Verfahren und am HIT vorhandenen Ressourcen verwendet. Minimale Unterstützungen durch die Kolleginnen und Kollegen am HIT waren dabei essenziell.

#### d. Dateninterpretation und -analyse (100 %):

Für die Datenanalysen führte ich umfangreiche Analysen durch MATLAB und vom HIT zur Verfügung gestellte RayStation TPS durch, um physikalische, statistische Parameter und Zusammenhänge in den Daten zu interpretieren, die in unserer Veröffentlichung ausführlich beschrieben und diskutiert wurden. Darüber hinaus erstellte ich Visualisierungen, Grafiken und Tabellen, um die Ergebnisse zu präsentieren.

#### e. Verfassung, Einreichen und Korrektur der Publikation (90 %):

Die folgende Publikation wurde durch mich verfasst. Dabei war ich auch zuständig und verantwortlich für die Überarbeitung und Formatierung der Publikation, um sicherzustellen, dass sie den Richtlinien und Vorgaben der Zielzeitschrift entspricht. Die Publikation wurde durch die Co-Autoren und deren Erfahrungen in den verschiedenen Themen (4DCT-Bestrahlungsplanung, Gating



und Dosimetrie) überprüft und bestätigt. Weiterhin übernahm ich die Verantwortung für die finale Version vor dem finalen Veröffentlichen in der Zeitschrift.



## Anhang A

Table S1. Tumor volume and volume discrepancy ( $1-(\text{Anzai}/\text{ground-truth})$ ,  $1-(\text{SimRT}/\text{ground-truth})$ ) in different reconstructed 4DCT breathing phases. Note that the percent difference is calculated from the raw values after rounding to significant figures. Mean and SD are rounded to three decimal places for volume values and to two decimal places for volume deviations.

Breathing phase [%]	Volume [cm <sup>3</sup> ]			Volume deviation [%]		
	Static	Anzai	SimRT	Static vs. Ground-truth	Anzai vs. Ground-truth	SimRT vs. Ground-truth
0In	0.520	0.520	0.528	0.00	0.00	-1.54
10In		0.513	0.523		1.35	-0.58
20In		0.513	0.503		1.35	3.27
30In		0.500	0.528		3.85	-1.54
40In		0.503	0.505		3.27	2.88
50In	0.515	0.518	0.510	0.96	0.38	1.92
60In		0.513	0.518		1.35	0.38
70In		0.523	0.498		-0.58	4.23
75In	0.523	0.505	0.505	-0.58	2.88	2.88
80In		0.510	0.498		1.92	4.23
90In		0.518	0.525		0.38	-0.96
100In	0.520	0.505	0.520	0.00	2.88	0.00
100Ex		0.485	0.523		6.73	-0.58
90Ex		0.503	0.505		3.27	2.88
80Ex		0.515	0.508		0.96	2.31
75Ex	0.530	0.518	0.520	-1.92	0.38	0.00
70Ex		0.513	0.503		1.35	3.27
60Ex		0.515	0.515		0.96	0.96
50Ex	0.525	0.508	0.503	-0.96	2.31	3.27
40Ex		0.510	0.508		1.92	2.31
30Ex		0.510	0.510		1.92	1.92
20Ex		0.520	0.523		0.00	-0.58
10Ex		0.518	0.533		0.38	-2.50
<b>Mean</b>	0.522	0.511	0.514	-0.42	1.71	1.24
<b>SD</b>	0.005	0.008	0.010	0.98	1.62	2.02

Tumor motion: AP = 16 mm, LR = 10 mm, IS = 10 mm. The volume of the ground-truth is 0.52 cm<sup>3</sup>. Abbreviations: AP = anteroposterior; CT = computed tomography; Ex = exhale; IS = inferior-superior; In = inhale; LR = left-right; Static = static 3DCT scan; SD = Standard deviation; 3D = 3-dimensional; 4D = 4-dimensional.

Table S2. Tumor volume and volume discrepancy ( $1-(\text{Anzai}/\text{ground-truth})$ ,  $1-(\text{SimRT}/\text{ground-truth})$ ) in different reconstructed 4DCT breathing phases. Note that the percent difference is calculated from the raw values after rounding to significant figures. Mean and SD are rounded to three decimal places for volume values and to two decimal places for volume deviations.

Breathing phase [%]	Volume [cm <sup>3</sup> ]			Volume deviation [%]		
	Static	Anzai	SimRT	Static vs. Ground-truth	Anzai vs. Ground-truth	SimRT vs. Ground-truth
0In	0.530	0.520	0.533	-1.92	0.00	-2.50
10In		0.503	0.507		3.27	2.50
20In		0.517	0.510		0.58	1.92
30In		0.517	0.520		0.58	0.00
40In		0.517	0.517		0.58	0.58
50In	0.520	0.527	0.520	0.00	-1.35	0.00
60In		0.530	0.530		-1.92	-1.92
70In		0.533	0.530		-2.50	-1.92
75In	0.507	0.537	0.517	2.50	-3.27	0.58
80In		0.520	0.520		0.00	0.00
90In		0.523	0.520		-0.58	0.00
100In	0.527	0.513	0.513	-1.35	1.35	1.35
100Ex		0.513	0.517		1.35	0.58
90Ex		0.520	0.527		0.00	-1.35
80Ex		0.513	0.517		1.35	0.58
75Ex	0.510	0.527	0.533	1.92	-1.35	-2.50
70Ex		0.533	0.523		-2.50	-0.58
60Ex		0.510	0.520		1.92	0.00
50Ex	0.530	0.507	0.510	-1.92	2.50	1.92
40Ex		0.513	0.510		1.35	1.92
30Ex		0.507	0.510		2.50	1.92
20Ex		0.523	0.520		-0.58	0.00
10Ex		0.513	0.527		1.35	-1.35
Mean	0.521	0.519	0.520	-0.13	0.20	0.08
SD	0.010	0.009	0.008	1.95	1.75	1.48

Tumor motion: AP = 2 mm, LR = 2 mm, IS = 2 mm. The volume of the ground-truth is 0.52 cm<sup>3</sup>. Abbreviations: AP = anteroposterior; CT = computed tomography; Ex = exhale; IS = inferior-superior; In = inhale; LR = left-right; Static = static 3DCT scan; SD = Standard deviation; 3D = 3-dimensional; 4D = 4-dimensional.

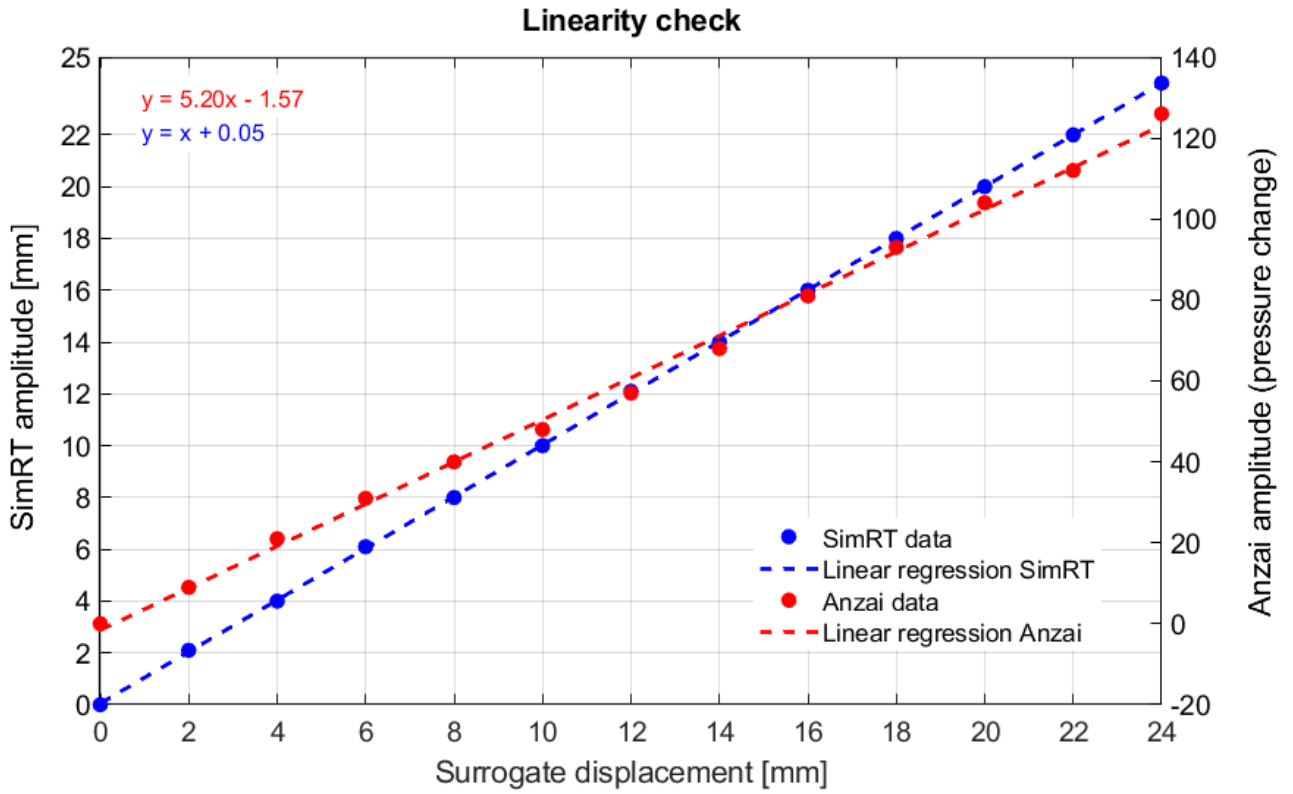


Fig. S1: SimRT and Anzai responses to applied surrogate movement in the anteroposterior (AP) direction are depicted in the graph. The linear regression fit is represented by a dashed line. The linearity was verified prior to each measurement, and the experimental setup matches that of Figure 1.

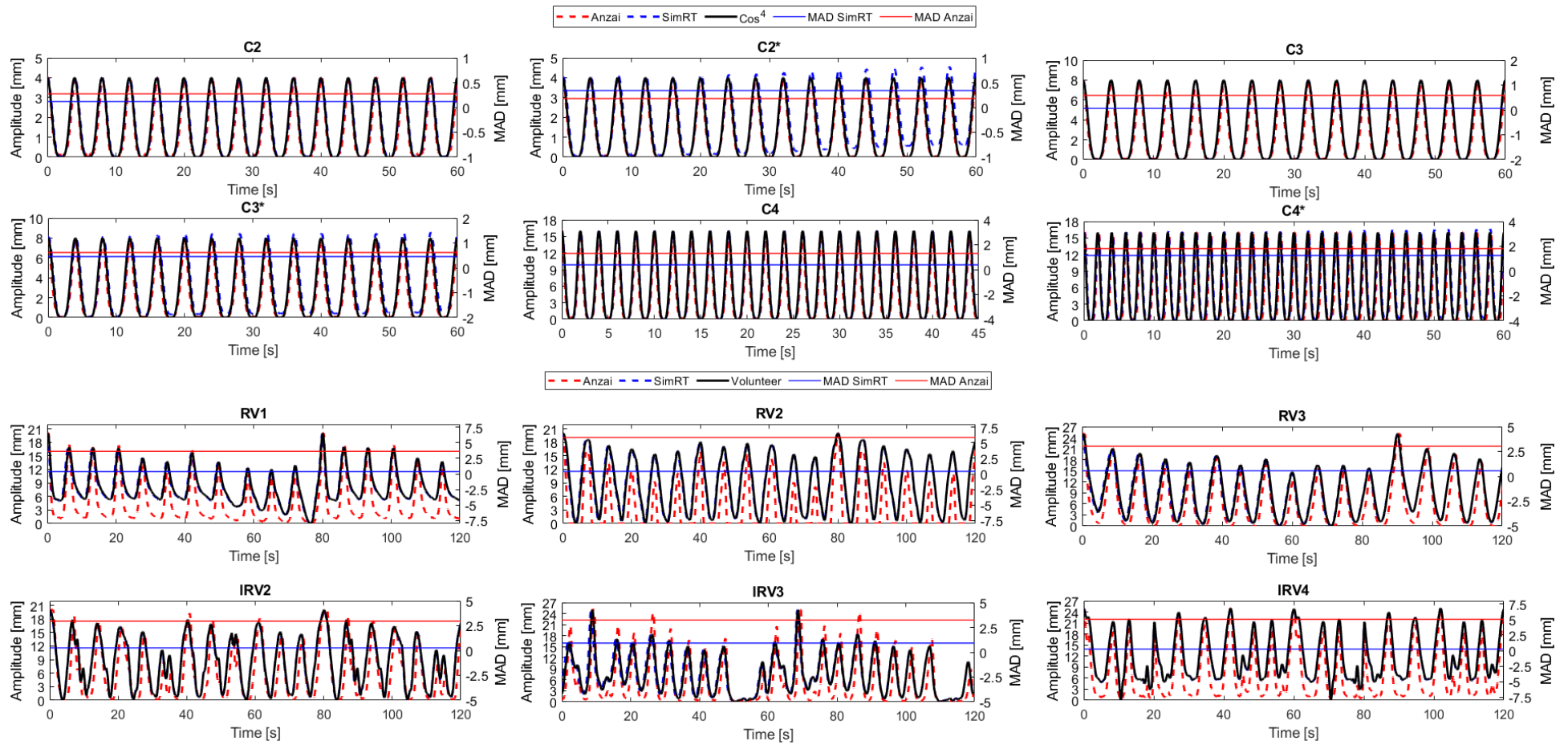


Fig. S2. Breathing patterns measured by Anzai and SimRT using the CIRS phantom compared with the ground-truth. Abbreviations: A = amplitude; CT = computed tomography; C2 =  $\cos^4$  (A = 4 mm, without CT); C2\* =  $\cos^4$  (A = 4 mm, during CT); C3 =  $\cos^4$  (A = 8 mm, without CT); C3\* =  $\cos^4$  (A = 8 mm, during CT); C4 =  $\cos^4$  (A = 16 mm, without CT); C4\* =  $\cos^4$  (A = 16 mm, during CT); IRV = volunteer with irregular breathing; MAD = mean absolute deviation; RV = volunteer with regular breathing.

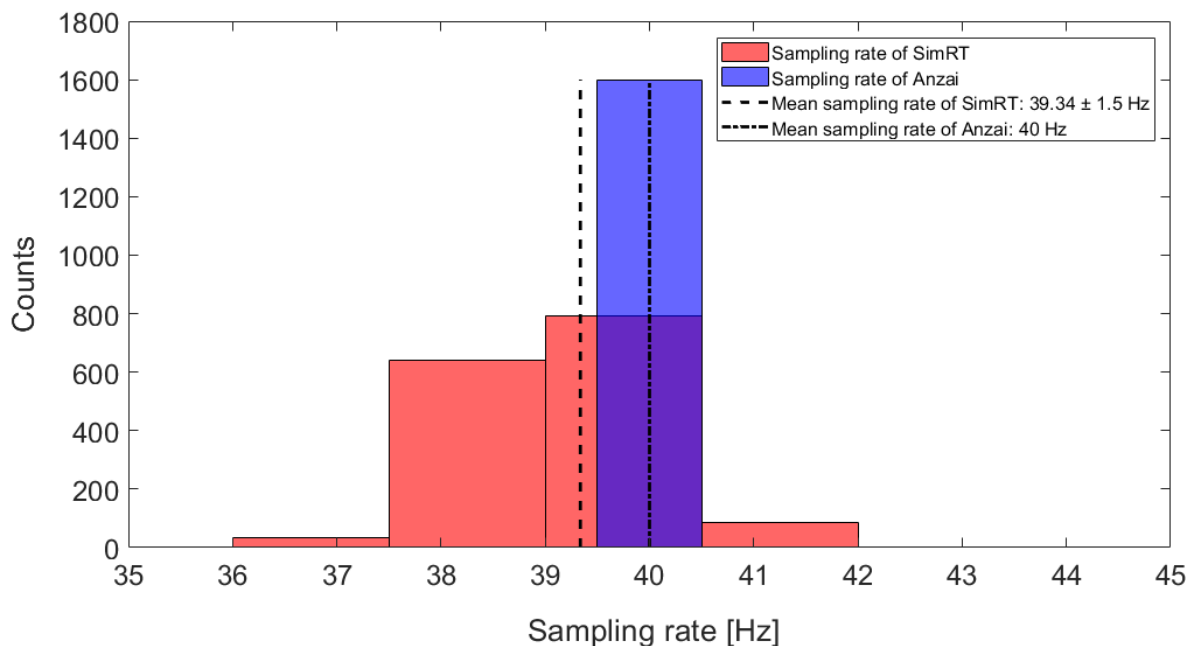


Fig. S3. Distribution of the sampling rates of Anzai and SimRT for one measurement.

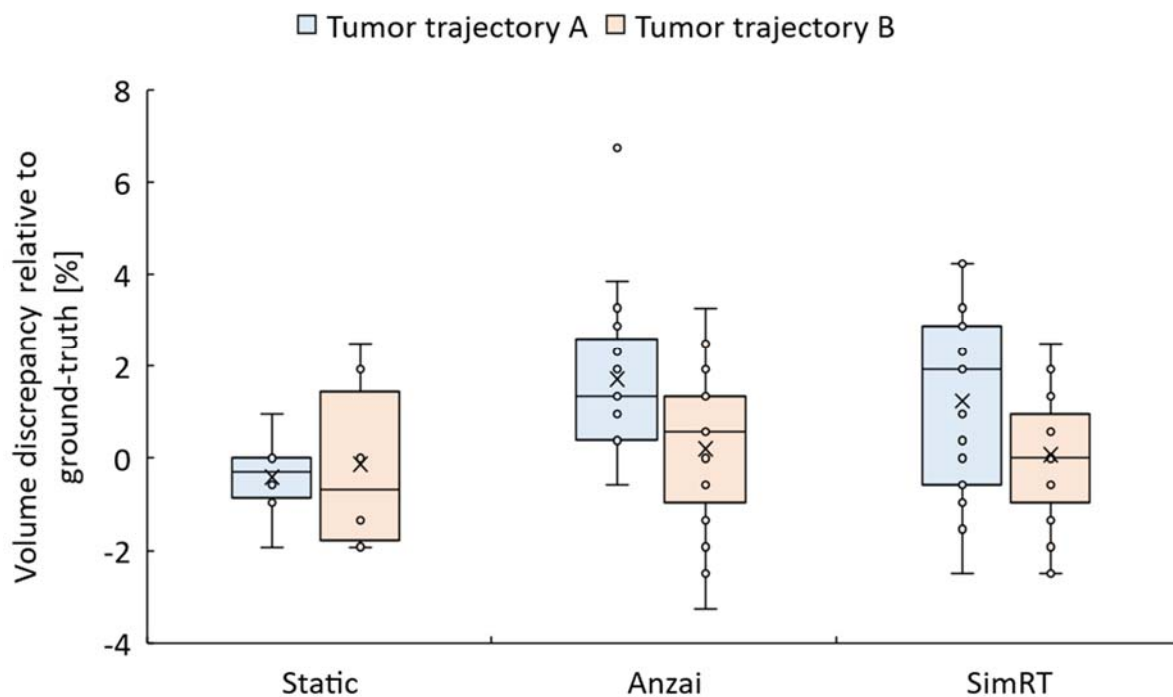


Fig. S4. Box plots with boxes extending from 25th to 75th percentiles showing the relative deviation in volume reconstruction for Anzai, SimRT and Static compared to the ground-truth. Relative deviation means  $(1 - (\text{measurement}/\text{ground-truth}) * 100)$  %. The orange boxplots represent supplementary Table S1, and the blue represent supplementary Table S2. The x in the box plots represents the mean value. Abbreviations: Static = static 3DCT scan; 3DCT = 3-dimensional computed tomography.





## Anhang B

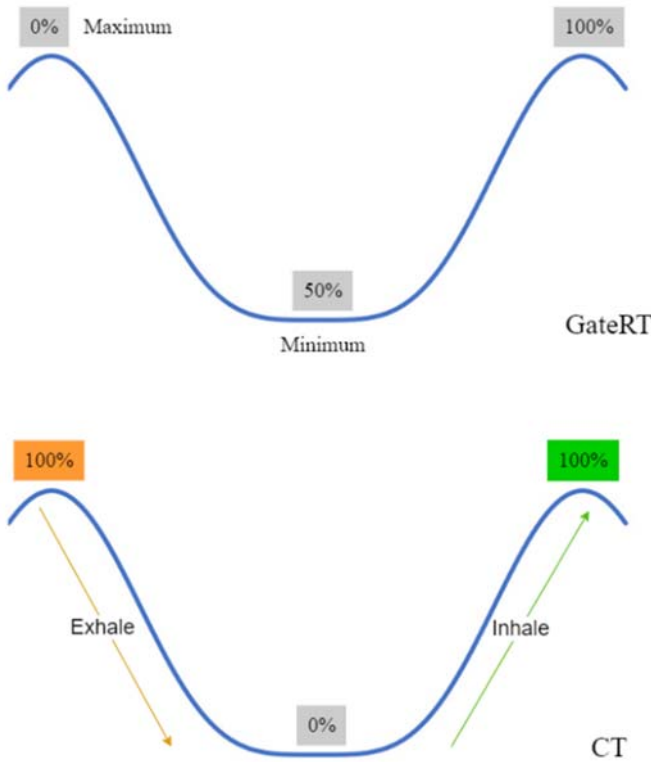


Figure S1: The difference of percentage phase fragmentation by the CT scanner and GateRT of a respiratory cycle. 20% inhale or exhale in the CT curve corresponds to 10% inhale or exhale in the GateRT curve.

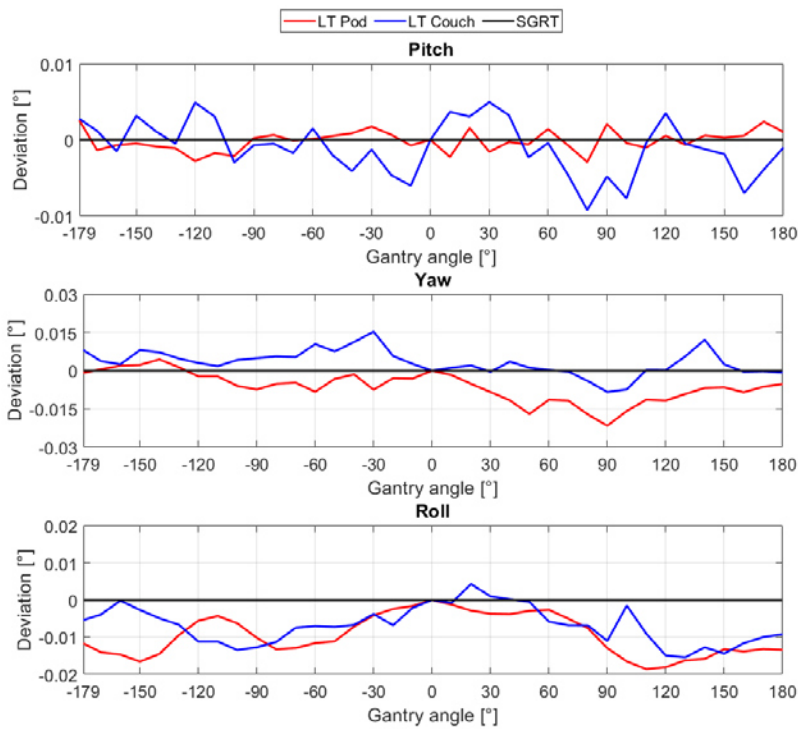


Figure S2. Rotational deviations caused by the ion beam gantry angle dependency for treatment couch, camera pods measured by laser tracker, and for SGRT measured by a pelvis phantom. Gantry was moving counterclockwise. Abbreviations: LT = laser tracker.

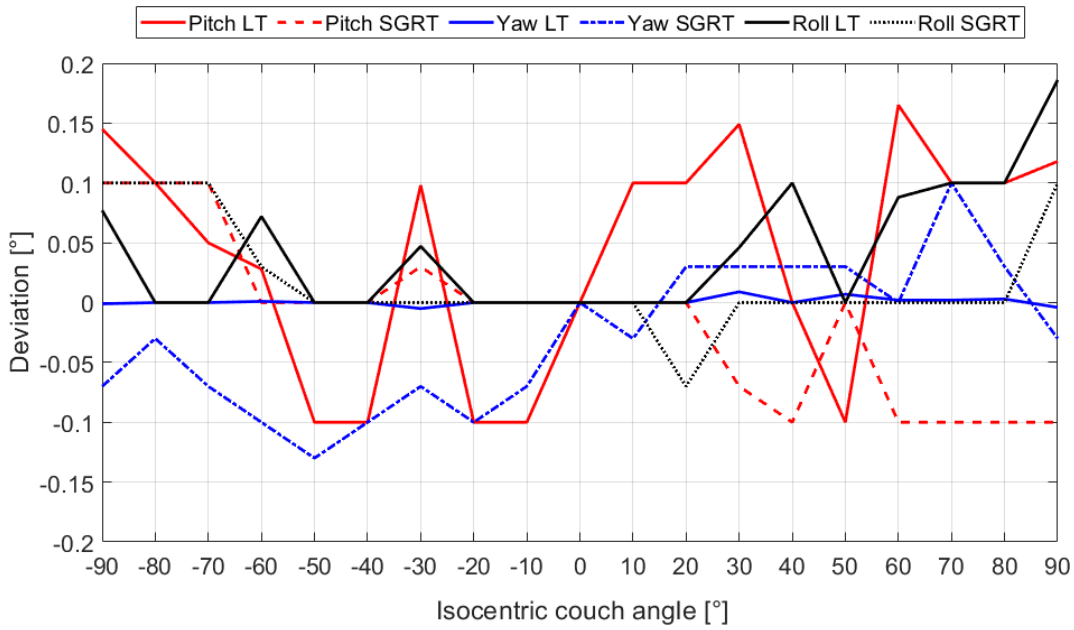


Figure S3. Rotational deviations caused by the couch angle dependency measured by laser tracker, and compared with SGRT using a pelvis phantom. Abbreviations: LT = laser tracker; LAT = lateral; LNG = longitudinal; VRT = vertical.

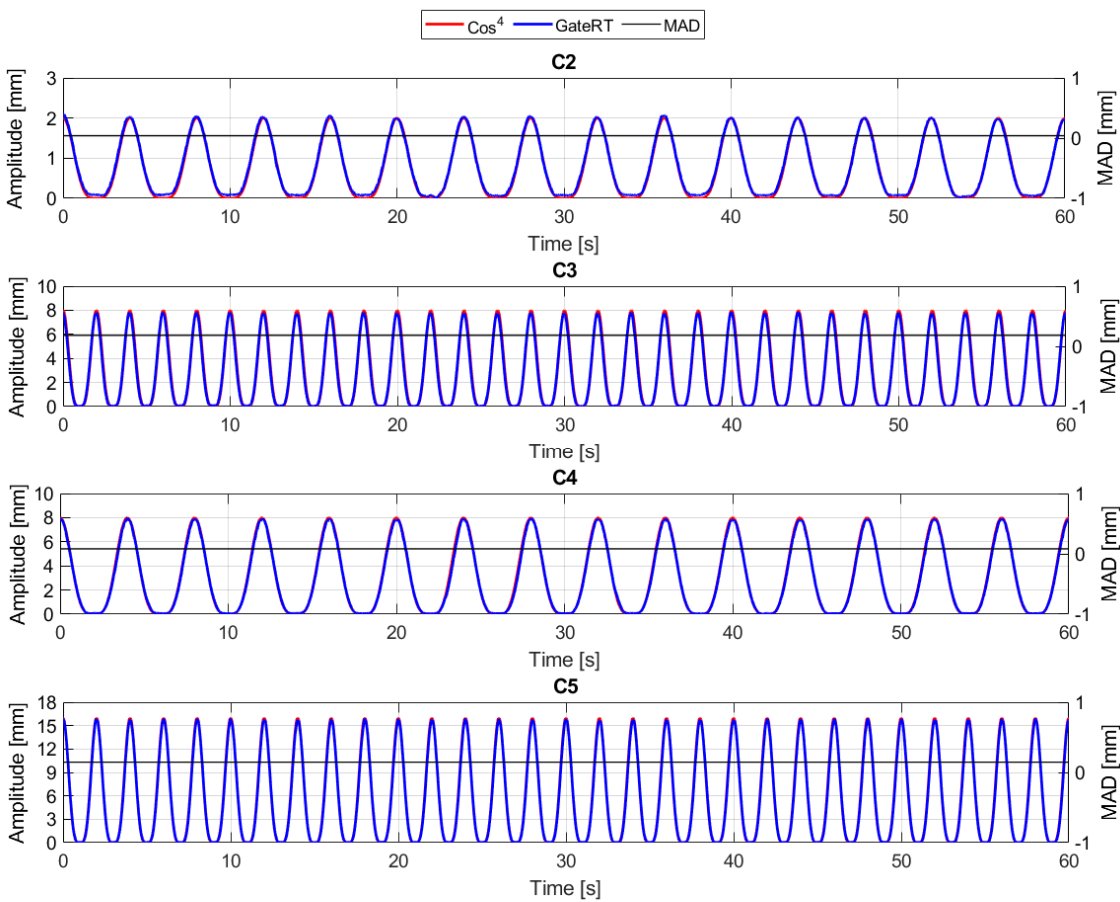


Figure S4. Respiratory patterns measured by GateRT using the CIRS phantom under gantry angle 0° compared with the ground-truth. Abbreviations: A = amplitude; C2 =  $\cos^4$  (A = 4 mm, T = 2 s); C3 =  $\cos^4$  (A = 4 mm, T = 4 s); C4 =  $\cos^4$  (A = 8 mm, T = 2 s); C5 =  $\cos^4$  (A = 8 mm, T = 4 s); MAD = mean absolute deviation; T = period.

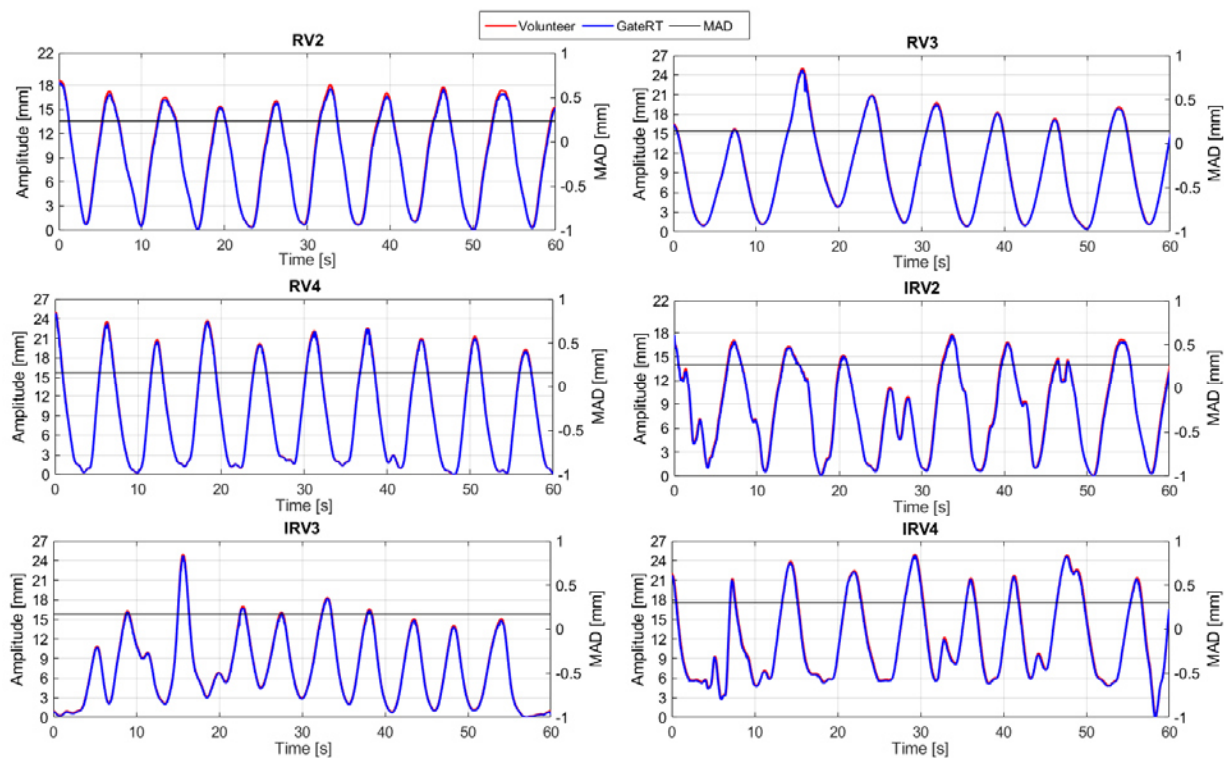


Figure S5. Respiratory patterns measured by GateRT using the CIRS phantom under gantry angle  $0^\circ$  compared with the ground-truth. Abbreviations: IRV = volunteer with irregular breathing; MAD = mean absolute deviation; RV = volunteer with regular breathing.

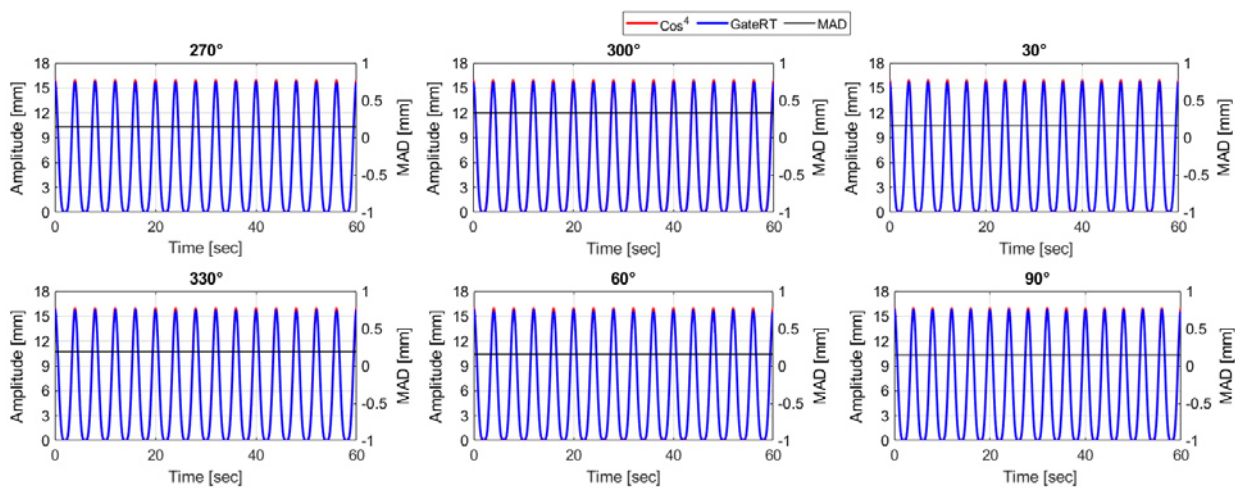


Figure S6.  $\text{Cos}^4$  respiratory patterns measured by GateRT using the CIRS phantom under different gantry angles compared with the ground-truth. Note that the reference capture was taken under gantry angle  $0^\circ$ . Abbreviations: MAD = mean absolute deviation.

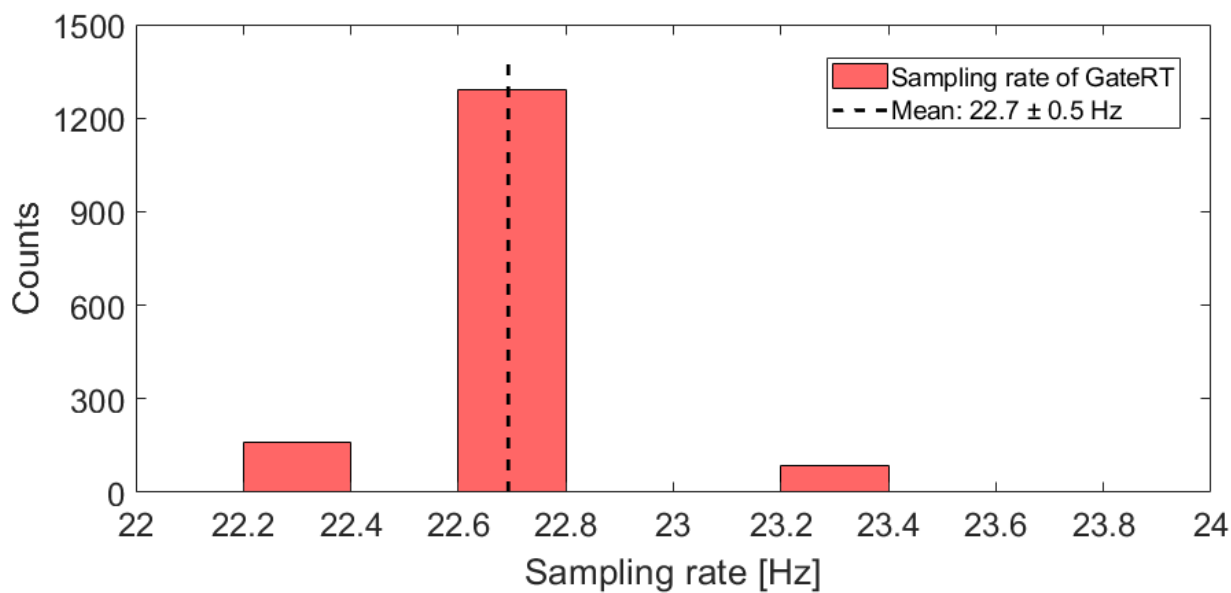


Figure S7. Distribution of the GateRT sampling rate for one measurement. The mean sampling rate is  $22.7 \pm 0.50$  Hz.

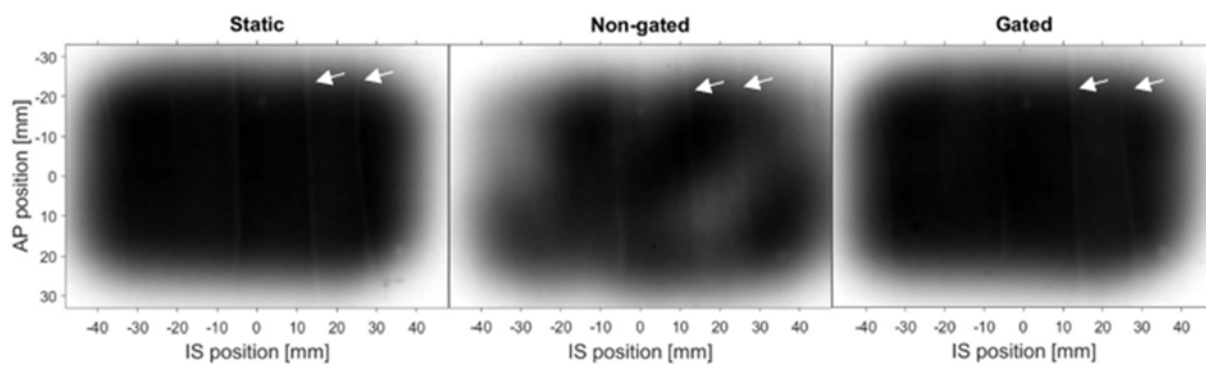


Figure S8. Comparison of blackening resulting of the moving EBT3 films after dose delivery in three modes: static (left), non-gated (middle) and gated (right). Note that the streaks (white arrows) shown in the three images are artefacts from the phantom, and not related to the irradiations. Abbreviations: AP = anteroposterior; IS = inferior-superior.

## Danksagung

Herrn Prof. Dr. Oliver Jäkel danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten. Ohne seine einzigartige Motivation und professionelle Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Frau Dr. Andrea Schwahofer danke ich auch für ihre Hilfsbereitschaft, Unterstützung und ihren Austausch während meiner Doktorarbeit.

Ich möchte mich bei meinen Eltern, meiner Familie und Freunden für ihre Geduld und Unterstützung in jeglicher Form bedanken, die ich von ihnen während meines gesamten Ausbildungswegs vom Bachelorstudium bis zur Anfertigung dieser Doktorarbeit bekam.

Besonderen Dank schulde ich meinen Kolleginnen und Kollegen der Medizinphysik am HIT und in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie des Universitätsklinikums Heidelberg für ihre Unterstützung und hilfreichen Anregungen bei der Durchführung dieser Arbeit. Insbesondere möchte ich meiner Kollegin, Dr. Katrin Henkner, für das fachliche und sprachliche Korrekturlesen meinen Dank aussprechen.

Ganz herzlich danke ich dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), dem Heidelberger Institut für Strahlenonkologie (HIRO) für die Finanzierung des SGRT-Projekts am HIT sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft und Universität Heidelberg für die finanzielle Unterstützung im Rahmen des Förderprogramms 'Open Access Publikationskosten'.





## Eidesstattliche Versicherung

Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema „Klinische Implementierung eines Oberflächendetektionssystems an der Gantry eines Schwerionentherapiezentrum handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.

Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift

