Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der der Medizinischen Fakultät Mannheim (Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Frank Giordano)

Interstitielle elektronische Brachytherapie mit schrittweisem Setzen von Strahlungspunkten bei lokal inoperablen Tumoren: Eine Simulation mit Dosimetrievergleich zur Seedimplantation

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

> > vorgelegt von Laurens Jan Michaël Inghelram

> > > aus Luxemburg

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerdt Referent: Prof. Dr. med. Frank Giordano

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	•••••	1

1	EINLEITUNG	. 2
	1.1 Interstitielle Brachytherapie	3
	1.2 Berechnung einer Dosisverteilung	4
	1.2.1. Berechnungsmethoden der Dosisverteilung	4
	1.2.2. Monte Carlo Simulation	5
	1.3 ²⁵ lod- Permanente-Seed-Implantation (¹²⁵ I-PSI)	6
	1.3.1. Probleme der PSI	7
	1.4 Elektronische Brachytherapie (EB)	8
	1.4.1. Klinische Anwendungsgebiete der EB	9
	1.4.2. Vor- und Nachteile der EB	.10
	1.5 Ziele der Arbeit	.11

2MATERIAL UND METHODEN132.1 Datenset132.2 ¹²⁵I-PSI132.3 EB-System142.4 EB-Therapieplanung162.4.1 EB-Therapieplanungssoftware162.4.2 Zielvolumen und verschriebene Dosis172.4.3 Trajektorien und Applikatorpositionierung182.4.4 Berechnung der Strahlungspunkte auf den Trajektorien192.4.5 Tools zur Evaluation des Strahlungsplans202.4.6 Summenplan212.4.7 Vergleich der Trajektorienanzahl212.4.8 Bestrahlungszeit22

3	ERGEBNISSE	23
	3.1 Patienteneigenschaften	23
	3.1.1 ¹²⁵ I-PSI und verschriebene Dosis	24
	3.2 Trajektorien	24
	3.2.1 PSI	24
	3.2.2 EB	24
	3.2.3 EB im Vergleich zur PSI	24
	3.3 Anzahl der Strahlungspunkte in der EB-Therapieplanung	25
	3.4 PTV der EB	26
	3.5 Auswertung der Strahlungspläne	26
	3.5.1 Dosisabdeckung des Zielvolumens	26
	3.5.2 Konformalität der Strahlungspläne	26
	3.5.3 Bestrahlungszeit	27
	3.6 Dauer der EB-Therapieplanung	

4 DISKUSSION	30
4.1 Verschriebene Dosis	30
4.1.1 Probleme bei der Dosisverschreibung	30
4.1.2 Beziehung der Bestrahlungszeit zur verschriebenen Dosis	31
4.1.3 Dosisverschreibung und Bestrahlungszeit im klinischen Alltag.	32
4.2 Konformalität der Strahlungspläne	33
4.3 Therapieplanung	34
4.3.1 Trajektorien	34
4.3.2 Positionierung der Trajektorien und Strahlungspunkte	34
4.3.3 Stereotaktische Positionierung der Trajektorien und Strahlungs	punkte 36
4.4 Einschränkungen der Studie	37
4.5 EB im Vergleich zur PSI	38
4.6 Übertragung auf die klinische Anwendung	39

5 Z	ZUSAMMENFASSUNG	41	1
-----	-----------------	----	---

6	LITERATURVERZEICHNIS	42
7	EIGENE PUBLIKATION	51
8	LEBENSLAUF	52
9	DANKSAGUNG	53

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

APBI	Akzelerierte partielle Radiotherapie der Brust (engl.: accelerated
	partial breast irradiation)
CN	conformation number
COIN	conformal index
СТ	Computer Tomographie
EB	elektronische Brachytherapie
EBRT	External Beam Radiation Therapy (perkutane Strahlentherapie)
Gy	Gray
HDR	High-Dose-Rate (-Brachytherapie)
IOERT	intraoperative Elektronen-Radiotherapie
IORT	intraoperative Radiotherapie
kV	Kilovolt
LDR	Low-Dose-Rate (-Brachytherapie)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
mSv	Millisievert
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSI	permanente Seed-Implantation
PTV	Planning Target Volume (Planungs-Zielvolumen)
RBE	relative biologische Effektivität
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

1 EINLEITUNG

Eine der größten Herausforderungen in der Medizin ist die Behandlung von Krebserkrankungen. Diese Problematik gewinnt in der heutigen Zeit immer mehr an Bedeutung hinsichtlich des demographischen Wandels unserer Gesellschaft in Deutschland mit der älter werdenden Bevölkerung. Nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten hat die absolute Zahl für Krebsneuerkrankungen zwischen 2006 und 2016 bei Männern um 2% und bei Frauen um 5% zugenommen. Die Gesamtzahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland lag im Jahr 2016 bei 492.000.

Obwohl sich die Überlebensraten für viele Krebserkrankungen durch Fortschritte in der Früherkennung von Krebserkrankungen und die Weiterentwicklung von Therapien in den letzten Jahren drastisch verbessert haben, sind 2016 dennoch insgesamt 229.800 Menschen an Krebserkrankungen gestorben (Krebsregisterdaten). Beispielsweise stellten die bösartigen Neubildungen des Larynx, der Trachea, der Bronchien und der Lunge 2009 die insgesamt dritthäufigste Todesursache in Europa dar (Eurostat, 2012).

Ein großes Problem ist die häufig erst späte Diagnosestellung bei den bösartigen Tumorerkrankungen. Dies führt meist zu lokal fortgeschrittenen und fernmetastasierten Krebserkrankungen, welche in der Regel nicht mehr operabel und kurativ behandelbar sind. Wichtige Therapieoptionen bei der Behandlung in palliativer Intention stellt neben der Chemotherapie und den neuen Immuntherapien vor allem die Strahlentherapie dar. Grundsätzlich kann man die Strahlentherapie in zwei Gruppen einteilen: die weiter verbreitete perkutane Strahlentherapie (Teletherapie), bei der sich die Strahlungsquelle außerhalb des Patienten befindet und die Strahlung gebündelt auf das Zielgebiet fokussiert wird, sowie die Brachytherapie, bei der die Strahlenquelle an oder in das Zielgebiet gebracht wird (Eaton, 2015).

In der Brachytherapie unterscheidet man drei verschiedene Arten wie die Strahlung appliziert werden kann: durch externe Applikatoren, als interstitielle Implantation und als intraluminale bzw. intrakavitäre Brachytherapie. Die gewählte Anwendungstechnik ist hauptsächlich durch die Größe und Lokalisation des Tumors vorgeschrieben. Beispiele für die externen Applikatoren sind oberflächliche Hauttumore an Lippen und Ohren wie das maligne Melanom. Hierbei werden Kunststoffformen an die zu bestrahlende Oberfläche angepasst und die radioaktive Quelle wird von außen an die Kunststoffform fixiert (Khan, 2014). Bei der intrakavitären Brachytherapie werden radioaktive Quellen in eine vorgeformte Körperhöhle eingeführt. Dies wird u. a. intravaginal beim Endometriumkarzinom durchgeführt (Khan, 2014). Eine geläufige Art der interstitiellen Brachytherapie ist die permanente Seed-Implantation bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen. Als radioaktive Quellen werden hierbei zumeist Jod-125 (¹²⁵I)-Seeds benutzt (Ferrer *et al.*, 2013; Frank *et al.*, 2007). Neben den radioaktiven Quellen werden heutzutage auch immer häufiger elektrische Strahlungsquellen für die Brachytherapie (elektronische Brachytherapie) benutzt (Eaton, 2015; Khan, 2014).

Die Brachytherapie zeichnet sich durch lokale Strahlungsabgabe mit starkem Dosisabfall in der Umgebung aus und ermöglicht somit hochdosierte Bestrahlungen des Tumorgewebes bei gleichzeitiger Schonung des umgebenden Gewebes. Durch diese spezifischen physikalischen Eigenschaften ist in der Regel bei geringer Strahlungstoxizität eine gute lokale Tumorkontrolle erreichbar. Dies hat zu einer wichtigen Rolle der Brachytherapie in der palliativen Tumormedizin geführt (Gottumukkala *et al.*, 2017).

1.1 Interstitielle Brachytherapie

Die permanente Seed-Implantation (PSI) ist historisch gesehen die erste Form der interstitiellen Brachytherapie (Khan, 2014). Unter Seeds versteht man in Behälter (Gold, Platin, Titan, usw.) eingeschlossene radioaktive Quellen, welche mittels einer Nadel unter Kontrolle bildgebender Verfahren permanent in den Tumor implantiert werden. Während die PSI noch immer einen wichtigen Pfeiler der Brachytherapie darstellt, sind temporäre Seed-Implantationen und Strahlungsapplikation über Drähte und Katheter mittlerweile weitere Formen der Strahlungsapplikation in der Brachytherapie.

Initial wurde als radioaktive Quelle hauptsächlich Radium-226 (²²⁶Ra) benutzt. Diese Seeds gelten mittlerweile als obsolet, da sie noch jahrelang niedrig energetische, potenziell karzinogene γ-Strahlung emittieren (Khan, 2014). Heutzutage werden bei der PSI hauptsächlich Iod-125- oder Palladium-103 (¹⁰³Pd)-Seeds verwendet. Weiterhin werden auch Iridium-192 (¹⁹²Ir) und Caesium-137 (¹³⁷Cs) benutzt (Khan, 2014; Nath *et al.*, 1995).

Die wichtigste Einteilung der interstitiellen Brachytherapie richtet sich mittlerweile nach der Dosisrate. Unterschieden werden die High-Dose-Rate-(HDR-Brachytherapie), Pulse-Dose-Rate-Brachytherapie (PDR-Brachytherapie Brachytherapie) und Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie). Die HDR-Brachytherapie wird definiert als >12 Gy/h und die LDR-Brachytherapie als 0,4 - 2 Gy/h (Patankar et al., 2015). Die PDR-Brachytherapie unterscheidet sich von der HDR-Brachytherapie und LDR-Brachytherapie durch die diskontinuierliche Dosisabgabe. Diese wird in Intervallen von 10-30 min pro Stunde an das Zielvolumen abgegeben (Skowronek und Piotrowski, 2002). Im Rahmen der HDR-Brachytherapie hat das ¹⁹²Ir als Strahlungsquelle das früher benutzte Caesium-137 (¹³⁷Cs) und Cobalt-60 (⁶⁰Co) abgelöst, aufgrund der höheren spezifischen Energie (ermöglicht Strahlungsquellen) und der geringeren Photonenenergie (weniger kleinere Strahlenschutz benötigt) (Henschke, August 1955).

1.2 Berechnung einer Dosisverteilung

1.2.1. Berechnungsmethoden der Dosisverteilung

Ursprünglich wurde die Dosisverteilung von radioaktiven Quellen nach dem im Jahre 1921 eingeführten Sievert-Algorithmus berechnet (Sievert, 1921). Anhand des Sievert-Algorithmus lässt sich die Ionendosisleistung rund um eine lineare Brachytherapiequelle berechnen. Bei dieser Methode wird die gesamte radioaktive Quelle in elementare Quellen eingeteilt und die Expositionsrate für jede elementare Quelle mit dem Abstandsquadratgesetz und den Filtrationskorrektionen berechnet (Khan, 2014).

Das Problem beim Sievert-Algorithmus ist jedoch, dass die Expositionsratenverteilung in Luft berechnet wird, da nur das Abstandsquadratgesetz sowie die Filtration der Kapsel berücksichtigt wird, nicht allerdings die Strahlungsabschwächung durch das umliegende Gewebe und die entstehende Strahlungsstreuung. Im Vergleich mit einer Monte Carlo Simulation von ²²⁶Ra- und ¹⁹²Ir-Quellen zeigte sich, dass der Sievert-Algorithmus die Ionendosisleistung pro Aktivitätseinheit regelhaft überschätzte (Khan, 2014; Williamson *et al.*, 1983).

Eine wichtige Neuerung war die Einführung des modularen Dosisberechnungssystems TG-43 der AAPM Task Group 43 (Nath *et al.*, 1995). Mit

dem Berechnungssystem werden verschiedene physikalische Einflüsse auf die Dosisverteilung von radioaktiven Quellen einzeln berücksichtigt. Dazu gehören die Dosisrate, der Geometriefaktor der Quelle, der Anisotropie-Faktor, die radiale Dosisfunktion und die Air-Kerma Stärke (Zhang *et al.*, 2004). Insbesondere die genaue Berechnung des Anisotropie-Faktors ist wichtig zu beachten bei unterschiedlicher Kapseldicke der ¹²⁵I-PSI. Durch die Verschweißung der Kapsel ist sie an beiden Enden dicker, was zu einer inhomogenen Dosisverteilung um die einzelnen Seeds führt (Abbildung 1.1).



Darstellung der Dosisverteilung der ¹²⁵I- Seedsmodelle 6701 und 6711 (Ling *et al.*, 1983)

Allerdings ignoriert TG-43 die Einwirkung von Applikator- und Gewebsinhomogenitäten, Interseed-Abschwächung und anatomische Begrenzungen (Beaulieu *et al.*, 2012). Dies führt zu fehlerhaften Dosisverteilungen im Vergleich zu den patientenspezifischen Monte Carlo Modellen wie eine Studie im Rahmen der PSI der Prostata zeigt (Haidari *et al.*, 2019).

1.2.2. Monte Carlo Simulation

Webb und Fox haben 1979 erstmals in der Brachytherapie anhand einer Monte Carlo Methode die Dosisverteilung um punktförmige γ-Strahler berechnet (Webb und Fox, 1979). Die Berechnungsmethode stützte sich auf das Übersichtspaper von Raeside (Raeside, 1976). Der Gedanke bei der Monte Carlo Methode ist, dass die physikalischen Eigenschaften der Photon-Gewebe-Interaktionen als Ensemble des Verhaltens einzelner Photonen dargestellt werden können. Die Dosisverteilung stimmte fast exakt mit dem damals für die Berechnung der Dosisverteilung genutzten Polynom dritten Grades von Meisberger *et al.* überein, welches ein Mittelwert aus allen damals verfügbaren theoretischen und experimentellen Daten der Dosisverteilung war (Meisberger *et al.*, 1968).

Heutzutage gilt die Berechnung der Dosisverteilung anhand der Monte Carlo Simulation als Goldstandard der Computer-Dosimetrie (Beaulieu et al., 2012). Diverse Studien, u.a. zur endovaginalen Brachytherapie mit einer Miniatur-Röntgenquelle, zur Therapie von intraokulären Tumoren mit ¹²⁵I- und ¹⁰³Pd- Seeds sowie vom Prostatakarzinom mit ¹²⁵I-Seeds, haben gezeigt, dass man anhand der Simulation realitätsnahe 3D-Simulationen der Monte Carlo Dosisverteilung berechnen kann (Clausen et al., 2012; Haidari et al., 2019; Rivard et al., 2011). Das große Problem bei der Berechnung einer kompletten Monte Carlo Simulation liegt iedoch bei den langen Berechnungszeiten und der hohen benötiaten Rechnerleistungen. Dies führt zu erheblichen Problemen, diese Technik regelhaft im klinischen Setting zu etablieren (Khan, 2014).

1.3 ¹²⁵Iod- Permanente-Seed-Implantation (¹²⁵I-PSI)

Bei der ¹²⁵I-PSI handelt es sich um eine Art der interstitiellen Brachytherapie. Heutzutage ist eine der Hauptindikationen für die ¹²⁵I-PSI das lokal begrenzte Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil, bei welchem die LDR-Brachytherapie eine kurative Therapieoption neben der radikalen Prostatektomie und der perkutanen Bestrahlung darstellt (Frank et al., 2007). Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit mittlerem und hohem Risikoprofil ist die Evidenzlage bezüglich der primären Monotherapie mit LDR-Seeds unklar. Unterschiedliche Studien sind zum Ergebnis gekommen, dass die LDR-Brachytherapie als Monotherapie auch insbesondere in der mittleren Risikogruppe eine Behandlungsoption darstellen könnte (Gondi et al., 2007; Shah et al., 2012). Neben dem Prostatakarzinom stellt die ¹²⁵I-Seed-Implantation bei verschiedenen Gehirntumoren und Augentumoren eine Behandlungsoption dar (Schefler und Kim, 2018; Schwarz et al., 2012). In Einzelfallentscheidungen wird die ¹²⁵I-Seed-Implantation auch bei anderen Tumorarten und insbesondere auch bei Metastasen als palliative Therapieoption bei

Inoperabilität und Versagen der Erstlinientherapie zur lokalen Tumorkontrolle durchgeführt. Hierzu zählen unter anderem die metastasierten Weichteilsarkome, lokal rezidivierte und metastasierte Mammakarzinome und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (Li *et al.*, 2016; Mo *et al.*, 2018; Yi *et al.*, 2016).

Ihre Rolle in der kurativen und palliativen Tumormedizin hat die ¹²⁵I-Seed-Implantation durch ihr niedriges Nebenwirkungsspektrum und damit einer geringen Beeinträchtigung der Lebensqualität erlangt. Beispielsweise ist die biochemische und klinische Tumorkontrolle bei der LDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms mit der radikalen Prostatektomie und der perkutanen Bestrahlung vergleichbar. Die Nebenwirkungen sind im Vergleich geringer (Ferrer *et al.*, 2013; Logghe *et al.*, 2016). Genauso konnte die Effektivität der lokalen Tumorkontrolle bei gleichzeitig gutem Nebenwirkungsprofil bei Metastasen und Rezidiven u.a. im Gehirn und der Lunge festgestellt werden (Ji *et al.*, 2019; Romagna *et al.*, 2016; Xiang *et al.*, 2019).

Die Kombination aus effektiver lokaler Tumorkontrolle und geringer Strahlentoxizität bei der LDR-Brachytherapie mit ¹²⁵I-Seeds wird durch hohe lokale Strahlungsdosen mit starkem Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens ermöglicht. Diese vorteilhaften physikalischen Eigenschaften sind durch die niedrigenergetischen Photonenstrahlen der ¹²⁵I-Seeds zwischen 27 und 35 kV und die hohe relative biologische Wirksamkeit (RBE) der emittierten Strahlung bedingt (Kim und Hilaris, 1975; Sasaki *et al.*, 1989).

1.3.1. Probleme der PSI

Ein Nachteil der ¹²⁵I-PSI ist das Risiko der Strahlungskontamination, dem die Patienten, die Operateure, das Personal der weiteren stationären Versorgung und die Umgebung des Patienten ausgesetzt sind. Bei korrekter Handhabung der radioaktiven Quellen und planmäßig durchgeführter Intervention die ist Strahlenbelastung für das Personal vernachlässigbar im Rahmen der ¹²⁵I-Seed-Implantation (Anglesio et al., 2005). Wenn es jedoch zur Beschädigung der Seedkartuschen oder zum Verlust eines Seeds während der Operation kommt, besteht ein Risiko der Kontamination für die Patienten und Operateure. Ähnliches gilt bei der postoperativen Ausscheidung von Seeds über den Urin oder das Ejakulat, welches insbesondere bei der PSI des Prostatakarzinoms eine Komplikation darstellt. Um eine erhöhte Strahlenbelastung der unmittelbaren Umgebung des

Patienten nach der Operation zu verhindern, müssen gewisse präventive Maßnahmen eingehalten werden. So sollen Schwangere und Personen unter 18 Jahren für 8 Wochen einen Sicherheitsabstand von 2 m zum Patienten einhalten. Auch mit anderen Personen sollte ein länger andauernder Körperkontakt in den ersten 8 Wochen vermieden werden (International Commission on Radiological, 2005). Es müssen ebenso strikte Regularien bei bevorstehenden Operationen und im Falle einer Einäscherung berücksichtigt werden (Basran et al., 2015; International Commission on Radiological, 2005). Bei der Implantation ist es deshalb wichtig einen ausreichenden Abstand zur Hautoberfläche einzuhalten (Nucletron, 2002). Dies führt zu Einschränkungen hinsichtlich der Indikationsstellung zur Behandlung mit ¹²⁵I-PSI. Ein weiterer Nachteil der Seeds sind ihre hohen Kosten. In einer Vergleichsstudie mit ¹²⁵I-Seedzwischen radikaler Prostatektomie und LDR-Brachytherapie Implantation beim lokal begrenzten Prostatakarzinom war die Brachytherapie teurer. Dies lag in erster Linie an den Kosten der Strahlungsquellen und führte dazu, dass die Gesamtkosten des Eingriffes samt klinischen Aufenthaltes abhängig von der Therapieplanung mehr als doppelt so teuer waren (Ciezki et al., 2000). Die Personalkosten waren bei beiden Verfahren vergleichbar und die technischen Kosten (exklusiv der Strahlungsquellen) waren bei der Brachytherapie geringer.

1.4 Elektronische Brachytherapie (EB)

Ihre Anfänge hatte die Benutzung von elektronisch erzeugter Strahlung im kV-Bereich in den 80er Jahren im Rahmen der Intraoperativen Radiotherapie (IORT), als sich die IORT immer weiter etablierte. Die hierbei verwendete niederenergetische Strahlung sollte zur Reduktion der erforderlichen Strahlenschutzmaßnahmen in den Operationssälen führen. Aufgrund von inhomogener Strahlungsverteilung, hoher Knochendosen und langer Bestrahlungsdauer rückte die Technik allerdings schnell wieder in den Hintergrund. Erst mit der Einführung von neuen mobilen Niedrig-kV-IORT-Geräten wie dem Intrabeam PRS 500 System (Carl-Zeiss Surgical, Oberkochen, Deutschland) und dem Axxent Electronic Brachytherapy System (Xoft Inc., Fremont, California) hat die Technik wieder mehr an Bedeutung gewonnen. Beim Intrabeam PRS 500 System als mobile Röntgenstrahlungsquelle handelt es sich um einen miniaturisierten Linearbeschleuniger, welcher Elektronen emittiert und mit einer Spannung von bis zu 50 kV beschleunigt. Die beschleunigten Elektronen

treffen, nachdem sie durch eine Sondenröhre gelenkt wurden, auf ein Goldtarget, wobei niederenergetische Röntgenstrahlung (maximale Energie: 50 kV) erzeugt wird. Im Rahmen der Entwicklung von diesen Geräten, welche mittels Elektrizität Strahlung erzeugen, hat sich auch ein neuer Begriff etabliert: die elektronische Brachytherapie (Eaton, 2015; Pilar *et al.*, 2017).

1.4.1. Klinische Anwendungsgebiete der EB

EB ist eine relativ neue Technik, die gegenwärtig eine immer häufigere Anwendung findet. In den letzten Jahren haben mehrere Studien potenzielle neue klinische Anwendungsgebiete aufgezeigt. Vor allem bei der Therapie des Mammakarzinoms und von Hauttumoren haben verschiedene Studien gezeigt, dass die EB eine Alternative zu den etablierten Therapieoptionen darstellen kann (Eaton, 2015).

Die EB ist bei der Therapie von malignen als auch benignen Hauttumoren ein aufkommendes Verfahren, insbesondere beim Basaliom und beim Plattenepithelkarzinom. Hier zeigten sich niedrige Rezidivraten bei sehr guten kosmetischen Ergebnissen sowie geringem Toxizitätsprofil (Bhatnagar, 2013). Die empfohlene klinische Anwendung gilt aktuell für inoperable Tumore bei ausgewählten Patienten (Work *et al.*, 2018).

In der Therapie des Mammakarzinoms hat sich die IORT mit der EB zu einer Alternative der EBRT (perkutane Strahlentherapie, engl.: External Beam Radiation Therapy) aufgeschwungen bei lokal begrenzten Tumoren. Im Vergleich zur EBRT zeigte sich bei der EB nur ein geringfügig höheres Rezidivrisiko. Aufgrund des geringeren Toxizitätsprofils, insbesondere die chronische Hauttoxizität betreffend, der Minimierung von postoperativen Verfehlungen des Tumorgebietes im Vergleich zur EBRT ("spatial miss") und der besseren Lebensqualität durch einen möglichen Verzicht auf die adjuvante Bestrahlungsserie, hat sich die Methode vor allem bei älteren Patientinnen mit unifokalem kleinem Mammakarzinom bewährt (Kraus-Tiefenbacher *et al.*, 2005; Krebsgesellschaft, 2020; Sperk *et al.*, 2012; Vaidya *et al.*, 2014; Vidal *et al.*, 2019).

Mögliche weitere Anwendungsbereiche, welche schon in Studien geprüft wurden, sind u. a. die Anwendung der EB bei vertebralen Metastasen im Rahmen einer Kyphoplastie plus IORT (Kypho-IORT), als intravaginale EB beim Endometriumkarzinom sowie als IORT bei der Resektion von hirneigenen Tumoren

oder Metastasen (Brehmer *et al.*, 2018; Eaton, 2015; Giordano *et al.*, 2014; Schneider *et al.*, 2009; Schneider *et al.*, 2011).

1.4.2. Vor- und Nachteile der EB

Die EB arbeitet mit Photonen im niedrigen kV-Bereich. Die Energie der emittierten Röntgenstrahlung ist je nach Hersteller unterschiedlich, wobei das Intrabeam System und das Axxent Electronic Brachytherapy System mit 50 kV-Röntgenstrahlung arbeiten. Ein Vorteil der Strahlung im niedrigen kV-Bereich ist der steile Dosisabfall im Gewebe. Hierdurch können hohe lokale Strahlungsdosen appliziert werden und das umliegende Gewebe sowie die Risikoorgane geschützt werden (Eaton, 2015).

Ein weiterer Vorteil der EB gilt hinsichtlich des Strahlenschutzes. Dies liegt einerseits an den physikalischen Eigenschaften der niederenergetischen kV-Strahlung. Durch den starken Dosisabfall über eine kurze Distanz ist eine Therapie in üblichen Operationssälen möglich. Bei einem typischen Abstand des Operateurs zur Strahlungsquelle von 2 m ohne Abschirmung wurde lediglich eine Dosis von 12-15 mSv/h gemessen (Park et al., 2010). In einer weiteren Studie zeigte sich, dass die Strahlungsdosen im Raum bei der Anwendung des Intrabeams im Rahmen einer Kyphoplastie mit einer C-Arm-Fluoroskopie vergleichbar waren (Schneider et al., 2014). Um eine Belastung von weniger als 5 mSv/h zu erreichen und somit das Personal adäquat zu schützen, reichen bereits 0,3 mm dicke Bleischirme und Zusätzlich sollten Strahlenschutzdecken. allgemeine Sicherheitsmaßnahmen beachtet werden, wie die Beschränkung des Aufenthaltes in den Operationssälen auf das essentielle Personal und das Tragen von Dosimetern (Eaton et al., 2011).

Konstruktionsbedingt und durch die Tatsache, dass man in der EB nicht mit radioaktiven Quellen arbeitet, stellt sie eine Alternative zur PSI dar. Die in der EB benutzten Miniatur-Röntgenstrahlungsquellen kann man beliebig oft simpel ein- und ausschalten, im Gegensatz zu dauerhaft strahlenden Quellen. Dies birgt einen großen Sicherheitsvorteil bei Komplikationen während der Operation. Im Gegensatz zur PSI besteht keine Gefahr der Kontamination bei technischem Versagen. Genauso sind Überlegungen hinsichtlich Lokalisation der Strahlungsquellen und möglicher Kontamination der Umgebung hinfällig, sei es die Ausscheidung der Strahlungsquellen oder transkutaner Strahlung, da keine Strahlungsquelle dauerhaft implantiert wird (Holt und Rivard, 2008).

Auch ökonomische und organisatorische Vorteile bieten die Miniatur-Röntgenstrahlungsquellen. Die einfache Handhabung der Geräte und die Möglichkeit, die therapeutische Prozedur in Standard-Operationssälen durchzuführen, beschert große Flexibilität. Durch die elektrisch erzeugte Strahlung ist der Zeitpunkt der Therapieprozedur auch nicht auf ein Zeitfenster begrenzt, wie es bei radioaktiven Strahlungsquellen aufgrund des radioaktiven Zerfalls der Fall ist.

1.5 Ziele der Arbeit

Bei der palliativen Behandlung interstitieller Tumoren wird heutzutage noch häufig auf die PSI zurückgegriffen, um eine lokale Tumorkontrolle zu ermöglichen, wenn andere Therapiemöglichkeiten wie perkutane Bestrahlung, Tumorresektion oder Chemotherapie nicht mehr möglich oder gewollt sind. Der große Vorteil bei der PSI mit ¹²⁵I-Seeds ist die klinische Erfahrung und die ausgereifte Technik, auf die zurückgegriffen werden kann.

Eine Alternative zur PSI könnte die EB darstellen. Die EB nimmt heutzutage bereits eine wichtige Rolle bei der Therapie des Mammakarzinoms und diverser Hauttumoren ein, wobei sich das Anwendungsspektrum in den letzten Jahren stark ausgebreitet hat. Vorzüge der EB sind einerseits die niederenergetische Strahlung, welche, ähnlich wie bei der PSI, hohe lokale Strahlungsdosen und starken Dosisabfall außerhalb des Zielgebietes ermöglichen, vor allem jedoch der Verzicht auf radioaktive Strahlungsquellen. Dies führt zu Vorteilen hinsichtlich Strahlenschutzüberlegungen und könnte sich zudem als kostengünstiger erweisen.

In dieser Arbeit soll mit Post-Implantations-CT-Studien von Patienten, welche mit PSI behandelt wurden, gezeigt werden, ob diese auch mit EB hätten behandelt werden können. Zusammenfassung der Fragestellungen an die Arbeit:

- Kann das Zielvolumen in den EB-Strahlungsplänen (PTVEB) mit der Zieldosis (D90) bestrahlt werden?
- 2. Falls Punkt 1 nicht zutrifft; übertrifft die D90 der EB die D90 der PSI?
- 3. Kann für die jeweiligen Fallstudien ein konformer EB-Bestrahlungsplan erstellt werden, bei welchem eine ausreichende Dosisabdeckung gekoppelt mit einer Schonung des umgebenden Gewebes gewährleistet ist?
- 4. Wie unterscheiden sich die notwendigen interstitiellen Stichkanäle für die EB im Vergleich zur PSI?
- 5. Bleibt die geschätzte Bestrahlungszeit von der EB in einem klinisch akzeptablen Rahmen?

2 MATERIAL UND METHODEN

Die retrospektive Analyse der Daten wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien der zuständigen Ethikkomission durchgeführt (Ethikkomission II, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg).

2.1 Datenset

Post-Implantation CT-Studien (DICOM) von n=10 Patienten, welche mittels CTgesteuerter PSI (als alleinige Therapie oder Boost in Kombination mit EBRT) behandelt worden waren, wurden als Grundlage für die EB-Planung ausgewählt. Alle Tumoren der ausgewählten Patienten waren zum Zeitpunkt der Behandlung progredient unter der Standardtherapie gewesen. Die Brachytherapie war bei diesen Patienten die einzige verbleibende lokale Therapieoption gewesen. Operative Resektion und alleinige transkutane Bestrahlung war nicht möglich gewesen.

2.2 ¹²⁵I-PSI

¹²⁵I-Seeds sind zylindrische, 4,5 x 0,8 mm große Kapseln, welche ¹²⁵I als radioaktive Quelle enthalten. Die Kapsel besteht aus einer 0,05 mm dicken Titanröhre, welche an beiden Enden verschweißt ist. Das ¹²⁵I ist heutzutage mehrheitlich an der Oberfläche eines Silberdrahtes adsorbiert (Khan, 2014).

Die radioaktive Quelle ¹²⁵I entsteht durch Elektroneneinfang aus ¹²⁴Xe. Das aktivierte ¹²⁵I wiederum zerfällt mit einer Halbwertszeit von 59,4 Tagen in ¹²⁵Te. Aufgrund von den physikalischen Zerfallsvorgängen der inneren Konversion und des Elektroneneinfangs kommt es zu einer charakteristischen Emission von Röntgenstrahlung zwischen 27 und 35 kV. In Seeds-Modellen mit Silberdraht werden zusätzlich 22,1 kV und 25,2 kV Röntgenstrahlen emittiert (Khan, 2014).

Alle 10 Patienten waren mit selectSeed ¹²⁵I Einzelseeds behandelt worden (Nucletron B.V., Veenendaal, Niederlande).



Abbildung 2.1: Aufbau der selectSeed ¹²⁵I (Nucletron, 2002)

2.3 EB-System

Die EB-Planung wurde mit dem Intrabeam PRS 500 System simuliert. Bei dem System handelt es sich um eine mobile Röntgenstrahlenquelle, welche Anfang der 90er Jahre von Carl Zeiss Meditec AG, für stereotaktische Gehirnoperationen vorgestellt wurde (Abbildung 2.2).

Bei dieser mobilen Röntgenstrahlungsquelle handelt es sich um einen miniaturisierten Linearbeschleuniger, der Elektronen emittiert und mit einer Spannung von bis zu 50 kV beschleunigt. Die beschleunigten Elektronen treffen, nachdem sie durch eine Sondenröhre gelenkt wurden, auf ein Goldtarget, wobei niederenergetische Röntgenstrahlung (maximale Energie: 50 kV) erzeugt wird (Abbildung 2.2). Das Goldtarget und der Linearbeschleuniger sind so gebaut, dass vom Zentrum der Sondenspitze Strahlung mit einer sphärischen Dosisverteilung generiert wird (Abbildung 2.3). Die Dosisrate liegt an der Spitze des Applikators bei 12 Gy/min und in 5 mm Tiefe bei 7 Gy/min (Sethi *et al.*, 2018). Die emittierte Strahlung zeichnet sich, wie in der Einleitung erwähnt und in Abbildung 2.3 ersichtlich, durch einen steilen physikalischen Tiefendosisgradient aus, der die Peripherie und somit das gesunde Gewebe schützen soll. Zusätzlich bewirkt die erhöhte lonisationsdichte der Strahlen im Gewebe eine hohe relative biologische Effektivität (Liu *et al.*, 2013).



Abbildung 2.2: Intrabeam PRS 500 System und Aufbau der Röntgenstrahlenquelle (Ruder *et al.*, 2020)



Abbildung 2.3: Needle-Applikator (A) und Dosisverteilung um den Applikator (B) (Ruder *et al.*, 2020)

Es wurden für den Intrabeam verschiedene Applikatoren entworfen. Für die Bestrahlung des Mammakarzinoms wurde beispielsweise ein sphärischer Applikator entwickelt. Zusätzlich sind zylindrische und oberflächliche Applikatoren sowie einen Nadelapplikator verfügbar (Eaton, 2015). In unserer Studie wurde mit dem 9,4 cm langen Needle-Applikator gearbeitet (Abbildung 2.2).

2.4 EB-Therapieplanung

2.4.1 EB-Therapieplanungssoftware

Zur Planung der EB-Strahlungspläne wurde Radiance 4.0.3 / 4.0.5 (GMV SA, Madrid, Spanien) genutzt. Bei Radiance handelt es sich um eine als Medizinprodukt zugelassene Software zur Therapieplanung und Analyse von Dosisverteilungen von IORT-Geräten. Aktuell unterstützt die Software das Intrabeam System und IOERT-Systeme (intraoperative Elektronen-Radiotherapie), sowohl mobile als auch konventionelle Linearbeschleuniger sowie ein komplettes Applikatorenset für die jeweiligen Geräte. Neben der Therapieplanung für die IORT können auch Dosisverteilungen für oberflächliche und intrakavitäre Bestrahlungstechniken mit Radiance berechnet werden. Das Programm eignet sich sowohl für prä- und intra- als auch posttherapeutische Planung (GMV, 2015).

Radiance arbeitet mit einer modernen 3D-Grafik-Engine, welche multiplanare Reformationen und direktes Volumenrendering der CT-Bilder von Patienten unterstützt. Zoomen, schwenken und rotieren der Bilder ist möglich. Zusätzlich ist durch Änderung der Opazität und des Kontrastes eine genaue Darstellung der Zielgebiete und der anatomischen Strukturen möglich. Die Isodosislinien sind sowohl in den 2D- als auch in den 3D-Bildern darstellbar. Mit weiteren Tools lassen sich Distanzen und Winkel berechnen (GMV, 2015).

Die Applikatoren des Intrabeam Systems sind im Programm modelliert und lassen sich in Position und Winkel variieren. Die Einstellung kann entweder manuell unter Berücksichtigung der CT-Bilder erfolgen oder auch durch die Eingabe von Koordinaten und Winkeln im Raum. Anhand der manuellen Platzierung des Applikators ist es möglich, eine optimale Positionierung im Tumorbett zu erreichen und gleichzeitig anatomische Besonderheiten, beispielsweise beim Einführen von Applikatoren ins Bestrahlungsgebiet, zu berücksichtigen. Weitere Einstellungsmöglichkeiten sind die applizierte Dosis und die Distanz der Dosisverschreibung zur Applikatoroberfläche (GMV, 2015).

Um das Problem der langen Berechnungszeiten von vollständigen Monte Carlo Simulationen zu umgehen und gleichzeitig die damit einhergehende Genauigkeit zu gewährleisten, arbeitet Radiance mit einem speziellen Berechnungsalgorithmus, dem phasenraumbasierten Dosisberechnungssystem

(engl.: Fast Optimized Phase-Space-based (FOPS) Dose Computation process). Die Berechnung der Dosisverteilung wird in 3 Schritte unterteilt. Im ersten Schritt wird ein Datensatz von monoenergetischen Phasenraum- und Tiefendosiskurven-Dateien in Wasser an der Applikator-Oberfläche berechnet. Die Phasenraum-Dateien werden dabei parametrisiert, um die weiteren Berechnungen zu vereinfachen. Im zweiten Schritt wird eine Phasenraum-Datei für das jeweils simulierte Gerät mit seinem Applikator durch eine lineare Kombination aus allen monoenergetischen Phasenraum-Dateien erstellt. Zusätzlich wird die lineare Kombination aus den berechneten monoenergetischen Tiefendosiskurven durch einen genetischen Algorithmus mit den durch die jeweiligen Firmen bereitgestellten experimentellen Tiefendosiskurven abgeglichen. Mit den daraus resultierenden Tiefendosiskurven-Dateien werden die Phasenraum-Dateien optimiert. Im letzten Schritt der Dosisberechnung wird mit einem Hybrid Monte Carlo Algorithmus aus den optimierten Phasenraumdateien die Dosisverteilung berechnet. Der Hybrid Monte Carlo Algorithmus berechnet Dosisverteilungen in voxelisiertem Volumen unter Berücksichtigung vom photoelektrischen Effekt sowie Rayleigh- und Compton-Interaktionen der Photonen. Beide Effekte beschreiben die Streuung eines Photons am Elektron eines Atoms. Beim Compton-Effekt gibt das Photon einen Teil seiner Energie an das gestoßene Elektron ab, wobei das Atom ionisiert wird und sowohl das Photoelektron als auch ein Photon mit verringerter Energie emittiert werden. Die abgegebene Energie in Form des Photoelektrons wird in der Berechnung der Dosisverteilung nicht berücksichtigt, unter der Annahme, dass sie im selben Voxel absorbiert wird. Beim Rayleigh-Effekt wird das Photon ohne Energieverlust gestreut. Die Streuwinkel beim Compton- und Rayleigh-Effekt sind vorberechnet und für verschiedene Gewebearten eingespeichert. Der Berechnungsalgorithmus wurde mit vollständigen Monte Carlo Berechnungen sowie experimentellen Daten verglichen und validiert. Die Berechnungszeit von einzelnen Strahlungspunkten variiert damit in der Regel zwischen 1 und 6 min (Vidal et al., 2019).

2.4.2 Zielvolumen und verschriebene Dosis

Bei den Patienten, die mit PSI als alleinige Therapie behandelt worden waren, wurde für die EB-Planung dasselbe Planungs-Zielvolumen (PTV) ausgewählt, welches für die PSI benutzt worden war ($PTV_{PSI} = PTV_{EB}$).

Ein Teil der Patienten war mit einer Kombination aus transkutaner Bestrahlung und PSI behandelt worden. Die Indikation war gestellt worden, wenn eine Dosissteigerung nach der transkutanen Bestrahlung angezeigt worden war, oder, wenn das gesamte Tumorvolumen nicht ausreichend mit der PSI behandelt werden konnte. Im Falle einer partiellen Bestrahlung war das PTV für das gesamte Tumorvolumen (GTV) geplant worden und hatte somit als kombiniertes PTV für die perkutane Bestrahlung und die PSI gegolten. Ein "partielles" PTV für die PSI war nicht erstellt worden, da es das Ziel gewesen war, soviel Tumorvolumen wie möglich mit der PSI abzudecken. Um trotzdem einen repräsentativen Vergleich zwischen PSI und EB erstellen zu können, wurde nachträglich ein "partielles" PTV_{PSI} erstellt. Hierfür wurde die 100%-Isodosis Linie der PSI-Dosisverteilung in Velocity importiert und diese in eine Struktur umgewandelt. Diese Struktur wurde dann für die EB-Planung benutzt (PTV_{PSI} = PTV_{EB}). Die verschriebene Dosis der PSI wurde für die EB-Planung Die übernommene Verschreibungsdosis musste übernommen. mindestens 90% des PTV_{EB} abdecken (V_{Verschreibungsdosis} ≥ 90%), oder, im Falle einer partiellen PSI, größer sein als jene Dosis, die im Rahmen der PSI mindestens 90% des PTV_{EB} abdeckte (D90 Verschreibungsdosis der EB ≥ D90 der PSI). Die Unterschiede in der relativen biologischen Effektivität der Strahlung und die unterschiedlichen Dosisraten wurden nicht berücksichtigt, da bisher keine validierte Methode zur Korrelation von EB und PSI mit ¹²⁵I existiert.

2.4.3 Trajektorien und Applikatorpositionierung

Die CT-Bilder und die Strukturdateien der PSI wurden für die 10 Patienten in Radiance importiert. Der erste Schritt der Therapieplanung bestand darin, einen Überblick über den Tumor und die anatomischen Begebenheiten zu schaffen und den Applikator im virtuellen Raum zu positionieren. Wichtig war eine möglichst realistische Positionierung der Applikatornadel im Gewebe. Die Nadel durfte dabei weder Knochen und Organe durchstechen, noch durfte die Gefahr einer Verletzung von Gefäßen und Nerven bestehen.

Wenn keine anatomischen Einschränkungen gegeben waren, wurde die Positionierung des Nadelapplikators anhand der Geometrie des Tumors entschieden. Initial wurde geprüft, ob es möglich war, den Tumor mit nur einem Strahlungspunkt innerhalb dessen konform zu bestrahlen. Sofern dies durch eine komplexe Geometrie des Tumors nicht möglich war, wurde eine Trajektorie innerhalb des Tumors geplant, um entlang dieser im nächsten Schritt mehrere Strahlungspunkte zu platzieren. Weiterhin wurden, sofern notwendig, zusätzliche Trajektorien im Tumor geplant. Die Planung geschah hierbei unter fortwährender Prüfung der Summendosis (s. Abschnitt 2.4.6 Summenplan). Das Ziel war eine konforme Dosisabdeckung bei möglichst geringer Anzahl von Trajektorien zu erreichen.

2.4.4 Berechnung der Strahlungspunkte auf den Trajektorien

Die Berechnung der Strahlungspunkte auf einer Trajektorie wurde mittels Vektorrechnung durchgeführt. Das Koordinatensystem der CT-Bilder auf Radiance diente hierbei als Vektorraum. Die Maßeinheit des Koordinatensystems war Millimeter. Initial wurde der Applikator, in seiner durch vorausschauendes Planen bestimmten Position, in den Tumor platziert. Die Spitze des Applikators, somit gleichzeitig der am distalsten liegende Strahlungspunkt, wurde als Stützvektor V₁ definiert. Der zweite Stützvektor V_{Haut} war der Durchtrittspunkt des Nadelapplikators durch die Haut. Durch Subtraktion der beiden Stützvektoren wurde der Richtungsvektor war.

$$\rightarrow = V_{Haut} - V_1$$

Der Richtungsvektor wurde anschließend normiert und mit dem Faktor 10 multipliziert, wodurch ein Richtungsvektor mit einer Länge von 10 mm entstand. Dies stellte den gewünschten Abstand zwischen zwei Strahlungspunkten dar.

$$\xrightarrow{v_{100mm}} = \frac{\overrightarrow{v}}{\left|\overrightarrow{v}\right|} \times 10$$

Mit der folgenden Formel wurden ausgehend vom ersten Strahlungspunkt V₁ alle n weiteren Strahlungspunkte im 10 mm Abstand berechnet:

$$V_n = V_1 + n \times \xrightarrow[v_{10mm}]{}$$

2.4.5 Tools zur Evaluation des Strahlungsplans

Die Konformalität der Strahlungspläne wurde mit der "conformation number" (CN) und dem "conformal index" (COIN) geprüft (Baltas *et al.*, 1998; van't Riet *et al.*, 1997). Für die Berechnung der CN wurde das Volumen von PTV_{EB} und das Volumen der D90 bestimmt, also das gesamte Volumen, welches mit 90% oder mehr der Zieldosis bestrahlt wurde. Zusätzlich wurde V_{PTV,COV} berechnet, welches das Volumen in PTV_{EB} darstellt, was mit 90% oder mehr der Zieldosis bestrahlt wurde. CN wurde anschließend wie folgt berechnet:

$$CN = \frac{V_{PTV,COV}}{V_{PTV}} \times \frac{V_{PTV,COV}}{V_{D90}}$$

Um die Konformalität der Strahlungspläne zu evaluieren, wenn Risikoorgane durch Strahlungsdosen gleich oder höher als die Zieldosis betroffen waren, wurde der COIN berechnet. Der COIN wurde berechnet, indem die CN mit einem zusätzlichen Faktor multipliziert wurde, welcher die Fraktionen der Risikoorgane repräsentiert, die eine Dosis gleich oder höher der Zieldosis abbekommen.

$$COIN = CN \times \prod_{i=1}^{N_{RO}} \left[1 - \frac{V_{RO ref, i}}{V_{RO, i}} \right]$$

Hierbei stellte N_{RO} die Gesamtzahl der Risikoorgane dar. V_{RO} stellte das Gesamtvolumen des jeweiligen Risikoorganes dar und V_{RO ref} das anteilige Volumen des Risikoorganes, welches mit 90% oder mehr der Zieldosis bestrahlt wurde (Baltas *et al.*, 1998).

Die Pläne wurden als konform gewertet, wenn die Werte für den CN und den COIN gleich oder größer als 0,6 waren und für die D90 die Zieldosis erreicht wurden. Im Falle, dass einer der beiden Faktoren nicht erfüllt wurde, wurde das Planen der Trajektorien und der Strahlungspunkte wiederholt (s. 2.4.6).

2.4.6 Summenplan

Um die Dosisverteilung und Konformalität der EB-Strahlungspläne mit mehreren Strahlungspunkten zu überprüfen, war es essenziell, Summenpläne aus den Dosen der einzelnen Strahlungspunkte zu erstellen. Da das Computersystem Radiance 4.0.5 diese Funktion nicht besaß, wurden die jeweiligen Dosisfiles aus Radiance exportiert und in das Softwarepaket Velocity 3.2.1 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) importiert. Vor dem Import in Velocity wurde zur Homogenisierung der Dosis- und Strukturdaten im DICOM-Format ein Konversionstool von GMV bereitgestellt.

Im ersten Schritt wurden die in Radiance entlang der Trajektorie(n) kalkulierten Strahlungspunkte mit der verschriebenen Dosis in verschiedenen Distanzen zur Applikatorspitze berechnet. Die Distanz von der Applikatorspitze bis zur Verschreibungsdosis wurde hierbei in 1 mm-Schritten vergrößert, bis die Isodosislinie der Verschreibungsdosis das PTV überragte. Mit diesen multiplen Datensätzen jedes Strahlungspunktes wurden in Velocity Summenpläne erstellt: Durch Evaluation von Kombinationen der multiplen Datensätze verschiedener Strahlungspunkte anhand der D90, des CN und des COIN wurde sich einer optimalen Dosisabdeckung des PTVs angenähert. War die gewünschte D90 (s. 2.4.2) erreicht, wurde die Konformalität geprüft (s. 2.4.5). War durch die Kombination Strahlungspunkten einer Trajektorie keine ausreichend konformale von Dosisabdeckung des PTV möglich, wurden eine zweite Trajektorie oder multiple Trajektorien geplant. Hierfür konnten zuvor bestehende Trajektorien bei Bedarf verworfen werden. Auch bei mehreren Trajektorien im PTV wurden die Strahlungspunkte kalkuliert und multiple Datensätze pro Strahlungspunkt berechnet sowie die Dosissummation und die Bewertung in Velocity vorgenommen.

2.4.7 Vergleich der Trajektorienanzahl

Um die Anzahl der Trajektorien im Hinblick auf einen signifikanten Unterschied zu vergleichen, wurde der zweiseitige Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

2.4.8. Bestrahlungszeit

Für die EB-Strahlungspläne, die als konform gewertet wurden, wurde zusätzlich eine Bestrahlungszeit berechnet. Hierbei wurde, anders als beim Erstellen der Strahlungspläne eine möglichst realistische Bestrahlungszeit bevorzugt und somit nicht die Zieldosis der PSI übernommen. Die virtuelle standardisierte Dosis von 13 Gy wurde für eine nicht fraktionierte interstitielle Brachytherapie für alle Strahlungspläne festgelegt. Im Sinne einer besseren Einordnung von der standardisierten Dosis wurde die Äquivalenzdosis der Strahlentherapie in 2 Gy Einzeldosen (EQD2) berechnet.

$$EQD2 = n \times D \times \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta}$$

Alle Strahlungspläne wurden mit 13 Gy als Verschreibungsdosis adaptiert und die Bestrahlungszeiten der einzelnen Strahlungspunkte summiert. Hierfür konnten die Applikatorposition und der Abstand der Verschreibungsdosis zum Applikator von den jeweiligen Strahlungspunkten unverändert übernommen werden.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patienteneigenschaften

Von den 10 CT-Studien, welche in unserer Arbeit verwendet wurden, waren 5 Patienten aufgrund von lokalen oder loko-regionalen Tumorrezidiven mit PSI behandelt worden. Die anderen 5 Patienten hatten PSI aufgrund von Fernmetastasen erhalten.

Bei den 5 Patienten mit den lokalen Tumorrezidiven hatte es sich bei der ersten Patientin um ein lokales Tumorrezidiv eines Fibrosarkoms retroperitoneal rechts gehandelt, bei zwei weiteren Patientinnen um lokale vaginale Tumorrezidive von Vulvakarzinomen und bei den übrigen 2 Patienten hatte es sich um eine Patientin mit einem Mammakarzinomrezidiv im Bereich des Sternums und um einen männlichen Patienten mit einem Fibrosarkom der linken Schulter gehandelt.

Von den 5 CT-Studien, bei denen Fernmetastasen mit PSI behandelt worden waren, hatte es sich bei der ersten Patientin um ein in die rechte Labia majora metastasiertes Analkarzinom gehandelt. Zwei weitere Patienten waren aufgrund ihrer von einem Malignen Melanom ausgehenden Metastasen in die Studie aufgenommen worden. Die Metastasen waren bei der weiblichen Patientin im Becken und beim männlichen Patienten paravertebral auf der Höhe des Lendenwirbelkörpers 5 lokalisiert gewesen. Außerdem waren zwei weitere männliche Patienten integriert worden: Der eine mit einem in die linke Schulter metastasierten Leiomyosarkom des Ösophagus, der andere mit einem sakral metastasierten Rektumkarzinom.

Insgesamt waren also 6 Patienten weiblich und 4 männlich. Das Durchschnittsalter der Patienten am Tag der PSI lag bei 62,5 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,6. Die Altersspanne reichte von 36 bis 78 Jahren. Eine Übersicht der Tumore und Patienteneigenschaften ist in Tabelle 1 dargestellt.

3.1.1 ¹²⁵I-PSI und verschriebene Dosis

Der Durchschnitt der verschriebenen PSI-Dosis und somit auch die bei der EB-Planung genutzten Dosis hatte bei 50 Gy gelegen. Die Standardabweichung der verschriebenen Dosis hatte bei 14,6 gelegen. Die niedrigste verschriebene Dosis hatte bei 10 Gy und die höchste bei 60 Gy gelegen.

Im Durchschnitt waren 15 Seeds pro Patient mit einer Standardabweichung von 7,6 implantiert worden. Die Anzahl von implantierten Seeds hatte von 5 bis 28 gereicht.

3.2 Trajektorien

3.2.1 PSI

Die durchschnittliche Anzahl an Trajektorien bei der PSI hatte bei 6,9 pro Patient mit einer Standardabweichung von 2,2 gelegen. Die Anzahl der Trajektorien hatte von 4 bis 11 gereicht.

3.2.2 EB

Alle Trajektorien konnten realistisch im Gewebe positioniert werden ohne Risikoorgane zu gefährden oder Knochen zu durchqueren. Die durchschnittliche Anzahl der Trajektorien bei der EB lag bei 5,0 pro Patient mit einer Standardabweichung von 3,2. Die Anzahl der Trajektorien reichte von 1 bis 13. In Abbildung 2 wird das sog. Dwellpoint-Stepping entlang einer Trajektorie veranschaulicht.

3.2.3 EB im Verglich zur PSI

Im Vergleich zur PSI war die für eine EB benötigte Anzahl an Trajektorien in 7 Fällen geringer, in 2 Fällen gleich und in einem Fall höher als bei der PSI.

Der Mann-Whitney-U-Test ergab einen U-Wert von 25, einen Z-Score von 1.85203 und einen p-Wert von 0.06432. Somit wurde in unserer Kohorte kein

signifikanter Unterschied für die Anzahl der Trajektorien zwischen PSI und EB festgestellt.

3.3 Anzahl der Strahlungspunkte in der EB-Therapieplanung

Die durchschnittliche Anzahl der Strahlungspunkte pro Patient lag bei 10,9 mit einer Standardabweichung von 7,1. Die Anzahl reichte von 2 bis 25 Strahlungspunkten. Im Schnitt wurden auf jeder Trajektorie 2,1 Strahlungspunkte gesetzt. Die Standardabweichung lag dabei bei 1,1 und die Anzahl der Strahlungspunkte reichte von minimal 1 bis maximal 4 pro Trajektorie. In Abbildung 3.1 wird das schrittweise Verschieben des Nadelapplikators entlang einer Trajektorie demonstriert.



Abbildung 3: Simulation des Nadelapplikators beim Setzen von Strahlungspunkte im 10 mm Abstand entlang einer Trajektorie in einer Läsion in der linken Schulter. In einer coronalen 2D-Ansicht und einem 3D-Volumenrendering ist das PTV_{EB} in grün dargestellt. In Abbildung A ist der erste Strahlungspunkt dargestellt, in Abbildung B der zweite Strahlungspunkt. Die Dosisverteilung ist mithilfe von Isodosislinien von 90%, 95% und 100 % der verschriebenen Dosis in Gelb, Orange und Rot dargestellt (Ruder *et al.*, 2020).

3.4 PTV der EB

Das durchschnittliche Zielvolumen PTV_{EB} lag bei 50,6 cm³ mit einer Standardabweichung von 34,5 cm³. Das kleinste Zielvolumen lag bei 11,9 cm³ und das größte bei 106,7 cm³.

3.5 Auswertung der Strahlungspläne

3.5.1 Dosisabdeckung des Zielvolumens

In allen 10 CT-Studien wurde eine Abdeckung von mindestens 90% des PTV_{EB} mit der verschriebenen Dosis oder eine höhere Dosis als die D90 der PSI erreicht.

Bei 8 Patienten überschritt die bei der EB erreichten D90 die verschriebene Dosis. Die Dosis wurde in absoluten Zahlen im Schnitt um 1,03 Gy mit einer Standardabweichung von 0,6 überschritten. Die maximale Überschreitung der Dosis lag bei 1,96 Gy. Die relative Dosisüberschreitung lag durchschnittlich bei 4,7% mit einer Standardabweichung von 3,9%, und maximal bei 12,6%.

In den 2 übrigen Fällen wurde die verschriebene Dosis nicht durch die D90 der EB erreicht. Diese überschritt jedoch die erreichte D90 der PSI im Schnitt um 2,45 Gy mit einer Standardabweichung von 2,35. Relativ gesehen war dies eine durchschnittliche Überschreitung von 21,3% mit einer Standardabweichung von 20,1%.

3.5.2 Konformalität der Strahlungspläne

Die CN oder COIN (wenn Risikoorgane betroffen waren) überschritten bei allen 10 CT-Studien den festgelegten Grenzwert von 0,6. Die Werte reichten von 0,62 bis 0,89. Der Durchschnitt lag bei 0,69 bei einer Standardabweichung von 0,075. In Abbildung 3 sind zwei Beispiele einer konformen Dosisabdeckung des PTV_{EB} dargestellt.

3.5.3 Bestrahlungszeit

Die mittlere Strahlungszeit, welche mit der standardisierten Dosis von 13 Gy berechnet wurde, lag bei 27,8 min (Standardabweichung: 15,6). Die minimale Bestrahlungszeit lag bei 8,2 min, die maximale bei 53,0 min.

Mit einer α/β -Ratio zwischen 3 und 10 sowie der Berücksichtigung der relativen biologischen Wirksamkeit von 1,3 für niederenergetische Röntgenstrahlung würde die standardisierte Dosis einer berechneten Äquivalenzdosis von 32,5 bis 54 Gy entsprechen. (Kolotas *et al.*, 2003b; Liu *et al.*, 2013; van Leeuwen *et al.*, 2018; Withers *et al.*, 1983).



Abbildung 4: Dosisverteilung von Summenplänen von zwei verschiedenen Patienten. Die Dosisverteilung ist mittels Isodosislinien von 90% der verschriebenen Dosis in Gelb, 95% der verschriebenen Dosis in Orange und 100 % der verschriebenen Dosis in Rot dargestellt.Im ersten Beispiel (A) wurde mit Hilfe von einer Trajektorie und 2 Strahlungspunkten eine konforme Bestrahlung des PTV_{EB} einer Läsion in der Schulter mit einem CN von 0,89 erreicht.

Im zweiten Beispiel (B) wurde mit 5 Trajektorien und 8 Strahlungspunkten ein COIN von 0,63 in einem PTV_{EB} im retroperitonealen Raum und somit ebenfalls eine konforme Bestrahlung erreicht (Ruder *et al.*, 2020).

3.6 Dauer der EB-Therapieplanung

Die Dauer der EB-Planung für alle 10 CT-Studien lag bei durchschnittlich 3,0 h mit einer Standardabweichung von 1,4 h und in einem Bereich zwischen 0,8 und 5,7 h.

Um herauszufinden, wodurch die Dauer der Therapieplanung beeinflusst wird, haben wir die Effektstärke von verschiedenen Faktoren mit dem Korrelationskoeffizient von Pearson berechnet. Hierbei ergab sich ein starker Effekt sowohl für die Zahl der Trajektorien (r(8) = 0,94) als auch für die Anzahl der Strahlungspunkte (r(8) = 0,98).

Patient		5	ę	4	£	Q	7	ω	Ø	10
Primärtumor	Anal- karzinom	Mamma- karzinom	Fibro- sarkom	Fibro- sarkom	Leiomyo- sarkom	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Rektumka rzinom	Vulva- karzinom	Vulva- karzinom
 Lokalisation	Vulva	Sternum	Linke Schulter	Retroperit oneum	Linke Schulter	Unterer Rücken	Becken	Becken	Becken	Becken
Volumen von PTV _{EB} (cm ³)	20.5	94.6	16.6	106.7	15.6	82.8	67.2	63.1	27.0	11.9
Anzahl an Trajektorien	2	7	3	5	~	13	3	9	6	4
Anzahl an Strahlungs- punkte	ß	20	5	8	2	25	7	15	13	11
#CN oder *COIN	0.74#	0.66*	0.70 [#]	0.63*	#68.0	0.65*	#69.0	0.62*	0.65#	0.67 [#]
Bestrahlungsz eit für 13 Gy (min)	16.8	42.0	8.9	53.0	8.2	43.4	36.8	31.8	29.5	8.2

<u>Tabelle 1</u>

4 DISKUSSION

In unserer Studie wurde zum ersten Mal gezeigt, dass EB eine therapeutische Alternative zur PSI für inoperable interstitielle Tumore darstellen könnte. In allen CT-Studien wurden mindestens 90% des Zielvolumens PTV_{EB} mit der Zieldosis oder mit einer Dosis höher als die D90 der PSI bestrahlt. Die EB-Pläne, erstellt durch Verschieben des Nadelapplikators entlang der Trajektorie in 10 mm Schritten (sog. Dwellpoint-Stepping), erreichten eine CN oder COIN von mehr als 0,6 in allen Fällen. Der Wert gilt in der Literatur gemeinhin als Grenzwert für die Konformalität von Strahlungsplänen (Baltas *et al.*, 1998; van't Riet *et al.*, 1997). Zusätzlich wurden in 8 der 10 Fälle die Anzahl der Trajektorien für EB im Vergleich zur PSI reduziert.

4.1 Verschriebene Dosis

Als Dosis bei der vorausschauenden Planung der EB-Pläne wurde die verschriebene Dosis bei der PSI übernommen. Dies war zur besseren Vergleichbarkeit zwischen den Strahlungsplänen und aufgrund fehlender Berechnungsmethoden, die es erlauben würden eine äquivalente EB-Dosis aus der verschriebenen PSI-Dosis zu berechnen, notwendig.

4.1.1 Probleme bei der Dosisverschreibung

Im klinischen Alltag wären die verschriebenen Dosen für die EB zu hoch. Dies liegt an der gänzlich anderen Dosisrate und Anwendungsdauer der EB im Vergleich zur PSI. Der direkte Vergleich von EB und PSI mit ¹²⁵I-Seeds wurde bisher nicht in Studien beschrieben. Es wurde jedoch die RBE für die EB und die PSI mit ¹²⁵I-Seeds im Vergleich zu ⁶⁰Co-Gammastrahlung bestimmt. Die RBE für die ¹²⁵I-Seeds liegt bei 1,4 - 1,5 wobei der Wert je nach Berechnungsmethode, Studie und Seed-Model variiert (Lehnert et al., 2005). Die RBE der EB im Vergleich zu ⁶⁰Co-Gammastrahlung liegt bei etwa 1,5 - 1,62. Diese Werte wurden mit dem SOFTEX Model CMBW-2 (SOFTEX CO., LTD., Tokyo, Japan) ermittelt, einer miniaturisierten Röntgenstrahlungsquelle, nach Bestrahlung von V79 Hamsterzellen mit 40-50 kV (Hoshi *et al.*, 1988).

Eine äquivalente Dosis für die EB aus der PSI zu berechnen, ist aufgrund der verschiedenen Dosisraten nicht möglich. Während bei der PSI mit ¹²⁵I -Seeds, welche eine Halbwertszeit von 59,46 Tagen besitzen, die Dosis über Monate kontinuierlich abgegeben wird, liegt die Bestrahlungszeit, nach unserer Berechnungsgrundlage, für unsere 10 Patienten im Durchschnitt nur bei 27,8 min. Für die Umrechnung von fraktionierten zu nicht-fraktionierten Strahlungsplänen gibt es etablierte Formeln wie das linearquadratische Modell (Withers *et al.*, 1983). Aufgrund der langsamen kontinuierlichen Dosisabgabe der PSI mit den ¹²⁵I-Seeds an das Gewebe lassen sich diese Formeln jedoch nicht in unserer Studie anwenden.

4.1.2 Beziehung der Bestrahlungszeit zur verschriebenen Dosis

Bei EB-Geräten wie dem Intrabeam PRS 500 System ist die applizierte Dosis nur eine Funktion der Zeit. Dies bringt den Vorteil mit sich, dass die Zieldosis für das PTV_{EB} beliebig variiert und somit die Trajektorien und die Strahlungspunkte einfach für die Therapieplanung mit der neuen Zieldosis übernommen werden können. Somit haben wir unsere EB-Pläne auch mit einer zu hohen Dosis für konform erklärt.

unserer Studie wurde, neben In der Erstellung von konformen Strahlungsplänen, auch die Bestrahlungszeit der EB-Prozedur berechnet. Um eine realistische Bestrahlungszeit berechnen zu können, war es essenziell eine realistischere Zieldosis zu verschreiben, da die Dosis eine Funktion der Zeit ist. In der Literatur werden beispielsweise 5 - 7 Gy in 1 cm Tiefe oder 20 Gy an der Applikatoroberfläche einer 50 kV - Röntgenstrahlungsquelle bei der APBI (akzelerierte partielle Radiotherapie der Brust) eines Mammakarzinoms empfohlen (Vaidya et al., 2014). Auch wurde die EB der Tumorbetten nach Resektion von Weichteilsarkomen beschrieben. Die verschriebene Dosis lag zwischen 5 und 20 Gy und wurde im 5 mm Abstand zum oberflächlichen Applikator oder an der Oberfläche des sphärischen Applikators appliziert. Diese war abhängig von der Lokalisation des Tumors, der umgebenden Risikostrukturen und der Vorbestrahlung des Gewebes (Sarria et al., 2020). IORT von inoperablen interstitiellen Tumoren mit einer kV-Röntgenstrahlungsquelle als alleinige Therapie ist in der Literatur jedoch nicht beschrieben (Pilar et al., 2017). Um nichtsdestotrotz eine realistische Bestrahlungszeit berechnen zu können, wurde zusätzlich das Paper von Kolotas et al. zunutze genommen, in welchem Rektumkarzinomrezidive mittels palliativer interstitieller HDR-Brachytherapie mit einer Einzeldosis von 10-15 Gy bestrahlt worden waren. Bei der HDR-Brachytherapie war als Strahlungsquelle ¹⁹²Ir benutzt worden (Kolotas et al., 2003a). In Zusammenschau der Literatur wurden 13 Gy als standardisierte Dosis für die Berechnung der Bestrahlungszeit festgelegt. Die Unterschiede der RBE zwischen der HDR-Brachytherapie und der EB wurden bei aktuell fehlender Studienlage nicht berücksichtigt (Chen et al., 2009). Mit der standardisierten Dosis wurde im Durchschnitt eine Bestrahlungszeit von 27,8 min für eine EB ermittelt. Die Bestrahlungszeit der einzelnen Patienten ist, aufgrund der standardisierten Dosisverschreibung, nur ein grober Richtwert. In dieser Studie wurde jedoch gezeigt, dass diese bei jedem Patienten in einem klinisch akzeptablen Rahmen bleibt, mit einer maximal berechneten Bestrahlungszeit von 53 min.

4.1.3 Dosisverschreibung und Bestrahlungszeit im klinischen Alltag

Der Begriff interstitielle Tumoren ist bewusst sehr weit gefasst und umfasst eine große Vielfalt an unterschiedlichen Tumorarten. Im Rahmen der klinischen Anwendung müsste die Dosisverschreibung für die jeweiligen Tumorentitäten in klinischen Studien geprüft werden, unter Berücksichtigung der α/β -Ratio der Tumorarten und mit dem Ziel eine gute lokale Tumorkontrolle bei niedrigem Nebenwirkungsprofil zu erreichen. Weitere ausschlaggebende Faktoren bei der Dosisverschreibung wären jedoch auch das umgebende Gewebe mit potenziellen Risikoorganen und die palliative oder kurative Intention der Therapie. Somit würde sich voraussichtlich in vielen Fällen eine individualisierte Dosisverschreibung ergeben.

Dementsprechend würde sich im klinischen Kontext auch die Bestrahlungszeit der einzelnen Tumoren verändern. Neben der verschriebenen Dosis wären die Größe des PTV, die Beschaffenheit des Tumorgewebes und des umliegenden Gewebes beeinflussende Faktoren. Theoretisch könnte die Bestrahlungszeit bei großen Tumoren und hohen verschriebenen Dosen über eine Stunde ansteigen. Hierbei müsste die Durchführbarkeit im klinischen Alltag geprüft werden. Bei vielen mit Brachytherapie behandelten interstitiellen Tumoren handelt es sich jedoch um Fernmetastasen und Tumorrezidive in vorbestrahlten Gewebebereichen. Die palliative Intention und das umgebende Gewebe würden die verschriebene Dosis und somit auch die resultierende Bestrahlungszeit voraussichtlich limitieren.

4.2 Konformalität der Strahlungspläne

Wenn in den jeweiligen EB-Plänen mindestens 90% von PTV_{EB} mit der Zieldosis bestrahlt oder eine Dosis höher als die D90 der PSI erreicht wurde, wurde die Konformalität der einzelnen Strahlungspläne im ersten Schritt mittels der CN evaluiert. Die Formel (siehe Abschnitt 2.4.5.) berücksichtigt dabei sowohl die Dosisabdeckung des Zielvolumens als auch das Ausmaß der Bestrahlung des umgebenden Gewebes.

Als Grenzwert für konforme Strahlungspläne haben wir 0,6 bestimmt. Dieser Wert wird in der Literatur als Grenzbereich gesehen, bei dem bei ausreichender Dosisabdeckung des Zielvolumens auch das umliegende Gewebe hinreichend geschont wird. Im Hinblick auf die Formel ist zu beachten, dass der Strahlungsplan mit dieser Formel in zweierlei Hinsicht als konform gewertet werden kann. Einerseits, wenn das Zielvolumen fast gänzlich und das umgebende Gewebe zum Teil durch die Zieldosis abgedeckt wird. Andererseits, wenn das umgebende Gewebe gar nicht durch die Zieldosis abgedeckt wird ($\frac{V_{PTV,COV}}{V_{Den}} = 1$) und dementsprechend das Zielvolumen nur zu 60 % von der Zieldosis abgedeckt werden muss, um den Plan als konform zu werten. Dementsprechend war es wichtig, dass mindestens 90% von PTV_{EB} mit der Zieldosis bestrahlt wurden, bevor eine Evaluation hinsichtlich der Konformalität erfolgen konnte.

Die COIN ist auf die CN aufgebaut (siehe Abschnitt 2.4.5.) und berücksichtigt mit einem zusätzlichen Faktor lediglich die Risikoorgane, welche im Strahlungsplan betroffen sind. Wenn Risikoorgane in einem bestimmten Maße von einer zu hohen Dosis betroffen waren, hat dies dazu geführt, dass der Grenzbereich von 0,6 nicht erreicht wurde und damit der Strahlungsplan als nicht konform gewertet wurde (Baltas *et al.*, 1998). Beim COIN gilt es jedoch zu beachten, dass die Risikoorgane nur mitberücksichtigt werden, wenn sie von einer Strahlungsdosis gleich der oder höher als die D90 betroffen sind. Bei sehr hohen Zieldosen und gewissen strahlungssensiblen Risikoorganen (z.B. Rückenmark) könnte ein für konform gewerteter Plan klinisch nicht umsetzbar sein.

Bei der CN und dem COIN gilt auch zu bedenken, dass nur die Dosisabdeckung des Zielvolumens beurteilt und kein Rückschuss auf das klinische Outcome ermöglicht wird.

4.3 Therapieplanung

4.3.1 Trajektorien

Bei allen 10 CT-Studien konnte der Applikator realistisch im Gewebe positioniert werden. Bei einer zukünftigen klinischen Anwendung der EB könnten sich Probleme aufgrund der nutzbaren Länge des Nadel-Applikators von nur 94 mm und dessen starren Aufbaus ergeben. Insbesondere bei tiefliegenden Tumoren und adipösen Patienten, könnte die Technik an ihre Grenzen stoßen. Dasselbe gilt auch für anatomische Hindernisse, wobei an erster Stelle Knochen zu nennen sind. Durch Variierung des Winkels des Applikators zur Haut ließen sich diese in unserer Studie überwinden. Dies hatte jedoch zur Folge, dass der Applikator nicht mehr orthogonal zur Haut stand und somit die maximale therapierbare Tiefe verringert wurde.

4.3.2 Positionierung der Trajektorien und Strahlungspunkte

Die Positionierung der Trajektorien wurde für jeden Patienten individuell geplant. Das wichtigste Kriterium, neben dem Erstellen eines konformen Strahlungsplans, war die möglichst geringe Anzahl an Trajektorien, um den Gewebsschaden gering zu halten. In 9 von 10 Fällen ist es gelungen die gleiche oder eine geringere Anzahl an Trajektorien im Vergleich zur PSI zu planen und einen konformen Strahlungsplan zu erstellen. Ausschlaggebender Grund für Verringerung der Anzahl an Trajektorien war insbesondere das systematische Planen von Strahlungspunkten entlang der Trajektorie. Diese Methode, das sog. Dwellpoint-Stepping, war für die EB erstmals von Brehmer et al. beschrieben worden. Bei der Bestrahlung von Glioblastoma multiforme nach einer Nadelbiopsie war durch Zurückziehen des EB-Applikators entlang der Bestrahlungstrajektorie in 10 mm Schritten die Strahlenbelastung der

Risikoorgane und des umgebenden Gewebes stark reduziert worden (Brehmer *et al.*, 2018). Diese Methode hatte es ermöglicht, die Dosisverteilung mit einer hohen Genauigkeit an das Zielvolumen anzupassen und eine hohe Konformalität der Strahlungspläne zu erreichen. Eine Limitation dieser Methode liegt in der Tumorbzw. Zielvolumengeometrie, insbesondere wenn die Längsachse von länglichen Tumoren parallel zur Hautoberfläche liegt. Die geringe Länge und Starrheit des Applikators haben eine Positionierung von Trajektorien entlang der Längsachse nicht ermöglicht. Somit waren dann mehr Trajektorien nötig, um ausreichend Strahlungspunkte für eine konforme Dosisverteilung setzen zu können.

Der Abstand von 10 mm zwischen den Strahlungspunkten wurde festgelegt, um einerseits eine konforme Dosisverteilung zu erreichen und gleichzeitig die Therapieplanung in einem klinisch akzeptablen Bereich zu behalten. Diese von uns festgelegte Distanz ist jedoch lediglich ein Richtwert, mit dem eine konforme Dosisverteilung bei allen 10 Patienten erreicht werden konnte. Durch eine Verringerung des Abstandes zwischen den Strahlungspunkten könnte die Dosisverteilung präziser an das Zielvolumen angepasst werden. Dies würde die Konformalität der Dosisverteilung potenziell verbessern, was besonders bei Tumoren in räumlicher Nähe zu Risikoorganen von Vorteil ist. Eine Verringerung des Abstandes zwischen den Strahlungspunkten würde jedoch gleichzeitig eine Vermehrung der Gesamtzahl an Strahlungspunkten bedeuten. Während dies zwar keine Verlängerung der Bestrahlungszeit bedeuten würde, da die Bestrahlungszeit hauptsächlich von der Größe des PTV und der verschriebenen Dosis abhängig ist, würde sich die Zeit des vorausschauenden Planens verlängern. Im Durchschnitt wurden 3 h pro Plan bei unseren 10 Patienten benötigt. Die Anzahl der Strahlungspunkte hat dabei einen starken Effekt auf die Planungszeit. Die Planungszeit würde sich dementsprechend bei einer Verdopplung der Strahlungspunkte verlängern.

Um die EB im klinischen Alltag zu etablieren, wird es nötig sein, die Planungszeit zu reduzieren. Ein Softwarealgorithmus für inverse Bestrahlungsplanung und Optimierung der Trajektorien könnte insbesondere bei Tumoren mit komplexer Geometrie eine Lösung darstellen. Neben der Verringerung der Bestrahlungszeit würde auch die Konformalität der Strahlungspläne verbessert werden (Pouliot *et al.*, 1996). Softwarealgorithmen für die Therapieplanung haben sich in der Klinik bereits etabliert. Für die HDR-Brachytherapie sind beispielsweise

die Softwarealgorithmen HIPO und IPSA erhältlich (Choi *et al.*, 2018). Ein Softwarealgorithmus für inverse Planung wird gerade für intrakranielle EB durch Implacit (implacit GmbH, Mannheim, Deutschland) entwickelt. Dieser Algorithmus ist jedoch nur fähig, Trajektorien und Strahlungspunkte für Dosisverteilungen in homogenen Gewebe zu planen (<u>https://implacit.com</u>, am 28.09.2020).

4.3.3 Stereotaktische Positionierung der Trajektorien und Strahlungspunkte

Das Design der Trajektorien basiert in dieser Studie auf einer realistischen CTgeführten Punktion, unterstützt durch ein virtuelles stereotaktisches System, welches sich auf die Koordinaten der CT-Studie stützt. In der Literatur sind verschiedene stereotaktische Systeme im experimentellen Setting für das Intrabeam System beschrieben. Brehmer et al. haben eine CT-gesteuerte intrakranielle Bestrahlung mit schrittweisem Planen von Strahungspunkten mit einem modifizierten MHT Stereotaxie System (MHT Stereotactic Systems Ltd., Deutschland) simuliert. Das System besteht aus einer in 4 Punkten am Schädelknochen fixierten Haltevorrichtung, woran das Intrabeam System mittels eines Zielbügels befestigt ist (Brehmer et al., 2018). Auch bei der kombinierten Kyphoplastie und intravertebralen IORT mit dem Intrabeam, beschrieben durch Bludau et al., wurde ein modifizierter industrieller Roboter genutzt, um den Nadelapplikator des Intrabeams durch eine präformierte Trajektorie zu navigieren (Bludau, 2016). Die klinische Übertragung der Trajektorien bei den Patienten dieser Studie ist jedoch mit Problemen verbunden, aufgrund der weichen Beschaffenheit des Gewebes interstitieller Tumore und der unterschiedlichen anatomischen Voraussetzungen zur Fixierung stereotaktischer Systeme abhängig von der Tumorlokalisation. Ein möglicher Lösungsansatz wären 3D-gedruckte komplanare Vorlagen, welche an der Einstichstelle der Haut aufliegen und den Nadelapplikator durch seine vorgeschriebene Trajektorie lenken würden. Diese Technik wurde schon für die interstitielle Brachytherapie mit ¹²⁵I-PSI beschrieben und zeigte beim fortgeschrittenem Pankreaskarzinom und Rezidiven von hochmalignen Gliomen gute Resultate (Huang et al., 2018; Liu et al., 2019; Wang et al., 2017). Der Tumor eines Patienten in unserer Arbeit war jedoch im Bereich des Sternums lokalisiert und würde somit atemabhängigen Bewegungen ausgesetzt werden. Techniken, um atemabhängige Bewegungen auszugleichen, existieren bereits und müssten dementsprechend mit den komplanaren Vorlagen kombiniert werden (Maier-Hein *et al.*, 2008a). Alternativ würde ein nadelbasiertes Navigationssystem in Betracht kommen, welches für CT-gesteuerte Radiofrequenzablation in der Leber beschrieben wurde. Das stereotaktische System basiert auf einem optischen Trackingsystem, welches in das Gewebe eingeführte Referenznadeln kontinuierlich lokalisiert. Anhand der Referenznadeln kann die Zielstruktur kontinuierlich im Gewebe lokalisiert werden (Maier-Hein *et al.*, 2008b).

4.4 Einschränkungen der Studie

Der Durchmesser des Nadelapplikators mit dem die Planung der EB erfolgte, beträgt 4,2 mm. Da es sich bei den CT-Studien allerdings um postinterventionelle Bilder der PSI handelt, wurde die Veränderung des Gewebes, bedingt durch das Volumen des Applikators, bei der Berechnung der Dosisverteilung nicht mitberücksichtigt. Außerdem waren bei den CT-Studien die Seeds mit abgebildet. Die Veränderungen der Dosisverteilung konnten korrigiert werden, wenn sich die Seeds außerhalb des PTV und der D90-Isodosislinie befanden. Häufig befanden sich die Seeds innerhalb des PTV und der D90-Isodosislinie. Hier konnte nicht klar diskriminiert werden, inwiefern die Dosisverteilung wurde in diesem Falle nicht korrigiert und potenzielle Ungenauigkeiten wurden in Kauf genommen.

Da es sich um postinterventionelle CT-Studien der Patienten handelt, wurden die Bilder in der Standardposition in Rückenlage gemacht und nicht in der für die Therapie optimierten Körperposition. Somit war die Körperposition auch für die EB-Planung nicht ideal. Durch Optimierung der Körperposition und somit auch Trajektorienposition lässt sich die Trajektorienanzahl potenziell verringern.

Bei unseren 10 Patienten befanden sich keine Risikoorgane in GTV oder PTV. Die Inhomogenität der Dosisverteilung der niedrigenergetischen Röntgenstrahlungsquelle war somit kein Problem, genauso wenig wie die hohen Dosen in der direkten Umgebung des Applikators. In direkter Nähe des Applikators können Dosen von über 1000 Gy mit einem Dosisabfall von 50% pro Millimeter anfallen. Während der starke Dosisabfall der EB-Risikostrukturen außerhalb des PTV schützt, sind die hohen Dosen nahe des Applikators für Risikoorgane innerhalb des PTV problematisch (Eaton, 2015; Serrano *et al.*, 2015).

4.5 EB im Vergleich zur PSI

In dieser Studie konnten ähnliche Resultate hinsichtlich der Dosisverteilung bei der EB im Vergleich zur PSI erreicht werden.

Die Anzahl der Trajektorien konnte bei der Mehrzahl der Patienten verringert werden. Eine geringere Anzahl zu erreichen, war im Hinblick auf die Durchmesser des Nadelapplikators der EB und der bei der PSI benutzten Nadel wichtig. Der Durchmesser des EB-Nadelapplikators beträgt 4,2 mm und der Durchmesser der PSI-Nadel nur 1,2 mm. Somit ist der durch die EB-Nadel ausgelöste Gewebsschaden größer.

Unterschiede gibt es auch in der Länge des Nadelapplikators im Vergleich zur Länge der PSI-Nadel. Die bei PSI benutzten Nadeln haben eine nutzbare Länge von 200 mm, während der EB-Nadelapplikator nur eine Länge von 94 mm aufweist. Auch wenn die Applikatorlänge bei unseren 10 Patienten kein Problem dargestellt hat, könnte der Anwendungsbereich der EB bei tiefliegenden Tumoren, anatomischen Hindernissen und adipösen Patienten, wie bereits erwähnt, limitiert sein.

Die Dauer der Therapieprozedur beschränkt sich bei der PSI auf die Implantation der Seeds. Bei der EB hingegen addiert sich eine Bestrahlungszeit abhängig von der verschriebenen Dosis und Größe des PTVEB. Aus der Art der Dosisabgabe, welche über Monate nach der Implantation erfolgt, resultieren jedoch auch Nachteile für die PSI. Die ¹²⁵I-Seeds müssen mit einer bestimmten Dosisrate implantiert werden, um die verschriebene Dosis im PTV zu erreichen. Sollte die Therapieprozedur im palliativen Setting dem Patienten nicht zugemutet und verschoben werden, würde sich die Dosisrate aufgrund des radioaktiven Zerfalls von ¹²⁵I verringern. Dies würde die Gefahr einer potenziell ineffektiven Behandlung bergen. Die Dosisabgabe der ¹²⁵I-Seeds hat auch Auswirkungen auf die benötigten Strahlenschutzmaßnahmen, wie bereits erwähnt in Abschnitt 1.3.1. Die EB benötigt während der Therapieprozedur dieselben baulichen Strahlenschutzmaßnahmen wie PSI ¹²⁵I-Seeds. die mit Nach der Therapie sind hingegen keine Strahlenschutzmaßnahmen mehr erforderlich, da keine Strahlung mehr emittiert wird.

Ein Vergleich der Kosten beider Therapieverfahren ist in der Literatur nicht beschrieben und müsste noch in klinischen Studien evaluiert werden.

4.6 Übertragung auf die klinische Anwendung

Das Erreichen einer ausreichenden Dosisverteilung mit der Zieldosis im Zielvolumen und einer ausreichenden Konformalität der EB-Pläne stellt den ersten Schritt für die klinische Anwendung der EB mit einem Nadelapplikator und das systematische Planen von Strahlungspunkten entlang der Trajektorie dar. Ein zukünftiger Ablauf der Patienten mit interstitiellen Tumoren würde mit der EB bei kritischen Patientenauswahl beginnen. Nach den Erkenntnissen dieser Studie wären die Tumorlokalisation, der Abstand des Tumors zur Haut und die Tumorgeometrie wichtige Einschlusskriterien. Bei tiefliegenden Tumoren, bei denen die Länge des Applikators zum limitierenden Faktor wird, bei komplexer Tumorgeometrie und bei Tumoren mit einer parallel zur Hautoberfläche liegenden Längsachse und einer dementsprechend hohen Anzahl an Trajektorien, müsste die Indikation für eine EB hinterfragt werden. Als Entscheidungshilfe würden Planungs-CT-Bilder von der Lokalisation angefertigt werden, optimalerweise mit deformierbarer Bildregistrierung. GTV, CTV und PTV würden auf den Bildern definiert und als Struktur eingezeichnet werden genauso wie potenzielle Risikoorgane. Sollte EB eine Option darstellen, würde die Zieldosis festgelegt werden. Diese wäre von dem Tumorgewebe, der Tumorumgebung und der gestellten Indikation abhängig. Die CT-Bilder würden als Basis für die vorausschauende Planung der Trajektorien und Strahlungspunkte dienen. Bei kleinen Tumoren oder einfacher Tumorgeometrie (sphärisch oder zylindrisch) würde voraussichtlich eine Trajektorie und eine übersichtliche Anzahl an Strahlungspunkten ausreichen. Die Therapieplanung könnte in diesem Fall manuell erfolgen. Bei größeren Tumoren und komplexer Tumorgeometrie würde ein Softwarealgorithmus für inverse Planung und Trajektorien-Optimierung benutzt werden, um möglichst zeiteffizient einen konformen Strahlungsplan zu erstellen. Die deformierbare Bildregistrierung würde die Therapieplanung in der optimalen Körperposition unterstützen.

Die Therapieprozedur selbst würde mit der Punktion des Tumorgewebes mit Hilfe eines stereotaktischen Systems oder robotergeführt entlang der vordefinierten Trajektorien beginnen. Im Stichkanal würde analog zur Seldinger-Technik ein Führungsdraht eingeführt und anschließend die Nadel entfernt werden. Die Position des Führungsdrahtes würde radiologisch kontrolliert und notfalls korrigiert werden. Entlang des Führungsdrahtes würde anschließend das Gewebe dilatiert werden. In

den dilatierten Gewebekanal würde ein Führungsrohr eingebracht werden, welches auf den Nadelapplikator zugeschnitten wäre. Bei mehreren Trajektorien würden vor der eigentlichen Bestrahlung alle Führungsrohre eingeführt werden. Der Nadelapplikator würde anschließend mit Hilfe der Führungsrohre zu den geplanten Trajektorien und Strahlungspunkten navigiert werden. Die Dosisverteilung würde während der Bestrahlung online durch eine Therapieplanungssoftware überwacht werden, um mögliche Korrekturen sofort durchführen zu können. Nach Ende der Bestrahlung, Materialentfernung und Hautverschluss wären keine weiteren Strahlenschutzmaßnahmen zu beachten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Bei inoperablen, bösartigen, interstitiellen Tumorerkrankungen sind die Therapiemöglichkeiten nach dem Versagen der Vortherapien häufig aufgrund von vorbestrahltem Gewebe und schlechtem Allgemeinzustand der Patienten begrenzt. Um eine lokale Tumorkontrolle sicherzustellen, sind die permanente Seed-Implantation (PSI) mit ¹²⁵I-Seeds und die HDR-Brachytherapie mit ¹⁹²Ir wichtige etablierte Therapieoptionen. Während insbesondere die PSI mit einer geringen Invasivität der Therapieprozedur und dem guten Schutz des umgebenden Gewebes durch den starken Dosisabfall besticht, resultiert die emittierte Strahlung aus dem Zerfall radioaktiver Quellen. Dies ist, vor allem hinsichtlich des Strahlenschutzes problematisch. Die elektronische Brachytherapie (EB) könnte eine interessante Alternative darstellen. Bei ähnlich starkem Dosisabfall und wenig invasiver Therapieprozedur, wird die Strahlung elektrisch mit einem miniaturisierten Linearbeschleuniger erzeugt und es kann somit auf radioaktive Quellen verzichtet werden.

In dieser Studie wurde die Bestrahlung von interstitiellen Tumoren durch EB mit dem Nadelapplikator simuliert. Als Basis dienten 10 Post-Implantations-CT-Studien von mit PSI behandelten Patienten. In allen 10 Fällen konnte eine konforme Zielvolumen-Abdeckung mit der verschriebenen Dosis demonstriert werden. Zusätzlich konnte die Anzahl der Trajektorien im Gegensatz zur PSI verringert werden und eine durchschnittliche Bestrahlungszeit im klinisch akzeptablen Bereich mit einer standardisierten Dosis von 13 Gy nachgewiesen werden. Die Dosisanpassung in den EB-Strahlungsplänen stellt mit dem Algorithmus für die Dosisverteilung von kV-Photonen im heterogenen Gewebe kein Problem dar. Notwendige Schritte für die Etablierung der EB im klinischen Alltag sind die Einführung einer stereotaktisch gesteuerten Punktionstechnik und Führung des Nadelapplikators. Für größere Zielvolumen wird das vorausschauende Planen der Strahlungspläne durch inverse Planung mit einem Softwarealgorithmus abgelöst werden müssen.

Die Resultate dieser Studie haben es ermöglicht, einen realistischen Arbeitsablauf zu beschreiben, mit der EB in Zukunft bei interstitiellen Tumoren im palliativen Setting Anwendung finden könnte.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Anglesio, S., Calamia, E., Fiandra, C., Giglioli, F. R., Ragona, R., Ricardi, U. und Ropolo, R. (2005). **Prostate brachytherapy with iodine-125 seeds:** *radiation protection issues*. Tumori *91*, 335-338.
- Baltas, D., Kolotas, C., Geramani, K., Mould, R. F., Ioannidis, G., Kekchidi, M. und Zamboglou, N. (1998). A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40, 515-524, doi: 10.1016/s0360-3016(97)00732-3.
- Basran, P. S., Baxter, P. und Beckham, W. A. (2015). Reducing radiation risks to staff for patients with permanently implanted radioactive sources requiring unrelated surgery. J Appl Clin Med Phys *16*, 159-166, doi: 10.1120/jacmp.v16i5.5372.
- Beaulieu, L., Carlsson Tedgren, A., Carrier, J. F., Davis, S. D., Mourtada, F., Rivard, M. J., Thomson, R. M., Verhaegen, F., Wareing, T. A. und Williamson, J. F. (2012). Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: current status and recommendations for clinical implementation. Med Phys *39*, 6208-6236, doi: 10.1118/1.4747264.
- Bhatnagar, A. (2013). Nonmelanoma skin cancer treated with electronic brachytherapy: results at 1 year. Brachytherapy *12*, 134-140, doi: 10.1016/j.brachy.2012.08.003.
- Bludau, F. S., F.; Claussen, S.; Giordano, F.; Reis, T.; Wenz, F.; Obertacke, U. (2016). Intraoperative Radiotherapie kombiniert mit Kyphoplastie (Kypho-IORT) bei Metastasen der Wirbelsäule: Dosisfindung und neue technische Lösungen zum Pre-, Post- und Online-Planning German Medical Science GMS Publishing House.
- Brehmer, S., Guthier, C. V., Clausen, S., Schneider, F., Schulte, D. M., Benker, M., Bludau, F., Glatting, G., Marx, A., Schmiedek, P., Hesser, J., Wenz, F. und Giordano, F. A. (2018). Combined stereotactic biopsy and steppingsource interstitial irradiation of glioblastoma multiforme. J Neurosurg Sci 62, 214-220, doi: 10.23736/s0390-5616.16.03547-x.
- Chen, S. S., Strauss, J. B., Shah, A. P., Rao, R. D., Bernard, D. A. und Griem, K. L. (2009). Radiation recall reaction with docetaxel administration after accelerated partial breast irradiation with electronic brachytherapy. Brachytherapy 8, 331-334, doi: 10.1016/j.brachy.2009.01.001.
- Choi, C. H., Park, S. Y., Park, J. M., Wu, H. G., Kim, J. H. und Kim, J. I. (2018). Comparison of the IPSA and HIPO algorithms for interstitial tongue high-dose-rate brachytherapy. PLoS One 13, e0205229, doi: 10.1371/journal.pone.0205229.

- Ciezki, J. P., Klein, E. A., Angermeier, K. W., Ulchaker, J., Zippe, C. D. und Wilkinson, D. A. (2000). Cost comparison of radical prostatectomy and transperineal brachytherapy for localized prostate cancer. Urology 55, 68-72, doi: 10.1016/s0090-4295(99)00365-9.
- Clausen, S., Schneider, F., Jahnke, L., Fleckenstein, J., Hesser, J., Glatting, G. und Wenz, F. (2012). A Monte Carlo based source model for dose calculation of endovaginal TARGIT brachytherapy with INTRABEAM and a cylindrical applicator. Z Med Phys 22, 197-204, doi: 10.1016/j.zemedi.2012.06.003.
- Eaton, D. J. (2015). Electronic brachytherapy--current status and future directions. Br J Radiol *88*, 20150002, doi: 10.1259/bjr.20150002.
- Eaton, D. J., Gonzalez, R., Duck, S. und Keshtgar, M. (2011). Radiation protection for an intra-operative X-ray device. Br J Radiol *84*, 1034-1039, doi: 10.1259/bjr/29466902.
- Eurostat (2012). **Statistics Explained Archive**, Comission, E., Hrsg. (Luxembourg)356-357.
- Ferrer, M., Guedea, F., Suarez, J. F., de Paula, B., Macias, V., Marino, A., Hervas, A., Herruzo, I., Ortiz, M. J., Ponce de Leon, J., Sancho, G., Boladeras, A., Ayala, A., Craven-Bratle, J., Avila, M., Cunillera, O., Pardo, Y., Alonso, J., Aguilo, F. und Clinically Localized Prostate, C. (2013). Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: cohort study with a 5 year follow-up. Radiother Oncol 108, 306-313, doi: 10.1016/j.radonc.2013.05.038.
- Frank, S. J., Pisters, L. L., Davis, J., Lee, A. K., Bassett, R. und Kuban, D. A. (2007). An assessment of quality of life following radical prostatectomy, high dose external beam radiation therapy and brachytherapy iodine implantation as monotherapies for localized prostate cancer. J Urol 177, 2151-2156; discussion 2156, doi: 10.1016/j.juro.2007.01.134.
- Giordano, F. A., Brehmer, S., Abo-Madyan, Y., Welzel, G., Sperk, E., Keller, A., Schneider, F., Clausen, S., Herskind, C., Schmiedek, P. und Wenz, F. (2014). INTRAGO: intraoperative radiotherapy in glioblastoma multiforme-a phase I/II dose escalation study. BMC Cancer 14, 992, doi: 10.1186/1471-2407-14-992.
- GMV (2015). Radiance radiation treatment simulation platform for IORT devices. URL: <u>https://www.gmv.com/DocumentosPDF/radiance/Radiance_ENG_2015.pdf</u> [Stand:31.12.2020].
- Gondi, V., Deutsch, I., Mansukhani, M., O'Toole, K. M., Shah, J. N., Schiff, P. B., Katz, A. E., Benson, M. C., Goluboff, E. T. und Ennis, R. D. (2007). Intermediate-risk localized prostate cancer in the PSA era: radiotherapeutic alternatives. 541-546. doi: Urology 69, 10.1016/j.urology.2006.12.015.

- Gottumukkala, S., Tumati, V., Hrycushko, B. und Folkert, M. (2017). Endoluminal and Interstitial Brachytherapy for the Treatment of Gastrointestinal Malignancies: a Systematic Review. Curr Oncol Rep 19, 2, doi: 10.1007/s11912-017-0561-1.
- Haidari, A. M., Miksys, N., Soubiran, P., Cygler, J. E., Holmes, O., Perry, G. und Thomson, R. M. (2019). Dosimetric and radiobiological investigation of permanent implant prostate brachytherapy based on Monte Carlo calculations. Brachytherapy 18, 875-882, doi: 10.1016/j.brachy.2019.06.008.
- Henschke, U. (August 1955). Artificial radioisotopes in nylon ribbons for implantation in neoplasms. In Paper presented at: International conference on the peaceful uses of atomic energy. (Geneva).
- Holt, R. W. und Rivard, M. J. (2008). Electronic brachytherapy: comparisons with external-beam and high-dose-rate 192Ir brachytherapy. J Am Coll Radiol 5, 221-223, doi: 10.1016/j.jacr.2007.12.001.
- Hoshi, M., Antoku, S., Nakamura, N., Russell, W. J., Miller, R. C., Sawada, S., Mizuno, M. und Nishio, S. (1988). Soft X-ray dosimetry and RBE for survival of Chinese hamster V79 cells. Int J Radiat Biol 54, 577-591, doi: 10.1080/09553008814552021.
- Huang, W., Lu, J., Chen, K. M., Wu, Z. Y., Wang, Q. B., Liu, J. J., Gong, J., Chen, Z. J., Ding, X. Y. und Wang, Z. M. (2018). Preliminary application of 3D-printed coplanar template for iodine-125 seed implantation therapy in patients with advanced pancreatic cancer. World J Gastroenterol 24, 5280-5287, doi: 10.3748/wjg.v24.i46.5280.
- International Commission on Radiological, P. (2005). Radiation safety aspects of brachytherapy for prostate cancer using permanently implanted sources. A report of ICRP Publication 98. Ann ICRP 35, iii-vi, 3-50, doi: 10.1016/j.icrp.2005.07.001.
- Ji, Z., Jiang, Y., Guo, F., Peng, R., Sun, H., Wang, P., Fan, J. und Wang, J. (2019). Radiation-related Adverse Effects of CT-guided Implantation of (125)I Seeds for Thoracic Recurrent and/or Metastatic Malignancy. Sci Rep 9, 14803, doi: 10.1038/s41598-019-51458-5.
- Khan, F. G., JP (2014). **The physics of radiation therapy**, 5. Edition. Aufl., Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, Philadelphia, 320 S.
- Kim, J. H. und Hilaris, B. (1975). Iodine 125 source in interstitial tumor therapy. Clinical and biological considerations. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 123, 163-169, doi: 10.2214/ajr.123.1.163.
- Kolotas, C., Roddiger, S., Strassmann, G., Martin, T., Tselis, N., Aebersold, D. M., Baltas, D. und Zamboglou, N. (2003a). **Palliative interstitial HDR**

brachytherapy for recurrent rectal cancer. Implantation techniques and results. Strahlenther Onkol *179*, 458-463, doi: 10.1007/s00066-003-0921-7.

- Kolotas, C., Röddiger, S., Strassmann, G., Martin, T., Tselis, N., Aebersold, D. M., Baltas, D. und Zamboglou, N. J. S. u. O. (2003b). Palliative Interstitial HDR Brachytherapy for Recurrent Rectal Cancer. 179, 458-463, doi: 10.1007/s00066-003-0921-7.
- Kraus-Tiefenbacher, U., Scheda, A., Steil, V., Hermann, B., Kehrer, T., Bauer, L., Melchert, F. und Wenz, F. (2005). Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the Intrabeam system. Tumori *91*, 339-345.
- Krebsgesellschaft, D. (2020). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms AWMF Registernummer: 032-045OL (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF).
- Krebsregisterdaten, Z. f. **Krebs in Deutschland** URL: <u>https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deuts</u> <u>chland/kid 2019/kid 2019 c00 97 krebs gesamt.pdf? blob=publicationFil</u> <u>e [Stand:27.10.2020].</u>
- Lehnert, S., Reniers, B. und Verhaegen, F. (2005). Relative biologic effectiveness in terms of tumor response of 125I implants compared with 60Co gamma rays. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63, 224-229, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.009.
- Li, W., Dan, G., Jiang, J., Zheng, Y., Zheng, X. und Deng, D. (2016). Repeated iodine-125 seed implantations combined with external beam radiotherapy for the treatment of locally recurrent or metastatic stage III/IV non-small cell lung cancer: a retrospective study. Radiat Oncol 11, 119, doi: 10.1186/s13014-016-0688-5.
- Ling, C. C., Yorke, E. D., Spiro, I. J., Kubiatowicz, D. und Bennett, D. (1983). Physical dosimetry of 125I seeds of a new design for interstitial implant. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9, 1747-1752, doi: 10.1016/0360-3016(83)90429-7.
- Liu, Q., Schneider, F., Ma, L., Wenz, F. und Herskind, C. (2013). Relative Biologic Effectiveness (RBE) of 50 kV X-rays measured in a phantom for intraoperative tumor-bed irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 85, 1127-1133, doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.08.005.
- Liu, S., Wang, H., Wang, C., Zhang, H., Li, W., Dong, Q. und Hu, X. (2019). Dosimetry verification of 3D-printed individual template based on CT-MRI fusion for radioactive (125)I seed implantation in recurrent highgrade gliomas. J Contemp Brachytherapy 11, 235-242, doi: 10.5114/jcb.2019.85729.
- Logghe, P., Verlinde, R., Bouttens, F., Van den Broecke, C., Deman, N., Verboven, K., Maes, D. und Merckx, L. (2016). Long term outcome and side effects

in patients receiving low-dose I125 brachytherapy: a retrospective analysis. Int Braz J Urol *42*, 906-917, doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0542.

- Maier-Hein, L., Muller, S. A., Pianka, F., Worz, S., Muller-Stich, B. P., Seitel, A., Rohr, K., Meinzer, H. P., Schmied, B. M. und Wolf, I. (2008a). Respiratory motion compensation for CT-guided interventions in the liver. Comput Aided Surg 13, 125-138, doi: 10.3109/10929080802091099.
- Maier-Hein, L., Tekbas, A., Seitel, A., Pianka, F., Muller, S. A., Satzl, S., Schawo, S., Radeleff, B., Tetzlaff, R., Franz, A. M., Muller-Stich, B. P., Wolf, I., Kauczor, H. U., Schmied, B. M. und Meinzer, H. P. (2008b). In vivo accuracy assessment of a needle-based navigation system for CT-guided radiofrequency ablation of the liver. Med Phys 35, 5385-5396, doi: 10.1118/1.3002315.
- Meisberger, L. L., Keller, R. J. und Shalek, R. J. (1968). The effective attenuation in water of the gamma rays of gold 198, iridium 192, cesium 137, radium 226, and cobalt 60. Radiology 90, 953-957, doi: 10.1148/90.5.953.
- Mo, Z., Zhang, T., Zhang, Y., Xiang, Z., Yan, H., Zhong, Z., Gao, F. und Zhang, F. (2018). Feasibility and clinical value of CT-guided (125)I brachytherapy for metastatic soft tissue sarcoma after first-line chemotherapy failure. Eur Radiol 28, 1194-1203, doi: 10.1007/s00330-017-5036-0.
- Nath, R., Anderson, L. L., Luxton, G., Weaver, K. A., Williamson, J. F. und Meigooni, A. S. (1995). Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. Med Phys 22, 209-234, doi: 10.1118/1.597458.

Nucletron (2002). Gebrauchsanweisung selectSeed I125 für die Verwendung mit seedSelectron, Waardgelder 1 3905 TH Veenendaal Niederlande.

- Park, C. C., Yom, S. S., Podgorsak, M. B., Harris, E., Price, R. A., Jr., Bevan, A., Pouliot, J., Konski, A. A., Wallner, P. E. und Electronic Brachytherapy Working, G. (2010). American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Emerging Technology Committee report on electronic brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76, 963-972, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.068.
- Patankar, S. S., Tergas, A. I., Deutsch, I., Burke, W. M., Hou, J. Y., Ananth, C. V., Huang, Y., Neugut, A. I., Hershman, D. L. und Wright, J. D. (2015). High versus low-dose rate brachytherapy for cervical cancer. Gynecol Oncol 136, 534-541, doi: 10.1016/j.ygyno.2014.12.038.
- Pilar, A., Gupta, M., Ghosh Laskar, S. und Laskar, S. (2017). Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. Ecancermedicalscience *11*, 750, doi: 10.3332/ecancer.2017.750.

- Pouliot, J., Tremblay, D., Roy, J. und Filice, S. (1996). **Optimization of permanent 125I prostate implants using fast simulated annealing**. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36, 711-720, doi: 10.1016/s0360-3016(96)00365-3.
- Raeside, D. E. (1976). **Monte Carlo principles and applications**. Phys Med Biol *21*, 181-197, doi: 10.1088/0031-9155/21/2/001.
- Rivard, M. J., Chiu-Tsao, S. T., Finger, P. T., Meigooni, A. S., Melhus, C. S., Mourtada, F., Napolitano, M. E., Rogers, D. W., Thomson, R. M. und Nath, R. (2011). Comparison of dose calculation methods for brachytherapy of intraocular tumors. Med Phys 38, 306-316, doi: 10.1118/1.3523614.
- Romagna, A., Schwartz, C., Egensperger, R., Watson, J., Tonn, J. C., Belka, C., Kreth, F. W. und Nachbichler, S. B. (2016). Iodine-125 brachytherapy as upfront and salvage treatment for brain metastases : A comparative analysis. Strahlenther Onkol 192, 780-788, doi: 10.1007/s00066-016-1009-5.
- Ruder, A. M., Inghelram, L., Schneider, F., Sarria, G. R., Hesser, J., Bludau, F., Obertacke, U., Wenz, F., Abo-Madyan, Y. und Giordano, F. A. (2020).
 Feasibility of interstitial stepping-source electronic brachytherapy to locally inoperable tumors. J Contemp Brachytherapy *12*, 480-486, doi: 10.5114/jcb.2020.100381.
- Sarria, G. R., Petrova, V., Wenz, F., Abo-Madyan, Y., Sperk, E. und Giordano, F. A. (2020). Intraoperative radiotherapy with low energy x-rays for primary and recurrent soft-tissue sarcomas. Radiat Oncol 15, 110, doi: 10.1186/s13014-020-01559-7.
- Sasaki, M. S., Kobayashi, K., Hieda, K., Yamada, T., Ejima, Y., Maezawa, H., Furusawa, Y., Ito, T. und Okada, S. (1989). Induction of chromosome aberrations in human lymphocytes by monochromatic X-rays of quantum energy between 4.8 and 14.6 keV. Int J Radiat Biol 56, 975-988, doi: 10.1080/09553008914552431.
- Schefler, A. C. und Kim, R. S. (2018). Recent advancements in the management of retinoblastoma and uveal melanoma. F1000Res 7, doi: 10.12688/f1000research.11941.1.
- Schneider, F., Clausen, S., Jahnke, A., Steil, V., Bludau, F., Sutterlin, M., Obertacke, U. und Wenz, F. (2014). Radiation protection for an intraoperative X-ray source compared to C-arm fluoroscopy. Z Med Phys 24, 243-251, doi: 10.1016/j.zemedi.2013.10.006.
- Schneider, F., Fuchs, H., Lorenz, F., Steil, V., Ziglio, F., Kraus-Tiefenbacher, U., Lohr, F. und Wenz, F. (2009). A novel device for intravaginal electronic brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74, 1298-1305, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.082.
- Schneider, F., Greineck, F., Clausen, S., Mai, S., Obertacke, U., Reis, T. und Wenz, F. (2011). **Development of a novel method for intraoperative**

radiotherapy during kyphoplasty for spinal metastases (Kypho-IORT). Int J Radiat Oncol Biol Phys *81*, 1114-1119, doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1985.

- Schwarz, S. B., Thon, N., Nikolajek, K., Niyazi, M., Tonn, J. C., Belka, C. und Kreth, F. W. (2012). **Iodine-125 brachytherapy for brain tumours--a review**. Radiat Oncol 7, 30, doi: 10.1186/1748-717X-7-30.
- Serrano, N. A., Pham, H. T., Narayanan, S. und Badiozamani, K. R. (2015). **Permanent prostate brachytherapy using high V150**. Pract Radiat Oncol 5, e201-e206, doi: 10.1016/j.prro.2014.06.008.
- Sethi, A., Emami, B., Small, W., Jr. und Thomas, T. O. (2018). Intraoperative Radiotherapy With INTRABEAM: Technical and Dosimetric Considerations. Front Oncol *8*, 74, doi: 10.3389/fonc.2018.00074.
- Shah, C., Lanni, T. B., Jr., Ghilezan, M. I., Gustafson, G. S., Marvin, K. S., Ye, H., Vicini, F. A. und Martinez, A. A. (2012). Brachytherapy provides comparable outcomes and improved cost-effectiveness in the treatment of low/intermediate prostate cancer. Brachytherapy 11, 441-445, doi: 10.1016/j.brachy.2012.04.002.
- Sievert, R. M. (1921). **Die Intensitätsverteilung der primären** γ**-Strahlung in der Nähe medizinischer Radiumpräparate**. Acta Radiologica *os-1*, 89-128, doi: 10.1177/028418512100100111.
- Skowronek, J. und Piotrowski, T. (2002). [Pulsed dose rate brachytherapy: a method description and review of clinical application]. Przegl Lek *59*, 31-36.
- Sperk, E., Welzel, G., Keller, A., Kraus-Tiefenbacher, U., Gerhardt, A., Sutterlin, M. und Wenz, F. (2012). Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. Breast Cancer Res Treat 135, 253-260, doi: 10.1007/s10549-012-2168-4.
- Vaidya, J. S., Wenz, F., Bulsara, M., Tobias, J. S., Joseph, D. J., Keshtgar, M., Flyger, H. L., Massarut, S., Alvarado, M., Saunders, C., Eiermann, W., Metaxas, M., Sperk, E., Sutterlin, M., Brown, D., Esserman, L., Roncadin, M., Thompson, A., Dewar, J. A., Holtveg, H. M., Pigorsch, S., Falzon, M., Harris, E., Matthews, A., Brew-Graves, C., Potyka, I., Corica, T., Williams, N. R., Baum, M. und group, T. t. (2014). Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. Lancet 383, 603-613, doi: 10.1016/S0140-6736(13)61950-9.
- van Leeuwen, C. M., Oei, A. L., Crezee, J., Bel, A., Franken, N. A. P., Stalpers, L. J. A. und Kok, H. P. (2018). The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical

radiotherapy studies. Radiat Oncol 13, 96-96, doi: 10.1186/s13014-018-1040-z.

- van't Riet, A., Mak, A. C., Moerland, M. A., Elders, L. H. und van der Zee, W. (1997). A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37, 731-736, doi: 10.1016/s0360-3016(96)00601-3.
- Vidal, M., Ibanez, P., Guerra, P., Valdivieso-Casique, M. F., Rodriguez, R., Illana, C. und Udias, J. M. (2019). Fast optimized Monte Carlo phase-space generation and dose prediction for low energy x-ray intra-operative radiation therapy. Phys Med Biol 64, 075002, doi: 10.1088/1361-6560/ab03e7.
- Wang, J., Zhang, F., Guo, J., Chai, S., Zheng, G., Zhang, K., Liao, A., Jiang, P., Jiang, Y. und Ji, Z. (2017). Expert consensus workshop report: Guideline for three-dimensional printing template-assisted computed tomography-guided (125)I seeds interstitial implantation brachytherapy. J Cancer Res Ther 13, 607-612, doi: 10.4103/jcrt.JCRT_412_17.
- Webb, S. und Fox, R. A. (1979). The dose in water surrounding point isotropic gamma-ray emitters. Br J Radiol 52, 482-484, doi: 10.1259/0007-1285-52-618-482.
- Williamson, J. F., Morin, R. L. und Khan, F. M. (1983). Monte Carlo evaluation of the Sievert integral for brachytherapy dosimetry. Phys Med Biol 28, 1021-1032, doi: 10.1088/0031-9155/28/9/002.
- Withers, H. R., Thames, H. D., Jr. und Peters, L. J. (1983). A new isoeffect curve for change in dose per fraction. Radiother Oncol 1, 187-191, doi: 10.1016/s0167-8140(83)80021-8.
- Work, G., Invited, R., Kim, J. Y. S., Kozlow, J. H., Mittal, B., Moyer, J., Olencki, T. und Rodgers, P. (2018). Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 78, 540-559, doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.006.
- Xiang, Z., Bai, M., Li, G., Zou, B., Zhong, Z., Gao, F., Wu, C., Huang, M. und Zhang, F. (2019). Safety and efficacy of (125)I brachytherapy for bilateral lung recurrences from hepatocellular carcinoma after resection or ablation. J Cancer Res Clin Oncol 145, 1907-1916, doi: 10.1007/s00432-019-02943-x.
- Yi, F. X., Yu, Y. H., Wei, C. Y., Yang, W. P., Qin, Q. H., Tan, Q. X., Mo, Q. G., Huang, Z. und Lian, B. (2016). [Efficacy observation of (125)I seed implantation therapy for locoregional recurrent and metastatic breast cancer]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 38, 472-475, doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.06.013.

Zhang, P., Beddar, A. S. und Sibata, C. H. (2004). AAPM TG-43 formalism for brachytherapy dose calculation of a 137Cs tube source. Med Phys *31*, 755-759, doi: 10.1118/1.1650564.

7 EIGENE PUBLIKATION

 Ruder, A. M.*, Inghelram, L.*, Schneider, F., Sarria, G. R., Hesser, J., Bludau, F., Obertacke, U., Wenz, F., Abo-Madyan, Y. und Giordano, F. A. (2020).
Feasibility of interstitial stepping-source electronic brachytherapy to locally inoperable tumors. J Contemp Brachytherapy *12*, 480-486, doi: 10.5114/jcb.2020.100381.

*geteilte Erstautorenschaft

8 LEBENSLAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname:	Inghelram Laurens Jan Michaël
Geburtsdatum:	01.12.1994
Geburtsort:	Luxemburg

SCHULISCHER WERDEGANG

2009 – 2013	Europäische Schule Kirchberg Luxemburg
07.2013	Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2013/14	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht- Karls-Universität zu Heidelberg
2015	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
04.2019	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
05.2019-04.2020	Praktisches Jahr in Mannheim und Luxemburg
11.2019-	Doktorarbeit in der Strahlentherapie der Universitätsklinik Mannheim bei Prof. F. Giordano
05.2020	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)
07.2020	Abschluss des Studiums der Humanmedizin und Approbation als Arzt

9 DANKSAGUNG

Herrn Prof. F. Giordano danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Voraussetzungen in der Klinik für Strahlentherapie, um es zu bearbeiten.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. A. Ruder aus der Klinik für Strahlentherapie, der mir zum Verständnis der Thematik und vieler Quellen verhalf, mir bei jeder Frage weiterhelfen konnte, mich bei der Arbeit unterstützte und mir wichtige sachliche Hinweise gab. Ebenso danke ich Herrn Dr. A. Ruder für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

Großen Dank schulde ich auch meiner Familie, wobei hier insbesondere meine Mutter Margaretha Maeyens und mein Vater Jan Inghelram zu nennen sind, welche mir wichtige Hinweise nach Durchsicht der Arbeit gaben und mir auch immer moralisch und finanziell den Rücken stärkten.

Auch danke ich meiner Freundin Julia Schulze von ganzem Herzen für die ständige Unterstützung und Hilfe, welche mir die Arbeit an der Doktorarbeit unglaublich erleichtert haben, ebenso wie die wichtigen Hinweise bei der Durchsicht meiner Arbeit.

Für die wichtigen Hilfen und Hinweise im Rahmen meiner Doktorarbeit danke ich ebenso Herr Carlos Iliana Alejandro, Herr Samuel Rodríguez Bescós, Frau Lisa Wittmayer, Herr Dr. F. Schneider, Herr Dr. S. Clausen, Herr Dr. Y. Abou Madyan und Frau Katharina Aschenbrenner.

Auch Danke ich der Firma GMV SA (Madrid, Spanien) für das Bereitstellen des Konversionstools für die CT-Studien.