

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung und Anwendung einer biologisch adaptierten Bestrahlungsplanung auf der Grundlage einer <sup>18</sup>F-Fluoroethyltyrosin (<sup>18</sup>F-FET) Positronenemissionstomographie bei Hirntumoren. Im Gegensatz zur konventionellen Therapie führt die Strahlentherapieplanung auf der Grundlage biologischer Bildgebung im Sinne von „Dosepainting by Numbers“ zu einer heterogenen Dosisverschreibung innerhalb des Tumors.

Als erster Ansatz wurde auf ein lineares Modell zurückgegriffen um die Aktivität eines Volumenelements auf die Dosisvorgabe abzubilden. Diese dreidimensionale Dosisverschreibung wurde in das inverse Monte Carlo Bestrahlungsplanungssystem IKO implementiert und es wurden Photonen- und Protonenbestrahlungspläne erstellt. Zusätzlich wurden die Möglichkeiten einer Dosisescalation auf <sup>18</sup>F-FET anreichernde Subvolumina innerhalb des Zielvolumens sowie einer Bestrahlungsplanung auf der Grundlage der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit in weiteren Planungsstudien untersucht.

Universitätsverlag Regensburg



ISBN 978-3-86845-024-8

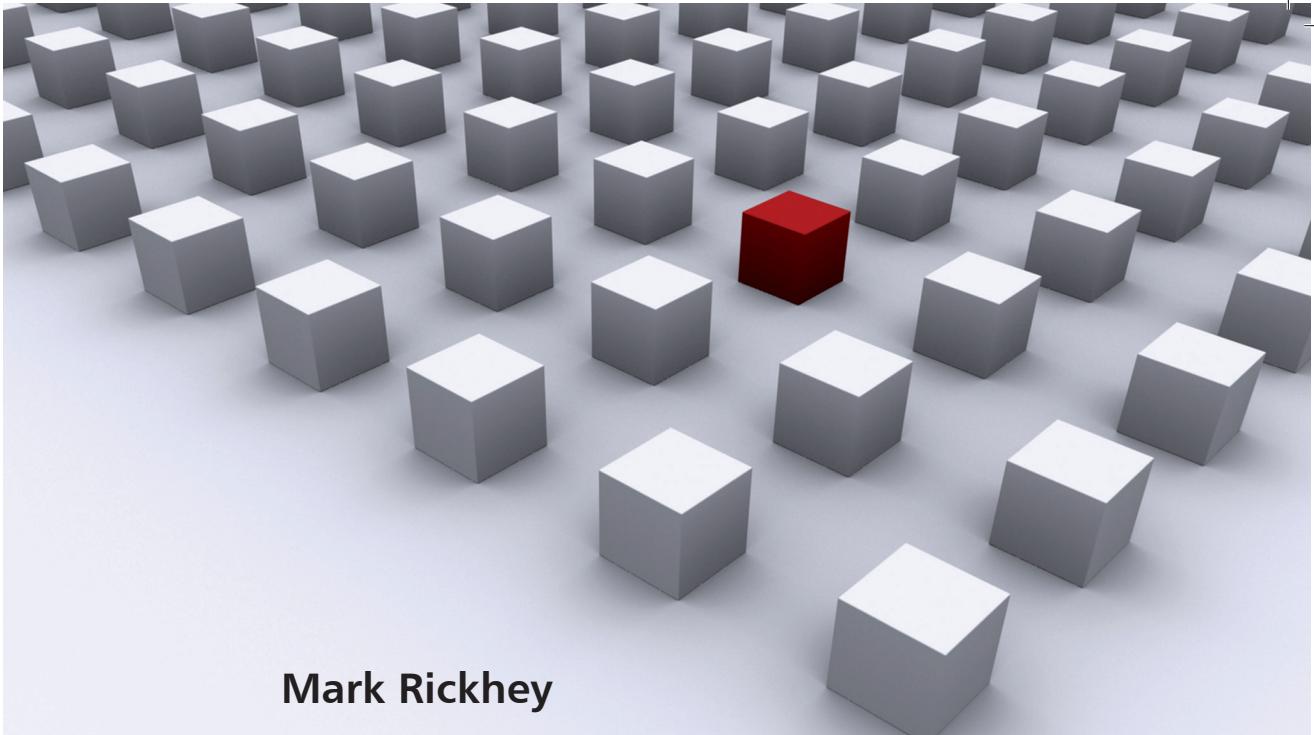
gefördert von:



Universität Regensburg

Mark Rickhey

Dissertationsreihe Physik - Band 04



Mark Rickhey

**Entwicklung einer biologisch  
adaptierten intensitätsmodulierten  
Strahlentherapieplanung auf  
der Basis molekularbiologischer  
Bildgebungsverfahren**

Universitätsverlag Regensburg

04

Dissertationsreihe  
Physik



Mark Rickhey



Entwicklung einer biologisch  
adaptierten intensitätsmodu-  
lierten Strahlentherapieplanung  
auf der Basis molekularbiolo-  
gischer Bildgebungsverfahren

**Entwicklung einer biologisch adaptierten intensitätsmodulierten  
Strahlentherapieplanung auf der Basis molekularbiologischer  
Bildgebungsverfahren**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)  
der naturwissenschaftlichen Fakultät II - Physik der Universität Regensburg  
vorgelegt von

Mark Rickhey  
aus Karlsruhe

Die Arbeit wurde von Prof. Dr. Ludwig Bogner angeleitet.

Das Promotionsgesuch wurde am 18.08.2008 eingereicht.

Das Kolloquium fand am 09.12.2008 statt.

Prüfungsausschuss: Vorsitzender: Prof. Dr. Sergey Ganichev  
1. Gutachter: Prof. Dr. Ludwig Bogner  
2. Gutachter: Prof. Dr. Ingo Morgenstern  
weiterer Prüfer: Prof. Dr. Matthias Brack



**Dissertationsreihe der Fakultät für Physik der Universität Regensburg,  
Band 04**

Herausgegeben vom Präsidium des Alumnivereins der Physikalischen Fakultät:  
Klaus Richter, Andreas Schäfer, Werner Wegscheider

**Mark Rickhey**

**Entwicklung einer biologisch  
adaptierten intensitätsmodu-  
lierten Strahlentherapieplanung  
auf der Basis molekularbiolo-  
gischer Bildgebungsverfahren**

**Universitätsverlag Regensburg**

Bibliografische Informationen der Deutschen Bibliothek.  
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation  
in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliografische Daten  
sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Auflage 2009

© 2009 Universitätsverlag, Regensburg  
Leibnizstraße 13, 93055 Regensburg

Konzeption: Thomas Geiger

Umschlagentwurf: Franz Stadler, Designcooperative Nittenau eG

Layout: Mark Rickhey

Druck: Docupoint, Magdeburg

ISBN: 978-3-86845-024-8

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlags ist es  
nicht gestattet, dieses Buch oder Teile daraus auf fototechnischem oder  
elektronischem Weg zu vervielfältigen.

Weitere Informationen zum Verlagsprogramm erhalten Sie unter:  
[www.univerlag-regensburg.de](http://www.univerlag-regensburg.de)

**Entwicklung einer biologisch adaptierten  
intensitätsmodulierten Strahlentherapieplanung auf  
der Basis molekularbiologischer Bildgebungsverfahren**



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

der Fakultät für Physik  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

**Mark Rickhey**  
aus Karlsruhe

2008

Promotionsgesuch eingereicht am: 18. August 2008.

Diese Arbeit wurde von Prof. Dr. Ludwig Bogner angeleitet.

Promotionskolloquium am: 9. Dezember 2008.

Prüfungsausschuss:

Vorsitzender: Prof. Dr. Sergey Ganichev

1. Gutachter: Prof. Dr. Ludwig Bogner

2. Gutachter: Prof. Dr. Ingo Morgenstern

Weiterer Prüfer: Prof. Dr. Matthias Brack

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b>	iii
<b>1 Motivation</b>	1
<b>2 Material und Methoden</b>	11
2.1 Strahlenbiologische Modelle . . . . .	11
2.1.1 Tumorkontrollwahrscheinlichkeit . . . . .	11
2.1.2 Normalgewebe-Komplikationswahrscheinlichkeit . . . . .	14
2.2 Inverse Kernel Optimierung . . . . .	20
2.2.1 Inverse Kernel . . . . .	22
2.2.2 Dosisalgorithmen . . . . .	23
2.2.3 Zielfunktionen . . . . .	24
2.2.4 Fluenzglättung . . . . .	25
2.2.5 Optimierungsalgorithmen . . . . .	26
2.2.6 Direkte Monte Carlo Optimierung . . . . .	27
2.2.7 Segmentierung und Reoptimierung . . . . .	28
2.2.8 Protonenplanung . . . . .	29
2.3 Verifikation des Strahlerkopfmodells VEFM . . . . .	31
2.4 IMRT-Verifikation mit XVMC . . . . .	32
2.5 Modulationsübertragungsfunktion . . . . .	33
2.6 $^{18}\text{F-FET}$ PET basierte Bestrahlungsplanung . . . . .	34

---

2.6.1	Lineares SUV-Dosisvorgabe Modell . . . . .	35
2.6.2	Optimierung . . . . .	36
2.6.3	Evaluation . . . . .	37
2.6.4	Doseskalationsstudie . . . . .	38
2.7	Optimierung der TCP . . . . .	39
2.7.1	Yang & Xing Modell . . . . .	39
2.7.2	Adaption des Modells auf $^{18}\text{F}$ -FET PET Bildgebung beim Glioblastom . . . . .	41
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>45</b>
3.1	Verifikation des Strahlerkopfes VEFM . . . . .	45
3.2	IMRT Verifikation mit XVMC . . . . .	50
3.3	Fluenzglättung und Reoptimierung . . . . .	55
3.4	Direkte Monte Carlo Optimierung . . . . .	59
3.5	Modulationsübertragungsfunktion . . . . .	62
3.6	$^{18}\text{F}$ -FET PET basierte Bestrahlungsplanung . . . . .	63
3.6.1	Dosepainting mit Protonen und Photonen . . . . .	63
3.6.2	Doseskalationsstudie . . . . .	65
3.7	Yang & Xing Modell . . . . .	70
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>73</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>		<b>85</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>		<b>87</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>		<b>89</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>		<b>92</b>
<b>Danksagung</b>		<b>105</b>

# Zusammenfassung

Moderne Bildgebungsverfahren und tumorbiologische Erkenntnisse werden zunehmend in den Prozess der Zielvolumendefinition und in die anschließende Strahlentherapieplanung integriert. Im Gegensatz zu morphologischen Bildgebungsverfahren wie Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT), bieten funktionelle biologische Bildgebungsmodalitäten wie Positronenemissionstomographie (PET), Einzelphotonenemissionstomographie (SPECT), funktionelle Kernspintomographie (fMRI) und Kernspinspektroskopie (MRS) die Möglichkeit einer dreidimensionalen Darstellung der Tumorfunktionalität und -biologie. Die Integration dieser zusätzlichen Information in die Strahlentherapieplanung im Sinne von Dosepainting by Numbers (Hall 2005) führt zwangsläufig zu einer inhomogenen Dosisvorgabe. Die Planung einer derartigen voxelbezogenen Dosisverteilung ist eine neue Herausforderung für Bestrahlungsplanungssysteme und Bestrahlungsmodalitäten.

In dieser Arbeit wurde eine biologisch adaptierte Strahlentherapie auf der Grundlage einer  $^{18}\text{F}$ -Fluoroetyltyrosin (FET) PET entwickelt und angewendet. Die dreidimensionalen heterogenen Dosisverteilungen wurden mit dem in Regensburg entwickelten inversen Monte Carlo Bestrahlungsplanungssystem IKO (Inverse Kernel Optimierung) unter Verwendung der Bestrahlungsmodalitäten Photonen und Protonen geplant. Für die Optimierung der Bestrahlungspläne wurde IKO um eine voxelbasierte Zielfunktion und eine direkte Aperturoptimierung auf der Basis von Simulated Annealing erweitert.

Für die Berechnung der Protonendosisverteilung stand der Monte Carlo Dosisalgorithmus VMCpro (Fippel 2004) zur Verfügung. Das für die Berechnung der Photonendosis verwendete Strahlerkopfmodell VEFM (Fippel 2003) für den Monte Carlo Dosisalgorithmus XVMC (Fippel 1998) wurde anhand der Kriterien der Amerika-

nischen Medizinphysikervereinigung (AAPM), der Europäischen Gesellschaft Therapeutischer Radioonkologen (ESTRO) und der Internationalen Atomenergie Behörde (IAEA) kommissioniert. Damit war auch der Einsatz des Dosisalgorithmus XVMC als unabhängiger Dosisalgorithmus zur dosimetrischen Verifikation von Bestrahlungsplänen möglich. Dies wurde anhand eines exemplarischen Falls demonstriert und mit der etablierten Filmdosimetrie verglichen.

Bei der klassischen Fluenzoptimierung mit IKO ist eine Transformation der Fluenzen in bestrahlbare Aperturen notwendig. Durch diese Segmentierung kommt es zu einer Verschlechterung des Bestrahlungsplanes, da die endgültigen Aperturen oder Segmentformen bei der Optimierung nicht berücksichtigt werden können. Zur Reduktion dieses Fehlers wurden zwei mögliche Strategien entwickelt und untersucht. Bei der ersten Strategie wurden zwei zusätzliche Terme zur Zielfunktion hinzugefügt, die zu einer Bevorzugung von Fluenzen mit einer geringeren Intensitätsvarianz führen sollten. Die zweite Strategie unterwarf die Gewichte, respektive Monitoreinheiten, der einzelnen Segmente einer erneuten Optimierung mit dem Ziel, die Dosisvolumen-Randbedingungen, welche bereits der ursprünglichen Fluenzoptimierung zugrunde lagen, zu erfüllen. Die beiden Strategien wurden an einem Phantom evaluiert.

Im Gegensatz dazu vermeidet eine direkte Integration der Optimierung der Segmentformen und -gewichte in die Bestrahlungsplanoptimierung den durch die Segmentierung verursachten Verlust an Planqualität. Die als direkte Monte Carlo Optimierung (DMCO) bezeichnete Optimierung der Segmentformen und -gewichte variiert stochastisch die Lamellenpositionen und Gewichte einer Apertur. Für die so gefundene neue Konfiguration wird mit Hilfe der inversen Kernel eine Dosisverteilung berechnet und anhand der Zielfunktion ausgewertet. Ein Simulated Annealing Optimierungsverfahren kontrolliert die Akzeptanz oder Verwerfung der neuen Konfiguration anhand des Zielfunktionswertes und des Optimierungsverlaufs. Die DMCO wurde an einem Dosepainting by Numbers Planungsbeispiel mit der IKO verglichen. Wesentliche Parameter waren Optimierungszeit und Planqualität.

Anhand einer modifizierten Modulationsübertragungsfunktion wurden zunächst die Fähigkeiten von Photonen und Protonen untersucht, eine dreidimensionale, gitterartige Dosisvorgabe zu modulieren. Dazu wurde in einem Phantom ein entsprechendes Zielvolumen definiert und eine voxelweise Dosisvorgabematrix erstellt. Zur Bestimmung der Modulationsübertragungsfunktionen wurden die Gitterabstände va-

---

riert und die Peak-to-Valley-Dosisdifferenzen als Funktion des Gitterabstandes ausgewertet.

Aufgrund der schnellen und spezifischen Anreicherung von FET beim Glioblastom wurden die  $^{18}\text{F}$ -FET PET von drei Patienten verwendet um dreidimensionale voxelweise Dosisvorgaben abzuleiten.  $^{18}\text{F}$ -FET anreichernde Bereiche wurden als strahlenresistent interpretiert. In einer ersten Planungsstudie wurde die Dosis linear zwischen 1.8Gy und 2.68Gy in Abhängigkeit von der normierten Anreicherung (standardized uptake value, SUV) eskaliert. Die resultierenden heterogenen Dosisvorgaben wurden mit IKO für Photonen und Protonen geplant und die geplanten Dosisverteilungen anhand von Differenzdosishistogrammen ausgewertet.

In einer zweiten Planungsstudie wurde untersucht, inwieweit eine Dosisescalation auf  $^{18}\text{F}$ -FET anreichernde Areale ohne zusätzliche Dosisbelastung der angrenzenden Risikoorgane (organ at risk, OAR) möglich ist. Dazu wurde die maximale Dosis in Schritten von 0.1Gy von 2.5Gy bis 3.4Gy angehoben und Bestrahlungspläne mit Photonen und Protonen erstellt. Als OAR wurde eine ca. 2cm breite Schale um das Zielvolumen definiert. Die Dosisbelastung des OAR wurde in Form von Dosis-Volumen-Histogrammen und anhand der Dosiswerte  $D_{5\%}$  und  $D_{50\%}$  ausgewertet.

In einer dritten Planungsstudie wurde eine Planung auf der Grundlage der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (tumor control probability, TCP) untersucht. Dazu wurde ein von Y. Yang und L. Xing veröffentlichtes Modell (Yang 2005) an das Glioblastom adaptiert und die Anreicherung von  $^{18}\text{F}$ -FET auf die strahlenbiologischen Parameter des Linear-Quadratischen Modells abgebildet. Die resultierende Dosisvorgabe führte zu einer TCP von 100% und wurde wiederum mit beiden Bestrahlungsmodalitäten optimiert. Die optimierten heterogenen Dosisverteilungen wurden sowohl anhand von Differenzdosishistogrammen als auch anhand ihrer TCP verglichen.



# Kapitel 1

## Motivation

Neue Erkenntnisse im Bereich der funktionellen Bildgebung und präzise Bestrahlungstechniken ermöglichen eine individuelle Tumortherapie mit einer potentiell höheren Tumorkontrolle und geringeren Nebenwirkungen. Im Gegensatz zu morphologischen Bildgebungsmodalitäten liefern funktionelle Bildgebungsverfahren eine dreidimensionale Darstellung biologischer Eigenschaften des Tumors [64]. Das zunehmende Verständnis funktioneller Bildgebungsmodalitäten wird zu einer neuen Sichtweise auf den Tumor führen und deren Integration in die Planung der Strahlentherapie zu einer als Dosepainting by Numbers bezeichneten Bestrahlungsplanung [43]. Dabei ist nicht mehr die homogene Bestrahlung des Tumorvolumens das Ziel, sondern die Applikation einer individuellen Dosis zu jedem Volumenelement des Tumors als Funktion des Signals der Bildgebung.

### Funktionelle Bildgebung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglukose (FDG) ist bereits heute eine wichtige Bildgebungsmodalität zur Zielvolumendefinition. Der Kontrast der FDG-PET beruht auf dem stark erhöhten Glukosestoffwechsel aktiver Tumorzellen. Mehrere Studien berichten von einer deutlich höheren Sensitivität (70% - 90%) und Spezifität (82%-99%) von FDG-PET im Vergleich zu Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT) [41]. Falsch positive Diagnosen betreffen beispielsweise entzündete Lymphknoten und Gewebe mit hohem Glukosemetabolismus

wie Lymphknoten und Speicheldrüsen. Mehrere Autoren berichten vom erfolgreichen Einsatz der FDG-PET zur Zielvolumendefinition bei Lungentumoren [61, 71, 78], bei Hals-Nasen-Ohren- (HNO-) Tumoren [88, 89] und bei Hirntumoren [40, 118].

Im Gehirn ist FDG aus mehreren Gründen nur bedingt zur Darstellung von Tumoren geeignet. Zum einen ist der Glukosestoffwechsel von gesundem Hirngewebe deutlich höher als in anderen Körperregionen [111], wodurch es sich kaum vom Tumorgewebe unterscheidet. Zum anderen ist die Aufnahme von FDG im Tumor nicht spezifisch. Entzündungen, Infektionen und andere physiologische Umstände zeigen ebenfalls eine erhöhte Aufnahme von FDG [124]. Neben dem erhöhten Bedarf an Glukose ist in Tumorzellen auch die Proteinsynthese und damit der Aminosäuretransport erhöht [52]. Im Gegensatz zu FDG werden Aminosäuren wie Fluoroethyltyrosin (FET) nicht in Makrophagen und anderen am Entzündungsprozess beteiligten Zellen inkorporiert [107]. Aus diesen Gründen scheinen Aminosäuren für die Darstellung von Hirntumoren besser geeignet zu sein als FDG [53]. Auch wenn die Pharmakokinetik von FET noch nicht vollständig verstanden ist, weiß man, dass FET nicht in Proteine eingebaut wird. Eine normierte Traceranreicherung von SUV\* (standardized uptake value) größer 2.7 wurde von Weber *et al.* [126] mit der Anwesenheit maligner Tumorzellen korreliert.

Analog zum Glukosestoffwechsel weist ein erhöhter Aminosäuremetabolismus auf eine beschleunigte Zellteilungsrate hin.  $^{11}\text{C}$ ,  $^{124}\text{I}$  oder  $^{131}\text{I}$  markierte Thymidine oder Deoxyuridine werden während der S-Phase der DNA-Replikation inkorporiert [103, 104, 117]. Bei Bestrahlung von Zellen in der S-Phase wurde ein Ansteigen der Überlebenswahrscheinlichkeit beobachtet. Dies lässt sich damit erklären, dass während der S-Phase auftretende Strahlenschäden am bereits replizierten Genom bis zur Teilung repariert werden können [58]. Des Weiteren erhöht eine hohe Proliferationsrate permanent die Anzahl klonogener Zellen und reduziert damit die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit.<sup>†</sup> Eine eskalierte Dosis würde dem entgegenwirken.

Eine weitere für die Strahlentherapie bedeutende Anwendung der biologischen Bildgebung ist die Darstellung hypoxischer Areale innerhalb des Tumors. Insbesonde-

$$^* \text{SUV} = \frac{\text{Aktivität im Gewebe}/(\text{Bq}/\text{g})}{\text{applizierte Aktivität}/(\text{Bq}/\text{Körpergewicht})}$$

<sup>†</sup>Der Irrtum, dass schnell proliferierende Tumore strahlensensibler sind als Tumore mit geringer mitotischer Aktivität, wird von K.J. Weber und F. Wenz als eines der hartnäckigsten Gerüchte in der Geschichte der Radioonkologie bezeichnet [128].

---

re wird Hypoxie mit einer Resistenz gegen ionisierende Strahlung verbunden [24] und rechtfertigt somit theoretisch eine Dosisescalation. Zur Verfügung stehen verschiedene Nitroimidazol-Verbindungen (z.B.  $^{123}\text{I}$ -Iodoazomycin Arabinosid  $^{123}\text{I}$ -IAZA,  $^{18}\text{F}$ -Fluoromisonidazol  $^{18}\text{F}$ -FMISO oder  $^{18}\text{F}$ -Azomycin Arabinosid  $^{18}\text{F}$ -FAZA). Diese Moleküle nehmen ein freies Elektron auf, was zu einem freien Radikalmetaboliten führt, der unter hypoxischen Bedingungen weiter reduziert wird und der sich an die Zellen bindet [41].

Neben der Darstellung hypoxischer Bereiche mit nuklearmedizinischen Methoden bietet die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) mit der BOLD (blood oxygen level dependent) Sequenz eine Möglichkeit der nichtinvasiven Darstellung von Hypoxie [36]. Der BOLD Kontrast entsteht durch die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin. Das im Hämoglobin-Molekül eingelagerte Eisenion ist bei Deoxyhämoglobin paramagnetisch und bei Oxyhämoglobin diamagnetisch. Die BOLD Sequenz kann, wie jede funktionelle MRT, mit herkömmlichen Kernspintomographen gesteuert werden und liefert eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung [81].

Indirekt lässt sich Hypoxie auch über die Laktatkonzentration mit Hilfe der Kernspinspektroskopie (MRS) abbilden [14]. Laktat steigt in direkter Abhängigkeit mit der anaeroben Glykolyse, die durch die Abwesenheit von Sauerstoff (Hypoxie) verursacht wird. Die Laktatmoleküle können mit Protonenspin-Spektroskopie detektiert werden [64]. Bei der otsaufgelösten MRS wird für jedes Voxel ein vollständiges Spektrum aufgenommen. Der Vorteil der zusätzlichen Information erkauft man sich mit einer geringeren räumlichen Auflösung, da man das Voxelvolumen vergrößern muss, um ein ausreichendes Signal-zu-Rausch Verhältnis in den einzelnen Spektren zu erhalten. Die Auflösung ist typischerweise in der Größenordnung von  $1 \times 1 \times 1\text{cm}^3$  und damit etwa vergleichbar mit der Auflösung von PET und SPECT (Single-Photon-Emissions-Computertomographie). Neben dem bereits erwähnten Laktat sind Cholin, Creatinin und N-Acetylaspartase (NAA) weitere Moleküle, die mit MRS detektiert werden können. Insbesondere die erhöhte Konzentration des Neurotransmitters und Zellmembranbestandteils Cholin wird mit Tumorzellen korreliert [85]. Das Verhältnis von Cholin zu Citrat ist bei maligner Prostatahypertrophie gegenüber dem Verhältnis bei benigner Hypertrophie stark erhöht ( $2.1 \pm 1.3$  vs.  $0.61 \pm 0.21$ ) [59].

Neben den beschriebenen Verfahren gibt es noch weitere Methoden der molekula-

ren Bildgebung, die aber in der *in vivo* Diagnostik zur Strahlentherapieplanung keine Rolle spielen. Als minimalinvasives Verfahren sei die Sonographie mit Kontrastmitteln auf der Basis von Mikrobläschen erwähnt [39]. Diese wenige Mikrometer großen, gasgefüllten Lipid- oder Albuminhüllen reflektieren die Schallwellen stärker als Gewebe und sorgen damit für den gewünschten Kontrast. Die hohe Sensitivität besteht darin, dass bereits das Reflexionssignal einzelner Bläschen detektiert werden kann. Durch Anbindung von Antikörpern, Peptiden oder anderen Liganden an die Oberfläche der Mikrobläschen können mit dieser Methode beliebige Zielstrukturen dargestellt werden [63]. Dass dieses Verfahren trotz der hohen Sensitivität und Spezifität noch nicht in der Therapieplanung eingesetzt wird, mag an der schwierigen Registrierung von Ultraschall-Bildern und CT liegen.

### Dosepainting

Der Begriff „Dosepainting“ leitet sich wahrscheinlich von der weit verbreiteten Darstellung der dreidimensionalen Dosisverteilung in Form von Falschfarbendarstellung (Colorwashdarstellung) in zweidimensionalen CT-Schichtbildern ab. Gerne wird auch der Begriff „Dosesculpting“ verwendet, um hervorzuheben, dass es sich um eine dreidimensionale Formung der Dosisverteilung an das Zielvolumen handelt [64]. Auch wenn streng genommen der Begriff Dosesculpting der korrekte Ausdruck wäre, scheint sich der Begriff Dosepainting durchzusetzen<sup>‡</sup>. Im Folgenden wird der Begriff Dosepainting verwendet, um eine Strahlentherapieplanung auf der Grundlage einer biologischen Bildgebung zu beschreiben.

Wie bereits erwähnt, werden biologische Bildgebungsverfahren zur Unterstützung bei der Zielvolumendefinition hinzugezogen. Chao *et al.* [24] haben in einer 2001 veröffentlichten Arbeit einen Therapieansatz mit simultan integriertem Boost (SIB) zur Kompensation hypoxiebedingter Strahlenresistenz beschrieben. Zur Identifikation hypoxischer Bereiche wurde eine <sup>60</sup>Cu-ATSM<sup>§</sup> PET verwendet. Das im kontrastmittelverstärkten CT erkennbare Tumorvolumen definierte das GTV (Gross Target Volume) [1]. Innerhalb des GTV wurde ein Subvolumen mit einer Aktivität größer gleich der doppelten Aktivität im Muskel als hypoxisch interpretiert und als hGTV bezeichnet.

<sup>‡</sup>Eine Recherche am 4. Juni 2008 der Online Suchmaschine PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) ergab für den Suchbegriff „dose painting“ 51 und für den Begriff „dose sculpting“ 13 Treffer.

<sup>§</sup><sup>60</sup>Cu-ATSM = CU(II)-diacetyl-bis(N4)-methylthiosemicarbazone

---

Die Planung sollte folgende homogene Dosen in 35 Fraktionen realisieren: 80Gy im hGTV, 70Gy im GTV und 60Gy im nicht näher beschriebenen klinischen Zielvolumen. Die Parotiden sollten mit nicht mehr als 30 Gy belastet werden. Ob 80Gy zur Überwindung der hypoxiebedingten Strahlenresistenz ausreichen, konnten die Autoren nicht beantworten, da es sich hier um eine Planungsstudie handelte. Anhand der DVHs waren die drei Dosisstufen und die Schonung der Parotiden deutlich zu erkennen.

Xing *et al.* [133] haben ortsaufgelöste Kernspinspektroskopie (MRSI) verwendet um metabolische Abnormalitäten im Gehirn abzubilden. Als Maß für die metabolische Abnormalität diente das Cholin/NAA Verhältnis. Die Verteilung der Cholin/NAA Werte wurde durch die Zahl der Standardabweichungen vom unauffälligen Cholin/NAA Verhältnis charakterisiert. Somit erhielten sie eine lineare Dosisvorgabe pro Voxel in Abhängigkeit der Zahl der Standardabweichungen des Cholin/NAA Verhältnisses. Ausgewertet wurden durch Isostandardabweichungen drei, fünf und sieben definierte Volumina in Form von DVHs. Aus den Ergebnissen wurde geschlossen, dass eine deutliche Eskalation der Dosis auf – durch MRS identifizierte – metabolisch abnormale Bereiche möglich ist.

Einen ähnlichen Ansatz haben Alber *et al.* [5] verfolgt, indem sie die Anreicherung von <sup>18</sup>F-FMISO mit Hypoxie verbunden haben. In Abhängigkeit der mittleren und maximalen Aktivität innerhalb des Zielvolumens wurden den einzelnen Voxeln hypothetische Dosisreaktionsfaktoren zugeordnet und eine Dosisverteilung derart geplant, dass für jedes Voxel das Produkt aus diesem Faktor und der Dosis konstant wurde. Die Dosisescalation der resultierenden Dosisverteilung erreichte maximal 87.5Gy und unterschritt 70Gy nicht. Alber *et al.* bezeichneten ihre Methode als biologisch konformale Optimierung. Aufgrund der jedem Voxel zugeordneten Eigenschaft kann man es auch als „Dosepainting by Numbers“ (DPBN) [16] bezeichnen.

Die Anwendung biologischer Bildgebung nicht nur auf das Zielvolumen, sondern auch auf die Funktionalität des Risikoorgans Lunge haben Das *et al.* [25] beschrieben. Die Dosisverschreibung innerhalb des Zielvolumens erfolgte anhand einer <sup>18</sup>F-FDG PET. Sie interpretierten die Anreicherung von FDG mit Tumorzellproliferation und leiteten eine voxelweise Dosisvorgabe – in Ermangelung genauerer Kenntnisse – als lineare Funktion des PET Signals ab. Die Darstellung der Lungenperfusion erfolgte mit <sup>99m</sup>Tc-MAA (<sup>99m</sup>Tc-Makroaggregiertes Albuminum). Statt der herkömmlichen Dosis-

Volumen-Randbedingungen wurden Dosis-Funktions-Randbedingungen definiert und somit die Dosisbelastung innerhalb der Lunge während der Optimierung in Bereiche mit niedriger Perfusion, respektive Funktionalität gelenkt. Somit wurde eine bessere Schonung des gesunden Lungengewebes erreicht.

Unter der Annahme einer heterogenen Verteilung strahlenbiologisch relevanter Eigenschaften innerhalb des Tumorvolumens haben Y. Yang und L. Xing [135] eine Dosisvorgabe auf der Grundlage des Linearquadratischen (LQ) Modells [33, 125] abgeleitet. Dabei nahmen sie an, dass der Einfluss ionisierender Strahlung phänomenologisch durch die klonogene Zelldichte, die Strahlensensitivität und die Zellteilungsrate charakterisiert werden kann. Ihr Modell enthielt die Maximierung der Wahrscheinlichkeit, dass keine klonogene Tumorzelle überlebt unter der Randbedingung einer konstanten integralen Dosis im Tumorvolumen zur Schonung der Risikostrukturen. Das resultierende Gleichungssystem wurde mit Hilfe von Lagrangenmultiplikatoren gelöst und sie erhielten für jedes Volumenelement des Tumors eine individuelle Dosisbeschreibung in Abhängigkeit der individuellen strahlenbiologischen Parameter. In Ermangelung einer funktionellen Bildgebung, die diese Parameter abbildete, definierten sie innerhalb einer Prostata vier Subvolumina mit unterschiedlichen Sätzen von Parametern. Dementsprechend erhielten sie auch vier verschiedene Dosisbereiche, die im Sinne einer biologisch konformalen Therapieplanung zu einem maximalen Therapieerfolg führen sollten. Im Vergleich zu mehreren IMRT (Intensitätsmodulierte Radiotherapie) und SIB Plänen zeigte sich, dass der biologisch konformale Plan rechnerisch zu einer minimalen Überlebenswahrscheinlichkeit klonogener Tumorzellen führte.

Eine Therapieplanung im Sinne von Dosepainting stellt nicht nur eine Herausforderung an die funktionelle Bildgebung dar, sondern definiert auch neue Ansprüche sowohl an die Bestrahlungsplanung als auch an die Bestrahlungsmodalitäten. Kommerzielle Bestrahlungsplanungssysteme enthalten im Allgemeinen lediglich die Optimierung einer homogenen Dosisverteilung in einem Zielvolumen. Eine Therapieplanung auf der Grundlage einer funktionellen Bildgebung resultiert jedoch in einer heterogenen Dosisvorgabe.

## **Protonentherapie**

Während die Tumorthерапie mit hochenergetischen Photonen – zumindest in der westlichen Welt – weit verbreitet ist und auch die IMRT keine exotische Technik

---

mehr darstellt, beschränkt sich der Einsatz von Hadronen und Schwerionen in der Strahlentherapie auf wenige Zentren weltweit.

Ursächlich dafür ist der im Vergleich zur Photonentherapie deutlich höhere apparative und der damit verbundene finanzielle Aufwand [48, 82]. Neben Protonen finden sogenannte High-LET-Strahlen wie Kohlenstoff-(<sup>12</sup>C)- und Sauerstoff-(<sup>16</sup>O)-Ionen Anwendung. Klinische Erfahrung gibt es auch mit der Bestrahlung durch Neutronen [132] und Pionen [131], während die Bestrahlung mit Antiprotonen erst einen interessanten Beitrag der Grundlagenforschung darstellt [11, 38, 51]. Der Vorteil von schweren geladenen Teilchen liegt in der hohen relativen biologischen Wirksamkeit der Strahlung und der durch den Braggpeak verursachten punktuellen Dosisverteilung [35], wodurch sich prinzipiell eine höhere Präzision bei der Bestrahlung erreichen lässt.

Während bei Photonentherapiegeräten nur ein festes Energiespektrum, bezogen auf die nominelle Energie der Erzeugungsspannung, zur Verfügung steht, ist bei der Protonentherapie eine nahezu stufenlose Einstellung der Protonenenergie möglich. Dies geschieht durch Abbremsen der Teilchen in sog. Rangeshifters oder Modulatoren. Im Gegensatz zur Photonenstrahlung lässt sich somit die Eindringtiefe des Protonenstrahls, definiert durch den Bragg-Peak, präziser steuern [54].

Aufgrund des scharfen longitudinalen Dosisabfalls sind Protonen prädestiniert bei Tumoren mit unmittelbar angrenzenden Risikoorganen. Anwendungsbereiche sind intracraniale Tumore [13] und Schädelbasistumore [67] mit den Risikoorganen Augapfel, Sehnerv oder Hirnstamm. Bei Tumoren des Augenhintergrundes können aufgrund der definierten Reichweite der Protonenstrahlen Risikobereiche wie gelber Fleck (Makula) und Sehnerv geschont werden [49]. Auch bei paraspinalen Tumoren [127] und beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom [105] wurde der Einsatz von Protonenplanung untersucht und mit der IMRT mit Photonen verglichen.

Bei den Bestrahlungstechniken mit Protonen unterscheidet man zwischen aktiver und passiver Streuung des Strahls. Bei Letzterer wird der monoenergetische Nadelstrahl durch Streufolien oder Ridgefilter in einen breiten Strahl aufgestreut und durch einen, an das Zielvolumen angepassten, individuellen Kompensator in einen polyenergetischen Strahl transformiert. Der Absorber ist dabei derart geformt, dass bei der höchsten verwendeten Energie die Bragg-Peaks an der distalen Fläche des Zielvolu-

mens positioniert werden. Durch Reduzieren der primären Energie durch sog. Modulatorräder wird diese Fläche proximal verschoben bis das gesamte Tumorvolumen bestrahlt ist. Vorteil dieser Methode ist die höhere Toleranz gegen intrafraktionelle Organbewegung. Nachteilig ist, dass die hohe Konformität des bestrahlten Volumens nur durch die Konformierung des Kompensators gegeben ist.

Der Methode der passiven Streuung stehen die Methode der aktiven Strahlablenkung eines Nadelstrahls mit Hilfe zweier orthogonaler Magnetfelder und die Energiedefinition mittels Rangeshifter oder Doppelkeil gegenüber. In einem inversen Planungsprozess werden die Positionen (bzw. Energien) und Intensitäten der einzelnen Protonenspots derart bestimmt, dass die gewünschte Dosisverteilung erreicht wird. Durch die Möglichkeit jeden einzelnen Protonenstrahl in seiner Position und Ein dringtiefe zu variieren, stehen deutlich mehr Freiheitsgrade bei der Optimierung des Bestrahlungsplanes zur Verfügung. In einem als Spot- oder Rasterscanning bezeichneten Verfahren werden die einzelnen Protonenspots bestrahlt. Nachteil dieser Methode sind die höhere Anfälligkeit gegen intrafraktionelle Tumorbewegung und die hohen Anforderungen an die Qualitätssicherung. Vorteilhaft ist die hohe Modulationsfähigkeit, die auch komplexe Dosisverteilungen mit scharfen Dosisgradienten im Sinne von Dosepainting by Numbers ermöglichen. Bei der Optimierung der Protonenpläne mit dem inversen Bestrahlungsplanungssystem IKO wird diese Methode der Protonenbestrahlung simuliert.

In mehreren Planungsstudien wurde die Intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT) mit der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie mit Photonen verglichen [13, 67, 127]. Bezogen auf die Qualität des bestrahlten Volumens (Homogenität und Konformität) und die Schonung der Risikoorgane lieferte die IMPT bessere Pläne als die IMRT. Allerdings werden erst aufwändige klinische Studien zeigen können, ob dies sich auch in einem signifikanten Vorteil für den Patienten äußert.

IKO bietet die Möglichkeit neue Zielfunktionen, Optimierungsalgorithmen und Dosisalgorithmen zu implementieren. In einer Diplomarbeit wurde 2005 bereits die Möglichkeit von IKO untersucht, eine dreidimensionale Dosisverteilung im Sinne von Dosepainting zu realisieren [90]. Als Maß für die Modulationsfähigkeit diente eine adaptierte Modulationsübertragungsfunktion. Die Ergebnisse zeigten, dass mit IKO eine Optimierung mehrerer Zielvolumina innerhalb einer Prostata und simultan integrierte Boost Pläne möglich waren.

---

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Entwicklung und Anwendung eines biologischen Modells zur Ableitung einer heterogenen Dosisvorgabe von einer biologischen Bildgebung. Aufgrund der selektiven Anreicherung von FET beim Glioblastom wurden  $^{18}\text{F}$ -FET PET Studien als biologische Bildgebung verwendet. Neben einem linearen Modell wurde auch ein strahlenbiologisches Modell zur Ableitung einer dreidimensionalen Dosisvorgabematrix untersucht. Die neuen Anforderungen an die Bestrahlungsplanung wurden in IKO implementiert und Optimierungen mit Photonen und Protonen untersucht.



# Kapitel 2

## Material und Methoden

### 2.1 Strahlenbiologische Modelle

#### 2.1.1 Tumorkontrollwahrscheinlichkeit

##### 2.1.1.1 Das Linearquadratische Modell

Das Linearquadratische Modell (LQ-Modell) beschreibt die Überlebenswahrscheinlichkeit von Zellen nach Bestrahlung mit ionisierender Strahlung. Die Schädigung der DNA durch ionisierende Strahlung wird durch geladene Sekundärteilchen und freie Radikale verursacht [56]. Die wichtigsten Schäden an den DNA-Basen sind Doppelstrangbrüche. Das Linearquadratische Modell beschreibt die experimentellen Zellüberlebensdaten mit Hilfe eines Polynom zweiten Grades:

$$-\ln \text{SF} = \alpha D + \beta dD; \quad P(\text{Überleben}) = e^{(-\alpha D - \beta dD)} \quad (2.1)$$

Dabei ist SF der Anteil überlebender Zellen nach Bestrahlung mit einer Dosis  $D$  bzw. der Fraktionsdosis  $d$ . Diese einfache LQ-Formel ermöglicht eine genauere Beschreibung im Niedrigdosisbereich. Die Einheiten der Parameter  $\alpha$  und  $\beta$  sind  $\text{Gy}^{-1}$  bzw.  $\text{Gy}^{-2}$ . Im Bereich der Zellforschung und der Klinik ist das LQ-Modell weit verbreitet. Eine nicht unumstrittene Interpretation der Parameter ist, dass die lineare Komponente  $\exp(-\alpha D)$  Einzeltreffer-Ereignisse beschreibt, während Doppeltreffer durch den quadratischen Term  $\exp(-\beta dD)$  beschrieben werden. Diese Interpretation der Parameter

wird von einigen Studien bestätigt [110].

### 2.1.1.2 Tumorkontrollwahrscheinlichkeit

Die Dosis-Wirkungs-Kurven für die Strahlenreaktion haben eine sigmoidale Form, da die Wahrscheinlichkeit eines Strahlenschadens bei niedriger Dosis gegen Null tendiert, während sie bei hohen Dosen gegen 100% geht. Verschiedene mathematische Ansätze können verwendet werden um die experimentellen Daten zu beschreiben. Drei Formulierungen haben sich dabei durchgesetzt: das Poisson-, das Logit- und das Probit-Dosis-Antwort Modell. Im Wesentlichen ist es ein empirisches Problem zu entscheiden, ob die beobachteten Daten durch ein Modell angenähert werden können oder nicht. Klinische und experimentelle Daten streuen im Allgemeinen zu stark um eine Unterscheidung der Modelle zu erlauben [15].

Die Idee, die Tumorkontrolle als Schaden oder Zelltod jeder einzelnen klonogenen Zelle zu beschreiben, wurde erstmals 1961 von Munro und Gilbert veröffentlicht [77]. Monte Carlo Computerexperimente zur Simulation der Zahl überlebender Zellen haben gezeigt, dass diese durch eine Poissonstatistik beschrieben werden kann. Die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit ist dann die Wahrscheinlichkeit, dass keine klonogene Zelle die Behandlung überlebt. Wenn  $\lambda$  die mittlere Anzahl überlebender Zellen darstellt, ist die Wahrscheinlichkeit  $P$ , dass  $k$  Zellen überleben, gegeben durch

$$P(k) = \frac{\lambda^k}{k!} e^{-\lambda} \quad (2.2)$$

Entsprechend der oben gegebenen Definition kann die TCP durch Nullsetzen der Zahl überlebender Zellen ( $k = 0$ ) bestimmt werden:

$$\text{TCP} = P(k = 0) = \frac{\lambda^0}{0!} e^{-\lambda} \quad (2.3)$$

Die mittlere Anzahl überlebender Zellen ist gegeben durch  $\lambda = N \cdot \text{SF}(D)$ . Somit kann die TCP folgendermaßen berechnet werden:

$$\text{TCP}(D) = e^{-N_0 \cdot e^{-\alpha D - \beta d D}} \quad (2.4)$$

$N_0$  ist die Zahl klonogener Tumorzellen zu Beginn der Bestrahlung [33, 125].

Neben den beiden strahlenbiologischen Parametern  $\alpha$  und  $\beta$  gibt es zwei weitere Eigenschaften, die die Zahl klonogener Zellen nach einer Bestrahlung bestimmen:

die klonogene Zelldichte  $\rho$  und die Zellteilungsrate  $\gamma$ . Die Zelldichte ist durch die Anzahl der Zellen  $N$  und das Tumorvolumen  $V$  gegeben. Folglich kann  $N$  durch  $\rho \cdot V$  in Gleichung 2.4 substituiert werden [135]. Die Zellteilungsrate wird als zusätzlicher Term zur Überlebensfraktion hinzugefügt:

$$SF(D, \gamma) = SF(D) \cdot e^{\gamma \cdot \Delta T} \quad (2.5)$$

$\Delta T$  ist die Zeitspanne zwischen Bestrahlung der Zellen und Zählung der überlebenden Zellen. Unter Berücksichtigung aller strahlenbiologisch relevanten Parameter erhält man folgende Formel zur Berechnung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit:

$$TCP(D) = e^{-\rho V \cdot e^{-\alpha D - \beta d D + \gamma \Delta T}} \quad (2.6)$$

**2.1.1.2.1 TCP und inhomogene Dosisverteilungen:** Bis jetzt wurden die strahlenbiologischen Eigenschaften des Tumors als homogen verteilt betrachtet. Auch wenn die aktuelle Strahlentherapieplanung auf dieser Annahme beruht, gibt es Hinweise darauf, dass die Tumoreigenschaften heterogen in seinem Volumen verteilt sind [135]. Darüber hinaus ist auch die Dosisverteilung innerhalb des Tumorvolumens nicht vollständig homogen [1, 2]. Daher ist eine Beschreibung der TCP als eine Funktion der  $TCP_i$ s aller Untereinheiten  $i$  des Tumors notwendig:

$$TCP = \prod_i TCP_i \quad (2.7)$$

Ohne genauere Kenntnis muss der Tumor als heterogen in all seinen strahlenbiologischen Parametern betrachtet werden:

$$TCP = \prod_i TCP_i = \prod_i e^{-\rho_i V_i \cdot e^{-\alpha_i D_i - \beta_i d_i D_i + \gamma_i \Delta T}} \quad (2.8)$$

**2.1.1.2.2 Optimierung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit:** Es gibt nur wenige Arbeiten, die die strahlenbiologischen Eigenschaften des Tumors in den Optimierungsprozess mit einbeziehen [114, 135]. Die Planung der Strahlentherapie basiert heute überwiegend auf einer Planung der physikalischen Dosisverteilung. In Wirklichkeit ist aber nicht die Dosis der zu optimierende Parameter, sondern die strahlenbiologische Wirkung der ionisierenden Strahlung auf den Tumor. Dies bedeutet, dass die ungleichmäßige Verteilung der strahlenbiologischen Eigenschaften berücksichtigt und

die Wirkung in Form der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit maximiert werden muss. Dies muss natürlich unter Berücksichtigung der Normalgewebeschonung geschehen.

Die Optimierung der TCP bedeutet eine Maximierung der TCP in Formel 2.8. Da Optimierungsalgorithmen (Simulated Annealing, Gradientenabstiegsverfahren) im Allgemeinen ein Minimum der Zielfunktionen bestimmen, wird die TCP-Funktion mit einem negativen Vorzeichen an den Optimierungsalgorithmus übergeben. Um Rundungsfehler zu vermeiden wird der natürliche Logarithmus von  $-TCP$  minimiert:

$$\ln(-TCP) = - \sum_i \rho_i V_i e^{-\alpha_i D_i - \beta_i d_i D_i + \gamma_i \Delta T} \stackrel{!}{=} \min \quad (2.9)$$

Gleichung 2.9 hat zwar eine analytische Ableitung, allerdings ist diese komplex und unübersichtlich und somit fehleranfällig. Zugunsten einer besseren Lesbarkeit des Quellcodes wird eine numerische Ableitung verwendet. Diese wurde von der GNU Scientific Library (GSL) [42] veröffentlicht. Es stellte sich allerdings heraus, dass die TCP als Funktion der Dosis sehr empfindlich auf Unterdosierung reagierte. Aufgrund des Produktes im Gesamt-TCP Formalismus ist es bereits ausreichend, wenn in einem Voxel  $i$  die TCP zu null wird, damit die Gesamt-TCP null wird. Eine Lösung dieses Problems konnte bislang noch nicht entwickelt werden und ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

## 2.1.2 Normalgewebe-Komplikationswahrscheinlichkeit

Die Konzepte zur Beschreibung der Nebenwirkungen bzw. Normalgewebekomplikationen unterscheiden sich von der Berechnung der Tumorkontrolle. Der Grund dafür liegt darin, dass man nicht nur das Überleben einzelner Zellen betrachten kann, sondern berücksichtigen muss, dass gesundes Gewebe bzw. gesunde Organe eine Funktion erfüllen sollen. Der Verlust dieser Funktion wird dann als Komplikation oder Schaden betrachtet und als Endpunkt bezeichnet. Der Endpunkt variiert von Organ zu Organ und macht verschiedene Modelle notwendig. Ein Beispiel ist die Unterscheidung in parallel und seriell organisierte Organstrukturen [57]. In diesem Zusammenhang ist zum Beispiel das Rückenmark als serielles Organ und die Niere als paralleles Organ zu betrachten. Im Allgemeinen stellt ein Organ eine Kombination von parallel und seriell organisierten funktionellen Untereinheiten (functional subunits) dar [119].

Die Wahrscheinlichkeit einen derartigen Endpunkt zu erreichen, hängt wieder-

um von der Dosis ab. Die zugehörige Wahrscheinlichkeitsfunktion ist eine sigmoidale Kurve, ähnlich der TCP-Kurve. Diese Wahrscheinlichkeit wird als Normalgewebekomplikationswahrscheinlichkeit (normal tissue complication probability, NTCP) bezeichnet. Analog zu den TCP-Formeln versuchen die verschiedenen NTCP-Modelle die klinischen Daten so gut wie möglich zu reproduzieren bzw. zu postulieren. Welches Modell zur Berechnung der NTCP herangezogen werden soll ist keine einfache Frage und hängt sowohl von der Verfügbarkeit der Modell-Parameter als auch von deren Verlässlichkeit ab.

### 2.1.2.1 NTCP-Modelle

**2.1.2.1.1 Schultheiss-Modell:** In dem von Schultheiss beschriebenen, empirischen Modell ist die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation gegeben durch :

$$P = \frac{1}{1 + (D_{50}/D)^k} \quad (2.10)$$

wobei  $D_{50}$  die mittlere Toleranz ist und  $k$  definiert ist durch:

$$k = \frac{\ln [(1/0.05 - 1) / (1/0.5 - 1)]}{\ln (D_{50}/D_5)} = \frac{\ln 19}{\ln (D_{50}/D_5)}. \quad (2.11)$$

Die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation in Glg. 2.10 bezieht sich auf den eher ungewöhnlichen Fall, dass das gesamte Organ homogen bestrahlt wird. Für den Fall einer heterogenen Dosisverteilung in einem Organ wird die Formel zu

$$P(\{D\}, \nu) = 1 - \prod_{i \in \text{Organ}} [1 - P(D_i, 1)]^{\nu_i}. \quad (2.12)$$

Dabei ist  $D_i$  die innerhalb des relativen Subvolumens  $\nu_i = V_i/V_0$  homogene Dosis [101, 119].

**2.1.2.1.2 Källman-Modell:** Das von Källman entwickelte Modell basiert im Gegensatz zu den meisten anderen auf einem strahlenbiologischen Hintergrund, da es die Poissonstatistik verwendet. Die Wahrscheinlichkeit eines bestimmten Endpunktes ist gegeben durch:

$$P(D) = 2^{-e^{[\epsilon \gamma (1 - D/D_{50})]}}. \quad (2.13)$$

Der Parameter  $D_{50}$  ist die Dosis bei der mit 50%iger Wahrscheinlichkeit der Endpunkt eintritt.  $\gamma$  ist der Gradient der Dosis-NTCP Kurve bei  $D_{50}$ .

Källman *et al.* [57] beschreiben ein Organ in Form von mehreren unabhängigen Untereinheiten (functional subunits, FSU). Abhängig von der Dosis und dem Volumen jeder FSU berechnet sich die Wahrscheinlichkeit eines Schadens als NTCP. In Analogie zu elektrischen Schaltkreisen können die FSUs parallel, seriell oder als Kombination von beidem organisiert sein. Die Reaktionswahrscheinlichkeit eines Organs mit parallelen FSUs kann folgendermaßen beschrieben werden:

$$P = \prod_{i \in \text{Organ}}^m P_i. \quad (2.14)$$

Im seriellen Modell kann die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion durch

$$P = 1 - \prod_{j \in \text{Organ}}^n (1 - P_j) \quad (2.15)$$

berechnet werden. Kombinationen aus seriellen und parallelen Strukturen kann man als  $m \times n$  Matrix schreiben und die Reaktion ist durch

$$P = \prod_{j \in \text{Organ}}^n \left[ 1 - \prod_{i \in \text{Organ}}^m (P_{ij}) \right] \quad (2.16)$$

gegeben.

Von Källman *et al.* wurde ein weiteres Modell, basierend auf der relativen Serialität  $s$ , vorgeschlagen [57]. Für ein serielles Organ wird  $s$  null, während für ein paralleles Organ  $s$  eins wird.

$$s = \frac{m}{n \cdot m} = \frac{1}{n} \quad (2.17)$$

$P_v$  wird zu

$$P_v = (1 - (1 - P^s)^v)^{1/s}. \quad (2.18)$$

Der nächste Schritt ist die Reaktion des gesamten Organs zu beschreiben, wenn die Dosisverteilung inhomogen, die Zelldichte jedoch heterogen ist.

$$P = \left[ 1 - \prod_{i=1}^M [1 - (P_{\Delta v}(D_i))^s] \right]^{1/s} \quad (2.19)$$

Dabei ist  $M$  die Zahl der Voxel die zu dem Organ gehören.

**2.1.2.1.3 Lyman-Kutcher-Burman-Modell:** Das am weitesten verbreitete Modell zur Berechnung der NTCP wurde von Lyman, Kutcher und Burman entwickelt [15, 68, 60]. Es definiert die NTCP als eine Funktion der in einem Volumen  $V$  des Organs absorbierten Dosis  $D$ :

$$\text{NTCP}(D, V) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \cdot \int_{-\infty}^{u(D, V)} e^{-\frac{x^2}{2}} dx. \quad (2.20)$$

Die rechte Grenze  $u$  des Integrals ist eine Funktion der Dosis und des zugehörigen Volumens:

$$u(D, V) = \frac{D - D_{50}(V)}{m \cdot D_{50}} \quad (2.21)$$

mit der Volumenabhängigkeit  $D_{50}$ , nach Bentzen *et al.* [15] gegeben durch:

$$D_{50} = \frac{D_{50}(1)}{V^n}, \quad (2.22)$$

während in der Originalarbeit von Kutcher *et al.* [60]  $-n$  im Exponenten steht. Hierbei handelt es sich nach S. Bentzen [15] um einen Druckfehler.

Das Modell von Lyman-Kutcher-Burman ist eine Funktion der drei Parameter  $D_{50}(1)$ ,  $m$  und  $n$ .  $D_{50}$  ist die Dosis, die eine definierte Komplikation mit 50%iger Wahrscheinlichkeit verursacht, wenn das gesamte Organ gleichmäßig mit dieser Dosis bestrahlt wird. Der Volumenexponent  $n$  beschreibt den Volumeneffekt und variiert zwischen 0 und 1. Je größer  $n$  ist, desto stärker wird der Volumeneffekt betont. Der Gradient der NTCP-Kurve bei  $\text{NTCP}(D) = 50\%$  ist abhängig von  $1/m$ . Das Lyman-Modell kann nicht von einem mechanischen oder strahlenbiologischen Modell abgeleitet werden und muss als empirisches Modell angesehen werden, welches die experimentellen, klinischen Daten beschreibt.

Kutcher *et al.* beschreiben darüber hinaus eine effektive Volumenmethode um ein inhomogenes DVH in ein homogenes DVH mit gleicher Komplikationswahrscheinlichkeit zu übertragen [60, 68]. Das effektive Volumen  $V_{\text{eff}}$  berechnet sich durch:

$$V_{\text{eff}} = \sum_{i \in \text{Organ}} \Delta V_i \cdot \left( \frac{D_i}{D_{\max}} \right)^{1/n}. \quad (2.23)$$

**2.1.2.1.4 Vergleich verschiedener NTCP Modelle:** Der folgende Vergleich soll die Unterschiede der verschiedenen NTCP-Modelle für die Organe Harnblase,

Lunge, Rückenmark und Parotis aufzeigen. Die zugehörigen Parameter sind in Tabelle 2.1 aufgelistet und die Kurven in Abbildung 2.1 dargestellt. Da die Kurven alle die gleiche Biologie beschreiben, ist es nicht weiter überraschend, dass sie sich stark ähneln. Dies zeigt, dass bei Verwendung zuverlässiger Parameter alle drei Modelle äquivalente Ergebnisse liefern können.

Organ	$D_{50}$	$D_5$	m	n	$\gamma$	s
Blase	80.0	65.0	0.11	0.5	3.0	0.18
Lunge	24.5	17.5	0.18	0.87	1.7	0.031
Parotis	46.0	32.0	0.18	0.7	1.8	—*)
Rückenmark	70.0	50.0	0.175	0.05	1.9	4.0

Tabelle 2.1: Strahlenbiologische Parameter zur Berechnung der NTCP für Harnblase, Lunge, Rückenmark und Parotis. \*) nicht angegeben. Quelle: Emami et al. [27].

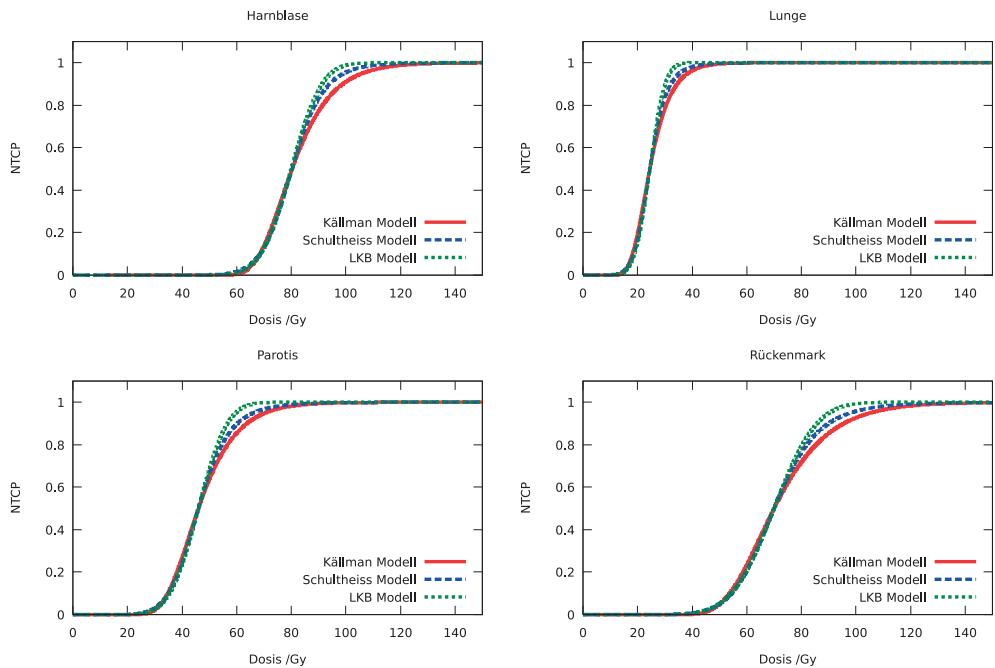


Abbildung 2.1: Vergleich verschiedener NTCP Modelle bei den Organen Harnblase, Lunge, Parotis und Rückenmark (siehe Tabelle 2.1). LKB = Lyman-Kutcher-Burman.

## 2.2 Inverse Kernel Optimierung

Monte Carlo Dosisalgorithmen haben von Natur aus die Eigenschaft physikalische Vorgänge mit größtmöglicher Genauigkeit abzubilden. Einschränkungen müssen nur hingenommen werden, wenn die Physik nicht hinreichend genau bekannt ist oder wenn das Ergebnis in endlicher Zeit zur Verfügung stehen soll. Insbesondere der Faktor Zeit ist ein Grund, warum Monte Carlo Dosisalgorithmen – trotz stetig steigender Rechenleistung von Personalcomputern – bei der klinischen Bestrahlungsplanung nur eine untergeordnete Rolle spielen.

1998 veröffentlichten Scherer *et al.* [98] den ersten an der Uniklinik Regensburg entwickelten Monte Carlo Dosisalgorithmus „Monaco Matrix“. Dabei handelte es sich um eine Erweiterung des an der Gesellschaft für Strahlenforschung (GSF, Neuherberg) zur Dosimetrie bei Computertomographie-Untersuchungen entwickelten Monte Carlo Codes CHILD. Der Bereich der verwendeten Photonenenergien wurde um den Bereich der Megaelektronenvolt-Energien erweitert. Als Goldstandard wurde der in Stanford (SLAC) entwickelte Monte Carlo Code EGS4 (Electron Gamma Shower, Version 4) verwendet.

Der Algorithmus Monaco Matrix wurde in das rückgekoppelte Bestrahlungsplanungssystem IMCO (Inverse Monte Carlo Optimierung) integriert, bei dem während der Dosisberechnung eine Optimierung der Fluenz stattfand [19, 99]. Während Monaco Matrix noch in Fortran programmiert war, stellte sich heraus, dass für die zukünftige Weiterentwicklung eine objektorientierte Programmiersprache geeigneter wäre. Das in C++ konvertierte und weiterentwickelte Programm wurde IMCO++ genannt [47] und enthielt den für die Strahlentherapie dedizierten schnelleren Monte Carlo Code XVMC (X-Ray Voxel Monte Carlo) [28] mit dem Strahlerkopfmodell VEFM (Virtual Energy Fluence Model) [29].

Durch einen Paradigmenwechsel erfolgte eine Weiterentwicklung von der rückgekoppelten Fluenzoptimierung zu der strikten Trennung von Monte Carlo Dosisberechnung und Bestrahlungsplanoptimierung. Während einer Dosisberechnung durch unmodulierte, offene Felder werden nicht nur die Dosisbeiträge der Photonen zu den einzelnen Voxeln, sondern auch deren Position beim Passieren der Strahlmodulatorensebene bestimmt und in einer Tabelle gespeichert. Mit Hilfe dieser Tabelle ist eine schnelle Dosisberechnung mit der Präzision eines Monte Carlo Dosisalgorithmus mög-

lich [18].

Die objektorientierte Programmierung ermöglichte auch die problemlose Erweiterung der Zielfunktionen und die Implementierung verschiedener Optimierungsalgorithmen. Während für die – auch in kommerziell erhältlichen Bestrahlungsplanungssystemen – weit verbreiteten physikalischen Zielfunktionen Gradientenabstiegsverfahren ausreichend waren, musste für die Implementierung biologischer Zielfunktionen ein stochastischer Suchalgorithmus zur Minimierung der Zielfunktion entwickelt werden [45, 46]. Man entschied sich daher für einen Simulated Annealing Algorithmus.

Bei einer allgemeineren Betrachtung des Prinzips der Inversen Kernel stellte sich heraus, dass es sich problemlos auf andere Bereiche erweitern ließ. 2005 wurde das inzwischen IKO (Inverse Kernel Optimierung) genannte Bestrahlungsplanungssystem um zwei Spotscanning Protonendosisalgorithmen erweitert, die ebenso wie die Photonenooption auf Monte Carlo Codes basieren (GEANT4 [3] und VMCpro [30]) [73, 74, 75].

Neben der klassischen intensitätsmodulierten Strahlentherapieplanung wurde im Rahmen einer Diplomarbeit die Optimierung der Dosisverteilung bei der Ganzkörperbestrahlung untersucht [26]. Das Ergebnis war das Geschwindigkeitsprofil einer – ebenfalls in Regensburg entwickelten – geschwindigkeitsmodulierten Translationsliege für die Ganzkörperbestrahlung [17, 100].

Die Optimierung der Dosisverteilung als Funktion der Energiefluenzverteilung im Strahlerkopf macht eine, Segmentierung genannte, Transformation der Fluenzen in geeignete Subaperturen (Segmente) notwendig. Zu diesem Zweck stand die Software ImFAST® (Siemens) zur Verfügung. Da aufgrund der Bestrahlungszeit die Anzahl der Segmente limitiert ist, ist mit der Segmentierung immer eine Verschlechterung des Bestrahlungsplans verbunden. Aus diesem Grund wurden die Segmentgewichte in Einheiten von Monitor Units einer erneuten Optimierung unterworfen [97]. So war es möglich, den bei der Segmentierung entstehenden Qualitätsverlust zu reduzieren.

Die Abhängigkeit von ImFAST® als Segmentierungsoftware im IKO-Gesamtsystem beschränkte die Anwendung auf Linearbeschleuniger vom Typ Primus® (Siemens). Shepard *et al.* beschrieb 2002 in einer Arbeit eine Methode zur Direkten Apertur Optimierung (DAO) [102]. Diese auf der Grundlage eines Simulated Annealing Algorithmus beruhende Methodik wurde im Rahmen einer Diplomarbeit in

IKO implementiert [7, 8]. Mit Hilfe der DAO ist es nicht nur möglich beliebige Ausführungen von Multileaf-Kollimatoren verschiedener Hersteller zu integrieren, sondern auch Untersuchungen zu anderen Bestrahlungsmethoden wie Quasirotations-Bestrahlungstechniken (quasi-IMAT) durchzuführen [9].

### 2.2.1 Inverse Kernel

Die Inversen Kernel beschreiben die Dosisbeiträge einzelner Strahlentitäten zu den Volumenelementen des Patienten bzw. Phantoms. Eine Strahlentität kann dabei ein Teilstrahl eines Photonenfeldes (Bixel), ein Protonen-Nadelstrahl oder aber auch ein vollständiges Segment sein, je nachdem wie das anschließende Optimierungsproblem formuliert wird. Die Inversen Kernel werden während einer einmaligen Monte Carlo Simulation durch offene, unmodulierte Felder bestimmt. Im Fall der IMRT wird der Strahl auf Höhe der Multileafkollimatoren (MLC) schachbrettartig in Bixel unterteilt. Wenn ein simuliertes Photon diese Ebene passiert, wird seine Position bestimmt und einem Teilstrahl  $j$  zugeordnet. Bei jeder Energiedeposition in einem Voxel  $i$  wird dann das Matrixelement  $(i, j)$  um die deponierte Energie erhöht. Im Falle der IMPT entfällt die explizite Unterteilung in Teilstrahlen, da die Protonenspots per se bereits diskretisiert sind.

Aufgrund der ausgeprägten Vorwärtsstreuung von Photonen und Protonen enthält die Kernelmatrix sehr viele Nullen (Sparse-Matrix), so dass sich die Speicherung in einer Tabelle anbietet, die nur die Positionen der von Null verschiedenen Elemente sowie deren Werte speichert [45]. Aufgrund der Fülle an Information kann diese Kerneldatei trotz der komprimierten Speicherung sehr schnell eine Dateigröße in der Ordnung von Gigabyte annehmen. Die die Dateigröße beeinflussenden Faktoren sind die statistische Dosis-Varianz der Monte Carlo Simulation, die Größe des Patienten-, respektive Phantomvolumens sowie die Größe der offenen Felder.

Durch Aufsummieren der gewichteten Dosisbeiträge  $\text{IK}_{ij}$  aller Entitäten  $j$  zu einem Volumenelement  $i$  ist eine schnelle Berechnung der Dosis  $D_i$  mit Monte Carlo Genauigkeit möglich:

$$D_i = \sum_j w_j \text{IK}_{ij}. \quad (2.24)$$

Je nach Art der Kerneldatei entspricht der Wichtungsfaktor  $w_j$  einer Bixelintensität,

der Strahldauer eines Protonen-Nadelstrahls oder der Anzahl der Monitor Einheiten eines Segments. Die Wichtungsfaktoren sind bei der Inversen Kernel Optimierung die zu optimierenden Variablen.

Da sich im Allgemeinen die Randbedingungen der Zielfunktion nur auf einen Teil des Patientenvolumens beziehen, ist es ausreichend wenn nur diejenigen IKs während der Optimierung eingelesen werden, die zur Zielfunktion beitragen. Dies sind im Allgemeinen Kernelbeiträge zu den Zielvolumina, den Risikoorganen, sowie einer vereinfacht das Normalgewebe repräsentierenden UT-Margin (unspecified tissue margin). Das restliche, als Außenkontur bezeichnete Volumen, wird aus Gründen des begrenzten Speichers und der Rechenzeit nicht in die Optimierung integriert, weshalb Kernelbeiträge zur Außenkontur in einer separaten Kerneldatei gespeichert werden. Nach Abschluss der Optimierung wird diese Kerneldatei eingelesen und die Dosis im restlichen Gewebe berechnet.

### 2.2.2 Dosisalgorithmen

In IKO stehen Basisdaten für den Strahlerkopf VEFM für eine nominelle Photonenenergie von 6MV zur Verfügung. Die Basisdaten wurden für einen in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg installierten Linearbeschleuniger vom Typ Primus® (Siemens) kommissioniert und verifiziert (Linac II). Mit Hinblick auf den Einsatz von XVMC zur Berechnung von IMRT-Bestrahlungsplänen und Inversen Kernel als Grundlage für IMRT-Optimierung, wurde auf die Prozessierung von Basisdaten für Keilfilterfelder verzichtet.

Mit XVMC können zwei Arten von Kerneldateien erzeugt werden: Eine klassische Kerneldatei, die die Dosisdepositionen einzelner Bixel zu einzelnen Voxeln beschreibt sowie eine Segment-Kerneldatei, die die Dosisdeposition der einzelnen Segmente zu einzelnen Voxeln enthält. Während erstere die Grundlage für die klassische Fluenz-optimierung eines IMRT-Bestrahlungsplanes bildet, wird die Segment-Kerneldatei im Fall einer Segmentgewichts-Reoptimierung nach Segmentierung durch ImFAST® verwendet (siehe Kapitel 2.2.7).

Für die Berechnung von Protonenbestrahlungsplänen wurden die Monte Carlo Algorithmen VMCpro [30] und GEANT4 [3] implementiert. Der sehr komplexe und damit lange Rechenzeiten benötigende Code GEANT4 dient in erster Linie als Gold-

standard und Referenz für den wesentlich schnelleren Code XVMC. Das Strahlerkopfmodell wurde an die Daten einer Spotscanning-Protoneneinrichtung des Paul Scherer Institutes (PSI, Villigen, Schweiz) angepasst [73, 74].

An dieser Stelle sei angemerkt, dass IKO problemlos um weitere Dosisalgorithmen erweitert werden kann. Einzige Bedingung ist die Möglichkeit eine Kerneldatei zu erzeugen, die dann als Grundlage der Dosisberechnung während der Optimierung eingelesen wird. Dadurch ist es möglich verschiedene Dosisalgorithmen und ihren Einfluss auf die Optimierung, wie beispielsweise Konvergenzfehler [55], zu untersuchen. Im Sinne des hohen Qualitätsanspruchs an die Strahlentherapieplanung ist jedoch nur der Einsatz von Monte Carlo Codes zur Dosisberechnung in IKO sinnvoll.

### 2.2.3 Zielfunktionen

Neben den in der IMRT weit verbreiteten Dosis-Volumen-basierten physikalischen Zielfunktionen [23] wurden EUD (equivalent uniform dose) basierte Zielfunktionen [45, 46] und eine voxelbasierte Zielfunktion in IKO integriert [92, 95, 94, 93, 96]. Die von Z. Morávek eingeführte objektorientierte Programmierung ermöglicht eine einfache Erweiterung des Programms um neue Zielfunktionen [75]. Außerdem ist es möglich, den unterschiedlichen Organen individuelle Zielfunktionen zuzuordnen und somit verschiedene Zielfunktionen zu mischen. In der Praxis war dies bisher zwar von untergeordneter Bedeutung, aber es ermöglicht die Option verschiedene Kombinationen von Zielfunktionen zu untersuchen. Die ersten beiden Zielfunktionen sind in der Literatur ausreichend beschrieben [23, 79], weshalb ich an dieser Stelle nur auf die voxelbasierte Art von Zielfunktion eingehen möchte.

Die voxelbasierte Zielfunktion wurde im Rahmen der Untersuchungen zum Dose-painting eingeführt. Im Gegensatz zu Dosis-Volumen-basierten, physikalischen Zielfunktionen wird bei einer Dosepainting Bestrahlungsplanung nicht die statistische Verteilung der Dosiswerte ausgewertet, sondern jedem Volumenelement eines Organs ein Dosisvorgabewert  $D^{\text{pre}}$  zugeordnet. Auf welche Art und Weise man eine voxelweise Dosiswertzuordnung erhält, sei an dieser Stelle nicht eingeschränkt. Allerdings ist nur eine auf strahlenbiologischen Modellen oder auf klinischer Erfahrung basierende Abbildung sinnvoll.

Die Zielfunktion (objective function)  $\text{OF}(\{D_i\})$  ist dann eine Summe über die

quadrierten Differenzen zwischen Dosisvorgabewert  $D_i^{\text{pre}}$  und optimiertem Dosiswert  $D_i^{\text{opt}}$  im Voxel  $i$ :

$$\text{OF} = p_k \cdot \sum_{i \in \text{Volumen}} \frac{(D_i^{\text{pre}} - D_i^{\text{opt}})^2}{D_i^{\text{pre}}}. \quad (2.25)$$

$p_k$  ist dabei ein organspezifischer Faktor (importance weight), der den Anteil der organspezifischen Zielfunktion an der Gesamtzielfunktion kontrolliert. Die Normierung auf die Dosisvorgabe  $D_i^{\text{pre}}$  soll sicherstellen, dass Abweichungen im Hochdosis- und Niedrigdosisbereich gleich bestraft werden. Setzt man für  $D_i^{\text{opt}}$  den rechten Teil aus Glg. 2.24 ein, erhält man:

$$\text{OF} = p_k \cdot \sum_{i \in \text{Volumen}} \frac{(D_i^{\text{pre}} - \sum_j w_j \text{IK}_{ij})^2}{D_i^{\text{pre}}}. \quad (2.26)$$

Den für die Optimierung mit Gradientenabstiegsalgorithmen notwendigen Gradien-ten der Zielfunktion erhält man durch Ableitung der Zielfunktion nach  $w_j$ :

$$\frac{\partial \text{OF}}{\partial w_j} = p_k \cdot \sum_{i \in \text{Volumen}} -2 \cdot \frac{D_i^{\text{pre}} - \sum_j w_j \text{IK}_{ij}}{D_i^{\text{pre}}} \cdot \text{IK}_{ij}. \quad (2.27)$$

## 2.2.4 Fluenzglättung

Zusätzlich zu den oben beschriebenen organbezogenen Zielfunktionen wurde ein weiterer Zielfunktionsterm mit dem Ziel eingeführt, die Segmentierung der Fluenzverteilung in MLC-Segmente zu erleichtern [97]. Wie bereits in einer Diplomarbeit [90] gezeigt werden konnte, führt die Transformation einer Fluenz in einen Satz von MLC Segmen-ten und Gewichten zu einer Verschlechterung der Planqualität. Unter der Annahme, dass der Lösungsraum einer IMRT Optimierung entartet ist [4], soll eine Lösung bevorzugt werden, deren Fluenz sich mit geringem Verlust an Planqualität segmentieren lässt. Zu diesem Zweck wurden von Z. Morávek Kriterien für – im mathematischen Sinne – glatte Fluenzen definiert:

- Die Zahl lokaler Extrema und Sattelpunkte soll minimiert werden.
- Gradienten sollen minimiert werden.

Dies sollte durch Einführung folgender Terme erreicht werden:

$$\sum_j^{N_b} \frac{1}{\lambda + \mu \cdot \sum_{m=1}^2 \left( \frac{\partial \Phi(x_1^j, x_2^j)}{\partial x_m} \right)^2} \quad (2.28)$$

und

$$\nu \cdot \sum_j^{N_b} \sum_{m=1}^2 \left( \frac{\partial \Phi(x_1^j, x_2^j)}{\partial x_m} \right)^2. \quad (2.29)$$

Die Parameter  $\lambda$ ,  $\mu$  und  $\nu$  sind Gewichtungsfaktoren um das Verhalten der Terme den gewünschten Anforderungen anzupassen und  $N_b$  ist die Zahl der Bixel. Im Fall  $\lambda \ll \mu$  liefert der Term 2.28 einen großen Wert, wenn ein lokales Extremum oder ein Sattelpunkt vorhanden ist. Zusätzlich zu diesen werden auch Wendepunkte bestraft. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass dadurch kein wesentlicher Beitrag zur Zielfunktion geleistet wird. Term 2.28 fungiert somit als eine Art Zähler für die Zahl der lokalen Extrema und Sattelpunkte einer Fluenzmatrix. Der Term in Formel 2.29 bestraft Gradienten der Fluenzoberfläche.

Die Gradienten  $\frac{\partial \Phi(x_1^j, x_2^j)}{\partial x_m}$  werden als Differenzen der Fluenzwerte eines Punktes auf der Fluenzmatrix zu den Fluenzwerten der unmittelbaren Nachbarn berechnet:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \Phi(x_1^j, x_2^j)}{\partial x_1} &= \frac{\Phi(x_1^{j+1}, x_2^j) - \Phi(x_1^{j-1}, x_2^j)}{dx_1} \\ \frac{\partial \Phi(x_1^j, x_2^j)}{\partial x_2} &= \frac{\Phi(x_1^j, x_2^{j+1}) - \Phi(x_1^j, x_2^{j-1})}{dx_2}. \end{aligned} \quad (2.30)$$

## 2.2.5 Optimierungsalgorithmen

Die objektorientierte Programmierung ermöglicht auch die einfache Implementierung verschiedener Optimierungsalgorithmen. Jeder Algorithmus bildet eine eigene Klasse, die von einer Elternklasse abgeleitet wird. Die Elternklasse enthält lediglich eine virtuelle Methode zum Starten der Optimierung.

Die GSL [37] stellt mehrere Gradientenabstiegsverfahren als auch ein auf Simulated Annealing basiertes, stochastisches Minimierungsverfahren zur Verfügung. Folgende Minimierungsalgorithmen wurden implementiert:

- CFSQP Gradientenabstiegsverfahren [62]

- Fletcher-Reeves Konjugationsgradienten Algorithmus (GSL)
- Polak-Ribi  re Konjugationsgradienten Algorithmus (GSL)
- Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) Vektor Algorithmus (GSL)
- Steepest-Descent Gradientenabstiegsverfahren (GSL)
- GSL Simulated Annealing (GSL)
- Simulated Annealing Algorithmus von M. Hartmann [45, 46]

Ein Vergleich der verschiedenen Gradientenabstiegsalgorithmen ist in Abbildung 2.2 am Beispiel eines Prostata-IMRT Plans dargestellt.

### 2.2.6 Direkte Monte Carlo Optimierung

Bis zur Einführung einer direkten Aperturoptimierung (DAO) mit IK Dosisalgorithmus (DMCO) handelte es sich bei IKO um einen reinen Fluenzoptimierungsalgorithmus. Während im Falle der Protonenoptimierung und der Segmentgewichtsreoptimierung die Fluenzoptimierung genügte, war es im Falle der IMRT Fluenzoptimierung notwendig, die resultierende Energiefluenz in irregulär geformte, sich überlappende Einzelfeld-Segmente zu zerlegen. Dieser zusätzliche Schritt bedeutete nicht nur zusätzliche Arbeitsschritte und eine Verschlechterung der Planqualität, sondern reduzierte auch die Auswahl der verfügbaren Linearbeschleuniger. Der Multileafkollimator des 2006 am Uniklinikum Regensburg installierten Synergy<sup>Å</sup> Linearbeschleunigers der Firma Elekta konnte in ImFAST<sup>Å</sup> nicht abgebildet werden.

Eine Lösungsmöglichkeit zeigten Shepard *et al.* [102] auf. Anstatt erst eine Fluenz je Feld zu bestimmen und diese anschließend in Segmente zu transformieren, bestimmt

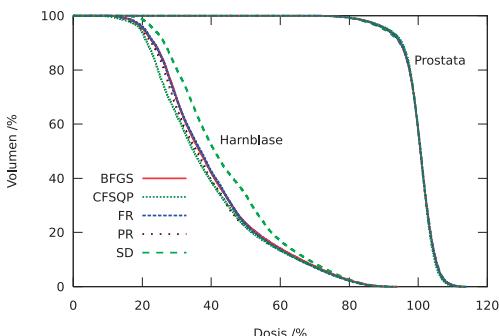


Abbildung 2.2: Vergleich der verschiedenen Gradientenabstiegsverfahren am Beispiel eines Prostata-IMRT Plans. FR = Fletcher-Reeves; PR = Polak-Ribi  re; SD = Steepest-Descent.

te er die Dosis direkt in Abhängigkeit der Segmentformen. Ausgehend von einer zufällig bestimmten Segmentform wurden in jedem Iterationsschritt die Positionen der einzelnen Lamellen (Leafs) sowie die Monitoreinheiten des Segments wiederum per Zufallszahl variiert.

Es stellte sich heraus, dass der IK Dosisalgorithmus prädestiniert für direkte Aperturoptimierung ist. Wenn man die Positionen der einzelnen Leafs derart rastert, dass ein Bixel der Fluenzmatrix geöffnet oder verdeckt wird, muss man zur Dosismatrix nur die gewichteten Beiträge dieses Bixels addieren bzw. von ihr abziehen. Somit wird die Dosisberechnung deutlich beschleunigt.

Anhand der resultierenden Dosisverteilung und der Zielfunktion wird die Qualität der aktuellen Segmentkonfiguration bestimmt. Eine im Vergleich zur vorherigen Konfiguration verbesserte Konfiguration wird jederzeit übernommen. Bei einer Verschlechterung des Zielfunktionswertes wird die Konfiguration nur mit einer kontinuierlich abnehmenden Wahrscheinlichkeit angenommen. Dieses, an das langsame Abkühlen von Flüssigkeiten erinnernde Verfahren, wird als Simulated Annealing bezeichnet.

### 2.2.7 Segmentierung und Reoptimierung

Unter Segmentierung bezeichnen wir die Transformation von Energienfluenzen in eine Folge unmodulierter, offener Aperturen [106]. Im Allgemeinen unterscheidet sich die durch Überlagerung der Segmente entstehende Fluenz von der optimierten Fluenz. Selbst wenn die Fluenzen identisch sind, unterscheidet sich die Dosisverteilung aufgrund von Streu- und Transmissionssstrahlung, die bei der Berechnung der Inversen Kernel nicht berücksichtigt werden können. Der dadurch entstehende Fehler ist jedoch in der Größenordnung weniger Prozent [18, 45]. Eine Reoptimierung der Segmentgewichte kann diesen Effekt zum großen Teil kompensieren [97]

Bei der Reoptimierung der Segmentgewichte wird analog zur IMRT Planung mit XVMC eine Inverse Kernel Datei erzeugt, die in diesem Fall die Dosisdeposition der einzelnen Segmente zu einem Volumenelement enthält. Die Dosis kann dann in Analogie zu Formel 2.24 berechnet werden, wobei  $w_j$  das Segmentgewicht in Einheiten von Monitor Units von Segment  $j$  bedeutet. Aufgrund dieser Analogie können die ursprünglichen Optimierungsparameter unverändert übernommen werden. Die optimierte Fluenz ist ein Segmentgewichtsvektor der in den bestehenden IMRT-Plan ein-

gefügt wird. Dieser reoptimierte Plan kann dann per DICOM-Datei an ein beliebiges Planungssystem übertragen werden.

### 2.2.8 Protonenplanung

Die Bestrahlungsplanung für die intensitätsmodulierte Protonentherapie beginnt mit der Wahl der optimalen Einstrahlrichtungen. Im Vergleich zu Photonen reagiert die Reichweite der Protonen sehr empfindlich auf Heterogenitäten. Aus diesem Grund werden Einstrahlrichtungen bevorzugt, die sowohl in longitudinaler Richtung, als auch in transversaler Richtung eine geringe Varianz des Gewebes aufweisen. Weitere Kriterien sind die Maximierung der Pfadlänge innerhalb des Zielvolumens in Strahlrichtung und gleichzeitig die Minimierung der Pfadlänge im gesunden Gewebe. Die Bestimmung der wasseräquivalenten Wegstrecke geschieht durch eine Dichteskalierung der Wegstrecken im nicht wasseräquivalenten Gewebe. Des Weiteren reduziert ein Term die Überlappung der einzelnen Beams.

An die Optimierung der Einstrahlrichtungen schliesst sich die als Spotplanung bezeichnete Verteilung der Protonenspots an. Zu diesem Zweck werden die Energien und Auslenkungen vom Zentralstrahl derart berechnet, dass sich eine homogene Verteilung der Bragg-Peak-Positionen ergibt. Die Berechnung der Energie basiert zur Zeit auf einer Dichteskalierung und soll in Kürze durch eine, auf VMCpro basierende Reichweitenskalierung ersetzt werden. Die Anordnung der Bragg-Peaks kann anhand verschiedener Gitterstrukturen erfolgen, wobei sich herausgestellt hat, dass vom kubischen Gitter abweichende Gitterstrukturen wie hexagonale, trikline, kubisch-flächenzentrierte und kubisch-raum-zentrierte Gitter keine Vorteile bieten. Auch die Vorteile einer äquienergetischen Anordnung der Protonenspots liegen eher in der technischen Realisierung als in der Verbesserung der Dosisverteilung. Aus diesen Gründen wurden in dieser Arbeit alle Protonenpläne mit einer kubischen Anordnung der Bragg-Peaks geplant. Die Abstände der Gitterpunkte lagen im Bereich einer halben Voxelgröße der Dosismatrix.

Mit Hilfe des resultierenden Protonenplans wurden in einer Monte Carlo Simulation mit dem Monte Carlo Code VMCpro [30] die Dosisanteile der einzelnen Protonenspots zu den Dosen in den einzelnen Volumenelementen des Patienten bzw. des Phantoms berechnet und in einer Kerneldatei gespeichert. Die Dosis in einem Voxel kann dann wieder mit Formel 2.24 bestimmt werden. Wie bereits bei der IMRT-Planung, kom-

biniert man so die Präzision einer Monte Carlo Dosisberechnung mit einer hohen Rechengeschwindigkeit. Die Optimierung erfolgt analog zur Optimierung mit einer Photonenkernel-Datei. Die zu optimierenden Parameter sind die Strahlzeiten oder Gewichte der einzelnen Protonenspots. Da die Optimierung unabhängig vom Dosisberechnungsalgorithmus ist, stehen alle physikalischen und biologischen Zielfunktionen sowie alle implementierten Optimierungsalgorithmen zur Verfügung.

## 2.3 Verifikation des Strahlerkopfmodells VEFM

Eines der wesentlichen Kriterien für die Qualität eines Bestrahlungsplanungssystems ist die Modellierung des Strahlerkopfes. Sowohl die Internationale Atomenergiebehörde (IAEA), die Europäische Vereinigung der Strahlentherapeuten (ESTRO), als auch die Amerikanische Vereinigung der Medizinphysiker (AAPM) haben umfangreiche Akzeptanzkriterien für ein Bestrahlungsplanungssystem in der klinischen Routine aufgestellt [34, 72, 121, 123].

Da für verschiedene Bereiche des Strahls unterschiedliche Akzeptanzkriterien gelten, wird der Strahl in vier Regionen unterteilt: Aufbau- bzw. Halbschattenbereich, Zentralstrahlbereich, Hochdosisbereich innerhalb des Feldes und Niedrigdosisbereich außerhalb des Feldes. In Tabelle 2.2 und Abbildung 2.3 sind die an das Strahlerkopfmodell VEFM [29] gestellten Kriterien beschrieben.

Die Monte Carlo Rechnungen wurden mit einer statistischen Varianz von 0.5% gerechnet. Als Messdaten wurden die Daten für die Kommissionierung des Bestrahlungsplanungssystems TMS® (Helax, Schweden) bzw. Oncentra® Masterplan (Theranostic, Solingen) verwendet. Für die Verifikation von VEFM wurden Tiefendosiskurven und Querprofile für die Feldgrößen  $5 \times 5 \text{ cm}^2$ ,  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ ,  $15 \times 15 \text{ cm}^2$ , und  $20 \times 20 \text{ cm}^2$  in einem kubischen Wasserphantom mit 50cm Kantenlänge berechnet und mit Messdaten verglichen. Bis auf die Absolutdosis-Tiefendosiskurve (TDK) wurden alle Messungen bzw. Rechnungen bei einem Fokus-Oberflächenabstand von 90cm durchgeführt. Zur Bestimmung der Differenzwerte wurden die Kurven der Monte Carlo Rechnungen

Bereich	Toleranz
$\delta_1$ Dosis im Aufbaubereich der Zentralstrahl-TDK bzw. Halbschattenbereich bei Querprofilen	$\leq 10\%$
$\delta_2$ Dosis im Zentralstrahl, niedriger Dosisgradient	$\leq 2\%$
$\delta_3$ Dosis im Hochdosisbereich außerhalb des Zentralstrahls	$\leq 3\%$
$\delta_4$ Dosis außerhalb des Feldes	$\leq 3\%$

Tabelle 2.2: Akzeptanzkriterien bei Tiefendosiskurven und Querprofilen für die vier verschiedenen Bereiche (siehe auch Abbildung 2.3). Nach [72].

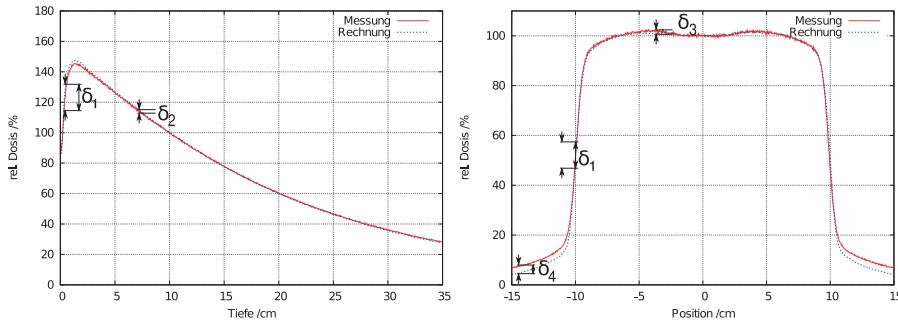


Abbildung 2.3: Einteilung des Strahlungsfeldes in vier Bereiche mit unterschiedlichen Akzeptanzkriterien (siehe auch 2.2. Nach [123]).

mit einem Spline-Algorithmus auf der Basis eines Polynoms dritten Grades interpoliert.

Zusätzlich zu den Profilen wurde die Absolutdosis anhand der Outputfaktoren und einer Tiefendosiskurve evaluiert. Der Outputfaktor einer bestimmten Feldgröße ist die Dosis im Zentralstrahl in 10cm Tiefe eines Wasserphantoms bei einem Fokus-Oberflächenabstand von 90cm. Die Outputfaktoren werden typischerweise auf den Outputfaktor der Feldgröße  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  normiert.

## 2.4 IMRT-Verifikation mit XVMC

Eine Bestrahlungsplanung im Sinne von Dosepainting by Numbers stellt hohe Ansprüche an die Qualitätssicherung. Während bei der konventionellen IMRT-Planung eine homogene Dosisverteilung im Zielvolumen angestrebt wird und somit kleine Verschiebungen nur geringe Auswirkungen haben, wird bei DPBN eine heterogene Dosisverteilung angestrebt und Abweichungen haben somit eine größere Bedeutung. Ein extremes Beispiel wäre eine Verschiebung der heterogenen Dosisverteilung derart, dass die eskalierende Dosis im strahlensensitiven Bereich deponiert wird, während die reduzierte Dosis im strahlenresistenten Bereich deponiert wird. Aufgrund der dreidimensionalen Heterogenität der Dosisverteilung ist auch eine zweidimensionale Verifikation der Dosis nicht mehr ausreichend und sollte in Zukunft durch Monte Carlo Simulationen oder dreidimensionale Fricke-Gel Dosimetrie ersetzt werden.

Kommerzielle, zertifizierte Bestrahlungsplanungssysteme enthalten zugunsten kurzer Rechenzeiten im Allgemeinen keine Monte Carlo Dosisalgorithmen sondern Pencil-beam-Dosisalgorithmen, die insbesondere im heterogenen Gewebe ungenau sind. Aufgrund der hohen Ansprüche an die IMRT und der damit verbundenen hohen Komplexität von IMRT-Bestrahlungsplänen ist daher eine patientenindividuelle dosimetrische Verifikation notwendig. Neben der Messung der Dosis im homogenen Phantom mit Hilfe von Messsonden oder von radiographischen Filmen [20], hat sich die Verifikation mit einem unabhängigen Bestrahlungsplanungssystem bewährt.

Bei der Verifikation im Phantom wird der Bestrahlungsplan auf die CT des Phantoms übertragen und die Dosisverteilung berechnet. Anschließend wird das Phantom mit radiographischen Filmen oder Messsonden bestückt und bestrahlt. Für den Vergleich zwischen Rechnung und Filmdosis werden die Filme mit einem Microtek Scanmaker 9800XL Flachbettscanner (mit Durchlichteinheit Microtek TMA 1600) digitalisiert und alle Daten in die Evaluationssoftware PTW Verisoft® geladen.

Bei der Verifikation mit dem unabhängigen Dosisalgorithmus XVMC werden der Bestrahlungsplan und die CT-Daten per DICOM-Datensatz exportiert und in ein XVMC-kompatibles Format konvertiert. Die dreidimensionale Dosisverteilung wird mit XVMC berechnet und mit der zu verifizierenden Dosisverteilung verglichen. Im Gegensatz zur Verifikation mit Filmen kann die Dosis im vollständigen Patientenvolumen verglichen werden, statt nur in ausgewählten Schichten in einem Ersatzphantom. Damit ist es möglich, Dosisabweichungen organbezogen zu beurteilen und statistisch in Form von Dosis-Volumen-Histogrammen oder Dosisdifferenzhistogrammen auszuwerten. Weitere Vorteile dieser Methode sind der geringere Personal- und Materialaufwand. Zudem wird keine Zeit am Bestrahlungsgerät mehr benötigt.

## 2.5 Modulationsübertragungsfunktion

Die Modulationsübertragungsfunktion (MÜF) ist ein Begriff aus der Bildgebung. Sie ist dort ein Maß für die Abbildungsqualität eines Systems bei kleinen Strukturen. Übertragen auf die Anforderungen an ein Bestrahlungsplanungssystem für Dosepainting bedeutet dies, wie gut eine vorgegebene periodische Dosisvorgabe realisiert werden kann [91]. In einem Wasserphantom wurde ein dreidimensionales Gitter als peri-

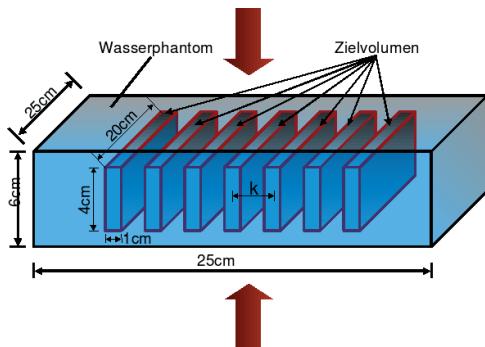


Abbildung 2.4: Schematische Darstellung der im Wasserphantom definierten Zielvolumina zur Bestimmung der MÜF. Der Abstand  $k$  variierte von 1.25cm bis 6.0cm. Die Dosisvorgabe war ein Gray in den Zielvolumina und null Gray im restlichen Phantom. Die entgegengesetzten Einstrahlrichtungen sind durch Pfeile gekennzeichnet.

odisches Zielvolumen definiert (Abbildung 2.4). Die Periodizität bzw. Gitterkonstante  $k$  variierte von 1.25cm bis 6.0cm. Die unmittelbare Umgebung wurde als Risikovolumen definiert. Für die Optimierung wurde eine Dosis von einem Gray in den Volumina des Zielvolumens und null Gray im Risikovolumen vorgegeben. Die Zielfunktion entsprach der aus Gleichung 2.25 und wurde mit dem Gradientenverfahren CFSQP minimiert.

Zur Bestimmung der Zielfunktion wurde für jeden Gitterabstand  $k$  ein gemitteltes Profil berechnet und mit einer Summe von Gaußfunktionen gefittet:

$$f(x) = a \left( \sum e^{\frac{-(x-x_i)^2}{b}} \right) + c. \quad (2.31)$$

Dabei sind  $x_i$  die bekannten Positionen der Maxima und  $a$ ,  $b$  und  $c$  Fitparameter. In Abbildung 3.14a ist das Prinzip an einem Beispiel gezeigt. Die MÜF für den Gitterabstand  $k$  ist definiert als die Differenz zwischen den lokalen Maxima und Minima der gefitteten Funktion.

## 2.6 $^{18}\text{F-FET PET}$ basierte Bestrahlungsplanung

Aufgrund der spezifischen Anreicherung von Fluoroethyltyrosin beim Glioblastom wurde eine  $^{18}\text{F-FET PET}$ -Studie zur biologischen Bildgebung verwendet, um eine voxelweise Dosisvorgabe abzuleiten. Die PET wurde mit einem Biograph<sup>®</sup> 16 PET-CT Scanner der Firma Siemens erstellt und per DICOM Datensatz in das Bestrahlungsplanungssystem Oncentra<sup>®</sup> Masterplan (OM) Version 1.5 (Theranostic, Solingen) importiert. Um Fehler während der Registrierung von PET und Planungs-CT zu mi-

nimieren, befand sich der Patient während der PET in Bestrahlungslagerungsposition. Zusätzlich wurde eine individuell angefertigte Kopfmaske (BrainLAB, Feldkirchen) zur Fixierung verwendet. Die PET-Studie und die separat erstellte Planungs-CT-Studie wurden in OM mit einem Mutual Information Algorithmus registriert [80, 130]. Nachdem Zielvolumina und Risikoorgane von einem Arzt eingezeichnet worden waren, wurde ein initialer Bestrahlungsplan (ohne Optimierung bzw. Fluenzmodulation) mit fünf bis sieben koplanaren, rechteckigen Feldern erstellt. PET, CT, Ziel- und Risikostrukturen sowie der initiale Bestrahlungsplan wurden dann in IKO importiert.

### 2.6.1 Lineares SUV-Dosisvorgabe Modell

Da zur Zeit keine experimentellen Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen der Anreicherung von <sup>18</sup>F-FET beim Glioblastom und einer zur Tumorkontrolle notwendigen Dosis vorliegen, wurde ein an klinische Erfahrungswerte angepasster, linearer Modellansatz gemacht. Um Über- bzw. Unterdosierung innerhalb des Zielvolumens aufgrund von Artefakten der PET zu vermeiden, wurde die Dosis für Volumenelemente mit einem SUV größer 5 bzw. kleiner SUV 3 konstant auf eine maximale bzw. minimale Dosis vorgegeben. Die Wahl dieser Werte beruhte auf einer kritischen Analyse der Verteilung der PET-Werte innerhalb des Zielvolumens. In Abbildung 2.5 ist ein SUV-Profil durch eine transversale <sup>18</sup>F-FET PET Schicht bei einem Glioblastom abgebildet. Man erkennt deutlich den Anstieg der Traceranreicherung innerhalb des Zielvolumens auf Werte zwischen SUV 3 und SUV 5. Die Größenordnung dieser Werte wurde auch von Weber *et al.* [129] als tumorspezifische Anreicherung definiert. Aufgrund der hohen Selektivität der <sup>18</sup>F-FET-PET zeichnete sich die Anreicherung des Tumors deutlich von der geringen Anreicherung des Normalgewebes ab. Für alle Volumenelemente innerhalb des Planungszielvolumens wurde die Dosis anhand folgender Formel bestimmt:

$$D_i^{\text{pre}} = \begin{cases} D_{\min} & : \text{SUV}_i < \text{SUV}_{\min} \\ D_{\min} + \frac{D_{\max} - D_{\min}}{\text{SUV}_{\max} - \text{SUV}_{\min}} \cdot (\text{SUV}_i - \text{SUV}_{\min}) & : \text{SUV}_{\min} \leq \text{SUV}_i \leq \text{SUV}_{\max} \\ D_{\max} & : \text{SUV}_i > \text{SUV}_{\max} \end{cases} \quad (2.32)$$

Die Grenzwerte  $\text{SUV}_{\min}$  und  $\text{SUV}_{\max}$  respektive  $D_{\min}$  und  $D_{\max}$  sollen durch Artefakte der PET-Bildgebung hervorgerufene Dosisüberhöhungen bzw. Unterdosierungen innerhalb des Zielvolumens verhindern. Der Zusammenhang ist in Abbildung 2.6

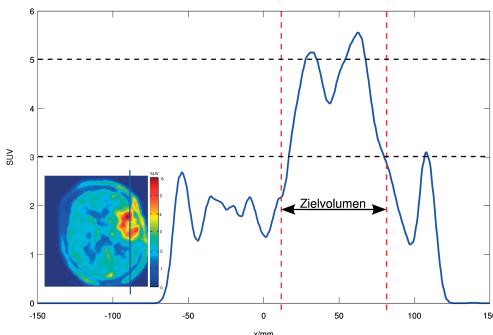


Abbildung 2.5: SUV-Profil durch das Zielvolumen einer  $^{18}\text{F}$ -FET PET eines Patienten mit Glioblastoma multiforme (Patient 2). Man erkennt deutlich den Anstieg der Anreicherung auf Werte zwischen  $\text{SUV} = 3$  und  $\text{SUV} = 5$ . Anhand eines derartigen Profils wurden die oberen und unteren SUV-Grenzwerte für das lineare Modell festgelegt.

grafisch dargestellt. Als minimale Dosis wurden 1.8Gy und als obere Dosisschranke 2.68Gy pro Fraktion gewählt. Diese Werte wurden als biologisch äquivalente Dosis von einer fraktionierten Boost Therapie abgeleitet, wie sie von Baumert *et al.* [12] vorschlagen wurde. Die verordnete Dosis außerhalb des Zielvolumens wurde auf null gesetzt. Sobald fundierte strahlenbiologische Kenntnisse über den Zusammenhang von Dosis und Tracerakkumulation vorliegen, kann das lineare Modell problemlos angepasst werden.

## 2.6.2 Optimierung

Die für die Dosisberechnung während der Optimierung notwendigen inversen Kernel wurden im Fall der Photonenplanung mit einer Varianz von 5% und einer Auflösung der Fluenzmatrix von einem Quadratzentimeter in der Isozentrumsebene berechnet. Da es sich in allen Fällen um retrospektive Planungsstudien handelte, ist diese Ge-

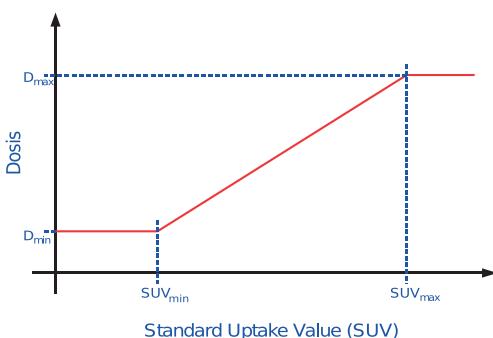


Abbildung 2.6: Grafische Darstellung der linearen Abbildung des SUV auf die Dosisvorgabe. Die Grenzwerte  $\text{SUV}_{\min}$  und  $\text{SUV}_{\max}$ , respektive  $D_{\min}$  und  $D_{\max}$  sollen lokale Dosisüberhöhungen bzw. Unterdosierungen innerhalb des Zielvolumens verhindern.

nauigkeit ausreichend. Im Falle einer realen Bestrahlungsplanung müsste mit einer Varianz von 1-2% gerechnet werden. Dies würde jedoch zu längeren Rechenzeiten führen.

Da die Protonen nahezu ihre gesamte Energie im Gewebe abgeben, kann mit vergleichbarem Rechenaufwand mit Protonen eine Varianz von 0.5% erreicht werden. Der Durchmesser der gaußförmigen Dosisverteilung des Protonenstrahlquerschnitts am Strahlerkopfaustritt wurde mit einer Standardabweichung von 5mm definiert. In der zur Strahlachse senkrechten Ebene hatten zwei Spots einen Abstand von 5mm. Mit Hilfe des Spotplanungsprogramms wurde die Energie der einzelnen Protonenstrahlen so gewählt, dass in Strahlrichtung ebenfalls ein Abstand von 5mm erreicht wurde. Die Spots wurden aus allen Einstrahlrichtungen bestrahlt. Die Anzahl der Protonenstrahlen variierte zwischen 16000 und 55000. Als Zielfunktion diente wieder die Gleichung 2.25, welche mit dem GSL Gradientenalgorithmus „Steepest Descent“ minimiert wurde.

### 2.6.3 Evaluation

Die in der Strahlentherapie übliche Reduktion der dreidimensionalen Dosisverteilung auf ein integrales Dosis-Volumen-Histogramm ist für die Evaluation einer DPBN-Bestrahlungsplanung nur bedingt geeignet. Während bei der Planung einer homogenen Dosis im Zielvolumen die Ortsinformation naturgemäß eine untergeordnete Rolle spielt, kann sie bei der Planung einer heterogenen Dosisverteilung nicht vernachlässigt werden. Zur Beurteilung der Dosis in den Risikoorganen kann das DVH jedoch weiterhin verwendet werden.

Für die Evaluation des Bestrahlungsplans bietet sich der voxelweise Vergleich zwischen Dosisvorgabe und optimierter Dosisverteilung innerhalb des Zielvolumens an. Neben der Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung werden die Werte in einem Differenzdosishistogramm grafisch dargestellt. Je kleiner die Standardabweichung ist, respektive je schmäler die Verteilung der Differenzdosis ist, umso besser wurde die vorgegebene Dosis realisiert.

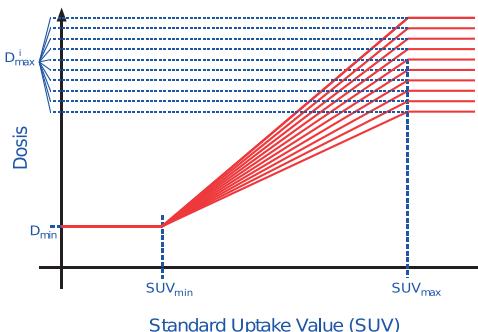


Abbildung 2.7: Grafische Darstellung der Eskalation der maximalen Dosis  $D_{\max}$ .  $D_{\max}$  wurde von 2.5Gy/Fraktion bis 3.4Gy/Fraktion eskaliert. Die minimale Dosis  $D_{\min}$  war 1.8Gy/Fraktion. Die SUV-Grenzen waren  $SUV_{\min} = 3$  und  $SUV_{\max} = 5$ .

## 2.6.4 Dosisescalationsstudie

Der Vorteil einer höheren Tumorkontrolle durch eine Dosisescalation wird im Allgemeinen durch eine erhöhte Belastung der angrenzenden Risikoorgane beschränkt. Um das Potential einer Dosisescalation auf Volumina mit erhöhter  $^{18}\text{F}$ -FET Anreicherung zu untersuchen, wurde eine vergleichende Planungsstudie mit Protonen und Photonen durchgeführt. Basierend auf dem in Gleichung 2.32 dargestellten Modell wurde die maximale Dosis in Schritten von 0.1Gy von 2.5Gy bis 3.4Gy angehoben. Diese Studie sollte die grundlegende Möglichkeit einer Dosisescalation mit DPBN zeigen, weshalb nur bis zu einer maximalen Dosis von 3.4Gy pro Fraktion eskaliert wurde. In einer weiteren Studie könnte gezeigt werden, ab welcher Dosisescalation sich die zusätzliche Dosisbelastung im Risikoorgan bemerkbar macht.

In dieser Studie stand die Dosis auf die Risikoorgane im Vordergrund. Da die eigentlichen Risikoorgane (Hypophyse, Hirnstamm und Chiasma) zu weit vom Zielvolumen entfernt waren, um nennenswert belastet zu werden, wurde ersatzweise die Dosis auf das Normalgewebe innerhalb eines etwa 2cm dicken Saums um das Zielvolumen betrachtet. Ausgewertet wurden die Werte  $D_5$  und  $D_{50}$ , welche die Dosiswerte darstellen, die von 5% bzw. 50% des Volumens überschritten werden.

## 2.7 Optimierung der TCP

### 2.7.1 Yang & Xing Modell

Y. Yang und L. Xing haben 2005 ein Modell für die biologisch konformale Strahlentherapie mittels einer Dosisescalation auf der Grundlage einer räumlichen Verteilung strahlenbiologischer Eigenschaften veröffentlicht [134]. Dabei nahmen sie an, dass strahlenbiologische Eigenschaften, die von einer Strahlentherapie beeinflusst werden, phänomenologisch durch folgende drei Parameter charakterisiert werden:

- klonogene Zelldichte  $\rho$
- Strahlensensitivität  $\alpha$
- Zellteilungsrate (Proliferation)  $\gamma$

Diese Parameter werden als räumlich heterogen im diskretisierten Zielvolumen verteilt betrachtet. Eine zeitliche Abhängigkeit der Parameter während einer fraktionsierten Therapie wird nicht berücksichtigt.

Entsprechend dem Linearquadratischen Modell (Glg. 2.1) ist die Zahl überlebender klonogener Zelle nach einer Bestrahlung mit der Dosis durch

$$S_i = \rho_i V_i e^{(-\alpha'_i D_i + \gamma_i \Delta T)} \quad (2.33)$$

mit  $\alpha'_i = \alpha_i [1 + d_i / (\alpha_i / \beta_i)]$  gegeben.  $\alpha_i$  und  $\beta_i$  sind die Parameter des LQ-Modells in einem Volumenelement  $i$ .  $D_i$  ist die Gesamtdosis im Voxel  $i$  und  $d_i$  die entsprechende Fraktionsdosis. Die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) innerhalb eines Volumenelements kann dann folgendermaßen berechnet werden:

$$\text{TCP}_i = e^{-\rho_i V_i e^{(-\alpha'_i D_i + \gamma_i \Delta T)}}. \quad (2.34)$$

Die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit bezogen auf den gesamten Tumor ist das Produkt über alle  $\text{TCP}_i$  innerhalb des Tumors:

$$\text{TCP} = \prod_i \text{TCP}_i. \quad (2.35)$$

Ziel einer TCP-basierten Bestrahlungsplanung ist es eine Dosisverteilung zu finden, die die TCP maximiert ( $TCP_{\max} = 1$ ). Aufgrund der limitierten Toleranz des gesunden Gewebes gegenüber Strahlung, kann die Dosis innerhalb des Tumors nicht beliebig hoch sein. Als Einschränkung wird die integrale Dosis innerhalb des Tumors konstant gesetzt:

$$\sum_i m_i D_i = E_t, \quad (2.36)$$

wobei  $m_i$  die Masse im Voxel  $i$  und  $E_t$  die integrale Dosis ist.

Unter der obigen Formulierung wird die Aufgabenstellung zu einer Maximierung von TCP unter der Nebenbedingung in Gleichung 2.36. Y. Yang und L. Xing lösen das Problem mit Hilfe von Lagrange Multiplikatoren. Dazu machen sie folgenden Ansatz:

$$L(TCP_1, \dots, TCP_i, \dots) = \prod_i TCP_i + \lambda \left( \sum_i m_i D_i - E_t \right) \quad (2.37)$$

mit den Lagrange Multiplikatoren  $\lambda$ . Die Lösung erhält man durch Lösen der Gleichungen

$$\frac{\partial L}{\partial TCP_i} = 0. \quad (2.38)$$

Durch Einsetzen von Glg. 2.37 in Glg. 2.38 erhält man :

$$\lambda TCP_i \frac{\partial (m_i D_i)}{\partial TCP_i} = \lambda TCP_{\text{ref}} \frac{\partial (m_{\text{ref}} D_{\text{ref}})}{\partial TCP_{\text{ref}}} = -TCP \quad \text{mit } \lambda \neq 0. \quad (2.39)$$

Setzt man die Masse für alle Voxel konstant, erhält man

$$TCP_i \frac{\partial D_i}{\partial TCP_i} = TCP_{\text{ref}} \frac{\partial D_{\text{ref}}}{\partial TCP_{\text{ref}}}. \quad (2.40)$$

Aus Gleichung 2.34 erhält man

$$D_i = \frac{-1}{\alpha'_i} \ln \left\{ -\gamma_i \Delta T + \ln \left[ \frac{-1}{\rho_i V_i} \ln TCP_i \right] \right\}. \quad (2.41)$$

Durch Ersetzen der Ausdrücke in Glg. 2.41 sowohl für  $D_i$  als auch für  $D_{\text{ref}}$  in Glg. 2.40 erhält man

$$\alpha'_i \ln (TCP_i) = \alpha'_{\text{ref}} \ln (TCP_{\text{ref}}). \quad (2.42)$$

Die Dosisvorgabe  $D_0^T(i)$  für ein Volumenelement  $i$  erhält man durch Einsetzen von  $TCP_i$  und  $TCP_{\text{ref}}$  aus Glg. 2.40 in Glg. 2.42:

$$D_0^T(i) = \frac{\alpha'_{\text{ref}}}{\alpha'_i} D_{\text{ref}} - \frac{1}{\alpha'_i} (\gamma_{\text{ref}} - \gamma_i) \Delta T - \frac{1}{\alpha'_i} \ln \left( \frac{\alpha'_{\text{ref}} \rho_{\text{ref}} V_{\text{ref}}}{\alpha'_i \rho_i V_i} \right). \quad (2.43)$$

Als weitere Vereinfachung kann man noch die Volumina für alle Voxel gleich setzen und erhält

$$D_0^T(i) = \frac{\alpha'_{\text{ref}}}{\alpha'_i} D_{\text{ref}} - \frac{1}{\alpha'_i} (\gamma_{\text{ref}} - \gamma_i) \Delta T - \frac{1}{\alpha'_i} \ln \left( \frac{\alpha'_{\text{ref}} \rho_{\text{ref}}}{\alpha'_i \rho_i} \right). \quad (2.44)$$

Dabei ist  $D_{\text{ref}}$  die Referenzdosis für die strahlenbiologischen Parameter  $\alpha_{\text{ref}}$ ,  $\rho_{\text{ref}}$  und  $\gamma_{\text{ref}}$ .  $D_{\text{ref}}$  sollte so gewählt werden, dass man eine klinisch relevante TCP für die Referenzparameter erhält. Die Dosis für einen kurativen Therapieansatz kann hier als Anhaltspunkt dienen. Die Fraktionsdosis  $d_i$  wird benötigt, um den Parameter  $\alpha'_i$  in Glg. 2.44 zu bestimmen. Auf der anderen Seite ist  $d_i$  unbekannt, bis  $D_0^T(i)$  bestimmt ist. Diese Problematik lässt sich durch einen iterativen Prozess lösen:

1.  $d_i$  wird initial zu  $d_i = D_{\text{ref}}/N_f$  mit der Fraktionszahl  $N_f$  gesetzt;
2.  $D_0^T(i)$  wird nach Glg. 2.44 berechnet;
3.  $d_i = D_0^T(i)$  wird aktualisiert;
4.  $D_0^T(i)$  wird mit dem neuen  $d_i$  berechnet.

Dabei stellte sich heraus, dass die Lösung innerhalb weniger Iterationen konvergierte.

## 2.7.2 Adaption des Modells auf $^{18}\text{F}$ -FET PET Bildgebung beim Glioblastom

Yang und Xing untersuchten ihr Modell, indem sie innerhalb einer Prostata mehreren Regionen unterschiedliche strahlenbiologische Parameter zuordneten. Da die Parameter innerhalb dieser Subvolumina konstant waren, führte dies zu einer Dosisvorgabe ähnlich einer simultan integrierten Boost Technik. Bei einer Optimierung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit im Sinne von Dosepainting stellt eine biologische Bildgebung die Grundlage zur Bestimmung der strahlenbiologischen Parameter dar. Dabei stellt sich das Problem, dass bisher keine biologische oder funktionelle Bildgebung bekannt ist, die auf strahlenbiologische Parameter abgebildet werden kann. Aus diesem Grund werden onkologische Erkenntnisse aus der Nuklearmedizin mit bekannten radiobiologischen Parametern zu einem hypothetischen Modellansatz kombiniert.

		Malignes Glioblastom	Grad 3 Glioblastom	Grad 4 Glioblastom
in vivo	$\alpha$	$0.06 \pm 0.05 \text{ Gy}^{-1}$	$0.11 \pm 0.1 \text{ Gy}^{-1}$	$0.04 \pm 0.06 \text{ Gy}^{-1}$
	$\alpha/\beta$	$10.0 \pm 15.1 \text{ Gy}$	$5.8 \pm 11.8 \text{ Gy}$	$5.6 \pm 9.4 \text{ Gy}$
in vitro	$\alpha$	—	$0.2 \pm 0.02 \text{ Gy}^{-1}$	$0.3 \pm 0.07 \text{ Gy}^{-1}$
	$\alpha/\beta$	—	$5.6 \pm 0.7 \text{ Gy}$	$6.7 \pm 2.2 \text{ Gy}$

Tabelle 2.3: Ergebnisse der Abschätzung der strahlenbiologischen Parameter  $\alpha$  und  $\alpha/\beta$  anhand klinischer Ergebnisse. Quelle: Qi et al. [87].

Neben Emami et al. [27] veröffentlichte Qi et al. [87] 2006 eine Abschätzung strahlenbiologischer Parameter beim Glioblastom anhand klinischer und *in vitro* Ergebnissen. In Tabelle 2.3 sind die von Qi et al. abgeschätzten Werte für  $\alpha$  und  $\alpha/\beta$  beschrieben.

In Abbildung 2.8 ist die Dosisvorgabe nach Formel 2.44 in Abhängigkeit der Parameter  $\alpha$ ,  $\alpha/\beta$ ,  $\rho/\rho_{\text{ref}}$  und der Zellverdopplungszeit dargestellt. Dabei wurde der entsprechende Parameter innerhalb der Fehlergrenzen aus Tabelle 2.3 variiert und die anderen Parameter konstant gehalten. Als Referenzdosis wurden 600Gy in 200 Fraktionen gewählt. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass die Dosiswerte nicht mit den Werten einer konventionellen Strahlentherapie verglichen werden dürfen, da letzterer im Falle des Glioblastoms ein palliativer Therapieansatz zugrunde liegt, während eine TCP-basierte Therapie einen kurativen Therapieansatz impliziert. In Abbildung 2.9a ist die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit als Funktion der Dosis eines 1cm<sup>3</sup> großen Glioblastoms aufgetragen. Aufgrund der hohen Strahlenresistenz des Glioblastoms ist eine hohe Strahlendosis notwendig, um eine Tumorkontrolle zu erreichen.

Da  $\rho/\rho_{\text{ref}}$  und die Zellverdopplungszeit im klinisch relevanten Bereich im Vergleich zu den Parametern  $\alpha$  und  $\alpha/\beta$  die Dosisvorgabe nur gering beeinflussen (siehe Abbildung 2.8), wurde in einem ersten Ansatz nur eine Abhängigkeit von  $\alpha$  und  $\alpha/\beta$  von SUV angenommen und Zellteilungsrate und klonogene Zelldichte als konstant betrachtet. In Anlehnung an die Werte von Qi et al. (Tabelle 2.3) wurden folgende hypothetische Abbildungen des SUV-Wertes auf  $\alpha$  bzw.  $\alpha/\beta$  definiert:

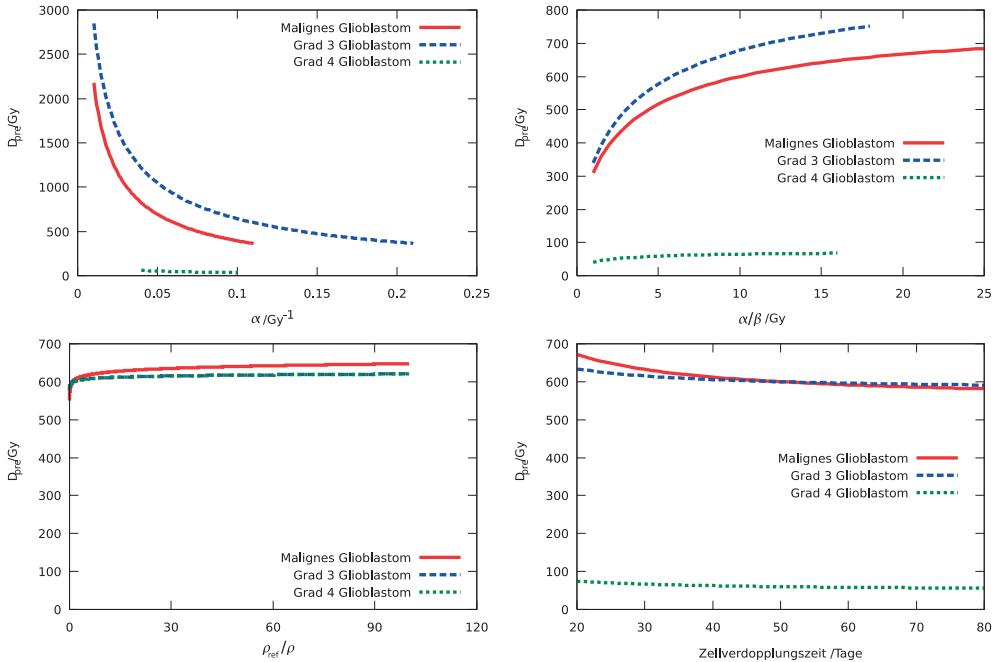


Abbildung 2.8: Abhängigkeit der Dosisvorgabe  $D_{\text{pre}}$  von den strahlenbiologischen Parametern  $\alpha$ ,  $\alpha/\beta$ ,  $\rho/\rho_{\text{ref}}$  und der Zellverdopplungszeit beim Glioblastom. Der entsprechende Parameter wurde innerhalb der Fehlerbalken der Werte von Qi et al. (Tabelle 2.3) variiert und die anderen Parameter wurden konstant gehalten. Die Referenzzdosis betrug 600Gy in 200 Fraktionen.

$$\alpha_i = \begin{cases} \alpha_{\max} & : \text{SUV}_i < \text{SUV}_{\min} \\ \alpha_{\max} - \frac{\alpha_{\max} - \alpha_{\min}}{\text{SUV}_{\max} - \text{SUV}_{\min}} \cdot (\text{SUV}_i - \text{SUV}_{\min}) & : \text{SUV}_{\min} \leq \text{SUV}_i \leq \text{SUV}_{\max} \\ \alpha_{\min} & : \text{SUV}_i > \text{SUV}_{\max} \end{cases} \quad (2.45)$$

$$\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_i = \begin{cases} \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{\min} & : \text{SUV}_i < \text{SUV}_{\min} \\ \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{\min} + \frac{(\alpha/\beta)_{\max} - (\alpha/\beta)_{\min}}{\text{SUV}_{\max} - \text{SUV}_{\min}} \cdot (\text{SUV}_i - \text{SUV}_{\min}) & : \text{SUV}_{\min} \leq \text{SUV}_i \leq \text{SUV}_{\max} \\ \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{\max} & : \text{SUV}_i > \text{SUV}_{\max} \end{cases} \quad (2.46)$$

In Abbildung 2.9b sind die Abbildungsvorschriften aus den Gleichungen 2.45 und 2.46 grafisch dargestellt. Durch Anwendung der Abbildungsvorschriften 2.45 und 2.46 auf die PET eines Patienten mit Glioblastom und Anwendung von Formel 2.44 erhält

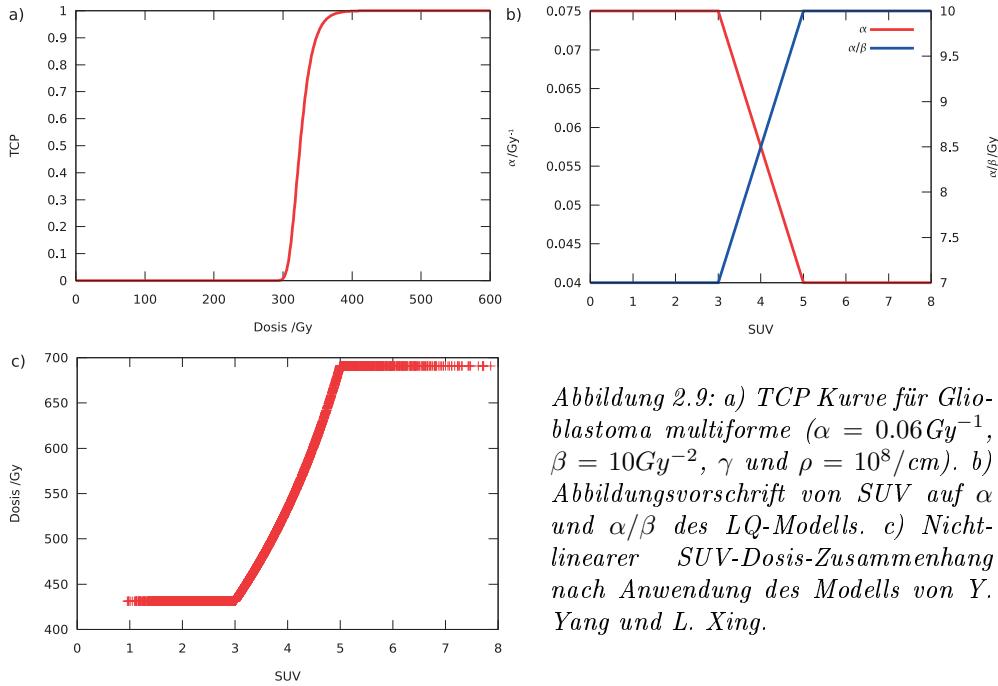


Abbildung 2.9: a) TCP Kurve für Glioblastoma multiforme ( $\alpha = 0.06 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $\beta = 10 \text{ Gy}^{-2}$ ,  $\gamma$  und  $\rho = 10^8 \text{ cm}^{-3}$ ). b) Abbildungsvorschrift von SUV auf  $\alpha$  und  $\alpha/\beta$  des LQ-Modells. c) Nichtlinearer SUV-Dosis-Zusammenhang nach Anwendung des Modells von Y. Yang und L. Xing.

man eine nichtlineare Dosisvorgabe in Abhängigkeit der Traceranreicherung (SUV), wie sie in Abbildung 2.9c dargestellt ist.

# Kapitel 3

## Ergebnisse

### 3.1 Verifikation des Strahlerkopfes VEFM

Die Qualität eines Monte Carlo Dosisalgorithmus hängt stark von der Modellierung des Strahlerkopfes ab. Beim Vergleich der Messdaten mit gerechneten Querprofilen und Tiefendosiskurven fiel auf, dass zwar die relativen Kurvenverläufe übereinstimmten, aber die absoluten Dosiswerte um einige 10% abwichen. Die Ursache lag in der Kalibration der Basisdatendatei. Nachdem die Kalibration der Basisdatendatei an die Kalibration der Linearbeschleuniger in Regensburg (1cGy/MU im Dosismaximum der Tiefendosiskurve der Feldgröße  $10 \times 10\text{cm}^2$  bei Fokus-Phantom-Abstand von 100cm) angepasst war, konnten die in Abbildungen 3.1 und 3.2 gezeigten Profile und Tiefendosiskurven verifiziert werden. In Abbildung 3.2 sind zudem exemplarisch die Differenzen zwischen den gemessenen und gerechneten Daten gezeigt. Da die Daten der übrigen Profile und Tiefendosiskurven von vergleichbarer Qualität sind, sind sie aus Platzgründen nicht abgebildet sondern in Tabelle 3.2 anhand der ESTRO Kriterien [72] zusammengefasst. Vorallem bei den Tiefendosiskurven zeigten sich im Aufbaubereich größere Abweichungen zwischen Messung und Rechnung. Diese können auf Messfehler zurückgeführt werden, da bei Messungen an der Wasseroberfläche ein Teil der Messsonde aus dem Wasser herausragt. Eine systematische Messortverschiebung kann ausgeschlossen werden, da in größeren Tiefen beide Kurven gut übereinstimmen.

In Abbildung 3.3 ist eine Absolutdosis-Tiefendosiskurve bei einem Fokus-Phan-

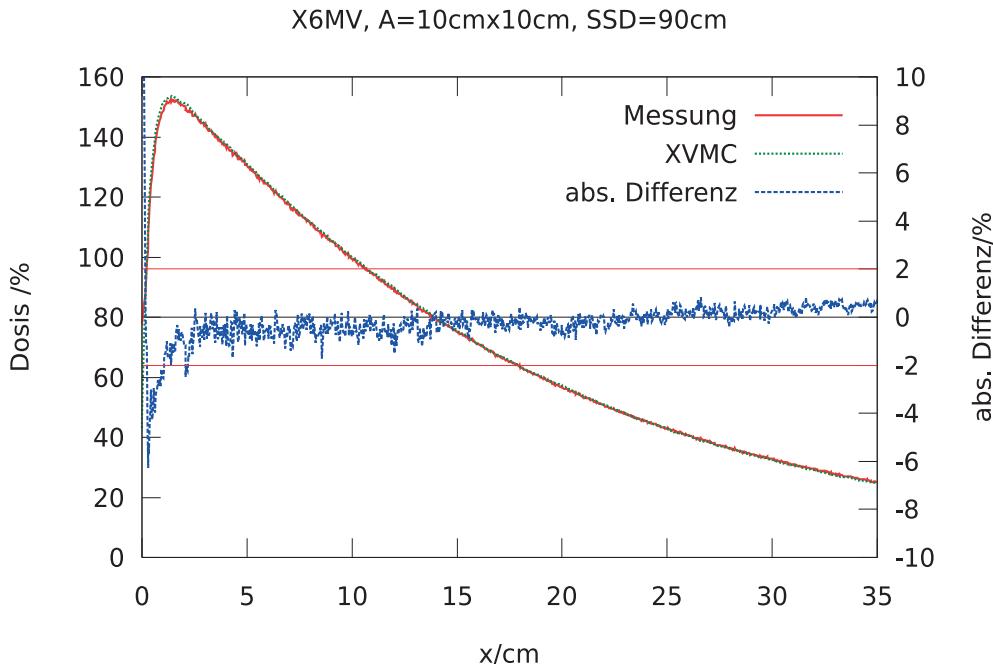


Abbildung 3.1: Exemplarische Darstellung der Verifikationsmethode der Strahlerkopfmodellierung mit VEFM für einen Primus® (Siemens) Linearbeschleuniger (Linac II) an einer Tiefendosiskurve von 6MV Photonenstrahlung bei der Feldgröße  $10 \times 10\text{cm}^2$ . Die XVMC-Daten wurden mit einer Varianz von 0.5% berechnet. Fokus-Phantom-Abstand war 90cm.

tom-Abstand von 100cm zu sehen. Auch hier zeigen sich im Aufbaubereich Abweichungen größer 20%. In dem für die IMRT-Planung relevanten Bereich sind die Abweichungen jedoch deutlich kleiner 2%. Die Dosis im Dosismaximum ist bei der Monte Carlo Rechnung 4cGy/100MU größer als die gemessene Dosis. Die Outputfaktoren sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst. Bis auf den Outputfaktor bei  $40 \times 40\text{cm}^2$  sind alle Outputfaktoren innerhalb einer Genauigkeit von 2%.

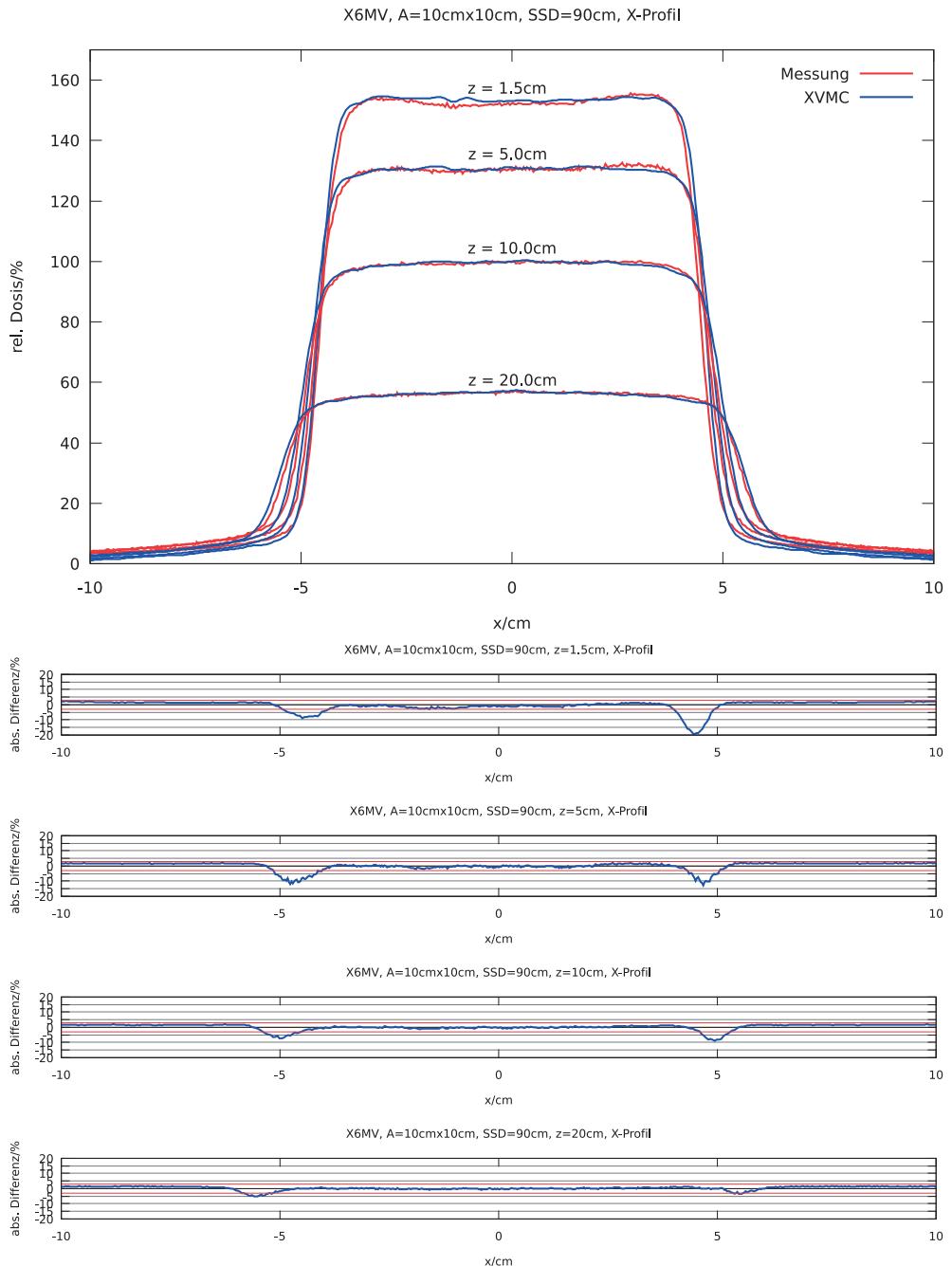


Abbildung 3.2: Exemplarische Darstellung der Querprofile und Querprofildifferenzen am Beispiel der Profile in X-Richtung der Feldgröße der  $10 \times 10\text{cm}^2$  bei Fokus-Phantomabstand 90cm. Da die Y-Profil von vergleichbarer Qualität sind, werden hier nur die X-Profile gezeigt.

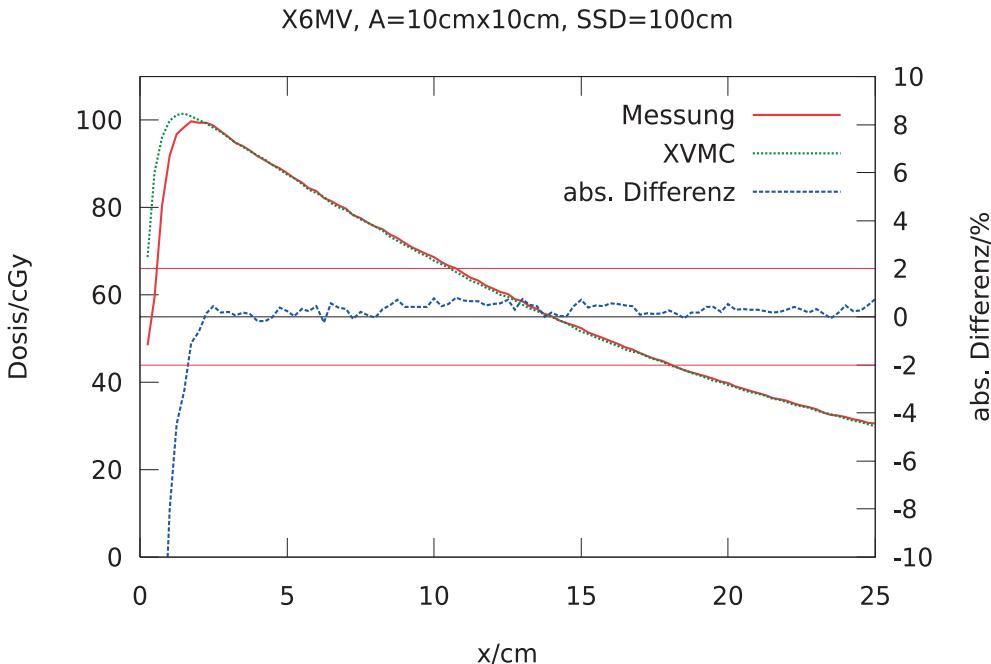


Abbildung 3.3: Vergleich von gemessener und berechneter Tiefendosiskurve bei 6MV nomineller Photonenenergie und einer Feldgröße von  $10 \times 10\text{cm}^2$  im Fokus-Phantom-Abstand 100cm. Eine systematische Messortverschiebung kann ausgeschlossen werden, da in größeren Tiefen beide Kurven gut übereinstimmen.

Feldgröße	XVMC/%	Messung/%	relative Abweichung /%
$5 \times 5\text{cm}^2$	89,87	89,00	0,98
$10 \times 10\text{cm}^2$	100,00	100,00	0,00
$15 \times 15\text{cm}^2$	106,01	106,60	-0,55
$20 \times 20\text{cm}^2$	109,51	110,80	-1,16
$40 \times 40\text{cm}^2$	115,53	118,20	-2,26

Tabelle 3.1: Vergleich der Outputfaktoren der XVMC-Rechnung mit den Messdaten bei verschiedenen Feldgrößen. Die Abweichung bei  $40 \times 40\text{cm}^2$  spielt bei der IMRT mit IKO keine Rolle, da derart große Feldgrößen nicht moduliert werden können.

Feldgröße	Bereich	TDK	X-Profil in				Y-Profil in			
			1.5cm	5cm	10cm	20cm	1.5cm	5cm	10cm	20cm
$5 \times 5\text{cm}^2$	$\delta_1$	—	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	$\delta_2$	✓	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
	$\delta_3$	⊗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	$\delta_4$	⊗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
$10 \times 10\text{cm}^2$	$\delta_1$	✓	— <sup>1)</sup>	— <sup>2)</sup>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	$\delta_2$	✓	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
	$\delta_3$	⊗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	$\delta_4$	⊗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
$15 \times 15\text{cm}^2$	$\delta_1$	—	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	$\delta_2$	✓	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
	$\delta_3$	⊗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	$\delta_4$	⊗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
$20x \times 20\text{cm}^2$	$\delta_1$	—	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	$\delta_2$	✓	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
	$\delta_3$	⊗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	$\delta_4$	⊗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Tabelle 3.2: Ergebnisse der VEFM-Verifikation. Der Fokus-Phantom-Abstand betrug 90cm. (✓: Kriterium in diesem Bereich erfüllt; —: Kriterium in diesem Bereich nicht erfüllt ( $|\Delta D| = |D_{\text{Messung}} - D_{\text{XVMC}}|$ ); ⊗: Kriterium bei dieser Kurve nicht relevant.)  
<sup>1)</sup> $\Delta D \leq 20\%$ ; <sup>2)</sup> $\Delta D \leq 13\%$ .

### 3.2 IMRT Verifikation mit XVMC

Um die Vorteile einer IMRT-Verifikation mit XVMC hervorzuheben wurde sie mit der Filmverifikation verglichen. Dazu wurde ein DPBN-Bestrahlungsplan bei einem Glioblastom auf ein homogenes, zylindrisches Plattenphantom übertragen [20] und die Dosisverteilungen sowohl mit dem OM Pencilbeam Algorithmus als auch mit XVMC berechnet (statistische Varianz 2%). Zusätzlich wurde das Phantom zusammen mit transversal eingelegten Kodak EDR2 Filmen bestrahlt. Der entwickelte Film wurde mit einem Microtek ScanMaker 9800XL (mit Durchlichtaufsatz Microtek TMA 1600) Flachbettscanner digitalisiert. Die Kalibration erfolgte mit einem zeitgleich erstellten und entwickelten Kalibrationsfilm aus der gleichen Verpackungseinheit. Alle drei Datensätze wurden in die Software PTW Verisoft® geladen und miteinander verglichen. In Abbildung 3.4 sind die zugehörigen Dosisverteilungen exemplarisch in einer transversalen Schicht zu sehen. Die Isozentrumskoordinaten von Film und Monte Carlo Dosisverteilung wurden gegen die Pencilbeam Dosis derart verschoben, dass eine maximale Übereinstimmung der Isodosenlinien erreicht wurde. Nach der Kalibration des Films mit dem Kalibrationsfilm musste die Filmdosis mit dem Faktor 1.11 skaliert werden. Mögliche Gründe sind die unterschiedlichen Winkel, mit denen Kalibrierfilm und Phantomfilm bestrahlt wurden. Während der Kalibrierfilm senkrecht zur Einstrahlrichtung bestrahlt wird, liegt der Phantomfilm aufgrund der Phantomgeometrie parallel zur Einstrahlrichtung. Dadurch kann es zu Einflüssen durch Luftspalte zwischen den Platten des Phantoms kommen. Da die Filmverifikation in erster Linie für die Auswertung der relativen Dosisverteilung herangezogen wird, ist dies nur von geringer Bedeutung. Die Absolutdosis kann zusätzliche mit Hilfe kleinvolumiger Messkammern im massiven Phantom gemessen werden.

In Abbildung 3.5 sind je ein horizontales (L-R, left-right) und ein vertikales (T-G, target-gun) Profil der drei Dosisverteilungen zu sehen. Die Dosis außerhalb des Phantoms röhrt daher, dass der Film aus dem Phantom herausragt. Die Abweichungen zwischen Monte Carlo- und Pencilbeamdosis im Randbereich des Phantoms sind auf leichte Unterschiede in den Auflösungen der Rechenmatrizen zurückzuführen. Die Unterschiede sind in diesem Fall jedoch so gering, dass systematische Fehler bei der Bestrahlungsplanung ausgeschlossen werden können. Zusätzlich sind in Abbildung 3.6 die Gammaplots zwischen Filmdosis und Pencilbeamdosis bzw. XVMC-Dosis und

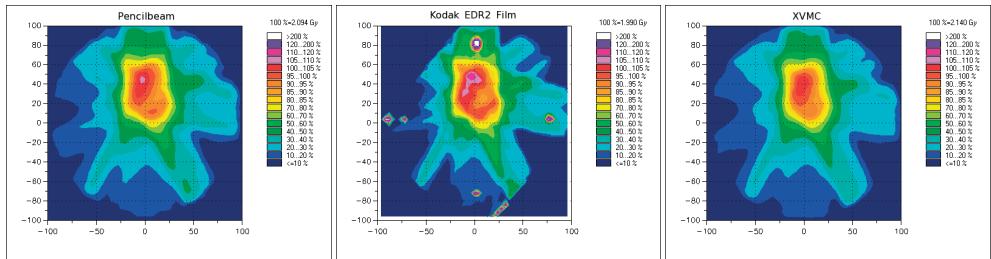


Abbildung 3.4: Dosisverteilungen in einer transversalen Schicht des homogenen, zylindrischen Plattenphantoms von OM Pencilbeam-Algorithmus, Kodak EDR2 Film-Verifikation und XVMC.

Pencilbeamdosis abgebildet. Der Gammaplot sucht in der unmittelbaren Umgebung (3mm Radius) jedes Punktes der Referenzdosisverteilung (Pencilbeamdosis) nach einem Dosiswert innerhalb eines festen Intervalls ( $\pm 3\%$ ) bei der zu vergleichenden Dosisverteilung (Filmdosis bzw. XVMC-Dosis). Ist der Test bestanden, wird der Punkt grün dargestellt. Andernfalls ist der Punkt rot. Somit ermöglicht der Gammaplot eine schnelle visuelle Beurteilung. Wie auch schon an den Profilen zu erkennen, ist die XVMC-Dosisverteilung näher an der Pencilbeamdosis als die Filmdosis. Vor allem im Hochdosisbereich und damit im Bereich des Zielvolumens ist der Gammaplot des XVMC/Pencilbeam-Vergleichs fast vollständig grün.

Während die Filmdosimetrie aus naheliegenden Gründen auf Phantombestrahlungen beschränkt ist, ist bei der Verifikation mit einem unabhängigen Dosisalgorithmus wie XVMC ein dreidimensionaler Vergleich der Dosisverteilungen im heterogenen Patientenphantom möglich. Zu diesem Zweck werden der Bestrahlungsplan und die zugehörigen CT-Daten per DICOM Dateien exportiert und die zugehörige Dosisverteilung mit XVMC berechnet (statistische Varianz 2 %). Die Dosisverteilungen werden in Abbildung 3.7 gezeigt. Auch hier musste die XVMC Dosismatrix durch Verschieben des Isozentrums an die Pencilbeamdosis angepasst werden. Die Differenzdosis ist in Form eines Gammaplots (3mm/3%) in Abbildung 3.8 dargestellt.

Da bei der Verifikation mit XVMC – im Gegensatz zur Filmverifikation – dreidimensionale Datensätze vorliegen, können die Dosisverteilungen zusätzlich über das gesamte CT-Volumen statistisch ausgewertet und evtl. Abweichungen direkt einem Organ zugeordnet werden. In Abbildung 3.9 sind zusätzlich zu einem Profil die Dosis-

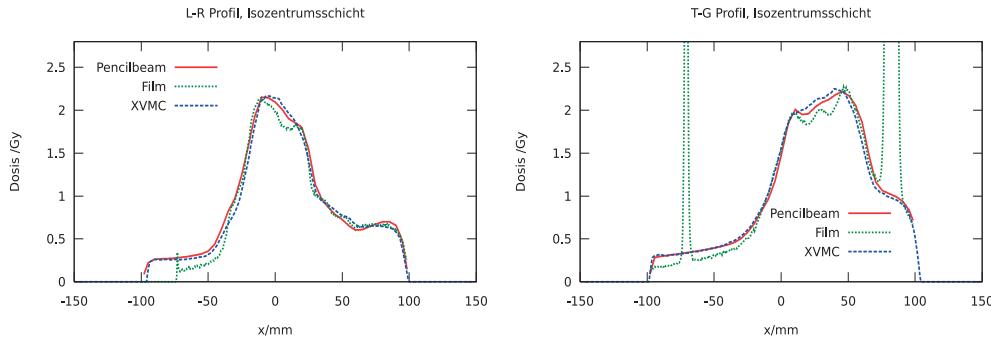


Abbildung 3.5: Vergleich der horizontalen (links) und vertikalen (rechts) Dosisprofile von OM Pencilbeam-Algorithmus, Kodak EDR2 Film-Verifikation und XVMC. Die beiden Peaks der rechten Filmkurve wurden durch Anstichmarkierungen verursacht.

Volumen-Histogramme für Zielvolumen (PTV), UT-Margin (unspecified tissue) und Hypophyse dargestellt. Die DVHs zeigen geringe Unterschiede, die auch bereits im vertikalen Profil zu erkennen sind, allerdings keine weiteren Maßnahmen notwendig machen. Die Darstellung der Dosisdifferenzen als Histogramm, wie in Abbildung 3.9c dargestellt, ist ebenfalls nur mit dreidimensionalen Datensätzen möglich. Die mittlere Dosisabweichung  $\overline{\Delta D}$  liegt erwartungsgemäß bei 0Gy und die Standardabweichung der Verteilung ist mit  $\sigma_{\Delta D} = 0.12\text{Gy}$  ebenfalls vernachlässigbar klein.

Zusätzlich zu den genannten Vorteilen hat die IMRT-Verifikation mit XVMC auch wirtschaftliche Vorteile. Da die Bestrahlung eines Ersatzphantoms entfällt (bzw. auf eine Bestrahlung mit einer Dosiskammer reduziert werden kann) ist deutlich weniger freie Zeit am Beschleuniger erforderlich. Jede Phantombestrahlung entspricht dem zeitlichen Äquivalent einer Patientenbestrahlung. Der Aufwand der zusätzlichen Dosisberechnung am Computer ist dagegen zu vernachlässigen.

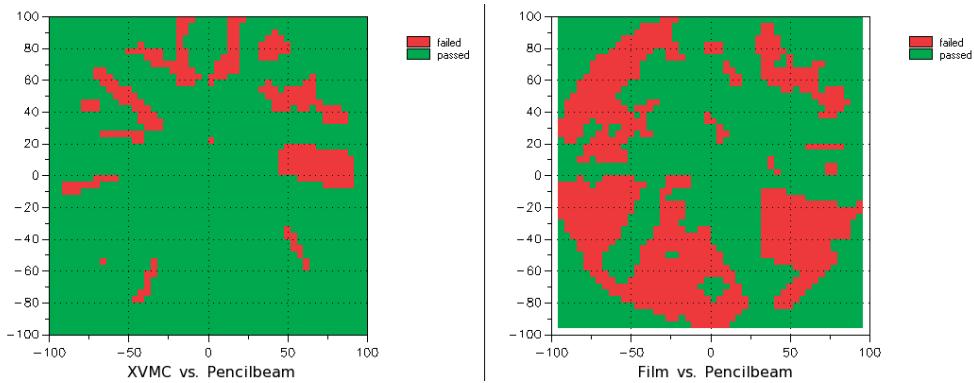


Abbildung 3.6: Gammaplot evaluation im Phantom. Links: XVMC vs. Pencilbeam; rechts: Film vs. Pencilbeam. Der Gammatest war bestanden, wenn ein Dosiswert innerhalb 3% des Solldosiswertes in einem 3mm Radius gefunden wurde.

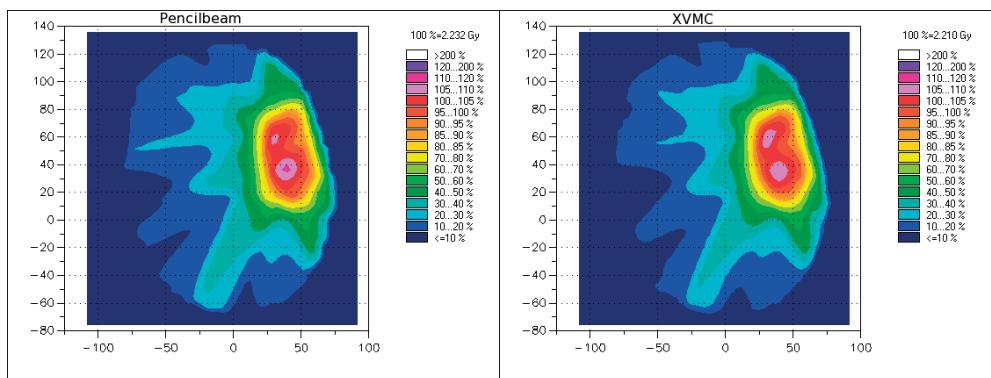


Abbildung 3.7: Dosisverteilungen von Pencilbeam Algorithmus (links) und XVMC Algorithmus (rechts) im Patientenphantom in einer transversalen Schicht.

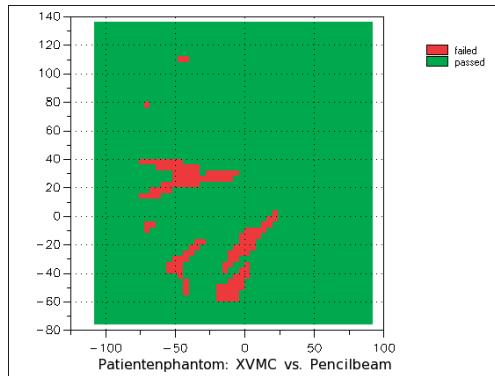


Abbildung 3.8: Gammaplotevalution (Pencilbeamdosis vs. XVMC-Dosis) im Patientenphantom. Der Gamma-test war bestanden, wenn ein Dosiswert innerhalb 3% des Solldosiswertes in einem 3mm Radius gefunden wurde.

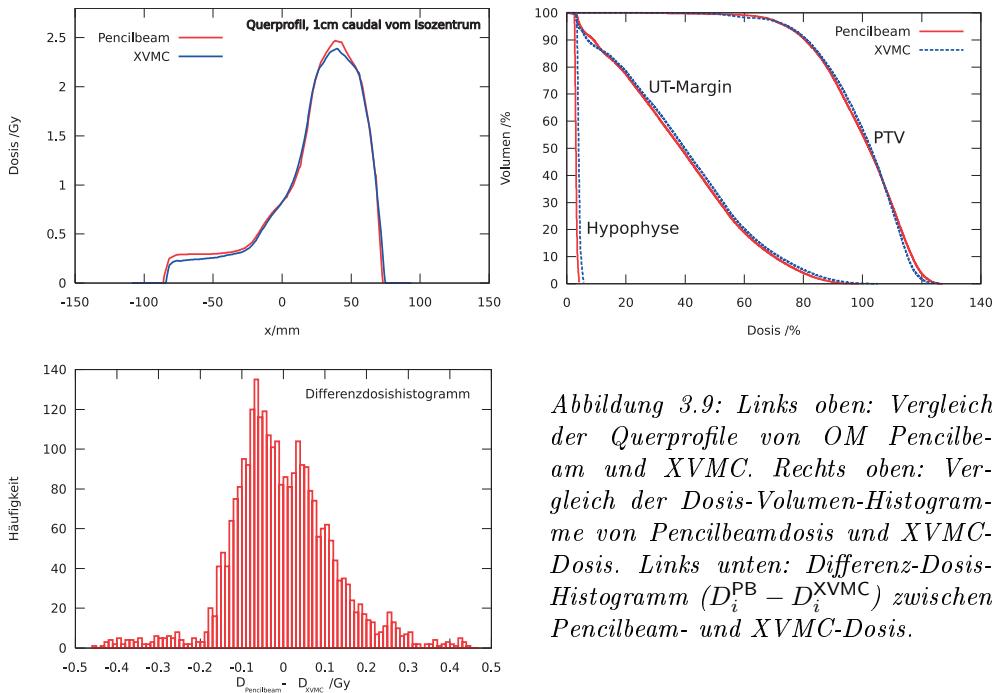


Abbildung 3.9: Links oben: Vergleich der Querprofile von OM Pencilbeam und XVMC. Rechts oben: Vergleich der Dosis-Volumen-Histogramme von Pencilbeamdosis und XVMC-Dosis. Links unten: Differenz-Dosis-Histogramm ( $D_i^{\text{PB}} - D_i^{\text{XVMC}}$ ) zwischen Pencilbeam- und XVMC-Dosis.

### 3.3 Fluenzglättung und Reoptimierung

Die Segmentierung der optimierten Fluenzverteilungen führt bereits bei der konventionellen IMRT-Planung zu Verlusten der Planqualität. Ähnlich verhält es sich auch bei einer Bestrahlungsplanung auf der Grundlage biologischer Bildgebung, nur dass Abweichungen aufgrund der gezielten Dosisheterogenität von größerer Bedeutung sind. Aus diesem Grund wurden zwei Strategien zur Reduktion des Verlustes an Planqualität (Fluenzglättung) und eine Reoptimierung der Segmentgewichte nach der Segmentierung untersucht.

Die Funktion von Fluenzglättung und Reoptimierung wurde anhand eines 7-Felder IMRT-Plans am ESTRO Quasimodo Phantom getestet (Abbildung 3.10). Als Ziel- und Risikostrukturen wurde ein hufeisenförmiges Zielvolumen (PTV) mit einem eingeschlossenen Risikoorgan (OAR) von Bohsung *et al.* definiert [21]. Zwei zusätzliche Hilfsstrukturen repräsentierten das restliche Normalgewebe. Als relative, homogene Zieldosis im PTV wurde 100% als Referenzdosis gewählt und eine Abweichung um  $\pm 2.5\%$  toleriert. Die Dosis-Volumen-Beschränkungen waren 66% der Referenzdosis in 40% des Volumens und 70% der Referenzdosis als Maximaldosis. Die Optimierungen wurden mit vier verschiedenen Sätzen für  $\lambda$ ,  $\mu$  und  $\nu$  durchgeführt. Sie werden durch die Bezeichnungen WEAK, EQUI, STRONG, GRADONLY und NoSMOOTHING beschrieben. Die Strategie NoSMOOTHING verwendete keinen der Glättungsterme und diente als Referenz. Die übrigen Strategien und ihre Parameter sind in Tabelle 3.3 aufgelistet.

Zum Vergleich der Strategien wurden folgende Parameter ausgewertet:

- $N_{\text{Iterations}}$ : Zahl der Iterationen, die zur Minimierung der Zielfunktion notwendig waren.
- $N_{\text{Segments}}$ : Anzahl der Segmente nach der Segmentierung bei 10 Intensitätsniveaus.

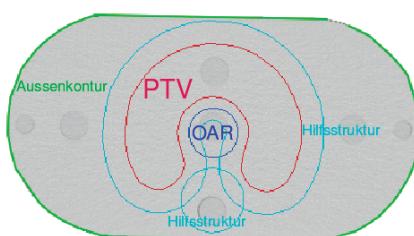


Abbildung 3.10: Transversale Schicht durch das ESTRO Quasimodo Phantom. Das PTV war das Zielvolumen und OAR das Risikoorgan. Zusätzlich wurden zwei Hilfsstrukturen während der Optimierung verwendet.

	$\lambda$	$\mu$	$\nu$
STRONG	0,001	5	5
EQUI	0,001	1	1
WEAK	0,01	1	1
GRADONLY	1000	0	10

Tabelle 3.3: Definition der Parameter  $\lambda$ ,  $\mu$  und  $\nu$  (Glgn. 2.28 und 2.29) bei den verschiedenen Fluenzglättungsstrategien.

- Homogenität  $H = \frac{D_{5\%} - D_{95\%}}{D}$  des Zielvolumens.
- $D_{50\%}$  des Risikoorgans.

Die Ergebnisse der fünf Optimierungsstrategien sind als DVHs in Abbildung 3.11 abgebildet. In Tabelle 3.4 stehen die Homogenitätswerte für das Zielvolumen und die  $D_{50\%}$ -Werte für das OAR.

In allen Fällen war die Dosis im PTV nach der Segmentierung inhomogener als die fluenzoptimierte Dosisverteilung. Dies drückte sich dadurch aus, dass der Homogenitätswert  $H$  der segmentierten Pläne größer war als der der fluenzoptimierten Pläne. Die Dosisbelastung im OAR blieb dagegen fast konstant ( $D_{50\%}^{\text{IKO}} = 67.0\% \pm 2.8\%$ ;  $D_{50\%}^{\text{ImFAST}} = 65.0\% \pm 3.3\%$ ). Bei der Beurteilung der Anzahl  $N_{\text{Segments}}$  der Segmente unterschieden wir zwischen den Ergebnissen der Strategien STRONG, EQUI und WEAK, bei denen beide Terme integriert waren und dem Ergebnis der Strategie GRADONLY, bei der nur der Gradiententerm berücksichtigt wurde. In den ersten drei Fällen führte die Fluenzglättung nicht zu dem gewünschten Ergebnis: die Anzahl der Segmente war bei STRONG am höchsten, während sie bei deaktivierter Fluenzglättung (NO SMOOTHING) am niedrigsten war. Auch die Planqualität, gemessen an der Homogenität  $H$ , war in den drei Fällen am Schlechtesten. Verwendete man jedoch nur den Gradiententerm, verringerte sich die Zahl der Segmente um etwa ein Drittel, während die anderen Maßzahlen, wie Homogenität oder  $D_{50\%}^{\text{OAR}}$  fast gleich blieben. Das DVH der Optimierungsstrategie GRADONLY war fast identisch mit dem DVH bei deaktivierter Fluenzglättung.

In einer weiteren Studie sollte das Potential einer Reoptimierung der Segmentgewichte demonstriert werden. Zu diesem Zweck wurden die Segmentgewichte der

	STRONG	EQUI	WEAK	GRADONLY	NO SMOOTHING
$N_{\text{Iterations}}$	30	21	15	31	70*)
$N_{\text{Segments}}$	116	107	99	58	95
$H^{\text{IKO}}$	0.29	0.25	0.20	0.14	0.12
$H^{\text{ImFAST}}$	0.31	0.28	0.26	0.18	0.18
$H^{\text{ImFAST}} - H^{\text{IKO}}$	0.02	0.03	0.06	70.04	0.06
$D_{50\%}^{\text{IKO}} / \%$	66.80	65.70	1.37	67.01	63.89
$D_{50\%}^{\text{ImFAST}} / \%$	65.28	63.20	69.92	66.95	61.53

Tabelle 3.4: Ergebnisse der Glättungsstrategien WEAK, EQUI, STRONG, GRADONLY und NO SMOOTHING. Die Dosis wurde in allen Fällen auf die mittlere Dosis im PTV normiert. \*): Maximale Anzahl von Iterationen erreicht, bevor ein Minimum gefunden wurde.

segmentierten Pläne von STRONG und NO SMOOTHING einer erneuten Optimierung unterworfen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.11a) und 3.11e) zu sehen und in Tabelle 3.5 zusammengefasst. In beiden Fällen verringerte sich die Homogenität  $H$ , womit sich die Planqualität erhöhte. Die Unterschiede der Homogenität zwischen fluenzoptimiertem und reoptimiertem Plan waren kleiner als die Unterschiede zwischen fluenzoptimiertem und segmentiertem Plan. Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass in Abb. 3.11a) der reoptimierte Plan besser ist, als der originale IKO Plan. Die Ursache dieses Effekts konnte nicht zufriedenstellend geklärt werden und muss mit der Komplexität des zu optimierenden Systems und der Tatsache, dass die ursprünglichen Zielvorgaben der Optimierung zugrunde lagen, begründet werden.

	$N_{\text{Iterations}}$	$H_{\text{Reoptimierung}}$	$H^{\text{Reoptimierung}} - H^{\text{IKO}}$	$D_{50\%}^{\text{Reoptimierung}} / \%$
STRONG	56	0.23	-0.6	63.63
NO SMOOTHING	65	0.14	0.02	64.42

Tabelle 3.5: Ergebnisse der Reoptimierung der Segmentgewichte nach Segmentierung durch ImFAST®. Die zugehörigen Werte von  $H_{\text{IKO}}$  stehen in Tabelle 3.4.

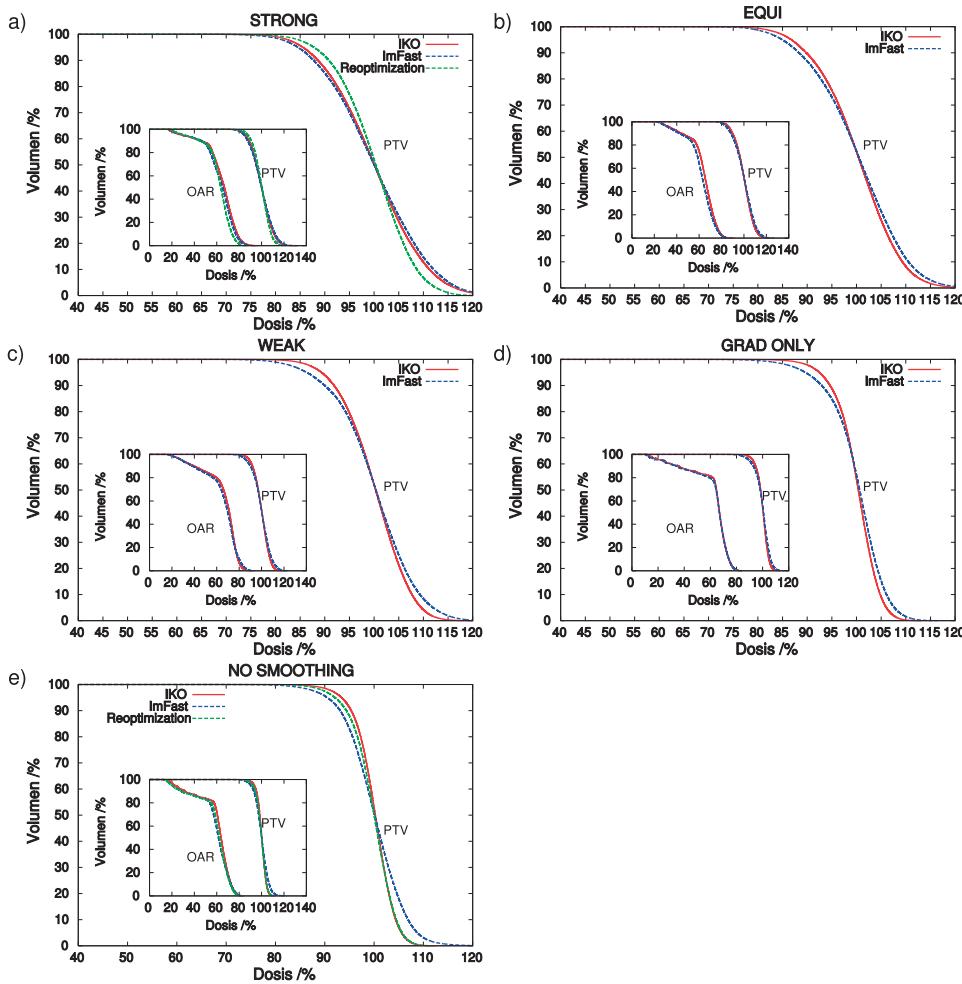


Abbildung 3.11: Dosis-Volumen Histogramme für PTV und OAR der optimierten Dosisverteilungen der Strategien WEAK, EQUI, STRONG, GRADONLY und NO SMOOTHING (Tabelle 3.3). Für WEAK, EQUI und GRADONLY wurde nur eine Fluenz-optimierung mit anschließender Segmentierung durchgeführt. Bei STRONG und NO SMOOTHING wurde zusätzlich eine Reoptimierung der Segmentgewichte durchgeführt. In allen Fällen wurde die Dosis auf die mittlere Dosis des Zielvolumens normiert.

### 3.4 Direkte Monte Carlo Optimierung

Die Direkte Monte Carlo Optimierung wird anhand der in Kapitel 2.6 näher beschriebenen Dosepainting IMRT-Planung mit der Fluenzoptimierung mit IKO verglichen. Die in Kapitel 2.6 beschriebene Ableitung der Dosismatrix enthält eine SUV abhängige Dosisescalation von 1.8Gy bis 2.68Gy. Der IKO Referenzplan entspricht dem Photonenplan von Patient 1 aus Kapitel 3.6. Die mit IKO optimierte Fluenzverteilung wurde in insgesamt 74 Segmente segmentiert und die zugehörigen Segmentgewichte wurden reoptimiert (siehe Kapitel 2.2.7). Die für die Optimierung mit DMCO wesentlichen Parameter sind in Tabelle 3.6 zusammengefasst. Im Laufe der Entwicklung von DMCO hat sich herausgestellt, dass auf eine Variation der Segmentgewichte verzichtet werden kann\*. Dadurch wurde die Optimierung deutlich beschleunigt und liegt mit 47 Minuten derzeit im Bereich der Fluenzoptimierung inklusive Reoptimierung (Tabelle 3.7).

Durch den in DMCO integrierten Simulated Annealing Algorithmus ist zusätzlich zur Optimierung auch eine Analyse des Suchraums möglich. In Abbildung 3.13 sind einige für Simulated Annealing typische Parameter im Verlauf der Optimierung abgebildet. Die Temperatur repräsentiert die Wahrscheinlichkeit für die Akzeptanz einer schlechteren Lösung und fällt exponentiell mit der Zahl der Iterationen ab. In der Sprache von Simulated Annealing wird der Wert der Zielfunktion als Energiezustand des Systems bezeichnet. Wie erwartet nimmt die Energie des Systems mit der Temperatur ab, zeigt aber bei hohen Temperaturen auch, dass hin und wieder eine Verschlechterung der Zielfunktion in Kauf genommen wird. Die spezifische Wärme ist die Ableitung der Energie nach der Temperatur. Die Akzeptanzrate gibt Aufschluss

\*persönliche Kommunikation: C. Latscha und I. Morgenstern, Institut für Theoretische Physik der Universität Regensburg.

$p_{PTV}$	$p_{OAR}$	min. Temperatur	Abkühlfunktion	Segmentzahl	$\sigma_{\text{weight}}$	$\sigma_{\text{leaf}}$
1000	0.001	0.001	$f(x) = T_{\text{Start}} \cdot 0.9^x$	6*10	deaktiviert	5.5

*Tabelle 3.6: Parameter der Optimierung des Dosepaintingplans mit DMCO.  $p_{PTV/OAR}$  sind die Gewichtsfaktoren der Zielfunktionsterme für PTV bzw. OAR und  $\sigma_{\text{weight/leaf}}$  die Standardabweichungen der Zufallszahlenverteilung für die Bestimmung der neuen Leafpositionen. Die Segmentgewichte wurden nicht variiert.*

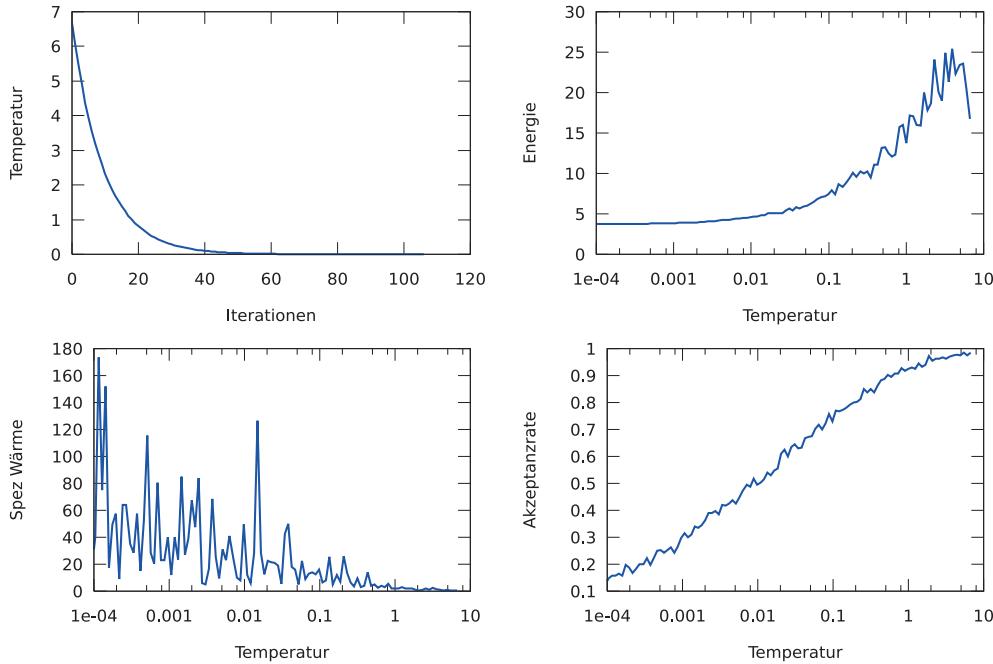


Abbildung 3.12: Grafische Darstellung von Temperatur, Energie, spezifischer Wärme und Akzeptanzrate im Verlauf der Optimierung.

darüber, wie stabil die gefundene Lösung ist und ob evtl. aufgrund anderer Kriterien die Optimierung zu früh abgebrochen wurde. In diesem Fall konvergiert die Akzeptanzrate gegen null. Dies bedeutet, dass stochastische Änderungen der gefundenen Konfiguration zu keiner Reduktion der Zielfunktion führen.

Zur Beurteilung der Planqualität wurden die optimierten Dosisverteilungen von IKO<sub>reopt</sub> und DMCO mit der Dosisvorgabe verglichen. Die Verteilungen der Differenzdosis innerhalb des Zielvolumens sind in Abbildung 3.13 dargestellt. Innerhalb der darstellbaren Genauigkeit ergaben sich tatsächlich für beide Differenzdosisverteilungen die gleichen Mittelwerte und Standardabweichungen ( $\bar{D} \pm \sigma_{\bar{D}} = -0.016 \pm 0.11$ ). Zur Auswertung der Dosis im Risikoorgan sind in Abbildung 3.13 die DVHs von Zielvolumen und Risikoorgan abgebildet. Hier zeigt sich, dass mit IKO eine bessere Schonung des OAR erreicht wird. Die zusätzliche Dosisbelastung beim DMCO-Plan ist jedoch gering und wahrscheinlich nicht von klinischer Relevanz.

	Optimierungszeit	$\overline{\Delta D} \pm \sigma_{\Delta D} / \%$	$D_{5\%}^{\text{OAR}} / \%$	$D_{50\%}^{\text{OAR}} / \%$
DMCO	47 min	-1.6 ± 11	85.42	56.19
IKO <sub>reopt</sub>	42min*	-1.6 ± 11	81.95	51.59

Tabelle 3.7: Vergleich der Optimierung mit DMCO mit der Optimierung mit IKO anhand eines DPBN-Falles.  $\overline{\Delta D}$  ist die mittlere Dosisdifferenz zwischen Dosisvorgabe und optimierter Dosis.  $\sigma_{\Delta D}$  ist die zugehörige Standardabweichung.  $D_{5\%}^{\text{OAR}}$  repräsentiert die maximale Dosisbelastung des Risikoorgans und  $D_{50\%}^{\text{OAR}}$  ist die Dosis, die von 50% des Volumens des OAR nicht überschritten wird. \*: Inklusive Berechnung der Segmentkernel.

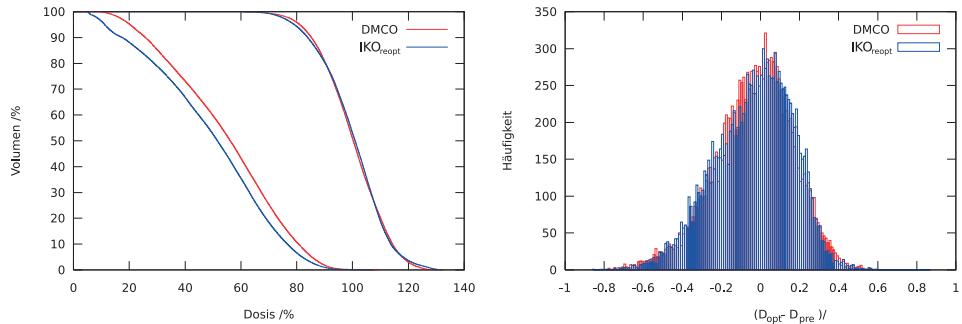


Abbildung 3.13: Vergleich der relativen Dosis-Volumen-Histogramme von Risikoorgan (OAR) und Zielvolumen (PTV) (links) sowie der Differenzhistogramme der Dosis innerhalb des PTVs (rechts). Anhand des DVHs des PTVs erkennt man die heterogene Dosisverteilung. Das OAR ist beim DMCO-Plan minimal schlechter geschont als beim IKO-Plan. Der Vergleich der Differenzdosishistogramme zeigt, dass die heterogene Dosisvorgabe von beiden Optimierungsverfahren mit gleicher Qualität reproduziert wird.

### 3.5 Modulationsübertragungsfunktion

Die Modulationsübertragungsfunktion ist ein Maß für die Fähigkeit einer Bestrahlungsmodalität, eine heterogene Dosisverteilung zu realisieren. In Abbildung 3.14b) sind die Modulationsübertragungsfunktionen für Photonen und Protonen gezeigt. Sie wurden mit folgender Funktion an die Daten angenähert:

$$MÜF(k) = 1 - a^{-(k-b)}. \quad (3.1)$$

Die Variable  $b$  gibt dabei den Nullpunkt der MÜF wieder. Die Photonendatenpunkte bei 1cm und 3cm wurden für den Fit nicht berücksichtigt, da die hohen Werte auf einen Synchronisationseffekt zwischen Multileafkollimator und Dosismatrix zurückzuführen sind. Die Fitparameter für Photonen waren  $a = 2.57$  und  $b = 1.26$  und für Protonen  $a = 3.40$  und  $b = 1.2$ . Die MÜF für Protonen steigt schneller als die für Photonen. Dies ist ein erster Hinweis auf die bessere Dosismodulationsfähigkeit von Protonen.

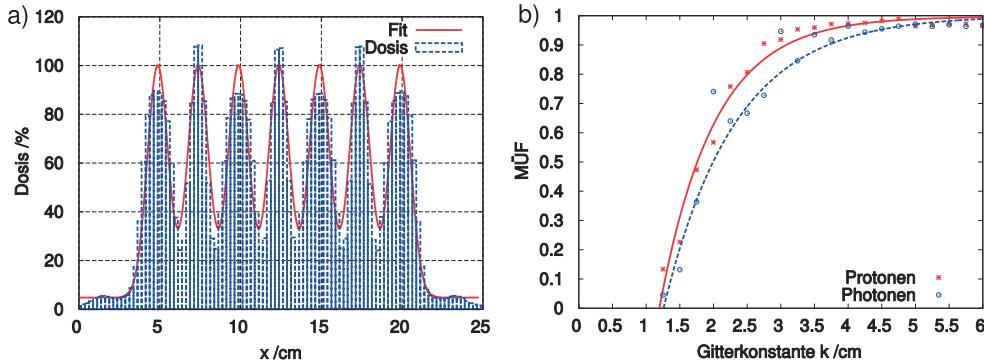


Abbildung 3.14: a) Beispiel eines gemittelten Profils. Die  $MÜF(k)$  ist eine Funktion der Gitterkonstante  $k$  und wurde als Abstand zwischen den lokalen Extrema gemessen. b) Die Modulationsübertragungsfunktionen für Photonen und Protonen. Die gemessenen Daten, wurden an die Funktion in Gleichung 3.1 angenähert. Die Datenpunkte bei 1cm und 3cm der Photonendaten wurden bei dem Fit nicht berücksichtigt, da die hohen Werte auf Synchronisationseffekte zwischen Multileafkollimator und Dosismatrix zurückzuführen sind.

## 3.6 $^{18}\text{F}$ -FET PET basierte Bestrahlungsplanung

Die biologisch adaptierte Bestrahlungsplanung wird an drei Patienten mit Glioblastoma multiforme (WHO Grad 4) demonstriert. Die voxelbasierte Dosisvorgabe wird jeweils von einer  $^{18}\text{F}$ -FET PET abgeleitet. In Abbildung 3.15 sind die PET in jeweils einer transversalen Schicht abgebildet. Man erkennt deutlich die Traceranreicherung innerhalb des Zielvolumens. Lediglich bei Patient 3 wurde das Tumorvolumen nach Befundung der zugehörigen Kernspintomographie verkleinert, da die Anreicherung im Schädelknochen nicht auf Tumorgewebe zurückgeführt wurde. In Abbildung 3.16 sind exemplarisch die Dosisvorgaben jeweils in einer Schicht gezeigt. Die Dosisvorgabe in diesen Beispielen wurde mit Hilfe des linearen Eskalationsmodells mit einer maximalen Dosis von  $2.68\text{Gy}$  ( $D_{\min} = 1.8\text{Gy}$ ) pro Fraktion berechnet und auf das Zielvolumen beschränkt. Außerhalb des Zielvolumens wurde die Dosis auf Null gesetzt.

### 3.6.1 Dosepainting mit Protonen und Photonen

In der ersten Planungsstudie wurden die Dosisschranken des linearen Modells auf  $D_{\min} = 1.8\text{Gy}$  und  $D_{\max} = 2.68\text{Gy}$  festgelegt. Die heterogenen Dosisvorgaben wurden dann mit IKO mit Photonen und Protonen optimiert. Die mit Photonen optimierten Dosisverteilungen sind in Abbildung 3.17 in einer transversalen Schicht dargestellt. Insbesondere bei den Patienten 2 und 3 sind die Dosisescalationen im Bereich der  $^{18}\text{F}$ -FET anreichernden Gebiete gut zu sehen. Die mit Protonen optimierten Dosisverteilungen sind in Abbildung 3.18 in der gleichen Schicht wie in Abbildung 3.17 dargestellt. Bereits beim visuellen Vergleich der zweidimensionalen Dosisverteilungen wird deutlich, dass die mit Protonen modulierte Dosisverteilung deutlich präziser ist als die mit Photonen.

Dies wird auch beim voxelweisen Vergleich der Dosisvorgabe mit der optimierten Dosis deutlich. Die Dosisdifferenzen sind in Abbildung 3.19 in Form von Dosisdifferenzhistogrammen zusammengefasst. Die statistischen Parameter wie mittlere Dosisdifferenz  $\overline{\Delta D}$  und Standardabweichung  $\sigma_{\Delta D}$  sind in Tabelle 3.8 zusammengefasst. Die Standardabweichung der Dosisdifferenz, die als Maß dafür angesehen wird, wie gut die Dosisvorgabe durch die optimierte Dosis realisiert wurde, variierte zwischen  $0.11\text{Gy}$  und  $0.16\text{Gy}$  für Photonen und zwischen  $0.08\text{Gy}$  und  $0.09\text{Gy}$  für Protonen. Während

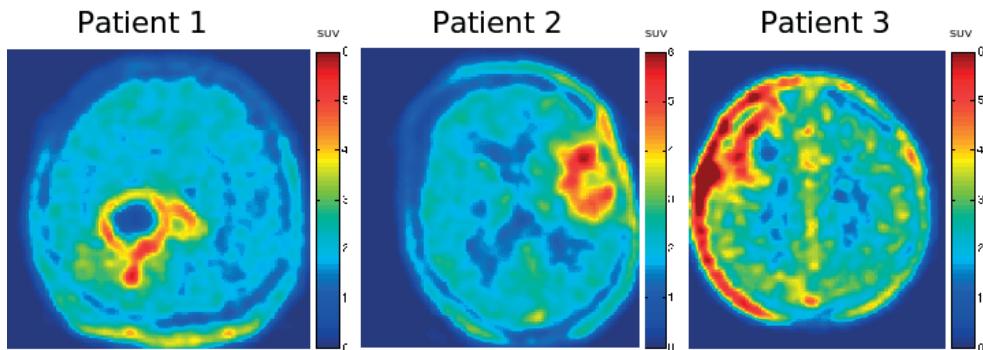


Abbildung 3.15:  $^{18}\text{F}$ -FET PET der drei Patienten Studien, dargestellt in einer transversalen Schicht. Das aktive Tumorgewebe hebt sich – aufgrund der schnellen und spezifischen Anreicherung von  $^{18}\text{F}$ -FET in den pathologischen Zellen – deutlich vom gesunden Gewebe ab. Bei Patient 3 wurde das Tumorgewebe nach Befundung der zugehörigen Kernspintomographie verkleinert, da die Anreicherung im Schädelknochen nicht auf Tumorgewebe zurückgeführt wurde.

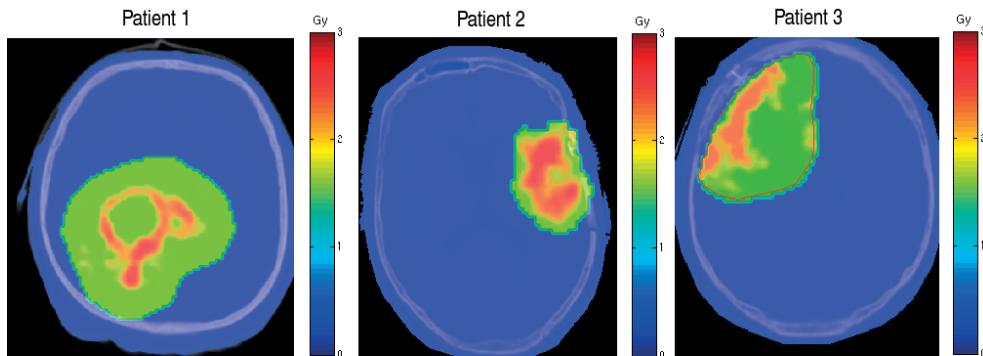


Abbildung 3.16: Dreidimensionale Dosisvorgabe nach Anwendung von Formel 2.32 auf die registrierte PET (Abbildung 3.15). Die Dosisgrenzen des linearen Modells wurden in diesem Beispiel auf  $D_{\min} = 1.8\text{Gy}$  und  $D_{\max} = 2.68\text{Gy}$  festgelegt. Die SUV-Schranken wurden auf  $SUV_{\min} = 3$  und  $SUV_{\max} = 5$  gesetzt. Außerhalb des Zielvolumens wurde die Dosis auf null gesetzt.

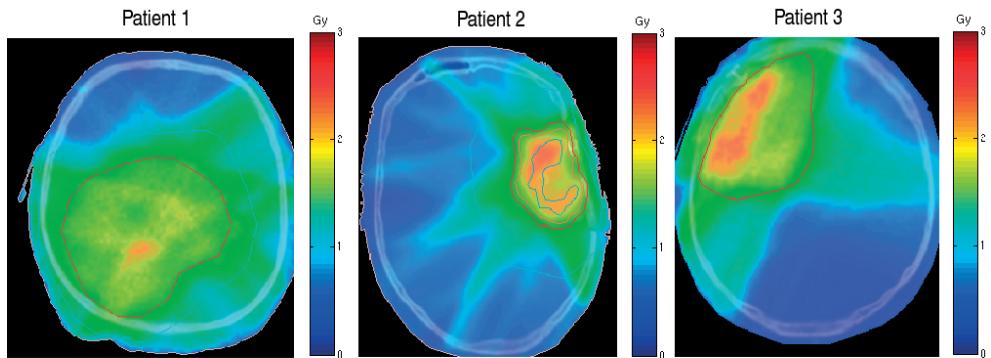


Abbildung 3.17: Dosisverteilung mit DPBN in einer transversalen Schicht, optimiert mit 6MV Photonen (IMRT) für einen Beschleuniger mit 10mm breiten Lamellen (Primus®, Siemens) in der Isozentrumsebene.

die Dosiswerte  $D_{5\%}^{\text{OAR}}$ , welche stellvertretend für die maximale Dosis im OAR stehen, bei allen Patienten für Photonen und Protonen fast gleich waren, variierten die Dosiswerte  $D_{50\%}^{\text{OAR}}$  zwischen 0.73Gy und 1.11Gy bei Photonen und zwischen 0.28Gy und 0.57Gy bei Protonen.

Die Standardabweichungen der Differenzdosen innerhalb des PTVs waren im Falle von Protonen kleiner als bei Photonen. Das Gleiche traf auch auf die Dosis im OAR zu. Beide Dosiswerte ( $D_{50\%}^{\text{OAR}}$  und  $D_{5\%}^{\text{OAR}}$ ) waren kleiner bei Protonen, als wenn Photonen als Bestrahlungsmodalität verwendet wurden. Dies bedeutet, dass unter Verwendung von IMPT für Dosepainting – im Vergleich zu IMRT – die Dosisvorgabe genauer reproduziert werden kann und gleichzeitig eine bessere Schonung der Risikoorgane möglich ist.

### 3.6.2 Dosiseskalationsstudie

Eine heterogene Bestrahlungsplanung bietet potentiell die Möglichkeit einer Dosisescalation auf traceranreichernde Subvolumina ohne zusätzliche Dosisbelastung des gesunden Gewebes. In dieser Studie sollte dieses Potential untersucht werden, indem die maximale Dosisschranke des linearen Modells sukzessive von 2.5Gy bis 3.4Gy pro Fraktion angehoben wurde. Die Ergebnisse der Patientenstudie mit verschiede-

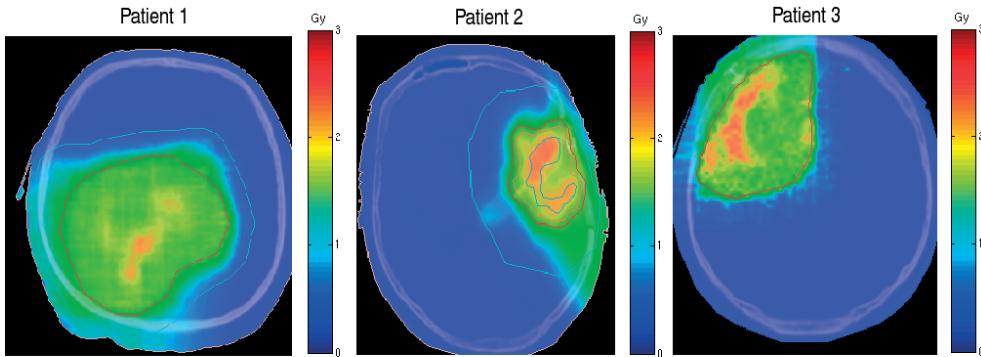


Abbildung 3.18: Dosisverteilung mit DPBN in einer transversalen Schicht, optimiert mit Spotscanning Protonen (IMPT). Der Durchmesser der Protonenstrahlen betrug 5mm.

nen Eskalationsleveln sind in Abbildung 3.20 als Dosis-Volumen-Histogramme wiedergegeben. Bei Patient 1 und Patient 2 können die DVHs des OAR fast nicht getrennt werden. Aus diesem Grund wurden die gemittelten Dosiswerte  $\bar{D}_{50\%}^{\text{OAR}}$   $\pm$  Standardabweichung und  $\bar{D}_{5\%}^{\text{OAR}}$   $\pm$  Standardabweichung ausgewertet und in Tabelle 3.9 aufgelistet. Die niedrigen Werte für die Standardabweichung des  $D_{50\%}^{\text{OAR}}$  Wertes sind ein Hinweis auf den geringen Einfluss einer Dosisescalation innerhalb des Zielvolumens auf das OAR. Dies bedeutet, dass eine Dosisescalation im PTV ohne zusätzliches Nebenwirkungsrisiko möglich ist. In dieser Studie sollte nur die prinzipielle

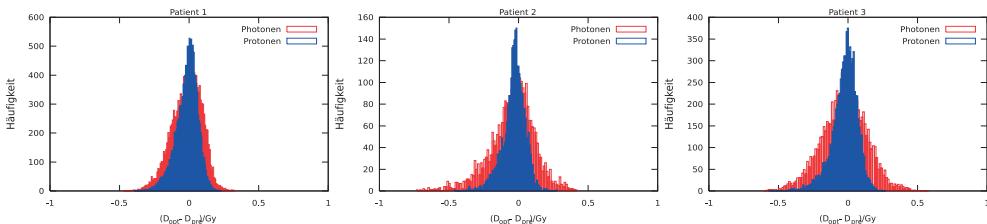


Abbildung 3.19: Verteilung der Dosisabweichungen ( $D_{\text{opt}} - D_{\text{pre}}$ ) innerhalb des Zielvolumens. Die Differenzen wurden für jedes Voxel des Zielvolumens berechnet und anschließend in einem Histogramm zusammengefasst. Die Protonen erfüllen die Dosisvorgabe besser als die Photonen. Dies wird von den mittleren Dosisdifferenzen und den zugehörigen Standardabweichungen in Tabelle 3.8 bestätigt.

		$\overline{\Delta D} \pm \sigma_{\Delta D} / \text{Gy}$	$D_{50\%}^{\text{OAR}} / \text{Gy}$	$D_{5\%}^{\text{OAR}} / \text{Gy}$
Patient 1	Photonen	$0.0 \pm 0.11$	0.96	1.52
	Protonen	$-0.02 \pm 0.08$	0.57	1.44
Patient 2	Photonen	$0.0 \pm 0.16$	0.73	1.54
	Protonen	$-0.03 \pm 0.08$	0.28	1.48
Patient 3	Photonen	$-0.0 \pm 0.16$	1.11	1.77
	Protonen	$-0.02 \pm 0.09$	0.28	1.56

*Tabelle 3.8: Statistische Auswertung der Differenz-Dosis-Histogramme und der Dosis in den Risikoorganen. Für jedes Voxel des Zielvolumens wurde die Differenz zwischen Dosisvorgabe und optimierter Dosis berechnet.  $\overline{\Delta D}$  war die mittlere Dosisabweichung aller Dosisdifferenzen und  $\sigma$  die zugehörige Standardabweichung. In allen Fällen war die Standardabweichung der Dosisdifferenzen kleiner, wenn Protonen statt Photonen verwendet wurden. Die Dosis im OAR wurde durch die Dosiswerte  $D_{50\%}^{\text{OAR}}$  und  $D_{5\%}^{\text{OAR}}$ , welche in 50% bzw. 5% des Volumens überschritten wurden, ausgewertet. Bei Verwendung von Protonen als Bestrahlungsmodalität war die Dosis innerhalb des OARs niedriger als bei Photonen.*

Möglichkeit einer Dosisescalation auf durch biologische Bildgebung definierte Subvolumina gezeigt werden. Die geringe Variation der Werte  $D_{50\%}^{\text{OAR}}$  und  $D_{5\%}^{\text{OAR}}$  geben einen Hinweis darauf, dass auch eine Eskalation der maximalen Dosis des linearen Modells über 3.5Gy möglich ist. Die Mittelwerte  $\overline{D_{50\%}^{\text{OAR}}}$  waren im Fall von IMPT kleiner als im Fall von Photonen. Die Dosis, die von 5% des Volumens des OAR überschritten wurde ( $\overline{D_{5\%}^{\text{OAR}}}$ ) blieb für jeden Patienten ungefähr gleich, unabhängig davon ob Photonen oder Protonen verwendet wurden.

		$\overline{D}_{50\%}^{\text{OAR}} \pm \sigma_{D_{50\%}^{\text{OAR}}} / \text{Gy}$	$\overline{D}_{5\%}^{\text{OAR}} \pm \sigma_{D_{5\%}^{\text{OAR}}} / \text{Gy}$
Patient 1	Photonen	$0.96 \pm 0.005$	$1.53 \pm 0.005$
	Protonen	$0.58 \pm 0.006$	$1.44 \pm 0.001$
Patient 2	Photonen	$0.75 \pm 0.016$	$1.53 \pm 0.014$
	Protonen	$0.27 \pm 0.009$	$1.52 \pm 0.039$
Patient 3	Photonen	$1.07 \pm 0.064$	$1.96 \pm 0.207$
	Protonen	$0.51 \pm 0.039$	$1.99 \pm 0.160$

*Tabelle 3.9: Mittelwerte der  $\overline{D}_{50\%}^{\text{OAR}}$  und  $\overline{D}_{5\%}^{\text{OAR}}$  Werte von allen Eskalationsleveln in der Form Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. In allen Fällen war  $\overline{D}_{50\%}^{\text{OAR}}$  kleiner im Fall von Protonen als im Fall von Photonen. Dies bedeutet, dass mit IMPT eine geringere Belastung des OAR erreicht werden kann als mit IMRT. Anders herum betrachtet, kann mit Protonen eine Dosisescalation im Zielvolumen bei gleicher Risikoorganbelastung erreicht werden.*

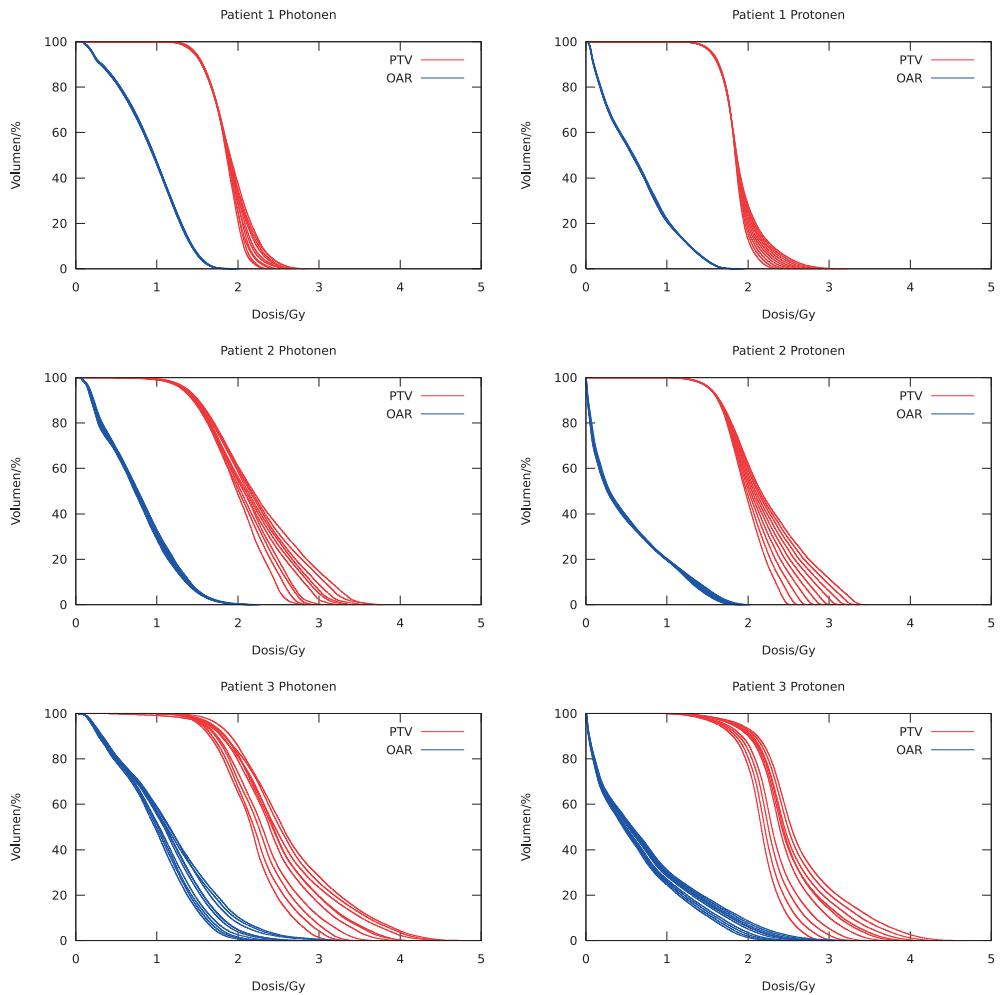


Abbildung 3.20: Dosis-Volumen-Histogramme der Dosisescalationsstudie. Verglichen mit konventioneller Bestrahlungsplanung führt eine Bestrahlungsplanung auf der Grundlage biologischer Bildgebung zu einer inhomogenen Dosisverteilung im Zielvolumen. Aufgrund der heterogenen Dosisverteilung im Zielvolumen (PTV) dienen die Dosis-Volumen-Histogramme in erster Linie dazu, die Dosisbelastung der Risikoorgane (OAR) zu beurteilen.

### 3.7 Yang & Xing Modell

Beim linearen Dosisescalationsmodell handelte es sich um rein dosisbasiertes Dose-painting mit linearen SUV-Dosisbeziehungen. Das Modell von Yang und Xing ermöglicht mit relativ einfachen Mitteln eine Optimierung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit. Anhand der drei bereits vorgestellten <sup>18</sup>F-FET PET Studien wird die TCP-basierte Bestrahlungsplanung auf der Grundlage des von Yang und Xing entwickelten Modells untersucht. Die ersten Überlegungen zur Abbildung der SUV-Werte auf die strahlenbiologischen Parameter liefern auf eine Variation von  $\alpha$  und  $\alpha/\beta$  innerhalb der Fehlerbalken der Werte von Qi *et al.* [87] hinaus. Dabei stellt sich heraus, dass die Spannweite der Dosisvorgabe zu groß war und die notwendigen steilen Dosisgradienten von IKO weder mit Photonen noch mit Protonen in angemessener Weise realisiert werden konnten. Die resultierenden optimierten Dosisverteilungen wiesen TCP-Werte von TCP = 0 auf. Um das Prinzip des TCP-basierten Modells zu demonstrieren wurde die lineare Abbildung der strahlenbiologischen Parameter als Funktion des SUV-Wertes derart reduziert, dass die Dosisvorgaben gerade noch in akzeptabler Weise reproduziert wurden. Die Grenzen für die Abbildung des SUV-Wertes auf die Parameter des LQ-Modells wurden daher folgendermaßen definiert:

- $0.45\text{Gy}^{-1} \leq \alpha \leq 0.75\text{Gy}^{-1}; \quad \alpha_{\text{ref}} = 0.6\text{Gy}^{-1}$ .
- $7\text{Gy} \leq \alpha/\beta \leq 10\text{Gy}; \quad \alpha/\beta_{\text{ref}} = 10\text{Gy}$ .
- $\rho/\rho_{\text{ref}} = 1 = \text{const.}; \quad \rho_{\text{ref}} = 10^8/\text{cm}^2$ .
- $\gamma = \gamma_{\text{ref}} = \ln 2/50\text{Tage} = \text{const.}$

Die Werte der Referenzparameter  $\alpha_{\text{ref}}$ ,  $\alpha/\beta_{\text{ref}}$ ,  $\rho_{\text{ref}}$  und  $\gamma_{\text{ref}}$  entsprechen den von Qi *et al.* [87] veröffentlichten Werten. Aufgrund der Größe der Tumore wurde die Referenzdosis auf 550Gy gesetzt (siehe Abbildung 2.9), welche bezogen auf die Referenzparameter  $\alpha_{\text{ref}}$  und  $\alpha/\beta_{\text{ref}}$  zu einer TCP von 100% führt. Mit Hilfe des Modells wurde eine dreidimensionale Dosisvorgabe bestimmt und die Bestrahlungspläne wurden mit IKO optimiert. In Abbildung 3.21 sind die Dosisdifferenzhistogramme für Photonen und Protonen abgebildet. Die mittleren Dosisabweichungen und die zugehörigen Standardabweichungen sind zusätzlich in Tabelle 3.10 zusammengefasst. Man erkennt deutlich, dass das Differenzdosishistogramm bei Protonen schmäler ist als bei Photonen. Dies

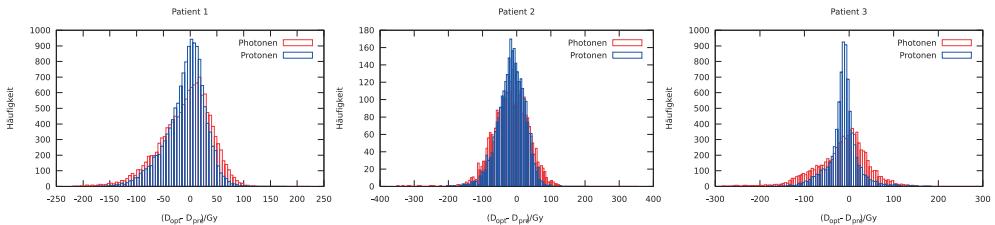


Abbildung 3.21: Dosisdifferenzhistogramme der TCP basierten Bestrahlungsplanung nach dem Modell von Yang und Xing. Die iterativ bestimmte Dosisvorgabe wurde mit Photonen und Protonen optimiert.

wird auch durch die in allen drei Fällen kleinere Standardabweichung in Tabelle 3.10 bestätigt.

Da es sich bei diesem Therapieplanungsansatz im Gegensatz zu den anderen Dosepaintingansätzen um einen kurativen Ansatz handelt, ist hier auch eine Berechnung der TCP der optimierten Dosisverteilungen nach Formel 2.8 sinnvoll. Die TCP-Werte sind im Falle der Protonenplanung mit 73,83% bis 99,98% deutlich größer als die TCP-Werte der Photonensplanung (0% bis 68,79%).

In Abbildung 3.22 sind die Anteile zur Gesamt-TCP von jedem Voxel des PTV berechnet und gegen die Dosisdifferenz zwischen optimierter Dosisverteilung und Dosisvorgabe aufgetragen. Man erkennt deutlich, dass bei Patient 2 in mehreren Voxeln die Dosisabweichung zur Dosisvorgabe so hoch ist, dass die TCP in diesem Voxel zu null wird und somit auch die Gesamt-TCP zu null wird. Bereits die Abweichungen bei Patient 1, die noch zu einer TCP größer 40% in den einzelnen Voxeln führen,

	Photonen	Protonen
	$\overline{\Delta D_X} \pm \sigma_{\Delta D_X} / \text{Gy}$	$\overline{\Delta D_P} \pm \sigma_{\Delta D_P} / \text{Gy}$
Patient 1	$-7.95 \pm 46.89$	$-7.44 \pm 36.04$
Patient 2	$-17.51 \pm 51.55$	$-15.62 \pm 39.25$
Patient 3	$-18.46 \pm 83.28$	$-12.83 \pm 32.54$

Tabelle 3.10: Mittlere Dosisabweichung ( $\overline{\Delta D}$ ) und zugehörige Standardabweichung ( $\sigma_{\Delta D}$ ) der Dosisdifferenzen der TCP-basierten Bestrahlungsplanung nach dem Modell von Yang und Xing. In allen Fällen ist die Standardabweichung bei der Optimierung mit Protonen kleiner als bei der Optimierung mit Photonen.

	$TCP_{pre}$	$TCP_{\text{Photonen}}$	$TCP_{\text{Protonen}}$
Patient 1	100,0%	3,98%	96,75%
Patient 2	100,0%	0,00%	73,83%
Patient 3	100,0%	68,79%	99,98%

Tabelle 3.11: TCP-Werte der mit Photonen ( $TCP_{\text{Photonen}}$ ) und Protonen ( $TCP_{\text{Protonen}}$ ) optimierten heterogenen Dosisverteilungen sowie der Dosisvorgabe ( $TCP_{pre}$ ), berechnet mit Formel 2.8.

reduzieren die Gesamt-TCP aufgrund des Produktes über alle  $TCP_i$  drastisch. Strahlenbiologisch betrachtet ist dieses Verhalten auch nachvollziehbar, da die TCP ja die Wahrscheinlichkeit dafür angibt, dass keine klonogene Zelle überlebt. Somit ist es ausreichend, dass in einem unterdosierten Volumenelement klonogene Zellen überleben und somit ein Rezidiv entsteht.

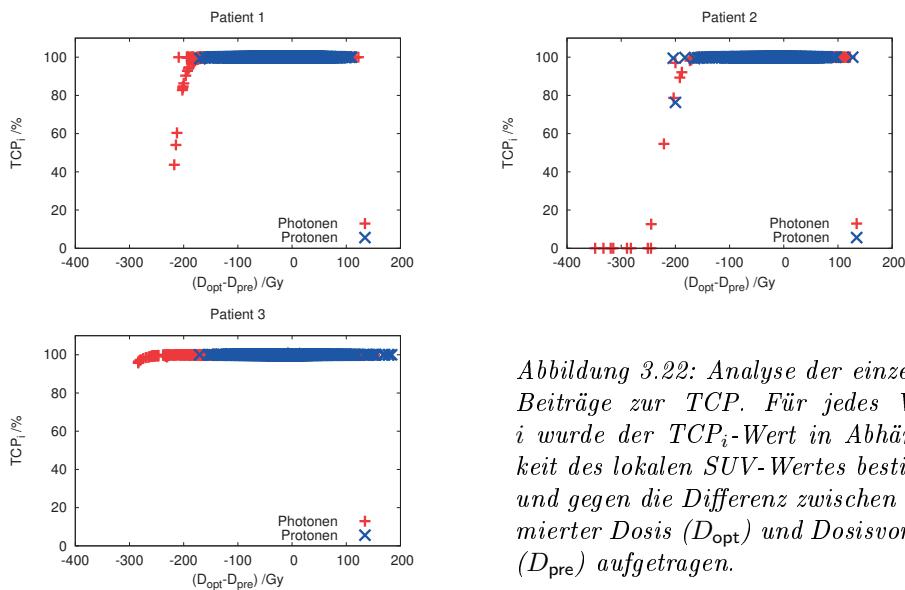


Abbildung 3.22: Analyse der einzelnen Beiträge zur TCP. Für jedes Voxel  $i$  wurde der  $TCP_i$ -Wert in Abhängigkeit des lokalen SUV-Wertes bestimmt und gegen die Differenz zwischen optimierter Dosis ( $D_{\text{opt}}$ ) und Dosisvorgabe ( $D_{\text{pre}}$ ) aufgetragen.

# Kapitel 4

## Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Entwicklung und Anwendung einer biologisch adaptierten Strahlentherapie auf der Grundlage molekularbiologischer, funktioneller Bildgebung vorgestellt. Hintergrund einer biologisch adaptierten Strahlentherapie sind Hinweise darauf, dass die strahlenbiologischen Eigenschaften nicht, wie bisher vereinfacht angenommen wurde, homogen sondern heterogen im Tumorvolumen sind. Im Gegensatz zur morphologischen Darstellung des Tumors mittels CT und MRT bieten funktionelle Bildgebungsmodalitäten wie SPECT, PET, MRS oder fMRI potentiell die Möglichkeit, strahlenbiologische Eigenschaften des Tumors abzubilden. Die Einbeziehung derartiger neuer Kenntnisse über den Tumor kann zu einer als Dosepainting by Numbers (DPBN) bezeichneten Strahlentherapieplanung führen, bei der nicht mehr die Bestrahlung des Tumors mit einer homogenen Dosis, sondern die voxelweise, adaptive Dosisapplikation im Vordergrund steht.

Die Planung einer biologisch adaptierten, inhomogenen Dosisapplikation im Sinne von DPBN stellt hohe Ansprüche an die korrekte Berechnung der Dosisverteilung im Patienten. Der Dosisalgorithmus XVMC mit dem Strahlerkopfmodell VEFM, auf dem die Dosisberechnung des inversen Monte Carlo Bestrahlungsplanungssystems IKO beruht, wurde anhand der Richtlinien von AAPM [34], ESTRO [72] und IAEA [121] kommissioniert. Bis auf geringe Abweichungen außerhalb der Toleranzen im Aufbaubereich der Tiefendosiskurven und Halbschattenbereich des  $10 \times 10 \text{cm}^2$  Feldes sind alle Rechnungen innerhalb der von AAPM, ESTRO und IAEA gesetzten Toleranzen. Feh-

ler im Aufbaubereich der Tiefendosiskurven würden sich vor allem bei oberflächennahen Zielvolumina auswirken, die bei der IMRT mit Photonen eine eher untergeordnete Rolle spielen.

Durch die Kommissionierung des Strahlerkopfmodells VEFM ist somit auch eine dosimetrische Verifikation der mit Oncentra Masterplan® optimierten IMRT Pläne mit dem unabhängigen Dosisberechnungsalgorismus XVMC möglich. Im Vergleich zur Verifikation von Bestrahlungsplänen mit radiographischen Filmen ist die IMRT Verifikation mit XVMC deutlich genauer, schneller und wirtschaftlicher. Insbesondere bei einem zunehmenden Anteil der IMRT-Pläne in der Therapieplanung sind die letzten beiden Vorteile nicht mehr zu vernachlässigen. Des Weiteren ist mit XVMC eine Verifikation der Dosisverteilung im heterogenen Patientenphantom möglich. Dies ist notwendig, da bei DPBN eine heterogene Dosisverteilung verifiziert werden muss und die Verifikation einzelner Schichten nicht mehr ausreicht. Zusätzlich erlaubt eine dreidimensionale Verifikation eine räumliche Zuordnung von Dosisabweichungen zu einzelnen Organen. Somit ist eine wesentlich differenziertere und umfassendere Verifikation möglich. Eine statistische Auswertung des dreidimensionalen Datensatzes anhand von Dosisdifferenzhistogrammen wurde vorgestellt und erfolgreich umgesetzt. Allerdings geht hier, wie auch beim Dosis-Volumen-Histogramm, die Ortsinformation verloren. Abhilfe könnte ein um die dritte Dimension erweiterter Gammaplot schaffen.

Neben den Anforderungen an die Dosisberechnung stellt eine biologisch adaptierte Bestrahlungsplanung auch hohe Ansprüche an den Optimierungsprozess. Bei der Fluenzoptimierung mit quadratischen Zielfunktionen, wie sie beim linearen und auch beim TCP-basierten Modell verwendet wurden, ist das Ergebnis der Optimierung sehr nahe dem globalen Minimum der Zielfunktion. Die Segmentierung der Fluenzen in einem Satz von MLC-Aperturen hat immer eine Abweichung des Ergebnisses vom Optimum zur Folge. Um diese unvermeidliche Verschlechterung zu reduzieren wurden zwei Strategien angewendet.

Die erste Strategie basierte auf der Annahme, dass der Suchraum entartet ist, was bedeutet, dass verschiedene Fluenzverteilungen zu einer fast identischen Dosisverteilung führen. Ein zusätzlicher Term in der Zielfunktion sollte dann Lösungen bevorzugen, deren Fluenzverteilungen im mathematischen Sinne glatter sind, also eine geringe Varianz der Intensitäten aufweisen. Die zweite Strategie beruhte auf einer dem Segmentierungsprozess nachgeschaltete Optimierung der Segmentgewichte respektive

---

## Monitoreinheiten.

Die Fluenzglättung mit den beiden Termen in den Formeln 2.28 und 2.29 führte nicht zu den gewünschten Ergebnissen. Nur bei isolierter Anwendung des Gradiententerms konnte die Zahl der Segmente deutlich reduziert werden. Ein Grund dafür kann in der Tatsache liegen, dass der Term in Formel 2.28 nicht nur lokale Extrema und Sattelpunkte, sondern auch Wendepunkte bestraft. Um die Zahl der Segmente zu kontrollieren sollte der Gradiententerm in die Zielfunktion integriert werden. Etwas bessere Ergebnisse im Sinne von Dosisabdeckung im Zielvolumen bzw. Homogenität wurden erreicht, wenn keine Fluenzglättung berücksichtigt wurde. Die zusätzliche Optimierung der Segmentgewichte nach der Optimierung konnte die ursprüngliche Planqualität der Fluenzoptimierung wieder herstellen und sogar übertreffen, wie in einem Fall gesehen. Da die Segmentierung immer eine Verschlechterung des Bestrahlungsplans zur Folge hat, ist der zusätzliche Aufwand einer Reoptimierung gerechtfertigt.

Die direkte Aperturoptimierung mit DMCO umgeht die Fluenzoptimierung und damit die Notwendigkeit einer Segmentierung. Durch die Beschränkung der zu variierenden Parameter auf die Positionen der Lamellen des MLC wurde die Bestrahlungsplanung mit DMCO deutlich beschleunigt und liegt nun in der Größenordnung einer Bestrahlungsplanung mit IKO inkl. Segmentierung und Reoptimierung. Nicht berücksichtigt ist dabei der Arbeitsaufwand für das Exportieren der Fluenz nach ImFAST®, die Segmentierung und das Importieren des segmentierten Plans nach IKO. Somit ist der Arbeitsaufwand mit DMCO deutlich geringer als mit IKO. Die resultierende Dosisverteilung von DMCO hat fast die gleiche Qualität wie die IKO-Dosisverteilung. Lediglich die Schonung des Risikoorgans ist ein wenig schlechter als bei IKO.

Neben den Optimierungsalgorithmen haben auch die verwendeten Bestrahlungsmodalitäten einen wesentlichen Einfluss auf die Möglichkeiten, eine dreidimensionale heterogene Dosisverteilung zu realisieren. Die Modulationsübertragungsfunktion wurde bereits zur Evaluation der Modulationsfähigkeit des Bestrahlungsplanungssystems IKO mit Photonen herangezogen und diente in dieser Arbeit als Werkzeug, um die beiden Bestrahlungsmodalitäten Photonen und Protonen zu vergleichen. Es konnte gezeigt werden, dass die MÜF als Funktion der Gitterkonstante  $k$  schneller ansteigt, wenn Protonen verwendet werden. Dies kann als erster Hinweis für die bessere Modulationsfähigkeit von Protonen gegenüber Photonen interpretiert werden. Die guten Ergebnisse der MÜF bei Photonen weisen auf eine gute Synchronisation der Fluenzma-

trix mit der Diskretisierung des Dosiswürfels hin. Bereits eine kleine Verschiebung der Modulationsebene gegen das Rechengitter würde zu einer Verschlechterung der MÜF führen. Die kleinen Unterschiede zwischen den Fitparametern der MÜF für Photonen und Protonen kann auch in der Tatsache begründet liegen, dass die MÜF natürlich stark von den Einstellungen des Bestrahlungsgerätes, wie MLC-Breite oder Protonenstrahldurchmesser, abhängt. Für aktuelle Linearbeschleuniger sind MLCs mit 4mm breiten Lamellen verfügbar (Beam Modulator<sup>TM</sup>, Elekta) und am Paul Scherrer Institut werden Protonenstrahlen mit nur 3mm Durchmesser zur Bestrahlung eingesetzt [65]. Diese feineren Auflösungen werden sich auf die Modulationsfähigkeiten von Photonen und Protonen auswirken und die MÜF müssten für weitere Aussagen erneut untersucht werden.

Die biologisch adaptierte Strahlentherapieplanung im Sinne von Dosepainting by Numbers wurde an drei Patientenstudien mit Glioblastom (WHO Grad 4) demonstriert. Wegen der schnellen und selektiven Anreicherung von FET bei Hirntumoren wurde eine <sup>18</sup>F-FET PET als biologische, funktionelle Bildgebung verwendet. Aufgrund fehlender klinischer oder experimenteller Kenntnisse wurde die Anreicherung von <sup>18</sup>F-FET als ein Maß für eine lokale Strahlenresistenz des Tumors angesehen. Obwohl der Stoffwechsel und die Kinetik von FET noch nicht vollständig erforscht sind, wurde als erste und einfachste Annahme ein lineares Dosisescalationsmodell verwendet. An diesem Punkt soll darauf hingewiesen sein, dass andere Radiopharmaka oder andere Bildgebungsverfahren ebenfalls verwendet werden können, wenn der Kenntnisstand eine Korrelation ihres Signals mit strahlentherapierelevanten Parametern ermöglicht.

Eine voxelbasierte IMRT Planung auf der Grundlage einer <sup>18</sup>F-FDG PET wurde von Vanderstraeten *et al.* [122] vorgestellt. Innerhalb des durch das CT definierten makroskopischen Tumorvolumens wurden die anreichernden Bereiche als hypoxische und damit strahlenresistente Subvolumina interpretiert und eine intensitätsabhängige lineare Dosisvorgabe mit einer maximalen Dosis von 2.5Gy und 3.0Gy pro Fraktion abgeleitet. Die Eskalation wurde auf Voxel innerhalb der 95% Perzentile ( $I_{95\%}$ ) der PET-Intensitätsverteilung und  $0.25I_{95\%}$  beschränkt. Die Planung wurde anhand von 15 HNO Patientenstudien durchgeführt und mittels DVHs evaluiert. Analog zu den Ergebnissen in dieser Arbeit zeigte sich, dass eine Eskalation der Dosis auf FDG-anreichernde Areale bei geringer zusätzlicher Belastung der umliegenden Risikoorgane

---

möglich ist.

Eine differenzierte Betrachtung der  $^{18}\text{F}$ -FMISO PET bei HNO-Patienten wurde von Thorwarth *et al.* durchgeführt [113]. Dabei wurden bei 16 Patienten mehrere PET-Aufnahmen bis zu vier Stunden nach Injektion aufgenommen und für jedes Volumenelement des Zielvolumens der zeitliche Verlauf der Aktivitätsaufnahme ermittelt. Anhand eines Drei-Kompartiment-Modells wurde eine Unterteilung in hypoxische Voxel und Voxel mit hoher Perfusion vorgenommen. Diese Arbeit zeigt, dass eine einmalige PET-Aufnahme evtl. nicht ausreicht um eine Aussage über den strahlenbiologischen Charakter eines Volumens zu treffen.

In einer weiteren Arbeit wurde diese kinetische Analyse bei 15 Patienten mit HNO-Tumoren mit dem Therapieerfolg korreliert [115]. Dabei zeigte sich, dass  $^{18}\text{F}$ -FMISO PET nur einen prognostischen Wert hat, wenn anhand dynamischer PET zwischen Perfusion und Hypoxie unterschieden werden kann. Zusätzlich wurde ein phänomenologisches Modell abgeleitet, das die Parameter des Kompartimentmodells mit der Malignität in Relation setzt. Dies führte zu einem TCP-Modell als Funktion der Kompartimentmodell-Parameter von jedem Volumenelement und der zugehörigen Dosis. Dieses Modell wurde dann in ein DPBN-Konzept integriert [114]. Als Funktion der Malignität wurden für jedes Voxel sogenannte Dosisescalationsfaktoren bestimmt. Die DPBN Pläne wurden mit konventionellen simultan integrierten Boostplänen auf das FDG-anreichernde Areal und mit konventionellen IMRT Plänen verglichen. Dabei zeigte sich, dass unter der Annahme einer quantitativen Darstellung hypoxischer Bereiche bei HNO-Tumoren, DPBN zu einer im Sinne der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit effektiveren Dosisverteilung führen und somit die Tumorkontrolle erhöhen kann.

Malinen *et al.* beschreiben eine auf hypoxische Tumoren adaptierte Strahlentherapieplanung bei Hunden [70]. Als funktionelle Bildgebung wurde eine dynamisch kontrastverstärkte MRT (dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCEMRI) verwendet. Die Anreicherung des Tracers wurde mit Hilfe von Eppendorf-Messungen mit dem Sauerstoffgehalt des Voxels in Zusammenhang gebracht. Der resultierende heterogene IMRT Plan wurde anhand physikalischer und biologischer Gesichtspunkte mit einem homogenen IMRT Plan verglichen. Dabei zeigte sich, dass die heterogene Dosisverteilung eine dreifach höhere Tumorkontrollwahrscheinlichkeit zur Folge hatte als die homogene Dosisverteilung. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen

veröffentlichten Søvik *et al.* eine Studie zur räumlichen und zeitlichen Verteilung der Tumorhypoxie bei einem nasalen Osteosarkom eines Hundes [109, 108]. Die Bestrahlung umfasste 18 Fraktionen à 3Gy. Bestrahlungstätiglich wurde eine DCEMRI aufgenommen und die Bilder mit dem Referenzbild des ersten Tages überlagert. Über den gesamten Bestrahlungszeitraum wurde kein Schrumpfen des Tumorvolumens beobachtet. Für die räumliche und zeitliche hypoxieadaptierte Bestrahlungsplanung wurde das Tumorvolumen in vier Kompartimente mit unterschiedlichem Sauerstoffgehalt unterteilt. Auch hier zeigte sich eine Erhöhung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit gegenüber dem konventionellen Bestrahlungsplan auf Grundlage der Bildgebung vom ersten Tag.

Anhand des linearen Modells konnte gezeigt werden, dass eine Dosismodulation auf der Grundlage einer <sup>18</sup>F-FET PET sowohl mit Photonen als auch mit Protonen möglich ist. Dabei hat sich gezeigt, dass mit Protonen die vorgegebene Dosisverteilung besser der Vorgabe angenähert werden konnte als mit Photonen. Die Dosisdifferenzhistogramme waren im Falle der Protonen deutlich schmäler als im Falle der Photonen. Auch die Auswertung der Standardabweichungen bestätigte dies. Dieses Ergebnis lässt sich mit der scharfen, fast schon punktförmigen Dosisdeposition von Protonen erklären und unterstreicht deren bessere Modulationsfähigkeit.

Die Ergebnisse fügen sich gut in die Ergebnisse anderer Gruppen ein. Dosepainting by Numbers mit Photonen, Protonen und zusätzlich mit TomoTherapy-Geräten (TomoTherapy Inc, Madison, USA) wurde auch von Thorwarth *et al.* [116] und Flynn *et al.* [31, 32] untersucht. Während Thorwarth *et al.* das bereits beschriebene, auf <sup>18</sup>F-FMISO PET basierende DPBN-Modell verwendeten, leiteten Flynn *et al.* eine Dosisvorgabe anhand eines linearen Modells von einer <sup>64</sup>Cu-ATSM PET ab. Beide Modelle basieren auf der Abbildung hypoxischer Areale und damit einer lokalen Strahlenresistenz. Analog zu den Ergebnissen dieser Arbeit kommen beide Gruppen zu dem Schluss, dass die intensitätsmodulierte Protonentherapie eine genauere Bestrahlung der heterogenen Dosisverteilung ermöglicht. Flynn *et al.* fanden zusätzlich eine Reduktion der integralen Dosis im gesunden Gewebe bis zum Faktor 3.

Zur Demonstration der Möglichkeiten einer biologisch adaptierten Therapieplanung wurde im Rahmen einer Planungsstudie die maximale Dosisschranke im linearen Modell sukzessive angehoben. Dies führte zu einer Dosisescalation in den Regionen, in denen das Radiopharmakon anreicheerte. Die Studie betonte ein weiteres Mal die

---

bessere Modulationsfähigkeit von Protonen, indem steilere Dosisgradienten zum angrenzenden Gewebe möglich waren. Die Werte für  $\overline{D}_{50\%}^{\text{OAR}}$ , die ein Maß für die Dosisbelastung des Normalgewebes darstellten, waren bei der Verwendung von Protonen deutlich kleiner als im Fall von Photonen. Dies bedeutet eine niedrigere Dosisbelastung des gesunden Gewebes. Alternativ ist bei konstanter Belastung des umliegenden Gewebes eine höhere Eskalation der Dosis in den anreichernden Arealen möglich. Dies könnte potentiell zu einer höheren Tumorkontrolle unter Beibehaltung der Normalgewebebelastung führen.

In einer dritten Planungsstudie wurde ein nichtlineares Modell auf der Basis der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit vorgestellt. Im Gegensatz zum vorher beschriebenen linearen Modell wurde das  $^{18}\text{F}$ -FET PET-Signal nicht direkt auf die Dosisvorgabe abgebildet sondern auf die strahlenbiologischen Parameter  $\alpha$  und  $\alpha/\beta$  des Linear-Quadratischen Modells. Auch hier wurde mangels konkreter Erkenntnisse über die Kinetik des Tracers auf einen hypothetischen linearen Zusammenhang zurückgegriffen. Mit Hilfe eines TCP basierten Modells von Y. Yang und L. Xing wurde für jedes Volumenelement des Zielvolumens eine Dosisvorgabe derart bestimmt, dass eine Gesamttumorkontrollwahrscheinlichkeit von 100% erreicht werden sollte. Nach der Bestrahlungsplanung mit Photonen und Protonen wurden die Tumorkontrollwahrscheinlichkeiten der Pläne ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass die TCP sehr empfindlich auf unterdosierte Bereiche reagiert. Dies ist auch verständlich, da aus wenigen überlebenden, klonogenen Zellen ein Tumorrezipidiv wachsen kann und somit eine Therapie erfolglos bliebe. Bei allen drei Patientenstudien haben die Protonenpläne eine höhere TCP als die entsprechenden Photonenpläne. In zwei Fällen ist die Modulationsfähigkeit der Photonen nicht ausreichend, um eine Dosisverteilung mit akzeptabler TCP zu planen.

Die vorgestellte Methode der Optimierung der TCP eines Bestrahlungsplans geht den Umweg über eine Dosisvorgabe. Die elegantere Methode wäre eine direkte Optimierung der TCP als Funktion der Einstrahlparameter (Bixelgewichte oder Spotintensitäten). Dieser Ansatz wurde auch bereits angedacht und die in Kapitel 2.1.1 beschriebenen Zielfunktionsterme und zugehörigen Gradienten entwickelt. Es stellte sich allerdings heraus, dass eine direkte Optimierung der TCP nicht ohne weiteres möglich ist, was ein Grund dafür sein könnte, dass es keine Publikationen zu diesem Thema gibt. Alle Veröffentlichungen verwenden den TCP-Formalismus zur Evalu-

tion der Dosisverteilung erst nach erfolgter Optimierung. Als Hindernis stellte sich heraus, dass die TCP-Kurve nur in einem sehr schmalen Dosisbereich größer null und kleiner eins ist. Da es sich bei der Gesamt-TCP-Funktion um ein Produkt handelt, wird die TCP null, sobald nur ein Volumenelement unterdosiert wird. Wie schon erwähnt, ist dies strahlenbiologisch durchaus sinnvoll, erschwert es allerdings dem Optimierungsalgorithmus aus diesem Zustand herauszukommen. Stochastische Optimierungsmethoden sind wahrscheinlich die einzige Möglichkeit einer Maximierung der TCP bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen (NTCP). Dieses Problem der Optimierung auf der Grundlage der komplikationsfreien Heilung ( $P_+$ ) ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Die klinische Bedeutung einer biologisch adaptierten Bestrahlungsplanung auf der Grundlage des TCP-Modells hängt sehr stark von der Verfügbarkeit zuverlässiger strahlenbiologischer Parameter ab. Ein Großteil der publizierten Studien, die Bestrahlungspläne anhand TCP und NTCP evaluieren, greift dabei auf die 1991 von Emami *et al.* [27] veröffentlichten Daten zurück. Die Autoren selbst weisen in dieser Arbeit darauf hin, dass es sich aufgrund der unvollständigen und unsicheren Datenlage nicht um absolute Werte handelt, sondern die Werte zum Teil lediglich auf der persönlichen Meinung und Erfahrung von Strahlentherapeuten beruhen.

Zusätzlich beruhen viele Daten auf *in vitro* Zellbestrahlungsexperimente und dürfen nicht ohne weiteres unkritisch auf makroskopisches Gewebe übertragen werden. Neben der bereits erwähnten Arbeit von Qi *et al.* [87] zur Abschätzung strahlenbiologischer Parameter aus klinischen Daten haben Tai *et al.* [112] ein Modell entwickelt, um strahlenbiologische Parameter aus klinischen Überlebensdaten nach Bestrahlung bei Patienten mit primären Lebertumoren abzuleiten.

Neben den strahlenbiologischen Unsicherheiten gibt es noch weitere strahlenbiologische Effekte, die bei modulierten Feldern auftreten. Einer davon ist der sogenannte Bystander Effekt [76]. Dabei zeigen auch Zellen in der räumlichen Nähe strahlenbeschädigten Gewebes eine reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit, die nicht durch ionisierende Strahlung verursacht wurde. Die Vermutung ist, dass es sich dabei um eine interzelluläre Kommunikation handelt, die diese Zellen zur Apoptose veranlasst [69]. Dieser Effekt ist in den strahlenbiologischen Modellen nicht abgebildet. Gleichzeitig berichten Mackonis *et al.* [69] von zwei weiteren Arten von Bystander Effekten bei malignen Melanoma Zellen. Diese Zellen weisen eine erhöhte Überlebensrate auf, wenn

---

benachbarte Zellen eine letale Strahlendosis erhalten. Zusätzlich zeigen hochdosiert bestrahlte Zellen eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit, wenn benachbarte Zellen eine niedrige Dosis erhalten. All diese Szenarien sind typisch für eine Bestrahlung im Sinne von Dosepainting by Numbers und könnten einen Einfluss auf die verwendeten Modelle haben.

DPBN mit Photonen führt tendenziell zu längeren Bestrahlungszeiten, da eine komplexe Dosisverteilung mehr Segmente benötigt. Da die Segmente mit MLCs generiert werden, resultiert eine höhere Belastung des Patienten im Niedrigdosisbereich aufgrund der Durchlassstrahlung. Das daraus resultierende Risiko ein strahleninduziertes Malignom zu entwickeln ist zwar sehr klein, aber statistisch signifikant, insbesondere für Patienten mit einer hohen Lebenserwartung [44]. Während bei älteren Patienten das Sekundärmalignomrisiko aufgrund der absehbaren allgemeinen Lebenserwartung eine geringere Rolle spielt, ist es bei jungen Menschen nicht zu vernachlässigen. Andererseits sind jedoch gerade junge Patienten prädestiniert für komplexe Therapiekonzepte, da sie von einer hohen Tumorkontrollwahrscheinlichkeit bzw. niedrigen NTCP am stärksten profitieren. Eine ähnliche Diskussion wurde bereits bei der Einführung der IMRT geführt [44]. DPBN wird das verschwindend geringe Risiko eines Sekundärmalignoms bei IMRT jedoch nur geringfügig erhöhen. Analog zur IMRT können nur klinische Studien zeigen, ob der Nutzen einer komplexen Therapie das Risiko eines sekundären Malignoms überwiegt. Der Einsatz von Spotscanning Protonen vermeidet diese Problematik, da hier aufgrund der fehlenden Kollimatoren keine Durchlassstrahlung im oben beschriebenen Sinne auftritt. Allerdings tritt bei der Protonentherapie sekundäre Neutronenstrahlung auf, deren Auswirkungen noch nicht vollständig erforscht sind [73].

Die Dosismodulationen mit Photonen und Protonen würden noch präziser werden, wenn die Fluenzmatrix eine feinere Auflösung hätte bzw. die Protonenstrahlen eine geringere laterale Breite und longitudinale Streuung hätten, wie es beispielsweise beim Beam Modulator<sup>TM</sup> der Firma Elekta (Stockholm, SE) bzw. bei der Gantry II des Paul Scherrer Instituts (Villigen, CH) der Fall ist. Während eine feinere Auflösung der Fluenzmatrix eine größere Anzahl von Segmenten und somit eine deutliche Zunahme der Bestrahlungszeit zur Folge hätte, sind die Spot-Transferzeiten im Fall von Spots-canning Protonen so kurz, dass einen Zunahme der Spotzahl keinen nennenswerten Einfluss auf die Bestrahlungsszeit hätte. Die besten Ergebnisse würde man mit einem

DPBN Konzept mit Spotscanning Protonen erzielen.

In dieser Arbeit wurde hauptsächlich die physikalische Dosis betrachtet. Die unterschiedlichen biologischen Effektivitäten von Photonen und Protonen wurden hingegen nicht berücksichtigt. Das beschriebene lineare Modell der Herleitung einer Dosisvorgabe aus einem <sup>18</sup>F-FET PET Signal war rein hypothetisch. Sobald jedoch ein verbessertes strahlenbiologisches Verständnis und genauere radiopharmakokinetische Erkenntnisse vorliegen, könnte das Modell problemlos angepasst werden.

Vor einer klinischen Einführung von DPBN sind erhöhte Anforderungen an die Patienten- bzw. Zielvolumenpositionierung zu stellen. Dies liegt daran, dass die Bestrahlung mit einer heterogenen Dosisverteilung sehr empfindlich auf inter- und intrafraktionelle Organbewegung und den damit verbundenen Bewegungen des Zielvolumens reagiert. Diese können durch Beschränkung auf DPBN-geeignete Tumorentitäten und durch entsprechende Fixierungssysteme reduziert werden. In unserem Fall wurden die Untersuchungen an Hirntumoren durchgeführt, wo bei präziser stereotaktischer Lagerung intra- und interfraktionelle Bewegungen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Nicht berücksichtigt wurde eine durch die fraktionierte Bestrahlung verursachte Veränderung der Tumormasse während der Therapie. Ähnlich wie beim Planungs-CT handelt es sich bei einer einzigen <sup>18</sup>F-FET PET Studie um eine Momentaufnahme des Tumors. Während sich wiederholte CT-Studien im Allgemeinen nichtrigide aufeinander transformieren lassen, gibt es Hinweise darauf, dass die Tumorphiologie als Folge der Strahlentherapie sich völlig neu reorganisiert [10]. Eine wiederholte biologische, funktionelle Bildgebung während der Therapie und eine evtl. Adaption des Bestrahlungsplans an die neuen Gegebenheiten wären die logische Konsequenz. Ebenfalls in diesem Zusammenhang könnte man eine akzelerierte, hyperfraktionierte Strahlentherapie mit hohen Einzeldosen diskutieren. Damit wäre die Wahrscheinlichkeit einer Redistribution der regionalen Tumorphiologie zwischen den einzelnen Fraktionen reduziert. Holzapfel *et al.* berichten von einer strahlentherapiebedingten Veränderung des Methyl-Cholin-Chlorid-Stoffwechsels bei der Prostata, die evtl. nicht auf therapeutische Effekte zurückzuführen ist [50]. Dies ist ein Hinweis darauf, dass auch wiederholte PET-Aufnahmen kritisch beurteilt werden müssen.

Wie bereits erwähnt, ist neben präzisen Kenntnissen über die strahlenbiologischen Vorgänge auch eine hohe Präzision der Dosisapplikation und Berechnung notwendig. Aufgrund des Bragg-Peaks sind schwere geladene Teilchen wie Protonen, Sauerstoff-

---

oder Kohlenstoffionen prädestiniert für eine Dosismodulation im Sinne von Dosepainting by Numbers. Zwar ist zum heutigen Zeitpunkt erst wenig klinische Erfahrung über den Einsatz dieser Bestrahlungsarten vorhanden, allerdings verspricht die rasant ansteigende Zahl neuer Therapiezentren mit Protonen- bzw. Schwerionenbeschleunigern diese Wissenslücke zu füllen [22, 48, 82]. Der Vorteil der präziseren Dosisdeposition mit diesen Bestrahlungsmodalitäten kann sich ins Gegenteil wandeln, wenn keine genauen Dosisberechnungsalgorithmen zur Verfügung stehen. Mehrere Gruppen haben Methoden untersucht, um diese Unsicherheiten in der Reichweite während der Optimierung zu berücksichtigen [83, 120]. Dies wird insbesondere dann kritisch, wenn die Gewebedichte sowohl in Strahlrichtung als auch quer zur Strahlrichtung stark variiert. Fehlberechnungen sowie Lagerungsungenauigkeiten führen dann zu einer falschen Position bzw. Verschiebung des Bragg-Peaks und somit zu einer örtlich falschen Dosisdeposition [66, 65]. Eine Möglichkeit dem entgegenzuwirken ist eine geschickte Wahl der Einstrahlrichtungen [84], die die genannten kritischen Aspekte ausschließt. Eine als Beam-Angle-Optimization bezeichnete Optimierung der Einstrahlrichtungen ist bereits in der Protonenplanung mit IKO integriert. Die implementierte Zielfunktion bestraft Einstrahlrichtungen, die zu einer heterogenen Verteilung der Gewebedichte in Strahlrichtung und quer zu ihr führen. Auch eine therapiebedingte Veränderung des Patienten durch Gewichtsverlust kann bei Nichtberücksichtigung zu einer fehlerhaften Bestrahlung führen [6]. Der in dieser Arbeit verwendete Dosisalgorithmus wurde als hinreichend genau angenommen. Da es sich um Planungsstudien bzw. um die Vorstellung von Methoden handelte, wurden die oben genannten Fehlermöglichkeiten nicht berücksichtigt. Bei einer klinischen Anwendung müssten diese natürlich bei der Planung und Bestrahlung berücksichtigt werden.

Als funktionelle Bildgebung wurde in dieser Arbeit eine statische  $^{18}\text{F}$ -FET PET verwendet. Dies war ausreichend, da der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Optimierung und Methodik der Bestrahlungsplanung lag. Analog zu den Ergebnissen der Untersuchungen von Thorwarth *et al.* [113, 115] gibt es Hinweise darauf, dass auch bei der  $^{18}\text{F}$ -FET PET eine statische PET-Bildgebung nicht ausreicht und dynamische Aufnahmen notwendig sind. Pöpperl *et al.* untersuchten die Kinetik der FET-Anreicherung bei 54 nichttherapierten Patienten mit Glioblastomen WHO-Grad I – IV [86]. Die Ergebnisse wurden mit den histopathologischen Ergebnissen einer PET-geführten stereotaktischen Biopsie korreliert. Bei niedriggradigen Tumoren wies die

Zeit-Aktivitäts-Kurve (time-activity-curve, TAC) einen leichten Anstieg auf, während hochgradige Tumore einen Peak am Anfang – gefolgt von einem Abfall – der TAC zeigten. Somit konnten hochgradige Tumore von niedriggradigen Tumoren mit hoher diagnostischer Genauigkeit unterschieden werden. Eine individuelle Graduierung war jedoch aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität nicht möglich.

Eine biologisch adaptierte Strahlentherapie hat potentiell die Möglichkeit, den Therapieerfolg durch eine stärker als bisher individualisierte Bestrahlungsplanung zu erhöhen. Allerdings ist dazu noch viel interdisziplinäre Forschung nötig, um die komplexen Zusammenhänge zwischen Biosignal und Dosisvorgabe zu verstehen und in Modellen abzubilden. Die Werkzeuge für die Planung beliebiger Dosisverteilungen sind vorhanden und werden in Zukunft immer sensibler werden. Die große Herausforderung bleibt weiterhin der Zusammenhang zwischen dem Signal einer Bildgebung und der Dosisvorgabe. Erste Erfahrungen und Erkenntnisse können aus *in vitro* Experimenten gewonnen werden. Aber aufgrund der komplexen Mikrobiologie von soliden Tumoren werden zuverlässige Daten nur aus klinischen Untersuchungen und Studien abgeleitet werden können.

# Abkürzungsverzeichnis

AAPM .....	American Association of Phycicists in Medicine
CT .....	Computertomographie
DMCO .....	Direkte Monte Carlo Optimierung
Dosepainting .....	Bestrahlungsplanung auf der Grundlage funktioneller bzw. biologischer Bildgebung.
DPBN .....	Dose Painting by Numbers
DVH .....	Dosis-Volumen-Histogramm
ESTRO .....	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
EUD .....	Equivalent Uniform Dose
FDG .....	Fluorodeoxyglukose
FET .....	Fluoroethyltyrosin
fMRT .....	funktionelle Kernspintomographie
GBM .....	Glioblastoma multiforme
GTV .....	Gross Target Volume, Makroskopisches Tumorvolumen
IAEA .....	International Atomic Energy Agency
IK .....	Inverse Kernel
IKO .....	Inverse Kernel Optimierung
IMPT .....	Intensitätsmodulierte Protonentherapie
IMRT .....	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
LQ-Modell .....	Linear-Quadratisches Modell
MRS .....	Magnetic Resonance Spectroscopy, Kernspinspektroskopie
MRT .....	Magnetic Resonance Tomography, Kernspintomographie
NAA .....	N-Acetylaspartase
OAR .....	Organ at Risk, Risikoorgan

OF	.....	Objective Function
PET	.....	Positronen Emissions Tomographie
PTV	.....	Planning Target Volume, Zielvolumen
SPECT	.....	Single Photon Emission Tomography
SSD	.....	Spurce- Surface-Distance
SUV	.....	Standardized Uptake Value
VMCpro	.....	Voxel Monte Carlo for Protons: Ein Monte Carlo Dosisalgorithmus für die Strahlentherapie mit Protonen
XVMC	.....	X-Ray Voxel Monte Carlo: Ein Monte Carlo Dosisalgorithmus für die Strahlentherapie mit Photonen

# Abbildungsverzeichnis

2.1	Vergleich verschiedenener NTCP Modelle bei den Organen Harnblase, Lunge, Parotis und Rückenmark. . . . .	19
2.2	Vergleich der verschiedenen Gradientenabstiegsverfahren. . . . .	27
2.3	Einteilung des Strahlungsfeldes in vier Bereiche mit unterschiedlichen Akzeptanzkriterien. . . . .	32
2.4	Schematische Darstellung der im Wasserphantom definierten Zielvolumina zur Bestimmung der MÜF. . . . .	34
2.5	SUV-Profil durch PTV beim Glioblastom . . . . .	36
2.6	Grafische Darstellung der linearen Abbildung des SUV auf die Dosisvorgabe. . . . .	36
2.7	Grafische Darstellung der Variation der maximalen Dosis. . . . .	38
2.8	Abhängigkeit der Dosisvorgabe $D_{\text{pre}}$ von den strahlenbiologischen Parametern $\alpha$ , $\alpha/\beta$ , $\rho/\rho_{\text{ref}}$ und Zellverdopplungszeit beim Glioblastom. .	43
2.9	TCP-Kurve für GBM, Abbildung $\alpha$ und $\alpha/\beta$ gegen SUV und Nichtlinearer SUV-Dosis Zusammenhang . . . . .	44
3.1	Exemplarische Darstellung der Verifikationsmethode der Strahlerkopfmodellierung mit VEFM. . . . .	46
3.2	Exemplarische Darstellung der Querprofile. . . . .	47
3.3	6MV Photonenenergie Tiefendosiskurve. . . . .	48

---

3.4	Dosisverteilungen in einer transversalen Schicht des homogenen, zylin- drischen Plattenphantoms von OM Pencilbeam-Algorithmus, Kodak EDR2 Film-Verifikation und von XVMC. . . . .	51
3.5	Vergleich der horizontalen und vertikalen Dosisprofile von OM Pencilbeam- Algorithmus, Kodak EDR2 Film-Verifikation und XVMC. . . . .	52
3.6	Gammaplotevaluation im Phantom. . . . .	53
3.7	Dosisverteilungen im Patientenphantom. . . . .	53
3.8	Gammaplotevaluation im Patientenphantom. . . . .	54
3.9	Querprofile, DVHs und Differenzhistogramm der IMRT-Verifikation im Patientenphantom. . . . .	54
3.10	Transversale Schicht durch das ESTRO Quasimodo Phantom. . . . .	55
3.11	Dosis-Volumen Histogramme für PTV und OAR der optimierten Do- sisverteilungen der Strategien WEAK, EQUI, STRONG, GRADONLYund NO SMOOTHING. . . . .	58
3.12	Grafische Darstellung von Temperatur, Energie, spezifischer Wärme und Akzeptanzrate im Verlauf der Optimierung. . . . .	60
3.13	DVH und Dosisdifferenzhistogramm von DMCO und IKO. . . . .	61
3.14	Beispiel eines gemittelten Photonen Profils und die Modulationsüber- tragungsfunktionen für Photonen und Protonen. . . . .	62
3.15	<sup>18</sup> F-FET PET der drei Patienten in einer tranversalen Schicht. . . . .	64
3.16	Dreidimensionale Dosisvorgabe der drei Patienten. . . . .	64
3.17	Dosisverteilung mit DPBN in einer transversalen Schicht, optimiert mit 6MV Photonen. . . . .	65
3.18	Dosisverteilung mit DPBN in einer transversalen Schicht, optimiert mit Spotscanning Protonen. . . . .	66
3.19	Dosisdifferenzhistogramme der Dosisabweichungen innerhalb des Ziel- volumens. . . . .	66
3.20	Dosis-Volumen-Histogramme der Doseskalationsstudie. . . . .	69

---

3.21 Dosisdifferenzhistogramme der TCP basierten Bestrahlungsplanung nach dem Modell von Yang und Xing. . . . .	71
3.22 Analyse der einzelnen Beiträge zur TCP. . . . .	72



# Tabellenverzeichnis

2.1	Strahlenbiologische Parameter zur Berechnung der NTCP für Harnblase, Lunge, Rückenmark und Parotis. . . . .	18
2.2	Akzeptanzkriterien bei Tiefendosiskurven und Querprofilen . . . . .	31
2.3	Abschätzung der strahlenbiologischen Parameter $\alpha$ und $\alpha/\beta$ anhand klinischer Ergebnisse. . . . .	42
3.1	Vergleich der Outputfaktoren von XVMC-Rechnung mit Messdaten. .	48
3.2	Ergebnisse der VEFM-Verifikation. . . . .	49
3.3	Definition der Parameter $\lambda$ , $\mu$ und $\nu$ bei den verschiedenen Fluenzglättungsstrategien. . . . .	56
3.4	Ergebnisse der Glättungsstrategien WEAK, EQUI, STRONG, GRAD-ONLY und NO SMOOTHING. . . . .	57
3.5	Ergebnisse der Reoptimierung der Segmentgewichte nach Segmentierung durch ImFAST®. . . . .	57
3.6	Parameter der Optimierung des Dosepaintingplans mit DMCO. . . . .	59
3.7	Vergleich von DMCO und IKO Anhand eines DPBN-Falles. . . . .	61
3.8	Statistische Auswertung Differenz-Dosis-Histogramme und der Dosis in den OAR. . . . .	67
3.9	Mittelwerte der $\overline{D}_{50\%}^{\text{OAR}}$ und $\overline{D}_{5\%}^{\text{OAR}}$ Werte der Dosisescalationsstudie. .	68
3.10	Mittlere Dosisabweichung ( $\overline{\Delta D}$ ) und zugehörige Standardabweichung ( $\sigma_{\Delta D}$ ) der Dosisdifferenzen der TCP-basierten Bestrahlungsplanung. .	71

3.11 TCP-Werte der mit Photonen und Protonen optimierten Dosisverteilungen. . . . .	72
---	----

# Literaturverzeichnis

- [1] Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50, International Comission on Radiation Units and Measurements, ICRU Publications, Bethesda, Maryland 20814, USA, 1993.
- [2] Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU Report 62 (Supplement to ICRU Report 50), International Comission on Radiation Units and Measurements, ICRU Publications, Bethesda, Maryland 20814, USA, 1999.
- [3] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, et al. G4—a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 506(3):250–303, 2003.
- [4] M. Alber und F. Nüsslin. Tools for the analysis of dose optimization: I. effect–volume histogramm. *Phys. Med. Biol.*, 47:2451–2458, 2002.
- [5] M. Alber, F. Paulsen, S. M. Eschmann, und H. J. Machulla. On biologically conformal boost dose optimization. *Phys. Med. Biol.*, 48(2):N31–N35, 2003.
- [6] F. Albertini, A. Borsi, A. J. Lomax, H. P. Rutz, B. Timmerman, und G. Goitein. Sensitivity of intensity modulated proton therapy plans to changes in patient weight. *Radiother Oncol.*, 86(2):187–194, 2008.
- [7] M. Alt. Studie zur Entwicklung einer inversen Planung mit direkter Aperturoptimierung zur Verbesserung der Strahlentherapie von Tumoren. Diplomarbeit, Fachhochschule Regensburg, 2008.
- [8] M. Alt, C. Latscha, M. Rickhey, und L. Bogner. Inverse Monte Carlo Therapieplanung mit direkter Aperturoptimierung. *Strahlenther. Onkol.*, 184(Sondernr. 1):55, 2008.
- [9] J. Alvarez Moret, M. Treutwein, M. Hipp, O. Kölbl, und L. Bogner. Clinical and theoretical quasi-IMAT study of prostate cancer to show high plan quality with a single gantry arc. *Strahlenth. Onkol.*, 81(Sondernr.1):103, 1008.
- [10] E. A. Ballegeer, L. J. Forrest, R. Jeraj, T. R. Mackie, und R. J. Nickles. PET/CT following intensity-modulated radiation therapy for primary lung tumor in a dog. *Vet Radiol Ultrasound*, 47(2):228–233, 2006.

- [11] N. Bassler, J. Alsner, G. Beyer, J. J. DeMarco, et al. Antiproton radiotherapy. *Radiother Oncol*, 86(1):14–19, 2008.
- [12] B. G. Baumert, J. Lutterbach, R. Bernays, J. B. Davis, und F. L. Heppner. Fractionated stereotactic radiotherapy boost after post-operative radiotherapy in patients with high-grade gliomas. *Radiother Oncol*, 67(2):183–190, 2003.
- [13] B. G. Baumert, I. A. Norton, A. J. Lomax, und J. B. Davis. Dose conformation of intensity-modulated stereotactic photon beams, proton beams, and intensity-modulated proton beams for intracranial lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(4):1314–1324, 2004.
- [14] K. L. Behar, J. A. den Hollander, M. E. Stromski, et al. High-resolution  $^1\text{H}$  nuclear magnetic resonance study of cerebral hypoxia *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 80(16):4945–4948, 1983.
- [15] S. M. Bentzen. Dose-response relationships in radiotherapy. In G. G. Steel, Hrsg, *Basic Clinical Radiobiology*, Seiten 94–104. Arnold, 3 Auflage, 2002.
- [16] S. M. Bentzen. Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers. *Lancet Oncol*, 6(2):112–117, 2005.
- [17] L. Bogner, J. Diermeier, C. Scherf, und Z. Morávek. Ein inverses Therapieplanungssystem für die intensitätsmodulierte Ganzkörperbestrahlung. In L. Bogner und B. Dobler, Hrsg., *Medizinische Physik 2006*, Seite 127. DGMP, 2006.
- [18] L. Bogner, M. Hartmann, M. Rickhey, und Z. Morávek. Application of an inverse kernel concept to Monte Carlo based IMRT. *Med. Phys.*, 33(12):4749–4757, 2006.
- [19] L. Bogner, J. Scherer, und M. Herbst. An inverse Monte Carlo optimization algorithm for conformal radiotherapy. *Physica Medica*, XV(3):111–119, 1999.
- [20] L. Bogner, J. Scherer, M. Treutwein, M. Hartmann, F. Gum, und A. Amediek. Verification of IMRT: techniques and problems. *Strahlenther Onkol*, 180(6):340–350, 2004.
- [21] J. Bohsung, S. Gillis, R. Arrans, et al. IMRT treatment planning:- a comparative inter-system and inter-centre planning exercise of the ESTRO QUASIMODO group. *Radiother Oncol*, 76(3):354–361, 2005.
- [22] H. Borchert, M. Mayr, R. Schneider, M. Arnold, D. Geismar, M. Wilms, L. Wissner, und M. Herbst. Proton therapy with spot scanning:the Rinecker Proton Therapy Center in Munich.Part 2: Technical & physical aspects. *NOWOTWORY Journal of Oncology*, 58(2):62e–70e, 2008.
- [23] T. Bortfeld. Optimized planning using physical objectives and constraints. *Semin Radiat Oncol*, 9(1):20–34, 1999.

- [24] K. S. Chao, W. R. Bosch, S. Mutic, et al. A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 49(4):1171–1182, 2001.
- [25] S. K. Das, M. M. Miften, S. Zhou, et al. Feasibility of optimizing the dose distribution in lung tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and single photon emission computed tomography guided dose prescriptions. *Med Phys*, 31(6):1452–1461, 2004.
- [26] J. Diermeier. Entwicklung einer Therapieplanung für die intensitätsmodulierte Ganzkörperbestrahlung. Diplomarbeit, Fachhochschule Regensburg, 2005.
- [27] B. Emami, J. Lyman, A. Brown, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21(1):109–122, 1991.
- [28] M. Fippel. Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm. *Med. Phys.*, 26(8):1446–1475, 1998.
- [29] M. Fippel, F. Haryanto, O. Dohm, et al. A virtual photon energy fluence model for Monte Carlo dose calculation. *Med. Phys.*, 30(3):301–311, 2003.
- [30] M. Fippel und M. Soukup. A Monte Carlo dose calculation algorithm for proton therapy. *Med. Phys.*, 31(8):2263–2273, 2004.
- [31] R. T. Flynn, D. L. Barbee, T. R. Mackie, und R. Jeraj. Comparison of intensity modulated x-ray therapy and intensity modulated proton therapy for selective subvolume boosting: a phantom study. *Phys Med Biol*, 52(20):6073–6091, 2007.
- [32] R. T. Flynn, S. R. Bowen, S. M. Bentzen, T. R. Mackie, und R. Jeraj. Intensity-modulated x-ray (IMXT) versus proton (IMPT) therapy for theragnostic hypoxia-based dose painting. *Phys Med Biol*, 53(15):4153–4167, 2008.
- [33] J. F. Fowler. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*, 62(740):679–694, 1989.
- [34] B. Fraass, K. Doppke, M. Hunt, et al. American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group 53: quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. *Med. Phys.*, 25(10):1773–1829, 1998.
- [35] M. Goitein. Heavy charged particle radio therapy. *Z Med Phys*, 14(1):1–3, 2004.
- [36] W. Golder. Functional magnetic resonance imaging - basics and applications in oncology. *Onkologie*, 25(1):28–31, 2002.
- [37] B. Gough, Hrsg. *GNU Scientific Library Reference Manual - Revised Second Edition (v1.8)*. Network Theory Ltd, 2nd Auflage, 2006.
- [38] L. Gray und T. Kalogeropoulos. Possible biomedical applications of antiproton beams: focused radiation transfer. *Radiat. Res.*, 97(2):246–52, 1984.

- [39] J. Grimm und A. Wunder. Molekulare Bildgebung: Stand der Forschung. *Rofo*, 177(3):326–337, 2005.
- [40] M. W. Gross, W. A. Weber, H. J. Feldmann, P. Bartenstein, M. Schwaiger, und M. Molls. The value of F-18-fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 41(5):989–995, 1998.
- [41] A.-L. Grosu, M. Piert, W. A. Weber, et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning. *Strahlenther Onkol*, 181(8):483–499, 2005.
- [42] GSL. Numerical differentiation - gnu scientific library – reference manual: [http://www.gnu.org/software/gsl/manual/html\\_node/numerical-differentiation.html](http://www.gnu.org/software/gsl/manual/html_node/numerical-differentiation.html). Stand 29. August 2007.
- [43] E. J. Hall. Dose-painting by numbers: a feasible approach? *Lancet Oncol*, 6(2):66, 2005.
- [44] E. J. Hall und C.-S. Wu. Radiation-induced second cancers: the impact of 3d-crt and imrt. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56(1):83–88, 2003.
- [45] M. Hartmann. *IKO – ein Monte-Carlo basiertes inverses Bestrahlungssystem für die IMRT*. Doktorarbeit, Universität Regensburg, 2004. <http://www.opus-bayern.de/uni-regensburg/volltexte/2005/467/>.
- [46] M. Hartmann und L. Bogner. Investigation of intensity-modulated radiotherapy optimization with gEUD-based objectives by means of simulated annealing. *Med. Phys.*, 35(5):2041–2049, 2008.
- [47] M. Hartmann et al. IMCO<sub>++</sub> – Ein Monte-Carlo-basiertes System für die IMRT. *Z. Med. Phys.*, 12:97–108, 2002.
- [48] P. Heeg, H. Eickhoff, und T. Haberer. Die Konzeption der Heidelberger Ionentherapieanlage HICAT. *Z. Med. Phys.*, 14(1):17–24, 2004.
- [49] J. Heufelder, D. Cordini, H. Fuchs, et al. Fünf Jahre Protonentherapie von Augentumoren am Hahn-Meitner-Institut Berlin. *Z. Med. Phys.*, 14(1):64, 2004.
- [50] K. Holzapfel, S. Müller, C. Seidl, A.-L. Grosu, M. Schwaiger, und R. Senekowitsch-Schmidtke. Effects of Irradiation on the [Methyl-(3)H]Choline Uptake in the Human Prostate Cancer Cell Lines LNCaP and PC3. *Strahlenther Onkol*, 184(6):319–324, 2008.
- [51] M. H. Holzscheiter, N. Bassler, N. Agazaryan, et al. The biological effectiveness of antiproton irradiation. *Radiother Oncol*, 81(3):233–242, 2006.
- [52] K. Ishiwata, W. Vaalburg, P. H. Elsinga, A. M. Paans, et al. Comparison of L-[1-11C]methionine and L-methyl-[11C]methionine for measuring in vivo protein synthesis rates with PET. *J Nucl Med*, 29(8):1419–1427, 1988.

- [53] P. L. Jager, W. Vaalburg, J. Pruim, et al. Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *J Nucl Med*, 42(3):432–445, 2001.
- [54] O. Jäkel. Heavy ion radiotherapy. In W. Schlegel, T. Bortfeld, und A.-L. Grosu, Hrsg., *New Technologies in Radiation Oncology*. Springer Verlag, 2006.
- [55] R. Jeraj, P. J. Keall, und J. V. Siebers. The effect of dose calculation accuracy on inverse treatment planning. *Phys Med Biol*, 47(3):391–407, 2002.
- [56] M. C. Joiner. Models of radiation cell killing. In G. G. Steel, Hrsg, *Basic Clinical Radiobiology*, Seiten 65–70. Arnold, 3 Auflage, 2002.
- [57] P. Källman, A. Agren, und A. Brahme. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int J Radiat Biol*, 62(2):249–262, 1992.
- [58] J. Kiefer. *Biologische Strahlenwirkung*. Birkhäuser Verlag, 2. Auflage, 1989.
- [59] J. Kurhanewicz, D. B. Vigneron, H. Hricak, et al. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm<sup>3</sup>) spatial resolution. *Radiology*, 198(3):795–805, 1996.
- [60] G. J. Kutcher und C. Burman. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 16(6):1623–1630, 1989.
- [61] K. Lavrenkov, M. Partridge, G. Cook, und M. Brada. Positron emission tomography for target volume definition in the treatment of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, 77(1):1–4, 2005.
- [62] C. Lawrence, J. Zhou, und A. L. Tits. *User's Guide for CFSQP Version 2.5*. University of Maryland, College Park, MD 20742, USA, 1997.
- [63] J. Lindner. Molecular imaging with contrast ultrasound and targeted microbubbles. *J Nucl Cardiol*, 11(2):215–221, 2004.
- [64] C. C. Ling, J. Humm, S. Larson, und others H. Amols and Z. Fuks and S. Leibel and J. A. Koutcher. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47(3):551–560, 2000.
- [65] A. J. Lomax. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 1: the potential effects of calculational uncertainties. *Phys Med Biol*, 53(4):1027–1042, 2008.
- [66] A. J. Lomax. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 2: the potential effects of inter-fraction and inter-field motions. *Phys Med Biol*, 53(4):1043–1056, 2008.

- [67] A. J. Lomax, M. Goitein, und J. Adams. Intensity modulation in radiotherapy: photons versus protons in the paranasal sinus. *Radiother Oncol*, 66(1):11–18, 2003.
- [68] J. T. Lyman. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl*, 8:S13–S19, 1985.
- [69] E. C. Mackonis, N. Suchowerska, M. Zhang, M. Ebert, D. R. McKenzie, und M. Jackson. Cellular response to modulated radiation fields. *Phys Med Biol*, 52(18):5469–5482, 2007.
- [70] E. Malinen, A. Søvik, D. Hristov, Ø. S. Bruland, und D. R. Olsen. Adapting radiotherapy to hypoxic tumours. *Phys Med Biol*, 51(19):4903–4921, 2006.
- [71] C. Messa, G. L. Ceresoli, G. Rizzo, et al. Feasibility of  $[18\text{F}]$ FDG-PET and coregistered CT on clinical target volume definition of advanced non-small cell lung cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 49(3):259–266, 2005.
- [72] B. Mijnheer, A. Olszewska, C. Fiorino, G. Hartmann, T. Knöös, J.-C. Rosenwald, und H. Welleweerd. *Quality Assurance of Treatment Planning Systems practical Examples for Non-IMRT Photon Beams*. ESTRO, 1. Auflage, 2004.
- [73] Z. Morávek und L. Bogner. 117 Monte Carlo simulations in proton dosimetry with Geant4. *Radiotherapy and Oncology*, 76(Supplement 2):S62–S62, 2005.
- [74] Z. Morávek und L. Bogner. 354 Inverse Kernel Optimisation for the spot-scanning Proton Radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 76(Supplement 2):S159–S160, 2005.
- [75] Z. Morávek und L. Bogner. 390 Optimisation problems in radiotherapy – a unified approach. *Radiotherapy and Oncology*, 76(Supplement 2):S172–S172, 2005.
- [76] C. Mothersill und C. B. Seymour. Cell-cell contact during gamma irradiation is not required to induce a bystander effect in normal human keratinocytes: evidence for release during irradiation of a signal controlling survival into the medium. *Radiat Res*, 149(3):256–262, 1998.
- [77] T. R. Munro und C. W. Gilbert. The relation between tumour lethal doses and the radiosensitivity of tumour cells. *Br J Radiol*, 34:246–251, 1961.
- [78] U. Nestle, S. Kremp, A. Schaefer-Schuler, et al. Comparison of different methods for delineation of  $18\text{F}$ -FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *J. Nucl. Med.*, 46(8):1342–1348, 2005.
- [79] A. Niemierko. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys*, 24(1):103–110, 1997.

- [80] Nucletron B.V., PO Box 930, 3900 AX Veenendaal, The Netherlands. *Oncentra® MasterPlan Physics and Algorithms*, REF 192.739ENG-00 Auflage.
- [81] A. R. Padhani. Where are we with imaging oxygenation in human tumours? *Cancer Imaging*, 5:128–130, 2005.
- [82] E. Pedroni, R. Bearpark, T. Böhringer, et al. The PSI Gantry 2: a second generation proton scanning gantry. *Z. Med. Phys.*, 14(1):25–34, 2004.
- [83] D. Pflugfelder, J. J. Wilkens, und U. Oelfke. Worst case optimization: a method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. *Phys Med Biol*, 53(6):1689–1700, 2008.
- [84] D. Pflugfelder, J. J. Wilkens, H. Szymanowski, und U. Oelfke. Quantifying lateral tissue heterogeneities in hadron therapy. *Med Phys*, 34(4):1506–1513, 2007.
- [85] A. Pirzkall, T. R. McKnight, E. E. Graves, et al. MR-spectroscopy guided target delineation for high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50(4):915–928, 2001.
- [86] G. Pöpperl, F. W. Kreth, J. Herms, W. Koch, J. H. Mehrkens, F. J. Gildehaus, H. A. Kretzschmar, J. C. Tonn, und K. Tatsch. Analysis of <sup>18</sup>F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Med*, 47(3):393–403, 2006.
- [87] X. S. Qi, C. J. Schultz, und X. A. Li. An estimation of radiobiologic parameters from clinical outcomes for radiation treatment planning of brain tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64(5):1570–1580, 2006.
- [88] A. N. Rahn, R. P. Baum, I. A. Adamietz, et al. Stellenwert der <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissionstomographie in der Radiotherapieplanung von Kopf-Hals-Tumoren. *Strahlenther Onkol*, 174(7):358–364, 1998.
- [89] C. Rasch, R. Steenbakkers, und M. van Herk. Target definition in prostate, head, and neck. *Semin Radiat Oncol*, 15(3):136–145, 2005.
- [90] M. Rickhey. Untersuchungen zur Anwendbarkeit des inversen Monte Carlo Bestrahlungsplanungssystems IKO zur gezielten Dosisescalation im Tumor und deren dosimetrische Verifikation. Diplomarbeit, Universität Regensburg, 2005.
- [91] M. Rickhey und L. Bogner. Application of the Inverse Monte Carlo Treatment Planning System IKO for an Inhomogeneous Dose Prescription in the Sense of Dose Painting. *Z Med Phys*, 16(4):307–312, 2006.
- [92] M. Rickhey und L. Bogner. Dosismodulation auf der Grundlage biologischer Bildgebung. In L. Bogner und B. Dobler, Hrsg., *Medizinische Physik*, Seiten 138–139. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik e. V., 2006.

- [93] M. Rickhey und L. Bogner. Dose Painting mit Protonen und Photonen anhand einer <sup>18</sup>F-FET-PET Studie beim Glioblastom. *Strahlenther Onkol*, 83(Sondernr. 1):42, 2007.
- [94] M. Rickhey und L. Bogner. Dosepainting mit Photonen und Protonen: ein Vergleich. In M. Fix, P. Manser, und R. Mini, Hrsg., *Dreiländertagung Medizinphysik*, 2007.
- [95] M. Rickhey, J. Diermeier, Z. Morávek, und L. Bogner. Dosepainting mit dem inversen Monte-Carlo-Bestrahlungssystem IKO. *Strahlenther Onkol*, 182 (Sondernr. 1):103, 2006.
- [96] M. Rickhey, O. Koelbl, C. Eilles, und L. Bogner. A Biologically Adapted Dose-Escalation Approach, Demonstrated for <sup>18</sup>F-FET-PET in Brain Tumors. *Strahlenther Onkol.*, 184(10):536–542, 2008.
- [97] M. Rickhey, Z. Morávek, und L. Bogner. Inverse treatment planning and integration of segmentation procedures. *Z. Med. Phys.*, 18(3):163–169, 2008.
- [98] J. Scherer. *Monte-Carlo-Methoden in der Strahlentherapie und deren Verifikation durch 3D-Gel-Dosimetrie*. Doktorarbeit, Universität Regensburg, 1998.
- [99] J. Scherer, L. Bogner, M. Herbst, et al. Monte-Carlo-Methoden zur direkten Berechnung von 3D-Dosisverteilungne bei Photonenfeldern in der Strahlentherapie. *Z. Med. Phys.*, 8:87–95, 1998.
- [100] C. Scherf, P. Härtl, M. Treutwein, und L. Bogner. Zertifizierung einer Translationsliege zur Ganzkörperbestrahlung aus In-Haus-Herstellung gemäß dem Medizinproduktegesetz. *Z Med Phys*, 17(2):144–152, 2007.
- [101] T. E. Schultheiss und C. G. Orton. Models in radiotherapy: definition of decision criteria. *Med Phys*, 12(2):183–187, 1985.
- [102] D. M. Shepard, M. A. Earl, X. A. Li, et al. Direct aperture optimization: a turnkey solution for step-and-shoot IMRT. *Med Phys*, 29(6):1007–1018, 2002.
- [103] A. F. Shields, J. R. Grierson, B. M. Dohmen, et al. Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. *Nat Med*, 4(11):1334–1336, 1998.
- [104] A. F. Shields, D. A. Mankoff, J. M. Link, et al. Carbon-11-thymidine and FDG to measure therapy response. *J Nucl Med*, 39(10):1757–1762, 1998.
- [105] Y. Shioyama, K. Tokuyue, T. Okumura, et al. Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56(1):7–13, 2003.
- [106] R. A. Siochi. Virtual micro-intensity modulated radiation therapy. *Med Phys*, 27(11):2480–2493, 2000.

- [107] A. D. Sole, A. Falini, L. Ravasi, et al. Anatomical and biochemical investigation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med*, 28(12):1851–1872, 2001.
- [108] A. Søvik, E. Malinen, O. S. Bruland, S. M. Bentzen, und D. R. Olsen. Optimization of tumour control probability in hypoxic tumours by radiation dose redistribution: a modelling study. *Phys Med Biol*, 52(2):499–513, 2007.
- [109] A. Søvik, E. Malinen, H. K. Skogmo, S. M. Bentzen, O. S. Bruland, und D. R. Olsen. Radiotherapy adapted to spatial and temporal variability in tumor hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(5):1496–1504, 2007.
- [110] G. G. Steel. The dose rate effect: brachytherapy and targeted radiotherapy. In G. G. Steel, Hrsg, *Basic Clinical Radiobiology*, Seiten 192–204. Arnold, 3 Auflage, 2002.
- [111] L. G. Strauss. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med*, 23(10):1409–1415, 1996.
- [112] A. Tai, B. Erickson, K. A. Khater, und X. A. Li. Estimate of radiobiologic parameters from clinical data for biologically based treatment planning for liver irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(3):900–907, 2008.
- [113] D. Thorwarth, S. M. Eschmann, F. Paulsen, und M. Alber. A kinetic model for dynamic [18F]-Fmiso PET data to analyse tumour hypoxia. *Phys Med Biol*, 50(10):2209–2224, 2005.
- [114] D. Thorwarth, S.-M. Eschmann, F. Paulsen, und M. Alber. Hypoxia dose painting by numbers: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(1):291–300, 2007.
- [115] D. Thorwarth, S.-M. Eschmann, J. Scheiderbauer, F. Paulsen, und M. Alber. Kinetic analysis of dynamic 18F-fluoromisonidazole PET correlates with radiation treatment outcome in head-and-neck cancer. *BMC Cancer*, 5:152, 2005.
- [116] D. Thorwarth, M. Soukup, und M. Alber. Dose painting with IMPT, helical tomotherapy and IMXT: A dosimetric comparison. *Radiother Oncol*, 86(1):30–34, 2008.
- [117] J. G. Tjuvajev, H. A. Macapinlac, F. Daghlian, et al. Imaging of brain tumor proliferative activity with iodine-131-iododeoxyuridine. *J Nucl Med*, 35(9):1407–1417, 1994.
- [118] K. S. Tralins, J. G. Douglas, K. J. Stelzer, et al. Volumetric analysis of 18F-FDG PET in glioblastoma multiforme: prognostic information and possible role in definition of target volumes in radiation dose escalation. *J Nucl Med*, 43(12):1667–1673, 2002.

- [119] P. Trnkovà. Comparative analysis of mathematical approaches used in NT-CP/TCP models for therapeutic radiology. Master's thesis, Czech Technical University, 2007.
- [120] J. Unkelbach, T. C. Y. Chan, und T. Bortfeld. Accounting for range uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. *Phys Med Biol*, 52(10):2755–2773, 2007.
- [121] J. Van Dyk, J.-C. Rosenwald, B. Fraass, J. Cramb, und I.-F. F. Commissioning and Quality Assurance of Computerized Planning Systems for Radiation Treatment of Cancer. Technical Report Series 430, IAEA, Wien, 2004.
- [122] B. Vanderstraeten, W. Duthoy, W. D. Gersem, W. D. Neve, und H. Thierens. [(18)F]fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography ([(18)F]FDG-PET) voxel intensity-based intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for head and neck cancer. *Radiother Oncol*, 79(3):249–258, 2006.
- [123] J. Venselaar, H. Welleweerd, und B. Mijnheer. Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculations of treatment planning systems. *Radiother Oncol*, 60(2):191–201, 2001.
- [124] H.-E. Wang, S.-Y. Wu, C.-W. Chang, et al. Evaluation of F-18-labeled amino acid derivatives and [18F]FDG as PET probes in a brain tumor-bearing animal model. *Nucl Med Biol*, 32(4):367–375, 2005.
- [125] S. Webb und A. E. Nahum. A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys Med Biol*, 38(6):653–666, 1993.
- [126] D. C. Weber, J. Bogner, J. Verwey, et al. Proton beam radiotherapy versus fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanomas: A comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63(2):373–384, 2005.
- [127] D. C. Weber, A. V. Trofimov, T. F. Delaney, und T. Bortfeld. A treatment planning comparison of intensity modulated photon and proton therapy for paraspinal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 58(5):1596–1606, 2004.
- [128] K.-J. Weber und F. Wenz. Strahlenbiologische Grundlagen. In M. Wannemacher, J. Debus, und F. Wenz, Hrsg., *Strahlentherapie*, chapter 2, Seiten 11–48. Springer Verlag, 2006.
- [129] W. A. Weber, H. J. Wester, A. L. Grosu, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med*, 27(5):542–549, 2000.
- [130] W. M. Wells, P. Viola, H. Atsumi, et al. Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Med Image Anal*, 1(1):35–51, 1996.

- [131] L. Wisser. Pion treatment of prostate carcinoma at Paul Scherrer Institute (formerly Swiss Institute for Nuclear Research (SIN)) from 1983 to 1992. *Cancer Radiother*, 8(2):88–94, 2004.
- [132] G. Wolber. Fast neutron beams for boron neutron capture therapy? *Z Med Phys*, 14(1):55–63, 2004.
- [133] L. Xing, C. Cotrutz, S. Hunjan, A. L. Boyer, E. Adalsteinsson, und D. Spielman. Inverse planning for functional image-guided intensity-modulated radiation therapy. *Phys Med Biol*, 47(20):3567–3578, 2002.
- [134] Y. Yang und L. Xing. Optimization of radiotherapy dose-time fractionation with consideration of tumor specific biology. *Med Phys*, 32(12):3666–3677, 2005.
- [135] Y. Yang und L. Xing. Towards biologically conformal radiation therapy (BCRT): selective IMRT dose escalation under the guidance of spatial biology distribution. *Med Phys*, 32(6):1473–1484, 2005.



# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Prof. Dr. Ludwig Bogner, für die interessante Themenstellung. Seine Unterstützung und die vielen Diskussionen waren eine große Hilfe bei dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Ingo Morgenstern danke ich für die wertvolle Hilfe bei der Entwicklung von DMCO und die Bereitschaft, als Gutachter zur Verfügung zu stehen.

Des Weiteren danke ich dem Direktor der Klinik für Strahlentherapie der Uniklinik Regensburg, Herrn Prof. Dr. Oliver Kölbl, für sein Interesse und seine Unterstützung bei dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Eilles, Leiter der Abteilung für Nuklearmedizin der Uniklinik Regensburg, danke ich für die Unterstützung bei allen Themen zur nuklearmedizinischen Bildgebung.

Dr. Zdenek Morávek und Dr. Matthias Hartmann danke ich für die Entwicklung von IKO. Obwohl sie nicht mehr persönlich in Regensburg anwesend waren, konnte ich mich stets auf ihre schnellen Antworten verlassen. Vor allem Dr. Zdenek Morávek half mir geduldig beim Aufspüren von Programmierfehlern.

Dr. Barbara Dobler, Petra Härtel und Marius Treutwein danke ich für ihre Hilfe bei allen Fragen der angewandten Strahlentherapie, vom Umgang mit OTP bis hin zur Qualitätssicherung. Dr. Thomas Götzfried danke ich für die sorgfältige Korrektur des Manuskripts.

Für die Entwicklung von DICOM Tools und die Implementierung von DMCO bedanke

ich mich bei Jürgen Diermeier und Marco Alt.

Allen Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie der Uniklinik Regensburg möchte ich für die freundliche und kollegiale Aufnahme in der Abteilung danken.

Meinen Eltern bin ich sehr dankbar dafür, dass sie mich auch während der Promotion weiterhin unterstützt haben.

Meiner Freundin Joana danke ich für ihre liebevolle Unterstützung und für die Korrektur dieser Arbeit.