

Bildgestützte, adaptive  
Bestrahlungsplanung  
intensitätsmodulierter Strahlentherapie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften  
der Fakultät für Physik  
der Eberhardt–Karls–Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Mattias Birkner

aus Stuttgart

2002

Tag der mündlichen Prüfung:

25. Juni 2002

Dekan:

Professor Dr. H. Müther

1. Berichterstatter:

Professor Dr. F. Nüsslin

2. Berichterstatter:

Professor Dr. W. Schlegel

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Moderne Konzepte der Strahlentherapie</b>	<b>4</b>
2.1	Das ICRU Verschreibungskonzept . . . . .	4
2.1.1	Das statische Planungszielvolumen . . . . .	4
2.1.2	Minimierung des Sicherheitsrandes . . . . .	6
2.2	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie . . . . .	7
2.3	Geometrische Variation und IMRT . . . . .	9
<b>3</b>	<b>Optimierung von Effektverteilungen</b>	<b>12</b>
3.1	Dosisverteilung und Effektverteilung . . . . .	12
3.1.1	Fraktionierung und biologischer Effekt . . . . .	15
3.2	Formalisierung des Behandlungszieles . . . . .	16
3.2.1	Klassifikation von Effektwirkungen . . . . .	17
3.2.2	Verschreibung durch Isoeffekte . . . . .	20
3.2.3	statistische Beschreibung des Behandlungsziels . . . . .	20
3.3	Formulierung des Optimierungsproblems . . . . .	21
3.3.1	Zielfunktion . . . . .	21
3.3.2	Fluenz – Dosis – Effekt . . . . .	22
<b>4</b>	<b>Organdeformation und Lagerungsfehler</b>	<b>25</b>
4.1	Quantifizierung geometrischer Variationen . . . . .	25
4.1.1	Analyse von Lagerungsfehlern . . . . .	26
4.1.2	Analyse innerer Organbewegungen und -deformationen . . . . .	27
4.2	Patientendaten . . . . .	32
<b>5</b>	<b>Adaptive Bestrahlungsplanung</b>	<b>34</b>
5.1	Kontrollstrategien . . . . .	35
5.1.1	Robustheit und Konvergenz von Kontrollstrategien . . . . .	38
5.2	Schätzung von $\langle E(\vec{x}) \rangle$ . . . . .	38

<b>6</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>43</b>
6.1	IMRT-Planung und Simulation . . . . .	43
6.2	konventionelle IMRT . . . . .	47
6.3	Adaptive IGRT - Einmalige Rückkopplung . . . . .	49
6.4	Adaptive IGRT - Fortgesetzte Rückkopplung . . . . .	49
6.5	Goldstandards . . . . .	52
6.6	Diskussion . . . . .	58
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>66</b>

# Kapitel 1

## Einleitung

Die Strahlentherapie ist bei nahezu der Hälfte aller erfolgreichen Krebsbehandlungen entweder als alleinige Behandlungsmethode oder in Kombination mit anderen Therapieformen wie Chirurgie und Chemotherapie beteiligt. Die Behandlung zielt stets ab auf die lokale Kontrolle der Tumorerkrankung, um das weitere Wachstum, die Bildung von Rezidiven oder entfernter Metastasen zu verhindern. Gleichzeitig gilt es, akute Nebenwirkungen und chronische Langzeitschädigungen von gesundem Gewebe durch die Bestrahlung zu vermeiden. Dieser Grundkonflikt zwischen Heilung und Nebenwirkung stellt höchste Anforderungen an die Präzision der Therapieplanung und -durchführung und ist der Hauptantrieb für die medizinischen und physikalisch-technischen Entwicklungsanstrengungen auf diesem Gebiet in den vergangenen Jahren.

Aus medizinischer Sicht ist die konformierende Bestrahlung, d.h. die geometrische Beschränkung der therapeutischen Strahlendosis auf den Krankheitsherd, das angestrebte Ideal. Diese Vorstellung wird vor allem getrieben durch das Bild der Erkrankung, das sich Mediziner mit Hilfe moderner dreidimensionaler Bildgebungsverfahren – wie beispielsweise der Computer-, Kernspin- und Positronen-Emissionstomographie (CT, NMR, PET) – machen können. Die verschiedenen Bildgebungsmodalitäten können so kombiniert werden, daß sich die geometrischen und biologischen Eigenschaften des Erkrankungsherdes und des umliegenden Normalgewebes mit großer Genauigkeit bestimmen lassen. Diese diagnostischen Möglichkeiten erlauben nicht nur die präzisere Definition des Behandlungszieles, sondern ermöglichen auch die kritische Neubewertung konventioneller Bestrahlungsverschreibungen und führten schließlich 1999 zu einer Leitlinie der *International Commission on Radiation Units and Measurements* zur Verschreibung und Dokumentation von Strahlenbehandlungen. Die darin enthaltenen Empfehlungen dienen der Festschreibung des Ideals von geometrischer und dosimetrischer Konformalität und werden heute als internationale Standards anerkannt.

In demselben Maße wie das medizinische Wissen um die komplexen anatomischen Geometrien und biologischen Vorgänge im Patienten wächst, wird die angestrebte Konformalität der Strahlendosis zu einer zunehmenden Herausforderung für Physiker und Ingenieure. Ein Forschungsschwerpunkt liegt hier in der Entwicklung von Bestrahlungseinrichtungen, die die Fokussierung der ionisierenden Strahlung auf das Zielgebiet ermöglichen. In der Therapie mit hochenergetischen Photonen werden Lamellenkollimatoren (MLC – *multileaf collimator*) genutzt, den Strahlenfeldern irreguläre, an die Geometrie des Tumors angepasste Feldformen zu geben. Durch die Bewegung der Lamellen während der Bestrahlung (*dynamic MLC*) oder die Zerlegung eines Feldes in unterschiedlich geformte, statische Einzelfelder (*step-and-shoot MLC*) ist außerdem die Modulation der Photonenfluenz eines jeden Bestrahlungsfeldes möglich (*intensitätsmodulierte Strahlentherapie*). Die damit einhergehende drastische Erhöhung der Freiheitsgrade einer Bestrahlung – in Gestalt von Feldformen, Intensitätsprofilen und Energien – macht die Bestrahlungsplanung zu einem komplexen Optimierungsproblem, zu dessen Bewältigung moderne Computer und Algorithmen unverzichtbar sind. Neben den klassischen physikalischen Fragestellungen, wie z.B. der genauen dreidimensionalen Dosisberechnung im Patienten, die unter anderem zur Entwicklung der heute verbreiteten Nadelstrahl- oder Monte-Carlo-Dosisberechnungsalgorithmen geführt hat, müssen sich Physiker daher auch zunehmend mit Fragen biologischer und medizinischer Natur befassen, um das angestrebte klinische Behandlungsergebnis in mathematische Form zu gießen. Um allen Gesichtspunkten moderner Diagnostik und Bestrahlungstechnik gerecht zu werden, sollten Bestrahlungsplanungsalgorithmen der neuesten Generation in der Lage sein, Bestrahlungen unter technischen, dosimetrischen, biologischen und medizinisch-evidenzbasierten Gesichtspunkten zu optimieren.

Die Möglichkeiten zur präzisen, konformierenden Bestrahlung werden leider in der Praxis oftmals dadurch konterkariert, daß sich die Lage der bestrahlten anatomischen Strukturen relativ zu den Strahlenfeldern im Verlauf einer mehrwöchigen Therapie verändern kann. Diese geometrischen Unsicherheiten werden in der konventionellen Therapie bereits bei der Planung durch die Einführung statischer Sicherheitssäume berücksichtigt. Diese sollen sicherstellen, daß die therapeutische Dosis trotz geometrischer Variationen im Zielobjekt appliziert wird. Die erzwungene Vergrößerung des Zielvolumens geht selbstverständlich immer zulasten des Normalgewebes, schränkt die Möglichkeiten zur Eskalation der therapeutischen Dosis ein und läuft damit den Ansprüchen einer Präzisionsbestrahlung zuwider.

Um diesen Widerspruch aufzulösen, wollen wir in dieser Arbeit den Weg der fortschreitenden Individualisierung der Strahlentherapie einen Schritt weitergehen. Die hier vorgestellte Entwicklung einer *bildgestützten, adaptiven, intensitätsmodulierten Strahlentherapie* erfolgt nach zwei Prinzipien:

- **realitätsnahe, allgemeingültige Problembeschreibung:**

Wir verstehen den Patienten als ein dynamisches, komplexen geometrischen Transformationen unterworfenen System, das sich dadurch grundsätzlich von dem durch statische Volumina gekennzeichneten Patienten in der konventionellen Strahlentherapie unterscheidet. Die biologische Strahlenwirkung auf die deformierbare Anatomie des Patienten bildet dabei eine naheliegende und natürliche Grundlage für die Optimierung eines Bestrahlungsplanes. Da die in der Realität vorkommenden geometrischen Variationen höchst unterschiedlicher Natur sein können, ist die Formulierung des Behandlungszieles und Optimierungsalgorithmus möglichst allgemein gehalten. Wie im folgenden Kapitel gezeigt wird, ergeben sich durch die explizite Berücksichtigung der individuellen zeitlich-räumlichen Variationen in der Optimierung größere Spielräume bei der Gestaltung des optimalen Bestrahlungsplanes.

- **klinische Anwendbarkeit:**

Da sich die individuelle Charakteristik der geometrischen Variation nur durch wiederholte Bildgebung im Therapieverlauf bestimmen läßt, ist neben dem eigentlichen Optimierungsalgorithmus auch ein Konzept zur effektiven Verwendung von Bildinformation im Planungsprozess notwendig. Nicht jede mögliche Form der adaptiven Bestrahlungsplanung ist dabei klinisch praktikabel. Die Anzahl der erforderlichen Bildgebungs- und Planungsschritte sollte minimiert werden, um die klinischen Ressourcen und den Patienten zu schonen. Gleichzeitig muß der zusätzliche Aufwand aber durch ein Mindestmaß an Robustheit und Qualitätszuwachs der Behandlung gerechtfertigt sein. Die hier vorgestellten Möglichkeiten der bildgestützten, adaptiven Strahlentherapie des Prostatakarzinoms zeigen, daß es durchaus möglich ist, beiden Aspekten gerecht zu werden.

# Kapitel 2

## Moderne Konzepte der Strahlentherapie

### 2.1 Das ICRU Verschreibungskonzept

#### 2.1.1 Das statische Planungszielvolumen

Das Ziel der kurativen Strahlentherapie ist die Vernichtung aller Tumorzellen im anatomischen Zielgebiet. Einen Leitfaden zur Definition dieses Zielgebietes hat die *International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU) in ihrem Report Nr. 50 (1993) und seiner Ergänzung Nr. 62 (1999) herausgegeben [1, 2]. Diese Empfehlungen dienen als Grundlage für die Verschreibung und Dokumentation einer Strahlentherapie und sind international weithin akzeptierte Standards<sup>1</sup>.

Das klinische Zielvolumen CTV (*clinical target volume*) ist definiert als das Volumen, in dem nachweislich malignes Wachstum von Krebszellen stattfindet, und eine Zone um diesen Erkrankungsherd, die möglicherweise – jedoch nicht nachweisbar – auch von der Erkrankung befallen ist. Das klinische Zielvolumen CTV ist ein rein klinisch-anatomisches Konzept, das durch die diagnostische Bildinformation und einem Interpretationsspielraum des Arztes bestimmt ist.

Wurde ein klinisches Zielvolumen im Patienten definiert, so muss durch geeignete Wahl der Bestrahlungsfelder sichergestellt werden, daß die tatsächlich verabreichte Gesamtdosis im CTV der Verschreibungsdosis entspricht. Hierbei müssen eine Reihe von Unsicherheiten, die im Therapieverlauf auftreten können, berücksichtigt werden. Man unterscheidet zwischen maschinen-

---

<sup>1</sup>Dies gilt insbesondere auch für Deutschland, wie die in Übereinstimmung mit den Grundzügen dieser ICRU-Empfehlungen stehende Begriffsnorm DIN 6814-8 [3] zeigt. In dieser Arbeit werden wegen der vielfältigen Bezüge zur internationalen Literatur durchgehend die ICRU-Definitionen verwendet.



bedingten Unsicherheiten und Unsicherheiten, die durch die Lagerung und physiologische Funktionen des Patienten verursacht werden.

Maschinenbedingte Faktoren umfassen Instabilitäten der Strahlungsquelle, die zu geringen Variationen der applizierten Dosis führen können, aber auch mechanische Unzulänglichkeiten der Bestrahlungseinrichtung, die zu Abweichungen der Einstrahlposition von der Sollposition führen (sogenannte *Positionierungsfehler*). Durch regelmäßige Überprüfung der Bestrahlungseinrichtung durch Physiker und Ingenieure werden maschinenbedingte Unsicherheiten in der klinischen Routine kontrolliert und minimiert. Sie werden im weiteren Verlauf dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Die in der klinischen Praxis weitaus kritischeren Unsicherheiten sind die Variationen in der Patientenposition und -anatomie im Therapieverlauf. Dies gilt insbesondere für die sogenannte fraktionierte Strahlentherapie, bei der die angestrebte Gesamtdosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen in täglichen, kleinen Einzeldosen (Behandlungsfractionen) appliziert wird<sup>2</sup>. Man unterscheidet zwischen Lagerungsfehlern und internen geometrischen Variationen. Die wiederholte Lagerung des Patienten auf dem Behandlungstisch ist niemals perfekt. Die täglichen Fehler in der Patientenposition relativ zu den Bestrahlungsfeldern führen daher zu *zufälligen* Lagerungsvariationen. Ein zum Zeitpunkt der Ersteinstellung (am Simulator oder am Beschleuniger) gemachter Lagerungsfehler bewirkt dagegen einen *systematischen*, über den gesamten Behandlungsverlauf vorhandenen Lagerungsfehler. In der Regel variiert auch die Position, Form und Größe des anatomischen Zielgebietes selbst durch physiologische Organbewegungen. Dies kann sowohl innerhalb einer Bestrahlungssitzung (intrafractionell) als auch zwischen Bestrahlungsfractionen geschehen (interfractionell). Die ICRU kommt deshalb in Report Nr. 62 zu dem Schluß, das Planungszielvolumen PTV (*planning target volume*) müsse durch die Addition von Sicherheitsräumen um das CTV konstruiert werden:

*To avoid significant deviation from the prescribed dose in any part of the CTV(s), one must add margins to the CTV(s) for variations in tissue position, size, and shape, as well as for variations in patient position and beam position, both intrafractionally and interfractionally. This leads to the concept of the Planning Target Volume (PTV).*

Das Planungszielvolumen PTV ist also ein rein geometrisches Konzept, welches ein Volumen im Behandlungsraum definiert, nicht aber die Anatomie des Patienten berücksichtigt. Per Definition wird die Wahrscheinlichkeit, daß

---

<sup>2</sup>Da Tumorzellen eine erhöhte Radiosensitivität und eine geringere Reparaturfähigkeit haben, kommt eine Fraktionierung in kleine Einzeldosen mit ausreichender Zeit zur Reparatur sublethaler Strahlenschäden tendenziell dem Normalgewebe zugute.

sich in einem Punkt des PTV tatsächlich das klinische Zielvolumen befindet, zu Lasten des Normalgewebes überschätzt. Eine nachteilige Konsequenz des PTV-Konzeptes wird in solchen Fällen besonders deutlich, wenn das klinische Zielvolumen und benachbarte Risikostrukturen sehr nahe beieinander liegen. Dies ist zum Beispiel der Fall bei vielen Tumoren im Hals-Kopf-Bereich (kritische Strukturen sind hier Augen, Sehbahnen, Hirnstamm, etc.) oder auch beim Prostatakarzinom (die Prostata liegt in unmittelbarer Nähe von Rektum und Harnblase). Hier führt die Addition von Sicherheitsrändern um das CTV zu der paradoxen Situation, daß das Planungszielvolumen kritische Strukturen einschließt. In diesen Fällen muß die Verschreibungsdosis an die Toleranz des Risikoorgans angepasst werden, um schwere Nebenwirkungen der Therapie zu vermeiden. Der ICRU Report Nr. 62 räumt ein, dass dann der Verlust an lokaler Tumorkontrolle so groß sein kann, dass sich das Behandlungsziel von kurativ (Heilung) nach palliativ (Linderung) verschiebt.

### 2.1.2 Minimierung des Sicherheitsrandes

Ein auf den ICRU Empfehlungen basierendes Therapieprotokoll sollte darauf ausgelegt sein, geometrische Unsicherheiten so weit wie möglich von vorne herein auszuschließen oder zu kontrollieren, und nicht kontrollierbare Variationen durch den kleinstmöglichen Sicherheitssaum im PTV zu berücksichtigen.

Mit modernen Behandlungsverfahren wird versucht, die zeitlich-räumlichen Variationen bereits *während* der Behandlung zu erfassen und gegebenenfalls zu korrigieren (Online-Korrekturverfahren). So läßt sich die Lagerung eines Patienten in Bestrahlungsposition korrigieren, wenn ein unmittelbar vor der Bestrahlung gemachtes Durchleuchtungsbild eine Abweichung der Knochenstruktur von der Sollposition ergibt [4, 5, 6, 7, 8]. Will man auch physiologische Funktionen (z.B. Atmung, Peristaltik, Patientenbewegung) und die damit verbundenen geometrischen Variationen online kontrollieren, so sind wesentlich aufwendigere Techniken erforderlich. Insbesondere für Bestrahlungen im Thoraxbereich wurden Methoden entwickelt, entweder die Strahlung durch den freien Atemzyklus automatisch an- und abschalten zu lassen, oder den Atemzyklus durch die Regelung der Luftzufuhr zu kontrollieren [9, 10]. Andere Gruppen verwenden implantierte oder auf der Patientenoberfläche angebrachte Marker, um die Tumor/Patientenposition online zu registrieren und die Bestrahlungsfelder entsprechend anzupassen [11, 12]. Diese Methoden haben den Nachteil, daß sie für die meisten Therapiezentren zu aufwendig sind.

In jüngerer Zeit richten sich die Bemühungen vielfach auf die Frage, wie man geometrische Unsicherheiten bereits in der Therapieplanung durch die geschickte Gestaltung der Ränder des PTV wirkungsvoll berücksichtigen

kann. Die meisten Methoden greifen dabei auf populationsgemittelte Parameter zurück, d.h. es wird die Variationsstatistik einer Patientenpopulation verwendet, um die geometrischen Unsicherheiten eines individuellen Patienten zu charakterisieren [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Diese Vorgehensweise hat den Vorteil, daß sie prospektiv, also bereits in der Therapieplanung anwendbar ist und keine Modifikationen im Laufe der Behandlung erfordert. Allerdings verspricht diese Methode keineswegs für jeden Patienten eine Verbesserung der Therapiequalität, gerade bei Patienten mit außergewöhnlich großen Variationen muß man mit Qualitätseinbußen rechnen.

Die höchste Stufe der Verfeinerung des PTV ist die *individuelle* und *adaptive* Anpassung des Sicherheitssaumes an das klinische Zielvolumen im Patienten durch die Messung der individuellen geometrischen Variationen im frühen Verlauf der Behandlung (Offline-Korrekturverfahren). So läßt sich aus der täglichen Messung des Lagerungsfehlers der systematische Lagerungsfehler früh erkennen und durch eine Umlagerung des Patienten wirksam korrigieren [20, 21, 22]. In der Folge kann der Sicherheitssaum entsprechend verringert werden. Die Anpassung des Saumes an die individuellen inneren Variationen scheint ebenfalls möglich, erfordert jedoch einen erhöhten Bildgebungs- und Planungsaufwand. Es zeigt sich, daß bei Prostatabestrahlungen bereits die in der ersten Behandlungswoche gemachten Messungen eine zuverlässige Anpassung des Zielvolumens an die individuellen geometrischen Variationen zum Vorteil des Patienten möglich machen [23, 24].

Obwohl die hier erläuterten Methoden der Zielvolumensdefinition die Qualität einer Strahlentherapie zweifellos verbessern können, bleibt das grundsätzliche Paradoxon von im Planungszielvolumen liegenden Risikostrukturen bestehen. Um dieses Paradoxon aufzulösen, muß man den von der ICRU vorgezeichneten Weg der Dosisverschreibung auf statische Volumina verlassen.

## 2.2 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

In der konventionellen externen Photonen-Strahlentherapie wird ein Zielvolumen im Patienten über Strahlenfelder homogener Photonenfluenz bestrahlt. Die Zahl der Freiheitsgrade zur Optimierung eines Bestrahlungsplanes ist dabei beschränkt auf die Einstrahlrichtungen und Feldgrößen der Einzelfelder und deren Photonenflußdichten. Die mit dieser Technik erreichbaren Hochdosisregionen nehmen stets einen konvexen Raumbereich ein und sind daher ungeeignet zur konformierenden Bestrahlung von irregulären, konkaven Zielgebieten.

Durch die Bestrahlung mit Feldern räumlich modulierter Photonenfluenz – der sogenannten intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT – *intensity modulated radiotherapy*) – wird die Zahl der Freiheitsgrade drastisch erhöht.

Eine geschickte Wahl der Fluenzprofile ermöglicht die konformierende Bestrahlung eines nahezu beliebig geformten Zielvolumens im Patienten. Die Bestimmung der optimalen Fluenzprofile erweist sich jedoch als schwieriges mathematisches und numerisches Problem. Während in der konventionellen Therapieplanung das Planungsergebnis wesentlich durch physikalische Einschränkungen bestimmt ist und entsprechend weniger dosimetrischer Kriterien und klinischer Erfahrungen manuell optimiert wird, ist diese Möglichkeit bei der IMRT-Planung durch die Vielzahl an Freiheitsgraden praktisch ausgeschlossen. Die computergestützte IMRT-Planung verlangt daher nach einer abstrakten mathematischen Formulierung des Behandlungsziels.

Es gibt zwei unterschiedliche Ansätze, das Problem mathematisch zu erfassen: mit dem dosisbasierten Ansatz wird versucht, einer vorgegebenen Dosisverteilung im Patienten möglichst nahezukommen. Zu Beginn einer Optimierung liegt also bereits eine genaue geometrische Vorstellung der optimalen Dosisverteilung vor. Man spricht hier oft von der *Inversen Planung*, da versucht wird, das Problem der Dosisberechnung aus vorgegebenen Photonfluenzen zu invertieren [25, 26, 27].

Im Gegensatz dazu nutzt der evidenzbasierte Ansatz klinische Erfahrungen aus der konventionellen Strahlentherapie: es ist bekannt, daß zur Vermeidung schwerer Nebenwirkungen die Dosis im Normalgewebe begrenzt werden muß, die maximal erreichbare Tumordosis richtet sich daher nach den Beschränkungen der Normalgewebsdosen. Diesem Prinzip folgend, erfolgt die Beschreibung des Behandlungszieles für die Optimierung durch die Festlegung maximal erlaubter Isoeffekte für die kritischen Strukturen [28]. Diese Isoeffekte entsprechen intuitiv zugänglichen, auf medizinischen Erfahrungen beruhenden Toleranzdosen für homogene Dosisverteilungen. Für die Berechnung der Isoeffekte aus inhomogenen Dosisverteilungen sind biologisch motivierte Annahmen über Dosis-Volumen-Effekte und Fraktionierungseffekte notwendig. Die therapeutische Dosis im Zielvolumen wird unter den so festgelegten Nebenbedingungen maximiert. Diese Form der *beschränkten Optimierung* bietet mehrere praktische Vorteile. Zum Einen ist das Problem durch die Festlegung maximaler Toleranzdosen immer lösbar (sind die Isoeffektbeschränkungen zu streng, wird die Zielvolumensdosis reduziert). Zum Anderen hat man durch die Wahl der Volumeneffekte eine Vielzahl an Einflußmöglichkeiten bei der Gestaltung der Dosis-Volumen-Histogramme eines optimierten Planes (manche Gewebearten reagieren z.B. sensibel auf hohe Dosen in kleinen Volumina, andere auf moderate Dosen in großen Volumina).

Während beim dosisbasierten Ansatz die Dosisverschreibung *punktweise* auf der geometrischen Form der anatomischen Strukturen erfolgt, ist die Verschreibung im evidenzbasierten Fall gebunden an die anatomische Struktur *in ihrer Gesamtheit*. Infolgedessen besteht hier bei der Gestaltung der

optimalen Dosisverteilung ein größerer Spielraum, was insbesondere bei der Betrachtung geometrisch variabler anatomischer Strukturen von Vorteil ist.

## 2.3 Geometrische Variation und IMRT

Die Bestrahlungsplanung ist letztlich ein räumliches und *zeitliches* Optimierungsproblem, bei dem nicht nur die physikalische Dosisverteilung sondern auch der zeitliche Erwartungswert ihrer therapeutischen Wirkung optimiert werden muß. Die zeitlich-räumliche Variation der Patientenanatomie erfordert eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Punkt des Behandlungsraumes vom CTV oder einer Risikostruktur im Behandlungsverlauf abgedeckt wird.

Die auf einer einmaligen Bildgebung basierende, konventionelle Therapieplanung greift zu diesem Zweck auf das Konzept der starren Sicherheitssäume zurück. Das ICRU-PTV markiert jenes Volumen im Koordinatensystem des Beschleunigers, in dem vermutlich jemals im Verlauf der Therapie ein Teil des CTV angetroffen wird. Damit wird die *totale* Aufenthaltswahrscheinlichkeit, daß ein Punkt des PTV irgendwann von *irgendeinem* Teilvolumen des CTV überdeckt wird, in weiten Teilen des Planungszielvolumens überschätzt. In der Praxis führt dies entweder zu einer stärkeren Belastung des Normalgewebes, oder – falls das PTV zu klein gewählt wurde – zu einer Unterdosierung des klinischen Zielvolumens.

Ganz anders stellt sich die Situation dar, wenn man die *lokale* Aufenthaltswahrscheinlichkeit, daß ein *bestimmtes* Teilvolumen des CTV (oder Risikoorgans) einen Raumpunkt überdeckt, zugrundelegt. Diese Betrachtungsweise erlaubt die Berücksichtigung, woher ein Volumenelement des CTV (oder Risikoorgans) seine Gesamtdosis im Therapieverlauf “aufsammelt“. Damit ergibt sich die Möglichkeit, Risikostrukturen gezielt zu schonen, ohne Dosisseinbußen im CTV hinnehmen zu müssen: die Unterdosierung eines Teilvolumens des CTV in Bereichen, wo sich manchmal Risikostruktur befindet, kann durch gezielte Dosisüberhöhungen (*Kompensationsspitzen*) an Stellen, wo sich die unterdosierten Teile des CTV manchmal, die Risikostrukturen aber nie aufhalten, im Zeitmittel kompensiert werden.

Das wird in Bild 2.1 anhand eines simplen eindimensionalen Beispiels verdeutlicht. Da die im rechten Randpunkt  $\Phi$  des sich bewegenden klinischen Zielvolumens absorbierte Gesamtdosis im Laufe der Behandlung von verschiedenen Raumpunkten akkumuliert wird, läßt sich eine etwaige Unterdosierung an einem Punkt durch eine entsprechende Überdosierung an einem anderen Punkt ausgleichen. Durch diese Methode der *punktweisen Kompensation* kann also eine inhomogene Dosisverteilung im Zeitmittel dieselbe therapeutische Wirkung erzielen wie eine homogene Dosisverteilung. Auf diesel-

be Weise läßt sich die Gesamtdosis im räumlich variablen linken Randpunkt  $\chi$  des Risikoorgans durch eine gezielt inhomogene Dosisverteilung deutlich reduzieren.

Die Berücksichtigung lokaler Wahrscheinlichkeitsdichten in der Optimierung wird zwangsläufig zu inhomogenen physikalischen Dosisverteilungen führen. Daraus wird klar, daß die fluenzmodulierte Strahlentherapie die Basistechnologie ist, mit der allein sich die erforderlichen Fluenz- und Dosisverteilungen in der Praxis umsetzen lassen.

Dies findet Ausdruck in folgender These:

**These.** *Die zeitlich-räumliche Variation der Patientengeometrie läßt sich im Zeitmittel durch eine gezielt inhomogene Dosisverteilung berücksichtigen. Diese optimale Dosisverteilung läßt sich nur durch die Optimierung mit fluenzmodulierten Feldern bestimmen. Umgekehrt läßt sich das volle Potential von IMRT nur mit einem dynamischen Verständnis der Patientengeometrie durch eine statistische Beschreibung erschließen.*

Die patientenspezifische, probabilistische Beschreibung der Geometrie erfordert die weitere Individualisierung der Therapie durch multiple Bildgebung. Dieser Ansatz führt zu einer adaptiven Strahlentherapie, bei der die im Verlauf der Behandlung angesammelte Information in den Planungs- und Behandlungsprozess rückgekoppelt wird. Die Umsetzung einer adaptiven Strategie der fluenzmodulierten Strahlentherapie auf der Basis einer individuellen probabilistischen Beschreibung der Patientengeometrie ist ein Ziel dieser Arbeit und wird in Kapitel 5 eingehend erläutert.

Die hierfür notwendige Voraussetzung ist ein Optimierungsalgorithmus, der die geometrische Variation des Patienten durch die Verknüpfung von lokaler Aufenthaltswahrscheinlichkeit und Dosisverteilung berücksichtigen kann. In den vergangenen drei Jahren wurde an der Universitätsklinik für Radioonkologie in Tübingen das System HYPERION zur inversen Bestrahlungsplanung entwickelt. In diesem System wurde der evidenzbasierte Optimierungsansatz auf der Basis einfacher biologischer Modelle konsequent umgesetzt [29]; die Verschreibung des Behandlungszieles erfolgt durch die Beschränkung der klinischen Dosiswirkung im Normalgewebe. Die naheliegende und natürliche Erweiterung dieses Prinzips auf geometrisch variable Strukturen wird im folgenden Kapitel beleuchtet.

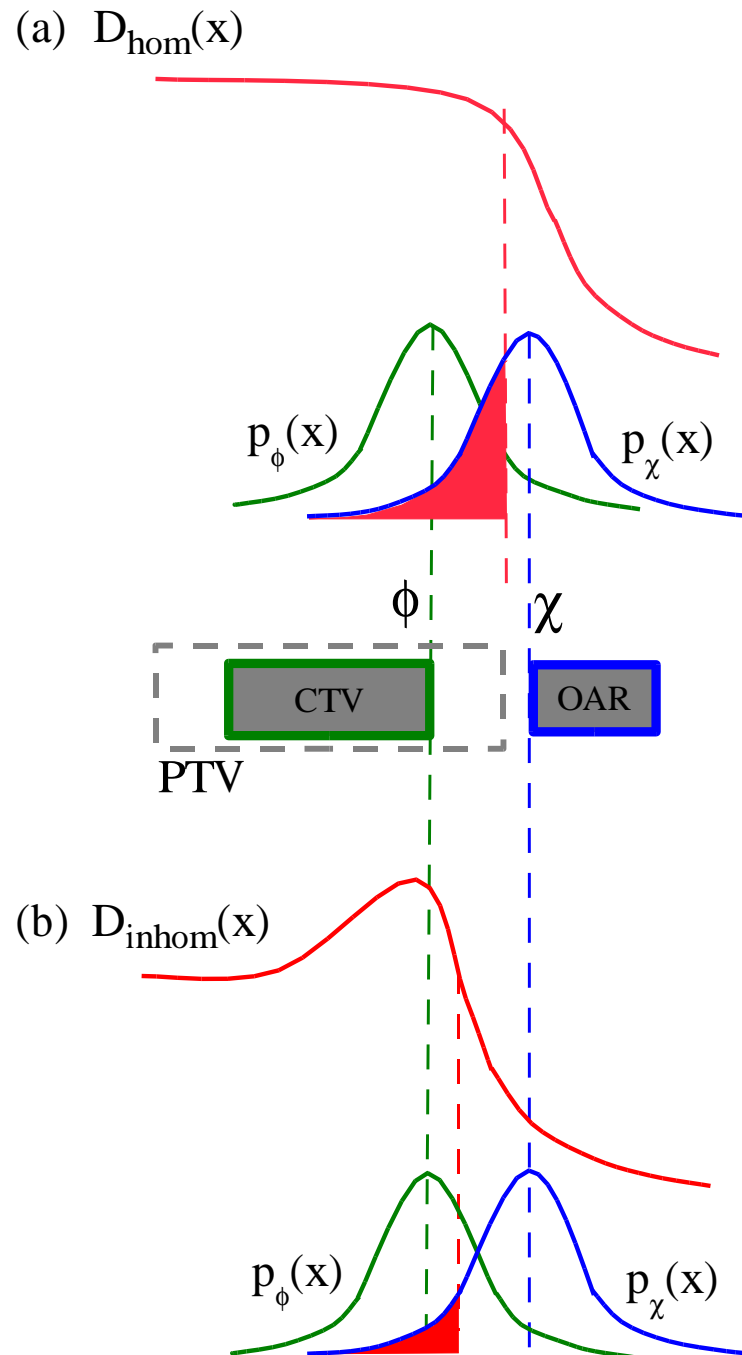


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung der Dosiswirkung zweier verschiedener Dosisverteilungen auf ein geometrisch variables CTV und Risikoorgan (OAR) (siehe Bildmitte). Die geometrische Variation der Randpunkte  $\phi$  und  $\chi$  von CTV und OAR ist durch die Wahrscheinlichkeitsdichten  $p_\phi(x)$  und  $p_\chi(x)$  angedeutet. Eine homogene Dosisverteilung im PTV (siehe (a)) bewirkt im Zeitmittel etwa dieselbe Dosis in  $\Phi$  wie die inhomogene Dosisverteilung (b), wo eine etwaige Unterdosierung durch eine moderate Dosisüberhöhung kompensiert wird. Die rot schraffierte Fläche unter  $p_\chi(x)$  entspricht der Wahrscheinlichkeit, daß sich das Risikoorgan im Hochdosisbereich aufhält. Diese Wahrscheinlichkeit ist im Fall (b) deutlich reduziert.

## Kapitel 3

# Optimierung zeitlich-räumlich variabler Effektverteilungen

Die therapeutische Wirkung einer Bestrahlung ergibt sich durch das Zusammenwirken von physikalischer Dosisverteilung und geometrischer Variation des Patienten im Therapieverlauf. Ein realitätsnahes Bild bietet die im folgenden Abschnitt definierte *Effektverteilung*. Sie entspricht gleichsam einer Verschmierung der im Patienten applizierten Dosisverteilung durch geometrische Variation. Effekt im Sinne der lokalen Strahlenwirkung wird durch die fraktionierte Bestrahlung in den anatomischen Strukturen akkumuliert und manifestiert sich in klinisch meßbaren Reaktionen. Die Effektverteilung bildet daher eine natürliche Grundlage für die biologische Optimierung der Strahlenwirkung, gleichzeitig ist sie der Schlüssel zur Einführung geometrischer Variationen in die Bestrahlungsplanung.

### 3.1 Dosisverteilung und Effektverteilung

Als eine Dosisverteilung bezeichnet man eine im Koordinatensystem des Behandlungsraumes definierte Funktion

$$D : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^+, \quad (x, y, z) \rightarrow d$$

Jedem Punkt  $(x, y, z)$  des Behandlungsraumes wird ein Dosiswert  $d$  zugeordnet. Da sich bei einer fraktionierten Bestrahlung in  $N$  Fraktionen die Dichteverteilung des Patienten bezüglich der einfallenden Photonenstrahlen verändert, kann man von  $N$  verschiedenen Dosisverteilungen  $D_i, i = 1 \dots N$  sprechen, die nacheinander auf den Patienten wirken <sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup>Die Dosis kann sich durch ungenaue Lagerung und natürlich auch durch veränderte Dichte im Patienten ändern. Es wird später allerdings gezeigt, dass dieser Effekt zweitrangig ist



Eine Dosisverteilung schlägt sich nieder in einer Schädigung oder Sensibilisierung des bestrahlten Gewebes. Die zugrundeliegenden biologischen Vorgänge sind außerordentlich komplex und werden durch nicht im Detail bekannte zeitliche Prozesse (z.B. Reparaturmechanismen in der Zelle, Repopulation) und nichtlokale Wechselwirkungen (z.B. Diffusion von Stammzellen) den Grad und Verlauf der Schädigung beeinflussen. Wir sind deshalb auf zwei Annahmen angewiesen, um die Schadenswirkung einer fraktionsweise applizierten Dosis unter klinischen Bedingungen zu beschreiben:

- **LOKALITÄT.** Die Schädigung in einem Punkt  $\vec{x}_r$  der Gewebematrix durch die Bestrahlung mit einer Dosis  $d$  läßt sich durch eine *lokale* Effekt-Dosis-Beziehung  $e(d, \vec{x}_r)$  beschreiben.
- **ADDITIVITÄT.** Der lokale Effekt ist zeitabhängig. Die Funktion  $e(d, \vec{x}_r)$  meint den Effekt, der nach Abschluß der akuten Reparaturmechanismen (die sich auf einer Zeitskala von einigen Minuten bis Stunden abspielen) noch nahezu unverändert bis zur folgenden Bestrahlung (im Abstand von mehreren Stunden) vorhanden ist. Es gilt dann für den Effekt zweier Bestrahlungen mit Dosen  $d_1$  und  $d_2$  mit ausreichendem zeitlichen Abstand, daß der Gesamteffekt gleich der Summe der Einzeleffekte  $e(d_1, \vec{x}_r) + e(d_2, \vec{x}_r)$  ist.

Unter diesen Voraussetzungen kann man sagen, applizierte Dosisverteilungen werden lokal auf radiobiologische Effektverteilungen abgebildet, die sich im Verlaufe der Behandlung additiv akkumulieren und in der Gewebematrix gespeichert bleiben. Diese Gewebematrix ist – im Gegensatz zur Dosisverteilung – allerdings nicht „raumfest“: der Patient wird von Fraktion zu Fraktion unterschiedlich gelagert (die Gewebematrix wird also wie ein starrer Körper im Behandlungsraum verschoben), außerdem unterliegt der Patient und damit die Gewebematrix Verformungen durch physiologische Funktionen, z.B. durch Atmung, Peristaltik oder Herzschlag.

In Bild (3.1) ist angedeutet, wie sich die Deformation der Gewebematrix aus einem Anfangszustand in einen deformierten Endzustand im Allgemeinen zerlegen läßt in die Transformation eines starren Körpers und eine Verformung durch Scher- und Druckspannungen. Die Transformation eines Punktes  $\vec{x}$  des Ausgangszustandes in denselben anatomischen Punkt  $\vec{x}_t$  des deformierten Systems lautet

$$\mathcal{T}_t : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3, \vec{x} \rightarrow \vec{x}_t = \mathcal{T}_t(\vec{x}) = \vec{x} + \vec{u}_t + \mathcal{R}_t(\vec{x}_{ref} - \vec{x}) + \vec{d}_t(\vec{x}) \quad (3.1)$$

wobei  $u_t$  und  $\mathcal{R}_t$  Translation und Rotation (bezüglich des Referenzpunktes  $\vec{x}_{ref}$ ) eines starren Körpers bedeuten soll, der Vektor  $\vec{d}_t(\vec{x})$  repräsentiert die punktweise Deformation der Gewebematrix und kann im Allgemeinen nur mit

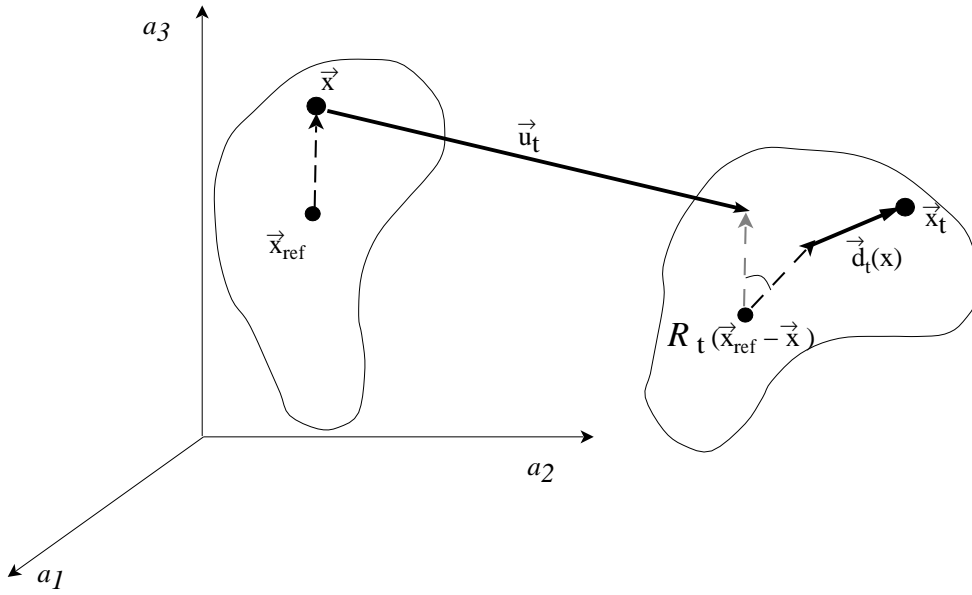


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung von Deformation und Verlagerung

Kenntnis der elastischen Eigenschaften des Materials und des Spannungstensors ermittelt werden (dieser Aspekt wird in Kapitel 4 behandelt).

Wir sagen von nun an, die Gewebematrix sei zum Zeitpunkt  $t = 0$  (z.B. dem Zeitpunkt der Dosisplanung) in einem Referenzzustand und die Deformation der Gewebematrix zu einem späteren Zeitpunkt werde durch die Gleichung (3.1) bezüglich dieses Referenzzustandes beschrieben, es gilt also insbesondere  $\mathcal{T}_0 = 1$ . Die zeitlich-räumliche Variation eines Punktes  $\vec{x}_r$  des Referenzsystems wird also durch eine Trajektorie

$$\vec{x}_r(t) := \mathcal{T}_t(\vec{x}_r) \quad (3.2)$$

beschrieben.

Damit wird der Begriff der Effektverteilung definiert durch:

DEFINITION. Eine fraktionierte Bestrahlung sei durch die Menge  $\{D_1, \dots, D_N\}$  der applizierten Fraktionsdosisverteilungen und die Menge  $\{\mathcal{T}_1, \dots, \mathcal{T}_N\}$  der Patientengeometrien charakterisiert. Außerdem sei die lokale Dosis-Effekt-Beziehung  $e(d, \vec{x}_r)$  bekannt. Dann bewirkt die Dosisapplikation zum Zeitpunkt  $t \in \{1, \dots, N\}$  eine *Effektverteilung*  $E(\vec{x}_r, t)$  im Referenzzustand des Patienten

$$E(\vec{x}_r, t) := e(D_t(\mathcal{T}_t(\vec{x}_r)), \vec{x}_r) \quad (3.3)$$

Die Gesamteffektverteilung nach  $N$  Fraktionen ist demnach

$$E(\vec{x}_r) := \sum_{t=1}^N e(D_t(\mathcal{T}_t(\vec{x}_r)), \vec{x}_r) = \sum_{t=1}^N \int_V dx^3 e(D_t(\vec{x}), \vec{x}_r) \delta(\vec{x} - \vec{x}_r(t)) \quad (3.4)$$

Die Effektverteilung entsteht im Patienten durch die sequentielle Bestrahlung der räumlich variablen Gewebematrix. Sie kann daher als eine realitätsnahe Beschreibung einer fraktionierten Strahlenbehandlung betrachtet werden. Für die Bewertung eines Bestrahlungsplans ist sie eine naheliegende Größe.

Bevor wir uns der Formulierung des Optimierungsproblems zuwenden können, muß geklärt werden, welche Form die lokale Effekt-Dosis-Beziehung  $e(d)$  eigentlich hat.

### 3.1.1 Fraktionierung und biologischer Effekt

Das Standardmodell zur Zelltötung durch ionisierende Strahlung besagt, daß die Rate von abgetöteten Zellen bei Absorption einer kleinen Energiemenge konstant ist, also

$$SF = e^{-\alpha d} = e^{-\alpha e_{std}(d)} \quad (3.5)$$

wobei  $SF$  den Anteil an überlebenden Zellen (*surviving fraction*) in einer Zellpopulation mit Radiosensitivität  $\alpha$  nach einer Bestrahlung mit der Dosis  $d$  darstellt. Durch die exponentielle Form und den multiplikativen Charakter der Überlebensrate ist klar, daß der Exponent den im vorherigen Abschnitt formulierten Bedingungen für eine lokale Effekt-Dosis-Beziehung genügt. Identifiziert man den lokalen Effekt mit der lokal applizierten Dosis durch  $e_{std}(d)$  so kann die Effektverteilung als die im Gewebe akkumulierte Gesamtdosis eines Bestrahlungsplans gedeutet werden.

Die Form der Gleichung (3.5) impliziert, daß es egal ist, mit welcher Fraktionsdosis man eine Zellpopulation bestrahlt, solange die Gesamtdosis dieselbe ist. Tatsächlich beobachtet man allerdings bei höheren Einzeldosen eine überproportionale Abnahme von  $\log(SF)$ . Man behilft sich deshalb mit einer Entwicklung der Radiosensitivität  $\alpha$  in der Dosis, um eine erhöhte Sensibilisierung bei vorangegangener Bestrahlung durch sublethale Schädigungen zu modellieren. Damit ergibt sich das bekannte 'linear-quadratische Modell'

$$SF = e^{-\alpha d - \beta d^2} = e^{-\alpha e_{lq}(d)} \quad (3.6)$$

das für zahlreiche Zelllinien *in vitro* bestätigt werden kann [30, 31]. Der hierbei definierte linear-quadratische Effekt  $e_{lq}(d)$  berücksichtigt also nicht nur die im Gewebe applizierte Gesamtdosis, sondern auch die Größe der Einzelfraktionen.

Gleichung (3.6) verdeutlicht, dass die bloße Angabe einer verabreichten Gesamtdosis unter Umständen nicht ausreicht, um die biologische Wirkung der Strahlung zu beschreiben. Um dennoch Behandlungen mit unterschiedlichen Fraktionsgrößen vergleichen zu können, kann man die applizierte Gesamtdosis umrechnen auf diejenige biologisch wirksame Gesamtdosis <sup>2</sup> *NTD*, die bei einer Fraktionsdosis von 2 Gy den gleichen Effekt erzielt. Wird eine Zellpopulation in  $N$  Fraktionen mit unterschiedlichen Fraktionsdosen  $d_i$  bestrahlt, so gilt für den Gesamteffekt

$$E_{gesamt} = \sum_i^N e(d_i)$$

Es ergibt sich

$$NTD = \frac{E_{gesamt}}{e(2 \text{ Gy})} \times 2 \text{ Gy}$$

Wählt man also als lokale Effekt-Dosis-Beziehung die Funktion  $e(d)$ , so läßt sich die Effektverteilung zwanglos mit der Verteilung der biologisch wirksamen Gesamtdosis identifizieren. Wenn im Folgenden immer wieder der Effekt mit der Einheit Gy angegeben wird, so meint das die dem Effekt entsprechende Gesamtdosis bei einer Standardfraktionsgröße von 2 Gy.

Die Kenntnis einer lokalen, sich auf zellulärer Ebene abspielenden Dosis-Effekt-Wirkung, reicht noch nicht aus, die medizinischen Konsequenzen einer Bestrahlung zu bestimmen. Der folgende Schritt wird die Brücke zwischen mikroskopischer und makroskopischer (d.h. medizinisch nachweisbaren) Wirkung schlagen, und damit die Formalisierung medizinischer Behandlungsziele ermöglichen.

## 3.2 Formalisierung des Behandlungszieles

Aus medizinischer Sicht ist die Formulierung des primären Behandlungszieles einer kurativen, das heißt einer auf Heilung zielenden Strahlentherapie klar: die Zerstörung *aller* klonogener Tumorzellen im Zielgebiet, um den Tumor zu sterilisieren. Dies impliziert natürlich die Verschreibung sehr hoher Dosen, die in der Praxis allerdings zu schweren Nebenwirkungen führen würde. Der Strahlentherapeut hat also bei der Festlegung des Behandlungsschemas abzuwägen, welche potentielle Schädigung von gesundem Gewebe ihm zu Lasten

---

<sup>2</sup>*NTD* steht im Englischen für *normalized total dose* und bezeichnet in der Literatur eine Gesamtdosis bei einer 2 Gy Fraktionierung. Der Begriff *biologically effective dose* BED, der in unserem Zusammenhang angemessener wäre, bezieht sich allerdings auf den Grenzwert unendlich vieler, unendlich kleiner Fraktionen.

der Heilungschance (also der Vernichtung aller klonogener Tumorzellen) akzeptabel erscheint.

Eine naheliegende und in einigen Planungsprogrammen verwendete mathematische Formulierung des Behandlungszieles ist die sogenannte Maximierung der komplikationsfreien Tumorheilungswahrscheinlichkeit [32, 33]

$$P_+ = TCP \times \prod_i (1 - NTCP_i)$$

Hier steht  $TCP$  für die Wahrscheinlichkeit, den Tumor zu zerstören (*tumour control probability*), und  $NTCP$  für *normal tissue complication probability*, also die Wahrscheinlichkeit, daß im Normalgewebe eine bestimmte Komplikation eintritt. Diese Methode hat jedoch mehrere praktische Nachteile. Zum einen ist es sehr schwierig oder gar unmöglich, für die in der klinischen Praxis vorkommenden Komplikationen Modelle und Parameter anzugeben, die die Komplikationswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der applizierten Dosisverteilung für jeden individuellen Patienten angemessen widerspiegeln. Zum anderen hat man bei der Maximierung von  $P_+$  keinerlei Kontrolle mehr über die Komplikationswahrscheinlichkeiten im Optimum. So ist es denkbar, dass eine sehr hohe Tumorkontrollwahrscheinlichkeit durch eine für den Arzt inakzeptabel hohe Belastung von Normalgewebe erreicht wird. Dieser mangelnde Einfluss auf das Optimierungsergebnis macht  $P_+$  aus therapeutischer Sicht unbrauchbar.

Es zeigt sich jedoch, daß für eine biologisch motivierte Formulierung des Behandlungszieles weit weniger von Nöten ist als eine Vorhersage der Nebenwirkungswahrscheinlichkeiten. Es genügt bereits, auf dem Raum aller Effektverteilungen Ordnungen bezüglich bestimmter einfacher Eigenschaften der Effektverteilungen einzuführen, um Planer und Optimierungsalgorithmus ein medizinisch evidenten Maß zur Bewertung von Bestrahlungsplänen in die Hand zu geben <sup>3</sup>.

### 3.2.1 Klassifikation von Effektwirkungen

Die Schwierigkeit der medizinischen Bewertung von Effektverteilungen liegt vor allem in der Komplexität der mikrobiologischen Vorgänge bei einer Bestrahlung. So genügt es nicht, eine Zellüberlebenswahrscheinlichkeit im Normalgewebe abzuschätzen (was gleichfalls sehr schwierig, wenn nicht unmöglich ist), um Aussagen über die Gefahr von Nebenwirkungen machen zu können. Denn ob und auf welcher Zeitskala sich Schädigungen auf zellulärer Ebene überhaupt in einer bestimmten Komplikation manifestieren, hängt von der

---

<sup>3</sup>Natürlich bilden auch  $TCP$  und  $NTCP$  eine natürliche Ordnung von Effektverteilungen, allerdings wird diese quantitativ interpretiert und ist deshalb anfällig für Parameterunsicherheiten.

Organisation, Struktur, Widerstands- und Reparaturfähigkeit des betroffenen Gewebes ab.

### Ordnung bzgl. serieller Komplikationen

Falls Gewebeschädigungen in einem Organ lokal begrenzt auftreten, die vom unbestrahlten Teil des Organs nicht kompensiert werden können, kommt es entweder zum Ausfall des gesamten Organs oder zu medizinisch evidenten Komplikationen in einem Teil des Organs. Beispiele hierfür sind punktuelle Schädigungen der Darmschleimhaut, mit der Folge von Verdauungsschwierigkeiten, Darmblutungen oder gar Darmdurchbrüchen, oder auch Schädigungen von Gliazellen im Rückenmark, die Ausfall- und Lähmungserscheinungen führen können. Da hier die Komplikation bereits durch die Schädigung eines kleinen Bruchteils des Gesamtvolumenes eintritt, nennt man solche Mechanismen *serielle Komplikationen*.

Wir definieren auf der Menge aller Effektverteilungen eine Ordnung auf  $V \subset \mathbb{R}^3$  [34, 28, 29]

$$E_1 \prec E_2 : \iff 1/V \int_V dV g(E_1(\vec{x})) \leq 1/V \int_V dV g(E_2(\vec{x}))$$

Die *lokale Effektdichte*  $g(E(\vec{x}))$  stellt den lokalen Beitrag zur seriellen Komplikation dar

$$g(E(\vec{x})) = (E(\vec{x}))^k$$

für einen beliebigen Volumeneffektparameter  $k > 1$ . Man kann nun für  $E_1 \prec E_2$  auch sagen,  $E_1$  hat einen kleineren Effekt bezüglich der seriellen Komplikation mit dem Volumeneffektparameter  $k$  auf dem Volumen  $V$  als  $E_2$ . Der zu  $E_1$  gehörende Isoeffekt  $E_{iso}$  bezüglich dieser seriellen Komplikation ist diejenige homogene Effektverteilung auf  $V$ , für die gilt

$$E_1 \prec E_{iso} \quad \text{und} \quad E_{iso} \prec E_1$$

$$\text{also} \quad E_{iso}(E_1) = \left[ 1/V \int_V dV (E_1(\vec{x}))^k \right]^{1/k}$$

Durch die Potenzierung des lokalen Effektes wird die lokale Schädigung abhängig von  $k$  bewertet: ist  $k$  sehr groß, so ist die Toleranz gegen große Schädigungen in kleinen Volumina gering, der Isoeffekt wird dominiert vom maximalen lokalen Effekt. Ist  $k$  dagegen klein, so werden hohe und niedrige Effekte ähnlich gewichtet und der Isoeffekt hängt stärker von der räumlichen Verteilung des Effektes in  $V$  ab. Im Falle von  $k = 1$  entspricht  $E_{iso}$  gerade dem mittleren Effekt in  $V$ .

### Ordnung bzgl. Tumorkontrolle

Ob eine Tumorerkrankung durch eine Bestrahlung geheilt werden kann, hängt davon ab, ob alle im Zielvolumen vorhandenen Tumorzellen getötet oder sterilisiert werden können. Das zugrundeliegende, lokale Maß für die Tumorkontrolle ergibt sich aus dem Standardmodell der TCP [35, 36, 37] und entspricht der lokalen Tumorzellüberlebenswahrscheinlichkeit (Gleichung (3.5)). Die lokale Effektdichte ist

$$g(E(\vec{x})) = e^{-\alpha E(\vec{x})}$$

Der zu  $E(\vec{x})$  gehörige Isoeffekt ist wiederum diejenige homogene Effektverteilung, die  $E(\vec{x})$  gleichgeordnet ist

$$E_{iso}(E) = -\frac{1}{\alpha} \ln \left( 1/V \int_V dV e^{-\alpha E(\vec{x})} \right)$$

Je kleiner die lokale Effektdichte (und damit die lokale Zellüberlebenswahrscheinlichkeit), desto größer der Isoeffekt. Das Überleben einer einzigen Tumorzelle bedeutet das Scheitern der Therapie. Ist auch nur in einem kleinen Volumenanteil des Tumors  $E(\vec{x}) = 0$ , so ist  $E_{iso} \leq 0$ . Die lokale Effektdichte der Tumorkontrolle reagiert also sensibel auf Unterdosierungen (*cold spots*) im Zielvolumen, Überdosierungen haben dagegen eine kleinere Wirkung auf den Isoeffekt.

### Ordnung bzgl. Überdosierungen

In vielen praktischen Fällen ist es von Interesse zu wissen, ob und wie stark ein gewisser Effekt  $E_{max}$  in einer kritischen Struktur überschritten wird. Die lokale Komplikationsdichte bezüglich der Überschreitung eines maximalen Effektes lautet

$$g(E(\vec{x})) = \Theta(E(\vec{x}) - E_{max})(E(\vec{x}) - E_{max})^2$$

Der zu dieser Ordnung gehörende Isoeffekt ist die Wurzel der mittleren quadratischen Überdosierung:

$$E_{iso}(E_1) = E_{max} + \left( 1/V \int_V dV g(E(\vec{x})) \right)^{1/2}$$

In den meisten Fällen wird man ausschließlich die maximale im Gewebe applizierte physikalische Gesamtdosis beschränken wollen. Dies wird durch die Wahl der lokalen Effekt-Dosis-Beziehung  $e_{std}(d)$  erreicht.

### 3.2.2 Verschreibung durch Isoeffekte

Durch die eingeführten Ordnungen auf dem Raum der Effektverteilungen hat man die Möglichkeit, gezielt Verschreibungen bezüglich der oben genannten, medizinisch evidenten Effektmerkmale zu machen. So kann man jetzt fordern, daß für eine gesuchte Effektverteilung  $E^* \prec E_{Verschreibung}$ , oder gleichbedeutend  $E_{iso}(D^*) \leq E_{Verschreibung}$  für ein bestimmtes Effektmerkmal. Diese Form der Verschreibung *maximaler* Isoeffekte, führt schließlich zur Formulierung eines beschränkten Optimierungsproblems. Das primäre Behandlungsziel soll dabei die Tumorkontrolle eines geometrisch variablen Tumors sein (der Isoeffekt bezüglich Tumorkontrolle soll also maximiert werden), gleichzeitig müssen jedoch die Isoeffektverschreibungen durch die Lösung eingehalten werden.

### 3.2.3 statistische Beschreibung des Behandlungsziels

Die in Gleichung (3.4) eingeführte Gesamteffektverteilung hängt wesentlich ab von den Trajektorien, die einzelne Punkte der Gewebematrix im Therapieverlauf durchlaufen. Die Kenntnis der Patientengeometrie  $\mathcal{T}_t(\vec{x}_r)$  vor jeder Bestrahlungsfraction ermöglicht – zumindest im Prinzip – die Optimierung jeder Fraktionsdosisverteilung  $D_t$  bezüglich der Wirkung des Gesamteffektes. Dies ist aber nur dann möglich, wenn sich die geometrischen Variationen auf einer weit größeren Zeitskala abspielen, als Bestrahlungsplanung und -applikation, die Patientenanatomie sich also *während* der Fraktionen sicherlich nicht ändert (keine intrafraktionelle Bewegung).

Da diese Form der *on-line* Planung und Bestrahlung zum gegenwärtigen Zeitpunkt rein theoretischer Natur ist, wollen wir hier einen anderen Weg einschlagen. Anstatt explizit die Dynamik der geometrischen Variationen in Form von Trajektorien zu berücksichtigen, wird die Statistik der zugrundeliegenden geometrischen Prozesse verwendet, um das *wahrscheinlichste* Behandlungsergebnis zu optimieren. Somit ist die Patientengeometrie  $\mathcal{T}$  die Zufallsvariable, die aus einer Wahrscheinlichkeitsverteilung  $F(\mathcal{T})$  gezogen wird. Die für die *off-line* Therapieplanung relevante Größe ist dann der *zeitliche Erwartungswert der Gesamteffektverteilung* bezüglich einer gegebenen Dosisverteilung  $D$ .

$$\langle E(\vec{x}_r) \rangle := \sum_{t=1}^N \int dF(\mathcal{T}) e(D(\mathcal{T}\vec{x}_r), \vec{x}_r) \quad (3.7)$$

Die Form von  $F(\mathcal{T})$  ist *a priori* unbekannt, es besteht jedoch grundsätzlich die Möglichkeit, aus wiederholten Bildgebungen die geometrische Verteilung der Anatomie abzuschätzen. Die Güte dieser Abschätzung hängt



natürlich von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Bilddaten ab, daher ist letztendlich die sorgfältige Abwägung des Verhältnisses von Bildgebungs- aufwand zu potentiellm Nutzen notwendig (dieser Aspekt wird in Kapitel 5 diskutiert).

Die statistische Beschreibung hat den Vorteil, daß die Unterscheidung zwischen interfraktioneller und intrafraktioneller geometrischer Variation keine Rolle mehr spielt. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung kann beispielsweise nur Lagerungsvariationen beschreiben (rein interfraktionell), oder nur Atmungsbewegung (rein intrafraktionell), oder auch Darmbewegungen im Unterleib (sowohl inter- wie auch intrafraktionell möglich).

Man beachte, daß der Erwartungswert des Gesamteffektes von einer einzigen, statischen Dosisverteilung abhängt. In der Realität wird sich eine Dosisverteilung aber ändern, wenn sich die Geometrie des Patienten ändert (z.B. durch veränderte Elektronendichte im Patienten oder variierenden Abstand der Bestrahlungsfelder von der Patientenoberfläche). Die genannten Effekte sind allerdings für die Auswertung von (3.7) zweitrangig, es wird im Ergebnisteil gezeigt, daß sie auf das Behandlungsergebnis nur einen sehr geringen Einfluß haben.

## 3.3 Formulierung des Optimierungsproblems

### 3.3.1 Zielfunktion

Das Ziel der Optimierung ist die Bestimmung einer Photonenfluenz  $\Phi$ , die in einem Patienten, dessen Geometrie durch die Wahrscheinlichkeitsverteilung  $F(\mathcal{T})$  definiert ist, die Tumorkontrolle maximiert und gleichzeitig die geforderten Isoeffektbeschränkungen bezüglich  $M$  verschiedener Komplikationsmechanismen einhält.

$$\begin{aligned} \text{minimiere} \quad & \int_{CTV} dx^3 e^{-\alpha(E_0(\vec{x}) + \langle E(\vec{x}) \rangle [\Phi])} \\ \text{unter den NB} \quad & \int_{V_k} dx^3 g_k(E_0(\vec{x}) + \langle E(\vec{x}) \rangle [\Phi]) \leq C_k \quad k = 1 \dots M \end{aligned} \quad (3.8)$$

Die Dichtefunktionen  $g_k$  stehen für die oben beschriebenen lokalen Komplikationsdichten, die Isoeffektbeschränkungen werden durch die  $C_k$  ausgedrückt. Soll ein Bestrahlungsplan im Verlauf einer Behandlung neu optimiert werden, z.B. weil neue Erkenntnisse über die Wahrscheinlichkeitsverteilung  $F(\mathcal{T})$  vorliegen, so wird im Gewebe bereits eine Vorschädigung  $E_0(\vec{x})$  durch die bereits applizierten Fraktionsdosen vorhanden sein<sup>4</sup>. Andernfalls ist  $E_0(\vec{x}) \equiv 0$ . Die

<sup>4</sup>In diesem Fall muß angenommen werden, daß durch die Vorbelastung des Gewebes die Normalgewebstoleranz noch nicht überschritten ist:  $\int dx^3 g_k(E_0(\vec{x})) \leq C_k$ .

Volumina  $CTV$  und  $V_k$ , über die integriert wird, sind die Volumina der relevanten Strukturen im Referenzzustand der Gewebematrix.

Das Problem der Optimierung unter Nebenbedingungen läßt sich lösen durch die Methode der Lagrangeschen Multiplikatoren. Die Lösung benutzt das Lagrange-Funktional

$$\begin{aligned} L[\Phi](\lambda_1, \dots, \lambda_M) &= \int_{CTV} dx^3 e^{-\alpha(E_0(\vec{x}) + \langle E(\vec{x}) \rangle [\Phi])} \\ &+ \sum_k^M \lambda_k \int_{V_k} dx^3 g_k(E_0(\vec{x}) + \langle E(\vec{x}) \rangle [\Phi]) \end{aligned}$$

Für eine Lösung  $\Phi^*$  des Problems (3.8) muß dann gelten

$$\delta L[\Phi^*](\lambda_1^*, \dots, \lambda_M^*) = 0 \quad (3.9)$$

für geeignete Lagrange-Multiplikatoren  $\lambda_k^*$ . Die praktische Lösung dieses Variationsproblems soll nicht Gegenstand dieser Arbeit sein. Die Lösungsmethode, die gewählten Gradientenverfahren und das Auffinden der Lagrange-multiplikatoren wurde von Alber [34] beschrieben und wird hier nicht wiedergegeben. Es sei jedoch noch darauf hingewiesen, daß die vollständige Lagrange-funktion noch weitere Terme zur Unterdrückung negativer (und damit unphysikalischer) Fluenzen und zur Glättung der Fluenzprofile enthält [38], die jedoch der Übersichtlichkeit wegen an dieser Stelle weggelassen wurden.

### 3.3.2 Fluenz – Dosis – Effekt

Zur Formulierung des Optimierungsproblems und der Skizzierung des Lösungsweges genügt es, die Abhängigkeit des Erwartungswertes der Effektverteilung von der einfallenden Photonenfluenz funktional darzustellen. Für die praktische Umsetzung muß der Zusammenhang zwischen Fluenz, Dosis und Effektverteilung allerdings näher beleuchtet werden.

Die einfallende Photonenfluenz  $\Phi$  sei ein Element des Raumes  $\mathcal{F}$  aller physikalisch möglichen Fluenzverteilungen. Die Absorption dieser ionisierenden Strahlung im Gewebe führt zu einer Dosisverteilung  $D(\vec{x})$  im Patienten. Die Abbildung von Fluenz auf Dosis nennen wir den *Absorptionsoperator*  $A$ .

$$A : \mathcal{F} \rightarrow \mathcal{D}, \quad A\Phi = D, \quad A(\vec{x})\Phi = D(\vec{x})$$

Der Operator  $A$  hängt allein von der Verteilung der energieabsorbierenden Materie im Raum ab.

Wir können nun den Erwartungswert der Effektverteilung nach Gleichung (3.7) schreiben als

$$\langle E(\vec{x}) \rangle [\Phi] = N \int dF(\mathcal{T}) e(A(\mathcal{T}\vec{x})\Phi) \quad (3.10)$$

Die lokale Effekt-Dosis-Wirkung  $e(d)$  ist – wie oben diskutiert wurde – oftmals nach der Dosis  $d$  entwickelt. In diesem Sinne können wir also (3.10) umschreiben

$$\begin{aligned} \langle E(\vec{x}) \rangle [\Phi] &= Nc_1 \left[ \int dF(\mathcal{T}) A(\mathcal{T}\vec{x}) \right] \Phi \\ &+ Nc_2 \int dF(\mathcal{T}) [A(\mathcal{T}\vec{x})\Phi]^2 + O(\Phi^3) \end{aligned} \quad (3.11)$$

Das Integral im linearen Term in  $\Phi$  kann man als „Versmierung“ der physikalischen Dosis durch die Bewegung des Patienten interpretieren. Es kann, da  $A$  und  $F(\mathcal{T})$  als bekannt vorausgesetzt werden, bereits vor dem Start der Optimierung berechnet werden. Dagegen läßt sich  $\Phi^2$  im quadratischen Term nicht ausmultiplizieren. Daher muß man bei jeder Veränderung von  $\Phi$  während der Optimierung das zweite Integral neu berechnen.

Ist man an einem schnellen Optimierungsergebnis interessiert und gibt man sich mit der Optimierung des Erwartungswertes der Gesamtdosisverteilung zufrieden, so sollte man die lineare Effekt-Dosis-Beziehung  $e_{std}$  zur Optimierung verwenden. Die Faltung der Wahrscheinlichkeitsverteilung mit der physikalischen Dosis erfolgt dann vor der Optimierung von  $\Phi$ . In diesem Fall dauert eine Optimierung unter Berücksichtigung der geometrischen Variationen mit HYPERION IGRT nicht wesentlich länger als eine konventionelle IMRT Planung mit HYPERION.

Sollen jedoch auch Fraktionierungseffekte bei der Optimierung berücksichtigt werden (durch die Verwendung von  $e_{lq}$ ), so kann sich die Optimierungszeit durchaus verzehnfachen.

### Diskretisierung der Fluenz

Zur numerischen Lösung des Variationsproblems muß die gesuchte Fluenz  $\Phi$  diskretisiert werden. Durch die Festlegung des Zielvolumens und seiner geometrischen Variation ist die maximale Größe der Bestrahlungsfelder bereits festgelegt. Der Unterraum  $\mathcal{F}^* \subset \mathcal{F}$ , der durch die geometrische Beschränkung der Feldformen festgelegt ist, wird diskretisiert durch die Wahl einer endlichen Basis  $\mathcal{B} = \{\eta_1, \dots, \eta_S\} \subset \mathcal{F}^*$ , in der die Lösung des Problems entwickelt wird.

$$\mathcal{F}_{dis}^* = \{ \Phi_{dis}^* \mid \Phi_{dis}^* = \sum_{i=1}^S c_i \eta_i, \eta_i \in \mathcal{B}, c_i \in \mathbb{R}^+ \} \subset \mathcal{F}^* \subset \mathcal{F}$$

Die Basisfluenzen  $\eta_i$  bezeichnen wir als *Rays* und entsprechen in der üblichen Nomenklatur endlichen Nadelstrahlen. Das Variationsproblem (3.9) für  $\Phi$  wird so zu einem Optimierungsproblem der  $S$  *Nadelstrahlgewichte*  $c_i$

$$\frac{\partial L(c_1, \dots, c_S, \lambda_1^*, \dots, \lambda_M^*)}{\partial c_i} = 0, \quad i = 1 \dots S$$

Im allgemeinen wird die Apertur der Basisfluenzen einige  $mm^2$  nicht übersteigen, damit hat man typischerweise ein Optimierungsproblem mit mehreren Tausend Variablen zu lösen.

# Kapitel 4

## Organdeformation und Lagerungsfehler

Im vorangegangenen Kapitel haben wir angenommen, es existiere eine patienten-spezifische Wahrscheinlichkeitsverteilung  $F(\mathcal{T})$  der lokalen geometrischen Variation. Jede während der Behandlungsfractionen vorkommende Konfiguration ist eine Stichprobe dieser Verteilung. Die Kenntnis von  $F(\mathcal{T})$  zur Bestimmung oder Abschätzung des Erwartungswertes der Effektverteilung  $\langle E(\vec{x}) \rangle$  ist eine Voraussetzung, um den Patienten optimal zu behandeln (im Sinne des oben definierten Optimierungsproblems). Während uns die „wahre“ Form der lokalen Wahrscheinlichkeitsverteilung naturgemäß verborgen bleibt, dürfen wir hoffen, durch die Analyse von im Behandlungsverlauf gewonnener, lokaler geometrischer Information, die wesentlichen Charakteristika des zugrundeliegenden stochastischen Prozesses zu ermitteln.

### 4.1 Quantifizierung geometrischer Variationen

In der klinischen Praxis kann man als Hauptursachen der geometrischen Variationen zwei von einander unabhängige Prozesse ausmachen: zum einen die mit Fehlern behaftete tägliche Lagerung des Patienten auf dem Behandlungstisch, und zum anderen physiologische Funktionen wie z.B. Atmung, Herzschlag oder Peristaltik, die die Patientengeometrie über die gesamte Behandlungsdauer ständig verändern. Wir können die totale geometrische Verformung  $\mathcal{T}$  schreiben als

$$\mathcal{T}(\vec{x}) = \underbrace{\mathcal{D}(\vec{x})}_{\text{Deformation}} + \underbrace{\vec{e} + \mathcal{R}(\vec{x})}_{\text{Lagerungsfehler}} \quad (4.1)$$

Der Lagerungsfehler (oder auch Setup-Fehler) bezeichnet die Abweichung der Knochenstruktur eines Patienten von einer zum Planungszeitpunkt festgelegten Sollposition. Da die Knochenstruktur (zumindest näherungsweise) als

starrer Körper angesehen werden kann, sind die zum stochastischen Prozess der Patientenlagerung gehörigen Zufallsvariablen die Translation  $\vec{\epsilon}$  und die Rotation  $\mathcal{R}$  bezüglich der zum Planungszeitpunkt vorliegenden Referenzkonfiguration<sup>1</sup>. Die Deformation eines Referenzzustandes wird demnach relativ zur Knochenstruktur des Patienten gemessen, die stochastische Variable der Deformation ist das Deformationsfeld  $\mathcal{D}$ . Während Translation und Rotation für alle Punkte des Referenzsystems gleich sind, ist die Deformation eine lokale Transformation.

Nennen wir die den stochastischen Prozess der Lagerung charakterisierende Wahrscheinlichkeitsverteilung  $\Psi(\vec{\epsilon}, \mathcal{R})$  und die Verteilung der lokalen Deformation  $\Phi(\mathcal{D})$ , so können wir wegen der statistischen Unabhängigkeit der beiden Prozesse schreiben

$$F(\mathcal{T}) = \Phi(\mathcal{D})\Psi(\vec{\epsilon}, \mathcal{R})$$

Zur Ermittlung der totalen geometrischen Variation eines Patienten wird man Lagerungsfehler und innere Deformationen unabhängig voneinander untersuchen.

#### 4.1.1 Analyse von Lagerungsfehlern

Die zum Lagerungsfehler einer fraktionierten Bestrahlung beitragenden Faktoren hängen sehr stark vom Ort der Erkrankung im Patienten und den zur Verfügung stehenden Lagerungshilfen ab. Während es bei Bestrahlungen im Kopfbereich üblich ist, den Schädel des Patienten fest am Behandlungstisch zu fixieren (z.B. über am Tisch angebrachte Aufbißschienen oder Verschraubungen des Schädels in einem stereotaktischen Rahmen) und damit die Lagerungsfehler auf wenige Millimeter zu beschränken, sind derartige Methoden im Thorax- oder Beckenbereich nur eingeschränkt möglich. Hier muß der Patient „frei“, d.h. nur mit Hilfe von auf der Patientenoberfläche angebrachter Markierungen, auf dem Bestrahlungstisch gelagert werden. Durch Verspannungen des Patienten (z.B. der Rücken-, Gesäß- oder Bauchmuskulatur) und durch variable Anwinkelung der Extremitäten kommt es hier mitunter zu erheblichen Abweichungen der Patientenposition von der Sollposition.

Zur Überprüfung der Patientenlage ist man in der Regel auf sogenannte Feldkontrollaufnahmen (PI – *portal images*) angewiesen, die direkt am Beschleuniger unter Therapiebedingungen angefertigt werden. Hierzu wird vor Beginn der eigentlichen Bestrahlung der Patient vom Linearbeschleuniger wie mit einem Röntgengerät durchleuchtet. Mit der Feldkontrollaufnahme kann die Lage von Knochenstrukturen relativ zur Geometrie des Strahlenfeldes bestimmt und mit einer aus dem Planungs-CT digital rekonstruierten

---

<sup>1</sup> $\mathcal{R}$  bezeichnet die Rotation um einen festgelegten Punkt im Referenzsystem, z.B. den Koordinatenursprung.

Radiografie (DRR) verglichen werden. Der Vergleich liefert einen Verschiebungsvektor in der Durchleuchtungsebene. Durch Feldkontrollaufnahmen in zwei zueinander orthogonalen Richtungen kann somit der dreidimensionale Lagerungsfehler  $\{\vec{\epsilon}, \mathcal{R}\}$  quasi online bestimmt werden (siehe Abbildung 4.1)<sup>2</sup>.

### 4.1.2 Analyse innerer Organbewegungen und -deformationen

Der Mensch ist kein starrer Körper. Bewegungen und Deformationen anatomischer Strukturen relativ zum Knochengestüt sind ein weitaus größeres Problem als die Lagerungsfehler eines Patienten, da sie kaum zu kontrollieren und schwierig zu messen sind. Je nach Behandlungsort im Patienten kann man zwischen interfraktioneller und intrafraktioneller Bewegung unterscheiden.

Die Hauptquelle intrafraktioneller Bewegung ist die Atmung des Patienten während der Behandlung, die vor allem bei Bestrahlungen im Thorax- und oberen Bauchbereich eine wesentliche Rolle spielt (z.B. bei Bronchus-, Mamma- oder Leberkarzinom). Wie Studien zeigen, liegen Bewegungen von Lunge, Zwerchfell, Leber oder Nieren im Bereich einiger Millimeter bis zu wenigen Zentimetern. Diese Bewegungen gehen Hand in Hand mit Organdeformationen [39, 40, 41, 42].

Bewegungen innerer Organe zwischen den Behandlungsfraktionen findet man vor allem im Becken- und Abdominalbereich. Durch wiederholte Aufnahmen von CT-Schichtbildern zeigt sich, daß die Position von Rektum, Dick- und Dünndarm, Blase und Prostata relativ zur Knochenstruktur um mehrere Zentimeter von Fraktion zu Fraktion variieren kann [43, 18, 44]. Die Zeitskala auf der sich die Variationen abspielen sind schwer auszumachen. Man geht davon aus, daß sich die Lage des Darms durch peristaltische Bewegungen und Gastransport innerhalb von Minuten verändern kann, während sich das Darm- und Blasenvolumen abhängig von der Nahrungsaufnahme ändert. Mißt man die Lage der inneren Organe von Fraktion zu Fraktion, so kann man davon ausgehen, daß zwei aufeinanderfolgende Deformationszustände praktisch unkorreliert sind, der stochastische Prozess in dieser zeitlichen Diskretisierung also rein zufällig ist.

Zur Quantifizierung eines Deformationsfeldes  $\mathcal{D}$  muß man auf die Kontinuumsmechanik deformierbarer Körper zurückgreifen [45, 46]. Wirkt auf ein

---

<sup>2</sup>Durch diese Methode der Lagerungskontrolle wird gleichzeitig der in Kapitel 2 erläuterte maschinenbedingte Positionierungsfehler bestimmt. Tatsächlich sind Lagerungsvariationen und Ungenauigkeiten bei der Einstellung der Einstrahlrichtungen auf diese Art ununterscheidbar.

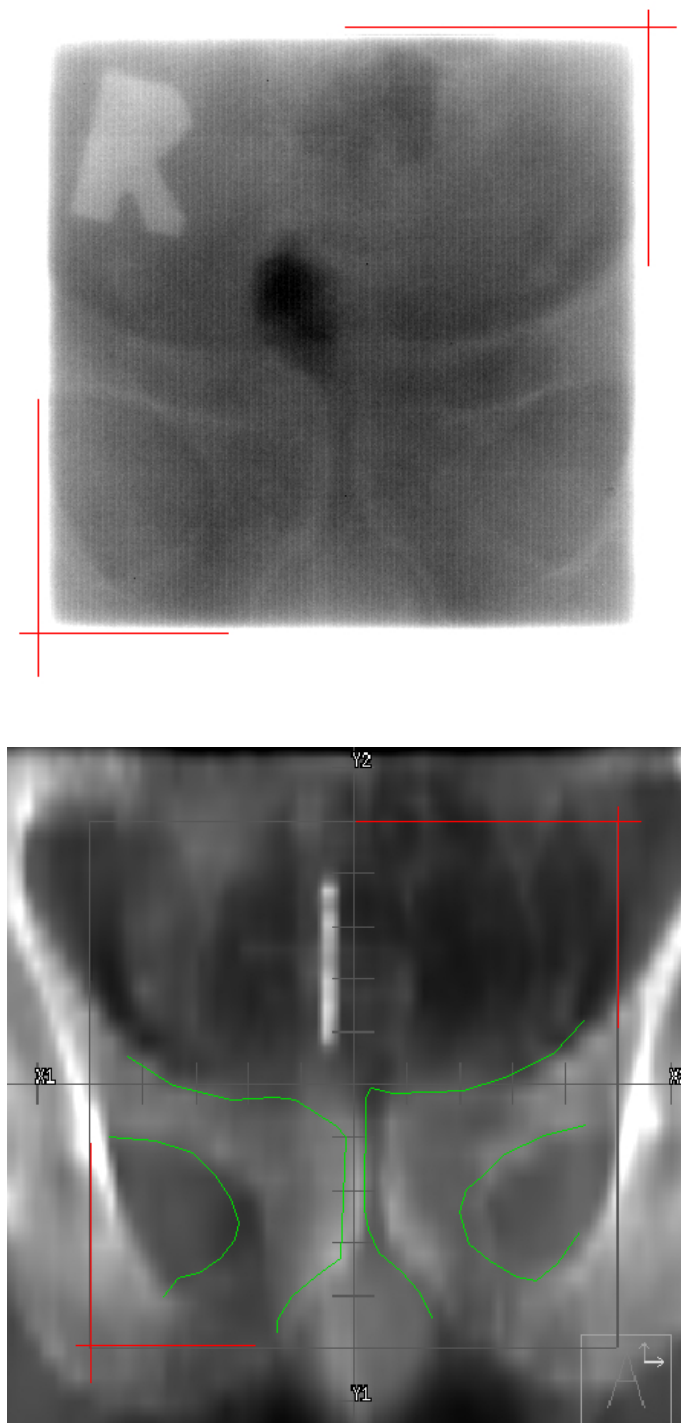


Abbildung 4.1: Vergleich einer Feldkontrollaufnahme (oben) mit einem zum Planungszeitpunkt berechneten DRR (unten) in Anterior-Posterior-Richtung für eine Prostatabestrahlung. Werden die Feldränder (rot) auf beiden Bildern übereinander gelegt, ergibt sich der Lagerungsfehler aus dem Vergleich der Knochenstrukturen (grün – die Knochenstrukturen des Sitzbeines aus dem oberen Bild in das DRR übertragen). Aufgrund der hohen Energie der Photonenstrahlung (im MeV Bereich) ist der Kontrast der Durchleuchtungsbilder allerdings sehr schlecht und die Verlagerung nur mit einiger Übung akkurat auszuwerten.



Massenelement eines deformierbaren Körpers in einem Referenzzustand eine unkompenzierte Spannung  $\sigma = (\sigma_{ij})$  oder eine Beschleunigung  $\vec{g}$ , so wird sich das Massenelement bewegen, bis es sich wieder in einem Gleichgewicht befindet. Die zugehörige Bewegungsgleichung für die Verschiebung  $\vec{u}$  des Massenelementes aus der Referenzposition folgt aus dem zweiten Newtonschen Axiom und wird Euler-Gleichung genannt

$$\sum_{i=1,2,3} \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_i} + \rho g_j = \rho \ddot{u}_j, \text{ für } j = 1, 2, 3 \quad (4.2)$$

Hier ist  $\rho$  die Dichte des Materials. Die Spannung  $(\sigma_{ij})$  ist im Allgemeinen über eine Zustandsgleichung des deformierbaren Materials mit der Verzerrung  $(\epsilon_{ij})$  verknüpft. Diese wiederum hängt von den relativen Verschiebungen der Massenelemente ab

$$\epsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial u_j}{\partial x_i} + \frac{\partial u_i}{\partial x_j} \right) \quad (4.3)$$

Man darf für menschliches Gewebe die Annahme machen, daß es sich um ein Hooksches Material handelt, solange die auftretenden Spannungen und Verzerrungen nicht unnatürlich groß werden. Macht man ferner die Annahme, daß das menschliche Gewebe weitgehend isotrop ist<sup>3</sup>, so reduziert sich das Hooksche Gesetz auf eine einfache Form mit nur zwei elastischen Konstanten, den sogenannten *Lamé-Konstanten*  $\mu$  und  $\lambda$

$$\sigma_{ij} = \lambda \left( \sum_{k=1,2,3} \epsilon_{kk} \right) \delta_{ij} + 2\mu \epsilon_{ij} \quad (4.4)$$

Damit sind die Gleichungen (4.2) partielle Differentialgleichungen zweiter Ordnung für das Vektorfeld  $\vec{u}(\vec{x})$  der lokalen Verschiebung, die für den statischen Gleichgewichtsfall  $\ddot{\vec{u}} = 0$  unter vorgegebenen Randbedingungen gelöst werden sollen.

Die adäquate Bestimmung von Randbedingungen ist von großer Bedeutung für die Qualität der Berechnung von  $\vec{u}$ . Dafür ist die Kenntnis der Organform vor und nach der Deformation eine notwendige Voraussetzung. In unserem Fall sind die Randbedingungen durch die Form eines Organs vor und nach der Deformation (also im Referenzzustand und im deformierten Zustand) gegeben. Zusätzlich zur Form des Organs sollten noch Oberflächenpunkte vor und nach der Deformation eindeutig identifizierbar sein. Außerdem ist es natürlich möglich, die so definierten Dirichlet-Randbedingungen durch

---

<sup>3</sup>Diese Annahme ist aus der Not geboren. Tatsächlich sind viele menschliche Gewebetypen aus Elastin oder Collagen aufgebaut und damit i.d.R. weder isotrop noch Hooksche Materialien.

Neumann-Randbedingungen zu ergänzen, beispielsweise durch verschwindende Scherspannungen an nicht verbundenen Grenzflächen oder homogenen Druck im Organinneren.

Zur numerischen Lösung von (4.2) wird man das zugrundeliegende deformierbare Referenzvolumen diskretisieren müssen. Durch die Wahl von Stützpunkten wird das Referenzvolumen ganz zwanglos in eine Vielzahl kleiner Volumenelemente aufgeteilt. Diese Volumenelemente verändern im Verlauf der Therapie Form, Größe und Position und sammeln auf diese Art Dosis, bzw. Effekt von verschiedenen Raumpunkten auf. Durch die Diskretisierung des Deformationsfeldes wird also gleichzeitig auch die an die Patientenanatomie gekoppelte Effektverteilung diskretisiert. Was in der konventionellen Therapieplanung die Volumenelemente des Dosiswürfels (*voxels*), sind hier die Volumenelemente der deformierbaren Gewebematrix.

Wir wollen die  $L$  Volumenelemente des deformierbaren Organs  $VOI$ <sup>4</sup> zum Zeitpunkt  $t$  bezeichnen durch

$$s_i(t) \subset \mathbb{R}^3, \quad i = 1, \dots, L$$

so daß zu jedem Zeitpunkt  $t$  die Gesamtheit der Volumenelemente gerade dem Volumen des deformierten Organs entspricht,  $\bigcup s_i(t) = VOI(t)$ . In ihrer diskretisierten Form wollen wir künftig die Deformation zu einem Zeitpunkt  $t_i$  mit der Menge aller Volumenelemente zu diesem Zeitpunkt gleichsetzen.

$$\mathcal{D}_i \xrightarrow{\text{Diskretisierung}} \{s_1(t_i), s_2(t_i), \dots, s_L(t_i)\}$$

Als praktische Methode zur numerischen Berechnung der Deformation wählen Yan *et al* die sogenannte „Finite-Elemente-Methode“ [47, 48]. Diese Methode ist sehr gut geeignet für die Lösung partieller Differentialgleichungen auf irregulären Gebieten und bietet eine weitreichende Flexibilität in der geometrischen Definition der Volumenelemente, weshalb sie nicht nur in den Ingenieurwissenschaften häufig verwendet wird, sondern auch in anderen Bereichen der medizinischen Bildverarbeitung [49, 50]. Außerdem gibt es eine Reihe kommerzieller Programme, die die Verwaltung der Geometriedaten, die Festlegung der Randbedingungen und der elastischen Eigenschaften des deformierten Materials sowie die grafische Darstellung der Deformation sehr komfortabel machen (siehe Abbildung 4.2).

---

<sup>4</sup> $VOI$  steht für die englische Bezeichnung *volume of interest*.

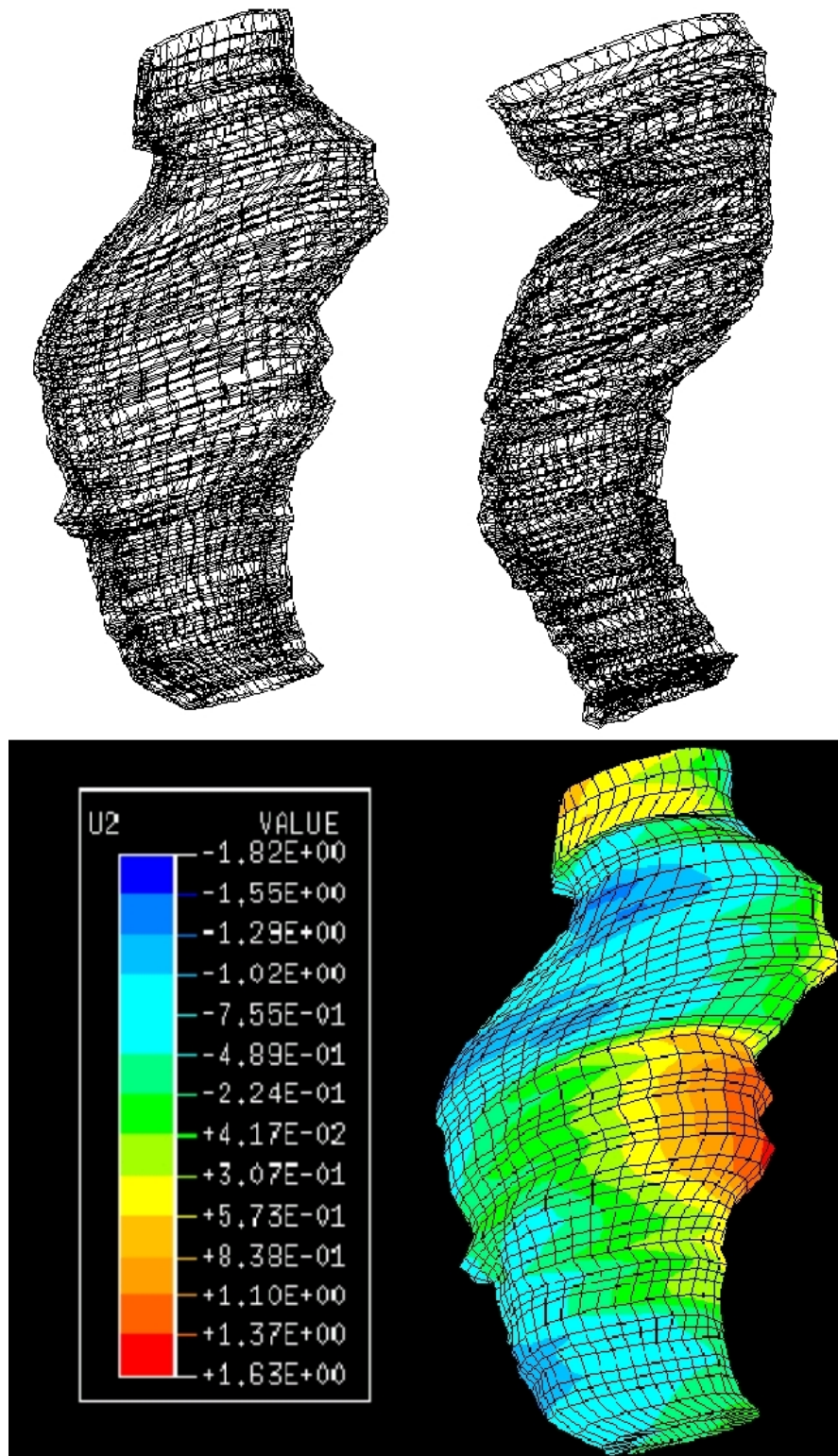


Abbildung 4.2: Verzerrung einer Rektumswand. Die beiden oberen Bilder zeigen das Volumengitter einer Rektumswand im Referenzzustand (links) und im deformierten Zustand (rechts). Das untere Bild zeigt farbcodiert die zweite Komponente der Verzerrung (in Papierebene von rechts nach links) [51]

## 4.2 Patientendaten

Die eben beschriebenen Methoden wurden am William-Beaumont-Hospital in Detroit (USA) verwendet, um bei einer Reihe von Patienten die im Verlauf der mehrwöchigen Behandlung auftretenden geometrischen Variationen zu quantifizieren. Ein Teil dieser Patientendaten wurden uns freundlicherweise vom William-Beaumont-Hospital zur Verfügung gestellt.

Es handelt sich um fünf Patienten mit Prostatakarzinom im Stadium T3. In diesem Stadium stellt das zu behandelnde Zielvolumen die gesamte Prostata und die an sie anschließenden Samenblasen dar. Kritische Strukturen sind Blase und Rektumwand.

Im Rahmen einer Studie zum adaptiven Design eines PTV [23] wurden von diesen Patienten bereits vor Beginn der eigentlichen Bestrahlung fünf CT-Schichtaufnahmen gemacht, um die Charakteristik der internen Organbewegungen zu bestimmen [47]. Außerdem erhielten die Patienten während der 7-8 wöchigen Behandlung noch ein- bis zweimal wöchentlich weitere CT-Aufnahmen. Alle CT-Datensätze eines Patienten wurden durch die Matching-Software des Planungssystems PINNACLE<sup>5</sup> so verschoben und rotiert, daß die Knochenstrukturen des Patienten aufeinander abgebildet wurden. Dadurch wurde die interne Organbewegung relativ zur Knochenstruktur des Patienten gemessen. Die Berechnung der Deformation bezüglich des Planungs-CT wurde mit Hilfe des kommerziellen FE-Programmes ABAQUS<sup>6</sup> durchgeführt. Diese Software gestattet die komfortable Eingabe der Geometrien und Randbedingungen. Die elastischen Eigenschaften des menschlichen Gewebes wurden aus der Literatur entnommen [52]. Zur Bestimmung des Lagerungsfehlers der Patienten wurden tägliche Feldkontrollaufnahmen gemacht. Auf die Bestimmung der Rotation wurde dabei verzichtet. In Abbildung 4.3 ist die Deformation der relevanten Strukturen eines Patienten im Verlauf einer Therapie dargestellt.

Die vorhandenen Datensätze bieten eine Vielzahl an Möglichkeiten zur realistischen Simulation von Behandlungsverläufen und Therapieplanungen. Durch die Kenntnis der im Verlauf der Behandlung aufgetretenen Lagerungsfehler und Deformationen ist es möglich, die im Patienten tatsächlich erreichte Effektivverteilung zu rekonstruieren, und die Robustheit eines Bestrahlungsplanes gegen geometrische Variationen zu untersuchen. Im folgenden wird außerdem versucht werden, die im frühen Verlauf einer Behandlung angesammelte geometrische Information zur individuellen Adaption eines Bestrahlungsplanes mit Hilfe von HYPERION IGRT zu nutzen.

---

<sup>5</sup>ADAC Laboratories, Milpitas, CA 95035

<sup>6</sup>Hibbitt, Karlsson & Sorensen, Inc., Pawtucket, RI 02860

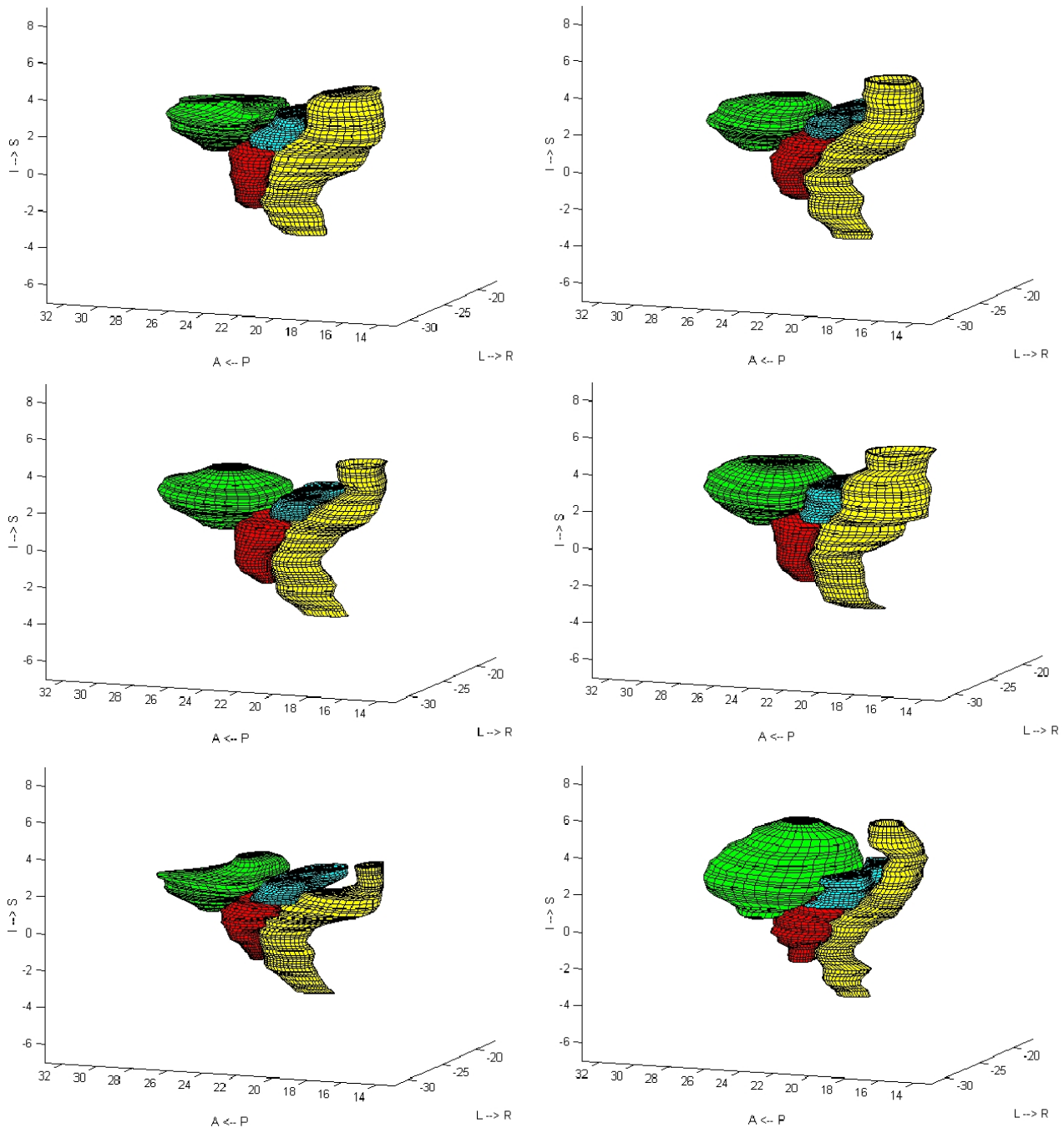


Abbildung 4.3: Deformation von Prostata (rot), Blase (grün), Rektum (gelb) und Samenblasen (blau) im Verlauf einer fraktionierten Bestrahlung. Die Information wurde im Verlauf einer mehrwöchigen Therapie durch wiederholte CT-Aufnahmen gewonnen. Auf der Oberfläche der Organe ist die Einteilung in kleine Volumenelemente zu erkennen. Auf diesen Bildern ist außerdem zu erkennen, wie Prostata und Samenblasen durch unterschiedliche Füllstände von Rektum und Blase in A-P-Richtung verschoben wird.

# Kapitel 5

## Adaptive Bestrahlungsplanung

Die Individualisierung der Patientengeometrie – sei es durch ein individuelles, statisches PTV oder eine individuell probabilistische Beschreibung – erfordert in jedem Fall die Anwendung adaptiver Methoden. Darunter versteht man die Rückkopplung von während der Behandlung gewonnener Information in den Behandlungs- oder Planungsprozess zum Vorteil des Patienten. Die im Behandlungsverlauf gesammelten Informationen dienen zum Einen dazu, den bereits applizierten Effekt bezüglich des deformierbaren Referenzsystems zu akkumulieren, um ihn dann bei der Optimierung der weiteren Behandlung zu berücksichtigen. Zum Anderen werden die Bilddaten zur Prognose des noch zu applizierenden Effektes benötigt. Diese Vorhersage eines wahrscheinlichen Behandlungsergebnisses aus einer kleinen Anzahl in der Regel unvollständiger Stichproben der Patientengeometrie ist der Kern jeder adaptiven Technik. Wie diese Stichproben durch multiple Bildgebung (z.B. aus Feldkontrollaufnahmen oder CT-Bildern) gewonnen werden können, wurde im vorangegangenen Kapitel beschrieben.

$$\left. \begin{array}{l} \Psi(\vec{\epsilon}, \mathcal{R}) \xrightarrow{\text{Sampling}} \{ \{\vec{\epsilon}_1, \mathcal{R}_1\}, \{\vec{\epsilon}_2, \mathcal{R}_2\}, \dots, \{\vec{\epsilon}_M, \mathcal{R}_M\} \} \\ \Phi(\mathcal{D}) \xrightarrow{\text{Sampling}} \{ \mathcal{D}_1, \mathcal{D}_2, \dots, \mathcal{D}_M \} \end{array} \right\} \xrightarrow{?} \langle E \rangle$$

Bei jeder Form der adaptiven Rückkopplung sind immer nur Teilinformationen über das Systems vorhanden, damit stellt die adaptive Strahlentherapie grundsätzlich ein unterbestimmtes Optimierungsproblem dar. Eine gut entwickelte, adaptive Strategie zeichnet sich durch ein optimales Verhältnis von therapeutischem Nutzen zu Bildgebungsaufwand aus. Den therapeutischen Nutzen wird man an zwei Merkmalen messen:

Zum Einen sollte eine wirksame adaptive Strategie grundsätzlich in der Lage sein, systematische Fehler in der Behandlung frühzeitig zu erkennen und zu korrigieren. Ein einfaches Beispiel hierfür ist die Korrektur der Patientenlagerung im frühen Behandlungsverlauf. Durch wiederholte Messung

des Lagerungsfehlers lassen sich systematische (in Form der mittleren Verlagerung) und zufällige Komponente (in Form der Varianz der Verteilung) schätzen. Die Korrektur des systematischen Lagerungsfehlers kann so zu einer adaptiven Verkleinerung des Zielvolumens genutzt werden [53].

Zum Anderen erhofft man sich durch die Rückkopplung von Bildinformation die auf die individuellen zufälligen Variationen zugeschnittene Adaptation eines Bestrahlungsplanes. Ein solchermaßen adaptierter Bestrahlungsplan wird den Raumbereich, in dem sich wahrscheinlich Zielvolumen (oder Risikostruktur) befindet, vernünftig abschätzen, beispielsweise durch die Anpassung der Sicherheitssäume an die gemessenen zufälligen geometrischen Variationen [23], oder – falls keine Sicherheitssäume verwendet werden – durch die Anpassung einer inhomogenen Dosisverteilung an die individuellen geometrischen Variationen (vgl. Kapitel 2.3).

Der Algorithmus HYPERION IGRT optimiert den Dosiseffekt entsprechend vorgegebener Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Patientengeometrie. Diese Verteilungen müssen nicht notwendigerweise individuell auf einen Patienten zugeschnitten sein; es ist beispielsweise vorstellbar, die Deformationsverteilung aus den Deformationsfeldern einer Patientenpopulation zu ermitteln, die Verteilung der Lagerungsfehler hingegen aus Messungen der individuellen Lagerung. Das volle Potential der bildgestützten IMRT wird sich aber erst bei der vollen Nutzung der individuellen geometrischen Information entfalten.

Für die Stabilität der unterbestimmten adaptiven Methode ist von entscheidender Bedeutung, wann und wie oft Stichproben der Patientengeometrie in Form von CT-Datensätzen und Feldkontrollaufnahmen gewonnen und in die Planung rückgekoppelt werden. Diese „Details“ der IGRT werden durch eine sogenannte *Kontrollstrategie* beschrieben.

## 5.1 Kontrollstrategien

Bei der Wahl einer adaptiven Kontrollstrategie für den klinischen Routinebetrieb ist man nicht frei. Eine praktikable Strategie muß die Ressourcen der Einrichtung und den Patienten schonen. Dies impliziert, daß die Zahl der Bildgebungen auf ein Minimum reduziert werden sollte, außerdem muß die Zahl der adaptiven Rückkopplungen (und damit die Zahl der Neuplanungen) gering gehalten werden. Wir wollen untersuchen, ob bereits eine einmalige Rückkopplung von Bildinformation in den Planungsprozess die Behandlungsqualität im Vergleich zu einer konventionellen IMRT deutlich steigern kann. Es ist außerdem die Frage, ob eine einmalige Rückkopplung bereits die wesentlichen Qualitätsmerkmale einer vollausgereizten adaptiven IGRT trägt, oder ob sich der Aufwand einer mehrfachen Rückkopplung in Form ei-

ner verbesserten Therapiequalität auszahlt. Auf dem Prüfstand stehen daher folgende Kontrollstrategien:

- **Strategie 0: konventionelle IMRT**

die konventionelle Kontrollstrategie ist natürlich nicht adaptiv. Wir untersuchen sie, um eine untere Schranke für die Bewertung der adaptiven Strategien zu erhalten. In der konventionellen Therapie erfolgt die einmalige Therapieplanung auf einem Planungs-CT mit statischem ICRU-PTV.

- **Strategie 1: einmalige Rückkopplung und Adaption nach 5 Fraktionen**

Die Behandlung der ersten Woche wird wie eine konventionelle Therapie durchgeführt. Es werden jedoch tägliche Stichproben des Lagerungsfehlers (durch PI) und der inneren Deformation (durch CT-Datensätze) gezogen. Nach 5 Fraktionen wird aus den Bildinformationen die bereits applizierte Effektverteilung  $E_0(\vec{x})$  rekonstruiert. Zur adaptiven Neuplanung wird aus den 5 Stichproben die wahrscheinliche Effektverteilung  $E_0(\vec{x}) + \langle E(\vec{x}) \rangle[\Phi]$  am Ende der Behandlung geschätzt und optimiert (siehe Abbildung 5.1 links).

- **Strategie 2: kontinuierliche Rückkopplung und Adaption nach 5 Fraktionen**

Diese Strategie funktioniert wie die einmalige Adaption, jedoch werden auch nach der ersten Woche bei jeder Fraktion die Geometriedaten ermittelt. Jede folgende Fraktion wird auf der Grundlage der vorliegenden Stichproben neu optimiert. Durch die Bewertung dieser (klinisch sicher nicht umsetzbaren) Strategie kann man das maximale Potential einer durch wenige zusätzliche, spätere Rückkopplungen erweiterten Strategie 1 abschätzen (siehe Abbildung 5.1 rechts).

- **Strategie 3: Idealstrategie, volle Information, keine Rückkopplung – Goldstandard**

Wäre die während der einzelnen Fraktionen auftretende Patientengeometrie bereits zum Planungszeitpunkt bekannt, so könnte man durch die einmalige Planung mit HYPERION IGRT einen perfekten *retrospektiven* Bestrahlungsplan erzeugen. Natürlich ist diese Strategie rein hypothetisch, die erhaltenen Ergebnisse bilden jedoch einen Goldstandard, der von keiner anderen off-line Strategie übertroffen werden kann.



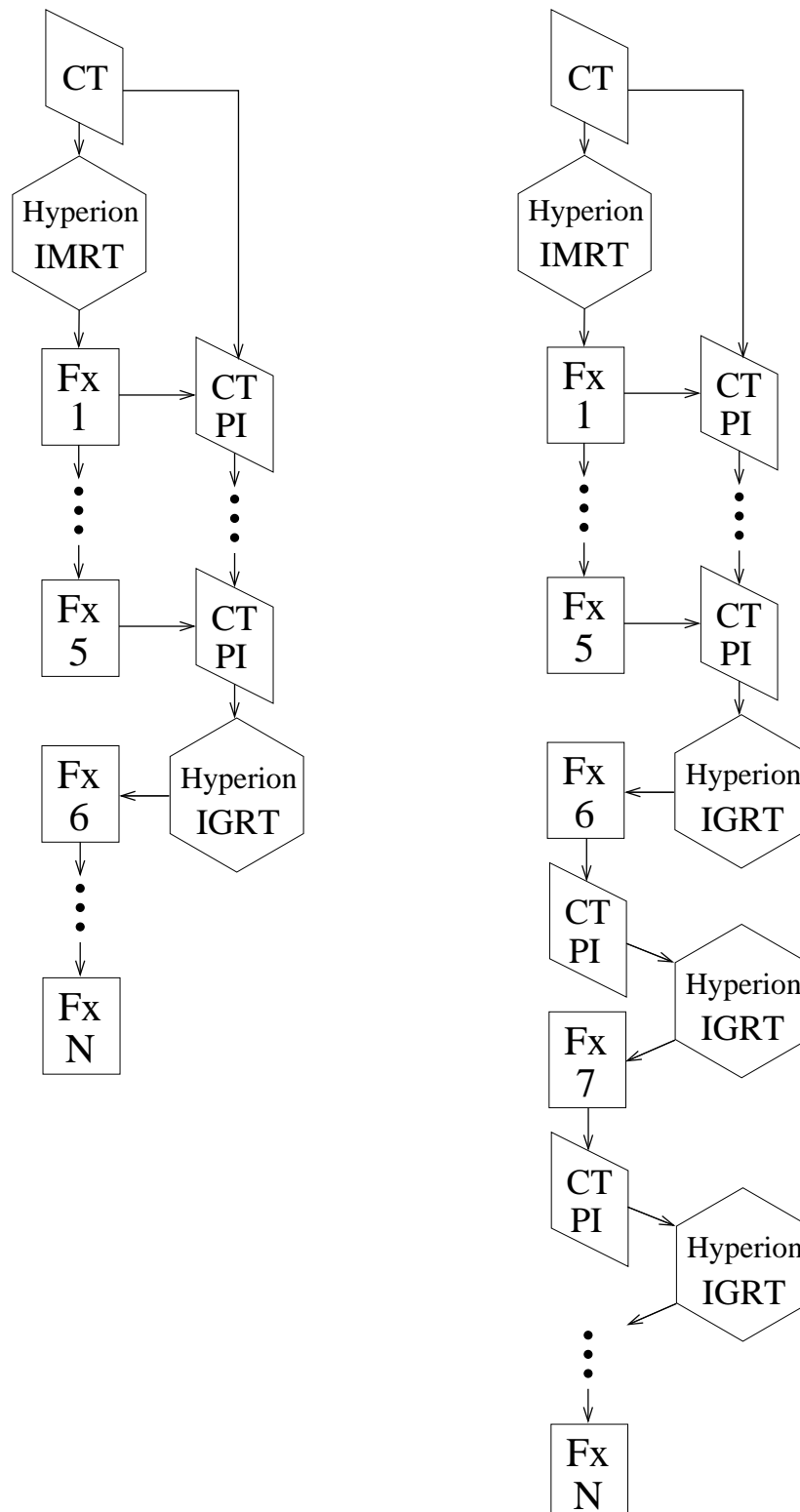


Abbildung 5.1: Strategien der adaptiven Bestrahlungsplanung. Strategie 2 (links) besteht aus einer einmaligen Rückkopplung der Bildinformation in den IMRT-Planungsprozess nach der fünften Fraktion. Strategie 3 (rechts) koppelt auch in jeder folgenden Fraktion die Bildinformation zurück.

### 5.1.1 Robustheit und Konvergenz von Kontrollstrategien

Die Qualität einer individuellen Strahlenbehandlung bemißt sich zum einen an den in den Zielvolumina erreichten Isoeffekten der Tumorkontrolle und zum anderen an der Einhaltung oder Unterschreitung der Isoeffektbeschränkungen auf den Risikostrukturen.

Durch die adaptive Bestrahlungsplanung soll der Einfluß der individuellen geometrischen Variationen auf das Behandlungsergebnis minimiert werden. Wie wirksam eine Kontrollstrategie in einer Patientenpopulation ist, wird durch die Konvergenz und die Robustheit der Strategie ausgedrückt. Die Konvergenz beschreibt, wie nahe die durch die Kontrollstrategie erreichbaren Isoeffekte der Normalgewebsbeschränkungen im Populationsmittel der Verschreibung kommen. An ihr bemißt sich, wie gut im Mittel eine verordnete Verschreibung im Patienten erreicht werden kann. Dieses Merkmal allein ist noch nicht aussagekräftig für eine Bewertung von Kontrollstrategien. Nur wenn die Variation der Isoeffekte in der Population gering ist, kann man davon ausgehen, daß der größte Teil der Patienten von der adaptiven Behandlung profitiert. Wir sagen dann, eine Kontrollstrategie sei robust gegen die individuellen geometrischen Variationen. Konvergenz und Robustheit einer Kontrollstrategie werden also durch die populationsgemittelten Isoeffekte und deren Varianz bestimmt

$$\begin{aligned}\langle E_{iso} \rangle &= \frac{1}{N_{Pat}} \sum_i^{N_{Pat}} E_{iso}(i) \\ \sigma_{iso}^2 &= \frac{1}{N_{Pat}} \sum_i^{N_{Pat}} (\langle E_{iso} \rangle - E_{iso}(i))^2\end{aligned}$$

Wie robust eine Kontrollstrategie ist, hängt nicht allein von der Anzahl der verwendeten Stichproben und dem Zeitpunkt der Rückkopplung ab, sondern von der Qualität der Schätzung des Erwartungswertes der erreichbaren Effektivverteilung.

## 5.2 Schätzung von $\langle E(\vec{x}) \rangle$

Der Kernpunkt der Bestrahlungsplanung mit HYPERION IGRT ist die Schätzung von  $\langle E(\vec{x}) \rangle$  aus einer kleinen Anzahl von Stichproben aus dem frühen Behandlungsverlauf. Es seien  $M$  von  $N$  Fraktionen bereits appliziert und es liegen  $M$  Stichproben  $\{\mathcal{T}_1, \dots, \mathcal{T}_M\}$  der Patientengeometrien vor. Jede dieser Stichproben  $\mathcal{T}_i$  sei charakterisiert durch den 3-dimensionalen Lagerungsvek-

tor und die Deformation zum Zeitpunkt  $i$ ,

$$\mathcal{T}_i = \{\vec{\epsilon}_i, \mathcal{D}_i\}, \quad i = 1, \dots, M$$

Wir wollen die  $M$  vorhandenen Stichproben verwenden, um den Erwartungswert  $\langle E(\vec{x}) \rangle$  für die folgenden  $N - M$  Fraktionen abzuschätzen. In Gleichung (3.7) nutzen wir die statistische Unabhängigkeit von Lagerungsfehler und Deformation und schreiben

$$\begin{aligned} \langle E(\vec{x}) \rangle &= (N - M) \int dF(\mathcal{T}) e(D(\mathcal{T}\vec{x})) \\ &= (N - M) \int \int d\Phi(\mathcal{D}) d\Psi(\vec{\epsilon}) e(D(\vec{\epsilon} + \mathcal{D}(\vec{x}))) \\ &\approx \frac{N - M}{M^2} \sum_{i,j=1}^M e(D(\vec{\epsilon}_i + \mathcal{D}_j(\vec{x}))) \end{aligned} \quad (5.1)$$

Diese einfache Art der Punktschätzung des Erwartungswertes der Gesamteffektverteilung gleicht einer Monte-Carlo-Methode des zufälligen Ziehens von Stichproben aus einer vorgegebenen Verteilung zur Berechnung von stochastischen Integralen. Ist  $M$  sehr groß, so wird die Doppelsumme sicher gegen das gewünschte Ergebnis konvergieren. Es ist allerdings das Los der fraktionierten Strahlentherapie, daß die Zahl der Stichproben sehr klein und maximal gleich der Anzahl der Fraktionen ist. Daher ist nicht gesagt, daß die obige Methode tatsächlich für eine robuste Schätzung von  $\langle E(\vec{x}) \rangle$  geeignet ist.

Für die Qualität der Schätzung (5.1) ist die Form der zugrundeliegenden Dosisverteilung entscheidend. Wir wollen an einem vereinfachten Beispiel untersuchen, wie der Erwartungswert der Effektverteilung von der physikalischen Dosisverteilung und der lokalen geometrischen Variation abhängt. Es bezeichne  $\vec{u}$  die lokale Verschiebung eines Punktes  $\vec{x}_r$  des Referenzsystems. Die Wahrscheinlichkeitsdichte sei  $p_r(\vec{u})$ , das erste Moment – also die systematische Verschiebung von  $\vec{x}_r$  – nennen wir  $\hat{u}$ . In diesem Beispiel nehmen wir an, der Effekt sei proportional zur Dosis. Läßt sich die Dosisverteilung  $D(\vec{x})$  in einem Bereich um  $\vec{x}_r + \hat{u}$  durch eine Taylor-Entwicklung zweiter Ordnung annähern, so finden wir für den Erwartungswert des lokalen Effektes folgende Abhängigkeit von den ersten beiden Momenten von  $p(\vec{u})$

$$\begin{aligned} \langle E(\vec{x}_r) \rangle &= \int du^3 p(\vec{u}) D(\vec{x}_r + \vec{u}) = \int du^3 p(\vec{u} + \hat{u}) D(\vec{x}_r + \vec{u} + \hat{u}) \\ &\approx D(\vec{x}_r + \hat{u}) + (\vec{\nabla} D(\vec{x}_r + \hat{u}))^T \int du^3 p(\vec{u} + \hat{u}) \vec{u} \\ &\quad + \frac{1}{2} \int du^3 p(\vec{u} + \hat{u}) \vec{u}^T H_D(\vec{x}_r + \hat{u}) \vec{u} \\ &= D(\vec{x}_r) + \hat{u}^T \left\langle \vec{\nabla} D \right\rangle_{[\vec{x}_r, \vec{x}_r + \hat{u}]} + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^3 \text{cov}(u_i, u_j) \left. \frac{\partial^2 D}{\partial x_i \partial x_j} \right|_{\vec{x}_r + \hat{u}} \end{aligned}$$

Hier bezeichnet  $H_D$  die Hessematrix der Dosisverteilung,  $\text{cov}(u_i, u_j)$  die Kovarianz von  $i$ -ter und  $j$ -ter Komponente der geometrischen Variation  $\vec{u}$ . Der Mittelwert im zweiten Summanden stellt den mittleren Gradienten der Dosisverteilung im Intervall  $[\vec{x}_r, \vec{x}_r + \hat{u}]$  dar. Ist eine Dosisverteilung hinreichend „gutmütig“, d.h. sind Gradient und Krümmung hinreichend beschränkt, so hängt der Erwartungswert einer Effektverteilung offenbar eher von Gradient und Krümmung der zugrundeliegenden Dosisverteilung ab und weniger von der Form der lokalen geometrischen Verteilungen. In diesem Fall wird der Erwartungswert dominiert vom systematischen Versatz  $\hat{u}$  und den zufälligen geometrischen Kovarianzen  $\text{cov}(u_i, u_j)$ . Die genaue Kenntnis der Form von  $p_r(\vec{u})$  ist nicht notwendig. Sind Gradient und Krümmung der Dosisverteilung in einem Gebiet um  $\vec{x}_r + \hat{u}$  sehr klein, wie das z.B. im Kernbereich eines sich bewegenden Tumors der Fall ist, so spielt die lokale geometrische Variation für den gemittelten Effekt keine Rolle mehr. Diese Überlegungen zeigen, daß die in Gleichung (5.1) durchgeführte Bestimmung von  $\langle E(\vec{x}) \rangle$  aus wenigen Stichproben solange Erfolg verspricht, wie die ersten beiden Momente der lokalen geometrischen Variationen (die systematischen und zufälligen Komponenten) dadurch einigermaßen richtig abgeschätzt werden, und die Dosisverteilung sich in einer Umgebung um  $\vec{x}_r + \hat{u}$  durch eine Entwicklung in zweiter Ordnung annähern läßt. Diese Betrachtungsweise ist mehr heuristisch denn mathematisch streng, und wir führen sie hier vor allem an, um zu zeigen, weshalb eine kleine Anzahl von Stichproben in diesem speziellen Problem tatsächlich ausreichend sein kann.

Die Notwendigkeit einer nicht übermäßig modulierten, physikalischen Dosisverteilung muß natürlich in der Therapieoptimierung berücksichtigt werden. Eine naheliegende Möglichkeit wäre, die Einschränkung der Dosisvarianz im Patienten als Nebenbedingung der Optimierung einzuführen. Diese Methode fällt allerdings deutlich aus dem Rahmen der evidenzbasierten Optimierung, zum einen da sie die Eigenschaften der Dosisverteilung anstatt der Effektverteilung modelliert, zum anderen da sie gleichermaßen alle im Patienten definierten anatomischen Strukturen betreffen würde und zu unvorhersagbaren Resultaten führen könnte. Wir gehen daher einen anderen Weg. Abbildung 5.2 zeigt zwei Dosisverteilungen in derselben Schicht. Beide Dosisverteilungen wurden für dasselbe, bewegte Zielvolumen optimiert. Die unbeschränkte Maximierung des Zielvolumeneffektes führt zur Bildung ausgeprägter Kompensationsspitzen: die Unterdosierung in manchen Teilen des CTV in der Nähe von Risikostrukturen wird durch die Überdosierung um bis zu 70% im Kernbereich des CTV kompensiert. Durch die Beschränkung des maximalen lokalen Effektes wird dagegen die volle Ausnutzung des Kompensationseffektes verhindert, die Dosisverteilung zeigt eine moderaten Kompensationsspitze und ist ansonsten kaum moduliert (vgl. Abbildung 2.1). Diese Methode beschränkt zwar die potentielle Dosisescalation durch IGRT, dafür

bietet sie die Möglichkeit zur sicheren Abschätzung von  $\langle E \rangle$ , eine Grundvoraussetzung für die effektive Nutzung von bildgestützter IMRT.

Wir betonen nochmals nachdrücklich, daß unser Ziel allein die Abschätzung von  $\langle E(\vec{x}) \rangle$  ist, und nicht die Abschätzung der unbekanntenen Verteilungen  $\Phi(\mathcal{D})$  und  $\Psi(\vec{\epsilon})$ . Dafür wären weiterreichende Annahmen über die analytischen Formen der Verteilungen notwendig. Es wurde weiter oben bereits angedeutet, daß die Verteilung des Lagerungsfehlers sehr wahrscheinlich einer Normalverteilung nahekommt. Die Parameter dieser Normalverteilung lassen sich bereits aus wenigen Messungen robust schätzen [53]. Eine solche Methode ist allerdings für die komplexe Variation der inneren Organgeometrien weitaus schwieriger. Ansätze, die Verteilung  $\Psi(\mathcal{D})$  für bestimmte anatomische Regionen aus Messungen analytisch abzuschätzen, sind vorhanden [54, 55, 56], sind aber noch nicht soweit entwickelt, um hier zur Anwendung gebracht werden zu können.

Für die praktische Auswertung der Schätzung (5.1) erinnern wir uns, daß die mit Hilfe einer Finiten-Elemente-Methode berechnete, diskrete Deformation  $\mathcal{D}_i$  durch die Menge aller Volumenelemente zum Zeitpunkt  $t_i$  bestimmt ist.

$$\langle E(\vec{x} \in s_k(0)) \rangle = \frac{N - M}{M^2} \sum_{i,j=1}^M \frac{1}{\text{vol}(s_k(t_j))} \int_{s_k(t_j)} dz^3 e(D(\vec{\epsilon}_i + \vec{z})) \quad (5.2)$$

Durch die Diskretisierung der Deformation in die Darstellung durch endliche Volumenelemente kommt zur zeitlichen Mittelung der geometrischen Variationen in Form der Doppelsumme noch eine räumliche Mittelung des Effektes über das Volumenelement  $s_k$  zu den Zeitpunkten  $t_1, \dots, t_M$ . Die Effektivverteilung ist diskretisiert in die Volumenelemente der Gewebematrix, die Volumenelemente sammeln den Effekt an verschiedenen Raumpunkten auf.

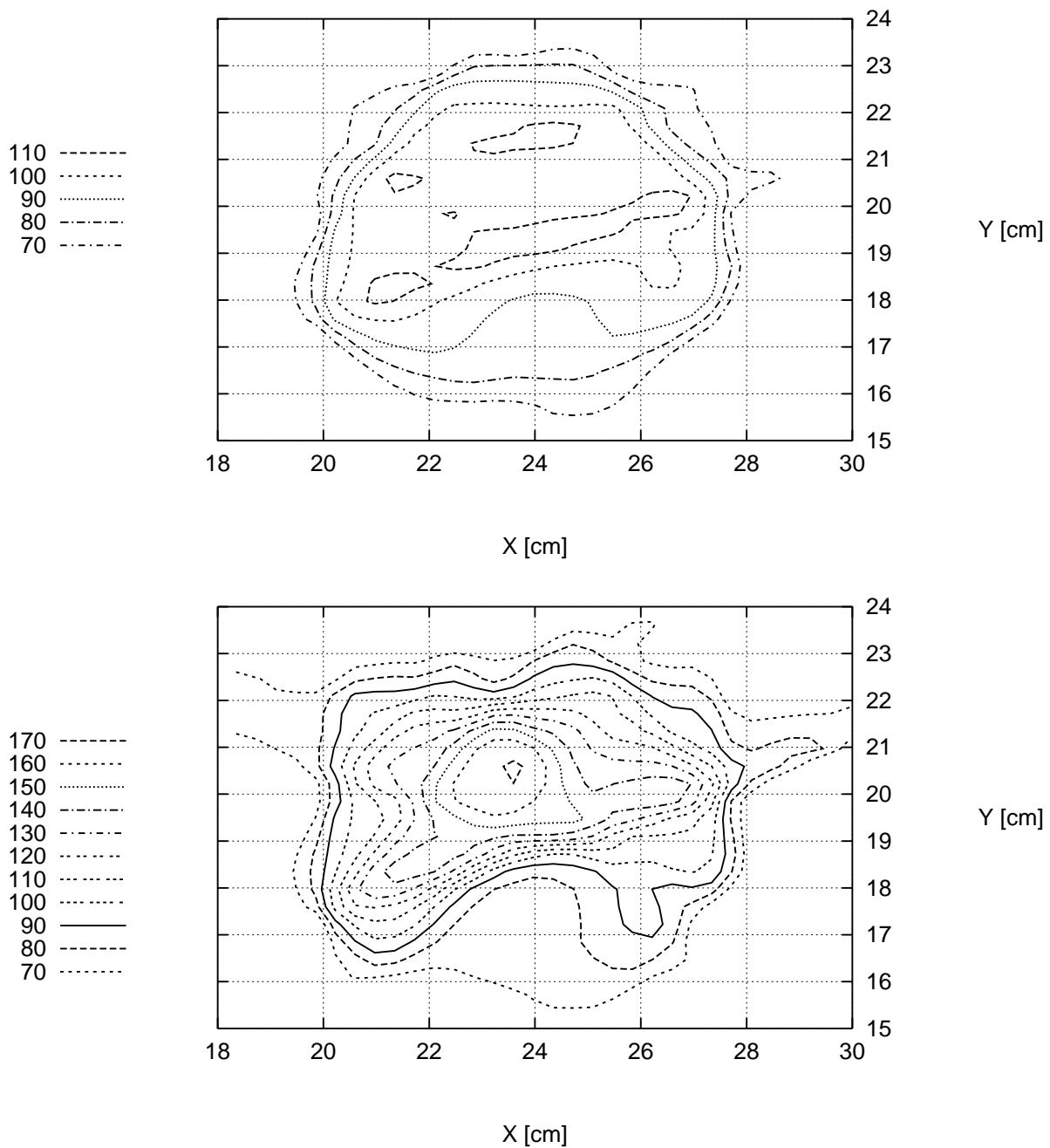


Abbildung 5.2: Dosisverteilungen im Bereich einer probabilistisch verteilten Prostata in einer Transversalschicht (Isodosislinien in Prozent der Verschreibungsdosis). Die zugrundeliegenden multiplen Geometrien von Prostata und Rektum sind in Abbildung 6.6 dargestellt. Die obere Verteilung wurde optimiert mit einer Beschränkung des maximalen Effektes in der Prostata. Man sieht eine moderate Dosisüberhöhung in dem Bereich, wo das Rektum (bei Y zwischen 19cm und 20cm) angrenzt. Die untere Verteilung wurde ohne Beschränkung des maximalen Effektes optimiert. Sie ist aufgrund der steilen Gradienten und großen Krümmungen ungeeignet zur Abschätzung von  $\langle E(\vec{x}) \rangle$ .

# Kapitel 6

## Ergebnisse und Diskussion

Das System HYPERION IGRT wurde zunächst zur *Simulation konventioneller IMRT-Behandlungen* nach ICRU verwendet. Da bei den untersuchten Patienten die interne Organbewegung sehr groß ist, kann man nach Betrachtung der Simulationsergebnisse zu dem Schluß kommen, daß im Planungsstadium einer Prostatabestrahlung mit ICRU-konformen PTV das wirklich erreichte Bestrahlungsergebnis zum Teil drastisch überschätzt wird.

Die zweite Anwendung des hier vorgestellten Algorithmus befaßt sich mit der *retrospektiven IMRT-Planung zur Entwicklung von Goldstandards*. Dieser Teil der Studien soll die Frage klären, wie eine optimale IMRT-Behandlung aussieht, wenn Lagerungsfehler und anatomische Deformation eines Patienten im voraus bekannt wären. Dieser Teil der Untersuchung ist insofern sehr interessant, da die hier erzielten Ergebnisse die in Kapitel 2 aufgestellte These der *gezielt inhomogenen Dosisverteilungen* eindrucksvoll untermauert. Außerdem bilden die Ergebnisse dieser Studie eine natürliche Grenze für die Offline-IMRT-Planung, und alle weiteren Ergebnisse müssen sich daran messen lassen.

Es folgen schließlich Simulationen der im vorangegangenen Kapitel vorgestellten Kontrollstrategien zur adaptiven Rückkopplung in den IMRT Planungsprozess, die die Kernfrage der praktischen Nutzbarkeit von bildgestützter IMRT beleuchten sollen.

### 6.1 IMRT-Planung und Simulation

#### Definition des Behandlungszieles – Planung

Bei allen hier untersuchten Patienten wurde ein Prostatakarzinom des Stadiums T3 diagnostiziert. In diesem Stadium ist der Primärtumor nicht mehr auf die Prostata drüse beschränkt, sondern er hat die Prostatakapsel bereits durchdrungen und möglicherweise die Samenblasenbasis oder die gesamten

Samenblasen befallen. Um den Primärtumor abzutöten und die Metastasierung der regionalen Lymphknoten zu verhindern, umfaßt das klinische Zielvolumen die gesamte Prostata und die Samenblasen. Durch die Einbeziehung der Samenblasen in das Zielvolumen wird das Problem erst zu einem typischen IMRT Problem: die Prostata selbst hat eine konvexe Form und ist daher auch durch die konventionelle Strahlentherapie gut zu bestrahlen. Durch die Einbeziehung der Samenblasen erhält das Zielvolumen eine stark konkave Form, die dadurch entstehende Aussparung wird häufig vom Rektum eingenommen (vgl. Abbildung 4.3).

Die Verschreibung der Therapie erfolgt durch Isoeffektbeschränkungen und ist damit unabhängig davon, ob die Patientengeometrie statisch (bei der konventionellen IMRT-Planung) oder dynamisch (für die adaptive Planung unter Berücksichtigung der geometrischen Unsicherheit) angenommen wird.

Die maximale therapeutische Dosis im Zielvolumen wird durch die angrenzenden kritischen Strukturen Rektum und Blase begrenzt. Wir begrenzen den Dosiseffekt in der Rektumwand und der Blase durch eine serielle Dosisvolumenbeschränkung. Der maximal erlaubte Isoeffekt in der Rektumwand ist 65 Gy, in der Blase 68 Gy. Die Wahl der Volumeneffektparameter  $k$  lehnt sich zwar an Literaturwerte an [57], kann aber auch ebensogut durch die angestrebte Form der Dosis-Volumen-Histogramme begründet werden [34].

Zusätzlich zu den Beschränkungen auf den Risikostrukturen soll durch den optimalen Bestrahlungsplan die Maximaldosis im Zielvolumen beschränkt werden. Das ist zum einen medizinisch wünschenswert, um den durch die Prostata laufenden Harnleiter nicht zu beschädigen. Zum anderen wird durch die Maximaldosisbeschränkung auch die Inhomogenität der Dosisverteilung im Zielgebiet eingeschränkt. Dies ist notwendig, damit die im vorherigen Kapitel diskutierte Abschätzung des Erwartungswertes der Effektverteilung gerechtfertigt ist. Durch die *a priori* Beschränkung des maximalen Tumoreffektes wird eine Dosisescalation im Zielvolumen durch bildgestützte IMRT offensichtlich verhindert. In diesen Studien steht vielmehr die potentielle Therapieverbesserung durch die Kontrolle der systematischen und zufälligen geometrischen Variationen und die damit einhergehende erhöhte lokale Kontrolle des Tumors und reduzierte Belastung des Normalgewebes im Vordergrund.

Tabelle 6.1 zeigt die für das Optimierungsproblem gewählte Verschreibung. Die angegebenen Verschreibungsdosen entsprechen klinischen Standards, die verwendeten Werte für den Volumeneffektparameter  $k$  und die linear-quadratischen Koeffizienten  $\alpha$  und  $\beta$  lehnen sich an klinische Erfahrungswerte an.

Die Optimierung umfaßt fünf koplanare, äquidistante Felder (Einstrahlwinkel  $0^\circ$ ,  $72^\circ$ ,  $144^\circ$ ,  $216^\circ$ ,  $288^\circ$ ). Die Photonenfluenzen wurden diskretisiert in hexagonale Basisfluenzen (*pencil beams*) mit einem isozentrischen Durchmesser von 2.5 mm. Im Mittel besteht das Optimierungsproblem damit aus



3000 bis 5000 freien Variablen. Der Dosiswürfel besteht aus kubischen Voxeln mit Kantenlänge 3.3 mm.

Die Planung erfolgt für konventionelle IMRT-Pläne mit HYPERION, im Falle von bildgestützter IMRT wird das Modul HYPERION IGRT verwendet, um aus den Deformations- und Setup-Daten die applizierte Effektverteilung abzuschätzen (siehe Kapitel 3). In beiden Fällen wird jedoch zur Dosisberechnung nur das Planungs-CT herangezogen, da – wie sich gleich zeigen wird – der Informationsgewinn durch multiple CTs bei der Dosisberechnung den zeitlichen (in Form von Optimierungsdauer) und materiellen (in Form von Speicher) Aufwand nicht rechtfertigt.

Volumen	Komplikationstyp	Isoeffekt [Gy]	$k$	$\alpha$ [1/Gy]	$\beta/\alpha$
Prostata CTV	<i>Tumorkontrolle</i>	82.0	–	0.1	0.3
Prostata CTV	<i>max. Überdosierung</i>	82.0 + 2.0	–	0.1	0.3
Samenblasen	<i>Tumorkontrolle</i>	82.0	–	0.1	0.3
Samenblasen	<i>max. Überdosierung</i>	82.0 + 2.0	–	0.1	0.3
Rektumwand	<i>seriell</i>	65.0	11.0	–	0.2
Blase	<i>seriell</i>	68.0	8.0	–	0.2

Tabelle 6.1: Verschreibung der Isoeffekte für die IMRT Planung

### Simulationen und Bewertung des Behandlungsergebnisses

Das Ergebnis einer Behandlungsstrategie wird durch die Simulation einzelner Behandlungsfraktionen auf den zur Verfügung stehenden Bilddaten ermittelt. Die Simulation einer Fraktion erfolgt durch die Applikation der optimierten Bestrahlungsfelder auf das Tages-CT des simulierten Patienten, nachdem dieses entsprechend dem täglichen Lagerungsfehler relativ zu den einfallenden Strahlenfeldern verschoben wurde. Die Fraktionsdosisverteilung wird dann wie in 3.1 beschrieben mit Hilfe der Deformationsinformation in eine *Effektverteilung* transformiert. Als Referenzsystem dient dabei das Planungs-CT. Die Akkumulation des Effektes gemäß Gleichung (3.4) liefert schließlich den Gesamteffekt und damit die in der Simulation im Patienten applizierten Isoeffekte.

Die Verwendung von verschobenen Tages-CTs zur Simulation berücksichtigt neben der geringfügigen Dichte- und damit Dosisänderung im Patienten auch die tägliche Änderung des Quellen-Oberflächenabstandes (SSD – *source-surface-distance*) der Bestrahlungsfelder zum Patienten. Daß dieser Effekt sekundär ist, zeigt repräsentativ für alle Patienten Abbildung 6.1. Hier wurde die Simulation eines IMRT-Planes einmal auf der Basis der Tages-CTs, das andere Mal auf *einem einzigen, unverschobenen CT* durchgeführt, die Berechnung des Gesamteffektes aus den Fraktionsdosen war in beiden Fällen

diesselbe. Offenbar sind die akkumulierten Effektverteilungen und damit auch die zugehörigen Isoeffekte nahezu identisch. Diese Ergebnisse machen deutlich, daß die Verwendung eines einzigen Planungs-CTs zur Optimierung gerechtfertigt ist.

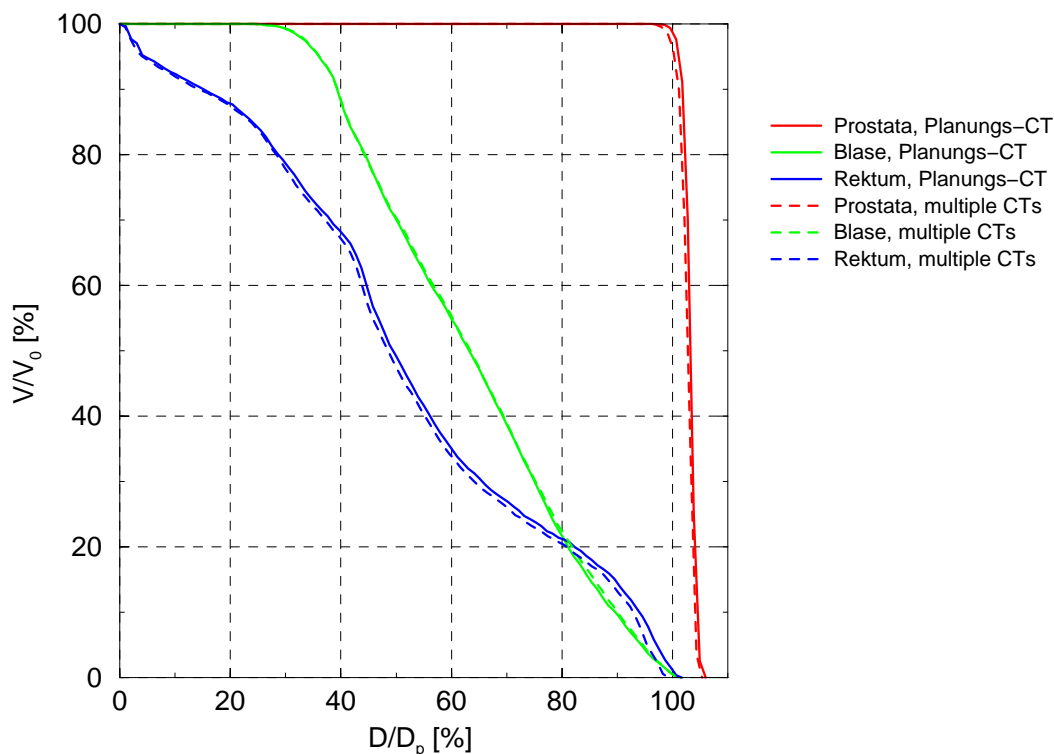


Abbildung 6.1: *Simulation einer IMRT Behandlung mit Hilfe von 17 geometrischen Stichproben. In beiden Fällen wurden 17 Fraktionsdosen zu einer Gesamtdosisverteilung in den geometrisch variablen Strukturen akkumuliert. In einem Fall (durchgezogenen Linien) erfolgte die Berechnung der Fraktionsdosis auf den 17 verfügbaren CT-Bildsätzen, im anderen Fall (gestrichelte Linien) wurde nur eine einzige auf dem Planungs-CT berechnete Fraktionsdosisverteilung zur Akkumulierung des Gesamteffektes herangezogen. Die resultierenden Effektverteilungen sind nahezu identisch.*

Zur Durchführung einer Computersimulation der gesamten Bestrahlungsserie stehen pro Patient nur zwischen 16-20 CT-Datensätze und ebenso viele Lagerungsvektoren zur Verfügung. Diese dienen als Stichproben für die tatsächliche Geometrie und Lagerung des Patienten an den simulierten Behandlungstagen. Die beschränkte Zahl von zur Verfügung stehenden Stichproben schränkt selbstverständlich die Aussagekraft der Simulationsergebnisse ein. Allerdings besteht die begründete Vermutung, daß sogar in weit

weniger als 20 Stichproben bereits die für die dosimetrische Beurteilung eines Bestrahlungsplanes wesentliche Charakteristik der internen und externen geometrischen Unsicherheiten enthalten ist [23, 24, 58]. Es scheint also durchaus gerechtfertigt, den aus den Simulationen abgeleiteten Ergebnissen – bei aller Vorsicht – eine gewisse Allgemeingültigkeit zuzusprechen. Dennoch ist es natürlich geboten, die aus den Simulationen hervorgehenden Effektverteilungen und Isoeffekte als Erwartungswerte einer tatsächlichen Behandlung eines Patienten zu interpretieren.

## 6.2 konventionelle IMRT

Das PTV der konventionellen IMRT-Planung besteht aus Prostata und Samenblasen und einem 1 cm breiten Sicherheitssaum, wie er in der klinischen Routine heute üblich ist. Die in Tabelle 6.1 angegebenen Isoeffekt-Verschreibungen der Zielvolumina beziehen sich jetzt auf dieses PTV anstatt auf Prostata CTV und Samenblasen.

Die Computersimulation der IMRT-Bestrahlungsserie zeigt deutlich, wie verschieden das tatsächliche Behandlungsergebnis vom Planungsergebnis sein kann (siehe Abbildung 6.2). Der Grund für solche zum Teil drastischen Diskrepanzen liegt hauptsächlich in der Nichtberücksichtigung von systematischen Fehlern zum Zeitpunkt der Planung. Genauso wie sich ein systematischer Lagerungsfehler bei der Ersteinstellung des Patienten nicht korrigieren läßt, wenn keine zusätzlichen Feldkontrollaufnahmen im Behandlungsverlauf gemacht werden, lassen sich systematische Fehler einer internen Organverlagerung auf dem Planungs-CT ohne Folge-CTs nicht verhindern. So können durch eine außergewöhnliche Konstellation von Rektum- und Blasenfüllstand Prostata, Rektum und Blase bei der Aufnahme des Planungs-CTs systematisch in AP-Richtung verschoben sein. Dieser Effekt ist deutlich bei zwei der fünf Testpatienten zu erkennen. Bei Patient 1 waren durch eine stark überdurchschnittliche Rektumfüllung auf dem Planungs-CT Prostata und Blase systematisch in Richtung der Blase verschoben. Bei folgenden Therapiefraktionen war der Rektumfüllstand normal und damit die Blase in die Hochdosisregion verschoben. Auch ein 1 cm breiter Sicherheitssaum um das CTV verhindert hier nicht die deutliche Unterdosierung des Tumors. Patient 4 zeigte einen systematischen Versatz in die andere Richtung (vergleiche auch Abbildung 6.6). Ähnliche Abweichungen für die anderen Patienten können aus der Isoeffekt-Tabelle 6.7 entnommen werden.

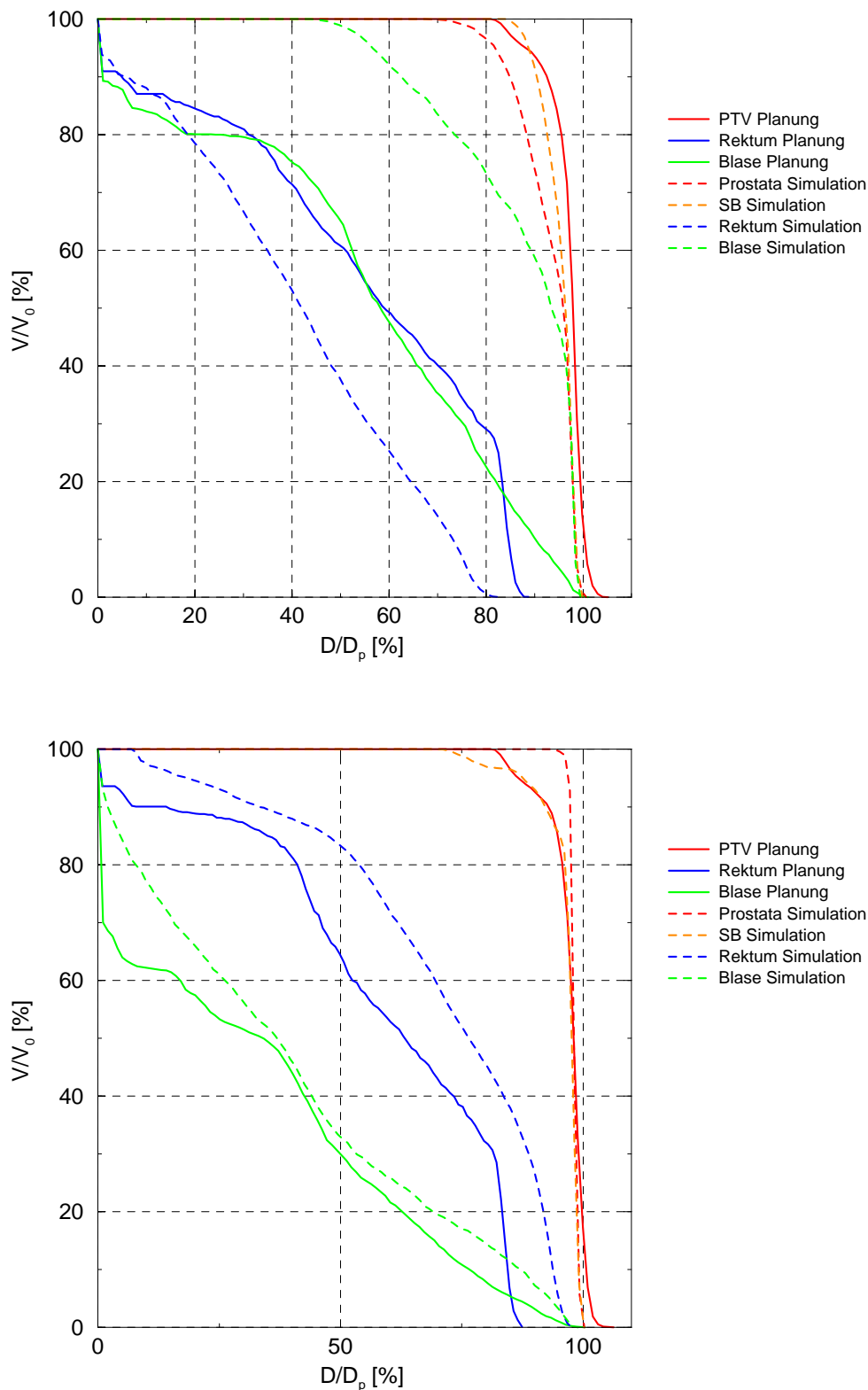


Abbildung 6.2: Vergleich zwischen Planungsergebnis und Bestrahlungsergebnis aus einer Computersimulation der gesamten Bestrahlungsserie für die konventionelle IMRT bei Patient 1 (oben) und 4 (unten). Bei beiden Patienten ist die Planung vergleichbar (durchgezogene Linien). Erst durch die Berücksichtigung der individuellen geometrischen Variation durch die Simulation zeigen sich systematische Fehler in der Planung.

## 6.3 Adaptive IGRT - Einmalige Rückkopplung

Die hier simulierten adaptiven IGRT-Behandlungen beginnen wie eine konventionelle IMRT-Behandlung: mangels Information über die geometrischen Unsicherheiten wird bei der Erstplanung nur das Planungs-CT und ein Sicherheitssaum von 1 cm um Prostata und Samenblasen gewählt. Allerdings wird bei den Behandlungsfractionen der ersten Woche stets ein weiteres CT unmittelbar vor oder nach der Behandlung gemacht, außerdem sollen die Lagerungsfehler durch zwei orthogonale Feldkontrollaufnahmen bestimmt werden. Nach den ersten fünf Fractionen kann man somit die bereits applizierte Gesamteffektverteilung  $E_0(\vec{x})$  bestimmen und den Erwartungswert der im weiteren Verlauf der Behandlung erzielbaren Effektverteilung abschätzen. Der so durch HYPERION IGRT optimierte Bestrahlungsplan wird für den Rest der Behandlung angewendet. Die Abbildungen 6.3 und 6.4 zeigen den zeitlichen Verlauf der konventionellen und adaptiven Strategie wiederum für die Patienten 1 und 4, beginnend mit dem Zeitpunkt der Rückkopplung. Offensichtlich werden durch die geometrische Information der ersten fünf Behandlungsfractionen systematische Abweichungen der Patientengeometrie vom Planungs- zum Behandlungsstadium wirksam korrigiert. In beiden Fällen sind eventuelle „geometrical misses“ des Zielvolumens unterdrückt worden, gleichzeitig werden einseitig hohe Belastungen der Risikoorgane durch systematische Verlagerungen vermieden. Die Tabelle 6.7 zeigt, daß in den meisten Fällen der Isoeffekt in den Zielvolumina verbessert werden kann, gleichzeitig konvergieren die Isoeffekte der Risikoorgane gegen die Verschreibung.

## 6.4 Adaptive IGRT - Fortgesetzte Rückkopplung

In diesem Fall ist die Behandlung bis zur ersten Adaption des Bestrahlungsplanes identisch zur einmaligen Rückkopplungsstrategie. Aber nun werden auch bei allen folgenden Behandlungsfractionen CT- und EPID-Aufnahmen gemacht, der erzielte Gesamteffekt bestimmt, und durch die Abschätzung von  $\langle E \rangle$  ein neuer, optimaler Bestrahlungsplan für die folgende Fraction berechnet. Interessanterweise kann trotz des vielfachen Aufwands der Bildgebung und Rückkopplung keine deutliche Verbesserung gegenüber der einmaligen Rückkopplung erzielt werden. Wie Tabelle 6.7 zeigt, ergeben sich durch die Vielfachadaption nur marginale Änderungen in den Isoeffekten der Risikoorgane. Auch die homogene Bestrahlung der Zielvolumina bleibt nahezu iden-

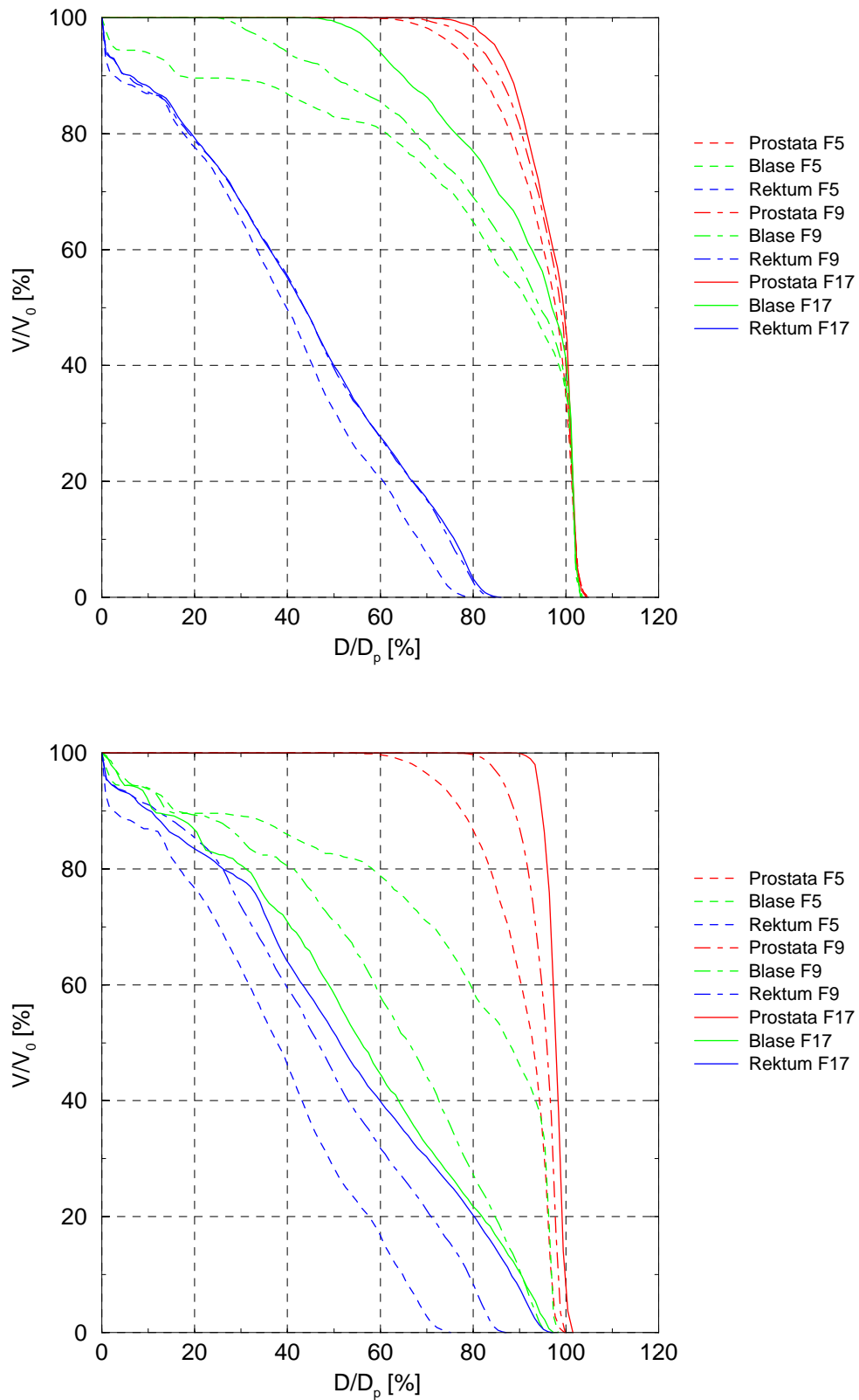


Abbildung 6.3: Vergleich zwischen konventioneller Therapie und einmaliger Rückkopplung (Patient 1): Das obere Bild zeigt die zeitliche Entwicklung der Dosis-Volumen-Histogramme einer konventionellen IMRT (nach 5, 9 und 17 Fraktionen), im unteren Bild wurde nach 5 Fraktionen die Bildinformation rückgekoppelt und die systematische Verlagerung der Blase korrigiert.

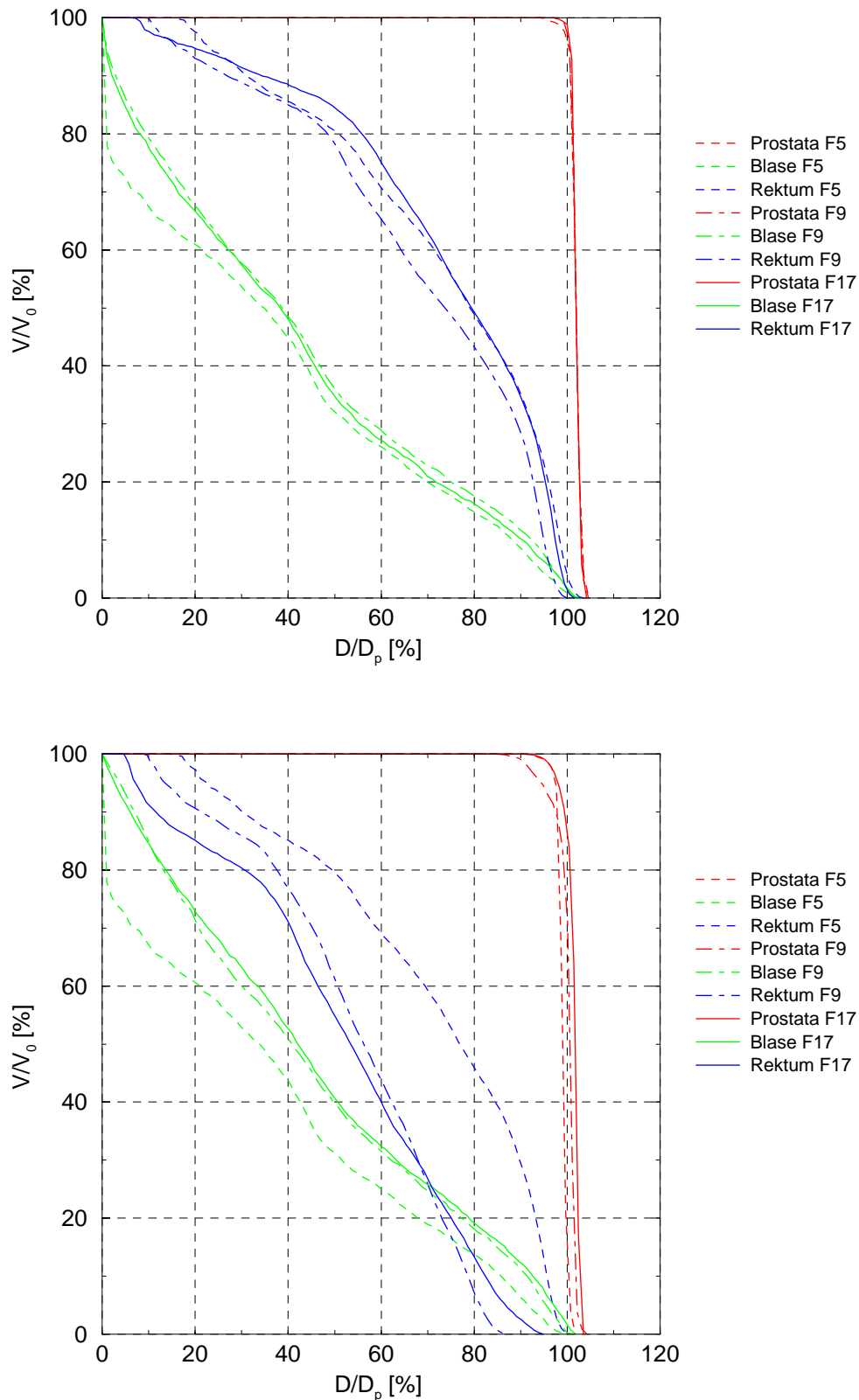


Abbildung 6.4: Vergleich zwischen konventioneller Therapie und einmaliger Rückkopplung (Patient 4) nach 5, 9 und 17 Fraktionen: Das obere Bild (konventionelle IMRT) zeigt zwar eine geringe zeitliche Variation, die hohe Belastung des Rektums wird aber erst durch die einmalige Rückkopplung nach 5 Fraktionen dauerhaft korrigiert (unteres Bild).

tisch. Allein bei Patient 1 kann durch diese Methode eine Steigerung des Zielvolumeneffektes um knapp 3% erzielt werden. Dieses Ergebnis spricht dafür, daß durch die Bildgebung der ersten Woche bereits die wesentlichen Charakteristika der geometrischen Variation in das System rückgekoppelt wurden. Ergeben sich dennoch im späteren Verlauf der Behandlung durch die fortgesetzte Bildgebung neue Erkenntnisse über die geometrischen Unsicherheiten (beispielsweise durch Zeittrends), so ist eine Korrektur umso unwirksamer je später sie durchgeführt wird.

## 6.5 Goldstandards

Zur Bestimmung der Goldstandards werden alle zur Verfügung stehenden Stichproben der Patientengeometrien sowohl zur Optimierung wie auch zur Simulation der Behandlung genutzt. Das Simulationsergebnis ist demnach identisch zum Planungsergebnis. Die so optimierten Pläne können als das für eine offline Strategie maximal Erreichbare interpretiert werden. Tabelle 6.7 zeigt, daß die angestrebten Normalgewebsbeschränkungen hier bestens eingehalten werden, gleichzeitig gelingt es, in den meisten Fällen, den Zielvolumeneffekt nochmals um 1-2% zu steigern. Ähnlich undramatisch präsentieren sich die DVHs im Vergleich zur einfach rückgekoppelten Behandlung (Abbildung 6.5). Ein interessanter Aspekt ist die Form der optimierten physikalischen Dosisverteilung. In Abbildung 6.6 kann man sehen, wie der Algorithmus die durch die probabilistische Beschreibung gewonnene Freiheit zur simultanen Schonung des Rektums und homogenen Bestrahlung des Zielvolumens nutzen kann. Dieses Bild zeigt deutliche Ähnlichkeiten mit dem in Kapitel 2 dargestellten Schema 2.1.



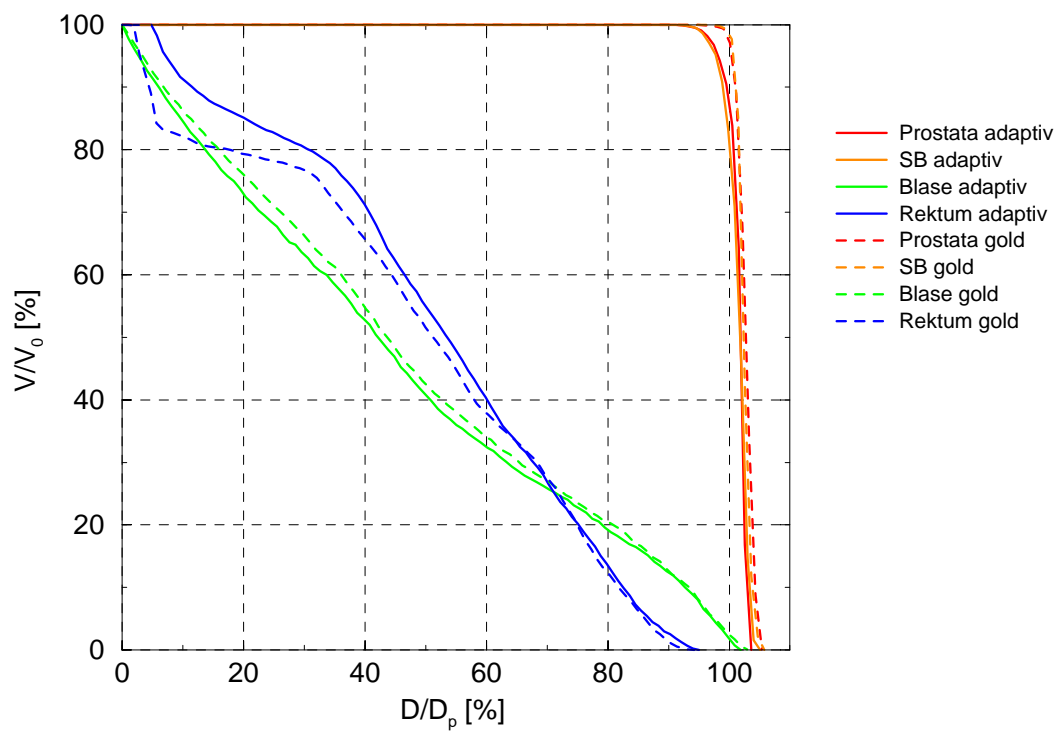


Abbildung 6.5: Vergleich zwischen einfach adaptiver Strategie und dem Goldstandard bei Patient 4. Die Risikostrukturen sind in beiden Fällen sehr ähnlich geschont, die Dosishomogenität der Idealstrategie ist noch ein wenig gesteigert.

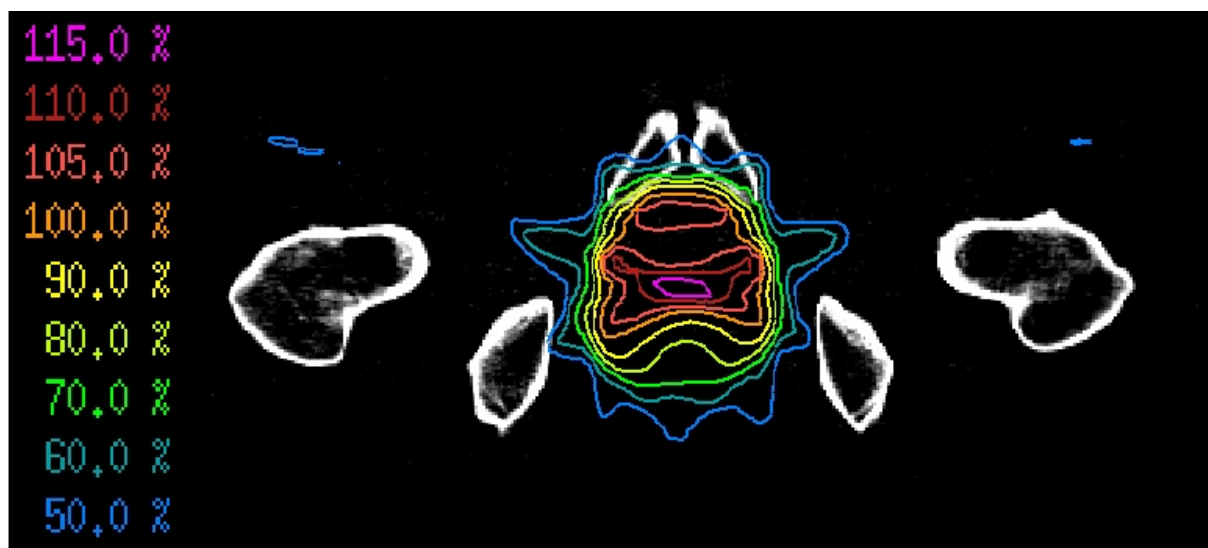
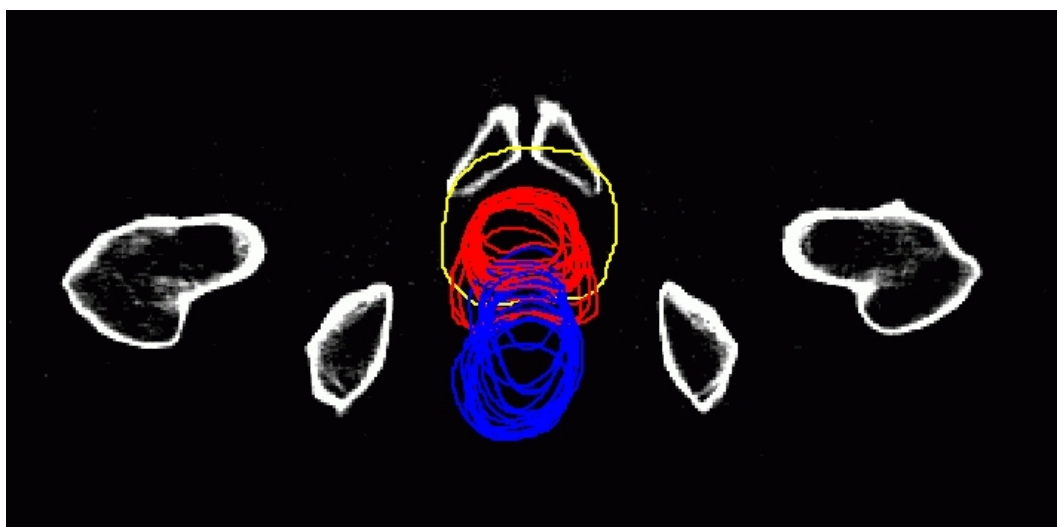


Abbildung 6.6: Dosisverteilung des Goldstandards für Patient 1. Das obere Bild zeigt die Konturen von Rektum (blau) und Prostata (rot) aus den 16 verschiedenen Tages-CTs. Die gelbe Kontur entspricht dem auf dem Planungsbild festgelegten PTV. Es ist offensichtlich systematisch anterior verschoben. Die optimale Dosisverteilung zeigt eine Kompensationsspitze im posterioren Bereich der Prostata, wo die totale Rektumswahrscheinlichkeit gering ist. Die Dosis im Rektum kann dadurch effektiv verringert werden. In dieser Dosisverteilung läßt sich das in Abbildung 2.1 b) dargestellte Schema der zeitlichen Kompensation von Über- und Unterdosierung wiedererkennen.

Patient 1						Patient 2								
	konv.	adaptiv	kont. adaptiv	gold		konv.	adaptiv	kont. adaptiv	gold		konv.	adaptiv	kont. adaptiv	gold
$E_{iso}$ Prostata [%]	95.3	97.4	99.9	100.1		97.3	102.0	102.9	102.5		97.3	102.0	102.9	102.5
$E_{iso}$ Samenblasen [%]	98.4	97.2	100.4	100.0		94.2	100.5	101.6	102.5		94.2	100.5	101.6	102.5
$E_{iso}$ Rektum [%]	91.6	97.6	98.2	97.5		103.6	102.8	102.7	97.9		103.6	102.8	102.7	97.9
$E_{iso}$ Blase [%]	114.9	91.1	97.1	91.1		113.8	96.7	97.8	93.0		113.8	96.7	97.8	93.0
$D_{min}$ Prostata + SB [%]	69.1	77.8	90.9	95.4		87.7	95.3	97.2	99.2		87.7	95.3	97.2	99.2

Patient 3						Patient 4								
	konv.	adaptiv	kont. adaptiv	gold		konv.	adaptiv	kont. adaptiv	gold		konv.	adaptiv	kont. adaptiv	gold
$E_{iso}$ Prostata [%]	101.0	101.1	101.9	102.5		101.9	101.3	100.5	102.5		101.9	101.3	100.5	102.5
$E_{iso}$ Samenblasen [%]	101.2	100.3	101.3	102.4		98.6	101.2	100.2	102.3		98.6	101.2	100.2	102.3
$E_{iso}$ Rektum [%]	110.8	102.2	101.9	100.4		111.8	93.5	98.9	92.5		111.8	93.5	98.9	92.5
$E_{iso}$ Blase [%]	106.7	104.8	99.5	99.3		90.6	92.6	87.3	88.7		90.6	92.6	87.3	88.7
$D_{min}$ Prostata + SB [%]	87.4	92.4	92.9	96.4		72.1	89.9	92.0	94.7		72.1	89.9	92.0	94.7

Patient 5					
	konv.	adaptiv	kont. adaptiv	gold	
$E_{iso}$ Prostata [%]	101.3	101.3	101.3	102.4	
$E_{iso}$ Samenblasen [%]	94.3	101.3	100.2	102.1	
$E_{iso}$ Rektum [%]	107.5	101.4	100.2	100.0	
$E_{iso}$ Blase [%]	101.6	95.2	93.8	92.2	
$D_{min}$ Prostata + SB [%]	71.5	86.0	90.9	96.4	

Abbildung 6.7: Die simulierten Isoeffekte für die vier getesteten Behandlungsstrategien. Die Angabe erfolgt in Prozent des verschriebenen Isoeffektes.

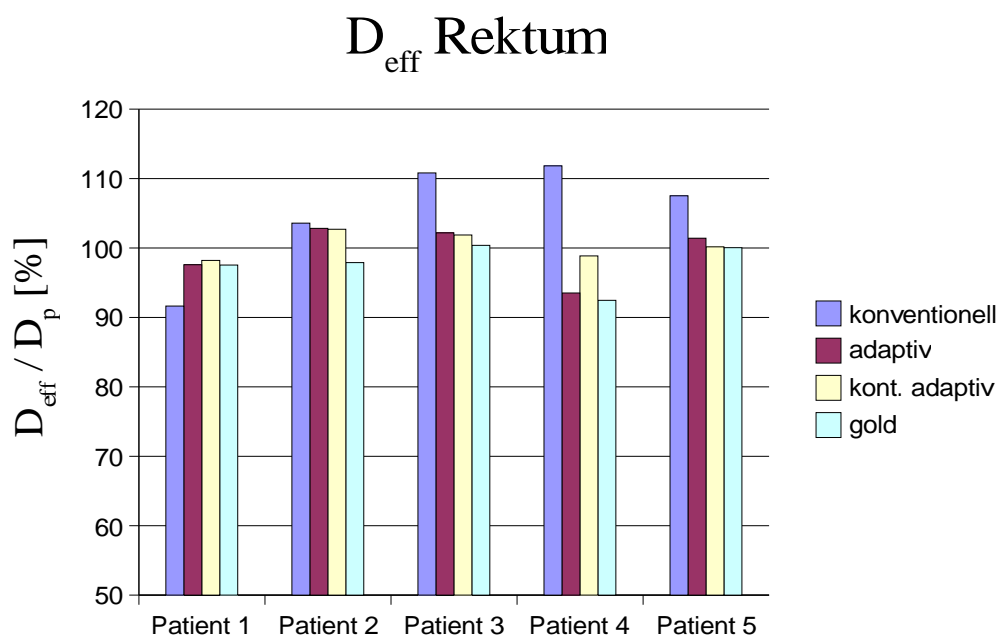
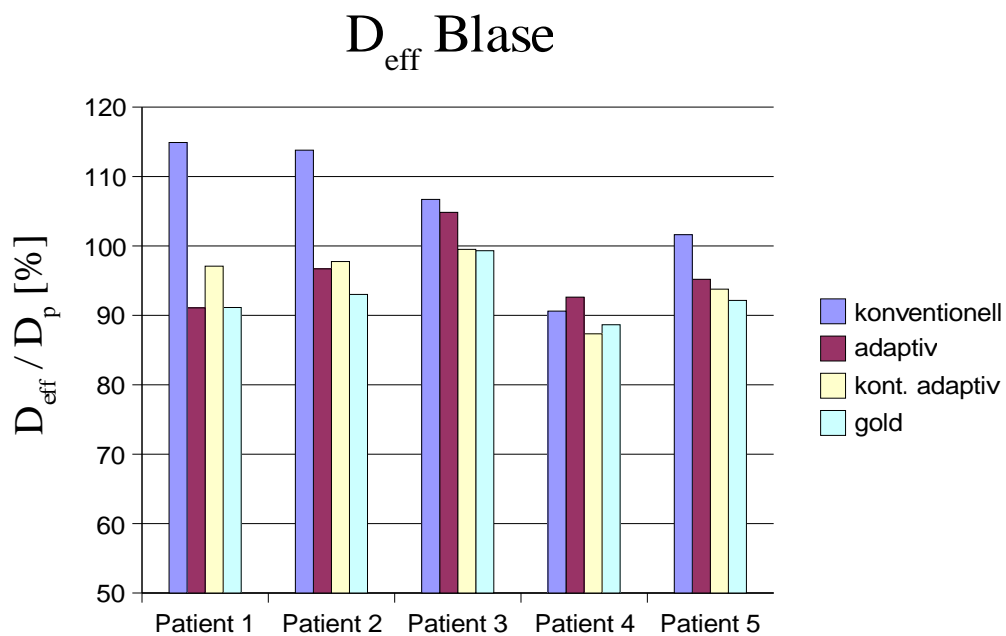


Abbildung 6.8: Überblick über die Kontrollstrategien (I): Risikostrukturen. Die in der Simulation erreichten isoeffektiven Dosen (relativ zur Verschreibung) in Blase (oben) und Rektum (unten).

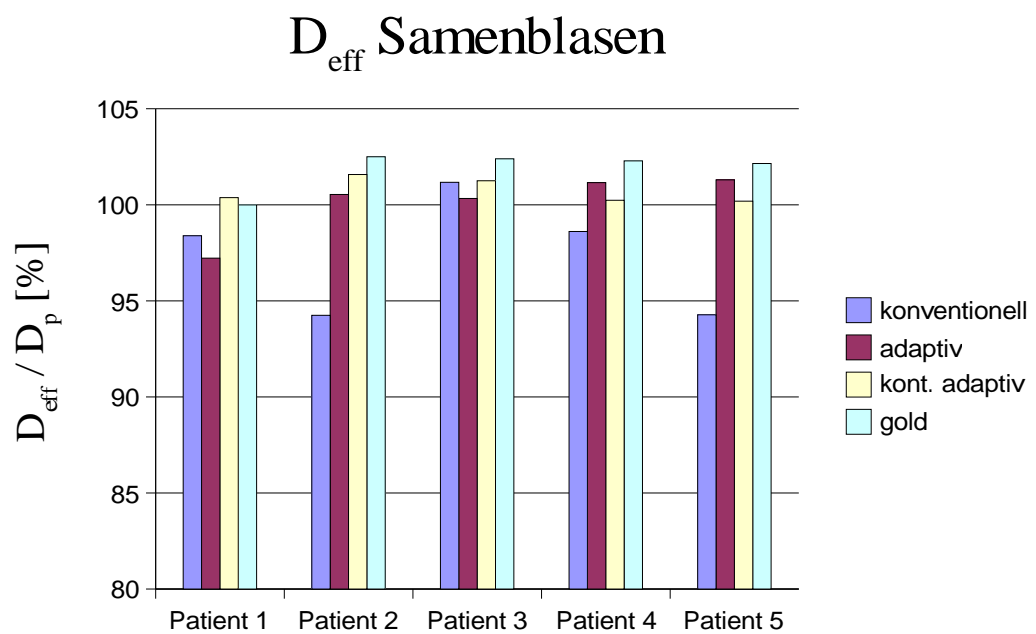
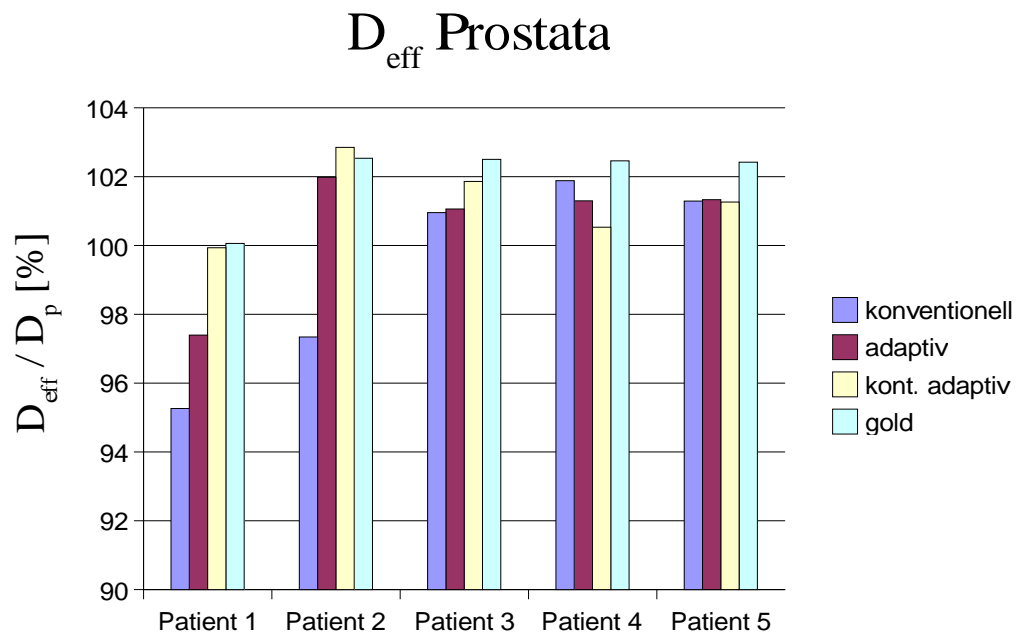


Abbildung 6.9: Vergleich der Kontrollstrategien (II): Zielvolumina. Die in der Simulation erreichten isoeffektiven Dosen (relativ zur Verschreibung) in Prostata (oben) und Samenblasen (unten).

## 6.6 Diskussion

Die hier untersuchten adaptiven Methoden verwenden eine geringe Anzahl an Stichproben, um das wahrscheinliche Ergebnis einer Behandlung nach einer vergleichsweise großen Zahl an Fraktionen vorherzusagen. Es muß daher besonderes Augenmerk darauf gelegt werden, daß die Art der Abschätzung zuverlässig ist. Dies gilt auch und in besonderem Maße für die konventionelle Therapieplanung, die sich nur auf eine einmalige Bildgebung verläßt. Zu diesem Zweck haben wir im vorangegangenen Kapitel die Konvergenz und Robustheit von Kontrollstrategien eingeführt, die die Wirkung einer Therapieform im Populationsmittel beschreiben.

Das Ziel der Therapie lag nicht in der Eskalation der Tumordosis, diese war durch eine Beschränkung des maximalen Effektes begrenzt, sondern in der Kontrolle der systematischen und geometrischen Variationen durch multiple Bildgebung und inverse Planung. Tatsächlich unterscheiden sich konventionelle und adaptive Strategien kaum in den erreichten isoeffektiven Dosen der Zielvolumina der Patientenpopulation (Abbildung 6.10). Nur die deutliche Erhöhung der Minimaldosis im Zielvolumen durch die adaptiven Strategien gibt hier einen Hinweis auf die ungenügende Abdeckung des CTV, wenn systematische Fehler bei der Definition des PTV auftraten. Der wesentlichen Vorteil der adaptiven Techniken läßt sich erst bei Betrachtung der Isoeffekte in den Risikostrukturen erkennen (Abbildung 6.11).

Die Dosiseffektbeschränkung in den Risikostrukturen wird durch die konventionelle IMRT im Populationsmittel um mindestens 5 % überschritten. Dies bestätigt die Vermutung, daß ein statischer Sicherheitssaum immer zu Lasten des Normalgewebes geht. Auch wenn in der konventionellen Therapieplanung die Normalgewebstoleranzen eingehalten werden, so wird – bedingt durch das vergrößerte Zielvolumen – die geometrische Variation der Risikoorgane zwangsläufig zu einer höheren Belastung führen. Alle adaptiven Methoden sind dagegen im Populationsmittel in der Lage, die vorgeschriebenen Nebenbedingungen einzuhalten, die Strategien sind also konvergent im oben definierten Sinne. Erstaunlicherweise besteht nur ein geringer Unterschied in der Normalgewebsschonung zwischen den verschiedenen adaptiven Strategien. Dies deutet darauf hin, daß die wesentlichen Charakteristika der geometrischen Variationen bereits durch die ersten 5 Stichproben gut abgeschätzt werden können. Der Vergleich der populationsgemittelten Isoeffekte legt nahe, daß bereits durch die einmalige Rückkopplung von Bildinformation die therapeutische Dosis im Zielvolumen um etwa 7% gesteigert werden könnte, ohne die Risikoorgane im Populationsmittel stärker zu belasten. Am William-Beaumont-Hospital in Detroit wurden zwischenzeitlich weitere Computerimulationen mit Hyperion IGRT an rund 25 Prostatapatienten durchgeführt, die für eine sichere Dosisescalation um etwa 10% durch

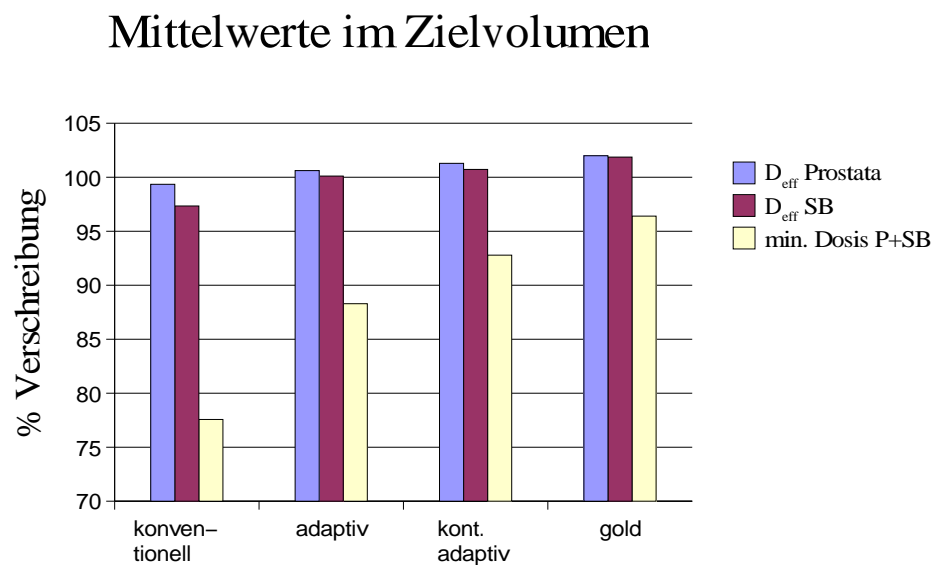


Abbildung 6.10: Die Wirksamkeit der verschiedenen Kontrollstrategien läßt sich an den im Populationsmittel erreichten isoeffektiven Dosen messen. Je aufwendiger die Rückkopplung, desto höher die in den Zielvolumina erzielten therapeutischen Dosen. Offenbar läßt sich durch die adaptive Rückkopplung auch die minimale Gesamtdosis in den Zielvolumina steigern, ein Hinweis darauf, daß systematische Fehler in der Zielvolumensdefinition wirksam korrigiert werden und Verfehlungen des Zielvolumens durch geometrische Variationen seltener werden.

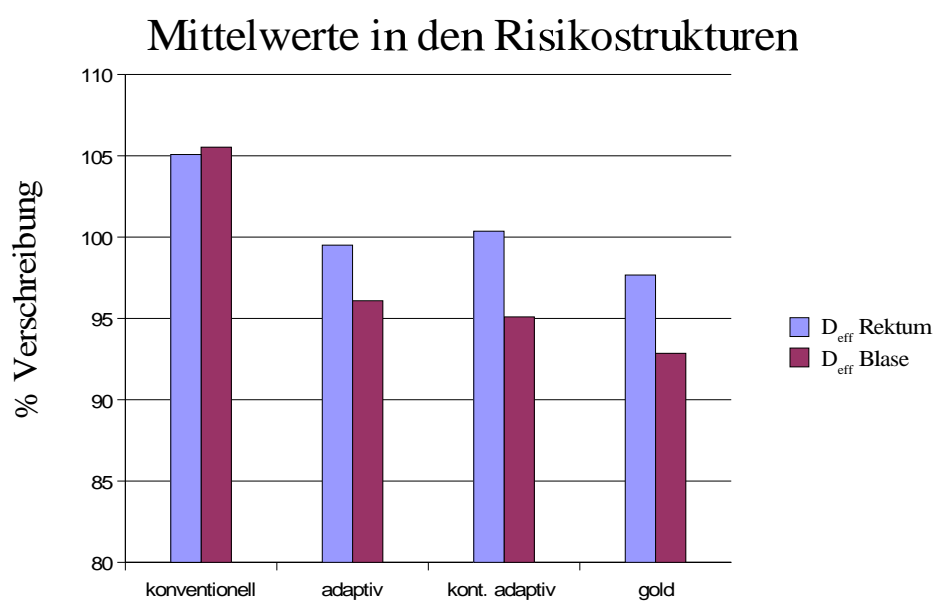


Abbildung 6.11: *Durch die adaptive Rückkopplung von Bildinformation gelingt es im Populationsmittel, die auf den Risikostrukturen verschriebenen Isoeffekte einzuhalten. Scheinbar ist die konventionelle IMRT hochsensibel gegen im Therapieverlauf auftretende geometrische Variationen. Die verschiedenen Kontrollstrategien unterscheiden sich nur marginal voneinander, der große Gewinn entsteht offenbar dadurch, daß überhaupt Bildinformation rückgekoppelt wird.*



die einmalige Rückkopplung von Bildinformation sprechen [59].

Von wesentlicher Bedeutung für die Qualität der adaptiven Techniken ist die Robustheit gegen Variationen in der Population. Abbildung 6.12 zeigt die Variationen der erreichten Isoeffekte in der Population für die verschiedenen Strategien. Obwohl die Zahl der Patienten sehr gering ist, zeigt sich ein deutlicher Trend: je mehr Bildinformation genutzt wird, desto robuster die Therapie. Wie zu erwarten, ist dieser Effekt für die ohnehin recht gut abgedeckten Zielvolumina gering, deutlich ausgeprägter ist er für die Risikostrukturen. Auch dies spricht dafür, daß die Methode der Abschätzung von  $\langle E \rangle$  aus nur fünf Stichproben ausreichend war.

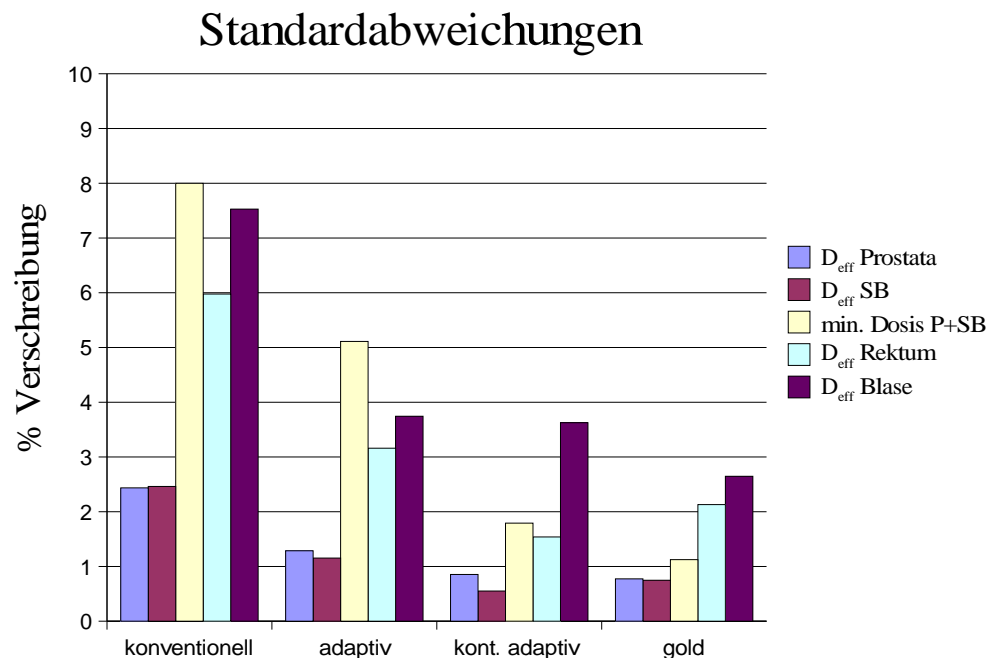


Abbildung 6.12: Die Variation der Behandlungsergebnisse in der Patientenpopulation wird durch die adaptive IGRT reduziert. Dies ist ein Hinweis darauf, daß durch die Rückkopplung systematische und zufällige geometrische Variationen effektiv berücksichtigt werden und die Abschätzung des Erwartungswertes der Effektverteilung aus wenigen Stichproben robust ist.

Eine adaptive IMRT Technik ist nur dann sinnvoll umzusetzen, wenn die optimierten Fluenzprofile hinreichend glatt sind. Abbildungen 6.13 und 6.14 zeigen die Fluenzprofile eines Feldes aus  $72^\circ$  für die konventionelle IMRT und die einfach rückgekoppelte IGRT von Patient 4. Das Rektum verläuft in der

Projektion dieses Feldes entlang der vorderen Feldgrenze, die unruhigen Stellen im Fluenzprofil deuten den Überlapp zwischen Zielvolumen und Rektum an. Bei der konventionellen IMRT wird die Fluenz im (statischen) Rektum etwas reduziert, im Übergangsbereich zwischen PTV und Rektum kommt es zu einer leichten Fluenzerhöhung, um eine etwaige Unterdosierung des PTV zu verhindern (*penumbra sharpening*).

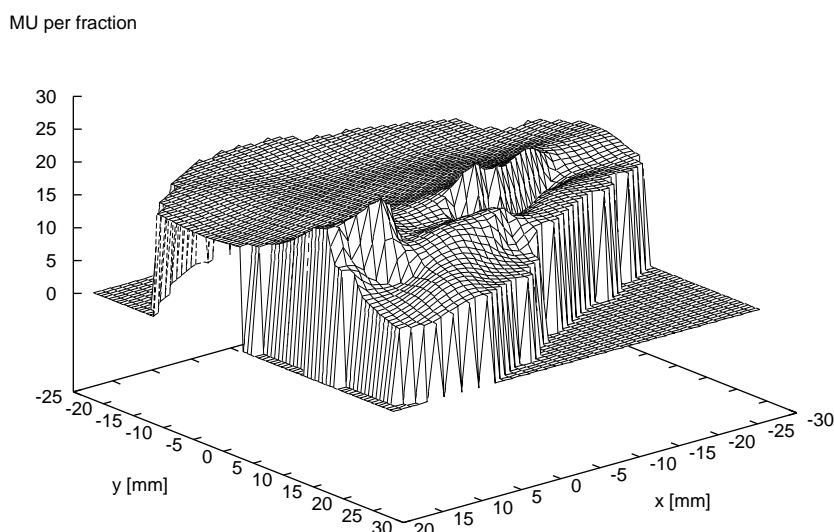


Abbildung 6.13: Fluenzverteilungen des Feldes mit Einstrahlwinkel  $72^\circ$  für die konventionelle IMRT. Der Überlappbereich zwischen PTV und Rektum verläuft parallel zur vorderen Feldgrenze (von  $(x=20, y=30)$  nach  $(-30, 10)$ ) und ist am "penumbra sharpening" zu erkennen.

Im adaptiven Fall ist nicht nur die Feldgröße reduziert, auch die Fluenzspitze ist hier deutlicher ausgeprägt. Hierbei handelt es sich nicht mehr um ein *penumbra sharpening*, sondern um eine Kompensationsspitze: die Fluenz im Rektum kann reduziert werden, das sich unter dem Fluenzprofil bewegendes Zielvolumen sammelt im Zeitmittel trotzdem dieselbe mittlere Dosis auf. Beim Fluenzprofil desselben Feldes im Goldstandard (Abbildung 6.15) ist der Kompensationseffekt voll ausgeprägt. Offensichtlich liegen hier die Fluenzspitzen an derselben Stelle wie im adaptiven Fall, auch die Feldform ist sehr ähnlich. Dies ist ein weiterer Beleg dafür, daß bereits in den wenigen Bilddaten der ersten Behandlungswoche die fundamentale Information über die geometrischen Variationen vorhanden ist.

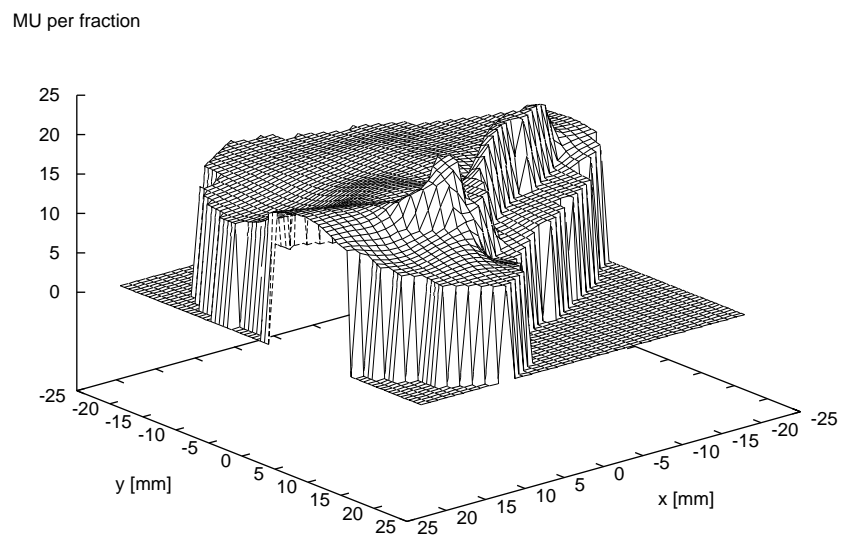


Abbildung 6.14: Dasselbe Feld für die einmalige, adaptive IGRT. Die Feldgröße und -form hat sich geändert, das Profil zeigt eine Kompensationsspitze im Überlappbereich zwischen Rektum und bewegtem Zielvolumen.

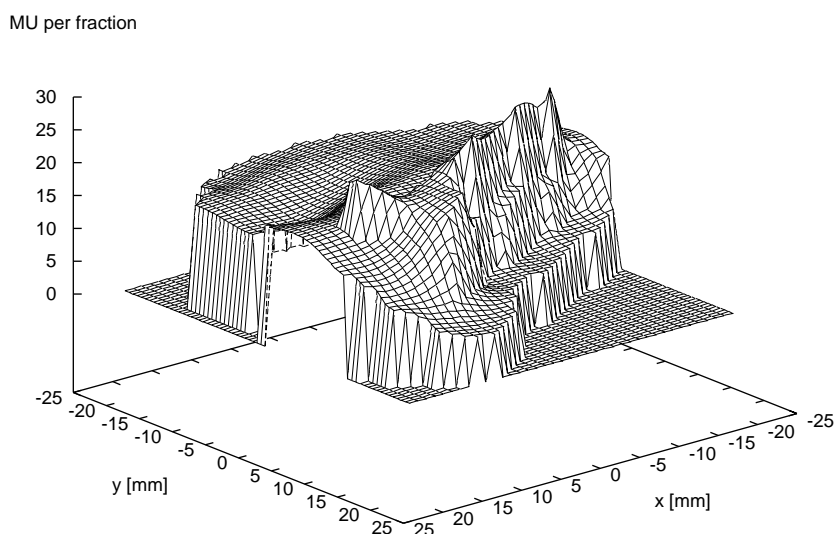


Abbildung 6.15: *Das Fluenzprofil des 72° Feldes im Goldstandard. Offensichtlich ist hier der Kompensationseffekt voll ausgeprägt.*

Für die vorliegenden Resultate wurden klinische Daten der Lagerungsfehler und der inneren Deformation verwendet, um eine möglichst realistische Simulation der Behandlungsverläufe zu ermöglichen. Die Ergebnisse lassen zwei allgemeine Schlußfolgerungen zu:

- Wir stellen fest, daß die Rückkopplung von Bildinformation in einen IMRT-Optimierungsprozess möglich ist. Die probabilistische Interpretation der Bilddaten liefert sinnvolle, intuitiv zugängliche Fluenzprofile, Dosisverteilungen und Dosisvolumenhistogramme. Wesentlich für die volle Ausnutzung des Potentials der IMRT ist hierbei die Nutzung *lokaler* geometrischer Information, d.h. die Zerlegung des Patienten in deformierbare, im Raum verteilte Volumenelemente.
- Für die adaptive Behandlung des Prostatakarzinoms scheinen eine geringe Anzahl an Stichproben der Patientengeometrie bereits auszureichen, um wesentliche Informationen über die während der Behandlung auftretenden Unsicherheiten zu erhalten. Die Korrektur systematischer Fehler und die Berücksichtigung zufälliger Variationen durch die besondere Gestaltung der Fluenzprofile und Dosisverteilungen (Kompensationsspitzen) erscheint bereits nach ca. fünf Fraktionen gewinnbringend möglich zu sein. Die Rückkopplung weiterer Bildinformation im späte-

ren Behandlungsverlauf hat nur noch eine marginale Verbesserung der Behandlungsqualität zur Folge.

Die hier verwendete Methode greift zur Bestimmung der Verlagerung einzelner Volumenelemente auf ein biomechanisches Modell zurück. Die Grundlagen zur Modellierung der elastischen Eigenschaften des Gewebes sind sicherlich angreifbar, auch wenn erste Tests darauf hindeuten, daß die biomechanische Berechnung innerer Deformationen sehr genau ist [51]. Unabhängig von der Genauigkeit der verwendeten Deformationsdaten behalten die oben gezogenen Schlußfolgerungen ihre Gültigkeit. Für die klinische Umsetzung des hier beschriebenen Konzeptes wird man sicherlich allein aus praktischen Gründen Abstriche bei der Bestimmung der Deformationsinformation machen müssen. Denkbar sind beispielsweise Mischformen aus reduzierten Sicherheitssäumen und Abschätzungen der Lagerungsfehler, die Abschätzung der Deformationsmatrizen aus populationsgemittelten Daten oder auch die Nutzung von Teilinformation der internen geometrischen Verlagerungen beispielsweise durch implantierte Marker. Zur Analyse einer solchermaßen vereinfachten Version von IGRT ist dennoch die hier demonstrierte Simulation unter Nutzung der vollen Deformationsinformation zu empfehlen.

# Kapitel 7

## Zusammenfassung

Variationen der Patientengeometrie im Verlauf einer fraktionierten Strahlentherapie sind ein großes Hindernis für die Ausschöpfung des Potentials der intensitätsmodulierten Bestrahlung. Das Konzept eines starren Sicherheitsraumes um das klinische Zielvolumen, wie es durch die ICRU Leitlinien empfohlen wird, erscheint als übermäßige Vereinfachung bei der Gestaltung optimaler Bestrahlungspläne, da die Vermeidung der negativen Auswirkungen von Lagerungsfehlern und inneren Organdeformationen einseitig zu Lasten des Normalgewebes geht.

Das hier beschriebene Konzept zur Berücksichtigung geometrischer Variationen in der Strahlentherapie stützt sich auf zwei voneinander unabhängige Methoden, die *probabilistische Beschreibung der Patientengeometrie* für die Optimierung intensitätsmodulierter Bestrahlungspläne und die *Individualisierung* der Therapie durch *bildgestützte, adaptive Verfahren*.

Nicht die Dosisverteilung im Patienten, wie sie sich nach der Planung im Laborsystem ergibt, ist eine geeignete Grundlage für die Bewertung eines Bestrahlungsplanes, sondern deren potentielle Wirkung auf einen Patienten, der stochastischen Deformations- und Verlagerungsprozessen unterworfen ist. Eine natürliche Beschreibung dieses Prinzips führt zur Definition der dynamischen *Effektverteilung* im Patienten. Die Effektverteilung ist an das deformierbare Gewebe des Patienten gekoppelt, jede Deformation oder Verlagerung des Patienten wirkt unweigerlich auf die im Gewebe gespeicherte Effektverteilung. Durch die fraktionsweise Bestrahlung eines Patienten wird der Effekt allmählich in der Gewebematrix akkumuliert. Die probabilistische Beschreibung der Patientengeometrien durch *lokale* Deformationswahrscheinlichkeiten ermöglicht die Optimierung des *zeitlichen Erwartungswertes* der Effektverteilung bezüglich der biologischen und medizinisch evidenten Wirkung im Patienten. Die solchermaßen optimierten physikalischen Dosisverteilungen zeichnen sich durch kontrollierte Inhomogenitäten im Laborsystem aus, die im mitgeführten, deformierten System zu einer homogenen

Effektverteilung akkumuliert werden. Die etwaige Unterdosierung des Zielvolumens in der Nähe eines Risikoorgans kann durch gezielte Dosisspitzen an den Stellen, wo die unterdosierten Teile des Zielvolumens manchmal, die kritische Struktur jedoch nie zu liegen kommt, im Zeitmittel kompensiert werden.

Die Einbeziehung bildgebender Verfahren in den Planungsprozess eröffnet die Möglichkeit der individuell auf die geometrischen und biologischen Eigenschaften zugeschnittenen Therapieplanung. Durch die multiple Anwendung heute gängiger Bildgebungsverfahren (Feldkontrollaufnahmen, CT) wird die individuelle Beschreibung von Lagerungsfehlern und innerer Organbewegung möglich. Mit Hilfe biomechanischer Modelle können sogar die individuellen Verlagerungen einzelner Volumenelemente der Gewebematrix näherungsweise bestimmt, und damit Aussagen über die Statistik der lokalen geometrischen Variationen gewonnen werden. Die so erhaltene individuelle, geometrische Information kann auf einfache Weise für die Abschätzung des wahrscheinlichen Behandlungsergebnisses und damit für die probabilistische Optimierung intensitätsmodulierter Bestrahlungspläne genutzt werden.

In dieser Arbeit wurde das Potential bildgestützter, adaptiver Bestrahlungsplanung von IMRT an fünf Patienten mit Prostatakarzinom studiert. Wenngleich sich die Resultate der Planungsstudien sicherlich nicht uneingeschränkt auf die klinische Praxis übertragen lassen, geben sie doch wertvolle Hinweise auf den möglichen Nutzen und die klinische Umsetzbarkeit der adaptiven Strategien. Wie es scheint, lassen sich wesentliche Charakteristika der individuellen geometrischen Variationen bereits aus wenigen Bildgebungen des frühen Behandlungsverlaufes robust abschätzen und effektiv in der adaptiven Planung berücksichtigen. Für die bildgestützte Optimierung reicht in diesen Fällen allein die multiple Bildinformation aus, das Konzept starrer Sicherheitssäume wird nicht benötigt.

Die hier vorgestellte Arbeit stellt einen ersten Schritt in Richtung adaptiver, intensitätsmodulierter Bestrahlungsplanung dar. Diese Bestrahlungstechnik bietet erstmals die Möglichkeit einer vollkommen individualisierten, probabilistischen Beschreibung der Patientenanatomie, ohne die Einschränkungen, die das Konzept statischer Sicherheitssäume mit sich bringt. In diesem Sinne stellt die *image-guided radiotherapy* den vielleicht größten Fortschritt auf dem Gebiet der externen Strahlentherapieplanung seit der Einführung der dreidimensionalen, konformalen Strahlentherapie dar. Es wurde gezeigt, daß die intensitätsmodulierte Strahlentherapie eine zur Umsetzung des hier vorgestellten IGRT-Prinzips notwendige Basistechnologie ist. Erst durch die Nutzung aller technischer Freiheitsgrade und aller zur Verfügung stehenden Methoden der Bildgebung können geometrische Unsicherheiten bei der fraktionierten Bestrahlung ohne die Verwendung von Sicherheitssäumen wirksam kontrolliert werden. Der eigentliche klinische Fortschritt

besteht in der damit einhergehenden potentiellen Eskalation der Tumordosis und steigenden Tumorheilungschancen, ohne das Risiko gefährlicher Nebenwirkungen zu erhöhen.



# Literaturverzeichnis

- [1] *ICRU Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*. International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.
- [2] *ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50)*. International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
- [3] DIN 6814-8. *Begriffe in der radiologischen Technik – Teil 8: Strahlentherapie*. Beuth Verlag, Berlin, 2000.
- [4] W. de Neve, F. van den Heuvel, and M. de Beukeleer *et al.* Routine clinical on-line portal imaging followed by immediate field adjustment using a tele-controlled patient couch. *Radiother. Oncol.*, 24:45–54, 1992.
- [5] W. de Neve, F. van den Heuvel, M. Coghe, D. Verellen, and M. de Beukeleer *et al.* Interactive use of on-line portal imaging in pelvic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 25:517–524, 1993.
- [6] J. Gildersleve, D. Dearnaley, and P. Evans *et al.* A randomised trial of patient repositioning during radiotherapy using a megavoltage imaging system. *Radiother. Oncol.*, 31:161–168, 1994.
- [7] K. Luchka and S. Shalev. Pelvic irradiation of the obese patient: a treatment strategy involving megavoltage simulation and intratreatment setup corrections. *Med. Phys.*, 23:1897–1902, 1996.
- [8] J. van de Steene, F. van den Heuvel, and A. Bel *et al.* Electronic portal imaging with on-line correction of setup error in thoracic irradiation: clinical evaluation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 40:967–976, 1998.
- [9] H. D. Kubo and B. C. Hill. Respiration-gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys. Med. Biol.*, 41:83–91, 1996.
- [10] J. W. Wong, M. B. Sharpe, and D. A. Jaffray. Minimizing intra-fraction organ motion with active breathing control. *Med. Phys.*, 24:1022, 1997.

- [11] S. Kirsch, C. Schilling, and P. G. Seiler. Real time tracking of tumor position for precision irradiation. In H. U. Lemke, K. Inamura, and A. Farman, editors, *CAR '98*, pages 262–264, Amsterdam, 1998. Elsevier.
- [12] H. Shirato and S. Shimizu. Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 48(2):435–442, 2000.
- [13] M. van Herk, P. Remeijer, C. Rasch, and J. V. Lebesque. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 47(4):1121–1135, 2000.
- [14] G. Mageras, Z. Fuks, S. Leibel, C. Ling, M. Zelefsky, H. Kooy, M. van Herk, and G. Kutcher. Computerized design of target margins for treatment uncertainties in conformal radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 43(2):437–445, 1999.
- [15] J. Stroom, H. de Boer, H. Huizenga, and A. Visser. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 43(4):905–919, 1999.
- [16] A. Tinger, J. Michalski, A. Cheng, and D. Low *et al.* A critical evaluation of the planning target volume for 3-d conformal radiotherapy of prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 42(1):213–221, 1998.
- [17] J. A. Antolak and I. I. Rosen. Planning target volumes for radiotherapy: how much margin is needed? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 44(5):1165–1170, 1999.
- [18] J. Antolak, I. Rosen, C. Childress, G. Zagars, and A. Pollack. Prostate target volume variations during a course of radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 42(3):661–672, 1998.
- [19] J. H. Killoran, H. M. Kooy, D. J. Gladstone, F. J. Welte, and Beard C. J. A numerical simulation of organ motion and daily setup uncertainties: implications for radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37:213–221, 1997.
- [20] A. Bel, M. van Herk, and H. Bartelink. A verification procedure to improve patient setup accuracy using portal images. *Radiother. Oncol.*, 29:253–260, 1993.

- [21] A. Bel, P. Vos, and P. Rodrigus *et al.* High precision prostate cancer irradiation by clinical application of an off-line patient setup verification procedure using portal imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 35:321–332, 1996.
- [22] D. Yan, F. Vicini, and J. Wong *et al.* Adaptive radiation therapy. *Phys. Med. Biol.*, (42):123–132, 1997.
- [23] D. Yan, D. Lockman, D. Brabbins, L. Tyburski, and A. Martinez. An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 48(1):289–302, 2000.
- [24] D.M. Lockman, D. Yan, and J. Wong. Estimating the dose in a volume of interest with explicit consideration of patient geometric variation. *Med. Phys.*, 27(9):2100–2108, 2000.
- [25] A. Brahme. Inverse radiation therapy planning: principles and possibilities. In A. R. Hounsell *et al.*, editor, *The Use of Computers in Radiation Therapy: Proc. 11th Conf.*, pages 6–7, Manchester, 1994.
- [26] R. Mohan, X. Wang, A. Jackson, T. Bortfeld, A. Boyer, G. Kutcher, S. Leibel, Z. Fuks, and C. Ling. The potential and limitations of the inverse radiotherapy technique. *Radiotherapy and Oncology*, 32:232–248, 1994.
- [27] S. Webb. *The Physics of Conformal Radiotherapy: Advances in Technology*. IOP Publishing, Bristol, 1993.
- [28] M. Alber and F. Nüsslin. An objective function for radiation treatment optimization based on local biological measures. *Phys. Med. Biol.*, 44:479–493, 1999.
- [29] M. Alber and F. Nüsslin. A representation of an NTCP function for local complication mechanisms. *Phys. Med. Biol.*, 46:439–447, 2001.
- [30] A. M. Kellerer and H. H. Rossi. RBE and the primary mechanisms of radiation action. *Radiat. Res.*, 47:15–34, 1971.
- [31] B. G. Douglas and J. F. Fowler. Fractionation schedules and a quadratic dose-effect relationship. *Br. J. Radiol.*, 48:502–504, 1975.
- [32] J. R. Andrew. Benefit, risk and optimization by ROC analysis in cancer therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 11:1557–1562, 1985.

- [33] P. Källman and B. K. Lind nad A. Brahme. An algorithm for maximising the probability of complication free tumor control in radiation therapy. *Phys. Med. Biol.*, 37:871–890, 1992.
- [34] M Alber. *A concept for the optimization of radiotherapy*. PhD thesis, Eberhardt-Karls-Universität Tübingen, 2000.
- [35] A. E. Nahum and D. M. Tait. Maximising tumour control by customized dose prescription for pelvic tumours. In Breit A, editor, *Advanced Radiation Therapy: Tumour Response and Treatment Planning*, pages 425–431. Springer, Heidelberg, 1992.
- [36] S. Webb and A. E. Nahum. A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogenous distribution of dose and clonogenic cell density. *Phys. Med. Biol.*, 38:653–666, 1993.
- [37] D. J. Brenner. Dose, volume and tumor-control predictions in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 26:171–179, 1993.
- [38] M. Alber and F. Nüsslin. Intensity modulated photon beams subject to a minimal surface smoothing constraint. *Phys. Med. Biol.*, 45:N49–N52, 2000.
- [39] R. M. Henkelman and K. Mah. How important ist breathing in radiation therapy of the thorax? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 8:2005–2010, 1982.
- [40] C. G. Willett and R. M. Linggood *et al.* The effect of the respiratory cycle on mediastinal and lung dimensions in Hodgkin’s disease. *Cancer*, 60:1232–1237, 1987.
- [41] S. C. Davies, A. L. Hill, R. B. Holmes, M. Halliwell, and P. C. Jackson. Ultrasound quantification of respiratory organ motion in the upper abdomen. *Br. J. Radiol.*, 67:1096–1102, 1994.
- [42] M. A. Moerland and A. M. van den Bergh *et al.* The influence of respiration induced motion of the kidneys on the accuracy of radiotherapy treatment planning, a magnetic resonance imaging study. *Radiother. Oncol.*, 30:150–154, 1994.
- [43] J. C. Roeske, J. D. Forman, and C. F. Mesina *et al.* Evaluation of changes in the size of and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 33:1321–1329, 1995.

- [44] L. Dawson, K. Mah, E. Franssen, and G. Morton. Target position variability throughout prostate radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 42(5):1155–1161, 1998.
- [45] Y.C. Fung. *A First Course in Continuum Mechanics*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 3rd edition, 1993.
- [46] Y.C. Fung. *Biomechanics. Mechanical Properties of Living Tissues*. Springer, New York, 2nd edition, 1993.
- [47] D. Yan, D. A. Jaffray, and J. W. Wong. A model to accumulate fractionated dose in a deforming organ. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 44(3):665–675, 1999.
- [48] S. C. Brenner and L. R. Scott. *The Mathematical Theory of Finite Element Methods*. Springer, New York, 1994.
- [49] J. A. Weiss, R. D. Rabbit, A.E. Bowden, and B.N. Maker. Incorporation of medical image data in finite element models to track strain in soft tissues. *SPIE V*, (3254):477–478, 1998.
- [50] J. A. Weiss, R. D. Rabbitt, and J. C. Gardiner. Tracking the deformation of soft tissue using image-based data and nonlinear continuum mechanics. In *ASME Mechanics and Materials*, Baltimore, Maryland, June 12-15 1996.
- [51] D. Yan. Persönliche Mitteilung. Royal Oak, MI, 2001.
- [52] F.A. Duck. *Physical properties of tissue – A comprehensive reference book*. CA Academic Press, San Diego, 1990.
- [53] D. Yan, J. Wong, F Vicini, J. Michalski, C. Pan, A Frazier, E. Horwitz, and A. Martinez. Adaptive modification of treatment planning to minimize deleterious effects of treatment setup errors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 38:197–206, 1997.
- [54] A. E. Lujan, E. W. Larsen, J. M. Balter, and R. K. Ten Haken. Method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations. *Med. Phys.*, 26(5):715–720, 1999.
- [55] E. Fontenla, C. A. Pelizzari, J. C. Roeske, and G. T. Y. Chen. Using serial imaging data to model variabilities in organ position and shape during radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, 46:2317–2336, 2001.
- [56] E. Fontenla, C. A. Pelizzari, J. C. Roeske, and G. T. Y. Chen. Numerical analysis of a model of organ motion using serial imaging measurements from prostate radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, 46:2337–2358, 2001.

- [57] M. W. Skwarchuk, A. Jackson, and M. Zelefsky *et al.* Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 47(1):103–113, 2000.
- [58] A. M. Amer, R. I. Mackay, S. A. Roberts, J. H. Hendry, and P. C. Williams. The required number of treatment imaging days for an effective off-line correction of systematic errors in conformal radiotherapy of prostate cancer – a radiobiological analysis. *Radiotherapy and Oncology*, 61:143–150, 2001.
- [59] D. Yan, M. Birkner, A. Martinez, and F. Nüsslin. Improvement in dose escalation using off-line and on-line image feedback in the intensity modulated beam design for prostate cancer treatment. In *Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)*, San Francisco, 2001.

# Danksagung

Diese Arbeit wäre kaum zustande gekommen ohne die Unterstützung zahlreicher Freunde und Kollegen, denen ich an dieser Stelle nochmals ausdrücklich danken will.

An erster Stelle sei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Fridtjof Nüsslin gedankt für die Richtung, die er mir mit der Themenstellung gewiesen hat, für das entgegengebrachte Vertrauen und die Freiräume, die für erfolgreiche wissenschaftliche Arbeit unbedingt notwendig sind.

Mein aufrichtiger Dank gilt außerdem Dr. Markus Alber, dessen Leidenschaft für die Physik mir und der gesamten Abteilung immer wieder Inspiration und Antrieb war und ohne den die Erfolge der Arbeitsgruppe "Hyperion" schlichtweg undenkbar wären.

Mit Markus und den weiteren altgedienten Doktoranden der Abteilung teilte ich außerdem die Leidenschaft für Kino, Wein, Espresso und sonstige außerwissenschaftliche Aktivitäten, die einem die notwendige Lässigkeit zur Überwindung alltäglicher Widrigkeiten verleihen. Ausdrücklich erwähnen will ich hier Annemarie Bakai, Werner Bär, Matthias Fippel, Wolfram Laub und Gustav Meedt. Meinem Schreibtischnachbarn Herrn Dr. Theodor W. Kaulich verdanke ich die Erkenntnis, daß Humor die beste Waffe gegen Lustlosigkeit und Frustration ist.

Besonderen Dank schulde ich Dr. Di Yan vom William-Beaumont-Hospital in Detroit. Seine warme, herzliche Art und seine unbestechliche und unvoreingenommene Sicht der Wissenschaft machen ihn zu einem menschlichen und wissenschaftlichen Vorbild.

Allen Mitarbeitern der Abteilung für Medizinische Physik danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und für die gewährten Einblicke in die alltägliche klinische Routine, die einen manches Mal auf den Boden der Tatsachen zurückgeholt haben. Ohne die erhellende Zusammenarbeit mit Medizinphysikern und Strahlentherapeuten bei der Einführung klinischer IMRT in Tübingen wäre sicherlich der praktische und menschliche Aspekt der Strahlentherapie zu kurz gekommen.