

BERECHNUNG DER ORTS-DOSIS-RATEN WÄHREND CYBERKNIFE RADIOCHIRURGIE BEI MULTIPLLEN UND KOMPLEXEN TUMOREN UND IHR EINFLUSS AUF DIE BEHANDLUNGSERGEBNISSE

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizinwissenschaften

Der Universitätsmedizin Rostock

EINGEREICHT VON:

NAME MARIA-LISA WILHELM

ERSTGUTACHTER: PROF. DR. MED. GUIDO HILDEBRANDT
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR STRAHLENTHERAPIE

ZWEITGUTACHTER: PROF. DR. MED. MARC-ANDRÉ WEBER
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK
INSTITUT FÜR DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE RADIOLOGIE, KINDER- UND
NEUROCHIRURGIE

DRITTGUTACHTER: PROF. DR. MED. THOMAS KUHN
UNIVERSITÄTSKLINIKUM LEIPZIG
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR STRAHLENTHERAPIE

DATUM: EINREICHUNG 2024
VERTEIDIGUNG 2025

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00005144

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG.....	1
1.1	WECHSELWIRKUNG VON STRAHLUNG.....	2
1.2	DOSISRATENEFFEKTE	5
1.3	LINEAR-QUADRATISCHES MODELL	6
1.4	BIOLOGISCHE EFFEKTIVE DOSIS (BED).....	9
1.5	IN VITRO UND IN VIVO ERGEBNISSE	12
1.6	HINBLICK AUF DIE ARBEIT	13
II.	FRAGESTELLUNG	15
III.	GRUNDLAGEN	16
3.1	STRALENTHERAPIE	16
3.1.1	ABLAUF EINER STRALENTHERAPIE	16
3.1.2	KONTURIERUNG.....	18
3.1.3	NACHSORGE	18
3.2	STEREOTAKTISCHE STRALENTHERAPIE	19
3.2.1	BEHANDLUNG VON HIRNMETASTASEN	21
3.2.2	BEHANDLUNG VON LEBERMETASTASEN.....	22
3.2.3	BEHANDLUNG VON PROSTATA-KARZINOM	23
3.3	CYBERKNIFE	24
3.4	STATISTIK	29
3.4.1	T-TEST.....	29
3.4.2	ANOVA.....	31
3.4.3	KORRELATION NACH SPEARMAN UND NACH PEARSON.....	32
3.4.4	COX-REGRESSION	34
3.4.5	KAPLAN-MEIER-METHODE.....	34
IV.	MATERIAL UND METHODEN	36
4.1	ORTSDOSISRATE	36
4.1.1	BERECHNUNG DER ORTSDOSISRATE.....	37
4.1.2	UNTERSUCHTE BEHANDLUNGSPARAMETERN FÜR KORRELATION.....	39
4.2	KLINISCHE DATEN.....	40
4.2.1	ETHIKVOTUM	40
4.2.2	BESTRAHLUNGSENTITÄTEN	41
4.2.2.1	HIRNMETASTASEN	41
4.2.2.2	LEBERMETASTASEN	44
4.2.2.3	PROSTATA-KARZINOM.....	48
4.2.3	NACHSORGE	50
4.3	STATISTIK	51
V.	ERGEBNISSE	52
5.1	ODR-VARIABILITÄT.....	52
5.2	HIRNMETASTASEN	56
5.2.1	ODR-KORRELATION MIT BEHANDLUNGSPARAMETERN BEI HIRNMETASTASEN.....	56
5.2.2	ODR-KORRELATION MIT ANSPRECHEN WÄHREND DER NACHSORGE BEI HIRNMETASTASEN	58
5.2.3	ODR-KORRELATION MIT NEBENWIRKUNGEN BEI HIRNMETASTASEN	61
5.3	LEBERMETASTASEN	62
5.3.1	ODR-KORRELATION MIT BEHANDLUNGSPARAMATERN BEI LEBERMETASTASEN.....	63
5.3.2	ODR-KORRELATION MIT ANSPRECHEN WÄHREND DER NACHSORGE BEI LEBERMETASTASEN	64
5.3.3	ODR-KORRELATION MIT NEBENWIRKUNGEN BEI LEBERMETASTASEN.....	65
5.4	PROSTATAKARZINOM	65
5.4.1	ODR-KORRELATION DER BEHANDLUNGSPARAMETER BEI PROSTATAKARZINOM.....	66
5.4.2	ODR-KORRELATION ANSPRECHEN WÄHREND DER NACHSORGE FÜR PROSTATAKARZINOM	67

5.4.3	ODR-KORRELATION MIT NEBENWIRKUNGEN BEI PROSTATAKARZINOM	68
VI.	DISKUSSION	72
6.1	DATENQUALITÄT	72
6.2	EINFLUSSFAKTOREN	72
6.2.1	TECHNISCHE KORRELATION DER ODR BEI HIRNMETASTASEN.....	73
6.2.2	TECHNISCHE KORRELATION DER ODR BEI LEBERMETASTASEN	74
6.2.3	TECHNISCHE KORRELATION DER ODR BEI PROSTATAKARZINOM	75
6.2.4	SCHLUSSFOLGERUNGEN AUS DEN TECHNISCHEN KORRELATIONEN	76
6.3	KLINISCHE ERGEBNISSE	77
6.3.1	KLINISCHE ERGEBNISSE FÜR DIE ODR BEI HIRNMETASTASEN.....	77
6.3.2	KLINISCHE ERGEBNISSE FÜR DIE ODR BEI LEBERMETASTASEN	78
6.3.3	KLINISCHE ERGEBNISSE FÜR DIE ODR BEI PROSTATAKARZINOM	79
6.4	LIMITATIONEN	81
VII.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	83
VIII.	THESEN	84
IX.	LITERATURVERZEICHNIS	86
X.	ANLAGE 1	99

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: konventionelle Linearbeschleuniger der Strahlentherapie –Links Edge (Quelle: Varian HyperArc 2023), Mitte: Truebeam (Quelle: Varian Truebeam 2023), Rechts: Versa HD (Quelle: Elekta Versa HD 2023)	1
Abb. 2: spezielle Geräte für die stereotaktische Strahlentherapie – Links: CyberKnife (Accuray Inc.; Quelle: Consalud 2024), Rechts: Gamma Knife (Quelle: Elekta Gamma Knife 2023)	2
Abb. 3: Phasen der Wechselwirkung von Energieabsorption bis Folge auf zellulärer Ebene (Quelle: Sauer 2010, S. 108)	3
Abb. 4: Zellzyklus (Quelle: leverageedu 2023)	4
Abb. 5: Darstellung des linear-quadratischen Modells (Quelle: Grunert 2019, S. 56)	7
Abb. 6: Zell-Überleben-Kurve für 4 menschliche Tumorzelllinien mit (a) hoher Dosisrate mit einer Dosisrate von 150 cGy/min und (b) geringer Dosisrate mit einer Dosisrate von 1,6 cGy/min (Quelle: Joiner und Kogel 2009, S. 144)	8
Abb. 7: Reparaturmechanismen der Zellen und ihr Greifen bei der Erholung nach einer Bestrahlung (Quelle: Joiner und Kogel 2009, S. 144)	8
Abb. 8: Verlust der BED eines spät reagierenden Gewebes mit α/β von 3 Gy bei verschiedenen Fraktionsdosen von 2 Gy bis 20 Gy bei Betrachtung über ein bi-exponentiellen 50:50 Halbwertszeit-Modell mit (a) 0,4h+4,0h und (b) 0,2 h + 4,0 h (Quelle: Fowler et al. 2004, S. 243)	11
Abb. 9: Verlust der BED eines früh reagierenden Gewebes mit α/β von 10 Gy bei verschiedenen Fraktionsdosen von 2 Gy bis 20 Gy bei Betrachtung über ein bi-exponentiellen 50:50 Halbwertszeit-Modell mit (a) 0,4h+4,0h und (b) 0,2 h + 4,0 h (Quelle: Fowler et al. 2004, S. 245)	11
Abb. 10: schematische Darstellung der stereotaktischen Behandlung	17
Abb. 11: Zielvolumen nach ICRU 50 (Jones 1994) und ICRU 62 (Landberg et al. 1999)	18
Abb. 12: Dosis-Volumen-Histogramme eines PTVs von Patient LM01 mit Lebermetastasen als (a) relative Dosis und (b) absolute Dosis über den Volumenanteil	20
Abb. 13: Übersicht der verschiedenen Möglichkeiten zur Kontrolle der Atembewegungen (Quelle: Dhont et al. 2020, S. 794)	22
Abb. 14: CyberKnife System 4 (Quelle: Cho et al. 2013, S. 1)	25
Abb. 15: Vergleich der berechneten synthetischen Bilder des Bestrahlungsplanungssystems und der aufgenommenen Bilder des CyberKnife-Systems am Beispiel eines behandelten Prostatapatienten	25
Abb. 16: (a) Kopfpfad und (b) Körperpfad jeweils von oben (Links) und von der Seite (Rechts) mit als Punkte markierten Knoten (Quelle: Kilby et al. 2020, S. 22)	26
Abb. 17: Einstrahlrichtungen (Knoten) vom CyberKnife für extrakranielle (A-B, Knoten=125) und intrakranielle (C-D, Knoten=96) Fälle (Quelle: Kilby et al. 2010, S. 436)	26
Abb. 18: Synchrony-Komponente vom CyberKnife System (Accuray Inc; Quelle: Alaska CyberKnife Center 2009, 0:41)	27
Abb. 19: Synchrony-Informationen zum Modell mit Atemkurve des externen Infrarot-Signals (Oben), Korrelationsgraphen (Mitte Links) und Fehler der Korrelationen in Werten (Mitte Rechts) und als Graph (Unten) (Quelle: Trifiletti et al. 2019, S. 71)	28
Abb. 20: Beispiel für eine Kaplan-Meier-Kurve (Quelle: Ziegler et al. 2007, S. e37)	35

Abb. 21: Übersicht über die Applikation der Behandlung innerhalb eines PTVs am Beispiel eines Planes zur Behandlung von Hirnmetastasen durch Anzeige aller betrachteten Voxel des Volumens mit farbcodierter Dosis (blau – geringe Dosis, rot – hohe Dosis)	37
Abb. 22: Akquirierte Dosis eines Voxels über die Behandlungszeit eines Planes für Hirnmetastasen	37
Abb. 23: Darstellung der berechneten ODR über das Volumen als ODR-Volumen-Histogramm für das PTV einer Lebermetastase mit einem Zeitfenster s von 60 min einer einzelnen Fraktion	39
Abb. 24: Vergleich der Behandlungszeiten zwischen multiplen (MHM) und wenigen Hirnmetastasen (OHM, oligo Hirnmetastasen)	41
Abb. 25: Zusammensetzung der identifizierten Primärtumoren für Hirnmetastasen	42
Abb. 26: Aufteilung des Ansprechens (a) auf alle Metastasen und (b) Aufteilen des Ansprechens (KA-komplettes Ansprechen, TA- teilweises Ansprechen, ST – stabiler Tumor, p - progredienter Tumor) entsprechend der durchgeführten Kombinationstherapie	44
Abb. 27: Beispiel für den Zusammenhang zwischen der Gewebsänderung im T1 gewichteten MRT der Nachsorge (Unten) und dem vorangegangenen Behandlungsplan auf dem Planungs-CT (Oben) in Form des transversalen (Links), koronalen (Mitte Links) und sagittalen (Mitte Rechts) Schnitts mit zugehöriger Isodosiskennzeichnung (Rechts)	45
Abb. 28: Schematische Darstellung der Schalen	45
Abb. 29: Zusammensetzung der Primärtumoren für Lebermetastasen	45
Abb. 30: Variation der Behandlungszeit bei Lebermetastasen (a) zwischen den einzelnen Fraktionen und (b) zwischen den Untergruppen der Einzelmetastasen (SLM) und wenigen Lebermetastasen (OLM)	47
Abb. 31: Ergebnisse aus dem Ansprechen (KA – komplettes Ansprechen, TA - teilweises Ansprechen, ST – stabiler Tumor) für Lebermetastasen	48
Abb. 32: Verteilung der Nebenwirkung entsprechend dem betrachteten Grade der Nebenwirkung für Rektum, Harndrang und Dysurie	49
Abb. 33: Variabilität der Behandlungszeit über die einzelnen verabreichten Fraktionen	50
Abb. 34: Ergebnisse aus dem Ansprechen (KA – komplettes Ansprechen, TA - teilweises Ansprechen, ST – stabiler Tumor) für die untersuchten Prostatakarzinome	50
Abb. 35: Überlagerungsplot der Orts-Dosis-Rate (ODR) mit variablen Zeitfenstern s für prozentuale PTV von 98 % (Links – a, c, e) und 0 % (Rechts – b, d, f) für Hirnmetastasen (a) und (b), Lebermetastasen (c) und (d) sowie Prostatakarzinom (E) und (f) aller untersuchten Läsionen und aller Fraktionen (Behandlung), sortiert nach der ODR des geringsten Zeitfensters	53
Abb. 36: Vergleich der ODR mit dem Einfluss des Volumenanteils p mit linearer Regression (Links - a, c, e) und dem Einfluss des Zeitfensters s mit logarithmischer Trendlinie (Rechts – b, d, f) für Hirnmetastasen (Oben – a, b), Lebermetastasen (Mitte – c, d) und Prostatakarzinom (Unten e, f)	54
Abb. 37: Korrelation der ODR von GTV und PTV für Lebermetastase (Links) und Prostatakarzinom (Rechts) für verschiedene Zeitfenster	55
Abb. 38: ODR von OHM und MHM im Vergleich für ein Zeitfenster von 60 min und einen Volumenanteil von 98 %	56

Abb. 39: Beziehung der mittleren Ortsdosisrate für das Zeitfenster von 60 min und einem Volumenanteil von 98 % ($ODR_{60min,98\%}$) mit linearen bzw. quadratischen Regression und Korrelationskoeffizient R^2 und (a) behandelte Metastasenanzahl im Plan (b) maximale sowie Verschreibungsdosis, (c) Behandlungszeit, (d) Kollimator- $w_{collimator}$ und Volumenwichtung w_{Volume} , (e) Anzahl der Einstrahlrichtungen (Knoten), (f) Verhältnis der behandelten Feldanzahl, MU und Volumen des behandelte Läsion zur gesamten, (g) Monitoreinheiten (MU), (h) behandeltes Volumen, (i) Feldanzahl, (j) verschrieben Isodosis, (k) mit der Verschreibungsdosis erfasst PTV-Volumen und (l) Konformitätsindex	58
Abb. 40: Nachsorgeergebnisse des Tumoransprechens mit (a) ansprechenden (KA/TA) und nichtansprechenden (ST/P) Metastasen sowie (b) Aufspaltung auf Einzelgruppen	60
Abb. 41: Zusammenhang zwischen ODR und Ansprechen bzgl. der eingesetzten Kombinationstherapien	60
Abb. 42: Darstellung einer Radionekrose auf der (A) Bildgebung der Nachsorge im Vergleich zur (B) Bildgebung für die Bestrahlungsplanung	61
Abb. 43: ODR mit einem 60 min-Zeitfenster und einem Volumenanteil von 98%	62
Abb. 44: Variabilität der ODR für 98 % PTV und 40 min Zeitfenster (a) intra- und interfraktionell sowie (b) den Einfluss der Untergruppen	63
Abb. 45: Beziehungen mit linearer Regression zwischen $ODR_{40min,98\%}$ von PTV der Hirnmetastasen und (a) Kollimator- und Volumenwichtungen, (b) Dosis, (c) Behandlungszeit, (d) Monitoreinheiten (MU), (e) Knotenanzahl (Einstrahlrichtungen), (f) Feldanzahl, (g) behandelte Metastasen, (h) Volumen und (i) Verhältnis der Feldanzahl, MU und Volumen der einzelnen Läsion zum gesamt behandelten.	64
Abb. 46: Nachsorgeergebnisse bezüglich Tumoransprechen bei Lebermetastasen für das Zeitfenster 40 min und einem Volumenanteil von 98 %	65
Abb. 47: Zusammenhang zwischen der Ansprechdosis im Nachsorge-MRT des gesunden Lebergewebes und der ODR der (a) 5 mm- und (b) 10 mm-Schale um das PTV	65
Abb. 48: ODR-Unterschiede zwischen den Fraktionen bei 15 min Zeitfenster und 98 % des PTVs	66
Abb. 49: Beziehungen mit linearer Regression zwischen $ODR_{15min,98\%}$ von GTV des Prostatakarzinoms und (a) Volumen- und Kollimatorwichtung, (b) Behandlungszeit, (c) Verschreibungs- und maximaler Dosis, (d) Monitoreinheiten (MU), (e) Knotenanzahl (Einstrahlrichtung), (f) Feldanzahl, (g) 35-Gy-Volumen V_{35Gy} vom GTV, (h) Zielvolumen (GTV, PTV) und (i) Verschreibungsisodosis.	67
Abb. 50: Nachsorgeergebnisse bezüglich Tumoransprechen bei Prostatakarzinomen	67
Abb. 51: Beziehungen mit linearer Regression zwischen dem Nebenwirkungsgrad von Poliakisurie (dunkelgrün) sowie Dysurie (hellgrün) und (a) maximale Dosis D_{max} der Urethra, (b) 18 Gy Volumen der Blase, (c) Volumen der gesamten Blase, (d) maximale Dosis D_{max} der Blase, (e) 36 Gy Volumen der Blase und (f) GTV	68
Abb. 52: ODR-Korrelation für 15 min Zeitfenster und 0 % (Unten – c, d) bzw. 100 % (Oben – a, b) des Volumens von Blase (Rechts – b, d) und Urethra (Links – a,	

c) für den Nebenwirkungsgrad der Poliakisurie und Dysurie bei der Prostatabehandlung	69
Abb. 53: Güte der Korrelation zwischen ODR und Nebenwirkungsgrad durch Darstellung des Bestimmtheitsmaßes R^2 zum Volumenanteil von Blase (Links – a, c) und Urethra (Rechts (b, d) für Poliakisurie (Oben – a, b) und Dysurie (Unten – c, d) über alle Zeitfenster s bei Prostatabehandlungen	70
Abb. 54: Größe der Steigung der Regressionsgerade für den Zusammenhang zwischen der ODR der Blase (Links – a, c) und ODR der Urethra (Rechts – b, d) für die Nebenwirkungen Poliakisurie (Oben – a, b) und Dysurie (Unten – c, d) über das Zeitfenster s der ODR in Abhängigkeit des Volumenanteils p der ODR für Prostatabehandlungen	71

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1:	relevante α/β -Werte für die nachfolgenden Untersuchungen	7
Tab. 2:	Mittlerer Korrelations- und Vorhersagefehler des Synchrony-Systems in Kombination mit dem Fiducial-Tracking nach Chan et al. (2017) für 24 Patienten mit Lebermetastasen	27
Tab. 3:	Aufstellung der untersuchten Parameter und zu diesen gehörenden Einflussfaktoren	40
Tab. 4:	Patienteneigenschaften der Hirnmetastasen	42
Tab. 5:	Behandlungseigenschaften der Hirnmetastasen als Gesamteigenschaften aller Hirnmetastasen mit Median (Bereich) und die Aufspaltung in die Untergruppen OHM und MHM entsprechend der behandelten Metastasenanzahl	43
Tab. 6:	Patienteneigenschaften der Lebermetastasen mit Gesamtanzahl oder Median (Bereich)	46
Tab. 7:	Behandlungseigenschaften der Lebermetastasen mit Gesamtanzahl oder Median (Bereich)	47
Tab. 8:	Patienten- und Behandlungseigenschaften der Prostatakarzinome mit Gesamtanzahl oder Median mit zugehörigem Wertebereich	49
Tab. 9:	Zusammenfassung der untersuchten Volumina aus den Bestrahlungsplänen bezüglich der ODR unterschiedlicher prozentualer Anteil p und verschiedener Zeitfenster s	55
Tab. 10:	uni- und multivariate Analyse der Hirnmetastasen mittels Cox Regression der ODR mit Zeitfenster s in min und Volumenanteil der ODR p in % für das lokale Ansprechen als auch die lokale Kontrolle	59
Tab. 11:	uni- und multivariate Analyse der Hirnmetastasen mittels Cox-Regression der Kombinationstherapien und Planparametern für das lokale Ansprechen als auch die lokale Kontrolle	61
Tab. 12:	Univariate Analyse in Form einer Cox-Regression für die lokale Gewebsreaktion der Radionekrose	62
Tab. 13:	Vergleich der Läsionsgröße und behandelten Gesamtvolumen des Bestrahlungsplanes für Hirn- und Lebermetastasen	75
Tab. 14:	Bereich der Behandlungszeiten für alle Tumorentitäten	76
Tab. 15:	Übersicht über eine Änderung der Dosisleistung des CyberKnifes von 800 MU/min auf 1000 MU/min als absolute Änderung in min und prozentuale Änderung auf die Gesamtbehandlungszeit, sowohl für die einzelnen Läsionen als auch für den gesamten Behandlungsplan betrachtet	76
Tab. 16:	Urogenitale Nebenwirkungshäufigkeit bei Prostata-SBRT in der Literatur	80
Tab. 17:	für die hausinternen Planung verwendete Kriterien bzgl. des Dosis-Volumen-Histogramms	99

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANOVA	ANalysis Of VAriance (Varianzanalyse)
BED	biologisch effektive Dosis
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Bewertungskriterien für unerwünschte Ereignisse)
CTV	Clinical Target Volume (klinisches Zielvolumen)
$D_{98\%}$	Dosis von 98 % des betrachteten Volumens (Bestrahlungsplan)
D_{max}	maximale Dosis des betrachteten Volumens (Bestrahlungsplan)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
eCKP	Experimental CyberKnife Planner
GTV	Gross Target Volume (makroskopischer Tumor)
Gy	Gray (Einheit der Energiedosis)
HDR	high Dose Rate (hohe Dosisrate)
IT	Immuntherapie
KA	komplettes Ansprechen
LDR	Low Dose Rate (geringe Dosisrate)
MANOVA	Multiple Analysis Of VAriance
MDR	Moderate Dose Rate (moderate Dosisrate)
MRT	Magnetresonanztomographie
MHM	multiple Hirnmetastasen
MU	Monitor Unit (Monitoreinheiten)
ODR	Ortsdosisrate
$ODR_{s,p}$	Ortsdosisrate eines Zeitfensters s und einem anteiligen Volumen p
OHM	oligo Hirnmetastasen
OLM	oligo Lebermetastasen
p	Volumenanteil (ODR)
p	Wahrscheinlichkeit der statistischen Auswertung
P	Progress (Tumorwachstum nach Behandlung)
Pixel	picture elements (Bildelemente)
PTV	Planning Target Volume (Planungszielvolumen)
ρ	Koeffizient der Spearman Rangkorrelation
R^2	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Ansprechbewertungskriterien für feste Tumore)
s	Zeitfenster (ODR)
ST	stabiler Tumor (keine Schrumpfung / Wachstum des Tumors)
SLM	Single(Einzel-) Lebermetastasen
SRS	Stereotactic RadioSurgery (Einzeitbestrahlung, Anwendung im intrakraniellen Bereich)
SBRT	Stereotactic Body RadioTherapy (extrakranielle Stereotaktische Radiotherapie)
TA	teilweises Ansprechen (teilweise Rückbildung des Tumors nach Behandlung)
TT	Targeted Therapy (zielgerichtete Therapie)
Voxel	volume element (Volumenelement)
VMAT	Volume Modulated Arc Therapy (modulierte Bestrahlung während der Rotation des Linearbeschleunigers)

VORWORT

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

I. EINLEITUNG

Erste stereotaktische Radiochirurgien (SRS, engl. stereotactic radiosurgery) wurden bereits 1967 im intrakraniellen Bereich durchgeführt. Bei der SRS werden hohe Dosen innerhalb einer einzelnen Fraktion verabreicht, wobei Photonenstrahlung verwendet wird. Die SRS ist damit eine Alternative zu chirurgischen Eingriffen (Andrews et al. 2006). Mit den Jahren entwickelte sich die SRS zum Standardverfahren für viele klinische Situationen mit Hirnmetastasen (Le Rhun et al. 2021, S. 1335). Weitere Therapieoptionen sind Operation, fraktionierte Teil- oder Ganzhirnbestrahlung, medikamentöse Systemtherapie, palliative Therapie oder deren Kombinationen (Boström et al. 2021, S. 769). Das Einsatzfeld der SRS weitete sich mit zunehmender Erfahrung neben der Bestrahlung am Kopf auch auf den restlichen Körper wie Leber und Prostata aus, wobei neben der Einzeitbestrahlung auch fraktionierte Behandlungen mit bis zu 12 Fraktionen durchgeführt wurden (Guckenberger et al. 2020). Beispielsweise ist die stereotaktische Strahlentherapie beim hepatozellulären Karzinom „als letzte Option“ in der zugehörigen Leitlinie enthalten (Leitlinienprogramm Onkologie 2023, S. 87). Beim Prostatakarzinom ist die stereotaktische Strahlentherapie als Hypofraktionierung mit Fraktionsdosen oberhalb von 4 Gy (Leitlinienprogramm Onkologie 2021, S. 110) nur in kontrollierten klinischen Studien erlaubt (Leitlinienprogramm Onkologie 2021, S. 106). Neben den in der Strahlentherapie standardmäßig eingesetzten Linearbeschleunigern (s. Abb. 1) wurden speziell für die stereotaktische Strahlentherapie Geräte (s. Abb. 2) wie CyberKnife (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA) und Gamma Knife (Elekta AB, Stockholm, Schweden) entwickelt. Die Behandlungszeiten unterscheiden sich zwischen den Geräten. So führen Han et al. (2019a) eine mittlere Behandlungszeit für multiple Hirnmetastasen von 64 min für das Gamma Knife, 31 min für das CyberKnife und 4 min für Linearbeschleuniger an.



ABB. 1: KONVENTIONELLE LINEARBESCHLEUNIGER DER STRAHLENTHERAPIE –LINKS EDGE (QUELLE: VARIAN HYPERARC 2023), MITTE: TRUEBEAM (QUELLE: VARIAN TRUEBEAM 2023), RECHTS: VERSA HD (QUELLE: ELEKTA VERSA HD 2023)



ABB. 2: SPEZIELLE GERÄTE FÜR DIE STEREOTAKTISCHE STRAHLENTHERAPIE – LINKS: CYBERKNIFE (ACCURAY INC.; QUELLE: CONSALUD 2024), RECHTS: GAMMA KNIFE (QUELLE: ELEKTA GAMMA KNIFE 2023)

1.1 WECHSELWIRKUNG VON STRAHLUNG

Die Wechselwirkung von Strahlung innerhalb des menschlichen Körpers macht sich die Medizin in einigen Fachgebieten wie Strahlentherapie und Nuklearmedizin zu Therapiezwecken zunutze. Sie vollzieht sich über die physikalische Phase, die biologische Phase und die chemische Phase (s. Abb. 3). Innerhalb der physikalischen Phase wird die Energie der Photonenstrahlung in Wasser oder einem Biomolekül absorbiert. Dadurch werden diese Moleküle angeregt oder ionisiert. Während der radiochemischen Phase entstehen durch Energieabsorption Radikale des Wassers und in deren Folge auch Radikale von Biomolekülen (Sauer 2010, S. 109). Freie Elektronen können zu weiteren Radikalen in deren Umgebung führen, bis sie eine Energie von etwa 30 eV unterschreiten (Sauer 2010, S. 110). Radikale sind hochreaktive Verbindungen durch ein ungepaartes Elektronenpaar in der äußeren Hülle (Sauer 2010, S. 109). In Abhängigkeit von der Umgebung reagieren die Wasserradikale sowohl mit weiteren Wassermolekülen als auch mit der Desoxyribonukleinsäure (DNS). Die Lebensdauer und auch die Reichweite von Radikalen sind mit ca. 10^{-10} s relativ kurz, wodurch die Radikale eine kurze Reichweite aufweisen. Bei Anwesenheit von Sauerstoff werden Radikalstellen der DNS durch die Reaktion untereinander fixiert (Sauer 2010, S. 110). Durch die Energieabsorption kommt es in der biochemischen Phase bei Effekten zu veränderten Biomolekülen. Biomoleküle können dabei unter anderen Membranen, Proteinen und DNS sein (Sauer 2010). Beispielsweise erleidet die DNS durch die Wechselwirkung mit Strahlung Einzel- und Doppelstrangbrüche (Krieger 2019, S. 416 f.). Zum Teil reparieren und erholen sich die Zellen bzw. der Körper nach diesen Ereignissen. Jedoch verändern sich auf zellulärer Ebene ein Anteil der Zellen durch Mutation des Erbmaterials, Stoffwechseländerungen, durch Fehlbildung hervorrufoende (teratogene) Schäden und beinahe tödliche (sublethale) Schäden, was sich klinisch durch Nebenwirkungen der Behandlung und Ansprechen des Tumors zeigt (Sauer 2010). In jeder Phase der Strahlenwechselwirkung kann es zur Erholung von der Wechselwirkung kommen, die jedoch nur für einen Teil zutrifft. Dabei ist die Erholung auch von verschiedenen Faktoren wie Fraktionsgrößen, Fraktionsschemata usw. abhängig.

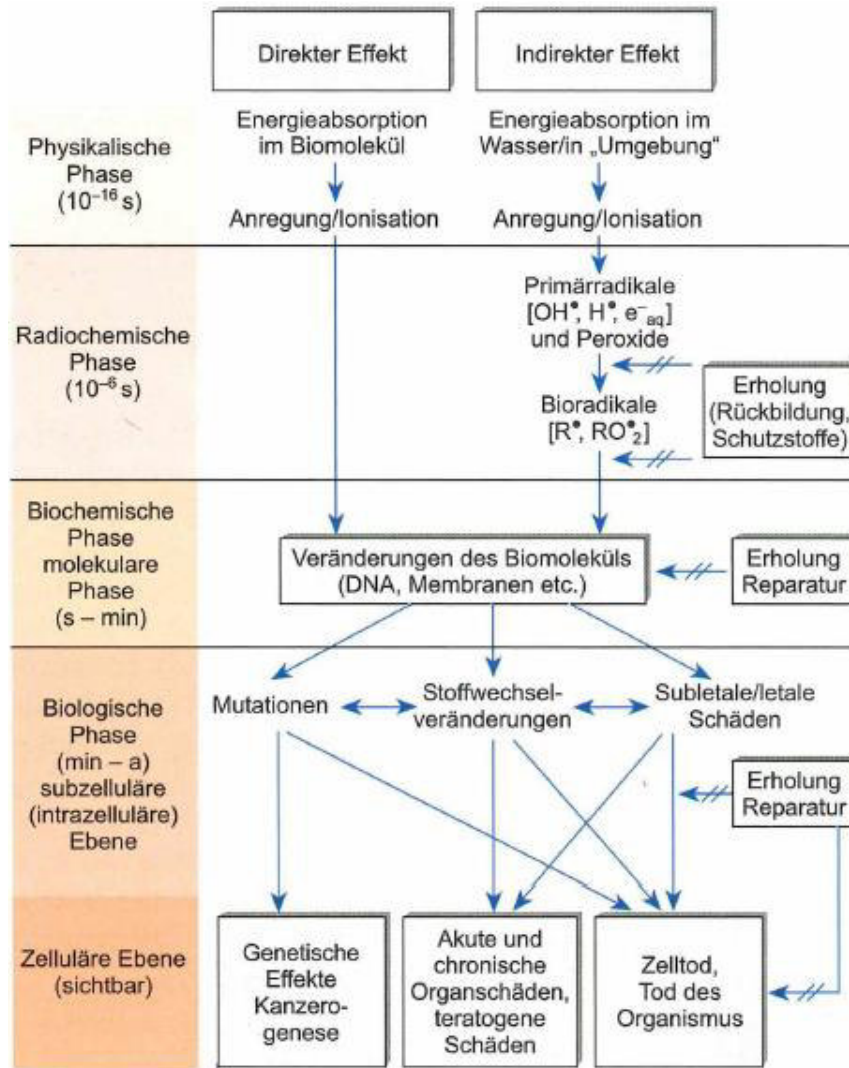


Abb. 3: PHASEN DER WECHSELWIRKUNG VON ENERGIEABSORPTION BIS FOLGE AUF ZELLULÄRER EBENE (QUELLE: SAUER 2010, S. 108)

Eine Grundlage für das Verständnis des Zellsterbens ist unter anderem der Ablauf des Zellzyklus (s. Abb. 4). Der Zellzyklus teilt sich in die G₁-Phase, S-Phase, G₂-Phase, Mitose und unter Umständen die G₀-Phase auf, wobei die M- und G₂-Phase am empfindlichsten auf die Strahlung reagieren und die späte S-Phase am unempfindlichsten gegenüber Strahlung ist (Hall 1994, S. 97, s. auch Kap. 1.2). Im Rahmen der G₁-Phase wächst die Zelle und bereitet sich auf die DNS-Synthese durch die Sammlung der einzelnen Bausteine vor. Am Ende der G₁-Phase werden auch die Intaktheit der Zelle und ausreichende Konzentration aller Faktoren für die Verdopplung überprüft (Wagner 1999, S. 116; Sauer 2010, S. 104). Anschließend wird das Erbgut der Zelle in der S-Phase verdoppelt. Daran schließt sich die G₂-Phase als weitere Wachstumsphase mit einer Kontrolle des Zellzustandes wie DNS-Verdopplung, Proteinsynthese und Spindelapparat (Sauer 2010, S. 105) vor der Mitose an. In der Mitose teilt sich die Zelle in 2 Tochterzellen, wodurch sämtliche Bestandteile aufgeteilt werden. Eine Spezialphase des Zellzyklus ist die G₀-Phase, in der sich die Zellen differenzieren. Die G₀-Phase ist hierbei

nicht starr, da auch aus dieser Phase wieder in den Zellzyklus bei entsprechenden äußeren Signalen zurückgekehrt werden kann (Wagner 1999, S. 116). Dabei beeinflusst die Dosis D in Form der absorbierten Energie E_{abs} zu der zugehörigen Masse m (s. Gl. I-1) als Größe der Strahlung die Menge des Zellsterbens.

$$D = \frac{E_{abs}}{m} \quad \text{Gl. I-1}$$

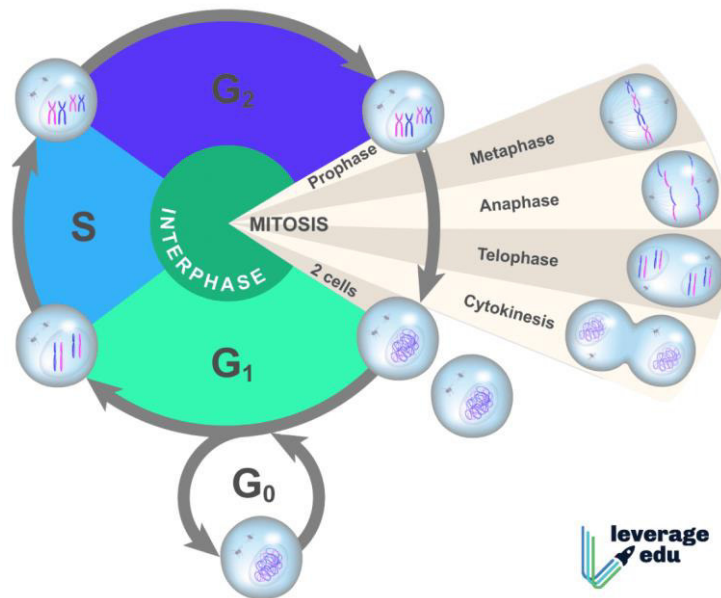


ABB. 4: ZELLZYKLUS (QUELLE: LEVERAGEEDU 2023)

Der reparable Schaden nimmt mit der Dosis zu (Benedict et al. 1997; Ling et al. 2010), womit sich das Verhältnis von irreparablen zu reparablen Schäden der Zelle mit zunehmender Dosis verschiebt (s. auch Kap. 1.3). Das Verhältnis von irreparablen Schäden zu den Gesamtschäden steigt so von etwa 16 % zu 50 % bei einer Dosiszunahme von 2 Gy zu 10 Gy (Ling et al. 2010).

In der normal fraktionierten Strahlentherapie werden tägliche Strahlendosen im Bereich von 1,5–2,5 Gy eingesetzt. Diese Dosis reicht aus, um vorrangig Einzelstrangbrüche mit einem möglichen Zelltod hervorzurufen (s. auch Kap. 1.3). Der Tumor wird gezielt geschädigt, wobei auch unerwünschte Nebenwirkungen wie Hautrötung, Haarausfall etc. auftreten. Da Tumorzellen meist schnell teilende Zellen sind, befinden sie sich oft in der Zellteilungsphase und haben dadurch meist ein höheres Ansprechen gegenüber gesundem Gewebe, was innerhalb der Nachsorge (s. Kap. 3.1.3) ersichtlich wird. Für gesunde Zellen, die meistens nicht den Zellteilungszyklus durchlaufen, können DNS-Reparaturmechanismen besser dem Schaden vorbeugen. Als Problem könnten sich sauerstoffarme, sogenannte hypoxische Zellen im Zentrum des Tumors darstellen, welche durch den geringeren Sauerstoffgehalt strahlenunempfindlicher sind (Krieger 2019, S. 451). In den letzten Jahrzehnten wurde daher vermehrt auch die

stereotaktische Strahlentherapie als hypofraktionierte Strahlentherapie zur Behandlung von Tumoren etabliert (s. auch Kap. 3.2), bei der eine höhere Dosis pro Fraktion und generell niedrigere physikalische Gesamtdosen als in der normal- oder hyperfraktionierten Strahlentherapie (Park et al. 2008; Fowler 2009, 2010) verabreicht werden. Durch die höhere Dosis entstehen bevorzugt Doppelstrangbrüche innerhalb der Zell-DNS, die schwerer zu reparieren sind, und somit können vor allem Tumorzellen noch mehr geschädigt werden. Eine DNS-Reparatur kann entweder durch Abbau der jeweiligen Stelle oder durch Entfernung des defekten Stückes und anschließende Neusynthese vollzogen werden. Auch bei den Proteinsynthesen kann es durch Hemmung der Syntheseprozesse wie auch durch Veränderung der DNS-Struktur zu fehlerhaften Molekülen kommen. „Jede verzögerte oder fehlerhafte Proteinsynthese hat wegen des funktionellen Charakters der Stoffklasse weitreichende Folgen auf den Stoffwechsel anderer Zellbestandteile.“ (Gensicke 1977, S. 42)

1.2 DOSISRATENEFFEKTE

Unter dem Begriff der Dosisrate ist die applizierte Dosis D pro Zeiteinheit t zu verstehen (s. Gl. I-2).

$$DR = \frac{D}{t} \qquad \text{Gl. I-2}$$

Die Photonenstrahlung wird anhand der Applikationsdauer in unterschiedliche Dosisraten eingeteilt. Diese sind niedrig (low dose rate, LDR), medium (medium dose rate, MDR) und hohe Dosisrate (high dose rate, HDR). Zwischen den unterschiedlichen Dosisraten-Bereichen gibt es keine scharfen Abgrenzungen untereinander (Dale 1996). Es können 2 verschiedene Dosis-Raten-Effekte auftreten. Zum einen der klassische Dosis-Raten-Effekt und zum anderen der inverse Dosis-Raten-Effekt (Hall 1994, S. 115 ff; Joiner und Kogel 2009, S. 146 f.) Beim klassischen Dosis-Raten-Effekt nimmt mit fallender Dosisrate das Zellsterben ab, was auf den einsetzenden Effekt der Reparatur sublethaler Schäden während der Bestrahlung zurückzuführen ist (Hall 1994, S. 115; Joiner und Kogel 2009, S. 143). Dagegen sterben beim inversen Dosis-Raten-Effekt mit sinkender Dosisrate mehr Zellen, wohingegen beim Dosis-Raten-Effekt mehr Zellen mit steigender Dosisrate absterben. Im Bereich von 1 Gy/min bis unterhalb von 1 cGy/min wurde ein klassischer Dosis-Raten-Effekt festgestellt, der in einen leichten inversen Effekt übergeht (Hall und Brenner 1991). Vilenchik und Knudsen (2006) ordneten den klassischen Dosis-Raten-Effekt dem Bereich 1-100 cSv/min zu, was mit einem Strahlungsgewichtungsfaktor für Photonenstrahlung von 1 und einer Dosisrate von 1-100 cGy/min entspricht.

Beim inversen Dosis-Raten-Effekt, der unterhalb von 1 cGy/min (Joiner und Kogel 2009, S. 147) bzw. weniger cGy/min (Hall und Brenner 1991) stattfindet, bleiben Zellen im Zellzyklus

und werden nicht wie bei hoher Dosis gelähmt (Hall 1994, S. 117 ff.). Dieser Effekt wurde in Experimenten gefunden (Vilenchik und Knudson 2000). Damit wird für das Gewebe die Verteilung der Zellen über die einzelnen Phasen des Zellzyklus neu reguliert. Ergebnis ist ein erneuter Durchlauf des Zellzyklus der Zellen und damit auch empfindlichere Phasen wie die G₂-Phase, in der die Zellen durch die Bestrahlung akkumuliert werden (Hall und Brenner 1991). Matsuya et al. (2018) berichteten dabei von einem steigenden Anteil an Zellen in der S-Phase des Zellzyklus nach einer Bestrahlung über 6 h mit 3 Gy/h (5 cGy/min), einer Ansammlung von Zellen der S- bzw. G₂/M-Phase nach 10-stündiger Bestrahlung mit 6 Gy/h (10 cGy/min) und somit einer Verzögerung der DNS-Synthese. Eine weitere Grundlage ist das Erfassen von DNS-Schäden durch die Reparaturmechanismen. So kann bei niedrigen Dosisraten die Anzahl der ausgelösten DNS-Schäden durch Bestrahlung im Rauschen der restlichen Schäden untergehen und zu keiner Aktivierung der Reparaturmechanismen führen (Vilenchik und Knudson 2000). Die Bestrahlung während dieser Phasen führt vermehrt zum Absterben der Zellen. Der Dosisrateneffekt variiert auch zwischen verschiedenen Zellen bzw. Geweben (Dale 1996). Vilenchik und Knudsen (2006) sind auf klassische und inverse Dosisrateneffekte für verschiedene Gewebe gestoßen. Diese können aufgrund verschiedener Messreihen auch an menschlichen Zellen einen parabolischen Zusammenhang zwischen dem Logarithmus der Dosisrate und dem hervorgerufenen Effekt wie dem relativen Risiko der Leukämiersterblichkeit als Prozent pro 10 cSv nachweisen. Demnach geht der inverse Dosisrateneffekt in den klassischen Dosisrateneffekt über. Dies wurde auch bei In-vitro-Versuchen mit menschlichen Zelllinien in der Arbeit von Hall und Brenner (1991) angesprochen. Grundlage dafür ist der Übergang zwischen den Mechanismen der Hemmung der Zellteilung der Zellen bis hin zur Beeinflussung der Zellen während des Zellzyklus.

1.3 LINEAR-QUADRATISCHES MODELL

Ein grundlegendes Modell zur Vorhersage der Gewebereaktion auf die Strahlendosis ist das linear-quadratische Modell (s. Abb. 5), welches sich mittels der zellspezifischen Radioempfindlichkeiten α für Doppelstrangbrüche aus einer einzigen Ionisation und damit irreparablen Schäden und β für Einzelstrangbrüche in Form von 2 ionisierende Interaktionen und damit reparablen Schäden (Dale 1996; Nahum 2015), der Fraktionsdosis d und dem Anteil der überlebten Zellen p_{cell} zum Zeitpunkt t (Gl. I-3) aus dem Ausgangsanteil p_0 berechnet.

$$p_{cell}(t) = p_0 \cdot (\alpha d + \beta d^2) \quad \text{Gl. I-3}$$

Mit steigender Dosis sterben mehr Zellen ab. Die Schulterbreite in den Kurven (s. Abb. 5) gibt die Wirksamkeit der Zellreparatur wieder (Grunert 2019, S. 55). In der Fachliteratur wird das Verhältnis der Radioempfindlichkeit als Empfindlichkeitskoeffizient α/β angegeben (s. auch

Tab. 1). Allgemein gilt, dass früh reagierende Gewebe wie auch Tumorgewebe einen α/β -Wert von 10 Gy überschreiten und spät reagierende Gewebe einen α/β -Wert von 3 Gy eher unterschreiten (Ling et al. 2010). Die Wirksamkeit der DNS-Reparatur und des damit verbundenen Zellsterbens wird durch den Abfall der Kurven vermittelt. Bei zunehmender Dosis nimmt der quadratische Term der Gleichung (s. Gl. I-3) einen immer größer werdenden Anteil ein. Dadurch häufen sich die Schadensereignisse, was mehr Doppelstrangbrüche auslöst zw. Reparaturenzyme deaktiviert (Krieger 2019, S. 440 f.).

TAB. 1: RELEVANTE α/β -WERTE FÜR DIE NACHFOLGENDEN UNTERSUCHUNGEN

	α/β
Prostatakarzinom	0,9-2,2 (Fowler 2005; Miralbell et al. 2012; Dasu und Toma-Dasu 2012)
Tumore	10 (Sterzing et al. 2014; Nahum 2015; Klement et al. 2017; Unkelbach et al. 2017)
Gesundes Gewebe	3-4 (Fowler 2005; Sterzing et al. 2014; Nahum 2015; Unkelbach et al. 2017)

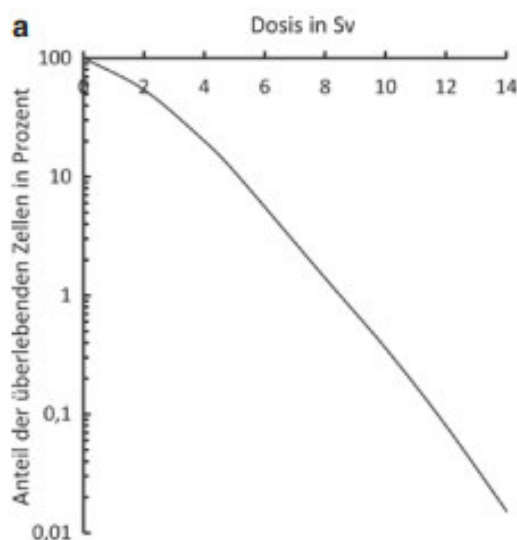


ABB. 5: DARSTELLUNG DES LINEAR-QUADRATISCHEN MODELLS (QUELLE: GRUNERT 2019, S. 56)

Mit steigendem α/β -Verhältnis verstärkt sich der Dosis-Raten-Effekt, was sich mit zunehmender Strahlendosis verschärft (Hall und Brenner 1991; Ling et al. 2010). Bei geringen Dosisraten, wie in s. Abb. 6b im Vergleich zu s. Abb. 6a, ist eine Abflachung der Schulter vom linear-quadratischen Modell ersichtlic (Steel et al. 1987; Hall und Brenner 1991; Hall 1994, S. 171; Dale 1996), die auf die unterschiedlich schnellen Reparaturmechanismen (s. Abb. 7) von sublethalen Schäden der Zelle aufgrund der geringeren Dosisrate zurückzuführen sind. Grundlegender Gedanke ist die einsetzende Reparatur mit dem ersten Wechselwirkungsereignis. Unter die Reparaturmechanismen fallen die Repopulation durch die Zellteilung, die Reoxygenierung, Neuverteilung (reassortment in Abb. 7) auf den Zellzyklus und die Erholung durch Reparatur von Zellschäden (Joiner und Kogel 2009, S. 143). Die Schädigung kann sowohl die DNS als auch andere Zellkomponenten wie die Membran betreffen. Die Abflachung der Kurven könnte zur Schonung des Gewebes nützlich sein. Bei einer Reduktion der Dosisrate von

HDR auf LDR greift der Effekt der Schonung durch die Abflachung bei Betrachtung von Tumorgewebe mit steiler Kurve und damit kleinem α/β gegenüber spät reagierendes Gewebe mit einer flachen Schulter und somit großem α/β gut, weil das spät reagierende Gewebe im Verhältnis zum Tumorgewebe weniger Schaden erleidet (Dale 1996).

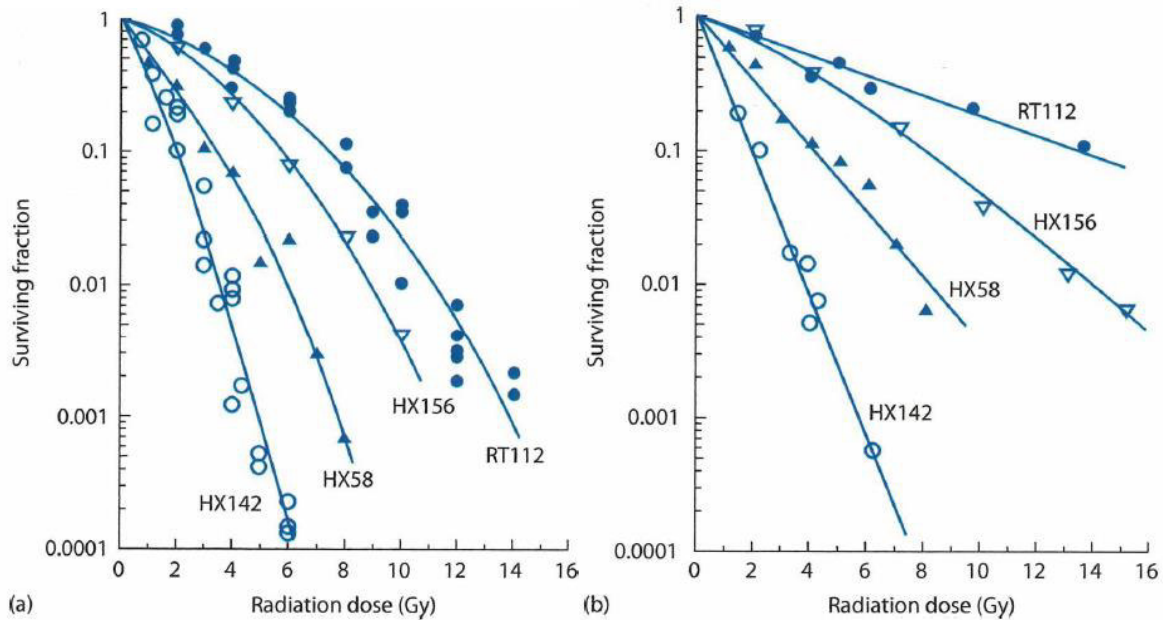


ABB. 6: ZELL-ÜBERLEBEN-KURVE FÜR 4 MENSCHLICHE TUMORZELLINIEN MIT (A) HOHER DOSIS RATE MIT EINER DOSIS-RATE VON 150 cGy/MIN UND (B) GERINGER DOSISRATE MIT EINER DOSISRATE VON 1,6 cGy/MIN (QUELLE: JOINER UND KOGEL 2009, S. 144)

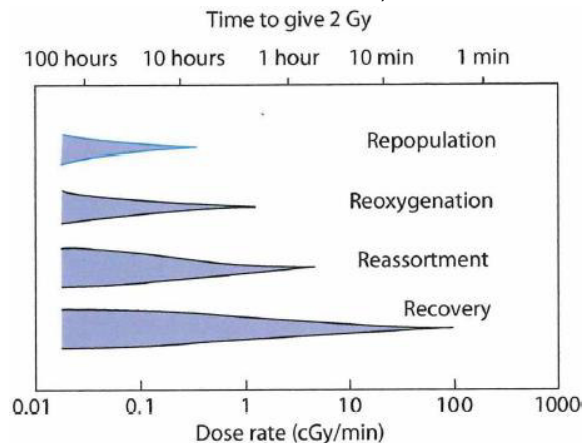


ABB. 7: REPARATURMECHANISMEN DER ZELLEN UND IHR GREIFEN BEI DER ERHOLUNG NACH EINER BESTRAHLUNG (QUELLE: JOINER UND KOGEL 2009, S. 144)

Bei der Zellreparatur findet eine Halbwertszeit ihre Anwendung. Teils reicht eine exponentielle Komponente dabei nicht aus, weswegen das Modell für beispielsweise spät reagierende Normalgewebe um eine zweite Komponente erweitert wird (Ling et al. 2010). Die Komponenten teilen sich dabei auf eine schnelle und eine langsame Komponente auf (Ling et al. 2010). Dies findet auch im linear-quadratischen Modell bei niedrigen Dosisraten wie im LDR-Bereich seine Anwendung in Form eines zusätzlichen Faktors g (s. Gl. I-4) bezogen auf den Effekt E der Strahlung (Joiner und Kogel 2009, S. 146). In den zusätzlichen Faktor g (s. Gl. I-5) gehen die

Behandlungszeit t wie auch ein Schwächungsfaktor μ (s. Gl. I-6) ein (Joiner und Kogel 2009, S. 146). Der Schwächungsfaktor setzt sich zusammen aus dem natürlichen Logarithmus von 2 und der Halbwertszeit $T_{1/2}$ der Reparatur. Typischerweise bewegen sich die Halbwertszeiten im Bereich von 0,5-3 h (Dale 1996). Dabei beeinflusst die Reparatur das Ansprechen bis zu einer Dosisrate von 5 cGy/min (Steel et al. 1987).

$$E = \alpha \cdot D + \beta \cdot D^2 \cdot g \quad \text{Gl. I-4}$$

$$g = \frac{2 \cdot (\mu \cdot t - 1 + e^{-\mu \cdot t})}{(\mu \cdot t)^2} \quad \text{Gl. I-5}$$

$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \quad \text{Gl. I-6}$$

Über die Anwendung des linear-quadratischen Modells auf die hohen Dosen der stereotaktischen Strahlenbehandlung gehen die Meinungen auseinander. Die Meinungen reichen von Über- und Unterbestimmung bis zum Zutreffen des Modells auf die hohen Dosen (Nahum 2015). Das linear-quadratische Modell lässt sich allerdings nicht aufgrund der Unterbestimmung der Überlebensfraktion (Andisheh et al. 2013) auf die hohen Dosen bei einer stereotaktischen Bestrahlung anwenden. Dies kann mit dem fehlenden Faktor wie heterogene Mikroumgebung im Gewebe wie Hypoxie oder Unterpopulation der Tumorzellen verbunden werden, wobei die Auswirkungen der Hypoxie und damit der Reoxygenierung zwischen Einzel- und fraktionierter Bestrahlung unterschiedlich sind (Kirkpatrick et al. 2009). Abweichungen werden im Bereich hoher Dosen (> 5 Gy, Joiner und Kogel 2009, S. 133) anhand neuerer Modelle wie beispielsweise des linear-quadratisch-kubischen bzw. des linear-quadratische-linearen Modells korrigiert. Aktuell konnte jedoch noch kein Modell gefunden werden, das zuverlässig die Strahlenwirkung der stereotaktischen Strahlentherapie wiedergibt (Andisheh et al. 2013).

1.4 BIOLOGISCHE EFFEKTIVE DOSIS (BED)

Die bisherige Literatur berichtet zum Vergleich verschiedener Fraktionierungsschemata wie der normal- und hypofraktionierten Strahlentherapie vorrangig von der biologisch effektiven Dosis (kurz: *BED*) oder von abgeleiteten Größen wie der äquivalenten Dosis. Die *BED* beruht auf dem linear-quadratischen Modell. Bei einer gleichen *BED* stimmt die logarithmische Zellabtötung der strahlentherapeutischen Behandlung überein (Fowler 2010). Sie wird wie folgt berechnet (Joiner und Kogel 2009, S. 108):

$$BED = \frac{E}{\alpha} = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad \text{Gl. I-7}$$

Wobei D die Gesamtdosis, d die Fraktionsdosis und α/β ein Empfindlichkeitskoeffizient zur Empfindlichkeit des Gewebes (s. Tab. 1, vgl. Gl. I-3) sind. In der Literatur wird die $BED_{\alpha/\beta}$ immer für einen bestimmten α/β -Wert angegeben, da für verschiedene α/β -Werte die BED nicht vergleichbar ist (Joiner und Kogel 2009, S. 330). Unter Berücksichtigung der unvollständigen Reparatur ändert sich die Gleichung um den Faktor der einsetzenden Reparatur entsprechend Gl. I-8, der mittels der Bestrahlungszeit t und dem Schwächungsfaktor μ entsprechend Gl. I-9 berechnet wird (Joiner und Kogel 2009, S. 146). Der Schwächungsfaktor wird durch die Halbwertszeit der Erholung $T_{1/2}$ nach Gl. I-10 (Joiner und Kogel 2009, S. 146) bestimmt.

$$BED = \frac{E}{\alpha} = D \left(1 + \frac{d \cdot g}{\alpha/\beta} \right) \quad \text{Gl. I-8}$$

$$g = \frac{2[\mu t - 1 + e^{-\mu t}]}{(\mu t)^2} \quad \text{Gl. I-9}$$

$$g = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \quad \text{Gl. I-10}$$

Die Änderung der BED bei einer fünffachen Behandlungszeit von 2 min auf 10 min und einer konventionellen Normalfraktionierung mit einer Einzeldosis von 2 Gy ist relativ gering (Ling et al. 2010). Sie beträgt etwa 0,5 % für das Tumorgewebe und etwa 1,9 % für spät reagierende Gewebe (Ling et al. 2010). Im Vergleich dazu ändert sich die BED bei der Gabe von 10 Gy und gleicher Behandlungszeit um 1,5 % für das Tumorgewebe und etwa 3,9 % für spät reagierende Gewebe (Ling et al. 2010). Dieser Effekt geht in der konventionellen Radiotherapie mit der Gabe von vielen Fraktionen neben anderen Einflussfaktoren wie Reparaturmechanismen und Abgabegenauigkeit unter (Ling et al. 2010). Der Verlust der BED beginnt bei Verlängerung der Behandlungszeit um einige Minuten, wo die Auswirkungen noch relativ gering sind (Fowler et al. 2004), und ist in Abb. 8 aus der Arbeit von Fowler et al. (2004) dargestellt. Das spät reagierende Normalgewebe (s. Abb. 8) wird einen größeren Verlust haben als ein schnell reagierendes Gewebe (s. Abb. 9) mit einem höheren α/β -Wert unter Annahme der gleichen Reparaturschnelligkeit. Bei Ling et al. (1984) erhöhte sich durch die Senkung der Dosisrate von 10 Gy/min auf 1 Gy/min der Anteil überlebender Zellen um 10-15 %, was mit der zunehmenden Reparatur der sublethalen Schäden einhergeht (Hall 1972; Ling et al. 1984). Die Reparatur wird dabei nicht von der akuten Hypoxie der Zellen beeinflusst (Ling et al. 1984). Gerade die Arbeit von Benedict et al. (1997) beschäftigte sich mit Dosen im Bereich der stereotaktischen Strahlenbehandlung von 6 Gy bis 18 Gy, wo eine Dosiskorrektur von 2 cGy bis 3 cGy pro länger bestrahlte Minute als Dosiskorrektur herauskam. Kuperman (2018) fand einen Einfluss der Fraktionierung als auch der Reparaturmöglichkeiten des Normalgewebes von

subletaler Schäden neben dem α/β -Verhältnis auf die BED. Damit gehen sowohl die Geschwindigkeit der Reparatur als auch die Strahlenempfindlichkeit des Gewebes gegenüber dem Tumor in die BED als Einflussgröße ein. Jones und Hopewell (2018) stellen eine Formel für die Zusammenhänge zwischen der Behandlungszeit und der BED auf, welche auch auf andere Techniken als das Gamma Knife® (Elekta) angewendet werden kann. Im Gegensatz zum Gamma Knife findet beim CyberKnife (Accuray, Sunnyvale, USA) eine Step-and-Shoot-Bestrahlung statt.

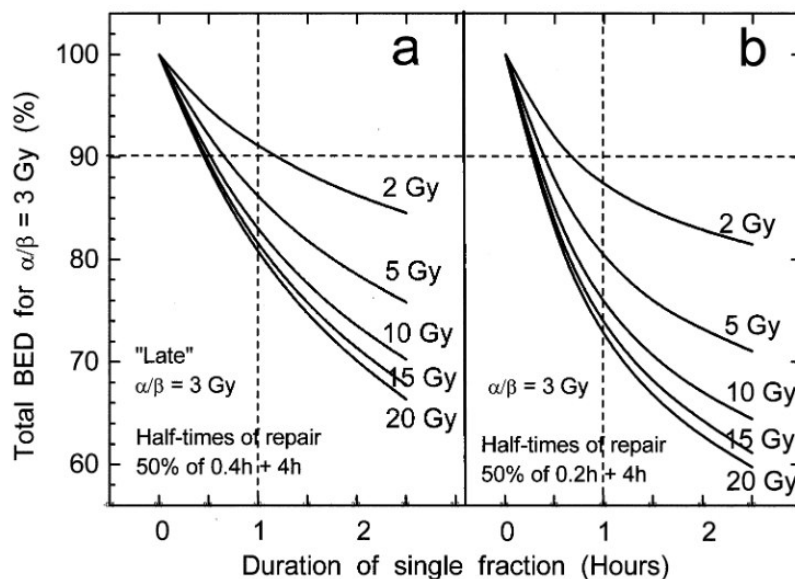


ABB. 8: VERLUST DER BED EINES SPÄT REAGIERENDEN GEWEBES MIT α/β VON 3 Gy BEI VERSCHIEDENEN FRAKTIONSDOSEN VON 2 Gy BIS 20 Gy BEI BETRACHTUNG ÜBER EIN BI-EXPONENTIELLEN 50:50 HALBWERTSZEIT-MODELL MIT (A) 0,4h+4,0h UND (B) 0,2 h + 4,0 h (QUELLE: FOWLER ET AL. 2004, S. 243)

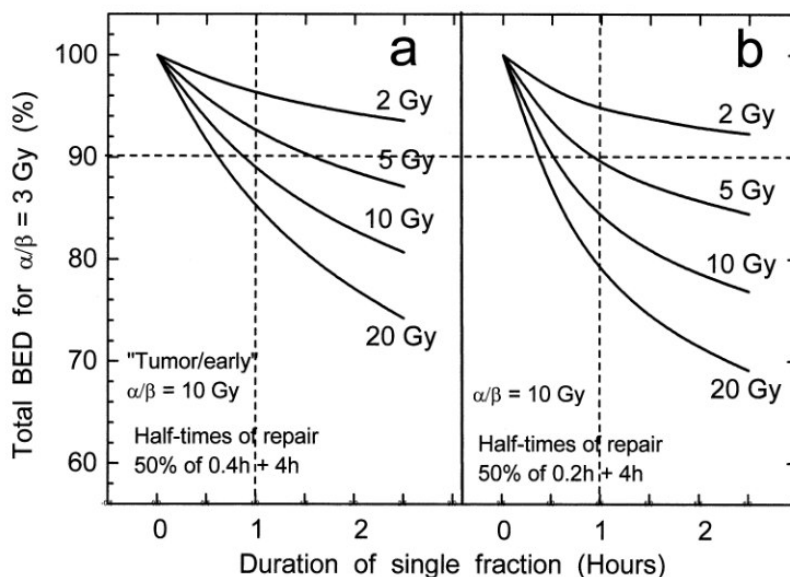


ABB. 9: VERLUST DER BED EINES FRÜH REAGIERENDEN GEWEBES MIT α/β VON 10 Gy BEI VERSCHIEDENEN FRAKTIONSDOSEN VON 2 Gy BIS 20 Gy BEI BETRACHTUNG ÜBER EIN BI-EXPONENTIELLEN 50:50 HALBWERTSZEIT-MODELL MIT (A) 0,4h+4,0h UND (B) 0,2 h + 4,0 h (QUELLE: FOWLER ET AL. 2004, S. 245)

1.5 IN VITRO UND IN VIVO ERGEBNISSE

Während die DNS-Reparatur für Normalgewebe bei Verlängerung der Dosisabgabe gut beschrieben ist (Fowler et al. 2004; Fowler 2010), zeigen in vitro Studien von Tumorzelllinien keine (Gagnon et al. 2005) oder von der Technik abhängige Effekte wie abnehmende Überlebensrate (Canazza et al. 2011). Unter Technik abhängigen Effekten konnte durch Canazza et al. (2011) ein Unterschied zwischen einer Bestrahlung mit CyberKnife und konventionellen Linearbeschleunigern festgestellt werden, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dosisraten 2 Gy/min und 6 Gy/min für den Linearbeschleuniger beobachtet wurden. Andererseits zeigen BED-Simulationen einen negativen Einfluss auf Reparaturmechanismen der Tumorzellen bei längerer Bestrahlung (Kuperman 2018; Jones und Hopewell 2018).

Bei der Zelllinie CT26 eines Kolonkarzinoms unterschieden sich bei Laurant et al. (2020) die Genexpression für 2 Gy, 5 Gy, 8 Gy und 12 Gy mit einer Dosisrate von 4 Gy/min, 12 Gy/min und 24 Gy/min nicht untereinander. Die fehlende Dosisratenabhängigkeit bestätigte sich auch bei einem In-vivo-Experiment bei Mäusen mit 16,5 Gy und einer Dosisrate von 24 Gy/min und 4 Gy, wobei weniger Tumorwachstum im Vergleich zur unbestrahlten Gruppe festgestellt wurde (Laurent et al. 2020). Insgesamt konnte somit geschlossen werden, dass bei unterschiedlichen Dosisraten kein Unterschied im Immunansprechen und damit auch der Kontrollpunkte des Immunansprechens stattfindet (Laurent et al. 2020).

Bei einem Versuch mit den Zelllinien MCF-7 (Brustkrebs) und Zelllinie 9L (Gliosarcom) konnte beim Vergleich der Dosisraten von 5 Gy/min und 50 cGy/min für MCF-7 ein inverser Dosisrateneffekt und für 9L kein Dosisrateneffekt festgestellt werden (Oktaria et al. 2017), womit Dosisrateneffekte auch von den betroffenen Zellen beeinflusst werden. Bei beiden Dosisraten wurden ähnliche Zellverteilungen im Zellzyklus festgestellt (vgl. Kap. 1.2). Schlussfolgernd sollte auch das radiobiologische Ansprechen neben der physikalischen Dosis als Faktor beachtet werden (Oktaria et al. 2017).

Kacem et al. (2020) stellten einen inversen Dosisrateneffekt mit Endothelzellen in vitro und in vivo am Epithel von Mäusen fest. Dabei sanken die Überlebensfraktion und die Zellgröße mit ansteigender Dosis, was sich auch zwischen den verwendeten Dosisraten von 0,63 Gy/min und 2,5 Gy/min unterschied (Kacem et al. 2020). Dies setzte sich bei 0,63 Gy/min mit einer höheren Funktionsfähigkeit und niedrigem Schaden am Epithelium fort (Kacem et al. 2020). Für die höhere Dosisrate von 2,5 Gy/min traten mehr gealterte Zellen auf, die metabolisch am Stoffwechsel ohne weitere Zellteilung teilnehmen. Zwischen den Dosisraten konnten auch genetische Unterschiede bei den Kulturen beider Dosisraten nachgewiesen werden (Kacem et al. 2020). Bei einem Tierversuch mit Mäusen trat der statistisch signifikante Gewichtsverlust

bei der höheren Dosisrate als Indikator für die Schwere des strahleninduzierten Schadens auf (Kacem et al. 2020).

Für gesunde Zellen wurde berichtet, dass die Zellreparaturprozesse bei längerer Dosisapplikation schon innerhalb der Behandlung einsetzen können (Fowler 2005). Smith et al. (2019) stießen auf einen Dosisrateneffekt in Form einer Abhängigkeit von der Dosisrate des Gamma Knifes für die Freiheit vom progressiven Hörverlust und für die Dysfunktion des Gesichtsnervs. Dafür wurde eine retrospektive Analyse von 419 Pläne des vestibulären Schwannoms mit Einteilung der Dosisrate in 2 Gruppen über den Median durchgeführt, der bei 2,675 Gy/min seitens des Gamma Knifes lag. Bei diesem Vergleich lag kein Effekt der Dosisrate für die Tumorkontrolle vor. Zum anderen verlängerte sich das Überleben von Glioblastomzellen bei intermittierender Bestrahlung im Vergleich zur kontinuierlichen Bestrahlung (Gagnon et al. 2005). Außerdem zeigten Dasu und Toma-Dasu (2015) in ihrer Arbeit über Prostatakarzinome, dass der Einfluss einer intrafraktionellen Reparatur für kürzere Behandlungen (< 20 min) geringer als bei längeren Behandlungen ist. Die Datengrundlage ist jedoch aufgrund der Nachsorge und durch die Menge an Einflussfaktoren ungenau. Bei der Behandlung von Normalgewebe mittels einer Bestrahlung manifestierten sich regionale Dosisleistungseffekte klinisch durch eintretende Reparaturmaßnahmen (Fowler et al. 2004; Fowler 2010). Dies wird unter anderem bereits in der Arbeit von Blanck et al. (2016a) zum Zwecke der Optimierung im Falle von Vorhofflimmern angewendet.

1.6 HINBLICK AUF DIE ARBEIT

Unabhängig von den bisher dargelegten Studien besteht ein deutlicher Mangel an klinischen Daten für In-vivo-Tumore beim Menschen, welche im Rahmen dieser Arbeit durch die Untersuchung des Phänomens der Orts-Dosis-Rate (ODR) bei Hirn- und Lebermetastasen sowie beim Prostatakarzinome bei Behandlungen mit dem CyberKnife untersucht wird. Die Gemeinsamkeit der Veröffentlichungen ist die Betrachtung der externen Dosisrate des verwendeten Gerätes wie Linearbeschleuniger oder Gamma Knife. Gerade bei den neuen Linearbeschleunigern kann jedoch über die modulierte Bestrahlung des Volumens die Dosis unterschiedlich schnell appliziert werden. So führten bei Behandlungen multipler Hirnmetastasen Ma et al. (2014) eine Applikationszeit von 6 min bis 9 min für den Linearbeschleuniger und 50-150 min für das Gamma Knife und Han et al. (2019a) mediane Behandlungszeiten 64 min für das Gamma Knife, 31 min für das CyberKnife und 4 min für den Linearbeschleuniger an. Einzelne Zellen können innerhalb der gesamten Behandlungszeit ihre Dosis appliziert bekommen, wohingegen andere Zellen relativ schnell, innerhalb von wenigen Minuten, die gesamte Dosis verabreicht bekommen. Daher wird innerhalb dieser Arbeit die ODR für Patientenbehandlungen mit ihren Auswirkungen auf das klinische Ansprechen betrachtet, womit der Aufforderung

aus Fowler et al. (2004) nachgekommen wird. Die ODR bezieht sich auf das Volumen vom Tumor und Risikoorgane und stellt nicht die Dosisrate des einstrahlenden Gerätes CyberKnife dar. Somit wird auch Unterschieden innerhalb des Volumens Rechnung getragen und nicht davon ausgegangen, dass die Verteilung der ODR im Gesamtvolumen homogen ist. Gerade beim CyberKnife (s. auch Kap. 3.3) kann die ODR durch die schrittweise Applikation durch das einzelne Abstrahlen aller Felder durchaus innerhalb eines Volumens schwanken. Daher eignet es sich für erste Untersuchungen zur ODR.

II. FRAGESTELLUNG

Gegenstand der Arbeit ist die Berechnung der ODR während stereotaktischen Strahlenbehandlungen am CyberKnife bei multiplen und komplexen Tumoren. Als Tumore wurden

- Hirnmetastasen
- Lebermetastasen
- Prostatakarzinom

ausgewählt, deren stereotaktische Strahlenkonzepte und Indikationen etabliert sind. Aufgrund der Datenlage stellen sich die Fragen, ob die ODR

1. durch unterschiedliche Planverschreibungen (Dosis, Isodosis) variiert
2. von Eigenschaften der Metastasen (Volumen, Anzahl) und des Planes beeinflusst wird
3. von Behandlungsparametern des CyberKnifes (Bestrahlungszeit und damit zusammenhängende Parameter, Anzahl der behandelten Läsionen, Einstrahlrichtung, Feldanzahl, Monitoreinheiten (MU, engl. Monitor Units)) abhängt.
4. Einfluss auf das klinische Ansprechen (s. Kap. 4.2.3) nehmen kann
5. die onkologische Toxizität in Form des Grades einer Nebenwirkung beeinflusst.
6. einen Einfluss auf die Gewebsreaktion in der posttherapeutischen Bildgebung hat.

Abhängig von den Ergebnissen wird diskutiert, ob eine Optimierung ratsam ist und wie diese aussehen könnte.

III. GRUNDLAGEN

Innerhalb dieses Kapitels wird erläutert, was für das Verständnis der Durchführung (s. Kap. IV) sowie der Ergebnisse (s. Kap. V) der Untersuchungen wichtig ist. Alles in Zusammenhang mit den Untersuchungen wird ab Kap. IV behandelt.

3.1 STRAHLENTHERAPIE

Die Strahlentherapie ist ein medizinischer Bereich zur Behandlung von Tumoren. Sie umfasst hierbei verschiedene Möglichkeiten wie die externe Behandlung durch Linearbeschleuniger, Brachytherapie mit niedriger Dosisleistung durch implantierte Seeds und im Hochdosisleistungsbereich mit dem Afterloading-Gerät. Im Nachfolgenden wird sowohl auf die allgemeinen Abläufe als auch auf die Besonderheiten bezüglich der externen Radiotherapie eingegangen.

3.1.1 ABLAUF EINER STRAHLENTHERAPIE

Bei der Strahlentherapie werden mehrere Schritte (s. Abb. 10) durchlaufen. Im Vorfeld muss entsprechend dem Strahlenschutzgesetz die Indikation der Behandlung abgeklärt werden, welche im Rahmen der Anamnese und Diagnostik erfolgt. Aufgrund dessen können Ärzte die Indikation für die Behandlung stellen und die Patienten über die Möglichkeiten mit ihren Vor- und Nachteilen aufklären. Entscheidet sich ein Patient für die Strahlentherapie, wird zur Planungsgrundlage die notwendige Bildgebung durchgeführt. Dies können Computertomografie (CT), Magnetresonanzbildgebung (MRT) sowie nuklearmedizinische Bildgebung in Form von Positron-Emission-Tomografie (PET)-Aufnahmen sein. Alle Strukturen wie Zielvolumen und Risikoorgane werden auf die Schnittbilder der Bildgebung (s. auch Kap. 3.1.2) eingezeichnet. Für die Planung werden Kriterien entsprechend der Empfindlichkeit des das Zielgebiet umgebenden Gebiets festgelegt, welche aus einem Dosis-Volumen-Histogramm als Darstellung der geplanten Dosis bezüglich des bestrahlten Volumens damit ablesbar sind. Hierbei werden Veröffentlichungen wie Grimm et al. (2011) und auch Jiang et al. (2017) und auch aktuelle Ergebnisse aus der Literatur (Shirato et al. 2004; Dawood et al. 2009; Martin und Gaya 2010; Wiggenraad et al. 2011; Freeman und King 2011; Malinowski et al. 2012; Liu et al. 2013, 2019; Alongi et al. 2013; Sterzing et al. 2014; Katz und Kang 2014; Treuer et al. 2015; Winter et al. 2015; Blanck et al. 2016b; Rucinska et al. 2016; Lee et al. 2016; Andratschke et al. 2016, 2018; Chan et al. 2017; Hellerbach et al. 2017; Jiang et al. 2017; Stera et al. 2018; Balermipas et al. 2018; Moustakis et al. 2018; Meier et al. 2018; Brand et al. 2019; Yamada et al. 2020; Vuolukka et al. 2020) zu Hilfe genommen. Ein wichtiger Wert ist auch die maximale Dosis D_{\max} des betrachteten Plans, die ein Pixel abbekommt. Neben der maximalen Dosis für ein Volumen werden oft Dosen für ein bestimmtes Volumen in Form von D_V angegeben, die sowohl als Volumenanteil in % wie 98 % als auch in absoluten Volumen wie 1 cm^3 wiedergegeben

werden. Für die Pläne dieser Untersuchungen konnten im Vorfeld die Kollimatoren ausgesucht werden. Im Anschluss wurde dann die Optimierung unter Nutzung der Zielvolumen (s. auch Kap. 3.1.2) sowie Schalen mit einem bestimmten Abstand zu den Zielvolumen zur Optimierung der Gradienten benutzt. Daneben wurden in der Planung auch die Risikoorgane zusätzlich geschont, sodass zu diesen ein steilerer Dosisgradient vorlag. Mit allen Volumina und entsprechenden Kriterien können Bestrahlungspläne erstellt werden. In Absprache zwischen den Medizinphysikern und Ärzten werden die Pläne besprochen und der für den jeweiligen Patienten beste Plan ausgewählt. Vor der Patientenbestrahlung wird die Lagerung des Patienten analog des CTs am Bestrahlungsgerät durch geeignete Bildgebung kontrolliert und bei Bedarf korrigiert. Nach Abschluss aller Fraktionen einer Bestrahlung wird entsprechend der gültigen Leitlinien die Nachsorge der Patienten durchgeführt, wobei neben der aufgetretenen Nebenwirkung mit entsprechendem Grad wie nach CTCAE Version 5.0 (US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute 2017) auch das Ansprechen des Tumors mittels Bildgebung kontrolliert wird. Die Güte des Planes kann unter anderem mittels des Konformitätsindex beurteilt werden. Der Konformitätsindex ist das mit der verschriebenen Dosis bestrahlte Volumen V_{VID} durch das gewählte Zielvolumen ZV wie PTV (s. Gl. III-1).

$$KI = \frac{V_{VID}}{ZV} \quad \text{Gl. III-1}$$

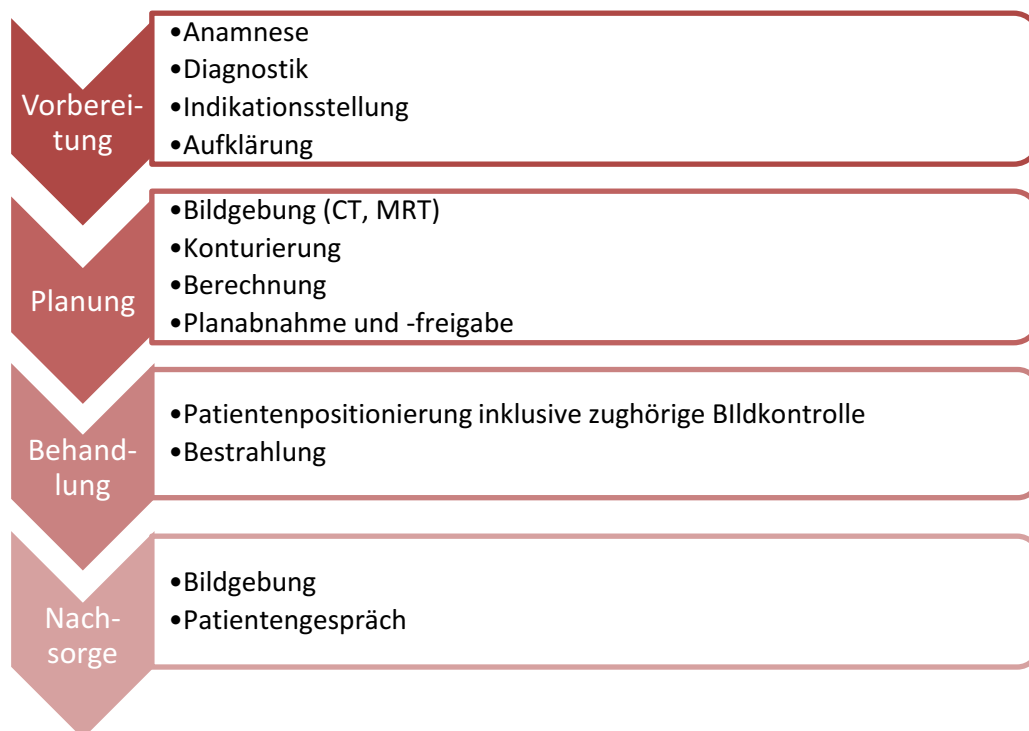


ABB. 10: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER STEREOTAKTISCHEN BEHANDLUNG

3.1.2 KONTURIERUNG

Konturierung ist das Einzeichnen der Bereiche der Läsionen/Tumoren und der Risikoorgane auf die zur Planung durchgeführte Bildgebung (MRT, CT, PET). Bei mehreren Bildgebungen wie MRT und CT werden diese übereinander geschoben, bis eine Übereinstimmung der Bildgebung vorliegt. Im Bereich des Kopfes ist beispielsweise der Schädel gut zum Matchen geeignet. Anschließend können auf beiden Bildgebungen die gewünschten Strukturen des Körperbereiches markiert werden. Das Gross Target Volume (GTV) umfasst das in der Bildgebung sichtbare Tumorgewebe. Um den im Bild sichtbaren Anteil des Tumors befindet sich ein Bereich mit noch nicht sichtbaren Tumorzellen. Deswegen wird das GTV um den subklinischen Bereich zum klinischen Zielvolumen (CTV, engl. Clinical Target Volume) erweitert. Bei bewegten Zielen während der Behandlung wird das CTV in den entsprechenden Atemphasen betrachtet, was dann durch das Internal Target Volume (ITV) zusammengefasst wird. Das ITV spielt im Bereich des CyberKnifes durch Korrektur bzw. Verfolgung der Atembewegung keine Rolle (s. Kap. 3.3 Synchrony). Letztendlich werden alle weiteren Unsicherheiten aus dem gesamten Behandlungsablauf in Form eines Behandlungsunsicherheitssaum (s. Abb. 11 set-up margin) zum Planungszielvolumen (PTV, engl. Planning target volume) mit einbezogen.

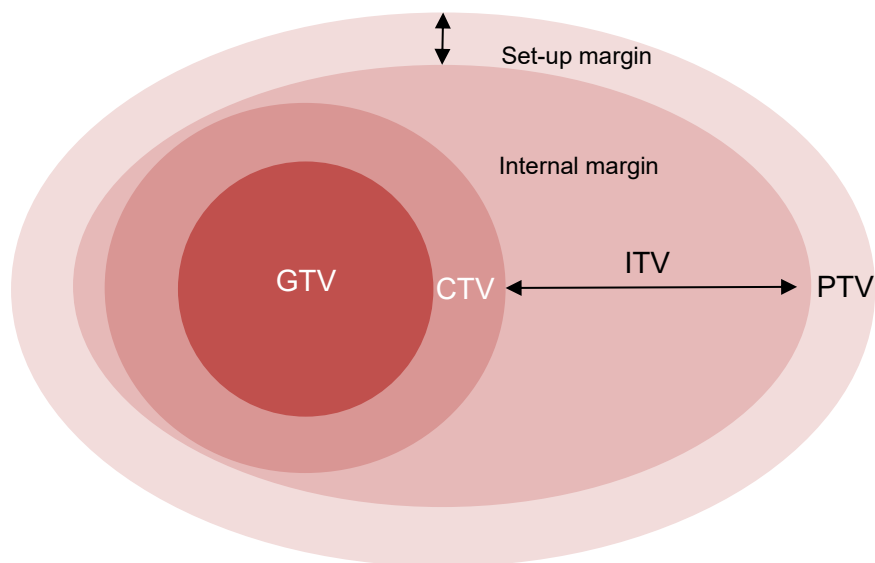


ABB. 11: ZIELVOLUMEN NACH ICRU 50 (JONES 1994) UND ICRU 62 (LANDBERG ET AL. 1999)

3.1.3 NACHSORGE

Im Rahmen der Nachsorge wird das Anschlagen der Behandlung kontrolliert. Dies geschieht zum einen im Arztgespräch zur Erfassung der Nebenwirkungen und des Allgemeinzustandes des Patienten und zum anderen mittels erneuter Bildgebung zur Kontrolle des Tumorwachstums bzw. der Tumorschrumpfung. Zur Anwendung kommen hier die Bewertungskriterien für

solide Tumore (engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST, Eisenhauer et al. 2009). Die Einteilung nach RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al. 2009) geschieht in

- Komplettes Ansprechen (KA)
- Teilweises Ansprechen (TA)
- Stabiler Tumor (ST)
- Progrediente (P) Tumor

Mit dem Ansprechen des Tumors auf die Behandlung schrumpft dieser in der Größe. Bei KA ist das Verschwinden aller Läsionen, welches als ein Verkleinern eines jeden Lymphknoten auf weniger als 10 mm definiert wird, und bei TA ist eine Verkleinerung um 30 % des Gesamtdurchmessers der Läsion gemeint (Eisenhauer et al. 2009). Dagegen fällt unter P die Zunahme um mehr als 20 % des kleinsten Durchmessers um zumindest 5 mm oder die Neuentstehung von mindestens einer Läsion (Eisenhauer et al. 2009). Die ST ist damit alles, was nicht unter KA, TA und P fällt (Eisenhauer et al. 2009).

3.2 STEREOTAKTISCHE STRAHLENTHERAPIE

Stereotaktische Strahlentherapie ist eine hochpräzise, sehr genaue, externe Bestrahlung eines klar definierten Volumens (s. Abb. 11) mit hoher biologischer Dosis in wenigen Fraktionen und mit kurativem Behandlungsziel der Tumorkontrolle (Guckenberger et al. 2020). Den Anforderungen genügen normalen Linearbeschleunigern (s. Abb. 1) wie Edge (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA) oder dem Versa HD (Elekta AB), als auch speziell stereotaktischen (s. Abb. 2) Systemen wie dem Gamma Knife (Elekta AB) oder CyberKnife (Accuray Inc; Guckenberger et al. 2020). Eine hohe Genauigkeit und Präzision wird durch die hoch aufgelöste Bildgebung, interdisziplinäre Diskussion, Bildgebung und Fixation während der Behandlung sowie durch eine gute Qualitätsprüfung des eingesetzten Gerätes sichergestellt. Dadurch können die Akzeptanzgrenzen für stereotaktische Strahlentherapiebehandlungen im Vergleich zur Normalfraktionierung bezüglich der höheren strahlentherapeutischen Dosis enger gefasst werden (Guckenberger et al. 2020). Im Vergleich zur normal fraktionierten Behandlung mit 25-40 Fraktionen a 1,8-2,0 Gy werden im stereotaktischen Bereich maximal 12 Fraktionen eingesetzt (Guckenberger et al. 2020). Als moderate Hypofraktionierung werden Dosen von 2,2 Gy – 3,0 Gy pro Tag bezeichnet. Während bei starker Hypofraktionierung mehr Dosen von mehr als 5,0 Gy pro Tag eingestrahlt werden (Merten et al. 2022), was auch für die stereotaktische Strahlentherapie zutrifft.

Bei den stereotaktischen Strahlentherapiebehandlungen am CyberKnife wird die maximale Dosis als 100 % angesehen. Die Verschreibungsdosis D_{presc} wird bezüglich einer bestimmten

Isodosis p_{dose} verschrieben, sodass sich daraus automatisch die maximale Dosis D_{max} (s. Gl. III-2) ergibt.

$$D_{presc} = D_{max} \cdot p_{dose} \quad \text{Gl. III-2}$$

Mit der Verschreibung wird somit die Dosis auf einen bestimmten Prozentsatz normiert. Wenn 16 Gy auf eine 80 %-Isodosis verschrieben werden, ist die maximale Dosis, also 100 % der möglichen Dosis, 20 Gy. Ein weiteres Beispiel einer Lebermetastase ist in Abb. 12 dargestellt, wo eine Dosis von 42 Gy auf die 76 %-Isodosis verschrieben wurde (s. Abb. 12 b). Es ergibt sich daraus eine maximale Dosis von 55,3 Gy. Aus Abb. 12 kann das von der Verschreibungsdosis erfasste Volumen mit 97,8 % abgelesen werden. Im Falle des PTVs der Lebermetastase erhält die verschriebene Dosis von 42 Gy 97,8 % des Zielvolumens (s. Abb. 12), was beinahe dem Minimum in Form der D_{98} entspricht. Die Erfassung der verschriebenen Dosis unterscheidet sich hierbei zwischen den einzelnen Zielvolumen. Nach ICRU 91 sollten einzelne Hirnmetastasen, die von Risikoorganen entfernt sind, bei 100 % Volumen die Verschreibungsdosis bekommen (Wilke et al. 2019). Durch die Nähe zu Risikoorganen wie Hirnstamm, Chiasma oder Sehnerven kann sich der PTV-Volumenanteil aufgrund der Schonung des gesunden Gewebes reduzieren. Für extrakranielle Behandlungen wird von stereotaktischen Strahlentherapiebehandlungen des Körperstammes (SBRT, engl. Stereotactic Body RadioTherapy) gesprochen. Bei Lungen-SBRT (engl. Stereotactic Body Radio Therapy) sollten 95 % des PTVs oder für spinale SBRT 80-85 % des PTVs mit der Verschreibungsdosis abgedeckt werden (Wilke et al. 2019). Im Rahmen der Untersuchungen wurden sowohl SRS von Hirnmetastasen als auch SBRT von Lebermetastasen und Prostatakarzinom herangezogen.

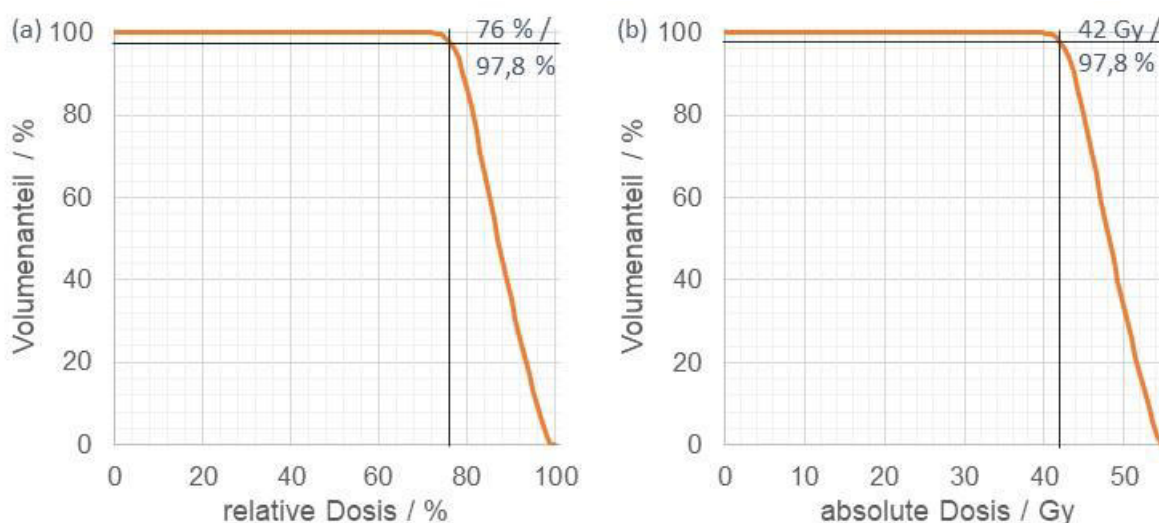


ABB. 12: DOSIS-VOLUMEN-HISTOGRAMME EINES PTVs VON PATIENT LM01 MIT LEBERMETASTASEN ALS (A) RELATIVE DOSES UND (B) ABSOLUTE DOSES ÜBER DEN VOLUMENANTEIL

3.2.1 BEHANDLUNG VON HIRNMETASTASEN

Die SRS als Einzeitbestrahlung der Metastasen gilt als Standardtherapie für wenige (1-3) Hirnmetastasen (oligo, OHM; Kocher et al. 2014; Brown et al. 2016; Chao et al. 2018). Dagegen ist die Behandlung von multiplen (>3) Hirnmetastasen (MHM) mit SRS gegenüber Ganzhirnbestrahlung umstritten (Brown et al. 2018; Soike et al. 2019; Hughes et al. 2019). Einige Studien (Knoll et al. 2018; Hughes et al. 2019) legen klinische Faktoren wie Allgemeinzustand des Patienten, Histologie und extrakranielle Manifestationen oder auch das Gesamtvolumen der Hirnmetastasen (Kraft et al. 2019) anstatt der Metastasenanzahl als wichtigsten Überlebensfaktoren nahe. Hinzu kann mittlerweile auch mit einer SRS eine geringere Belastung des Hirnparenchyms im Vergleich zu einer Ganzhirnbestrahlung erreicht werden (Nguyen et al. 2019) und damit einhergehend ein geringerer Einfluss auf die neurokognitive Funktion sowie die Lebensqualität hervorgerufen werden (Chao et al. 2018). Darüber hinaus gibt es inzwischen ausreichende Beweise für die Wirksamkeit und Sicherheit der MHM-SRS bei Melanomen (MLA; Stera et al. 2019), bei nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (Robin et al. 2018), bei Brustkrebs (Ramakrishna et al. 2018) und bei Nierenzellkarzinom (Haque 2018) sowie in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie (engl. targeted therapy, TT; Deng et al. 2023) oder Immuntherapie (IT; Schmidberger et al. 2018). Bei großen Läsionen kann dabei auch eine fraktionierte stereotaktische Radiotherapie erfolgen.

Für die Planung der Hirnmetastasen werden als Normalgewebe das Gehirn, Hirnstamm, Chiasma, die Sehnerven (Yamada et al. 2020), die Augen mit den Linsen sowie das Innenohr betrachtet. Wiggenraad et al. (2011) empfehlen, eine Dosis von 20 Gy zu verabreichen, damit eine Kontrollrate von mehr als 70 % erreicht werden kann, was einer BED_{12Gy} von 40 Gy entspricht. In anderen Literaturen werden 6 - 25 Gy auf 50-100 % verschrieben (Wiggenraad et al. 2011), die in 1-5 Fraktionen verabreicht werden. Seitens der DEGRO wird eine Einzeldosis von 20 Gy für SRS bei Einzelmetastasen mit einem Durchmesser von < 3 cm und OHM mit einem Durchmesser von < 2,5 cm und einer Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten als Kompromiss zwischen dem therapeutischen Effekt und Spätnebenwirkungen empfohlen (Kocher et al. 2014). Für die SRS können unter anderem CyberKnife, Gamma Knife und Linearbeschleuniger (s. auch Kap. 3.3) eingesetzt werden. Die kürzeste Behandlungszeit wird mit dem Linearbeschleuniger 6-9 min erreicht (Ma et al. 2014), wobei eine höhere Belastung des gesunden Hirnparenchyms durch einen höheren Gradientenindex gegenüber dem CyberKnife und dem Gamma Knife entsteht (Han et al. 2019a). Das Gamma Knife weist die längste Behandlungszeit auf (Han et al. 2019a).

3.2.2 BEHANDLUNG VON LEBERMETASTASEN

Im Vergleich zu den Hirnmetastasen spielt bei den Lebermetastasen auch neben der Kontrolle durch die Bildgebung des Gerätes die Atembewegung eine Rolle (Sterzing et al. 2014), welche mit entsprechenden Mitteln (ITV, Gating, Verfolgung, s. Abb. 13) in Betracht gezogen werden muss. Am CyberKnife wird der Tumor in Echtzeit verfolgt (s. Abb. 13 ganz rechts), wodurch ein ITV (s. Abb. 13 ganz links) nicht nötig ist. Ähnlich ist es beim Gating (s. Abb. 13, 2. und 3. von rechts), wo nur innerhalb eines bestimmten Fensters der Atemkurve bestrahlt wird. Bei keiner Anwendung von Gating und Tracking muss auf das ITV (s. Kap. 3.1.2) von einem 4D-CT zurückgegriffen werden.

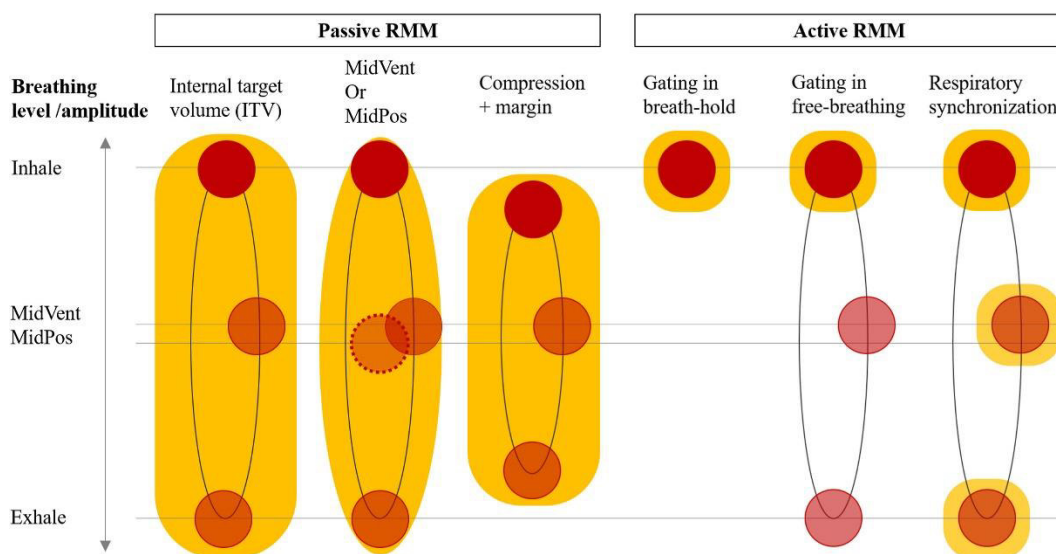


ABB. 13: ÜBERSICHT DER VERSCHIEDENEN MÖGLICHKEITEN ZUR KONTROLLE DER ATEMBEWEGUNGEN (QUELLE: DHONT ET AL. 2020, S. 794)

Vor Behandlung werden röntgendichte Marker (s. auch Abb. 15) gelegt, welche bei der intratherapeutischen Bildgebung zur Kontrolle der Behandlung dienen (Dawood et al. 2009; Sterzing et al. 2014). Als Grundlage für die Planung dient, wie auch bei den Hirnmetastasen, eine MRT-Sequenz in Kombination mit CT-Schichten, welche noch durch zusätzliche PET-Aufnahmen ergänzt werden können (Dawood et al. 2009; Schmitt et al. 2020). Dies wird durch die Messungen im Wasserphantom aus der Kommissionierung des Bestrahlungsgerätes ergänzt, die jährlich kontrolliert werden. Nach der Literatur (Sterzing et al. 2014; Andratschke et al. 2016, 2018) werden maximal 4 Metastasen mit 6-30 Gy auf 65-80 % Isodosis verschrieben (Sterzing et al. 2014), welche innerhalb von 1-6 Fraktionen behandelt wurden. Andratschke et al. (2016) berichteten von geringen Nebenwirkungen bei hohen lokalen Tumorkontrollen durch Optimierung auf eine mittlere BED des eingezeichneten GTVs von 151,2 Gy bei gleichzeitigem Kompromittieren der PTV-BED auf 86,1 Gy. Dies wird auch bei Andratschke et al. (2018) durch die Aussage eines besseren Überlebens bei maximaler BED größer als 150 Gy bestätigt. Des

Weiteren beobachten Andratschke et al. (2018) innerhalb der Untersuchungen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Tumorkontrolle und dem Bewegungsmanagement, der einer weiterführenden Analyse bedarf. Für Lebermetastasen werden im Rahmen der Planung die konturierten Risikoorgane Leber, Ösophagus, Magen, Nieren und Darm (Dawood et al. 2009; Sterzing et al. 2014) mit einbezogen. Der Sicherheitssaum zwischen CTV und PTV ist in der Literatur 3 mm (Chan et al. 2017) – 4 mm (Winter et al. 2015; Chan et al. 2017; Liu et al. 2019) für eine Echtzeitverfolgung des Tumors am Roboter gestützten SBRT-System zu finden. Chan et al. (2017) führen als Hauptgrund für Unzulänglichkeit eines 3 mm Margins von CTV zu PTV dabei die fehlende Rotationskorrektur an. Zugrunde lagen diesen Untersuchungen Pläne von 46 Patienten mit Lebermetastasen, die eine mediane Bewegung von 17,4 mm (8,2-38,2 mm) aufwiesen. Der mittlere Korrelationsfehler lag bei $-0,14 \pm 2,17$ mm, wohingegen der mittlere Vorhersagefehler einen Wert von $-0,01 \pm 0,24$ mm annahm. Der absolute systematische Rotationsfehler bewegte sich im Bereich von $0,4^\circ$ bis $2,7^\circ$. Insgesamt führten die Fehler innerhalb der Untersuchungen von Chan et al. (2017) zu einer 1,1 % Erfassungsreduktion des PTVs, wohingegen das CTV keine Einbußen aufwies, wohingegen Liu et al. (2019) eine Dosisreduktion der $D_{99\%}$ vom GTV von $2,7 \% \pm 5,8 \%$ bei den 92 % der analysierten Patienten ohne Rotationskorrektur beobachten.

3.2.3 BEHANDLUNG VON PROSTATA-KARZINOM

Für das Prostatakarzinom stellte sich die Eignung zur stereotaktischen Behandlung durch das geringe α/β des Tumors (s. Kap. I) heraus. Die SBRT des Prostatakarzinoms hat sich im nachträglichen Vergleich mit den bisherigen Therapien der Brachytherapie, Chirurgie und konventionellen Strahlentherapie als ebenbürtig herausgestellt (Freeman und King 2011; Repka et al. 2016; Linney und Barrett 2018), wobei nur Ergebnisse mit den Ergebnissen der Literatur mit Operation verglichen wurden. Dearnaley et al. (2016) und Tree et al. (2022) bestätigten die SBRT als Alternative im direkten Vergleich mit der konventionellen Radiotherapie. Dabei zeigen die Tumore ein gutes Ansprechen bei Nebenwirkungen bis maximal Grad 2 (Dasu und Toma-Dasu 2012; Alongi et al. 2013; Katz und Kang 2014; Davis et al. 2015; Lee et al. 2016; Meier et al. 2018; Brand et al. 2019) und in seltenen Fällen urogenitale Nebenwirkungen Grad 3 (Freeman und King 2011; Rucinska et al. 2016) auf. Im Rahmen der stereotaktischen Bestrahlung werden vorrangig 5 Fraktionen mit einer Gesamtdosis von 35 Gy bis 40 Gy auf die 75-92 % verabreicht (Oermann et al. 2011; Alongi et al. 2013; Katz und Kang 2014; Repka et al. 2016; Lee et al. 2016; Jiang et al. 2017; Meier et al. 2018; Brand et al. 2019; Vuolukka et al. 2020).

3.3 CYBERKNIFE

Das CyberKnife (Accuray, Sunnyvale, USA, s. Abb. 2 links und Abb. 14) ist ein speziell für die stereotaktische Strahlentherapie produziertes Bestrahlungsgerät, welches sich aus den Komponenten:

- 6 MV-Linearbeschleuniger
- Kuka-Roboter (KUKA Roboter GmbH, Germany)
- Kollimator-Tisch
- Bildgebung über 2 Röntgenröhren und 2 Detektoren
- Patienten-Tisch

zusammensetzt (Adler Jr et al. 1997). Durch die Bildgebung, welche sich aus 2 Röntgenröhren an der Decke und 2 in den Boden eingelassenen Röntgendetektoren zusammensetzt (s. Abb. 14), kann die Position des Zielvolumens im Patienten vor und während der Behandlung mit einem Präzisionsfehler von 1 % (Antypas und Pantelis 2008) kontrolliert werden (s. Abb. 15). Rose et al. (2023) konnten für Prostata-SBRT herausfinden, dass zwischen den Bildern sich die Marker weniger als 2 mm, 3 mm, 5 mm und 10 mm für 92,4 %, 94,4 %, 96,2 % und 97,7 % bewegten. Ergänzend dazu fand Hoogeman et al. (2008) eine Verschiebung der Patientenlage kleiner als 1,6 mm für intrakranielle und kleiner als 2,8 mm für Behandlungen in Rückenlage heraus, was auch durch Kataria et al. (2016) mit dem Hauptteil mit Abweichung von maximal 1 mm (96,9 %) und 1° (97,3 %) für intrakranielle Fälle mit einem Bildgebungsintervall im Mittel von 36,5 s und auch Floriano et al. (2013) mit Verschiebung unterhalb von 0,85 mm für 99 % Verschiebungsfehler bestätigt wurde. Dabei sollte die Bildgebung spätestens nach 5 min erneut kontrolliert werden (Hoogeman et al. 2008). Aufgrund der Bildinformation kann der Kuka-Roboter mit dem Linearbeschleuniger im Laufe der Behandlung korrigiert werden (Kilby et al. 2010). Die Korrektur ist innerhalb bestimmter Grenzen ohne nachträgliche Positionierung des Patienten möglich. Für den bei Hirnmetastasen angewendeten 6DSkull-Verfolgungsmodus können laterale Verschiebung von bis 10 mm mit einer Genauigkeit des Versatzes von 0,2 mm und einer Genauigkeit der Rotation von 0,2° für Winkel unter 2° und 0,5° für Winkel größer als 2° korrigiert werden (Dieterich et al. 2011). Seitens des Kuka-Roboters wird der Linearbeschleuniger zwischen den Einstrahlrichtungen, den sogenannten Knoten (s. Abb. 16), bewegt und alle Felder (s. Abb. 17) nach Neupositionierung des Linearbeschleunigers (Step-and-Shoot; Bortfeld et al. 1994) mit einer Positioniergenauigkeit von 0,2 mm (Krieger 2022, S. 271) bzw. weniger als 0,25 mm (Antypas und Pantelis 2008) abgestrahlt.

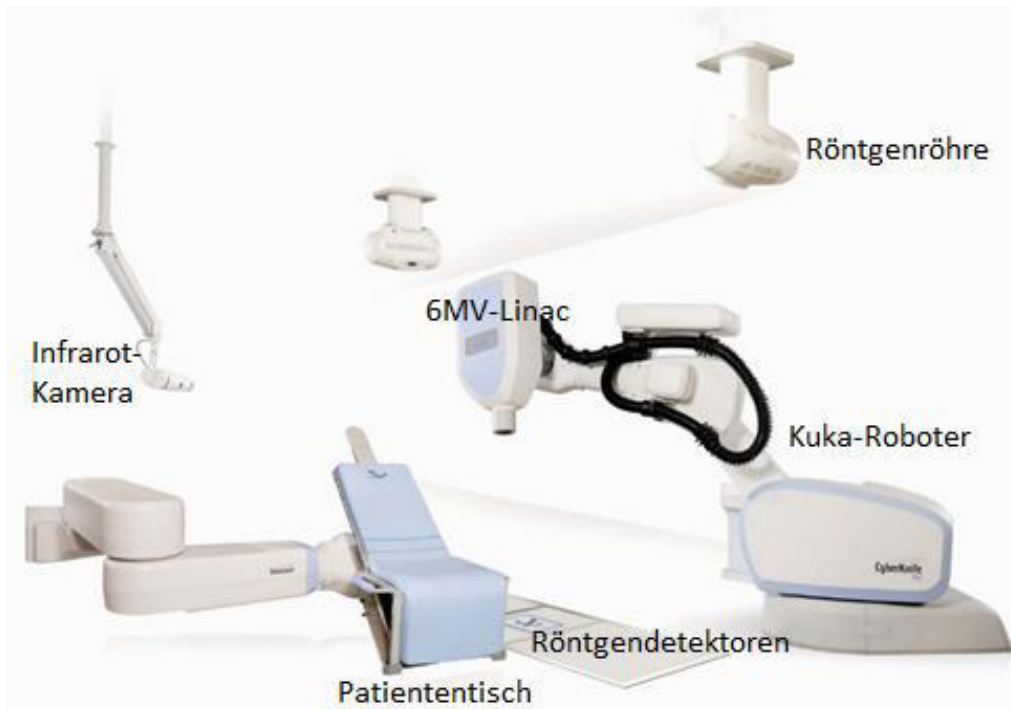


ABB. 14: CYBERKNIFE SYSTEM 4 (QUELLE: CHO ET AL. 2013, S. 1)

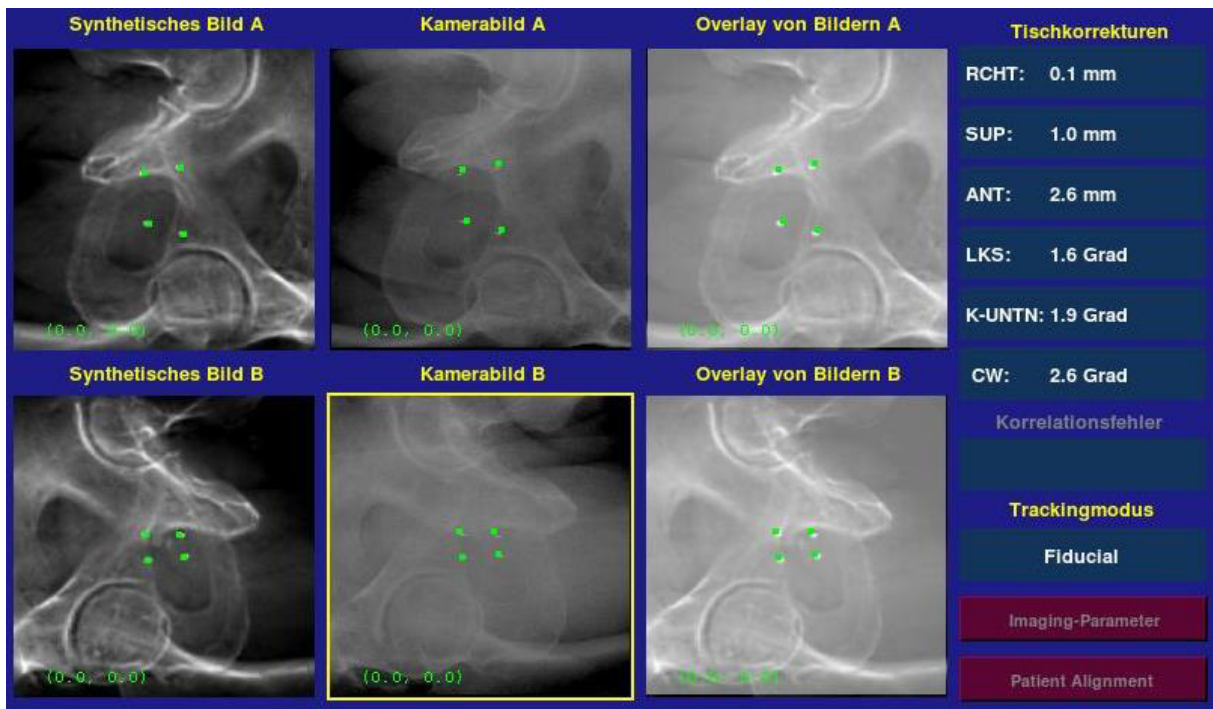


ABB. 15: VERGLEICH DER BERECHNETEN SYNTHETISCHEN BILDER DES BESTRAHLUNGSPLANUNGSSYSTEMS UND DER AUFGENOMMENEN BILDER DES CYBERKNIFE-SYSTEMS AM BEISPIEL EINES BEHANDELTEN PROSTATAPATIENTEN

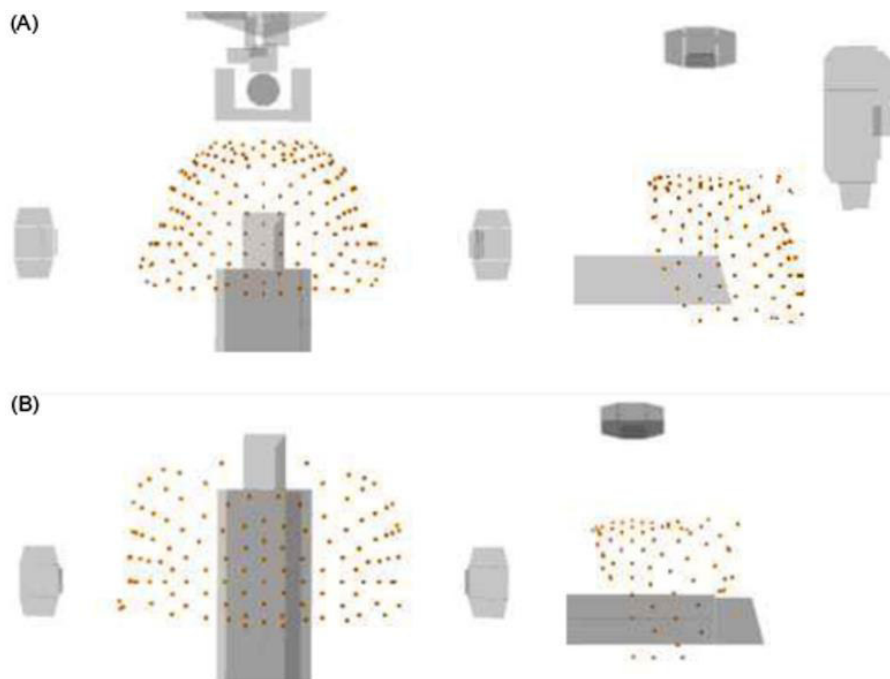


ABB. 16: (A) KOPFPFAD UND (B) KÖRPERPFAD JEWEILS VON OBEN (LINKS) UND VON DER SEITE (RECHTS) MIT ALS PUNKTE MARKIERTEN KNOTEN (QUELLE: KILBY ET AL. 2020, S. 22)

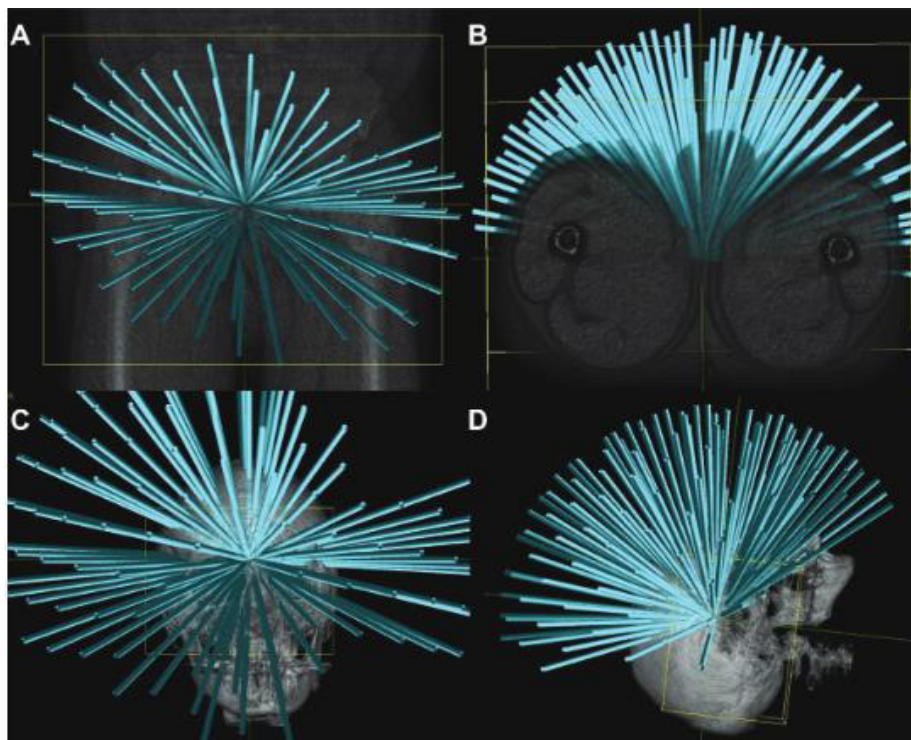


ABB. 17: EINSTRAHLRICHTUNGEN (KNOTEN) VOM CYBERKNIFE FÜR EXTRAKRANIELLE (A-B, KNOTEN=125) UND INTRAKRANIELLE (C-D, KNOTEN=96) FÄLLE (QUELLE: KILBY ET AL. 2010, S. 436)

FÜR BEWEGTE ZIELGEBIETE WIE LEBERMETASTASEN WIRD SYNCHRONY ALS ATEMBEWEGUNGSVERFOLGUNGSSYSTEM (S. AUCH ABB. 18) ZUR ECHTZEITVERFOLGUNG DER TUMORBEWEGUNG UNTER PATIENTENATMUNG ANGEWENDET. HOOGEMANN ET AL. (2009) FANDEN EINEN MITTLEREN KORRELATIONSMODELLFEHLER VON 0,3 MM UND EINEN GESAMTEN VORHERSAGEFEHLER VON $0,0 \pm 0,0$ MM BEI IHREN SYNCHRONY-UNTERSUCHUNGEN. ERGÄNZEND DAZU LIEFERTEN AUCH CHAN ET AL. (2017) FÜR LEBERMETASTASEN (S. AUCH S. KAP. 3.2.2) EINEN MITTLEREN KORRELATIONSFEHLER VON -0,14 BIS -0,09 MM SOWIE EINEN VORHERSAGEFEHLER UM 0,00 MM ÜBER ALLE RICHTUNGEN (S. AUCH

Tab. 2). Diese Komponente des CyberKnife kombiniert die Bildgebung des Systems mit dem Infrarot-Signal einer LED auf einer Weste (s. Abb. 18, rechts) und einer Infrarot-Kamera (s. Abb. 14) zur Wahrnehmung des optischen Signals. Die Aufgabe der LED-Kamera-Kombination ist die Verfolgung des externen Signals der äußerlich sichtbaren Atembewegung (s. Abb. 19, oben). Mit der Bildgebung wird die interne Position des Tumors bestimmt, sodass anhand beider Informationen das CyberKnife die Position des Tumors während der Behandlung kennt und die entsprechende Atembewegung anhand des externen Signals der LEDs via Kuka-Roboter imitieren kann. Um die Bewegung des Tumors im Körper durch die Bewegung des Kuka-Roboters zu simulieren, braucht das System mehrere Röntgenaufnahmen entlang der Atemkurve der LED. Das so aus internen und externen Positionen entstandene Korrelationsmodell (s. Abb. 19 Mitte links – „Correlation graphs“) ist Grundlage für das Imitieren der Atembewegung durch den Kuka-Roboter beim Applizieren aller Behandlungsfelder. Während der gesamten Bestrahlung wird das Modell durch erneute Bildgebung überprüft und entsprechend an die Änderungen angepasst. Wenn der Kuka-Roboter sich auf Position befindet, nimmt der Kuka-Roboter die Bewegung entsprechend dem LED-Signal auf und appliziert die Bestrahlungsfelder. Im Anschluss wird der Kuka-Roboter immer wieder neu positioniert, simuliert die Atembewegung des Patienten und strahlt die Felder ab, bis das letzte Feld des Bestrahlungsplans verabreicht wurde. Die Genauigkeit des Synchrony-Systems beträgt $\leq 0,6$ mm (Kilby et al. 2010).



ABB. 18: SYNCHRONY-KOMPONENTE VOM CYBERKNIFE SYSTEM (ACCURAY INC; QUELLE: ALASKA CYBERKNIFE CENTER 2009, 0:41)

TAB. 2: MITTLERER KORRELATIONS- UND VORHERSAGEFEHLER DES SYNCHRONY-SYSTEMS IN KOMBINATION MIT DEM FIDUCIAL-TRACKING NACH CHAN ET AL. (2017) FÜR 24 PATIENTEN MIT LEBERMETASTASEN

Richtung	Korrelationsfehler / mm	Vorhersagefehler / mm
Inferior - Superior	$-0,14 \pm 2,17$	$-0,01 \pm 0,24$
Links - Rechts	$-0,09 \pm 0,80$	$0,01 \pm 0,24$
Anterior - Posterior	$-0,10 \pm 1,18$	$-0,01 \pm 0,15$

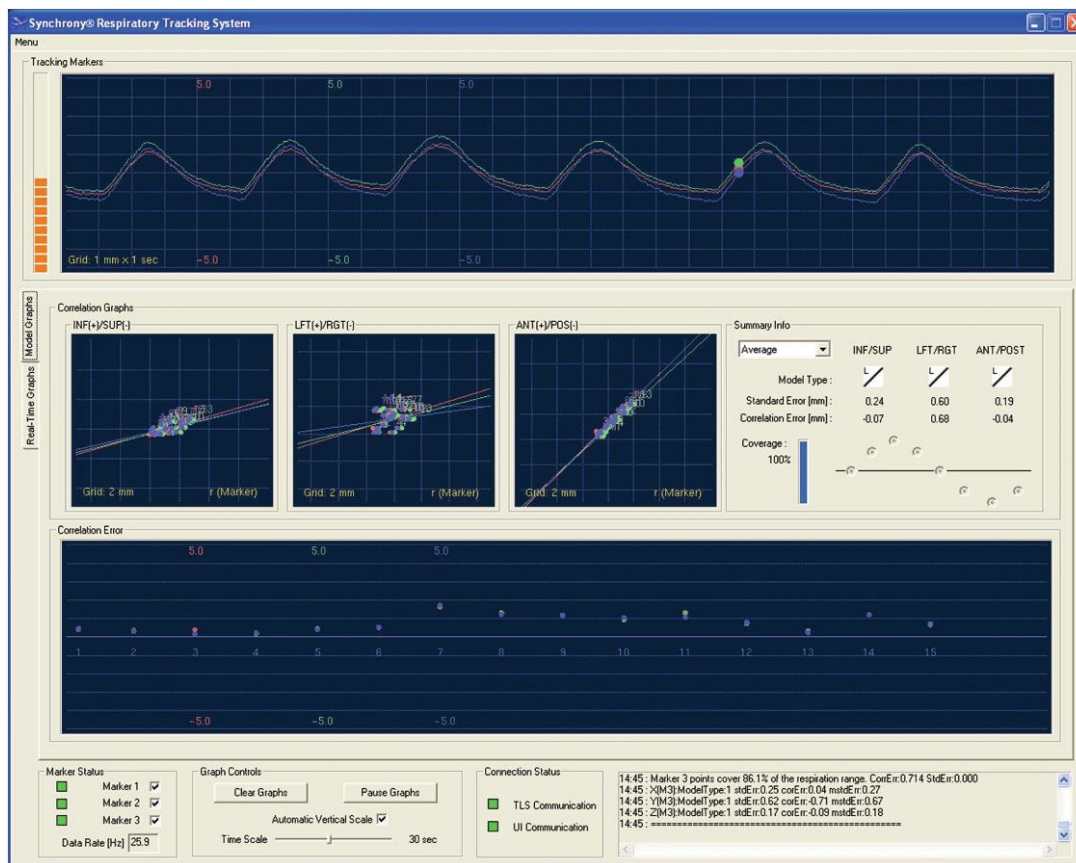


ABB. 19: SYNCHRONY-INFORMATIONEN ZUM MODELL MIT ATEMKURVE DES EXTERNEN INFRAROT-SIGNALS (OBEN), KORRELATIONSGRAPHEN (MITTE LINKS) UND FEHLER DER KORRELATIONEN IN WERTEN (MITTE RECHTS) UND ALS GRAPH (UNTEN) (QUELLE: TRIFILETTI ET AL. 2019, S. 71)

Die Behandlungszeit t_{STR} (s. Gl. III-3) setzt sich aus den Zeiten für die Bildgebung t_{BG} , der Abstrahlzeit t_{MU} , der Roboterbewegung t_{robot} sowie von Synchrony $t_{synchrony}$ zusammen, welche durch die Feldanzahl, die Knotenanzahl und den MU-Output des Gerätes von 800 MU/min (s. Gl. III-4) geschätzt werden kann. (Blanck et al. 2016a)

$$t_{STR} = t_{Robot} + t_{MU} + t_{BG} + t_{synchrony} \tag{Gl. III-3}$$

$$t_{STR} = \frac{\text{Knotenanzahl}}{4} + \frac{\text{Feldanzahl}}{20} + \frac{MU}{800 \frac{MU}{min}} + \frac{\text{Feldanzahl}}{10} + \frac{\text{Feldanzahl}}{15} \tag{Gl. III-4}$$

Maßgeblich wird die Behandlungszeit durch das Intervall der intratherapeutischen Bildgebung (s. Gl. III-4 türkis) geprägt, das zum Start der Behandlung gewählt wird und auch während der Behandlung angepasst werden kann. Dies kann je nach Systemversion in Sekunden oder als Bilder nach einer bestimmten Feldanzahl sein. Die Feldanzahl und die Knotenanzahl haben Einfluss auf die Roboterbewegung (s. Gl. III-4 dunkelblau). Ergänzend zum Einfluss auf die Roboterbewegung beeinflusst die Feldanzahl auch die Zeit der Atembewegung (s. schwarz Part Gl. III-4) und die Bildgebungszeit (s. Part Gl. III-4 türkis). Als Bestrahlungszeit wird die Zeit zum Abstrahlen aller Monitoreinheiten (MU, engl. Monitor Units) des Plans (s. Part Gl. III-4

hellblau) aufgefasst, welche von der Planung und deren Optimierung abhängig ist. Demzufolge sind die Zeiten der Vorpositionierung des Patienten nicht in dieser Zeit enthalten. Variationen können vorrangig durch Bewegung des Patienten und anschließende Neupositionierung wie auch Pausen auftreten, die der Patient während der Behandlung aufgrund einer Toilettenpause oder zur Entspannung braucht.

Durch die Art der Dosisapplikation beim CyberKnife entstehen Behandlungszeiten von etwa 30 min-150 min, wodurch die Dosis im Vergleich zum konventionellen Linearbeschleuniger mit Behandlungszeiten von 3 min bis 8 min über einen wesentlich längeren Zeitraum appliziert wird. Dies wirft die Frage nach möglichen Auswirkungen einer stückweisen Dosisapplikation auf die klinischen Ergebnisse einer Behandlung auf.

3.4 STATISTIK

Im Rahmen der Auswertung aller Daten werden entsprechende Statistiken zum Vergleich der Untergruppen (t-Test – Kap. 3.4.1, ANOVA - Kap. 3.4.2) als auch zur Feststellung von möglichen Zusammenhängen (Korrelation nach Spearman und Pearson – Kap. 3.4.3) durchgeführt. Diese dienen zur besseren Analyse der Ergebnisse. Grundlegend für die Analysen kann eine Irrtumswahrscheinlichkeit angegeben werden, die zur Entscheidung über Signifikanz einer Aussage herangezogen werden kann.

3.4.1 T-TEST

Mittels t-Test können sowohl unabhängige als auch abhängige Stichproben miteinander verglichen. Abhängige Stichproben sind Wertepaare, die wie Werte bezüglich einer Metastase, vom gleichen Patienten oder ein Laborwert vor und nach Therapie zusammengehören. Dagegen weisen unabhängige Stichproben keine Beziehung (Kuckartz et al. 2013, S. 160) wie die Gruppeneinteilung entsprechend der Anzahl behandelter Metastasen, des Geschlechts, der Kombinationstherapien oder der Nachsorgeergebnisse zueinander auf. Voraussetzung für den t-Test sind normal verteilte, metrische Zahlen mit bestimmbar Abständen. Beide Gruppen weisen eine gleiche Varianz auf, was mittels des Levene-Tests überprüft werden kann (Kuckartz et al. 2013, S. 161). Trotz der Robustheit des t-Testes für abhängige Stichproben gegen die Verletzung der Voraussetzungen sollte die Erhöhung von Messwerten in beiden Stichproben überprüft werden (Bortz und Schuster 2010, S. 125).

Die Berechnung der Prüfgröße t des t-Tests hängt von der Art der Stichproben ab. Für unabhängige Stichproben mit homogener Varianz berechnet sich die Prüfgröße t (s. auch Gl. III-5) aus den Mittelwerten der beiden Stichproben \bar{x}_1 und \bar{x}_2 sowie die Varianz $\hat{\sigma}_{(\bar{x}_1-\bar{x}_2)}^2$ nach Gl. III-6 bezüglich der Differenz zum Mittelwert der Grundgesamtheit (Kuckartz et al. 2013, S. 163 f.).

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\hat{\sigma}_{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}} \quad \text{Gl. III-5}$$

$$\hat{\sigma}_{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}^2 = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot s_1^2 + (n_2 - 1) \cdot s_2^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)}} \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \quad \text{Gl. III-6}$$

Für den Fall heterogener Varianz (Gl. III-7) definiert sich die Prüfgröße t aus der Anzahl der Messwerte n_1 und n_2 innerhalb der Stichproben (Kuckartz et al. 2013, S. 164). Zur Ermittlung der Standardabweichung s (Gl. III-8) werden neben dem Stichprobenumfang n auch alle Messwerte der Stichprobe x_i und deren Stichprobenmittelwert \bar{x} genutzt (Kuckartz et al. 2013, S. 71). Da bei unabhängigen Stichproben alle Messwerte in die Bestimmung der Prüfgröße eingehen, berechnet sich der gesamte Freiheitsgrad df (Gl. III-9) aus dem Umfang beider Stichproben n_1 und n_2 (Kuckartz et al. 2013, S. 164).

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} \quad \text{Gl. III-7}$$

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1} \quad \text{Gl. III-8}$$

$$df = (n_1 - 1) + (n_2 - 1) = n_1 + n_2 - 2 \quad \text{Gl. III-9}$$

Bei abhängigen Stichproben werden die Differenzen zwischen den Werten ermittelt, was in die Bestimmung der Prüfgröße t einfließt. Dadurch wird für die Prüfgröße t (Gl. III-10) die mittlere Differenz der Wertpaare \bar{x}_D , die geschätzte Standardabweichung der Grundgesamtheit der Differenzen $\hat{\sigma}_D$ sowie die Anzahl der Wertpaare n verwendet. Für die Standardabweichung (Gl. III-11) berechnet sich aus der Wurzel der Differenzquadratsummen und der Abweichung der Differenzwerte von deren Mittelwert zum Freiheitsgrad df , der sich aus dem Stichprobenumfang n (s. Gl. III-12) erschließt. (Kuckartz et al. 2013, S. 171 f.)

$$t = \frac{\bar{x}_D}{\hat{\sigma}_D / \sqrt{n}} \quad \text{Gl. III-10}$$

$$\hat{\sigma}_D = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_{Di} - \bar{x}_D)^2}{df}} \quad \text{Gl. III-11}$$

$$df = n - 1 \quad \text{Gl. III-12}$$

3.4.2 ANOVA

Die ANOVA (engl. Analysis of Variance) ist eine Erweiterung des t-Testes auf mehrere Gruppen, wofür eine einzelne Einflussgröße (einfaktoriell) oder mehrere Einflussgrößen (mehrfaktoriell, kurz MANOVA - engl. Multiple Analysis Of VAriance) betrachtet werden. Die Einflussgrößen stellen intervallskalierte und abhängige Größen (Kuckartz et al. 2013, S. 185 f.) dar. Neben den Einflussgrößen wird auch zwischen einer (univariaten) oder mehreren unabhängigen (multivariaten) Größen unterschieden. Die multivariate Analyse reduziert die Fehlervarianz durch das Einbeziehen des Einflusses unter die Größen, wodurch der Einflusszusammenhang der Faktorenkombination ergründet wird (Kuckartz et al. 2013, S. 196). Als Ergebnis werden im Vorfeld mehrere Hypothesen aufgestellt und alle Einflüsse auf die Größen untersucht (Kuckartz et al. 2013, S. 196).

Die Berechnung der Prüfgröße F (s. Gl. III-13) ist auf die auftretenden Varianzen zurückzuführen (Kuckartz et al. 2013, S. 194). Die Unterteilung erfolgt in Behandlungsvarianz $\hat{\sigma}_{treat}^2$ (s. Gl. III-14), welche die Varianz zwischen den betrachteten Gruppen wie zum Beispiel Ergebnissen der Nachsorge ausdrückt, und in Fehlervarianz $\hat{\sigma}_{Fehler}^2$ (s. Gl. III-15), welche die Variabilität und damit die Messungenauigkeit innerhalb der Gruppen berücksichtigt (Kuckartz et al. 2013, S. 192). Die einzelnen Varianzen (s. Gl. III-14 und Gl. III-15) für die Prüfgröße F berechnen sich aus dem Quotienten der Behandlungs- (QS_{treat}) und der Fehlerquadratsumme (QS_{Fehler}) zum zugehörigen Freiheitsgrad df für die Behandlung df_{treat} und dem Fehlerfreiheitsgrad df_{Fehler} (Kuckartz et al. 2013, S. 191 und 193).

$$F = \frac{\hat{\sigma}_{treat}^2}{\hat{\sigma}_{Fehler}^2} \quad \text{Gl. III-13}$$

$$\hat{\sigma}_{treat}^2 = \frac{QS_{treat}}{df_{treat}} \quad \text{Gl. III-14}$$

$$\hat{\sigma}_{Fehler}^2 = \frac{QS_{Fehler}}{df_{Fehler}} \quad \text{Gl. III-15}$$

Die Behandlungs- (df_{treat}) und Fehlerfreiheitsgrade (df_{Fehler}) werden aus der Gesamtanzahl der Stichprobe pro Gruppe N und der Anzahl der Gruppen k entsprechend Gl. III-16 (Kuckartz et al. 2013, S. 191) und Gl. III-17 (Kuckartz et al. 2013, S. 193) berechnet.

$$df_{treat} = k - 1 \quad \text{Gl. III-16}$$

$$df_{Fehler} = N - k \quad \text{Gl. III-17}$$

Die Behandlungsquadratsumme QS_{treat} (Gl. III-18) berechnet sich über alle Gruppen k als Summenprodukt aus der Gruppenanzahl m_j , dem Gruppenmittelwert \bar{A}_j und dem Gesamtmittelwert \bar{G} (Kuckartz et al. 2013, S. 191). Die Gruppenmittelwerte (s. Gl. III-19) sind die Summe aller Gruppenwerte A_i durch die Gruppenanzahl n_j (Kuckartz et al. 2013, S. 64). Dagegen definiert sich der Gesamtmittelwert (s. Gl. III-20) als Summe aller Werte G_i aller k Gruppen durch die Gesamtanzahl aller Werte N (Kuckartz et al. 2013, S. 189).

$$QS_{treat} = \sum_{j=1}^k m_j \cdot (\bar{A}_j - \bar{G})^2 \quad \text{Gl. III-18}$$

$$\bar{A}_j = \frac{\sum_{i=1}^n A_i}{n_j} \quad \text{Gl. III-19}$$

$$\bar{G} = \frac{\sum_{i=1}^N G_i}{N} \quad \text{Gl. III-20}$$

Die Fehlerquadratsumme QS_{Fehler} (s. Gl. III-21) betrachtet im Vergleich zur Behandlungsquadratsumme QS_{treat} die Variation und damit die Abweichung der einzelnen Messwerte x_{ij} zum Gruppenmittelwert \bar{A}_j nach Gl. III-19 über die Anzahl aller Gruppenmesswerte m und die Anzahl aller betrachteten Gruppen k . (Kuckartz et al. 2013, S. 192; Witte 2019, S. 103)

$$QS_{Fehler} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n (x_{ij} - \bar{A}_j)^2 \quad \text{Gl. III-21}$$

Für die Prüfgröße F (s. Gl. III-13) wird seitens der verwendeten Software eine Irrtumswahrscheinlichkeit p berechnet, aus der analog zum Vergleich mit dem kritischen Wert des betrachteten Signifikanzniveaus die Annahme oder Ablehnung der Nullhypothese erfolgen kann. Innerhalb der Arbeit wird ein Signifikanzniveau von 5 % aufgrund der Datenlage angenommen.

3.4.3 KORRELATION NACH SPEARMAN UND NACH PEARSON

Über das Bestimmtheitsmaß als quadriertes Korrelationskoeffizient kann die Güte der Anpasskurve bestimmt werden. Pearson wird für metrische und normalverteilte Werte angewendet, wohingegen Spearman für parametrische Werte angewendet wird. Grundlegender Unterschied zwischen beiden ist, dass bei Pearson mit den eigentlichen Werten und bei Spearman mit den Rängen der Messwerte gearbeitet wird. Anders formuliert ist die Korrelation nach Spearman die Rangkorrelation nach Pearson. Der daraus resultierende Korrelationskoeffizient beträgt in beiden Fällen zwischen -1 und +1, wobei bei 0 kein und bei 1 der perfekte Zusammenhang zwischen den Größen besteht. Nach der Simulationsstudie von Schönbrodt & Perugini

(2013) stabilisiert sich die Stichprobenrelation allgemein abhängig von Effektstärke, Fluktuationen und Konfidenzniveau erst ab einer Stichprobengröße von 250. Für kleine Stichproben mangelt es an der statischen Signifikanz aufgrund der geringen Daten, sodass durch die geringe Aussagekraft auch ein geringeres Signifikanzniveau angesetzt werden muss.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson R (s. Gl. III-22) berechnet sich aus der Kovarianz $cov(x,y)$ und der Standardabweichung beider Stichproben s_x und s_y (Eid et al. 2013, S. 212). In Excel (Microsoft Excel 2016, Microsoft Corporation, California, USA) resultiert daraus die Gl. III-23, wobei X_i und Y_i die eigentlichen Werte des Wertepaares sowie \bar{X} und \bar{Y} die Mittelwerte aller Variablen x und y sind.

$$R = \frac{cov(x,y)}{s_x \cdot s_y} \quad \text{Gl. III-22}$$

$$R = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 \cdot \sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}} \quad \text{Gl. III-23}$$

Bei der Korrelation nach Spearman werden allen Messwerten Ränge x_i und y_i zugewiesen. Im Anschluss kann der Korrelationskoeffizient nach Spearman aus der Rangdifferenz des Wertepaares und der Anzahl der Wertpaare n entsprechend Gl. III-24 berechnet werden. (Eid et al. 2013, S. 217)

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum (x_i - y_i)^2}{n(n^2 - 1)} \quad \text{Gl. III-24}$$

Die Signifikanz kann bei beiden Korrelationen, nach Pearson und nach Spearman, durch eine Prüfgröße t aus dem Korrelationskoeffizienten R (Gl. III-25) bzw. ρ (s. Gl. III-26) und dem Umfang der Wertpaare n berechnet werden. Mittels der Prüfgröße kann die Signifikanz über die Rückrechnung aus der t-Verteilung erhalten werden. (Eid et al. 2013, S. 215–216 und 219)

$$t = \frac{|R|}{\sqrt{\frac{1-R^2}{n-2}}} = |R| \cdot \sqrt{\frac{n-2}{1-R^2}} \quad \text{Gl. III-25}$$

$$t = \frac{\rho}{\sqrt{\frac{1-\rho^2}{n-2}}} \quad \text{Gl. III-26}$$

3.4.4 COX-REGRESSION

Die Cox-Regression ist eine Analyse der zensierten Überlebenszeiten der Effekte mehrerer untersuchter Einflussgrößen zur Untersuchung des Therapieeffekts mit konstanten Überlebenszeitintervalle. Hierbei gibt die Hazard-Funktion die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses bei einer Person wieder (Ziegler et al. 2007, S. e42). Der Hazard stellt damit das unmittelbare Risiko dar (Ziegler et al. 2007, S. e42).

Die Hazard-Funktion $h(t)$ beschreibt die Anzahl der Zielereignisse innerhalb eines Intervalls zu einem bestimmten Zeitpunkt t . Während dieser Zeit werden die Anzahl der bis dato überlebten Anzahl an Personen und die Intervallbreite zueinander ins Verhältnis gesetzt. Ausgegangen wird von einem Zustand zum Zeitpunkt $t=0$ $h_0(t)$, auf den alle Einflussvariablen mit zugehörigem Regressionskoeffizienten β_i angewendet werden. (s. Gl. III-27, Ziegler et al. 2007, S. e43).

$$h(t) = h_0(t) \cdot e^{\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m} \quad \text{Gl. III-27}$$

Für die Cox-Regression wird angenommen, dass der „Quotient der Hazard-Funktion zweier Gruppen A und B [...] konstant ist“ (s. Gl. III-28; Ziegler et al. 2007, S. e43), was in der zeitunabhängigen Hazard-Ratio (HR) zusammengefasst wird. Die zentrale Annahme der Zeitunabhängigkeit gibt einen konstanten Einfluss der Einflussgrößen wie Therapie über den gesamten Zeitraum der Nachsorge wieder. Jedoch kann der Unterschied in den Behandlungsformen auch nur in einem bestimmten Zeitabschnitt der Nachsorge wie der Anfangszeit oder erst in der späten Nachsorge erscheinen, wodurch die Annahme nur eingeschränkt angewendet werden kann (Ziegler et al. 2007, S. e43).

$$HR = \frac{h_A(t)}{h_B(t)} = \textit{konstant} \quad \text{Gl. III-28}$$

3.4.5 KAPLAN-MEIER-METHODE

Die Kaplan-Meier-Methode stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit bezüglich der Überlebenszeit dar. Wenn ein Patient aus der Beobachtung ohne Eintreten des Todes durch Umzug oder einen anderen Wechsel der Kontaktdaten ausscheidet, wird von Zensur gesprochen. Hierfür werden anstatt fester Intervalle durch die Ereignisse definierte Zeitintervalle verwendet (Ziegler et al. 2007). Für die Überlebenswahrscheinlichkeit $p_i(\Delta t)$ des entsprechenden Zeitintervalls zwischen 2 Todesereignissen Δt wird die Anzahl gleichzeitiger Todesereignisse E (blaue Punkte in Abb. 20) von dem vorherigen Zeitintervall verbliebenen Patienten N abgezogen und zu den verbliebenen Patienten N ins Verhältnis gesetzt (s. Gl. III-29).

$$p_i(\Delta t) = \frac{N - E}{N} \quad \text{Gl. III-29}$$

Nach Beispiel in Abb. 20 ist in der 1. Woche 1 von 28 betrachteten Patienten verstorben, weswegen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 0,964 (27/28) sich ergibt (Ziegler et al. 2007). Bei einer Zensierung wird die „Annahme gemacht, dass die Daten eines zensierten Patienten bis zum Ende des nächsten Todesfalls vorliegen und die Zensierung erst unmittelbar danach eintritt“ (Ziegler et al. 2007). Für die Einzelüberlebenswahrscheinlichkeit $p_i(\Delta t)$ heißt dies, dass die zensierten Patienten Z neben den Todesereignissen E von der Gesamtanzahl der verbliebenen Patienten N im Nenner und Zähler zum Ende des betrachteten Zeitintervalls Δt abgezogen werden (s. Gl. III-30).

$$p_i(\Delta t) = \frac{N - E - Z}{N - Z} \quad \text{Gl. III-30}$$

Nach Abb. 20 ist dies beim 6. Todesereignis der Fall. Von den verbliebenen 25 Patienten wird 1 Patient zensiert und 1 Patient ist verstorben, sodass die Einzelüberlebenswahrscheinlichkeit dieses Zeitintervalls 0,958 (23/24) ist. Für die Darstellung in Form der Kaplan-Meier-Kurve (s. Abb. 20) werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten $p_{\text{Überleben}}$ durch Multiplikation aller (n) Überlebenswahrscheinlichkeiten $p_i(\Delta t)$ der betrachteten Einzelintervalle Δt ermittelt (s. Gl. III-31).

$$p_{\text{Überleben}} = \prod_{i=1}^n p_i(\Delta t) \quad \text{Gl. III-31}$$

Am Beispiel von Abb. 20 ist es zum Zeitpunkt des 2. Todesereignisses nach 2 Wochen die Multiplikation von 27/28 und 26/27 zu einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 0,928 (Ziegler et al. 2007). Aus der Kaplan-Meier-Kurve können „problemlos spezielle Überlebensraten, wie z. B. die 1-Jahres-Überlebensrate“ abgelesen werden (Ziegler et al. 2007).

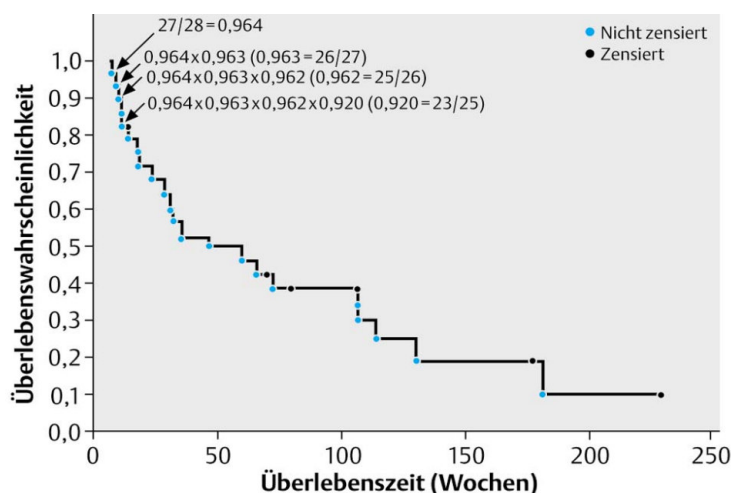


ABB. 20: BEISPIEL FÜR EINE KAPLAN-MEIER-KURVE (QUELLE: ZIEGLER ET AL. 2007, S. E37)

IV. MATERIAL UND METHODEN

Seit langer Zeit (Leksell 1983) werden die Tumore in der Strahlentherapie vermehrt mit stereotaktischen Strahlentherapien behandelt. Es wurden hierzu vielfach Nebenwirkungen und Ansprechen unterschiedlicher Tumore bzw. Metastasen bei unterschiedlichen Fraktionierungsschemata untersucht (Hariz et al. 1990; Tan et al. 2014; Shibamoto et al. 2016; Persson et al. 2017; Unkelbach et al. 2017). Bei der Behandlung von Lebermetastasen und Prostatakarzinome sind die Aussichten einer ansprechenden Behandlung relativ gut. Grundlegende Frage ist hierbei, ob die Variabilität der applizierten Dosisleistung oder - im weiteren Verlauf auch ODR genannt - durch die „Step-and-Shoot“-Methode des CyberKnifes Auswirkungen auf den Behandlungserfolg oder Nebenwirkungen der umliegenden Gewebe hat.

4.1 ORTSDOSISRATE

Die Auswertung für die ODR erfolgt mit einer hauseigenen Software „Experimental CyberKnife Planner“ (ecKP, Institut für Robotik, Universität zu Lübeck, Deutschland, Version 2.1). Zur Berechnung der ODR werden Daten in Form von:

- Planungs-CT und Strahlkonfiguration des Behandlungsplanes aus dem Multiplan (Bestrahlungsplanungssystem, Version 3,5, accuray)
- Behandlungsdateien (Log-File) des CyberKnifes mit Informationen über Zeitpunkt und Applikationsparameter des Behandlungsfeldes
- Kalibrierdateien des Systems

benutzt. Das Planungs-CT enthält die Information über die Anatomie analog der Planung (s. Abb. 10) und damit die Dichte und Art des Gewebes durch die Hounsfield-Einheiten, mit denen die Strahlung wechselwirken kann. Darüber hinaus sind in der Strahlkonfiguration die Informationen zu den abgestrahlten Feldern mit deren Richtung zum Patienten. Ausgangspunkt des Abstrahlens ist ein Knotenpunkt, von dem der Roboter das Feld in Richtung des Patienten abstrahlt. Die Logfiles sind mit Informationen über Zeitpunkt und Applikationsparameter des Behandlungsfeldes und der Bildgebung gefüllt. Dazu zählen auch die in der Bildgebung festgestellten Korrekturen des CyberKnifes. Ergänzend werden die Kalibrierdateien des Systems zum Umrechnen der MU entsprechend der Kalibrierung zwischen MU und Dosis sowie den entsprechenden Dosisprofilen der Wasserphantommessung herangezogen. Aus den importierten Daten berechnete die hauseigene Software die Dosisapplikation entsprechend allen Daten für jedes Voxel der betrachteten Strukturen. Als Rechenalgorithmus wird Ray Trace verwendet, der gegenüber dem verwendeten Bestrahlungsplanungssystem MultiPlan (Accuray, Sunnyvale, USA, Version 2.1) validiert ist. Die Berechnung der applizierten Dosis er-

folgte dabei jede Minute über die gesamte Behandlungszeit hinweg. Ein Beispiel der Berechnung ist in Abb. 21 mit einer Farbskala für die applizierte Dosisrate aller Voxel des PTVs zu sehen, wo jedes Voxel einen Punkt der behandelten Läsion und die Farbskala die Dosis von wenig Dosis (s. Abb. 21 Blau) zu viel Dosis (s. Abb. 21 Rot) des Zeitfensters darstellt.

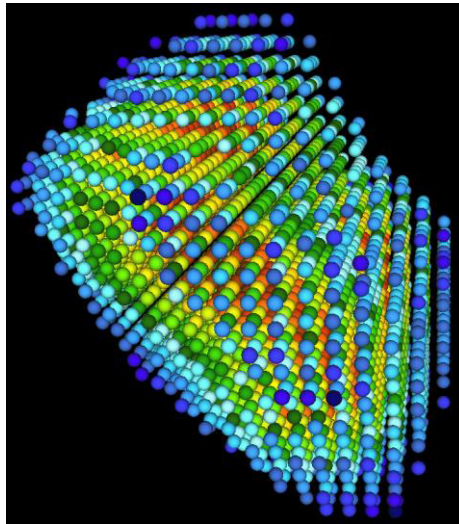


ABB. 21: ÜBERSICHT ÜBER DIE APPLIKATION DER BEHANDLUNG INNERHALB EINES PTVs AM BEISPIEL EINES PLANES ZUR BEHANDLUNG VON HIRNMETASTASEN DURCH ANZEIGE ALLER BETRACHTETEN VOXEL DES VOLUMENS MIT FARBCODIERTER DOSIS (BLAU – GERINGE DOSIS, ROT – HOHE DOSIS)

4.1.1 BERECHNUNG DER ORTSDOSISRATE

Die Abb. 22 verdeutlicht am Beispiel einer Bestrahlung einer Hirnmetastase die Dosis eines Voxels über die gesamte Bestrahlungszeit hinweg.

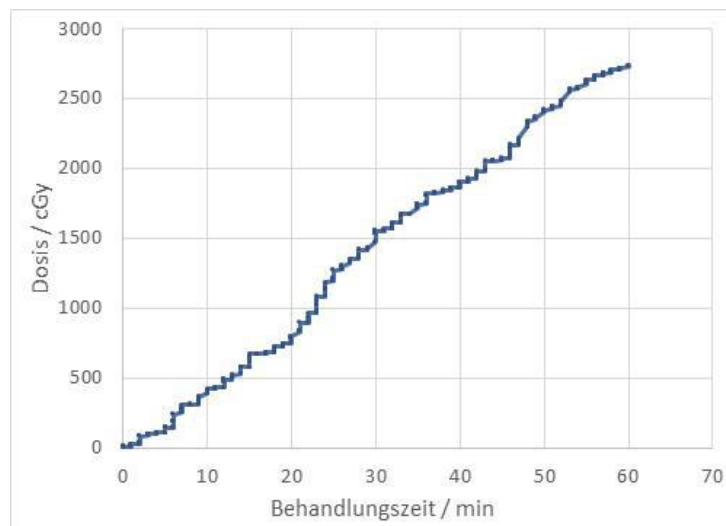


ABB. 22: AKQUIRIERTE DOSIS EINES VOXELS ÜBER DIE BEHANDLUNGSZEIT EINES PLANES FÜR HIRNMETASTASEN

Die *ODR* (in Gy/min, s. Gl. IV-1) definiert, wie viel Dosis $accdose(v,t)$ zu einem bestimmten Zeitpunkt t für ein Voxel v innerhalb eines angegebenen Zeitfensters s hinweg verabreicht wurde.

$$ODR(s, v, t) = \frac{accdose(v, t) - accdose(v, t - s)}{s} \quad \text{Gl. IV-1}$$

Ein Zeitfenster s ist dabei eine vorher deklarierte Zeit, für die die Dosis betrachtet wird. Während der Arbeit werden die Zeitfenster 20/40/60/80/100/120 min für Hirnmetastasen, 20/40/60/80 min für Lebermetastasen und 15/30/45/60 min für Prostatakarzinome entsprechend den auftretenden Behandlungszeiten in den Plänen verwendet. Die gewählten Zeitfenster s richten sich nach der maximalen Behandlungszeit. Demzufolge ist mit steigendem Zeitfenster vermehrt die eigentliche Behandlungszeit erreicht, womit auch die gesamte Dosis vermehrt appliziert wurde.

Im Rahmen der Ermittlung der ODR wird nach der maximalen ODR des betrachteten Volumens über die gesamte Behandlungszeit T bezüglich des ausgewählten Zeitfensters s (s. Gl. IV-2) gesucht.

$$ODR(s, v) = \max_{s \leq t \leq T} (ODR(s, v, t)) \quad \text{Gl. IV-2}$$

Bildlich kann sich das anhand der Abb. 22 gut vorgestellt werden. Beispielsweise wird für dieses Voxel die maximal applizierte Dosis für ein Zeitfenster s von 20 min gesucht. Dies geschieht über die Behandlungszeit von 60 min. Das Zeitfenster reicht im Zeitfenster von 0 min bis 20 min mit einer applizierten Dosis von etwa 750 cGy bis zu den letzten 20 min (40-60 min) mit 900 cGy applizierter Dosis. Dazwischen können auch größere Werte auftreten, wovon das Maximum für das betrachtete Pixel von etwa 1100 cGy beim 20-minütigen Zeitfenster zwischen 10 min und 30 min am Ende ausgegeben wird. Bei einem Zeitfenster ab 80 min wird dann die gesamte applizierte Dosis des Planes von 2700 cGy zurückgegeben.

Alle Voxel eines bestrahlten Volumens können ebenfalls als Prozentsatzes p vom Gesamtvolumen $|PTV|$ ($p=100\%$) in einem vorgegebenen Zeitfenster s betrachtet werden (Gl. IV-3). Dabei nimmt die ODR mit zunehmender Anzahl der betrachteten Voxel v zu (s. Gl. IV-4).

$$ODR(s, p) = ODR'(s, |PTV| * (1 - p)) \quad \text{Gl. IV-3}$$

$$ODR'(s, v_i) \leq ODR'(s, v_{i+1}) \quad \text{Gl. IV-4}$$

Im Rahmen der nachfolgenden Arbeit wird ein Prozentsatz p von 0/2/50/98/100 % aller betrachteten Volumen für die einzelnen Pläne betrachtet. Dabei steht $p=0\%$ analog zum Dosis-

Volumen-Histogramm der Planung für ein Maximum der ODR innerhalb des betrachteten Volumens. Bei $p=100\%$ wird das gesamte Volumen betrachtet, sodass hier großflächig eine ODR angewendet wird. Durch die Zusammenführung von Voxel v_i eines Volumens V (s. Gl. IV-5) kann ein ODR-Volumen-Histogramm (s. Abb. 23) dargestellt werden, in dem die Ergebnisse aller Pixel in Betrachtung des gesamten Volumens gezeigt werden. So kann der ODR-Anteil aller roten Voxel aus Abb. 21 aus dem Histogramm entnommen werden, wodurch Aussagen sowohl über eine maximale ODR als auch über eine minimale ODR für das Volumen abgelesen werden.

$$ODR(s, p) = \min_{1 \leq i \leq (|V| * p)} (ODR(s, v_i)) \quad \text{Gl. IV-5}$$

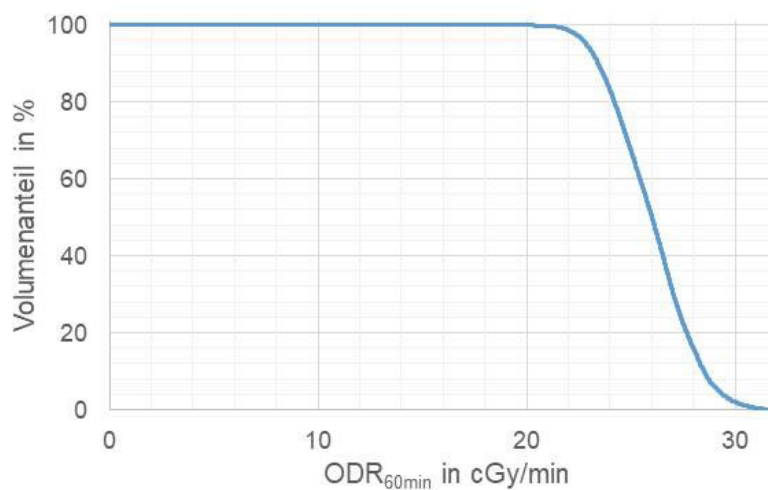


ABB. 23: DARSTELLUNG DER BERECHNETEN ODR ÜBER DAS VOLUMEN ALS ODR-VOLUMEN-HISTOGRAMM FÜR DAS PTV EINER LEBERMETASTASE MIT EINEM ZEITFENSTER s VON 60 MIN EINER EINZELNEN FRAKTION

Alle dargestellten ODR in dieser Arbeit wurden für einen besseren Vergleich der Zeitfenster untereinander über das angewendete Zeitfenster zu einer Dosisrate (s. Gl. I-2) korrigiert. Wenn das Zeitfenster die reale Behandlungszeit übersteigt, wurde die ODR mit der Behandlungszeit entsprechend Gl. I-2 ins Verhältnis gesetzt.

4.1.2 UNTERSUCHTE BEHANDLUNGSPARAMETERN FÜR KORRELATION

Innerhalb eines Behandlungsplanes können unterschiedliche Parameter seine Charakteristika beeinflussen. Innerhalb dieser Arbeit wurden die Zusammenhänge zwischen der berechneten ODR (s. Kap. 4.1.1) und der Behandlungszeit, der Verschreibungsdosis und den Metastaseigenschaften als individuelle Eigenschaften untersucht. Auf die Parameter wurden auch die zugehörigen Einflussfaktoren (s. Tab. 3) mit einbezogen, welche einen Einfluss auf die genannten Parameter haben.

TAB. 3: AUFSTELLUNG DER UNTERSUCHTEN PARAMETER UND ZU DIESEN GEHÖRENDE EINFLUSSFAKTOREN

Parameter	Einflussfaktoren
Behandlungszeit	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der behandelten Läsionen • Einstrahlrichtung (Knotenanzahl) • Felder pro Metastase / pro Plan • Monitoreinheiten (MU, engl. Monitor units)
Verschreibungsdosis	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Dosis • Verschreibung-Isodosis • Maximale Dosis D_{Max}
Metastaseneigenschaften	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmetastasenvolumen • Einzelmetastasenvolumen

Ergänzend zu den genannten Parametern wurden 2 zusätzliche Parameter - die Volumenwichtung und die Kollimatorwichtung – eingeführt. Beide eingeführten Wichtungen beschreiben die Beziehung zwischen den verwendeten Kollimatoren und dem behandelten Zielvolumen, womit ein Einfluss der Kollimatorgröße und der Kollimatoranzahl untersucht werden kann. Für die Volumenwichtung w_{volume} wurde für jeden Kollimator c ein Kugelvolumen entsprechend dem Durchmesser d_c des Rundkollimators angenommen. Dies wird im Verhältnis zum eingezeichneten PTV (s. Kap. 3.1.2) des Plans gesetzt, wodurch sich diese Wichtung w_{volume} entsprechend Gl. IV-6 berechnet.

$$w_{volume} = \frac{PTV}{\sum_c \frac{1}{6} \pi d_c^3} \tag{Gl. IV-6}$$

Die Kollimatorwichtung $w_{Kollimator}$ ist das Verhältnis der Anzahl der bestrahlten Zielvolumen $|PTV_c|$ zur Anzahl der verwendeten Kollimatoren $|c|$ für das PTV (s. Gl. IV-7).

$$w_{collimator} = \frac{\sum_c (|PTV|)}{|c|} \tag{Gl. IV-7}$$

4.2 KLINISCHE DATEN

4.2.1 ETHIKVOTUM

Als Grundlage nachfolgender Untersuchungen dienen retrospektive Daten aus der Nachsorge sowie dem Bestrahlungsplan des Saphir-Radiochirurgie-Zentrums Norddeutschland. Die Nachsorge ist für die Patienten ein Teil der klinischen Routine. Sie ist nach Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin (Stand 07/14) im Rahmen der Qualitätssicherung einer strahlentherapeutischen Behandlung gefordert und findet im Nachfeld der strahlentherapeutischen Behandlung in bestimmten zeitlichen Abständen statt. Alle Patientendaten wurden für die Untersuchungen anonymisiert. Seitens der Ethikkommission der Universität Rostock liegen keine Bedenken für dieses Projekt vor.

4.2.2 BESTRAHLUNGSENTITÄTEN

Innerhalb der gesamten Arbeit werden zur besseren Zuordnung die graphischen Darstellungen der Hirnmetastasen mit Blau, der Lebermetastasen mit Orange und die Ergebnisse von den Prostatakarzinomen in Grün dargestellt. Dadurch sollen die Tumorentitäten aus den Abbildungen immer klar erkennbar sein. Die Nachsorgeergebnisse stammen für alle betrachteten Tumorentitäten aus einer retrospektiven Datenbank, die als prospektives Register entworfen wurde. Alle Patienten wurden im Saphir-Radiochirurgie-Zentrum Norddeutschland behandelt.

4.2.2.1 HIRNMETASTASEN

Die Anzahl behandelter Hirnmetastasen kann durchaus variieren. Dabei wird auch in der Literatur (Chang et al. 2010; Kraft et al. 2019; Ehrlich et al. 2019; Becker et al. 2023) darüber diskutiert, bis zu welcher Anzahl die Bestrahlung der Hirnmetastasen sinnvoll ist. Grundsätzlich sind 1 bis 4 Hirnmetastasen in der Literatur als gut bewertet. Für Hirnmetastasen sind mittlerweile 3 Gebührenordnungspositionen im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung zur Abrechnung der stereotaktischen Radiochirurgie enthalten. Dies bestätigt die stereotaktische Strahlenbehandlung von Hirnmetastasen als etablierte Methode. 143 Metastasen aus 22 SRS Behandlungen wurden mit 4-20 Metastasen pro Behandlungsplan retrospektiv ausgesucht, welche als Gruppe der MHM im Folgenden bezeichnet werden. Dem gegenüber steht eine kleine Vergleichsgruppe von Fällen mit maximal 3 Metastasen mit ähnlichem Metastasenvolumen wie bei der MHM-Gruppe, welche mit der Bezeichnung OHM. In der Vergleichsgruppe der OHM befinden sich 19 Hirnmetastasen aus 11 SRS. Für beide Gruppen ist ein Unterschied in der Behandlungszeit in Abb. 24 ersichtlich ($p < 0,01$).

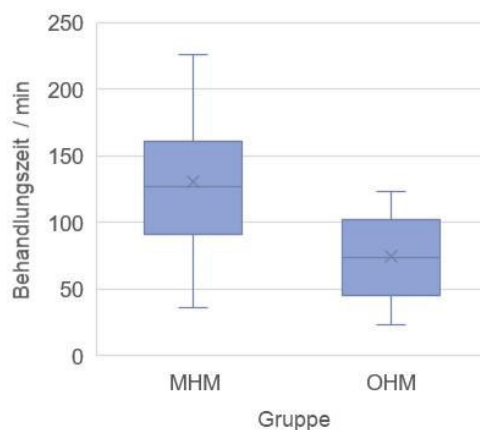


ABB. 24: VERGLEICH DER BEHANDLUNGSZEITEN ZWISCHEN MULTIPLLEN (MHM) UND WENIGEN HIRNMETASTASEN (OHM, OLIGO HIRNMETASTASEN)

Die Primärtumore der analysierten Hirnmetastasen aus insgesamt 33 SRS wurden als nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, Melanom, Bronchialkarzinom und Nierenzellkarzinom entsprechend Abb. 25 diagnostiziert.



ABB. 25: ZUSAMMENSETZUNG DER IDENTIFIZIERTEN PRIMÄRTUMOREN FÜR HIRNMETASTASEN

Eine zusätzliche Gesamthirnbehandlung wurde bei 9 Fällen (40,9 %) für MHM und 5 Fällen (45,4 %) für OHM durchgeführt. Des Weiteren wurden innerhalb von 30 Tagen bei 11 Fällen gezielte bzw. Immuntherapie (TT/IT), bei 12 Fällen Chemotherapie und bei 10 Fällen keine ergänzende Therapie durchgeführt (s. auch Tab. 4).

TAB. 4: PATIENTENEIGENSCHAFTEN DER HIRNMETASTASEN

	Gesamt		Anzahl	%
<i>Patienten</i>	23	OHM	5	21,7
		MHM	15	65,2
		beide	3	13,1
<i>Alter in Jahre</i>	63 (39-82)			
<i>Geschlecht</i>		Weiblich	7	30,4
		männlich	16	69,6
<i>Läsionen</i>	162	OHM	19	11,7
		MHM	143	88,3
<i>Läsionen pro Plan</i>		1	6	18,2
		2-3	5	15,1
		4	9	27,3
		5-6	7	21,2
		7-9	3	9,1
		≥10	3	9,1
<i>SRS-Pläne</i>	33	OHM	11	33,3
		MHM	22	66,7
<i>Ganzhirnbestrahlung vor SRS</i>		OHM	5	45,5
		MHM	9	40,9
<i>Systemtherapie</i>	TT/IT	OHM	4	36,4
		MHM	7	31,8
	Chemotherapie	OHM	4	36,4
		MHM	8	36,4
	keine Therapie	OHM	3	27,2
		MHM	7	31,8

OHM *wenige (Oligo, ≤3) Hirnmetasten*, MHM *multiple (≥4) Hirnmetasten*, TT/IT *zielgeführte Therapie/Immunotherapie*

Alle betrachteten Fälle wurden zwischen 11/2011 und 08/2017 mit einer SRS am CyberKnife bestrahlt. Das PTV ist das um 1 mm erweiterte GTV bei allen Hirnmetastasen. Die mediane Einzel- bzw. Gesamt-PTV pro Behandlung lag bei 0,10 cm³ und 1,77 cm³ für MHM sowie 0,49 cm³ und 0,83 cm³ für OHM (s. auch Tab. 5). Das 98%-Volumen vom PTV erhielt 16 Gy

bis 20 Gy, welches median auf die 70 %-Isodosislinie verschrieben wurde (s. auch Tab. 5). Für alle Pläne wurden 1-4 Rundkollimatoren mit einem Durchmesser von 5 mm bis 15 mm Durchmesser verwendet. Der Durchmesser war von der Größe, der Form, Lokalisation und Anzahl der Hirnmetastasen abhängig. Unter Nutzung der aktuellen Richtlinien (Treuer et al. 2015; Hellerbach et al. 2017; Stera et al. 2018; Moustakis et al. 2018) für die Planung und Optimierung der Behandlungspläne wurden die mittlere Dosis des GTVs verbessert und die nötige und minimale Bestrahlung des gesunden Hirngewebes gegen die Behandlungszeit abgewogen. Die genauen internen Vorgaben sind in Anlage 1 (s. Kap. X) zusammengefasst. Die daraus resultierenden medianen Behandlungszeiten aus den Log-Files waren 109 min für MHM und 60 min für OHM (s. auch Tab. 5), welche mit den Zeiten von 41 min im Mittel von Kataria et al. (2016) für die Einzelmetastasen mit einer mittleren Bestrahlungszeit von 41,3 min im Rahmen dieser Arbeit übereinstimmen. Dagegen weichen die hier vorliegenden Bestrahlungszeiten von denen bei Han et al. (2019a) ab, da dort eine CyberKnife mit MLC betrachtet wurde.

TAB. 5: BEHANDLUNGSEIGENSCHAFTEN DER HIRNMETASTASEN ALS GESAMTEIGENSCHAFTEN ALLER HIRNMETASTASEN MIT MEDIAN (BEREICH) UND DIE AUFSPLITTUNG IN DIE UNTERGRUPPEN OHM UND MHM ENTSPRECHEND DER BEHANDELTEN METASTASENANZAHL

	<i>Gesamt</i>		<i>Median</i>	<i>Bereich</i>
<i>Einzel-PTV in cm³</i>		OHM	0,49	0,11-3,58
		MHM	0,10	0,01-4,64
<i>Kumulatives PTV in cm³</i>		OHM	0,83	0,11-4,07
		MHM	1,77	0,17-13,66
<i>PTV-Erfassung in %</i>	98,8 (97,9-100)	OHM	98,7	97,9-100,0
		MHM	98,8	96,3-99,6
<i>D_{98%}(PTV) in Gy</i>		OHM	20	18-20
		MHM	18	16-20
<i>D_{Max}(PTV) in Gy</i>		OHM	27,0	24,1-29,0
		MHM	25,8	23,1-29,0
<i>Verschreibungsdosis in Gy</i>	18 (16-20)	OHM	20	18-20
		MHM	18	18-20
<i>Verschreibungsisodosis in %</i>		OHM	73	68-83
		MHM	70	68-83
<i>Behandlungszeit in min</i>	109 (23-226)	OHM	60	23-123
		MHM	127	36-226
<i>Felder pro Läsion</i>		OHM	118	69-254
		MHM	36	8-139
<i>MU pro Läsion</i>		OHM	11877	7482-22560
		MHM	5569	426-20755

OHM *wenige (Oligo, 1–3) Hirnmetastasen*, MHM *multiple (≥4) Hirnmetastasen*, SRS *stereotaktische Radiochirurgie*, PTV *Planning Target Volume*, MU *Monitoreinheiten*

Die zuletzt berücksichtigte Nachsorge fand 06/18 statt. Die mediane Nachsorgezeit aller Patienten beträgt 8,3 Monate (0,5-62,5 Monate), wobei die Nachsorge für MHM (Median 7,1 Monat, 0,5-28,7 Monate) kürzer als für OHM (Median 21,1 Monat, 3,8-62,5 Monate) war. Innerhalb der Nachsorge traten komplette (KA), teilweise Remission (TA) als auch stabile (ST) bzw.

progrediente (P) Läsionen auf (s. auch Kap. 3.1.3). Die jeweiligen Anteile und Kombinationstherapien sind Abb. 26 zu entnehmen.

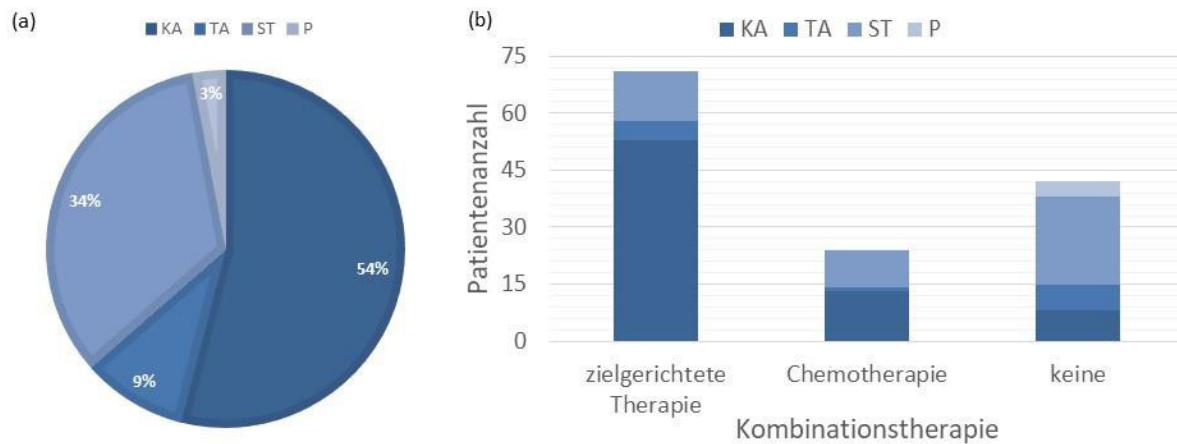


ABB. 26: AUFTEILUNG DES ANSPRECHENS (A) AUF ALLE METASTASEN UND (B) AUFTEILEN DES ANSPRECHENS (KA-KOMPLETTES ANSPRECHEN, TA- TEILWEISES ANSPRECHEN, ST – STABILER TUMOR, P - PROGREDIENTER TUMOR) ENTSPRECHEND DER DURCHFÜHRTEN KOMBINATIONSTHERAPIE

4.2.2.2 LEBERMETASTASEN

Es wurden retrospektive Fälle mit ähnlicher Verschreibung ausgesucht. Für alle Fälle lagen die Patientendaten uns vor und wurden auch in der Veröffentlichung von Boda-Hegemann et al. (2016, 2018, 2019) mit berücksichtigt. Dadurch kann die zurückgemeldete Ansprechdosis der Lebermetastasen im posttherapeutischen MRT als ein Analysefaktor für die Untersuchungen ergänzend herangezogen werden. Grundlegend für die Ansprechdosis ist die Änderung des Gewebes im MRT der Nachsorge (s. Abb. 27 unten). Diese wurde in der Arbeit von Boda-Hegemann et al. (2016) mit dem Behandlungsplan (s. Abb. 27 oben) verglichen. Es stellte sich heraus, dass für jeden Patienten die Änderung einer Isodosis des Behandlungsplans entsprach. Zusammengefasst wird dies im Rahmen dieser Arbeit in der Ansprechdosis des Lebergewebes.

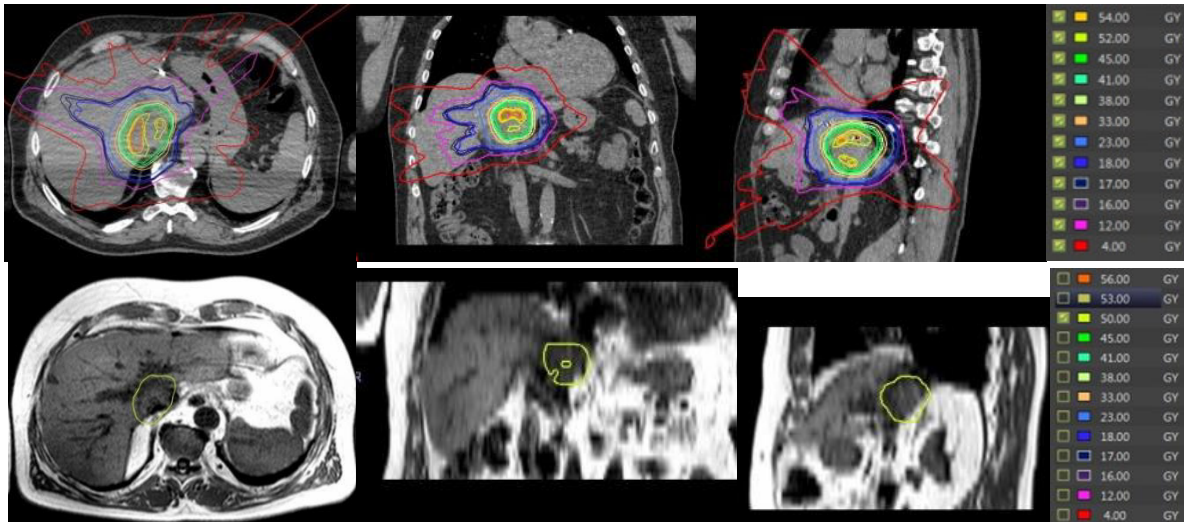


ABB. 27: BEISPIEL FÜR DEN ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER GEWEBSÄNDERUNG IM T1 GEWICHTETEN MRT DER NACHSORGE (UNTEN) UND DEM VORANGEGANGENEN BEHANDLUNGSPLAN AUF DEM PLANUNGS-CT (OBEN) IN FORM DES TRANSVERSALEN (LINKS), KORONALEN (MITTE LINKS) UND SAGITTALLEN (MITTE RECHTS) SCHNITTS MIT ZUGEHÖRIGER ISODOSISKENNZEICHNUNG (RECHTS)

Für die Untersuchung der Ansprechdosis wurden neben der ODR des PTV auch Schalen in bestimmter Entfernung zum PTV untersucht. Dabei nehmen diese ein Volumen ein, in dem alle betrachteten Voxel äquidistant mit 5 mm und 10 mm zum PTV (s. orangefarbene Linien in Abb. 28) sich befinden.

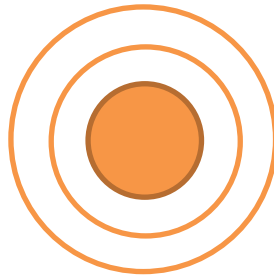


ABB. 28: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER SCHALEN

Die Zusammensetzung der Primärtumoren ist Abb. 29 zu entnehmen.



ABB. 29: ZUSAMMENSETZUNG DER PRIMÄRTUMOREN FÜR LEBERMETASTASEN

Es wurden innerhalb der gewählten Pläne 1-4 Metastasen (s. Tab. 6) behandelt, wobei diese in 2 Gruppen - den Einzelmetastasen (SLM, single liver metastasis) und wenigen Metastasen (OLM, oligo liver metastasis) - eingeteilt wurden. Durch die geringe Anzahl an Metastasen sind in der Gruppe der SLM mehr Patienten bzw. in der Gruppe der OLM mehr Metastasen vertreten (s. Tab. 6). Die Geschlechter sind innerhalb der Gruppen in etwa gleich verteilt.

TAB. 6: PATIENTENEIGENSCHAFTEN DER LEBERMETASTASEN MIT GESAMTANZAHL ODER MEDIAN (BEREICH)

		Gesamt		Wert	%
<i>Läsionen pro Plan</i>					
	1	10			58,8
	2	6			35,3
	4	1			5,9
<i>Patienten</i>		15	SLM	9	60
			OLM	6	40
<i>Alter in Jahre</i>	<i>Median (Bereich)</i>	63 (49-79)			
<i>Geschlecht (Anteil)</i>					
	<i>weiblich</i>	8 (53,3%)	SLM	5	62,5
			OLM	3	37,5
	<i>männlich</i>	7 (46,7%)	SLM	4	57,1
			OLM	3	42,9
<i>SBRT-Pläne</i>		16	SLM	10	62,5
			OLM	6	37,5
<i>Läsion</i>		25	SLM	10	40
			OLM	15	60

SLM –Einzellebermetastasen (1), OLM Oligo Lebermetastasen (2-4), SBRT – stereotaktische Körperstammradiotherapie

Das mediane Einzelvolumen und das kumulative PTV waren 27,8 cm³ bzw. 50,3 cm³ (s. Tab. 7). Da die Planung aufgrund der langen Zeitspanne von 5 Jahren hinsichtlich der Patientenbehandlung und damit der Anwendung verschiedener Behandlungsprotokolle mit unterschiedlicher Margin erfolgte, wird das CTV mit der hauseigenen Software eckp als PTV – 5 mm zur besseren Vergleichbarkeit generiert. 95 % des PTVs erhielten 30 Gy-45 Gy (s. Tab. 7) median auf einer 75 %-Isodosislinie. Für alle Fälle wurden 1-2 feste Rundkollimatoren mit einem Durchmesser von 15 mm-40 mm in Abhängigkeit der Größe, Form, Lokalisation und Anzahl der Lebermetastasen verwendet. Die Planung erfolgte entsprechend den aktuellen Richtlinien (Andratschke et al. 2016; Chan et al. 2017). Bei der Optimierung auf die mittlere GTV-Dosis stand die Schonung des gesunden Lebergewebes gegenüber der Behandlungszeit und dem Allgemeinzustand des jeweiligen Patienten im Vordergrund. Die Zusammenfassung der internen Vorgaben für die Planung geht aus Anlage 1 (s. Kap. X) hervor. Die mediane Behandlungszeit belief sich auf 60 min. Die im MRT sichtbare Ansprechdosis aus der Nachsorge (Boda-Heggemann et al. 2016, 2018, 2019) variierte von 19 Gy bis 50 Gy in der gesunden Leber (s. auch Tab. 7).

TAB. 7: BEHANDLUNGSEIGENSCHAFTEN DER LEBERMETASTASEN MIT GESAMTANZAHL ODER MEDIAN (BEREICH)

Eigenschaft	Gesamt		Median	Bereich
Einzel-PTV in cm ³	27,8 (3,2-117,6)	SLM	21,29	3,2-117,2
		OLM	29,84	5,5-116,7
Kumulatives PTV in cm ³	50,3 (3,2-176,6)	SLM	21,29	3,2-117,2
		OLM	92,22	15,05-176,6
PTV-Erfassung in %	94,8 (88,5-97,6)	SLM	95,21	90,67-97,59
		OLM	94,82	88,47-96,69
Maximale Dosis des PTV in Gy	58,7 (53,4-60,8)	SLM	57,69	53,42-60,81
		OLM	59,21	54,55-60,00
Verschreibungsdosis in Gy	42 (30-45)	SLM	44	36-45
		OLM	42	30-45
Verschreibungsisodosis in %	75 (55-80)	SLM	75	60-80
		OLM	75	55-76
Behandlungszeit in min	60 (24-106)	SLM	51	24-75
		OLM	63	40-106
Felder pro Läsion	95 (43-194)	SLM	138	75-194
		OLM	88	43-128
MU pro Läsion	23833.5 (1811.8-43500.1)	SLM	32694.3	19800.3-43500.1
		OLM	21133.9	1911.8-34195.8
Ansprechdosis in Gy	29 (19-50)	SLM		
		OLM		

SLM –Einzellebermetastasen (1), OLM Oligo Lebermetastasen(2-4), PTV – planning target volume, MU – Monitoreinheiten

Durch die Fraktionierung bei den Lebermetastasen konnte die Variabilität der Behandlungszeit zwischen den Fraktionen betrachtet werden (s. Abb. 30 a). Die Zeitspanne der Behandlungszeit ist visuell am größten im Rahmen der zweiten Fraktion, jedoch sind statistisch keine Unterschiede zwischen den Fraktionen nachzuweisen (p=0,97). Daher wurden die ODR der 3 verabreichten Fraktionen für die technischen Parameter via Mittelwert und einfacher Standardabweichung zusammengefasst. Die Gruppe der OLM weist eine signifikant höhere Behandlungszeit im Vergleich zur SLM-Gruppe auf (p=0,02).

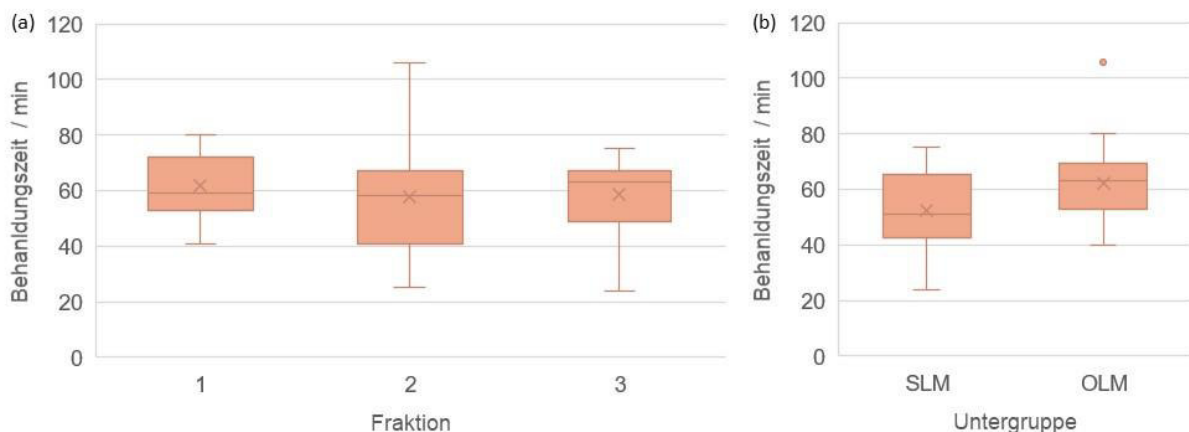


ABB. 30: VARIATION DER BEHANDLUNGSZEIT BEI LEBERMETASTASEN (A) ZWISCHEN DEN EINZELNEN FRAKTIONEN UND (B) ZWISCHEN DEN UNTERGRUPPEN DER EINZELMETASTASEN (SLM) UND WENIGEN LEBERMETASTASEN (OLM)

Die 26 Lebermetastasen (LM) der 15 Patienten wurden zwischen 03/2011 und 09/2016 in 17 SBRT-Plänen behandelt, wobei diese bis spätestens 10/2016 nachgesorgt wurden. Insgesamt wurden die Patienten im median 19,0 Monate (6,3-41,4) nachgesorgt, wobei die Nachsorgezeiträume der SLM im median 17,1 Monate (6,3-41,4 Monate) und der OLM 19,8 Monate

(8,5-41,0 Monate) betragen. Der Hauptteil der behandelten Lebermetastasen sprach auf die SBRT-Behandlung an (s. Abb. 31). Nur ein kleiner Prozentsatz von 12 % (3/25) zeigte keine Änderung des Tumors innerhalb der Nachsorge der Patienten.

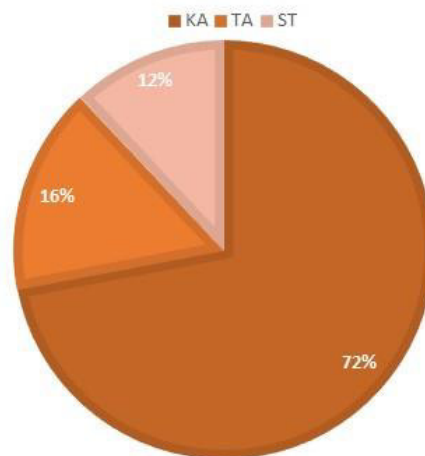


ABB. 31: ERGEBNISSE AUS DEM ANSPRECHEN (KA – KOMPLETTES ANSPRECHEN, TA - TEILWEISES ANSPRECHEN, ST – STABILER TUMOR) FÜR LEBERMETASTASEN

4.2.2.3 PROSTATA-KARZINOM

Alle betrachteten Patienten wurden innerhalb der HYPOSTAT-Studie (Jiang et al. 2017) behandelt. Dieser Gruppe aus 24 Patienten wurde innerhalb von 5 Fraktionen eine Dosis von 35 Gy entsprechend dem Studienprotokoll (Jiang et al. 2017). Pro Bestrahlungsplan belief sich das mediane GTV auf 52,2 cm³ und das mediane PTV auf 88,6 cm³ (s. auch Tab. 8). 95 %-97 % Volumenanteil vom PTV wurde eine Dosis von 35 Gy verabreicht, welche median auf die 82 %-Isodosislinie verschrieben wurde (s. auch Tab. 8). 90,2 %-97,0 % Volumen des GTVs wurden mit einer Dosis von 37,5 Gy bestrahlt. Für alle Behandlungspläne wurden 2-3 Rundkollimatoren mit 7,5 mm-40 mm Durchmesser entsprechend der Größe und Form des Prostatakarzinoms angewendet. Alle Pläne wurden entsprechend einer dem Studienprotokoll (Jiang et al. 2017) angepassten Planungsvorlage geplant, welche an der Patientenanatomie entsprechend der Konturierung bzgl. der Schonung von Normalgeweben wie Urethra und Blase optimiert wurde. Die genau einzuhaltenden Vorgaben sind in Anlage 1 (s. Kap. X) festgehalten. Im Rahmen des Studienprotokolls gab es für die Patienten ein striktes Trinkprotokoll, welches sowohl das Abführen als auch das Trinken von 150 ml Wasser 20 min vor Beginn der Bestrahlung am jeweiligen Tag enthielt. Für die Prostatafälle war die mediane Behandlungszeit bei 71 min (s. auch Tab. 8).

TAB. 8: PATIENTEN- UND BEHANDLUNGSEIGENSCHAFTEN DER PROSTATAKARZINOME MIT GESAMTANZAHL ODER MEDIAN MIT ZUGEHÖRIGEM WERTEBEREICH

	Gesamt	Median	Bereich
Patienten / Pläne	24		
Alter		74	60-81
PTV in cm ³		52,2	30,7-88,3
PTV-Erfassung in %		94,8	88,5-97,6
PTV D _{98%} in Gy		34	33,8-34,6
Maximale Dosis des PTV in Gy		42,6	41,7-43,8
Verschreibungsdosis in Gy		35	
Verschreibungsisodosis in %		82	80-84
Behandlungszeit in min		71	52-151
Felder/Läsion		275	161-339
MU/ Läsion		62397,0	53688,9-68323,1

PTV – planning target volume, MU – monitor units

Im Rahmen der Therapie traten die akuten Nebenwirkungen Harndrang, Dysurie und Rektum bis Grad 2 (s. Abb. 32) auf, bei denen der Zusammenhang mit der ODR untersucht wurde. Bedingt durch das seltene Auftreten der Diarrhö (2/24) wurde diese Gruppe nicht weiter betrachtet.

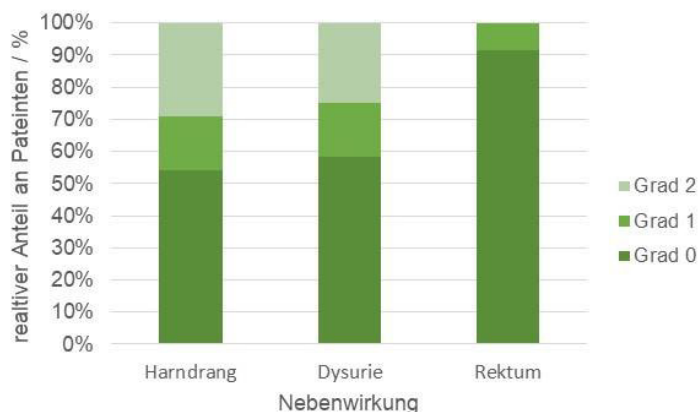


ABB. 32: VERTEILUNG DER NEBENWIRKUNG ENTSPRECHEND DEM BETRACHTETEN GRADE DER NEBENWIRKUNG FÜR REKTUM, HARNDRANG UND DYSURIE

Durch die Fraktionierung beim Prostatakarzinom konnte die Variabilität der Behandlungszeit zwischen den Fraktionen betrachtet werden (s. Abb. 33), welche länger als die in Rose et al. (2023) ermittelte mittlere Behandlungszeit von 35 min ist. Der Grund dafür ist die Verwendung einer neueren CyberKnife-Version in der Arbeit von Rose et al. (2023). Die Zeitspanne dieser ist visuell am größten im Rahmen der zweiten Fraktion, jedoch sind statistisch keine Unterschiede zwischen den Fraktionen nachzuweisen (p=0,29). Die Variation ist hierbei an das Verhalten der Patienten gebunden. Während der Behandlung können Patienten mit Prostatakarzinom aufgrund des Harndrangs unruhig werden. Daher wurden die ODR der 5 verabreichten Fraktionen für die technischen Parameter via Mittelwert und einfacher Standardabweichung zusammengefasst.

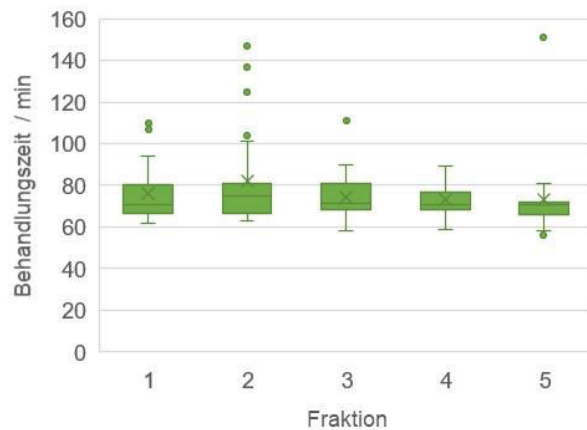


ABB. 33: VARIABILITÄT DER BEHANDLUNGSZEIT ÜBER DIE EINZELNEN VERABREICHTEN FRAKTIONEN

Alle Prostatafälle wurden zwischen August 2018 und Dezember 2018 appliziert, wobei die Nachsorge bis 01/2019 durchgeführt wurde. Die mediane Nachsorgezeit beträgt 9,1 Monate (0,6-25 Monate). Alle Prostatakarzinome dieser Untersuchungen sprachen auf die SBRT an (s. Abb. 34).

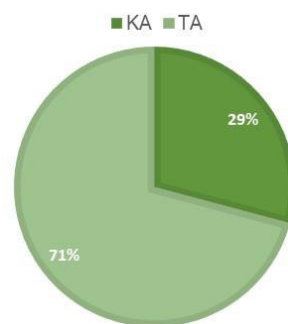


ABB. 34: ERGEBNISSE AUS DEM ANSPRECHEN (KA – KOMPLETTES ANSPRECHEN, TA - TEILWEISES ANSPRECHEN, ST – STABILER TUMOR) FÜR DIE UNTERSUCHTEN PROSTATAKARZINOME

4.2.3 NACHSORGE

Neben den technischen Parametern ist auch der Zusammenhang zwischen der ODR und den klinischen Parametern ein Teil dieser Arbeit. Alle Patienten erhielten nach abgeschlossener Bestrahlung nach 6-8 Wochen sowie nach 3/6/9/12 Monaten und darauffolgend alle 6 Monate eine MRT identisch zur Behandlungsplanung (Kocher et al. 2014). Anhand dessen konnten entsprechend den RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al. 2009) das Anschlagen der Therapie und entsprechend Common Terminology Criteria for Adverse Events, kurz CTCAE (5.0, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute 2017) die Nebenwirkungen mit entsprechenden Graden deklariert werden (s. Kap. 3.1.3). Aufgrund der in dieser Arbeit verwendeten retrospektiven Daten konnten Untersuchungen bei den Hirnmetastasen bezüglich der Radionekrose, bei den Lebermetastasen bezüglich des Ansprechverhaltens sowie bei den Prostatakarzinomen bezüglich der Neben-

wirkungen der Dysurie, Poliakisurie und Diarrhö neben dem klinischen Ansprechen in die Auswertung mit aufgenommen werden. Bei den Lebermetastasen sind die Patientendaten hausintern und die Informationen über die Ansprechdosen Ergebnisse der Studie von Boda-Hege-
mann et al. (2016, 2018, 2019).

4.3 STATISTIK

Die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben werden der Kaplan-Meier-Methode (s. auch Kap. 3.4.5) mittels der Software SPSS (v20.0, IBM, Armonk, USA) bestimmt. Für die Modellierung der Abhängigkeiten zwischen ODR und Planparametern wird einerseits der Spearman-Rangkorrelation (ρ) unter Zuhilfenahme von SPSS und andererseits der Korrelationskoeffizient (R^2) der Regression sowie der ANOVA unter Anwendung von Excel (v2007, Microsoft, Seattle, USA) genutzt (s. auch Kap. 3.4.3). Zur univariaten Analyse der lokalen Kontrolle (KA, TA, ST) und Radionekrose bei den Hirnmetastasen wurde die Cox-Regression (s. auch Kap. 3.4.4) auf das beste Ansprechen und das erste Ansprechen der Tumorregionen durchgeführt. Anhand der Erkenntnisse aus den univariaten Analysen konnten multivariate Analysen mit 5 %-Signifikanzniveau angeschlossen werden.

V. ERGEBNISSE

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Untersuchungen dargestellt. Dabei werden zuerst die Unterschiede in der ODR zwischen den einzelnen Fraktionen, den Behandlungen, dem betrachteten Volumenanteil p (s. Gl. IV-3 und Kap. 4.1.1) der $ODR_{s,p}$ sowie des Zeitfensters s (s. Gl. IV-1 und Kap. 4.1.1) der $ODR_{s,p}$ gezeigt, woran sich die einzelnen Entitäten mit den zugehörigen Ergebnissen aus den technischen Parametern, der Nachsorge sowie Nebenwirkungen anschließen. Auch in diesem Kapitel werden weiterhin die Hirnmetastasen mit Blau, die Lebermetastasen mit Orange und die Ergebnisse von den Prostatakarzinomen in Grün innerhalb der Diagramme verwendet.

5.1 ODR-VARIABILITÄT

Für die fraktionierten Behandlungen der Lebermetastasen und des Prostatakarzinoms wurde die ODR für jede Fraktion als Behandlung in Abb. 35 aufgetragen. Es ergeben sich damit 78 durchgeführte Behandlungen für Lebermetastasen und 120 Behandlungen des Prostatakarzinoms. Bei den Untersuchungen unterschieden sich die ODR in allen Zeitfenstern für die untersuchten Tumore (s. Abb. 35). Die Ergebnisse in Abb. 35 sind aufsteigend nach dem 20-Min-Zeitfenster sortiert. Beim Vergleich der Zeitfenster ist auffällig, dass nicht von einem auf ein weiteres Zeitfenster geschlossen werden kann. Mit zunehmendem Zeitfenster wird dabei die zu applizierende Dosis erreicht. Sowohl zwischen den Tumorentitäten (Vergleich Abb. 35: Hirnmetastasen (blau), Lebermetastasen (orange), Prostatakarzinom (grün)) als auch zwischen den betrachteten Volumenanteilen vom PTV (Vergleich rechts und links in Abb. 35) zeigen sich Unterschiede. Im Vergleich zwischen den Tumorentitäten weisen die Pläne der Prostatakarzinome die geringste ODR und auch die geringste ODR-Variabilität auf. Die höchsten festgestellten ODR traten dagegen bei Fällen der Hirnmetastasen auf.

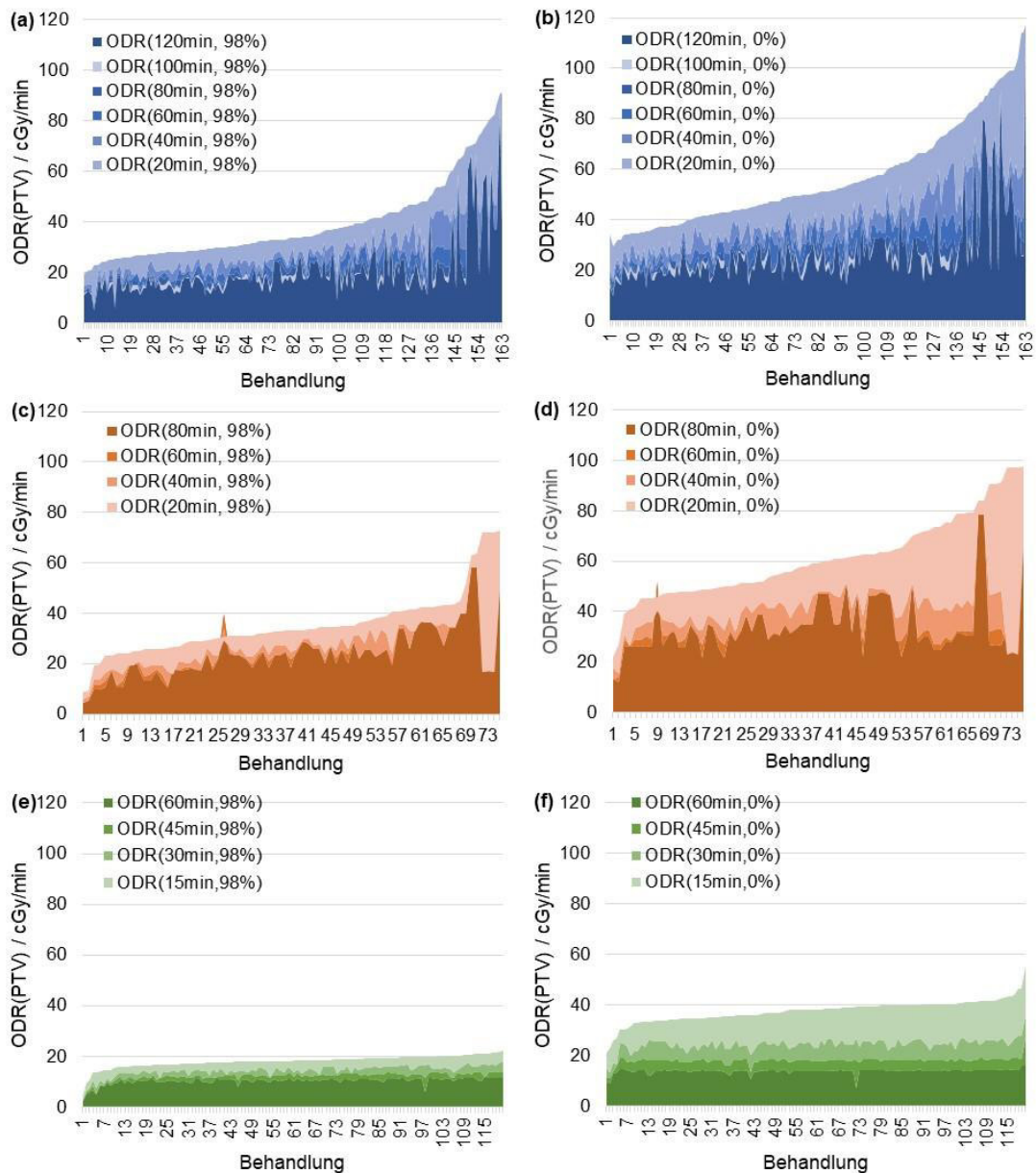


ABB. 35: ÜBERLAGERUNGSPLOT DER ORTS-DOSIS-RATE (ODR) MIT VARIABLEN ZEITFENSTERN s FÜR PROZENTUALE PTV VON 98 % (LINKS – A, C, E) UND 0 % (RECHTS – B, D, F) FÜR HIRNMETASTASEN (A) UND (B), LEBERMETASTASEN (C) UND (D) SOWIE PROSTATAKARZINOM (E) UND (F) ALLER UNTERSUCHTEN LÄSIONEN UND ALLER FRAKTIONEN (BEHANDLUNG), SORTIERT NACH DER ODR DES GERINGSTEN ZEITFENSTERS

Hierbei verringert sich die ODR sowohl mit wachsenden Zeitfenstern als auch mit zunehmend betrachtetem Volumenanteil für das PTV (s. Abb. 36, Tab. 9). So bekommt mehr Volumen eine geringere ODR ab bzw. mit anwachsendem Zeitfenster verringert sich die ODR, was am Abfall der ODR in Abb. 36 sowie der Mediane in Tab. 9 ersichtlich wird. Die ODR war hauptsächlich abhängig vom Zeitfenster s im Vergleich zum prozentualen PTV-Anteil p (s. Abb. 36). Daneben variiert die ODR auch massiv zwischen den Patienten als auch innerhalb der Metastasen eines Patienten, was an den Standardabweichungen in Abb. 36 als auch den für ein Zeitfenster als auch Volumenanteil Bereichen in Tab. 9 gut erkennbar ist. Beim Prostatakarzinom war dies

weniger ausgebildet. In Tab. 9 fällt dabei auf, dass die Werte der medianen ODR vom maximalen Zeitfenster und 100 % des Zielvolumens bei Hirnmetastasen und Prostatakarzinomen relativ dicht beieinander liegen.

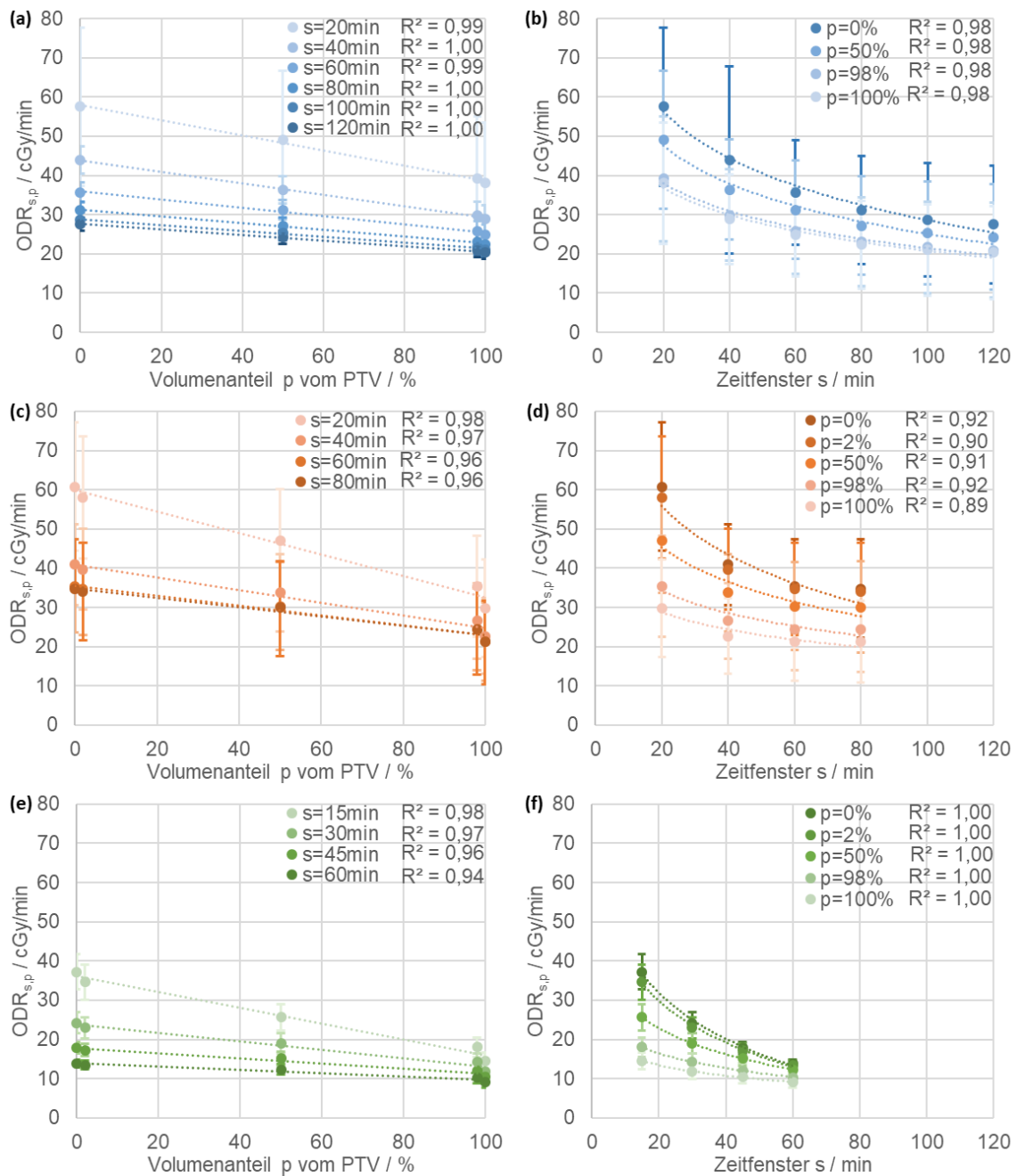


ABB. 36: VERGLEICH DER ODR MIT DEM EINFLUSS DES VOLUMENANTEILS P MIT LINEARER REGRESSION (LINKS - A, C, E) UND DEM EINFLUSS DES ZEITFENSTERS S MIT LOGARITHMISCHER TRENDLINIE (RECHTS - B, D, F) FÜR HIRNMETASTASEN (OBEN - A, B), LEBERMETASTASEN (MITTE - C, D) UND PROSTATAKARZINOM (UNTEN E, F)

TAB. 9: ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERSUCHTEN VOLUMINA AUS DEN BESTRAHLUNGSPLÄNEN BEZÜGLICH DER ODR UNTERSCHIEDLICHER PROZENTUALER ANTEIL P UND VERSCHIEDENER ZEITFENSTER S

	Volumenan- teil p von ODR _{s,p}	ODR / cGy/min		Zeitfen- ster s von ODR _{s,p}	ODR / cGy/min	
		Median	Bereich		Median	Bereich
Hirnmetastasen	0 %	32,0	13,9-117,3	20 min	45,8	13,6-117,3
	100 %	22,2	5,3-89,6	120 min	23,0	5,3-113,4
Lebermetastasen	0 %	38,8	12,0-97,8	20 min	46,6	6,2-97,8
	100 %	22,5	2,7-64,3	80 min	26,8	2,7-78,4
Prostatakarzinom	0 %	19,0	6,47-46,34	15 min	25,1	3,7-46,34
	100 %	11,3	1,84-17,88	60 min	12,5	1,84-15,83

Die ODR von CTV und PTV für Lebermetastasen und die ODR von GTV und PTV für Prostatakarzinom korrelieren miteinander ($R^2 > 0,5$, s. Abb. 37), welche sich mit kleineren Zeitfenstern s verstärkt. Mit zunehmender ODR des CTV bzw. GTV nimmt die ODR des PTVs auch zu. Dabei liegen für die größeren Zeitfenster s ($s = 80$ min für Abb. 37 links und $s = 60$ min für Abb. 37 rechts) geringer ODR im Vergleich zu den kleineren Zeitfenstern ($s = 20$ min für Abb. 37 links und $s = 15$ min für Abb. 37 rechts).

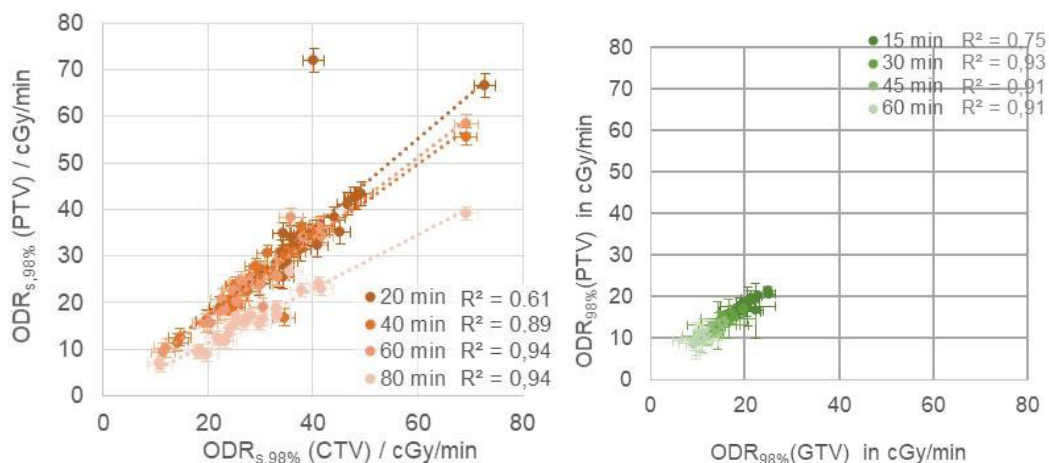


ABB. 37: KORRELATION DER ODR VON CTV UND PTV FÜR LEBERMETASTASE (LINKS) UND VON GTV UND PTV PROSTATAKARZINOM (RECHTS) FÜR VERSCHIEDENE ZEITFENSTER

Im Rahmen dieser Arbeit werden in den Diagrammen nur einzelne ODR eines Zielvolumens dargestellt, die durch ein bestimmtes Zeitfenster s und einen Volumenanteil p gekennzeichnet sind. Diese stehen stellvertretend für die weiteren Kombinationen. Bei der Darstellung aller Kombinationen werden die Diagramme unübersichtlich und verhindern das schnelle Verstehen der Ergebnisse.

5.2 HIRNMETASTASEN

Zur vereinfachten Darstellung wird exemplarisch $ODR_{60\text{min},98\%}$ dargestellt, welche die höchste Korrelation über alle Parameter hinweg zeigt. Die mediane $ODR_{60\text{min},98\%}$ aller Metastasen war 25,7 cGy/min (12,2–86,7 cGy/min), während die mediane $ODR_{60\text{min},98\%}$ für MHM (4-20 Metastasen) 22,5 cGy/min (12,2–63,0 cGy/min) und für OHM (1-3 Metastasen) 30,25 cGy/min (22,6–86,7 cGy/min) war (s. Abb. 38).

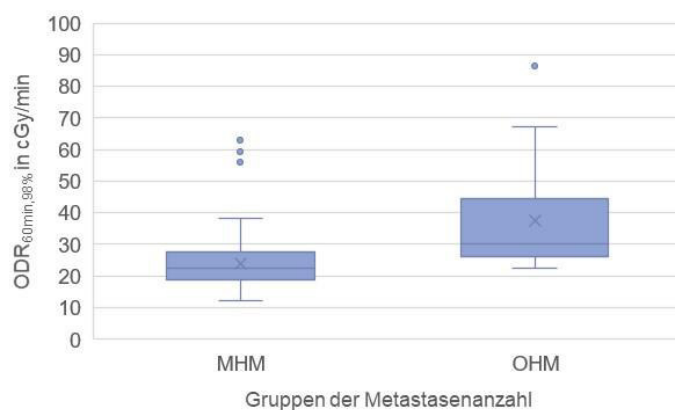


ABB. 38: ODR VON OHM UND MHM IM VERGLEICH FÜR EIN ZEITFENSTER VON 60 MIN UND EINEN VOLUMENANTEIL VON 98 %

5.2.1 ODR-KORRELATION MIT BEHANDLUNGSPARAMETERN BEI HIRNMETASTASEN

Pro verschriebenen Gray (Gy) nahm die ODR im Mittel um 2,6 cGy/min (Abb. 39 b, $R^2 = 0,93$) zu, obwohl die $ODR_{60\text{min},98\%}$ nicht von der maximalen Dosis beeinflusst wurde (Abb. 39 b, $R^2 = 0,02$, $\rho = -0,037$, $p = 0,636$). Des Weiteren korreliert die $ODR_{60\text{min},98\%}$ streng mit der Behandlungszeit (Abb. 39 c, $R^2 = 0,84$, $\rho = -0,717$, $p < 0,001$), wobei sich ein Plateau bei 20 cGy/min und Zeitfenster $s \geq 80$ min (s. auch Abb. 36) bildet. Dies wird durch die Behandlungszeit beeinflussende Kenngrößen (s. auch Tab. 3) wie MU (Abb. 39 d, $R^2 = 0,82$, $\rho = -0,767$, $p < 0,001$), Feldanzahl (Abb. 39 f, $R^2 = 0,80$, $\rho = -0,755$, $p < 0,001$) und Knotenanzahl als Einstrahlrichtungen (Abb. 39 e, $R^2 = 0,93$, $\rho = -0,685$, $p < 0,001$) bestätigt. Für die Einstrahlrichtungen sind deutliche Unterschiede zwischen den Anzahlen von <95 und $95-110$ und >110 bezüglich der ODR (s. Abb. 39 e) ersichtlich. Ansonsten hängt die $ODR_{60\text{min},98\%}$ deutlich von der Menge der behandelten Läsionen (Abb. 39 g, $R^2 = 0,85$) ab. Dieses wird durch den beträchtlichen Abfall der $ODR_{60\text{min},98\%}$ für OHM (≤ 4 Metastasen) und für MHM (> 4 Metastasen) ersichtlich.

Andererseits konnte keine Korrelation der $ODR_{60\text{min},98\%}$ mit dem Einzel-PTV, der Feldanzahl pro Läsion und MU pro Läsion (Abb. 39 d/f/h, $R^2 \leq 0,05$ und $\rho = 0,022-0,263$, $p = 0,001-0,782$) festgestellt werden. Dies trifft auch bei der Volumenwichtung (Abb. 39 a, $\rho = 0,139$, $p = 0,398$) als Verhältnis des bestrahlten PTVs zum als Kugel angenommenen Kollimatorvolumen

(Gl. IV-6) zu. Dagegen hängt die $ODR_{60min,98\%}$ mit den Metastasenwerten für MU, Feldanzahl und Volumen zur Gesamteigenschaft aller behandelten Metastasen schwach ab (Abb. 39 i und $\rho = 0,358/0,546/0,492$, $p < 0,001$). Die Kollimatorwichtung, welche aus dem bestrahlten PTVs zur Anzahl der verwendeten Kollimator des PTVs (Gl. IV-7) gebildet wird, korreliert gut mit $ODR_{60min,98\%}$ (Abb. 39 a, $\rho = -0,708$, $P < 0,001$). Unterschiede ($p < 0,001$) waren zwischen ≤ 4 und > 4 Läsionen pro Kollimatoren zu beobachten.

Bezüglich der Verschreibung liegt ein offensichtlicher Zusammenhang der ODR mit der verschriebenen Dosis (s. Abb. 39 b, $R^2=0,93$) vor, wobei die ODR nicht mit der maximalen Dosis (s. Abb. 39 b, $R^2=0,02$) und etwas mit der verschriebenen Isodosis (s. Abb. 39 j, $R^2=0,40$) korrelierte. Alle drei Größen sind über die Gl. III-2 miteinander verbunden. Die leichte Korrelation zwischen $ODR_{60min,98\%}$ und der verschriebenen Isodosis ($R^2=0,40$, $p < 0,001$) reduziert sich sowohl mit wachsenden Zeitfenstern als auch mit abnehmenden betrachteten Volumen. Die mit der verschriebenen Dosis erfassten Volumen (s. Abb. 39 k, $R^2=0,06$) als auch der Konformitätsindex (s. Abb. 39 l und Gl. III-1, $R^2=0,01$) wiesen als Parameter der Plangüte keine Korrelation auf.

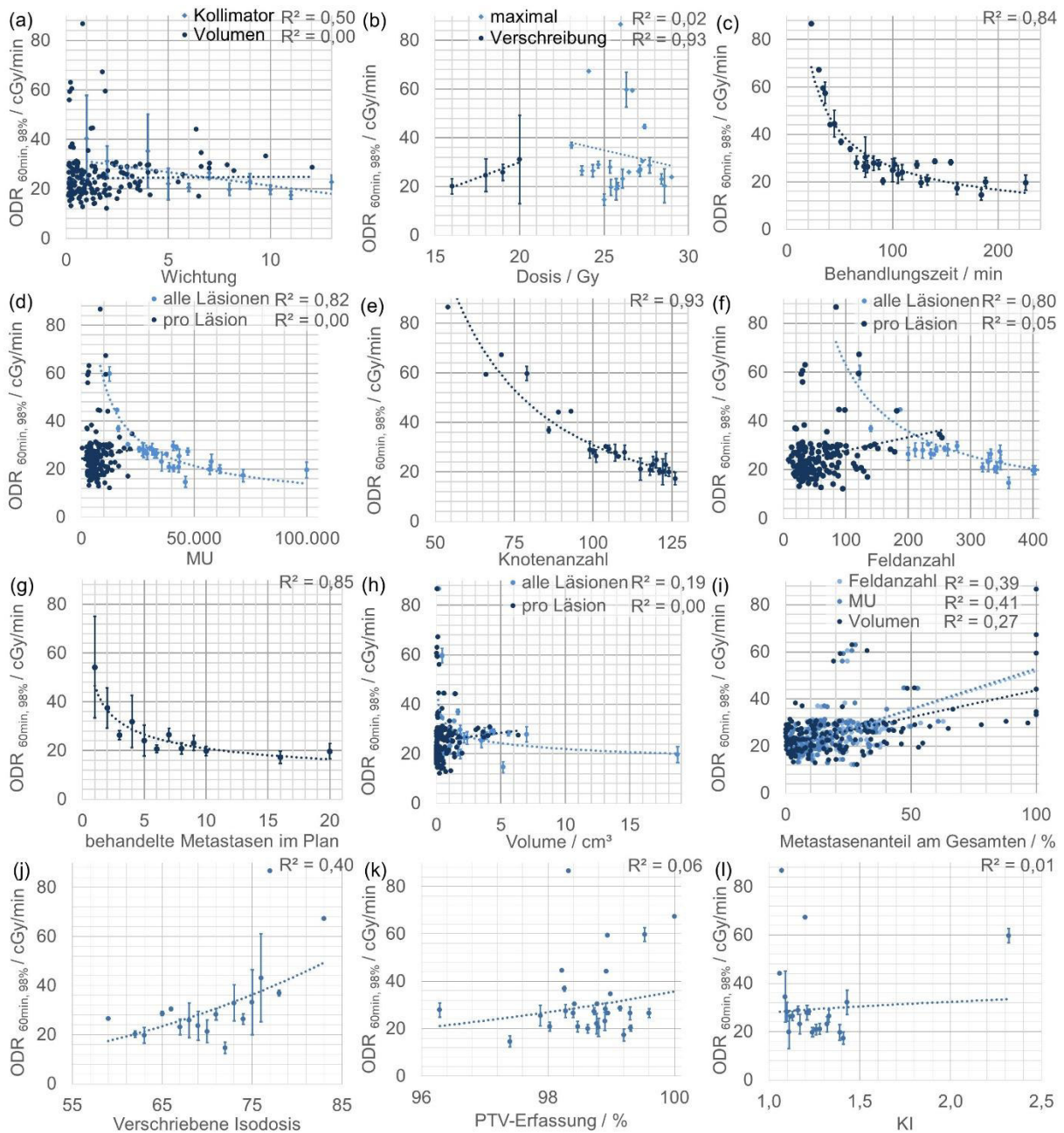


ABB. 39: BEZIEHUNG DER MITTLEREN ORTSDOSISRATE FÜR DAS ZEITFENSTER VON 60 MIN UND EINEM VOLUMENANTEIL VON 98 % ($ODR_{60min,98\%}$) MIT LINEAREN BZW. QUADRATISCHEN REGRESSION UND KORRELATIONSKOEFFIZIENT R^2 UND (A) BEHANDELTE METASTASENANZAHL IM PLAN (B) MAXIMALE SOWIE VERSCHREIBUNGSDOSIS, (C) BEHANDLUNGSZEIT, (D) KOLLIMATOR- $W_{COLLIMATOR}$ UND VOLUMENWICHTUNG W_{VOLUME} , (E) ANZAHL DER EINSTRÄHLRICHTUNGEN (KNOTEN), (F) VERHÄLTNISS DER BEHANDELTEN FELDDANZAHL, MU UND VOLUMEN DES BEHANDELTE LÄSION ZUR GESAMTEN, (G) MONITOREINHEITEN (MU), (H) BEHANDELTES VOLUMEN, (I) FELDDANZAHL, (J) VERSCHIEBEN ISODOSIS, (K) MIT DER VERSCHREIBUNGSDOSIS ERFASST PTV-VOLUMEN UND (L) KONFORMITÄTSINDEX

5.2.2 ODR-KORRELATION MIT ANSPRECHEN WÄHREND DER NACHSORGE BEI HIRNMETASTASEN

5 MHM-Patienten mit 25 Metastasen konnten durch ein frühes Ableben nach der SRS nicht radiobiologisch bewertet werden. Das mediane Gesamtüberleben der Patientenkohorte lag bei 20 Monaten und das 1- und 2-Jahres-Gesamtüberleben war 60,6 % und 38,7 %. Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom weisen das schlechteste Gesamtüberleben auf

(HR = 3,152, CI = 1,937–5,129, $p < 0,001$). Andererseits lag die mediane Nachsorge bei 17,3 Monaten (2,3–40,2 Monate) für MHM und 38,2 Monaten (4,3–77,5 Monate) für OHM. Das Gesamtüberleben sowie die 1- und 2-Jahres-Lokalkontrollrate betrug 94,9 %, 98,8 % und 90,3 %. Es gab 1 Rezidiv am Rand des Bestrahlungsfeldes für OHM (5,3 % von 19 Läsionen) und 5 Rezidive innerhalb des Bestrahlungsfeldes für MHM (5,1 % von 118 Läsionen). Durch die begrenzte Anzahl der Ereignisse konnte keine Korrelation zu allen untersuchten Parametern inklusive der ODR für die lokale Kontrolle gefunden werden (Tab. 10).

TAB. 10: UNI- UND MULTIVARIATE ANALYSE DER HIRNMETASTASEN MITTELS COX REGRESSION DER ODR MIT ZEITFENSTERN IN MIN UND VOLUMENANTEIL DER ODR P IN % FÜR DAS LOKALE ANSPRECHEN ALS AUCH DIE LOKALE KONTROLLE

ODR		Lokales Ansprechen				Lokale Kontrolle	
		Multivariate Analyse		Univariate Analyse		p	HR (CI)
s / min	p / %	p	HR (CI)	p	HR (CI)		
20	98	0,76	0,981 (0,864–1,113)	0,019*	0,982 (0,967–0,997)	0,44	0,976 (0,917–1,039)
	50	0,63	0,975 (0,881–1,080)	0,009*	0,982 (0,968–0,995)	0,51	0,983 (0,933–1,035)
40	98	0,41	1,097 (0,878–1,371)	0,014*	0,974 (0,954–0,995)	0,265	0,938 (0,837–1,050)
	50	0,64	0,959 (0,804–1,144)	0,006*	0,972 (0,953–0,992)	0,267	0,949 (0,864–1,041)
60	98	0,8	1,041 (0,764–1,418)	0,019*	0,974 (0,952–0,996)	0,261	0,925 (0,809–1,059)
	50	0,63	0,939 (0,726–1,213)	0,011*	0,973 (0,953–0,994)	0,275	0,940 (0,841–1,051)
80	98	0,84	0,960 (0,639–1,441)	0,023*	0,976 (0,956–0,997)	0,275	0,924 (0,803–1,065)
	50	0,91	0,990 (0,833–1,176)	0,019*	0,978 (0,960–0,996)	0,305	0,946 (0,851–1,052)
100	98	0,59	0,680 (0,169–2,735)	0,025*	0,978 (0,958–0,997)	0,344	0,949 (0,852–1,058)
	50	0,84	1,127 (0,366–3,467)	0,020*	0,979 (0,961–0,997)	0,35	0,956 (0,871–1,050)
120	98	0,57	1,440 (0,415–4,991)	0,029*	0,979 (0,961–0,998)	0,362	0,957 (0,871–1,051)
	50	0,93	0,955 (0,316–2,881)	0,023*	0,980 (0,964–0,997)	0,368	0,964 (0,889–1,045)

ODR Ortsdosisrate, HR hazard ratio, CI Konfidenzintervall
*Statistische Signifikanz

Lokales Ansprechen definiert als KA bzw. PA (s. auch Kap. 3.1.3) beim ersten (6-8 Wochen nach Behandlung) und besten Ansprechen war 47,5 % und 61 % für MHM und sichtlich höher mit 68,4 % und 73,7 % für OHM. Das lokale Ansprechen bei jeglicher Nachsorge für SRS mit Ziel geführter Therapie/Immuntherapie, Chemotherapie oder keiner Therapie war 81,7 %, 54,2 % und 35,7 %. Bei Betrachtung der Nachsorgedaten in Kombination mit der ODR zeigen sich Unterschiede in der mittleren ODR_{60min,98%}. Für ansprechende Hirnmetastasen (komplette/teilweise Remission) betrug die mittlere ODR_{60min,98%} 30,3 ± 17,0 cGy/min gegenüber 23,9 ± 8,1 cGy/min für nicht ansprechende (ST, P) Metastase (s. Abb. 40 a). Wohingegen die Untergruppen (komplette Remission, partielle Remission, stabile Erkrankung, progredient)

keine auffälligen Unterschiede (KA = 27 cGy/min, TA = 31 cGy/min, ST = 22 cGy/min, P = 24 cGy/min, s. Abb. 40 b) aufweisen.

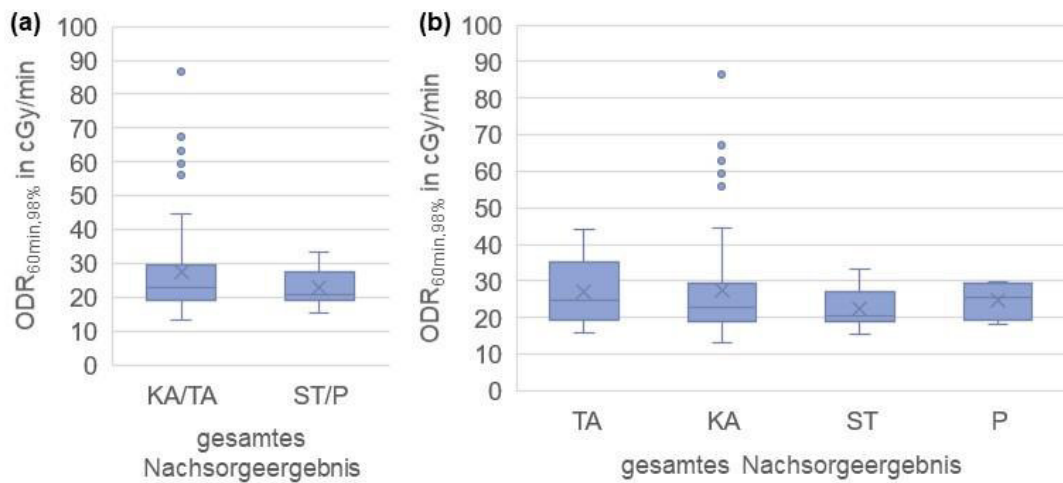


ABB. 40: NACHSORGEERGEBNISSE DES TUMORANSPRECHENS MIT (A) ANSPRECHENDEN (KA/TA) UND NICHTANSPRECHENDEN (ST/P) METASTASEN SOWIE (B) AUFSPLITTUNG AUF EINZELGRUPPEN

Eine univariate Analyse wies eine Korrelation für das lokale Ansprechen mit jeder ODR, Kombinationstherapien, der primären Tumorphistologie sowie der Dosis (D_{max} und $D_{98\%}$) auf (s. Tab. 11, Tab. 10 und Abb. 41). Dennoch verbleiben in der multivariaten Analyse nur die Kombinationstherapien mit der gezielten oder Immuntherapie als signifikant (HR = 29,867, CI = 6,988-127,646, $p < 0,001$).

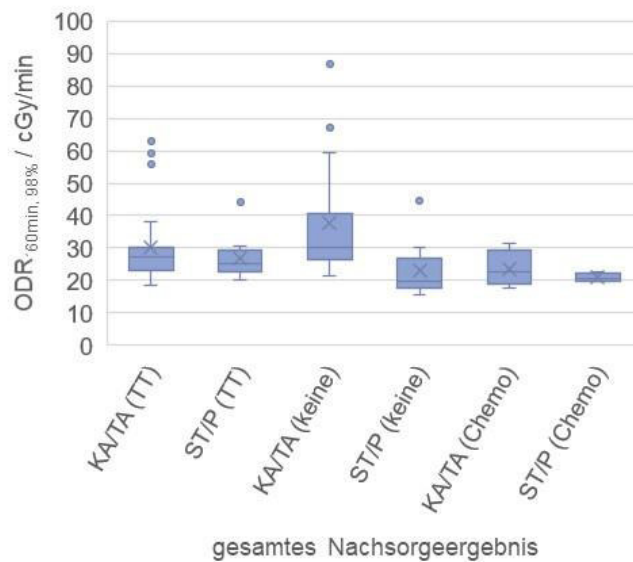


ABB. 41: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ODR UND ANSPRECHEN BZGL. DER EINGESETZTEN KOMBINATIONSTHERAPIEN

TAB. 11: UNI- UND MULTIVARIATE ANALYSE DER Hirnmetastasen MITTELS COX-REGRESSION DER KOMBINATIONSTHERAPIEN UND PLANPARAMETERN FÜR DAS LOKALE ANSPRECHEN ALS AUCH DIE LOKALE KONTROLLE

	Lokales Ansprechen				Lokale Kontrolle	
	<i>Multivariate Analyse</i>		<i>Univariate Analyse</i>			
	<i>p</i>	<i>HR (CI)</i>	<i>p</i>	<i>HR (CI)</i>	<i>p</i>	<i>HR (CI)</i>
PTV			0,069	1,000 (0,999–1,000)	0,775	1,000 (0,999–1,001)
Dosis von 98 % PTV	0,692	0,873 (0,445–1,710)	0,004 *	0,796 (0,682–0,930)	0,982	1,007 (0,563–1,799)
Maximale Dosis vom PTV	0,85	0,669 (0,423–1,057)	0,032 *	0,837 (0,712–0,984)	0,788	0,928 (0,535–1,607)
Mit und ohne Ganzhirnbestrahlung (ja vs. nein)			0,319	1,262 (0,798–1,997)	0,427	2,452 (0,269–22,370)
nichtkleinzelliges Lungenkarzinom vs. Melanom	0,068	4,010 (0,903–17,814)	0,004 *	3,655 (1,507–8,864)	0,109	5,903 (0,672–51,848)
Brustkrebs vs. Melanom	0,034 *	4,847 (1,131–20,779)	0,009 *	3,375 (1,358–8,389)	0,521	2,602 (0,141–48,150)
Chemotherapie vs keine			0,919	0,970 (0,533–1,763)	0,026	11,630 (1,347–100,39)
TT/IT vs. Keine Therapie	0,025 *	0,175 (0,039–0,800)	0,003 *	0,323 (0,152–0,687)	0,968	<0,001 (Infinity)

PTV Planungszielvolumen, *TT/IT* zielgeführte Therapie/Immuntherapie, *HR* hazard ratio, *CI* Konfidenzintervall
*statistische Signifikanz

5.2.3 ODR-KORRELATION MIT NEBENWIRKUNGEN BEI HIRNMETASTASEN

Eine Radionekrose (Grad ≥ 2 , s. auch Abb. 42) tritt bei 8,4 % (9/107) für MHM und für 26,9 % (5/19) für OHM auf. Die ODR hat hierbei keinen Einfluss auf die Radionekrose (s. Tab. 12), was sich auch im Vergleich zwischen der Gruppe mit Radionekrose mit einer $ODR_{60min,98\%} = 25,6 \pm 11,8$ cGy/min und ohne Radionekrose mit einer $ODR_{60min,98\%} = 25,3 \pm 6,4$ cGy/min (s. Abb. 43) zeigt. Als einziger signifikanter Faktor zeigte sich in der statistischen Analyse das PTV mit einem kleinen relativen Effekt ($HR = 1,001$, $CI = 1,0005 - 1,0012$, $p < 0,001$). 3 lokale Reaktionen mussten operiert werden, wobei 2 davon zu einem Patienten gehörten. Daneben wurden keine Nebeneffekte mit Grad ≥ 3 beobachtet.

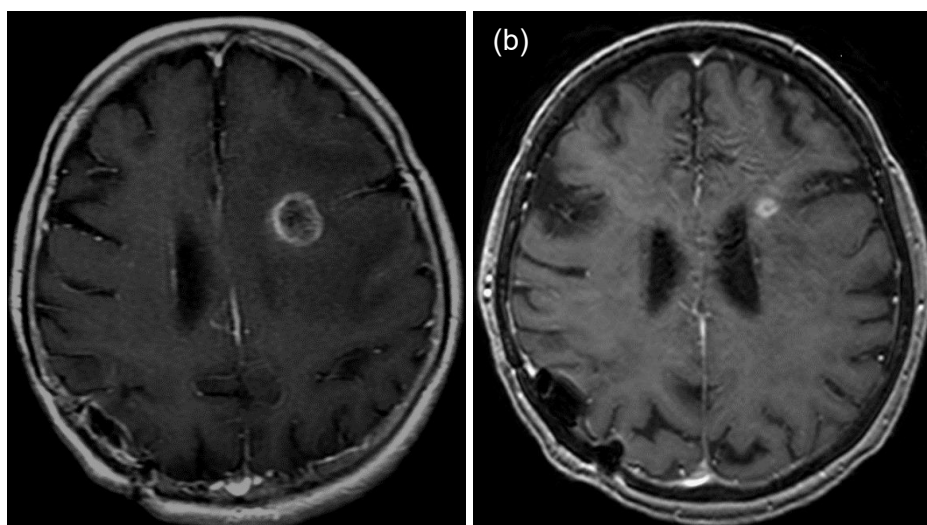


ABB. 42: DARSTELLUNG EINER RADIONEKROSE AUF DER (A) BILDGEBUNG DER NACHSORGE IM VERGLEICH ZUR (B) BILDGEBUNG FÜR DIE BESTRAHLUNGSPLANUNG

TAB. 12: UNIVARIANTE ANALYSE IN FORM EINER COX-REGRESSION FÜR DIE LOKALE GEWEBESREAKTION DER RADIONEKROSE

	Lokale Gewebsreaktion	
	<i>p</i>	<i>HR (CI)</i>
ODR_{20 min,98%}	0,468	1,011 (0,981–1,042)
ODR_{20 min,50%}	0,327	1,014 (0,987–1,041)
ODR_{40 min,98%}	0,663	1,009 (0,970–1,050)
ODR_{40 min,50%}	0,532	1,011 (0,976–1,048)
ODR_{60 min,98%}	0,835	1,004 (0,964–1,046)
ODR_{60 min,50%}	0,672	1,008 (0,973–1,044)
ODR_{80 min,98%}	0,726	1,007 (0,970–1,045)
ODR_{80 min,50%}	0,539	1,010 (0,979–1,042)
ODR_{100 min,98%}	0,772	1,005 (0,969–1,043)
ODR_{100 min,50%}	0,619	1,008 (0,977–1,039)
ODR_{120 min,98%}	0,839	1,004 (0,968–1,041)
ODR_{120 min,50%}	0,696	1,006 (0,976–1,038)
PTV	<0,001*	1,001 (1,0005–1,0012)
Dosis von 98 % des PTV %	0,311	0,830 (0,579–1,190)
Maximale Dosis des PTV	0,073	0,696 (0,469–1,035)
Mit und ohne Ganzhirnbestrahlung	0,516	1,555 (0,410–5,901)
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom vs. Melanom	0,09	0,260 (0,055–1,233)
Brustkarzinom vs. Melanom	0,24	0,403 (0,088–1,838)
Chemotherapie vs keine Therapie	0,087	2,930 (0,856–10,026)
Zielgeführte / Immuntherapie vs. Keine Therapie	0,633	0,590 (0,068–5,126)

*ODR Ortsdosisrate, PTV Planungszielvolumen, HR hazard ratio, CI Konfidenzintervall
statistische Signifikanz

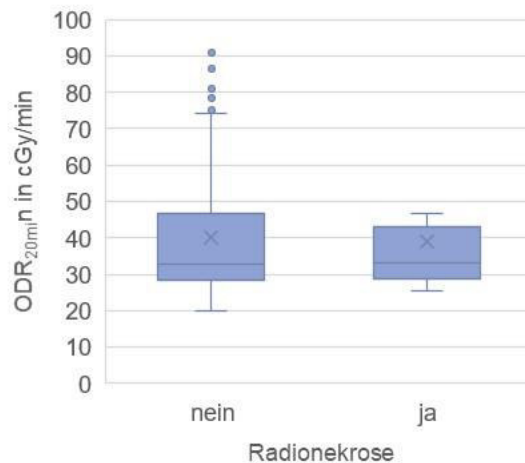


ABB. 43: ODR MIT EINEM 60 MIN-ZEITFENSTER UND EINEM VOLUMENANTEIL VON 98%

5.3 LEBERMETASTASEN

Zur vereinfachten Darstellung werden im Folgenden die Daten vom 98 % des PTVs mit einem Zeitfenster von 40 min mit der höchsten Korrelation präsentiert. Die ODR variiert zwischen den einzelnen Fraktionen (s. Abb. 44 a) in ähnlichem Maße wie die Bestrahlungszeit (s. Abb. 30 a). Die Variation zwischen den einzelnen Fraktionen ist statistisch mittels ANOVA nicht signifikant ($p=0,84$), weswegen nachfolgend die Ergebnisse aus den einzelnen Fraktionen zusammengefasst werden und durch Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Parameter dargestellt werden. Dagegen liegt ein signifikanter Unterschied zwischen der ODR der

SLM- und der OLM-Gruppe vor. Ausnahmen bilden dabei nur die 20 min Fenster des 98 %- bzw. 100 %-Volumens. Alle anderen weisen ähnlich der Behandlungszeit einen signifikanten Unterschied (s. Abb. 30 b) auf.

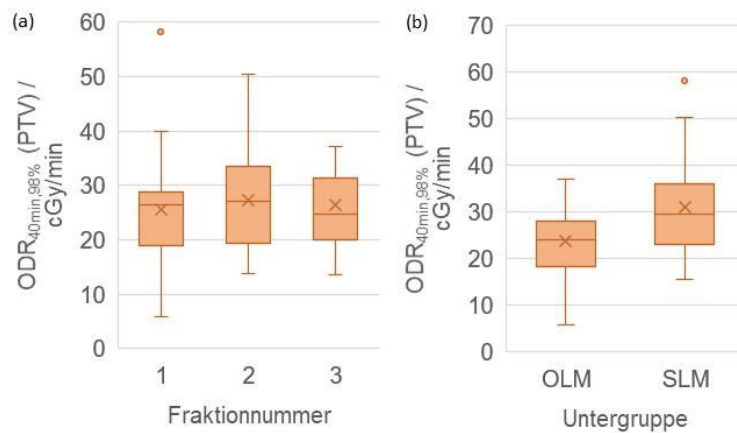


ABB. 44: VARIABILITÄT DER ODR FÜR 98 % PTV UND 40 MIN ZEITFENSTER (A) INTRA- UND INTERFRAKTIONELL SOWIE (B) DEN EINFLUSS DER UNTERGRUPPEN

5.3.1 ODR-KORRELATION MIT BEHANDLUNGSPARAMATERN BEI LEBERMETASTASEN

Auch bei den Lebermetastasen nimmt die ODR erwartungsgemäß mit zunehmender Behandlungszeit ab (Abb. 45 c). Mit anderen Worten korreliert die ODR mit der Behandlungszeit ($R^2 = 0,04$, $\rho = -0,874$, $p < 0,001$, Abb. 45 c) und den die Behandlungszeit beeinflussenden Größen der Einstrahlrichtung ($R^2 = 0,06$, $\rho = -0,808$, $p < 0,001$, Abb. 45 e), den MU ($R^2 = 0,45$, $\rho = -0,458$, $p = 0,021$, Abb. 45 d), dem Zielvolumen ($R^2 = 0,36$, $\rho = -0,595$, $p = 0,002$, Abb. 45 h) signifikant. Für die Kollimatorwichtung scheint eine Korrelation mit der ODR ($R^2 = 0,13$, $\rho = -0,290$, $p = 0,159$, Abb. 45 a) erkennbar, jedoch ist sie aufgrund der wenigen Datenpunkte durch die begrenzte Anzahl von 1, 2 und 4 behandelten Metastasen nicht signifikant. Die restlichen Werte korrelieren nicht miteinander ($R^2 < 0,13$, $p > 0,05$, $\rho > 0,05$).

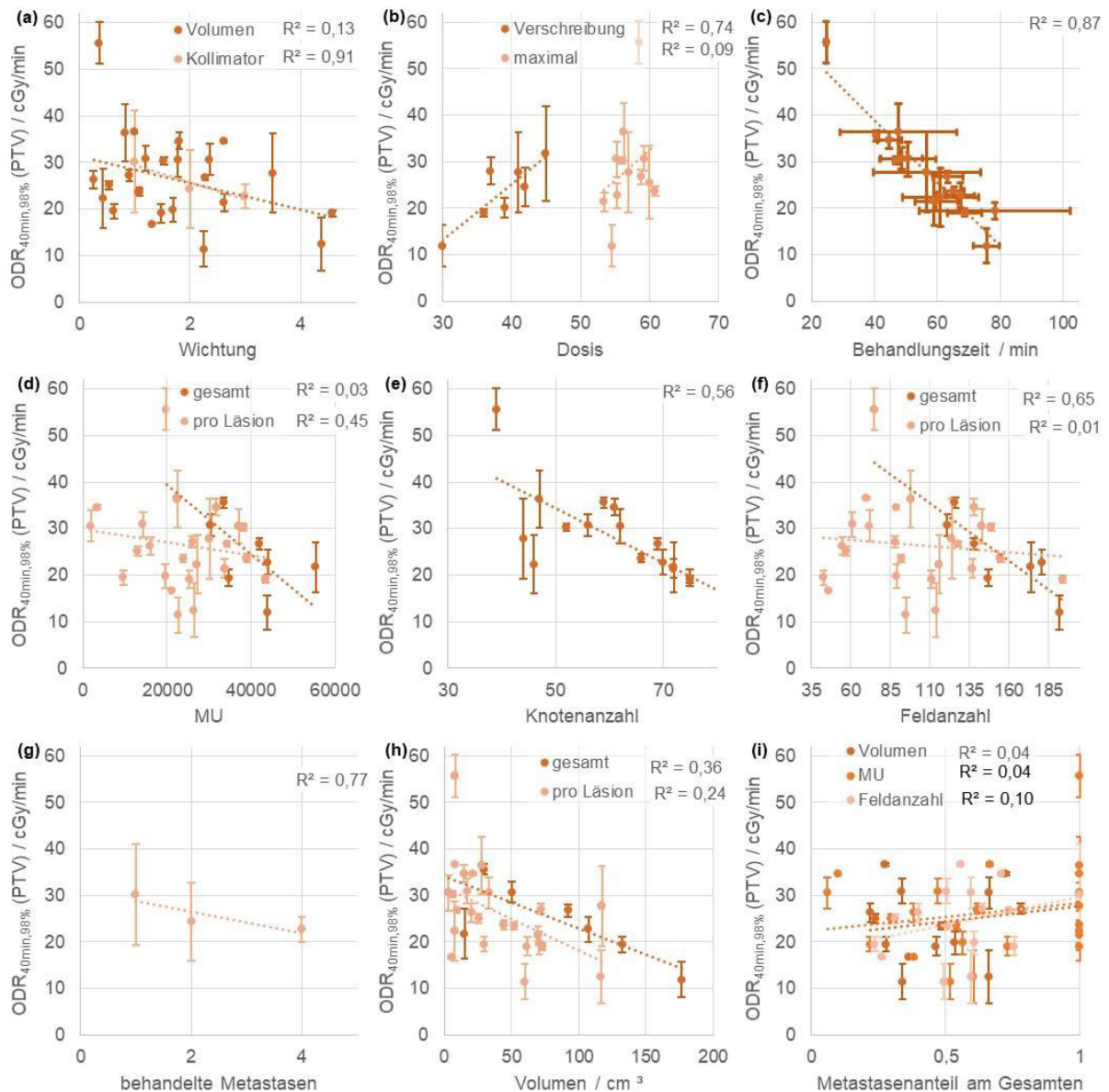


ABB. 45: BEZIEHUNGEN MIT LINEARER REGRESSION ZWISCHEN $ODR_{40min,98\%}$ VON PTV DER HIRNMETASTASEN UND (A) KOLLIMATOR- UND VOLUMENWICHTUNGEN, (B) DOSIS, (C) BEHANDLUNGSZEIT, (D) MONITOREINHEITEN (MU), (E) KNOTENANZAHL (EINSTRÄHLRICHTUNGEN), (F) FELDDANZAHL, (G) BEHANDELTE METASTASEN, (H) VOLUMEN UND (I) VERHÄLTNISS DER FELDDANZAHL, MU UND VOLUMEN DER EINZELNEN LÄSION ZUM GESAMT BEHANDELTEN.

5.3.2 ODR-KORRELATION MIT ANSPRECHEN WÄHREND DER NACHSORGE BEI LEBERMETASTASEN

Die mediane Nachsorgezeit beträgt 9,1 Monate (0,6-25,4 Monate), bei der alle Lebermetastasen angesprochen haben. Zwischen komplettem und teilweisen Ansprechen (s. Abb. 46) wurden keine signifikanten ODR-Unterschiede anhand der univariaten Cox-Regression ($p > 0,44$) über alle Volumenanteile p und Zeitfenster s festgestellt.

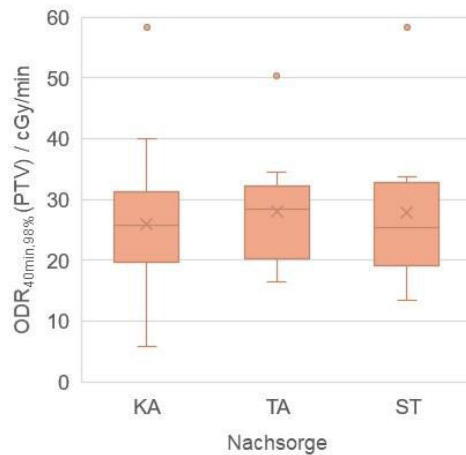


ABB. 46: NACHSORGEERGEBNISSE BEZÜGLICH TUMORANSPRECHEN BEI LEBERMETASTASEN FÜR DAS ZEITFENSTER 40 MIN UND EINEM VOLUMENANTEIL VON 98 %

5.3.3 ODR-KORRELATION MIT NEBENWIRKUNGEN BEI LEBERMETASTASEN

Innerhalb der Nachsorge konnte für die Lebermetastasen im MRT ein Bereich veränderter Dichte festgestellt werden. Diese kann zu einer Isodosis des Behandlungsplanes, der Ansprechdosis, zugeordnet werden. Die Ansprechdosis für Änderungen in der MRT-Bildgebung hängt sehr schwach mit der ODR in 5 mm Entfernung vom PTV zusammen. Dieser umgekehrt proportionaler Zusammenhang schwächt sich mit zunehmender Entfernung der Schale vom PTV weiter ab (vgl. Abb. 47 a und b). Dabei besteht der Zusammenhang unabhängig vom Zeitfenster gleich stark. Innerhalb der Nachsorge der Leber-SBRT traten keine Nebenwirkungen auf, weswegen eine Analyse dieser nicht möglich war.

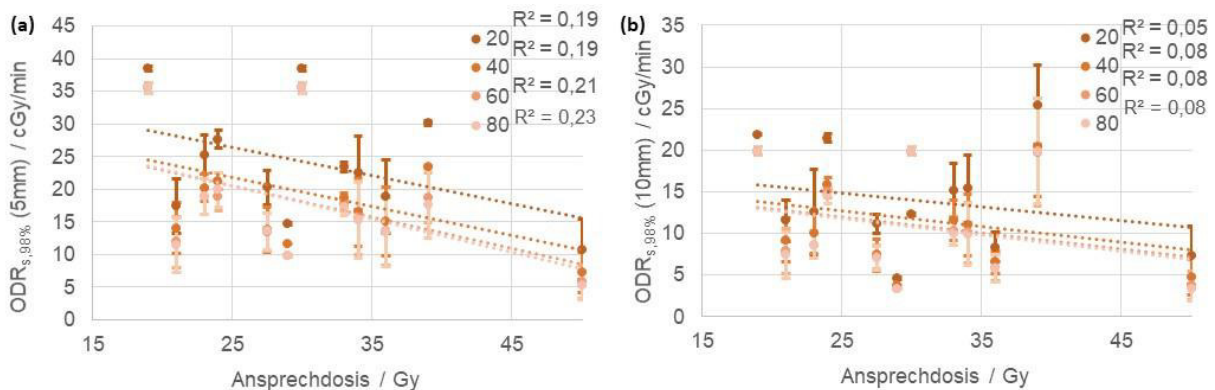


ABB. 47: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER ANSPRECHDOSES IM NACHSORGE-MRT DES GESUNDEN LEBERGEWEBES UND DER ODR DER (A) 5 MM- UND (B) 10 MM-SCHALE UM DAS PTV

5.4 PROSTATAKARZINOM

Der ODR-Unterschied zwischen den Fraktionen ist statistisch nicht signifikant (ANOVA, $p=0,143$), sodass die Werte analog zu den Lebermetastasen (s. Kap. 5.3.1) durch Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Parameter dargestellt werden können. Dies spiegelt sich auch in den Behandlungszeiten wider (s. Abb. 33)

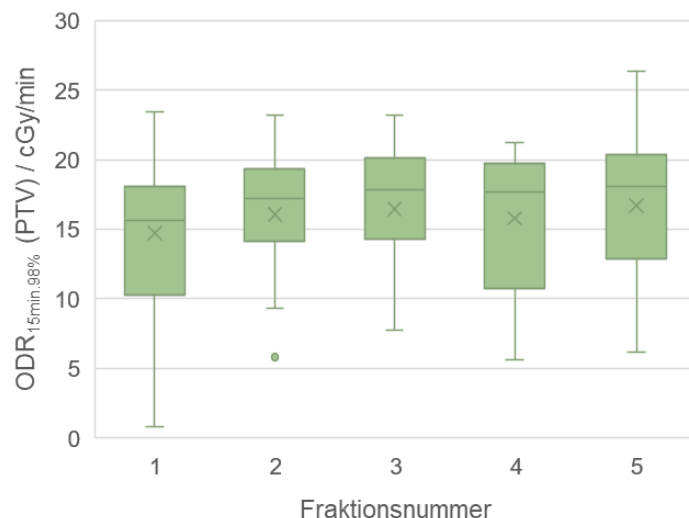


ABB. 48: ODR-UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN FRAKTIONEN BEI 15 MIN ZEITFENSTER UND 98 % DES PTVs

5.4.1 ODR-KORRELATION DER BEHANDLUNGSPARAMETER BEI PROSTATAKARZINOM

Eine einfaktorielle ANOVA zeigte keinen signifikanten Einfluss der Volumen des GTVs ($p = 0,322$), des PTVs ($p = 0,288$), der Urethra ($p = 0,441$), der Blase ($p = 0,703$), des Rektum ($p = 0,466$) und der Behandlungszeit ($p = 0,277$) auf die ODR. Die einzige Ausnahme war ein signifikanter Einfluss des Volumens von PTV ($p = 0,036$) und GTV ($p = 0,035$) auf die $ODR_{30min,0\%}$. Mit der maximalen Dosis ($R^2 = 0,13$), der Behandlungszeit ($R^2 = 0,13$), der Feldanzahl ($R^2 = 0,16$), der Verschreibungsisodosis ($R^2 = 0,20$) und dem Zielvolumen GTV ($R^2 = 0,38$) und PTV ($R^2 = 0,19$) hängt die $ODR_{15min,98\%}$ schwach zusammen. Jedoch ist dies nur für das Zielvolumen auch signifikant (GTV $p = 0,001$, PTV $p = 0,033$).

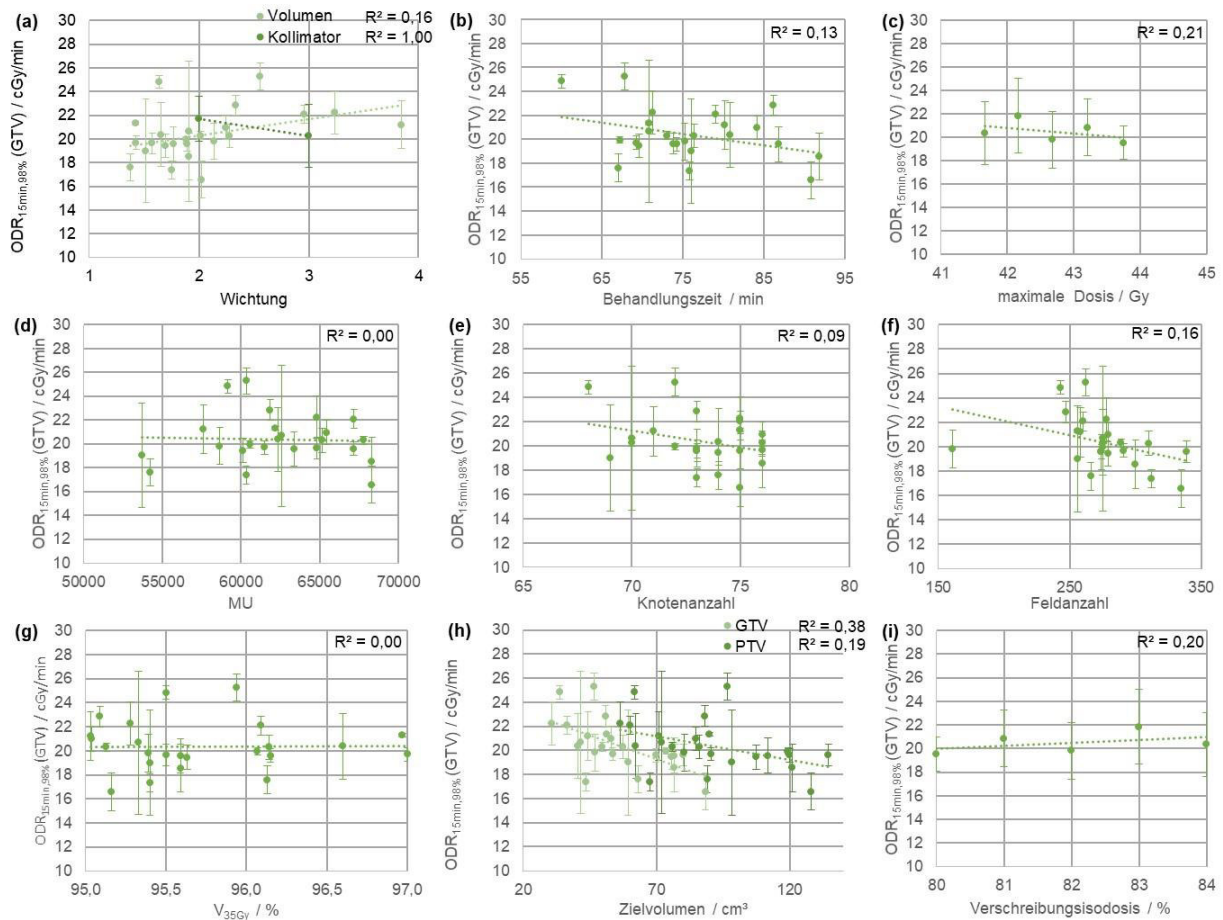


ABB. 49: BEZIEHUNGEN MIT LINEARER REGRESSION ZWISCHEN ODR_{15MIN,98%} VON GTV DES PROSTATAKARZINOMS UND (A) VOLUMEN- UND KOLLIMATORWICHTUNG, (B) BEHANDLUNGSZEIT, (C) VERSCHREIBUNGS- UND MAXIMALER DOSIS, (D) MONITOR-EINHEITEN (MU), (E) KNOTENANZAHL (EINSTRABLRICHTUNG), (F) FELDANZAHL, (G) 35-GY-VOLUMEN V_{35GY} VOM GTV, (H) ZIELVOLUMEN (GTV, PTV) UND (I) VERSCHREIBUNGSISODOSIS.

5.4.2 ODR-KORRELATION ANSPRECHEN WÄHREND DER NACHSORGE FÜR PROSTATAKARZINOM

Bedingt durch das Ansprechen (KA/TA, s. Kap. 3.1.3, s. Abb. 34) aller behandelten Patienten entfällt die Korrelationsanalyse zwischen ODR und Ansprechen des Prostatakarzinoms. Auch zwischen der KA-Gruppe und der TA-Gruppe konnte kein Unterschied bei allen Kombinationen aus Volumenanteil p und Zeitfenster s gefunden werden (s. Abb. 50, $p > 0,07$).

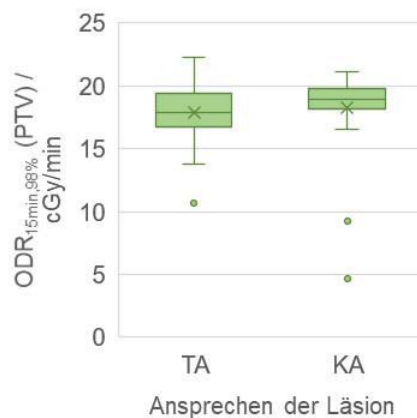


ABB. 50: NACHSORGERGEBNISSE BEZÜGLICH TUMORANSPRECHEN BEI PROSTATAKARZINOMEN

5.4.3 ODR-KORRELATION MIT NEBENWIRKUNGEN BEI PROSTATAKARZINOM

Nebenwirkungen der Behandlungen waren Dysurie und Poliakisurie bis Grad 2 und Diarrhö bis Grad 1 (s. Abb. 32). Poliakisurie wurde bei den betrachteten Fällen 13 Grad 0, 4 Grad 2 und 7 Grad 3 sowie Dysurie 14 Grad 1, 4 Grad 2 und 6 Grad 3 festgestellt. Der Nebenwirkungsgrad der Dysurie korreliert mit der maximalen Blasendosis (s. Abb. 51 d, $R^2 = 0,68$), wobei mit erhöhter Blasendosis der Nebenwirkungsgrad anwächst. Dagegen hängt der Nebenwirkungsgrad der Poliakisurie mit der maximalen Blasendosis (s. Abb. 51 d, $R^2 = 0,58$), der maximalen Urethradosis (s. Abb. 51 a, $R^2 = 0,69$), 36 Gy- (s. Abb. 51 e, $R^2 = 0,98$) und mit dem 18 Gy-Blasenvolumen (s. Abb. 51 b, $R^2 = 0,98$) zusammen. Das 36 Gy- und 18 Gy-Blasenvolumen stehen für das Volumen, welches mindestens 36 Gy bzw. 18 Gy nach dem Bestrahlungsplan bekommt. Die Zusammenhänge sind alle linear. So steigt der Nebenwirkungsgrad mit zunehmender maximaler Dosis von Blase und Urethra wie auch mit zunehmenden 36 Gy- und 18 Gy-Blasenvolumen für Poliakisurie. Sowohl Dysurie als auch Poliakisurie hängen mit der Größe des GTVs (s. Abb. 51 f, $R^2 = 1,00/0,51$) als auch mit der Größe der Blase (s. Abb. 51 c, $R^2 = 0,44/0,70$) zusammen. Es nimmt der Grad der Nebenwirkung für beide Nebenwirkungsarten mit steigendem GTV bzw. mit sinkendem Blasenvolumen zu.

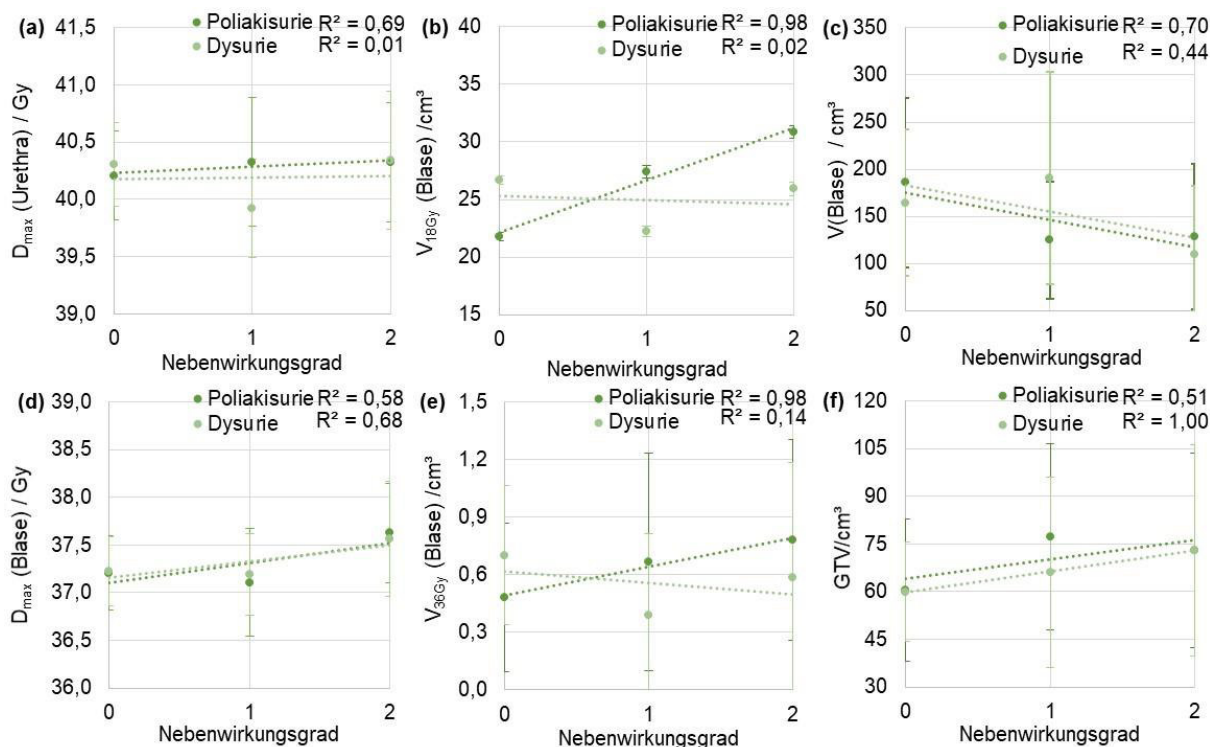


ABB. 51: BEZIEHUNGEN MIT LINEARER REGRESSION ZWISCHEN DEM NEBENWIRKUNGSGRAD VON POLIAKISURIE (DUNKELGRÜN) SOWIE DYSURIE (HELLGRÜN) UND (A) MAXIMALE DOSIS D_{MAX} DER URETHRA, (B) 18 GY VOLUMEN DER BLASE, (C) VOLUMEN DER GESAMTEN BLASE, (D) MAXIMALE DOSIS D_{MAX} DER BLASE, (E) 36 GY VOLUMEN DER BLASE UND (F) GTV

Der Nebenwirkungsgrad der Dysurie sowie Poliakisurie hat die beste Korrelation zur ODR von 0 % des Blasenvolumens (s. Abb. 52 d, $R^2 = 0,93/0,91$), was die maximale ODR für das Zeitfenster darstellt. Ein Zusammenhang für die ODR von $p=100\%$ der Urethra (s. Abb. 52 a, $R^2 = 0,88$) als auch der Blase (s. Abb. 52 b, $R^2 = 0,84$) ist für die Poliakisurie ersichtlich, wohingegen für die Dysurie ein im Vergleich dazu schwacher Zusammenhang mit 0 % der Urethra (s. Abb. 52 c, $R^2 = 0,59$) sowie 100 % der Blase (s. Abb. 52 b, $R^2 = 0,43$) aufzeigt.

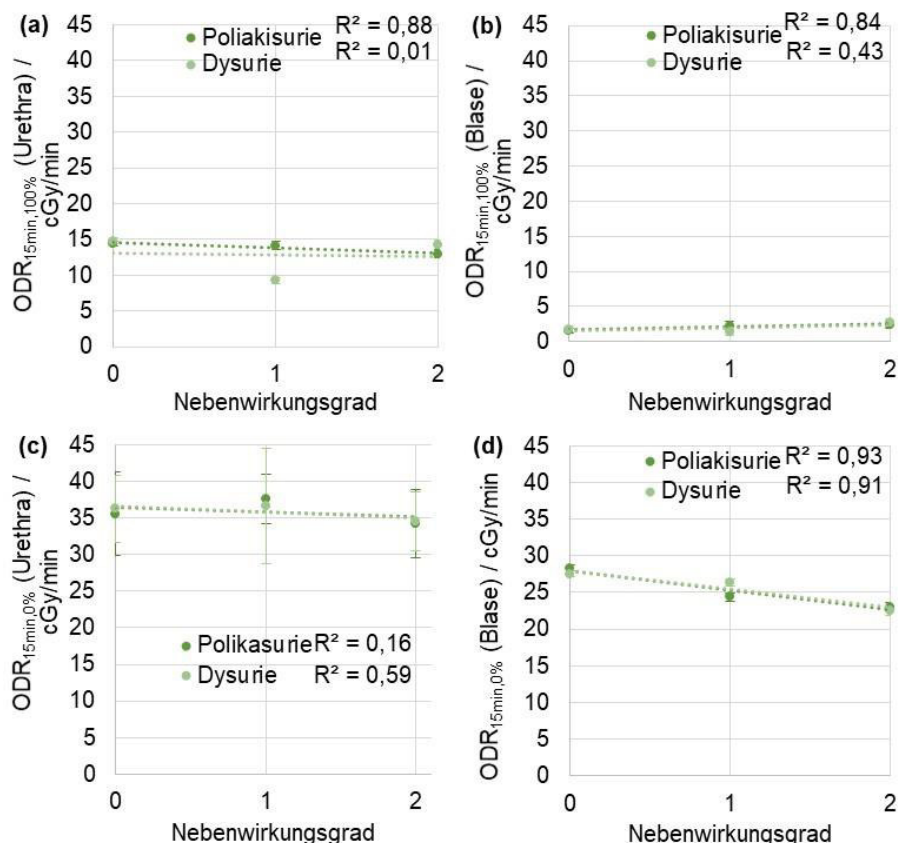


ABB. 52: ODR-KORRELATION FÜR 15 MIN ZEITFENSTER UND 0 % (UNTEN – C, D) BZW. 100 % (OBEN – A, B) DES VOLUMENS VON BLASE (RECHTS – B, D) UND URETHRA (LINKS – A, C) FÜR DEN NEBENWIRKUNGSGRAD DER POLIAKISURIE UND DYSURIE BEI DER PROSTATABEHANDLUNG

Die Stärke der ODR-Korrelation von Blase und Urethra zum Nebenwirkungsgrad variiert zwischen dem betrachteten Volumenanteil p und dem Zeitfenster s der ODR (s. Abb. 53). Für die Poliakisurie hängt die ODR der Blase stark mit dem Nebenwirkungsgrad bei niedrigem Anteil des Blasenvolumens (s. Abb. 53 a) zusammen. Dieser verringert sich für 50 % des Blasenvolumens und steigt für das gesamte Volumen auf einen moderaten Zusammenhang wieder an. Ein ähnliches Bild liegt auch bei den Stärken der Zusammenhänge für die Nebenwirkungen der Dysurie vor (Abb. 53 c). Bei Betrachtung des Urethra-Volumens ist die ODR nur bei hohem Volumen mit dem Nebenwirkungsgrad der Poliakisurie verbunden. Bei abnehmendem Volumenanteil lässt auch die Verbindung zwischen ODR der Urethra und dem Nebenwirkungsgrad

der Poliakisurie nach. Eine moderate Korrelation liegt dabei bei 50 % nur für die beiden niedrigen Zeitfenster von 15 min und 30 min noch vor, bei denen auch eine nennenswerte Steigung vorliegt (s. Abb. 54 b). Im Vergleich zur Nebenwirkung der Poliakisurie liegt bei dem Nebenwirkungsgrad der Dysurie eine gute Verbindung nicht bei einem hohen Volumenanteil, sondern bei einem geringen Volumenanteil vor, sodass die Ausprägung der Zusammenhänge mit zunehmendem Volumenanteil der Urethra abnehmen.

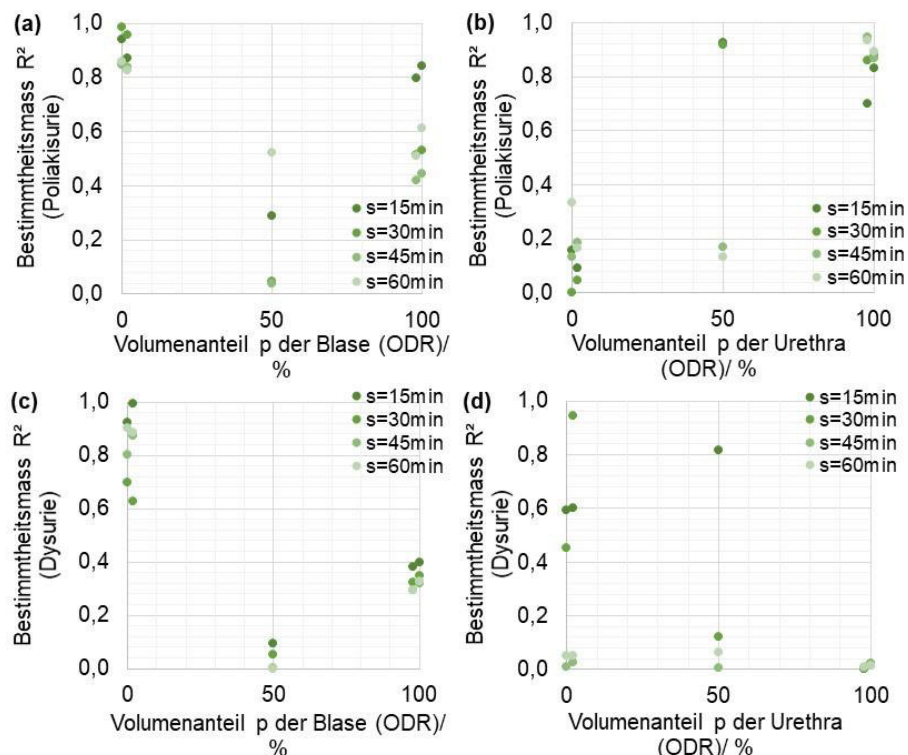


ABB. 53: GÜTE DER KORRELATION ZWISCHEN ODR UND NEBENWIRKUNGSGRAD DURCH DARSTELLUNG DES BESTIMMTHEITSMASSES R^2 ZUM VOLUMENANTEIL VON BLASE (LINKS – A, C) UND URETHRA (RECHTS (B, D) FÜR POLIAKISURIE (OBEN – A, B) UND DYSURIE (UNTEN – C, D) ÜBER ALLE ZEITFENSTER S BEI PROSTATABEHANDLUNGEN

Bei Betrachtung des Anstiegs der Regressionsgeraden reduziert sich die Stärke des Anstiegs bzw. Abfalls mit zunehmendem Zeitfenster s der ODR (s. Abb. 54). Mit anwachsendem Zeitfenster verringert sich die Steigung der Regressionsgerade in Bezug auf den betrachteten Volumenanteil von Urethra und Blase (s. Abb. 54 a, Abb. 54 b). Der Zusammenhang der Urethra-ODR bezüglich der Poliakisurie zeigt dieses Verhalten weniger (s. Abb. 54 b). Auffällig ist auch der Wandel der Steigung der Trendlinien von negativen Anstiegswerten bei geringem Volumenanteil ($p=0 \%/2 \%$) zu Anstiegen (s. auch Abb. 52 b) bei großem Volumenanteil (98 %/100 %) in Zusammenhang mit der ODR der Blase (s. Abb. 54 a, Abb. 54 c). Wenn ein großer Teil des Blasenvolumens betrachtet wird, liegt der klassische Dosis-Raten-Effekt vor. Dagegen scheint bei geringen Volumenbetrachtungen der ODR der inverse Dosis-Raten-Effekt vorzuliegen. Die geringen Volumenanteile weisen auch ein größeres Bestimmtheitsmaß

R^2 (s. Abb. 53 a, Abb. 53 c) im Vergleich zu den der größeren Volumenanteile auf. Die Steigung der Regressionsgeraden bei Betrachtung des Zusammenhangs des Nebenwirkungsgrades bzgl. der Urethra-ODR ist dabei nur im negativen Bereich, sodass die Trendlinie abfällt und somit der inverse Dosis-Raten-Effekt vorliegt.

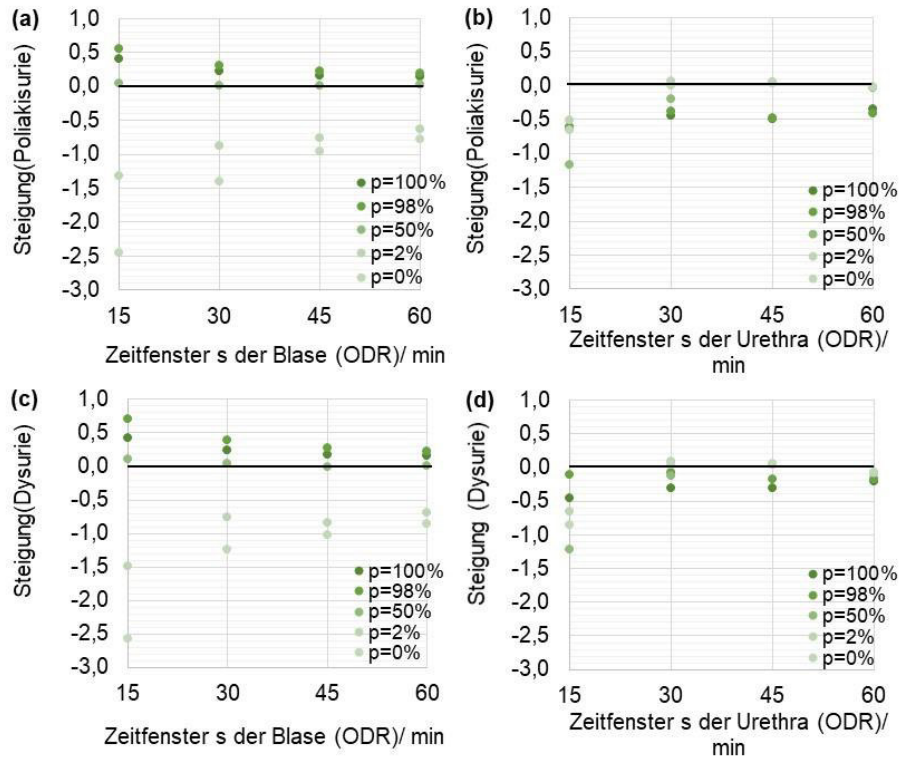


ABB. 54: GRÖÖE DER STEIGUNG DER REGRESSIONSGERADE FÜR DEN ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER ODR DER BLASE (LINKS – A, C) UND ODR DER URETHRA (RECHTS – B, D) FÜR DIE NEBENWIRKUNGEN POLIAKISURIE (OBEN – A, B) UND DYSURIE (UNTEN – C, D) ÜBER DAS ZEITFENSTER s DER ODR IN ABHÄNGIGKEIT DES VOLUMENANTEILS p DER ODR FÜR PROSTATABEHANDLUNGEN

VI. DISKUSSION

Zum ersten Mal wurden die lokalen ODR-Variationen bei CyberKnife-Bestrahlungen in Zusammenhang mit klinischen Ansprechen wie auch mit den technischen Parametern untersucht. Die ODR stellt dabei die Abgabe der Dosis über die Behandlungszeit im betrachteten Volumen dar und nicht die abgegebene Dosisrate eines Bestrahlungsgerätes oder die durchschnittliche Dosisrate, die sich aus der Behandlungszeit und der verabreichten Dosis ergibt.

6.1 DATENQUALITÄT

Innerhalb der einzelnen Tumorentitäten liegt eine vereinheitlichte Behandlungsabfolge durch die monozentrische Behandlung mit standardisierten Abläufen vor. Dabei wurde immer das gleiche Behandlungsgerät eingesetzt, welches mittels Qualitätskontrollen überprüft wird. Variabilität durch verschiedene Geräte bzw. zwischen den einzelnen Plänen bestehen somit nicht.

Ausgangspunkt der klinischen Daten ist eine retrospektiv geführte Datenbank aller Behandlungen des Saphir Radiochirurgie Zentrums Norddeutschland. Die Datenbasis ist entsprechend eines prospektiven Registers entworfen. Durch die Natur der retrospektiven Daten könnten bestimmte Faktoren außer Acht gelassen werden bzw. nur mit den vorhandenen Daten gearbeitet werden. Schließlich wurden diese Daten nicht direkt für den Vergleich zwischen klinischen Ergebnissen und der ODR gemacht. Bei den Prostatakarzinomen entsprechend die Daten der Nachsorge der HYPOSTAT-Studie (Jiang et al. 2017), sodass hier von einer validen Datenlage ausgegangen werden kann. In diesem Bereich konnten auch für die Nebenwirkungen Ergebnisse ausgewertet werden. Weitere Einflussfaktoren wie die Kombinationstherapien der Hirnmetastasen wurden entsprechend in der Auswertung berücksichtigt.

6.2 EINFLUSSFAKTOREN

Für alle untersuchten Entitäten konnten erwartungsgemäß Variationen in der ODR interfraktionell wie auch zwischen den behandelten Läsionen durch den Unterschied in der Behandlungszeit festgestellt werden. Unterschiede lagen hier sowohl zwischen den Tumorentitäten als auch innerhalb der betrachteten Entitäten vor. Die ODR-Bereiche der einzelnen Entitäten richten sich hierbei unter anderem nach der verschriebenen Dosis, da innerhalb der maximalen Behandlungszeit nur diese bzw. die maximale Dosis appliziert werden kann. Der Einfluss innerhalb der Entitäten wird im Folgenden weitergehend analysiert. Zusätzlich korrelierten die ODR zwischen CTV und PTV (s. Kap. 5.1). Das CTV wies im Schnitt höhere ODR auf, wobei der Unterschied zwischen ODR vom CTV zu ODR des PTVs nicht signifikant war. Beide Zusammenhänge werden durch die Konturierung begründet. Die ODR lässt sich damit nicht von einem zusätzlichen Volumen durch die angewendeten Margins zwischen CTV und PTV signifikant beeinflussen. Dagegen wurde die ODR durch die Anzahl der betrachteten Läsionen bei

den Hirnmetastasen (OHM, MHM) und den Lebermetastasen (SLM, OLM) beeinflusst. Dieser Einfluss ist in der Ausprägung ähnlich dem Unterschied bei den Gesamtbehandlungszeiten und beruht dadurch durch das separate Abstrahlen der Felder des CyberKnifes auf die einzelnen Läsionen. Die verlängerte Behandlungszeit ist durch die Verwendung von mehr Feldern, mehr MU und mehr Knoten begründet, die für eine gute Erfassung aller zu behandelnden Metastasen benötigt werden.

6.2.1 TECHNISCHE KORRELATION DER ODR BEI HIRNMETASTASEN

Technisch korrelierten die ODR erwartungsgemäß für die betrachteten Metastasen mit der Behandlungszeit, was auf die Definition der Dosisrate an sich (s. Gl. I-2) zurückzuführen ist. Die Behandlungszeit wird durch die Parameter wie MU, Einstrahlrichtungen, Feldanzahl und Anzahl der bestrahlten Läsionen (s. auch Tab. 3) als Eigenschaft des Gesamtplanes beeinflusst. Dieser Fakt wird durch die Aufteilung der Behandlungszeit (Blanck et al. 2016a) hervorgerufen, was durch die Anzahl der einzelnen Felder, der Einstrahlrichtungen (Knoten) sowie der MUs vorgegeben wird. Besonders die Anzahl der Einstrahlrichtungen in Form der Knoten zwischen < 95 , $95-110$ und > 110 und damit die Bewegungszeit des Roboters hat einen starken Einfluss auf die ODR bei den Hirnmetastasen. Dennoch sind viele Einstrahlrichtungen und Bestrahlungsfelder für eine konformale Bestrahlung ohne Punkte hoher Dosis zwischen den Läsionen und damit zur Schonung des gesunden Gewebes notwendig (Ma et al. 2014; Treuer et al. 2015; Zhang et al. 2017; Han et al. 2019a).

Die absoluten Anteile an MU, Knotenanzahl und Feldanzahl hängen nicht mit der ODR zusammen. Dagegen beeinflussen die relativen Anteile einer Metastase an MU, Feldanzahl und Knotenanzahl, sprich das Verhältnis der Eigenschaft der Metastase zur Eigenschaft des Gesamtplanes, die ODR leicht. Damit ist es durchaus wichtig, wie die Wichtung zwischen den Metastasen ist. Bei der Behandlung einer Metastase mit mehr Feldern, aus mehr Knoten bzw. mit mehr MU bekommt diese mehr Aufmerksamkeit während der Behandlung und damit auch mehr Dosis über die Zeit verteilt. Die Wahrscheinlichkeit für Pausen zwischen den einzelnen Bestrahlungen ist dadurch geringer, wodurch die ODR über ein Zeitfenster weniger absacken kann.

Die ODR korreliert sowohl mit der Verschreibungsdosis ($R^2 = 0,92$) als auch geringer mit der Verschreibungsisdosis, jedoch nicht mit der maximalen Dosis ($R^2 = 0,02$). Der Zusammenhang ist für die Verschreibungsdosis sehr viel besser ausgeprägt als für die Verschreibungsisdosis. Interessanterweise erschließt sich daraus kein Zusammenhang für die maximale Dosis, die aus beiden Größen (s. Gl. III-2) berechnet werden kann. Ein Unterschied zwischen den Größen ist, dass die Verschreibungsdosis von 16 Gy bis 20 Gy gut auch für mehrere Patienten

zusammengefasst werden konnte und die Standardabweichungen entsprechend Schwankungen zwischen den Patienten zeigten. Durch diese Zusammenfassung sind im Diagramm die Mittelwerte aller Patienten mit der entsprechenden Verschreibungsdosis in Form von 4 Datenpunkten dargestellt. Demnach werden weniger Datenpunkte als bei der maximalen Dosis (24 Datenpunkte) und der Verschreibungsisodosis (18 Datenpunkte) betrachtet. Bei den weiteren Größen wie Verschreibungsisodosis und maximaler Dosis sind mehr Werte betrachtet worden, sodass allein durch die Streuung der erhaltenen Datenpunkte weniger miteinander korrelieren.

Die ODR steigt mit reduzierter Kollimatorwichtung (s. Gl. IV-6), was mehr Metastasen für einen Kollimator oder der Verwendung von mehr Kollimatoren für ein Zielvolumen entspricht. Wenn weniger Metastasen mit einem Kollimator behandelt werden, verteilt sich die Dosis des Behandlungspfads auf wenig Metastasen. Folglich wird die Dosis für die Metastasen stetiger appliziert. Zwischen den Behandlungspfaden wird der Kollimator beim Einsatz von mehreren Kollimatoren gewechselt. Dies ist eine Pause, in der keine Bestrahlung stattfindet. Im Anschluss startet ein neuer Behandlungspfad. Der Einsatz von mehr Kollimatoren bedeutet eine wesentlich längere Behandlungszeit, sodass auch die entsprechende Dosis über einen längeren Zeitraum appliziert wird und somit die ODR sich entsprechend verringert.

6.2.2 TECHNISCHE KORRELATION DER ODR BEI LEBERMETASTASEN

Die ODR korreliert für Lebermetastasen mit der Behandlungszeit entsprechend den Hirnmetastasen. Jedoch ist bei den Lebermetastasen der Zusammenhang mit den Unterparametern schwächer. Eine Ausnahme stellt in diesem Bezug das behandelte Gesamtvolumen dar. Natürlich können hier die Hirnmetastasen mit den Lebermetastasen nicht eins zu eins verglichen werden. Zwischen beiden Entitäten unterscheiden sich allein schon die Primärtumoren (s. Abb. 25 und Abb. 29) mit unterschiedlich schnellen DNS-Schadenreparaturmechanismen (s. Abb. 6 und Abb. 7) sowie die Bestrahlungstechnik durch die Verwendung des Synchrony-Systems und die Verfolgung eines Fiducial gegenüber der Verfolgung durch Schädel (6DSkull) auf den Röntgenaufnahmen. Resultierend daraus könnte eine neue Untersuchungsreihe einer Tumorentität mit unterschiedlichen Fraktionierungen initialisiert werden, ob dies die ODR-Korrelation wirklich beeinflusst. Zwischen den Behandlungsfractionen kann sich auch die Behandlungslänge sowohl durch Änderung des Allgemeinzustandes des Patienten als auch durch Unruhe und Entspannung des Patienten während der Behandlung unterscheiden (s. Abb. 30). Dadurch kommt es zu einer Variation der ODR zwischen den Fraktionen. Die unterschiedliche Behandlungslänge kann einerseits durch Unterschiede in der Patientenlagerung und andererseits durch das Atemmuster hervorgerufen werden, welches auch von der Tagesform des Patienten abhängt. Durch das erneute Auflegen an einem anderen Tag sind die Patienten unterschiedlich gelagert. Dabei können sich schon Kleinigkeiten wie eine ruhige oder unruhige

Nacht auf den Patienten und seine Positionierung auf der Patientenliege auswirken. Zum Anfang jeder Behandlung wird der Patient gleich positioniert und durch die Bildgebung entsprechend korrigiert. Hinzu gehen auch Korrekturen der Bildgebung in die Korrektur des Roboters bei der Bestrahlung ein.

Anders als die Hirnmetastasen korreliert die ODR für Lebermetastasen mit dem Läsionsvolumen und nicht dem Metastasenanteil zum gesamt behandelten Anteil für MU, Feldanzahl und Volumen. Mit wachsendem Läsionsvolumen nimmt die ODR ab, da ein größeres Volumen mehr Felder von mehr Knoten und damit mehr MU benötigt. Ein Unterschied zu den Hirnmetastasen ist die Größe der Läsionen (s. Tab. 13), wobei bei den Lebermetastasen deutlich größere Volumen als bei den Hirnmetastasen anfallen. Zur Klärung bedarf es weiterer Untersuchungen, ob die ODR erst ab einem bestimmten Volumen davon beeinflusst wird. Ergänzend kann neben der Anzahl auch die betrachteten Tumorentitäten eine Rolle spielen. Wie schon bei den Hirnmetastasen (s. Kap. 6.2.1) wird auch bei den Lebermetastasen die ODR durch die Verschreibungsisodosis und der Kollimatorwichtung in gleicher Weise beeinflusst.

TAB. 13: VERGLEICH DER LÄSIONSGRÖÖE UND BEHANDELTEN GESAMTVOLUMEN DES BESTRAHLUNGSPLANES FÜR HIRN- UND LEBERMETASTASEN

	Hirnmetastasen	Lebermetastasen
Läsionsvolumen	0,01 cm ³ bis 4,64 cm ³	3,2 cm ³ bis 117,2 cm ³
Gesamt behandeltes Volumen des Bestrahlungsplanes	0,1 cm ³ bis 13,66 cm ³	3,2 cm ³ bis 176,6 cm ³

6.2.3 TECHNISCHE KORRELATION DER ODR BEI PROSTATAKARZINOM

Insgesamt korreliert die ODR bei den Prostatakarzinomen nicht mit den technischen Parametern, sondern leicht mit den Zielvolumen GTV und PTV und der Verschreibung (s. Abb. 49). Bei den betrachteten Prostatafällen gab es aufgrund des Studienprotokolls (Jiang et al. 2017) keine Schwankung bei der verschriebenen Dosis für alle Fälle. Diese lag bei allen bei 35 Gy. Auch die Verschreibungsisodosis schwankt nur in einem geringeren Bereich von 80 % bis 84 % im Vergleich zu Hirn- (68 %-83 %) und Lebermetastasen (55 %-80 %). Damit wird ein sehr viel kleinerer Bereich als bei den Metastasen betrachtet, was sich auch in der Variabilität der technischen Parameter (Knotenanzahl, MU, Feldanzahl) nicht viel unterscheidet. Die Kollimatorwichtung weist zwar eine gute Korrelation auf (s. Abb. 49, $R^2 = 1,00$), jedoch liegen hierbei aufgrund der Verwendung von 2 oder 3 Kollimatoren für die 1 Läsion nur 2 Punkte vor.

Bei den Prostatafällen ist auch eine geringere ODR als bei den Metastasen auffällig (s. Abb. 35 und Abb. 36). Gründe dafür sind die veränderte Dosis pro Fraktion bei den einzelnen Fällen (s. Tab. 14) und die verschiedenen Behandlungszeiten zwischen den betrachteten Tumorentitäten auch erheblich (s. Tab. 14), wobei die Prostatafälle die geringste Variabilität der Behandlungszeit von 52 min bis 64 min aufweisen. Daneben spielen auch die Anzahl und Größe

der Läsionen eine Rolle. Dadurch, dass innerhalb dieser Arbeit die maximale ODR innerhalb eines Zeitfensters für ein bestimmtes Volumen betrachtet wurde, zeigt eine geringere ODR bei den Prostatafällen auch die konstantere Abstrahlung auf das Zielvolumen. Resultierend daraus ergibt sich also eine linearere Dosisapplikation über die gesamte Behandlungszeit (s. Kap. 4.1.1 und Abb. 22), was sicherlich auf die Anzahl der behandelten Läsionen (s. Tab. 14) zurückzuführen ist. Je mehr Läsionen innerhalb einer Fraktion behandelt werden, desto eher kommt es zur stückweisen Applikation der Dosis.

TAB. 14: BEREICH DER BEHANDLUNGSZEITEN FÜR ALLE TUMORENTITÄTEN

Tumorentität	Behandlungszeit / min	Anzahl der Läsionen	Fraktionsdosis
Hirnmetastasen	23-226	1-20	16-20 Gy
Lebermetastasen	24-106	1-4	10-15 Gy
Prostatakarzinom	52-64	1	7 Gy

6.2.4 SCHLUSSFOLGERUNGEN AUS DEN TECHNISCHEN KORRELATIONEN

Durch die Abhängigkeiten können Wege für die Optimierung der ODR geschlussfolgert werden. Damit ist eine Methode zur ODR-Steigerung das Steigern der Verschreibungsdosis oder das Absenken der Verschreibungsisodosis. Diese Methode wird durch die Belastungsgrenzen des gesunden Gewebes wie Hirnparenchym, Leber oder Blase und der Fraktionierung basierend auf der isotoxischen Planung begrenzt, was jedoch nur die aktuelle MU pro Behandlung beeinflussen würde. Ein weiterer Lösungsansatz ist die Steigerung der Dosisrate des Linearbeschleunigers beim verwendeten CyberKnife G4 von 800 MU/min auf 1000 MU/min der Nachfolgeneration CyberKnife VSI 2009 (Kilby et al. 2010, 2020; Accuray Inc 2019). Durch die höhere Dosisrate des CyberKnifes wird die Behandlungszeit entsprechend Tab. 15 verkürzt. Den größten Einfluss mit einer Reduktion um ein Fünftel der Gesamtbehandlungszeit hätte dies auf die Behandlung bei Prostatakarzinomen.

TAB. 15: ÜBERSICHT ÜBER MITTLERE ÄNDERUNG DER DOSISLEISTUNG (BEREICH) DES CYBERKNIFES VON 800 MU/MIN AUF 1000 MU/MIN ALS ABSOLUTE ÄNDERUNG IN MIN UND PROZENTUALE ÄNDERUNG AUF DIE GESAMTBEHANDLUNGSZEIT, SOWOHL FÜR DIE EINZELNEN LÄSIONEN ALS AUCH FÜR DEN GESAMTEN BEHANDLUNGSPLAN BETRACHTET

Änderung		Hirnmetastasen	Lebermetastasen	Prostatakarzinom
Anteilig / %	Läsion	1,34 (0,1-9,4)	9,7 (0,9-24,8)	21,6 (10,5-25,7)
	Gesamt	9,01 (4,13-13,23)	16,1 (8,1-23,8)	
Absolut / min	Läsion	1,5 (0,1-5,6)	6,0 (0,5-10,9)	15,6 (13,4-17,1)
	Gesamt	8,0 (1,9-25,0)	8,7 (5,0-13,8)	

Sicher können mit anderen Geräten höhere Dosisraten erreicht werden, jedoch sind die Genauigkeit der Behandlung und die möglichen Dosisgradienten für intrakraniell stereotaktische Radiochirurgie von C-Arm basierten Linearbeschleunigern den spezifischen stereotaktischen Systemen (Treuer et al. 2015; Zhang et al. 2017; Eaton et al. 2018; Han et al. 2019b) unterlegen. Andererseits können C-Arm basierte Linearbeschleuniger wie auch die neuere Cyber-

Knife-Version (Kearney et al. 2018) Dosis während der Gantryrotation abgeben, was die Behandlungszeit enorm senkt. Die wahre Lösung des Problems geringer ODR liegt wahrscheinlich nur in der sequentiellen Feldabgabe entsprechend dem aktuellen Ziel (Blanck et al. 2016a). Dennoch würde dies die Gesamtbehandlungszeit bedingt durch den steigenden Anteil der Roboterbewegung verlängern, welches der bereits erwähnten Dosisabgabe während der Roboterbewegung entgegenwirken kann (Kearney et al. 2018). Eine reale Reduktion der ODR-Variation kann für Hirnmetastasen durch schlaue Auswahl der Kollimatoren und Plansplittung in geometrischen Bereichen erreicht werden. Die vorliegenden Ergebnisse deuten auf die Nutzung einzelner Kollimatoren für multiple Hirnmetastasen (>4) zur Verminderung der ODR hin. Da mehrere Kollimatoren für die Planqualität nützlich sind (Hellerbach et al. 2017), könnten die Auswahl der Kollimatoren und die Abgabesequenz optimiert werden. Dies wurde bereits für die aktuelle Kohorte entsprechend der möglichen Kollimatorgröße durchgeführt. Begrenzt wird diese Option durch die Nutzung der kleinsten Feldgröße (5 mm) für die meisten Metastasen. Andererseits könnte die Plansplittung mit nur wenigen Hirnmetastasen oder Tag-Splittung realisierbar sein (Nguyen et al. 2019). Diese Möglichkeit wird bereits genutzt, wenn die Gesamthirndosis sich nicht unverhältnismäßig steigert.

6.3 KLINISCHE ERGEBNISSE

Klinische Ergebnisse der einzelnen Tumorentitäten unterteilen sich in klinisches Ansprechen und in das Auftreten von Nebenwirkungen.

6.3.1 KLINISCHE ERGEBNISSE FÜR DIE ODR BEI HIRNMETASTASEN

Ein deutlich verändertes In-vivo-Ansprechen von Hirnmetastasen kam nach einer stereotaktischen Radiochirurgie mit niedriger ODR während der Behandlung heraus. Explizit für lokal ansprechende Hirnmetastasen (komplette und teilweise Remission) traten höhere mittlere $ODR_{60min,98\%}$ $30,3 \pm 17,0$ cGy/min gegenüber $23,9 \pm 8,1$ cGy/min für nicht ansprechende Hirnmetastasen (lokal stabil, progredient) auf. Dieser Unterschied war im Kurz- und Langzeitansprechen vergleichbar und erklärt sich durch die Modulation aller Läsionen und somit das Nutzen von mehr Feldern, Einstrahlrichtungen (Knoten) als auch MUs. Jedoch liegt keine direkte Korrelation in der Kohorte vor, was eine geringe Rezidivrate (4/110) bedingt durch eine einzelne lokale Progression zeigt. Zu einem gewissen Anteil ist dies durch den kurzen Nachsorgezeitraum bei der Gruppe multipler Hirnmetastasen zu erklären. Die Ergebnisse werden des Weiteren durch konkurrierende Medikationen mit gezielter Therapie und Immuntherapie beeinflusst. Dabei zeigten die zielgeführten Therapien bzw. Immuntherapien im Vergleich zur konkurrierenden Chemotherapie bzw. keiner Therapie höhere Ansprechraten. Die synergeti-

schen Effekte durch die Kombination der zielgeführten bzw. Immuntherapie und stereotaktischen Radiochirurgie sind gut beschrieben (Robin et al. 2018; Haque et al. 2018; Ramakrishna et al. 2018; Schmidberger et al. 2018; Rauschenberg et al. 2019; Stera et al. 2019), wobei auf das lokale Ansprechen oft nicht im Detail eingegangen wurde.

Im Vergleich zum Einfluss der ODR innerhalb dieser Arbeit wurde keine Abhängigkeit der lokalen Kontrolle für vestibuläre Schwammon bei Smith et al. (2019) und für die Zelllinie 9L eines Gliosarkoms bei Oktaria et al. (2017) festgestellt. In der Arbeit von Oktaria et al. (2017) ist zu mindestens eine Dosisrate mit 50 cGy/min im Bereich der untersuchten ODR, jedoch nicht die 2. In beiden Studien wurde die Dosisrate des Gerätes betrachtet. Dies ist bei Smith et al. (2019) die Dosisrate der Quellen des Gamma Knifes und bei Oktaria et al. (2017) die Dosisrate des Linearbeschleunigers. Gerade bei Oktaria et al. (2017) ist lediglich eine Zelllinie betrachtet worden, jedoch wurde auch in der gleichen Arbeit durch den Vergleich mit der Zelllinie MCF-7 schon geschlussfolgert, dass Zellen je nach Art unterschiedlich reagieren. Durch die Betrachtung eines Patienten sind die Versuche vergleichend mit Oktaria et al. (2017) verschieden aufgebaut, wobei auch Ling et al. (2010) andere Einflüsse wie Effizienz, Patientenkomfort und Dosiskonformität anführten. Dagegen betrachtet Smith et al. (2019) zwar die lokale Kontrolle der Nachsorge eines Patienten, jedoch unterscheiden sich hier die Dosisrate, die Technik von Gamma Knife und CyberKnife und die Tumorart des Schwammons und von Hirnmetastasen unterschiedlicher Primärtumore.

6.3.2 KLINISCHE ERGEBNISSE FÜR DIE ODR BEI LEBERMETASTASEN

Aufgrund des guten Ansprechens konnten keine Unterschiede zwischen angesprochenen und progredienten Läsionen gefunden werden. Im betrachteten Bereich kann der Einfluss also entweder in anderen Einflussfaktoren untergehen oder es liegt keiner vor.

Die Ansprechdosis hängt nicht von der ODR im Zielvolumen ab, sondern von der ODR der Schale, die sich 5 mm vom PTV entfernt befindet. Dies könnte zur Vorhersage des ansprechenden Gewebes im Rahmen der MRT-Bildgebung herangezogen werden. Um diese Aussage zu bestätigen, müssten weitere Untersuchungen mit multizentrischen Fällen sowie unterschiedlichen Geräten ergänzt werden. Die ODR nimmt mit zunehmender Dosis ab, was nach dem klassischen Dosisrateneffekt zu erwarten war. Durch die geringe Dosis, die teils über die gesamte Behandlungszeit appliziert wird, werden die Zellen nicht in ihren Mechanismen wie den Reparaturmechanismen gehemmt, sondern können u. a. sublethale Schäden reparieren (Fowler 2005). Ist die ODR also geringer, werden die Zellen sowohl durch die Wechselwirkung weniger geschädigt als auch durch die Reparatur gleich eingesetzt. Für die Ansprechdosis und damit die Änderung des Gewebes heißt dies, bei geringen ODR, dass dann die Ansprechdosis einen höheren Wert aufweist. Interessant ist dabei jedoch, dass dies nicht

mit dem eigentlichen Tumor, sondern mit der ODR im umgebenden Gewebe zusammenhängt. Durch den Abstand von 5 mm oder 10 mm zum PTV liegt die korrelierende ODR im Normalgewebe, was die Änderung in der Dicht im MRT der Nachsorge als Nebenwirkung der Behandlung bestätigt. Eine bestimmte Nähe zum Zielvolumen wie CTV und PTV fließt mit ein, da der Zusammenhang mit dem eigentlichen Zielvolumen besteht und mit zunehmendem Abstand abnimmt. Fraglich ist dabei, ob der Abstand von 5 mm die maximale Korrelation aufweist oder ob es einen anderen Abstand zwischen PTV und 10 mm gibt.

6.3.3 KLINISCHE ERGEBNISSE FÜR DIE ODR BEI PROSTATAKARZINOM

Auch bei Prostatakarzinom konnten aufgrund des guten Ansprechens keine Schlussfolgerungen für die Nachsorge getroffen werden. Dies kann an mehreren Einflussfaktoren wie der relativ homogenen Verschreibung bei allen Plänen liegen. Für eine genaue Aussage, ob eine ODR-Abhängigkeit für das klinische Ansprechen vorliegt, müssten daher weitere Untersuchungen gemacht werden. Dies wird jedoch durch das gute Ansprechen vieler Prostatakarzinome auf die Behandlung im Rahmen der HYPOSTAT-Studie (Krug et al. 2023) jedoch schwer werden. Es kam bei 83 Patienten bei nur einem zu einem Rezidiv (Krug et al. 2023), was für die Behandlung spricht. Im Rahmen der HYPOSTAT-Studie wurden im Mittel auf die 80 %-Isodosis (75 %-83 %) verschrieben, wodurch im Mittel 95,6 % (92,1 %-98,6 %) von der Verschreibungsdosis (35 Gy) erfasst wurden (Krug et al. 2023). Daher bleibt es bei der fehlenden Auswertung der ODR-Einflüsse. Die ODR-Einflüsse können jedoch auch durch Überlagerung oder fehlende Betrachtung anderer klinischer Einflüsse (Ling et al. 2010) untergehen oder einfach für die Prostatakarzinome in dem betrachteten Bereich nicht vorliegen. In der Literatur (Katz et al. 2011; Freeman und King 2011; Oliai et al. 2013; Alongi et al. 2013; King et al. 2013; Katz und Kang 2014; Davis et al. 2015; Rucinska et al. 2016; Syed et al. 2017) ist vorrangig nur die Aussage getroffen worden, dass die Behandlung gut toleriert wird und dass es vergleichbar mit anderen Therapieoptionen ist, sodass keine Schlussfolgerung zu weiteren Zusammenhängen gezeigt wird. Auch bei der PACE-B Studie wurde eine sichere Behandlung durch die SBRT im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie nachgewiesen (Tree et al. 2022).

Die Nebenwirkungen (Abb. 51) hingen erwartungsgemäß (Grimm et al. 2011) mit der Belastung der Blase und der Urethra zusammen, weswegen entsprechende Vorgaben für deren Belastung im Rahmen des Studienprotokolls vorgegeben sind (Jiang et al. 2017). Der Nebenwirkungsgrad der Poliakisurie hängt mit der maximalen Dosis der Blase ebenso wie der Urethra sowie dem 18 Gy-Volumen und 36 Gy-Volumen der Blase zusammen. Dies wird auch durch die Arbeit von Leeman et al. (2022) für akute urogenitale Nebenwirkungen bestätigt. Im Rahmen der betrachteten Patienten traten als akute Nebenwirkungen bei 46 % (11/24) der Patienten Dysurie und bei 42 % (10/24) der Patienten Poliakisurie auf, wohingegen Diarrhoe

nur bei 4 % (1/24) der Patienten beobachtet wurde (s. auch Abb. 32). Grad 2 Nebenwirkungen traten für Dysurie bei 25 % (6/24) der Patienten und für Poliakisurie bei 29 % (7/24) der Patienten auf, was die Ergebnisse der HYPOSTAT-Studie (Krug et al. 2023) mit 15,5 % urogenitalen Grad 2 Nebenwirkungen übersteigt. Ähnliche Häufigkeiten von urogenitalen Nebenwirkungen werden von Alongi et al. (2013) und Rucinska et al. (2016) nach Bestrahlungen mit einem konventionellen Linearbeschleuniger berichtet. In Tab. 16 sind Ergebnisse aus der Literatur dazu zusammengestellt. Zwischen den einzelnen Studien liegen in der Behandlung der SBRT mittels IMRT statt Step-and-Shoot-Technik des CyberKnifes, wobei die Höhe der Isodosis für die verwendete Verschreibungsdosis unklar ist. Brand et al. (2019) stellten auch im Rahmen der PACE-B weniger Nebenwirkungen bei der hypofraktionierten Bestrahlung der Prostata mit CyberKnife im Vergleich zum konventionellen Beschleuniger fest, wobei keine Unterschiede in den Plänen vorlagen.

TAB. 16: UROGENITALE NEBENWIRKUNGSHÄUFIGKEIT BEI PROSTATASBRT IN DER LITERATUR

Literatur	Grad 1	Grad 2
Alongi et al. 2013	20 %	40 %
Boyer et al. 2017	73,3 %	25,0 %
Chen et al. 2013	29 % (Dysurie) 19 % (Poliakisurie)	0 % (Dysurie) 0 % (Poliakisurie)
Davis et al. 2015	19 % (Dysurie) 3 % (Poliakisurie)	2 % (Dysurie) 1 % (Poliakisurie)
Katz und Kang 2014	72 % (35 Gy) 74 % (36,25 Gy)	4 % (35 Gy) 4 % (36,25 Gy)
Meier et al. 2018	38 % (Dysurie) 49 % (Poliakisurie)	8,4 % (Dysurie) 16 % (Poliakisurie)
Oermann et al. 2011	33 % (Dysurie) 3 % (Poliakisurie)	0 % (Dysurie) 0 % (Poliakisurie)
Oliai et al. 2013	56 %	19 %
Rucinska et al. 2016	32,3 %	35,3 %

Die ODR der Blase und Urethra unterscheidet sich in ihrem Zusammenhang etwas. Im Vergleich der Nebenwirkungsgrade hängen bei hohem Volumenanteil p der ODR die Poliakisurie und bei niedrigem Volumenanteil p und niedrigem Zeitfenster s die Dysurie von der ODR der Urethra ab. Für die Urethra liegt ein inverser Dosisrateneffekt vor. Dagegen wandelt es sich bei Betrachtung der Blase für beide Nebenwirkungen (Dysurie und Poliakisurie) von einem klassischen Dosisrateneffekt bei hohem Blasenvolumenanteil ($p=98\%$, $p=100\%$) zu einem inversen Dosisrateneffekt bei geringem Blasenvolumenanteil ($p=0\%$, $p=2\%$). Die beobachtete Änderung der ODR betrug dabei nur 5 cGy/min zwischen den einzelnen Graden der Nebenwirkung. Ähnliches berichteten auch Vilenchik und Knudsen (2006). Sie gehen von einer Parabel für den Dosisrateneffekt aus. Dabei lag im niedrigen Dosisratenbereich bis etwa 1 cGy/min ein inverser und darüber der klassische Dosisrateneffekt vor (Vilenchik und Knudsen 2006). Jedoch ist der Bereich bei den hier untersuchten ODR der Urethra wie auch der

Blase stark vom betrachteten Volumen abhängig. Der größte Unterschied zu den Untersuchungen zu den hier vorliegenden Betrachtungen liegt im menschlichen Körper und damit im Volumen zu den Betrachtungen bei Vilenchik und Knudsen von menschlichen Zellen. Die ODR der Blase im Bereich 2-4 cGy/min für 100 % Blasenvolumen und von 23 cGy/min bis 28 cGy/min für 0 % Blasenvolumen. Dies ist dadurch interessant, dass der inverse Dosisraten effekt bei der Betrachtung von Zellen auf wenige cGy/min ermittelt wurde. Jedoch sind auch die Dosen (s. Abb. 51), bei denen ein Gewebe bzgl. der Strahlung reagiert, auch vom Volumen beeinflusst (Grimm et al. 2011). Dies hat anscheinend einen Einfluss auf die Abhängigkeit des Gewebes bzgl. der ODR der Blase. Der Wechsel von inversem zu klassischem Dosisrateneffekt mit Einfluss des Volumenanteils kann somit nur für die Blase betrachtet werden. Demgegenüber ist eine Abhängigkeit bei der Urethra nur bei hohem Volumenanteil p der ODR für die Poliakisurie und bei einem niedrigen Volumenanteil und kleinem Zeitfenster für die Dysurie vorliegend. Die Urethra verhält sich als anderes Gewebe, wie auch für unterschiedliche Zellen schon unterschiedliche Dosisrateneffekte gefunden wurden (Dale 1996). Bei der Urethra trat der Bereich von etwa 10-40 cGy/min auf. Dieser liegt damit höher als der Bereich der Blase und relativ nahe den in der Literatur berichteten Bereichen (Hall und Brenner 1991; Vilenchik und Knudson 2006). Mit steigender Dosis der Urethra nimmt der Nebenwirkungsgrad der Poliakisurie zu. So ist die Abhängigkeit nur für hohe betrachtete Volumenanteile p der ODR von 100 % und 98 % nachweisbar. Dagegen konnte im Vorfeld keine Abhängigkeit der Urethradosis bzgl. der Dysurie (s. Abb. 51) geklärt werden. Durch die Abhängigkeit nur bei kleinen Volumen kann die Schädigungsrate als Rauschen bei den Reparaturmechanismen untergehen und wird somit nicht erkannt (Vilenchik und Knudson 2000).

6.4 LIMITATIONEN

Begrenzungen der dargestellten Analyse lagen in der Größe der Stichproben (23 Patienten mit 162 Hirnmetastasen, 15 Patienten mit 25 Lebermetastasen und 524 Prostatapatienten) und ihrer Untergruppen. Dem gegenüber sind die Daten in Form von Bestrahlungsplan, Logfiles und Kalibrierdaten des Gerätes, die im vollen Umfang für alle Patienten vorliegen. Diese betrachten alle Werte, die für diesen Plan seitens des Systems entsprechend den gängigen Vorgaben protokolliert wurden und entsprechend in die Patientenbehandlung eingehen.

Alle Behandlungen wurden am gleichen Gerät vorgenommen, sodass Unsicherheiten durch die Abstrahlung innerhalb der Patientenkohorten identisch sind. Bei Unterschieden zwischen den Dosisverschreibungen wurde diese bzgl. ihrer Auswirkungen auf die ODR unter die Lupe genommen. Dies entfällt natürlich für die Prostatakarzinome, da hier eine feste Verschreibung der 5 Fraktionen auf 35 Gy für alle Patienten stattgefunden hat. Auch wenn die Planung ent-

sprechend den internationalen Empfehlungen durchgeführt wurde, begrenzt die monozentrische Natur neben der Planung durch einen einzelnen Medizinphysikexperten diese Analyse. Ergänzend wurde der Behandlungsplan als optimal angesehen und nicht hinterfragt. Dies beruht auf der Kontrolle durch mindestens einen Arzt und einen Medizinphysikexperten, bevor dieser zur Patientenbehandlung freigegeben wird.

Zwar konnten im Rahmen der Untersuchungen Unterschiede in der ODR innerhalb eines Volumens analysiert werden. Jedoch wurde nicht der möglichen Unterschiede einzelner Zellen im Ansprechen im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Ausgangspunkt für das Ansprechen innerhalb eines Volumens beruht auf der Annahme, dass alle Zellen eines Organs die gleiche Reaktion auf ein und dieselbe Dosis und auch Dosisrate aufweisen.

VII. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Variabilität der ODR am CyberKnife für Prostatakarzinome, Leber- und Hirnmetastasen untersucht werden. Dabei liegt die ODR als maximale Dosis innerhalb eines Zeitfensters für ein bestimmtes Volumen der betrachteten Interessensregion anstatt einer externen Dosisrate des Gerätes innerhalb vieler Veröffentlichungen (Fowler et al. 2004; Fowler 2005, 2010; Gagnon et al. 2005; Canazza et al. 2011; Dasu und Toma-Dasu 2015; Oktaria et al. 2017; Kuperman 2018; Jones und Hopewell 2018; Smith et al. 2019; Kacem et al. 2020; Laurent et al. 2020) vor. Die Variabilität der ODR wurde durch Unterschiede der Metastaseneigenschaften wie Volumen, Eigenschaften des Planes wie Verschreibungsdosis sowie von technischen Parametern wie Behandlungszeit beeinflusst. Jedoch konnte nur für die ODR der Hirnmetastasen ein Einfluss auf die lokale Kontrolle gefunden werden, wobei auch die Kombinationstherapien, die primäre Tumorphistologie und die Dosis einen zusätzlichen Einfluss aufwiesen. Bei Lebermetastasen und beim Prostatakarzinomen konnten diesbezüglich keine Schlussfolgerungen aufgrund des guten Ansprechens gezogen werden. Neben der lokalen Kontrolle wurde ein Einfluss auf die Ansprechdosis vom im MRT veränderten Lebergewebe und bei der Nebenwirkung der Poliakisurie und geringfügig für die Nebenwirkung der Dysurie im Rahmen von Behandlungen von Prostatakarzinomen am CyberKnife gefunden. Dies sind damit die ersten Ergebnisse zur ODR, welche die Schnelligkeit der realen Dosisapplikation in einem betrachteten Volumen wie PTV, Urethra, Blase oder Schalen um das PTV betrachtet.

Für weitere Schlussfolgerungen bedarf es weiterführende Untersuchungen, die den Einfluss der Primärtumoren als auch der Behandlungsfractionierung unterschiedlicher Entitäten auf den Einfluss der ODR genauer betrachten. Daneben ist eine multizentrische Untersuchung eine weitere Möglichkeit, die weitergehenden Zusammenhänge bezüglich der Ergebnisse und Indizien mit größeren Untergruppen, der Anzahl der Metastasen, der Primärtumor und der auftretenden Ergebnisse der Nachsorge sowie Nebenwirkungen besser zu untersuchen. Die Fälle können gegebenenfalls in einem früheren Zeitraum liegen, damit eine bessere Datenlage für die Analyse möglicher Zusammenhänge ohne Begrenzung durch die Patienten- oder Metastasenanzahl vorliegt. Weitergehende Schritte wären die Erweiterung um weitere Tumorentitäten, der Vergleich mit anderen Techniken als dem CyberKnife bzw. den verschiedenen Generationen des CyberKnifes. Durch diese Analysen würde ein umfassendes Bild über die Einflüsse der ODR auf das klinischen Ansprechen bzw. Grad der Nebenwirkungen resultieren. Angesichts der vorliegenden Ergebnisse ist es jedoch ratsam, die Sinnhaftigkeit davon zu hinterfragen.

VIII. THESEN

1. Im Rahmen der Wechselwirkung der Strahlung mit dem Gewebe treten sowohl direkte als auch indirekt Dosisrateneffekte auf, die in den verschiedenen Dosisratenbereichen ihre Anwendung finden. Der Dosisrateneffekt ist abhängig von der Zellart und dem Dosisratenbereich.
 2. CyberKnife ist ein mögliches Behandlungsgerät von intra- und extrakraniellen Metastasen im Rahmen der stereotaktischen Behandlung. Es gibt die Dosis schrittweise („step-and-shoot“) in Form von Feldern ab, die aus einzelnen Einstrahlrichtungen (Knoten) mittels des Roboter-Arms abgestrahlt werden.
 3. Durch die hauseigene Software „Experimental CyberKnife Planner“ können Orts-Dosis-Raten (ODR) berechnet werden, die innerhalb einer Behandlung auftreten. Die ODR ist die maximale Dosis bezüglich eines Zeitfensters s und kann auch für Anteile (%) von bestimmten Volumen p ermittelt werden.
 4. Die ODR korreliert bei den betrachteten Hirnmetastasen mit der Behandlungszeit und verbundenen Größen sowie der verschriebenen Dosis, wobei die maximale Dosis keinen Einfluss auf diese hat. Ein weiterer leichter Zusammenhang konnte für die Verhältnisse der jeweiligen Läsion zur Gesamteigenschaft für MU, Feldanzahl und Volumen sowie der Kollimatorwichtung beobachtet werden.
 5. Bei den Lebermetastasen zeigte sich wie auch bei den Hirnmetastasen eine ODR-Abhängigkeit von der Behandlungszeit und abhängigen Faktoren sowie der Verschreibungsdosis. Weitere schwache Korrelationen zeigten sich daneben nur für das Metastasenvolumen und für die Volumenwichtung bei Lebermetastasen.
 6. Für das Prostatakarzinom fielen alle Parameter für die Behandlung mehrere Zielvolumen weg. Die übrigen Parameter hatten nur eine schwache Korrelation der ODR mit dem bestrahlten Volumen. Alles weitere zeigte keine signifikante Korrelation, was auf die Behandlung innerhalb einer Studie mit nur einer Verschreibung zurückführbar ist.
 7. Eine univariate Analyse wies eine Korrelation für das lokale Ansprechen mit jeder ODR, Kombinationstherapien, der primären Tumorhistologie sowie der Dosis (D_{\max} und $D_{98\%}$) auf. Dies bestätigte sich nur für die Kombinationstherapie in einer multivariaten Analyse. Aufgrund des guten Ansprechens bei Lebermetastasen und den Prostatakarzinomen konnte keine Signifikanz bzw. Abhängigkeit zur ODR analysiert werden.
 8. Als einziger signifikanter Faktor zeigte sich für Hirnmetastasen und den Einfluss auf die Ausprägung der Radionekrose in der statistischen Analyse das PTV mit einem kleinen relativen Effekt.
 9. Die Abhängigkeit der im MRT sichtbaren Gewebsänderung und der damit einhergehenden Ansprechdosis korreliert mit der ODR in 5 mm Entfernung vom PTV.
-

10. Die auftretenden Dysurien bei Behandlung der Prostatakarzinome hängen mit der maximalen Blasendosis, dem GTV und dem Blasenvolumen zusammen. Die Poliakisurie zeigt zusätzlich zu den 3 Parametern der Dysurie auch Zusammenhänge mit der maximalen Urethradosis sowie dem 36 Gy- und dem 18 Gy-Blasenvolumen. Bei Betrachtung der minimalen und maximalen ODR von Urethra und Blase korreliert die Dysurie nicht mit der ODR von 100 % des Urethravolumens und die Poliakisurie mit 0 % des Blasenvolumens.
11. Begrenzungen der dargestellten Analyse lagen in der Größe der Stichproben (23 Patienten mit 162 Hirnmetastasen, 15 Patienten mit 25 Lebermetastasen und 524 Prostatapatienten der HYPOSTAT-Studie) und ihrer Untergruppen, dem monozentrischen Ansatz sowie der retrospektive durchgeführten Datenanalyse.
12. Durch weitere Ansätze wie multizentrische und größere Kohorten, wodurch auch die Untergruppen besser zu vergleichen wären, wären valide Aussagen möglich. In Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse lässt sich die Sinnhaftigkeit davon jedoch in Frage stellen.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

- Accuray Inc (2019) Infographic the evolution of the Cyberknife. https://www.accuray.com/wp-content/uploads/infographic-the-evolution-of-the-cyberknife-system_-delivery-time-reduction.pdf
- Adler Jr JR, Chang SD, Murphy MJ, et al (1997) The Cyberknife: A Framless Robotic System for Radiosurgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 01 Jan 1997, 69(1-4 Pt 2):124-128
- Alaska CyberKnife Center (2009) CyberKnife for Lung Cancer. <https://www.youtube.com/watch?v=rcoVNCF9Tso>. Accessed 18 Jan 2024
- Alongi F, Cozzi L, Arcangeli S, et al (2013) Linac based SBRT for prostate cancer in 5 fractions with VMAT and flattening filter free beams: preliminary report of a phase II study. *Radiat Oncol* 8:171
- Andisheh B, Edgren M, Belkić Dž, et al (2013) A Comparative Analysis of Radiobiological Models for Cell Surviving Fractions at High Doses. *Technol Cancer Res Treat* 12:183–192. <https://doi.org/10.7785/tcrt.2012.500306>
- Andratschke N, Alheid H, Allgäuer M, et al (2018) The SBRT database initiative of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO): patterns of care and outcome analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver oligometastases in 474 patients with 623 metastases. *BMC Cancer* 18:283
- Andratschke N, Parys A, Stadtfeld S, et al (2016) Clinical results of mean GTV dose optimized robotic guided SBRT for liver metastases. *Radiat Oncol* 11:74
- Andrews DW, Bednarz G, Evans JJ, Downes B (2006) A review of 3 current radiosurgery systems. *Surg Neurol* 66:559–564. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2006.08.002>
- Antypas C, Pantelis E (2008) Performance evaluation of a CyberKnife® G4 image-guided robotic stereotactic radiosurgery system. *Phys Med Biol* 53:4697–4718
- Balermipas P, Stera S, Müller Von Der Grün J, et al (2018) Repeated in-field radiosurgery for locally recurrent brain metastases: Feasibility, results and survival in a heavily treated patient cohort. *PLOS ONE* 13:e0198692
- Becker SJ, Lipson EJ, Jozsef G, et al (2023) How many brain metastases can be treated with stereotactic radiosurgery before the radiation dose delivered to normal brain tissue rivals that associated with standard whole brain radiotherapy? *J Appl Clin Med Phys* 24:e13856
-

- Benedict SH, Lin P-S, Zwicker RD, et al (1997) The biological effectiveness of intermittent irradiation as a function of overall treatment time: Development of correction factors for linac-based stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 37:765–769
- Blanck O, Ipsen S, Chan MK, et al (2016a) Treatment Planning Considerations for Robotic Guided Cardiac Radiosurgery for Atrial Fibrillation. *Cureus* 8:e705
- Blanck O, Wang L, Baus W, et al (2016b) Inverse treatment planning for spinal robotic radiosurgery: an international multi-institutional benchmark trial. *J Appl Clin Med Phys* 17:313–330
- Boda-Heggemann J, Attenberger U, Budjan J, et al (2016) MRI morphologic alterations after liver SBRT: Direct dose correlation with intermodal matching. *Strahlenther Onkol* 192:641–648
- Boda-Heggemann J, Jahnke A, Chan MKH, et al (2018) Direct dose correlation of MRI morphologic alterations of healthy liver tissue after robotic liver SBRT. *Strahlenther Onkol* 194:414–424
- Boda-Heggemann J, Jahnke A, Chan MKH, et al (2019) In-vivo treatment accuracy analysis of active motion-compensated liver SBRT through registration of plan dose to post-therapeutic MRI-morphologic alterations. *Radiother Oncol* 134:158–165
- Bortfeld TR, Kahler DL, Waldron TJ, Boyer AL (1994) X-ray field compensation with multileaf collimators. *Int J Radiat Oncol* 28:723–730. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90200-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90200-3)
- Bortz J, Schuster C (2010) *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler, 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Boström JP, Jetschke K, Schmieder K, Adamietz I us A (2021) Chirurgische Behandlung und Strahlentherapie von Hirnmetastasen. *Radiol* 61:767–778
- Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al (2019) Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 20:1531–1543
- Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, et al (2018) Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? *J Clin Oncol* 36:483–491
- Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al (2016) Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316:401
-

- Canazza A, De Grazia U, Fumagalli L, et al (2011) In vitro effects of Cyberknife-driven intermittent irradiation on glioblastoma cell lines. *Neurol Sci* 32:579–588
- Chan M, Grehn M, Cremers F, et al (2017) Dosimetric Implications of Residual Tracking Errors During Robotic SBRT of Liver Metastases. *Int J Radiat Oncol* 97:839–848
- Chang WS, Kim HY, Chang JW, et al (2010) Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases? *J Neurosurg* 113:73-78 (Abstract)
- Chao ST, De Salles A, Hayashi M, et al (2018) Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guideline. *Neurosurgery* 83:345–353
- Cho BC, Huh HD, Kim JS, et al (2013) Guideline for Imaging Dose on Image-Guided Radiation Therapy. *Prog Med Phys* 24:1–6
- Consalud (2024) CyberKnife. <https://www.consalud.es/saludigital/uploads/s1/87/02/95/sistema-de-radioterapia-robotica-cyberknife.jpeg>. Accessed 9 Jan 2024
- Dale RG (1996) Dose-rate effects in targeted radiotherapy. *Phys Med Biol* 41:1871–1884
- Dasu A, Toma-Dasu I (2012) Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol* 51:963–974
- Dasu A, Toma-Dasu I (2015) Will intrafraction repair have negative consequences on extreme hypofractionation in prostate radiation therapy? *Br J Radiol* 88:20150588
- Davis J, Sharma S, Shumway R, et al (2015) Stereotactic Body Radiotherapy for Clinically Localized Prostate Cancer: Toxicity and Biochemical Disease-Free Outcomes from a Multi-Institutional Patient Registry. *Cureus*
- Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA (2009) Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer* 45:2947–2959
- Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al (2016) Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 17:1047–1060
- Deng H, Xiong B, Gao Y, et al (2023) Stereotactic radiosurgery combined with immune checkpoint inhibitors for brain metastasis: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg* 46:1917–1923
-

- Dhont J, Harden SV, Chee LYS, et al (2020) Image-guided Radiotherapy to Manage Respiratory Motion: Lung and Liver. *Clin Oncol* 32:792–804
- Dieterich S, Cavedon C, Chuang CF, et al (2011) Report of AAPM TG 135: Quality assurance for robotic radiosurgery: Report of AAPM TG 135. *Med Phys* 38:2914–2936
- Eaton DJ, Lee J, Paddick I (2018) Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases: Results of multicenter benchmark planning studies. *Pract Radiat Oncol* 8:e212–e220
- Ehrlich MI, Schiff E, Knisely JPS, et al (2019) Tumor control and survival in patients with ten or more brain metastases treated with stereotactic radiosurgery: a retrospective analysis. *J Neurooncol* 143:167–174
- Eid M, Gollwitzer M, Schmitt M (2013) Statistik und Forschungsmethoden: Lehrbuch ; mit Online-Materialien, 3., korrigierte Auflage. Beltz, Weinheim Basel
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228–247
- Elekta Gamma Knife (2023) Elekta Gamma Knife. In: Gamma Knife. <https://www.elekta.com/products/stereotactic-radiosurgery/#sec-icon>. Accessed 19 Sep 2023
- Elekta Versa HD (2023) Elekta: Versa HD. In: Gamma Knife. <https://www.elekta.com/products/radiation-therapy/versa-hd/>. Accessed 20 Sep 2023
- Floriano A, Santa-Olalla I, Sanchez-Reyes A (2013) Initial evaluation of intrafraction motion using frameless CyberKnife VSI system. *Rep Pract Oncol Radiother* 18:173–178
- Fowler JF (2010) 21 years of Biologically Effective Dose. *Br J Radiol* 83:554–568
- Fowler JF (2009) Sensitivity Analysis of Parameters in Linear-Quadratic Radiobiologic Modeling. *Int J Radiat Oncol* 73:1532–1537
- Fowler JF (2005) The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol* 44:265–276
- Fowler JF, Welsh JS, Howard SP (2004) Loss of biological effect in prolonged fraction delivery. *Int J Radiat Oncol* 59:242–249
- Freeman DE, King CR (2011) Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiat Oncol* 6:3
- Gagnon GJ, Balfour E, Singh A, Jung M (2005) Chapter 7 - In Vitro Assessment of Radiation Sensitivity to CyberKnife Radiosurgery. In: *Robotic radiosurgery*. CyberKnife Society Press, Sunnyvale, CA, USA, S 65–70
-

- Gensicke F (1977) Einführung in die Strahlenbiologie - Lehrbuch für medizinische Fachausbildung, 1. VEB Verlag für Volk Gesundheit, Berlin
- Grimm J, LaCouture T, Croce R, et al (2011) Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 12:267–292
- Grunert J-H (2019) Strahlenschutz für Röntgendiagnostik und Computertomografie: Grundkurs und Spezialkurse. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- Guckenberger M, Baus WW, Blanck O, et al (2020) Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol* 196:417–420
- Hall EJ (1994) Radiobiology for the Radiologist, Fourth Edition. J.B. Lippincott Company, Philadelphia (USA)
- Hall EJ (1972) Radiation Dose-Rate: A Factor of Importance in Radiobiology and Radiotherapy. *Br J Radiol* 45:81–97
- Hall EJ, Brenner DJ (1991) The dose-rate effect revisited: Radiobiological considerations of importance in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 21:1403–1414
- Han EY, Wang H, Luo D, et al (2019a) Dosimetric comparison of fractionated radiosurgery plans using frameless Gamma Knife ICON and CyberKnife systems with linear accelerator-based radiosurgery plans for multiple large brain metastases. *J Neurosurg* 132:1473–1479
- Han S, Yin F, Cai J (2019b) Evaluation of dosimetric uncertainty caused by MR geometric distortion in MRI -based liver SBRT treatment planning. *J Appl Clin Med Phys* 20:43–50
- Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS (2018) Utilization of Stereotactic Radiosurgery for Renal Cell Carcinoma Brain Metastases. *Clin Genitourin Cancer* 16:e935–e943
- Hariz MI, Henriksson R, Löfroth P-O, et al (1990) A non-invasive method for fractionated stereotactic irradiation of brain tumors with linear accelerator. *Radiother Oncol* 17:57–72
- Hellerbach A, Luyken K, Hoevels M, et al (2017) Radiotoxicity in robotic radiosurgery: proposing a new quality index for optimizing the treatment planning of brain metastases. *Radiat Oncol* 12:136
- Hoogeman M, Prévost J-B, Nuytens J, et al (2009) Clinical Accuracy of the Respiratory Tumor Tracking System of the CyberKnife: Assessment by Analysis of Log Files. *Int J Radiat Oncol* 74:297–303
-

- Hoogeman MS, Nuyttens JJ, Levendag PC, Heijmen BJM (2008) Time Dependence of Intrafraction Patient Motion Assessed by Repeat Stereoscopic Imaging. *Int J Radiat Oncol* 70:609–618
- Hughes RT, Masters AH, McTyre ER, et al (2019) Initial SRS for Patients With 5 to 15 Brain Metastases: Results of a Multi-Institutional Experience. *Int J Radiat Oncol* 104:1091–1098
- Jiang P, Krockenberger K, Vonthein R, et al (2017) Hypo-fractionated SBRT for localized prostate cancer: a German bi-center single treatment group feasibility trial. *Radiat Oncol* 12:138
- Joiner M, Kogel A van der (Hrsg) (2009) *Basic clinical radiobiology*, 4th ed. Hodder Arnold, London
- Jones B, Hopewell JW (2018) Modelling the influence of treatment time on the biological effectiveness of single radiosurgery treatments: derivation of “protective” dose modification factors. *Br J Radiol* 20180111. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180111>
- Jones D (1994) ICRU Report 50—Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. *Med Phys* 21:883–834
- Kacem MB, Benadjaoud MA, Dos Santos M, et al (2020) Variation of 4 MV X-ray dose rate strongly impacts biological response both in vitro and in vivo. *Sci Rep* 10:
- Kataria T, Narang K, Gupta D, et al (2016) Analysis of intrafraction motion in CyberKnife-based stereotaxy using mask based immobilization and 6D-skull tracking. *J Radiosurgery SBRT* 4:203–212
- Katz AJ, Kang J (2014) Quality of Life and Toxicity after SBRT for Organ-Confined Prostate Cancer, a 7-Year Study. *Front Oncol* 4:
- Katz AJ, Santoro M, Ashley R, Diblasio F (2011) Stereotactic Body Radiation Therapy for Low- and Low-Intermediate-Risk Prostate Cancer: Is there a Dose Effect? *Front Oncol* 1:
- Kearney V, Descovich M, Sudhyadhom A, et al (2018) A continuous arc delivery optimization algorithm for CyberKnife m6. *Med Phys* 45:3861–3870
- Kilby W, Dooley JR, Kuduvalli G, et al (2010) The CyberKnife® Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technol Cancer Res Treat* 9:433–452
- Kilby W, Naylor M, Dooley JR, et al (2020) A Technical Overview of the CyberKnife System. In: *Handbook of Robotic and Image-Guided Surgery*. Elsevier, S 15–38
-

- King CR, Collins S, Fuller D, et al (2013) Health-Related Quality of Life After Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Results From a Multi-institutional Consortium of Prospective Trials. *Int J Radiat Oncol* 87:939–945
- Kirkpatrick JP, Brenner DJ, Orton CG (2009) The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery: Point/Counterpoint. *Med Phys* 36:3381–3384
- Klement RJ, Guckenberger M, Alheid H, et al (2017) Stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic liver disease – Influence of pre-treatment chemotherapy and histology on local tumor control. *Radiother Oncol* 123:227–233
- Knoll MA, Oermann EK, Yang AI, et al (2018) Survival of Patients With Multiple Intracranial Metastases Treated With Stereotactic Radiosurgery: Does the Number of Tumors Matter? *Am J Clin Oncol* 41:425–431
- Kocher M, Wittig A, Piroth MD, et al (2014) Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases: A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 190:521–532
- Kraft J, Zindler J, Minniti G, et al (2019) Stereotactic Radiosurgery for Multiple Brain Metastases. *Curr Treat Options Neurol* 21:6
- Krieger H (2019) *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*, 6. Auflage. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- Krieger H (2022) *Strahlungsquellen für Physik, Technik und Medizin*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- Krug D, Imhoff D, Haidenberger A, et al (2023) Robotic stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: final analysis of the German HYPOSTAT trial. *Strahlenther Onkol* 199:565–573
- Kuckartz U, Rädiker S, Ebert T, Schehl J (2013) *Statistik: Eine verständliche Einführung*. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden
- Kuperman VY (2018) Effect of radiation protraction in hypofractionated radiotherapy. *Med Phys* 45:3442–3448
- Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, et al (1999) ICRU: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). *ICRU Report* 62.

- Laurent PA, Kownacka A, Boidot R, et al (2020) In-vivo and in-vitro impact of high-dose rate radiotherapy using flattening-filter-free beams on the anti-tumor immune response. *Clin Transl Radiat Oncol* 24:116–122
- Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, et al (2021) EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol* 32:1332–1347
- Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al (2016) Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 34:2325–2332
- Leeman JE, Chen Y-H, Catalano P, et al (2022) Radiation Dose to the Intraprostatic Urethra Correlates Strongly With Urinary Toxicity After Prostate Stereotactic Body Radiation Therapy: A Combined Analysis of 23 Prospective Clinical Trials. *Int J Radiat Oncol* 112:75–82
- Leitlinienprogramm Onkologie (2023) Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome
- Leitlinienprogramm Onkologie (2021) S3-Leitlinie Prostatakarzinom
- Leksell L (1983) Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:797–803
- leverageedu (2023) Phase of Cell Cycle. <https://blogassets.leverageedu.com/blog/wp-content/uploads/2020/09/03195642/Phases-of-Cell-Cycle-800x671.png>
- Ling CC, Gerweck LE, Zaider M, Yorke E (2010) Dose-rate effects in external beam radiotherapy redux. *Radiother Oncol* 95:261–268
- Ling CC, Spiro IJ, Stickler R (1984) Dose-rate effect between 1 and 10 Gy/min in mammalian cell culture. *Br J Radiol* 57:723–728
- Linney H, Barrett (2018) Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Early-stage Prostate Cancer. *Anticancer Res* 38:
- Liu E, Stenmark MH, Schipper MJ, et al (2013) Stereotactic Body Radiation Therapy for Primary and Metastatic Liver Tumors. *Transl Oncol* 6:442–446
- Liu M, Cygler JE, Vandervoort E (2019) Geometrical tracking accuracy and appropriate PTV margins for robotic radiosurgery of liver lesions by SBRT. *Acta Oncol* 58:906–915
- Ma L, Nichol A, Hossain S, et al (2014) Variable dose interplay effects across radiosurgical apparatus in treating multiple brain metastases. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 9:1079–1086
-

- Malinowski K, McAvoy TJ, George R, et al (2012) Incidence of Changes in Respiration-Induced Tumor Motion and Its Relationship With Respiratory Surrogates During Individual Treatment Fractions. *Int J Oncol Biol Phys* 82:1665–1673
- Martin A, Gaya A (2010) Stereotactic Body Radiotherapy: A Review. *Clin Oncol* 22:157–172
- Matsuya Y, McMahon SJ, Tsutsumi K, et al (2018) Investigation of dose-rate effects and cell-cycle distribution under protracted exposure to ionizing radiation for various dose-rates. *Sci Rep* 8:8287
- Meier RM, Bloch DA, Cotrutz C, et al (2018) Multicenter Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer: Survival and Toxicity Endpoints. *Int J Radiat Oncol* 102:296–303
- Merten R, Christiansen H, Ivanyi P, et al (2022) Hypofraktionierte Strahlentherapie – ein modernisierter Klassiker. *Onkol* 28:831–840
- Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH (2012) Dose-Fractionation Sensitivity of Prostate Cancer Deduced From Radiotherapy Outcomes of 5,969 Patients in Seven International Institutional Datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol* 82:e17–e24
- Moustakis C, Chan MKH, Kim J, et al (2018) Treatment planning for spinal radiosurgery: A competitive multiplatform benchmark challenge. *Strahlenther Onkol* 194:843–854
- Nahum AE (2015) The Radiobiology of Hypofractionation. *Clin Oncol* 27:260–269
- Nguyen TK, Sahgal A, Detsky J, et al (2019) Single-Fraction Stereotactic Radiosurgery Versus Hippocampal-Avoidance Whole Brain Radiation Therapy for Patients With 10 to 30 Brain Metastases: A Dosimetric Analysis. *Int J Radiat Oncol* 105:394–399
- Oermann EK, Suy S, Hanscom HN, et al (2011) Low incidence of new biochemical and clinical hypogonadism following hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) monotherapy for low- to intermediate-risk prostate cancer. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol* 4:12
- Oktaria S, Lerch MLF, Rosenfeld AB, et al (2017) In vitro investigation of the dose-rate effect on the biological effectiveness of megavoltage X-ray radiation doses. *Appl Radiat Isot* 128:114–119
- Oliai C, Lanciano R, Sprandio B, et al (2013) Stereotactic body radiation therapy for the primary treatment of localized prostate cancer. *J Radiat Oncol* 2:63–70

- Park C, Papiez L, Zhang S, et al (2008) Universal Survival Curve and Single Fraction Equivalent Dose: Useful Tools in Understanding Potency of Ablative Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 70:847–852
- Persson O, Bartek J, Shalom NB, et al (2017) Stereotactic radiosurgery vs. fractionated radiotherapy for tumor control in vestibular schwannoma patients: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)* 159:1013–1021
- Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al (2018) Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 36:2804–2807
- Rauschenberg R, Bruns J, Brütting J, et al (2019) Impact of radiation, systemic therapy and treatment sequencing on survival of patients with melanoma brain metastases. *Eur J Cancer* 110:11–20
- Repka MC, Guleria S, Cyr RA, et al (2016) Acute Urinary Morbidity Following Stereotactic Body Radiation Therapy for Prostate Cancer with Prophylactic Alpha-Adrenergic Antagonist and Urethral Dose Reduction. *Front Oncol* 6:
- Robin TP, Camidge DR, Stuhr K, et al (2018) Excellent Outcomes with Radiosurgery for Multiple Brain Metastases in ALK and EGFR Driven Non–Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 13:715–720
- Rose C, Ebert MA, Mukwada G, et al (2023) Intrafraction motion during CyberKnife® prostate SBRT: impact of imaging frequency and patient factors. *Phys Eng Sci Med* 46:669–685
- Rucinska M, Kieszkowska-Grudny A, Nawrocki S (2016) SHARP hypofractionated stereotactic radiotherapy is well tolerated in prostate cancer: Toxicity and quality of life assessment. *Strahlenther Onkol* 192:449–457
- Sauer R (2010) 13. Strahlenbiologie. In: *Strahlentherapie und Onkologie*, 5. Elsevier Urban & Fischer, München, S 103–128
- Schmidberger H, Rapp M, Ebersberger A, et al (2018) Long-term survival of patients after ipilimumab and hypofractionated brain radiotherapy for brain metastases of malignant melanoma: sequence matters. *Strahlenther Onkol* 194:1144–1151
- Schmitt D, Blanck O, Gauer T, et al (2020) Technological quality requirements for stereotactic radiotherapy: Expert review group consensus from the DGMP Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 196:421–443
-

- Schönbrodt FD, Perugini M (2013) At what sample size do correlations stabilize? *J Res Personal* 47:609–612
- Shibamoto Y, Miyakawa A, Otsuka S, Iwata H (2016) Radiobiology of hypofractionated stereotactic radiotherapy: what are the optimal fractionation schedules? *J Radiat Res (Tokyo)* 57:i76–i82
- Shirato H, Seppenwoolde Y, Kitamura K, et al (2004) Intrafractional tumor motion: lung and liver. *Semin Radiat Oncol* 14:10–18
- Smith DR, Saadatmand HJ, Wu C-C, et al (2019) Treatment Outcomes and Dose Rate Effects Following Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery* 85:E1084–E1094
- Soike MH, Hughes RT, Farris M, et al (2019) Does Stereotactic Radiosurgery Have a Role in the Management of Patients Presenting With 4 or More Brain Metastases? *Neurosurgery* 84:558–566. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy216>
- Steel GG, Deacon JM, Duchesne GM, et al (1987) The dose-rate effect in human tumour cells. *Radiother Oncol* 9:299–310
- Stera S, Balermipas P, Blanck O, et al (2019) Stereotactic radiosurgery combined with immune checkpoint inhibitors or kinase inhibitors for patients with multiple brain metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 29:187–195
- Stera S, Balermipas P, Chan MKH, et al (2018) Breathing-motion-compensated robotic guided stereotactic body radiation therapy: Patterns of failure analysis. *Strahlenther Onkol* 194:143–155
- Sterzing F, Brunner TB, Ernst I, et al (2014) Stereotactic body radiotherapy for liver tumors: Principles and practical guidelines of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 190:872–881
- Syed YA, Patel-Yadav AK, Rivers C, Singh AK (2017) Stereotactic radiotherapy for prostate cancer: A review and future directions. *World J Clin Oncol* 8:389–397
- Tan T-J, Siva S, Foroudi F, Gill S (2014) Stereotactic body radiotherapy for primary prostate cancer: A systematic review: Stereotactic body RT for prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 58:601–611
- Tree AC, Ostler P, Van Der Voet H, et al (2022) Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 23:1308–1320
-

- Treuer H, Hoevels M, Luyken K, et al (2015) Intracranial stereotactic radiosurgery with an adapted linear accelerator vs. robotic radiosurgery: Comparison of dosimetric treatment plan quality. *Strahlenther Onkol* 191:470–476
- Trifiletti DM, Chao ST, Sahgal A, Sheehan JP (Hrsg) (2019) *Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy: A Comprehensive Guide*. Springer International Publishing, Cham
- Unkelbach J, Papp D, Gaddy MR, et al (2017) Spatiotemporal fractionation schemes for liver stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 125:357–364
- US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute (2017) *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0*. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- Varian HyperArc (2023) HyperArc. In: Varian HyperArc. <https://www.varian.com/products/radiotherapy/treatment-planning/hyperarc>. Accessed 20 Sep 2023
- Varian Truebeam (2023) Truebeam. <https://www.varian.com/products/radiotherapy/treatment-delivery/truebeam>. Accessed 20 Sep 2023
- Vilenchik MM, Knudson AG (2006) Radiation dose-rate effects, endogenous DNA damage, and signaling resonance. *Proc Natl Acad Sci* 103:17874–17879
- Vilenchik MM, Knudson AG (2000) Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germline mutations and DNA damage rates. *Proc Natl Acad Sci* 97:5381–5386
- Vuolukka K, Auvinen P, Tiainen E, et al (2020) Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer – 5-year efficacy results. *Radiat Oncol* 15:173
- Wagner C (1999) *Molekulare Onkologie, 2. aktualisierte und erweiterte Auflage*. Thieme, Stuttgart, New York
- Wiggenraad R, Kanter AV, Kal HB, et al (2011) Dose–effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol* 98:292–297
- Wilke L, Andratschke N, Blanck O, et al (2019) ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams: Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Strahlenther Onkol* 195:193–198
- Winter JD, Wong R, Swaminath A, Chow T (2015) Accuracy of Robotic Radiosurgical Liver Treatment Throughout the Respiratory Cycle. *Int J Radiat Oncol* 93:916–924

Witte K (2019) *Angewandte Statistik in der Bewegungswissenschaft (Band 3)*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg

Yamada Y, Chang E, Fiveash JB, Knisely J (Hrsg) (2020) *Radiotherapy in Managing Brain Metastases: A Case-Based Approach*. Springer International Publishing, Cham

Zhang I, Antone J, Li J, et al (2017) Hippocampal-sparing and target volume coverage in treating 3 to 10 brain metastases: A comparison of Gamma Knife, single-isocenter VMAT, CyberKnife, and TomoTherapy stereotactic radiosurgery. *Pract Radiat Oncol* 7:183–189

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007) Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 132:e36–e38

X. ANLAGE 1

In der Tabelle sind alle Dosisgrenzen aufgeführt, die bei der Planung für die Pläne (03/2011-12/2018) dieser Arbeit zur Anwendung kamen. Die zugehörige Literatur ist in Kap. 4.2.2 unter der entsprechenden Entität aufgeführt. Sie wurden durch neuerer Literatur ab 2021 wie beispielsweise Krug et al. (2023) und Tree et al. (2022) verschärft.

TAB. 17: FÜR DIE HAUSINTERNEN PLANUNG VERWENDETE KRITERIEN BZGL. DES DOSIS-VOLUMEN-HISTOGRAMMS

Region		Maximal Dosis / Gy	Dosis-Volumen-Kriterien
Hirn (1 fx)	Gehirn (inkl. PTV)		$V_{10\text{Gy}} < 100 \text{ cm}^3$ $V_{10\text{Gy}}/\text{PTV} < 4$
	Gehirn (ohne PTV)		$V_{10\text{Gy}} < 10 \text{ cm}^3$
	Hirnstamm	15	$V_{10\text{Gy}} < 1 \text{ cm}^3$
	Retina	5	
	Linse	2 (Block für Strahlungsrichtung)	
	Chiasma/Sehnerven	10	$V_{8\text{Gy}} < 0,2 \text{ cm}^3$
	Innenohr	8	$D_{\text{mean}} < 4 \text{ Gy}$
	Epidermis	16	
Leber (3 fx)	Leber (ohne CTV)		$V_{17,1\text{Gy}} < 700 \text{ cm}^3$
	Magen	24	$V_{21\text{Gy}} < 10 \text{ cm}^3$
	Ösophagus	27	$V_{21\text{Gy}} < 5 \text{ cm}^3$
	Duodenum	24	$V_{15\text{Gy}} < 5 \text{ cm}^3$
	Jejunum/Ileum	27	$V_{16,2\text{Gy}} < 5 \text{ cm}^3$
	Herz	30	b
	Aorta	45	
	Epidermis	24	
Prostata (5 fx)	Rektum	38	$V_{36\text{Gy}} < 1 \text{ cm}^3 < 5 \%$ $V_{29\text{Gy}} < 15 \text{ cm}^3 < 20 \%$ $V_{18\text{Gy}} < 25 \text{ cm}^3 < 50 \%$
	Blase	38	$V_{36\text{Gy}} < 10 \text{ cm}^3 < 10 \%$ $V_{18\text{Gy}} < 15 \text{ cm}^3 < 40 \%$
	Prostatische Urethra	44	
	Bulbus penis		$V_{30\text{Gy}} < 3 \text{ cm}^3 < 50 \%$
	Hüftköpfe		$V_{30\text{Gy}} < 10 \text{ cm}^3 < 5 \%$
	Hoden	Geblockt für direkten Strahlendurchgang	
	Darm		$V_{30\text{Gy}} < 1 \text{ cm}^3$ $V_{18\text{Gy}} < 5 \text{ cm}^3$
	Neurovaskuläres Bündel		$V_{38\text{Gy}} < 50 \%$
	Epidermis	30	