

Aus der

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
des Klinikums der Universität München

Ludwig-Maximilians-Universität München

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Claus Belka

## **Ultraschallgeführte Radiotherapie des Prostatakarzinoms**

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia legendi

im Fach

**STRAHLENTHERAPIE**

vorgelegt von

Dr.med. Minglun Li

München 2019



**Der kumulativen Habilitationsschrift liegen im Wesentlichen folgende Arbeiten zugrunde:**

1. Ballhausen H, Hieber S, **Li M**, Belka C, Reiner M.  
Technical Note: Millimeter precision in ultrasound based patient positioning: experimental quantification of inherent technical limitations. *Med Phys.* 2014 Aug;41(8):081718.
2. Hegemann NS, Guckenberger M, Belka C, Ganswindt U, Manapov F, **Li M**.  
Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2014 Dec 6;9:275.
3. Ballhausen H, Hieber S, **Li M**, Parodi K, Belka C, Reiner M.  
Linearity of patient positioning detection: a phantom study of skin markers, cone beam computed tomography, and 3D ultrasound. *Strahlenther Onkol.* 2015 May;191(5):442-7.
4. **Li M**, Ballhausen H, Hegemann NS, Ganswindt U, Manapov F, Tritschler S, Roosen A, Gratzke C, Reiner M, Belka C.  
A comparative assessment of prostate positioning guided by three-dimensional ultrasound and cone beam CT. *Radiat Oncol.* 2015 Apr 9;10:82.
5. Ballhausen H, Ballhausen BD, Lachaine M, **Li M**, Parodi K, Belka C, Reiner M.  
Surface refraction of sound waves affects calibration of three-dimensional ultrasound. *Radiat Oncol.* 2015 May 27;10:119.
6. Ballhausen H, Ganswindt U, Belka C, **Li M**.  
Intra-fraction motion of the prostate is not increased by patient couch shifts. *Radiat Oncol.* 2016 Mar 22;11:49.
7. **Li M**, Ballhausen H, Hegemann NS, Reiner M, Tritschler S, Gratzke C, Manapov F, Corradini S, Ganswindt U, Belka C.  
Comparison of prostate positioning guided by three-dimensional transperineal ultrasound and cone beam CT. *Strahlenther Onkol.* 2017 Mar;193(3):221-228.
8. **Li M**, Hegemann NS, Manapov F, Kolberg A, Thum PD, Ganswindt U, Belka C, Ballhausen H.  
Prefraction displacement and intrafraction drift of the prostate due to perineal ultrasound probe pressure. *Strahlenther Onkol.* 2017 Jun;193(6):459-465.
9. Ballhausen H, **Li M\***, Ganswindt U, Belka C. \*equal contributor  
Shorter treatment times reduce the impact of intra-fractional motion: A real-time 4DUS study comparing VMAT vs. step-and-shoot IMRT for prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2018, 194(7):664-674.

# Inhaltsverzeichnis

1. Einführung.....	6
1.1 Prostatakarzinom: Risikogruppen und Therapieoptionen .....	6
1.2 Intensität-modulierte Radiotherapie und Bild-geführte Radiotherapie: Technik auf den neusten Stand.....	6
1.3 Hypofraktionierte Strahlentherapie des Prostatakarzinoms .....	8
1.4 Ultraschall-geführte Radiotherapie: Non-invasives IGRT Technik .....	9
2. Eigenen Arbeit .....	11
2.1 Genauigkeitsanalysen der Ultraschall-geführte Radiotherapie in Phantommodell	11
2.2 Genauigkeitsanalysen des transabdominellen Ultraschallsystems in klinischen Anwendungen .....	13
2.3 Genauigkeitsanalysen des transperinealen Ultraschallsystems .....	16
2.4 Einfluss von Schallkopfdruck auf die Anatomie und die dosimetrische Konsequenz auf Ultraschall-basierte IGRT .....	18
2.4.1. Schallkopfdruck bedingte Verschiebung der Prostata und Kompression und Verschiebung des Penisbulbus.....	19
2.4.2. Schallkopfdruck bedingte Dosiserhöhung des Penisbulbus .....	20
2.5 Analysen der intrafraktionellen Prostatabewegungen.....	21
2.5.1 Bewegungsmuster und Hauptkomponente der intrafraktionellen Prostata-bewegungen	22
2.5.2 Einfluss der Bestrahlungsdauer auf die intrafraktionellen Prostatabewegungen .....	23
2.6 Korrekturstrategie für interfraktionelle Prostatabewegungen.....	26
3. Zusammenfassung und Ausblick .....	28
4. Abkürzungsverzeichnis und Erläuterung .....	29
5. Literaturverzeichnis: .....	30
6. Eigene wissenschaftliche Publikationen .....	33
Übersicht .....	33
6.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor: .....	33
6.2. Originalarbeiten als Koautor:.....	34
6.3. Kasuistiken / Case Reports:.....	37
6.4. Übersichtsartikel / Reviews:.....	37
6.5. Sonstige Veröffentlichungen: .....	37

7. Danksagung.....	38
8. Faksimile der themenrelevanten Arbeiten .....	39

## 1. Einführung

### 1.1 Prostatakarzinom: Risikogruppen und Therapieoptionen

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland. Das Robert-Koch-Institut in Berlin gibt für 2017 die rohe Rate der Neuerkrankungen pro 100 000 Männer mit 107,1 pro Jahr und die rohe Sterberate pro 100 000 Männer mit 33 an. Das Prostatakarzinom wird überwiegend im fortgeschrittenen Alter diagnostiziert, das mittlere Alter bei Diagnose beträgt 71 Jahre. Mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung ist zu erwarten, dass die Inzidenzrate weiter steigen wird. Dank der Verbreitung von Vorsorgeuntersuchungen, insbesondere von PSA-Messungen, wird das Prostatakarzinom zunehmend häufiger im lokalbegrenzten Frühstadium diagnostiziert. Auch wenn ein Teil der älteren Patienten mit vielen Komorbiditäten und damit auch einer eingeschränkten Lebenserwartung (< 10 Jahre) nicht an Prostatakarzinom sterben wird, ist die Chance einer kurativen Therapie für den Teil der jüngeren und fitteren Patienten mit eher aggressivem Prostatakarzinom in lokalbegrenztem Tumorstadium am höchsten. Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in drei Risikogruppen eingeteilt (TNM-Stadium nach 7. Version):

- Niedriges Risiko: PSA  $\leq$  10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT1c, 2a.
- Intermediäres Risiko:  $10 < \text{PSA} < 20$  ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT2b.
- Hohes Risiko: PSA  $> 20$  ng/ml oder Gleason-Score  $\geq 8$  oder cT3

Für ein lokal begrenztes Prostatakarzinom ist eine Radiotherapie, einschließlich perkutaner Radiotherapie und Brachytherapie, neben einer radikalen Prostatektomie die kurative Therapieoption. Zur Auswahl des therapeutischen Verfahrens (Radiotherapie vs. radikale Prostatektomie) liegt keine aussagekräftige Evidenz im Sinne von randomisierten Studien vor. Nach momentaner Einschätzung ist die Strahlentherapie mit der radikalen Prostatektomie hinsichtlich der Tumorkontrollraten vergleichbar. Allerdings ist eine suffiziente Dosierung der Strahlentherapie erforderlich [1].

### 1.2 Intensitätsmodulierte Radiotherapie und bildgeführte Radiotherapie: Technik auf dem neusten Stand.

Die 3D-konformale Strahlentherapie stellt seit langer Zeit die Standard-Bestrahlungstechnik beim Prostatakarzinom dar. Hierbei werden im Rahmen einer CT-gestützten

Bestrahlungsplanung zunächst das Zielvolumen und die zu schonenden Risikoorgane auf einem CT-Datensatz definiert. Anschließend werden mehrere Bestrahlungsfelder so mit dem Lamellenkollimator geformt und angeordnet, dass eine möglichst homogene Abdeckung des Zielvolumens bei gleichzeitiger Schonung der umliegenden Normalgewebe erreicht werden kann. Moderne Bestrahlungstechniken, insbesondere die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und ihre Weiterentwicklung zur volumenmodulierten Rotationsbestrahlung (auf Englisch: Volumetric Arc Therapy, VMAT) ermöglichen darüber hinaus eine noch genauere Anpassung des Hochdosisareals an das Zielvolumen wie z.B. an die Prostata und die Samenblasen bei weiter verbesserter Schonung der Nachbarorgane. Bei der IMRT-Technik findet eine inverse Planung statt, d.h. es wird primär festgelegt, welche Dosis im Bereich des Zielvolumens und der Risikoorgane ankommen soll bzw. darf. Grundlage dieser Dosisbegrenzungen sind biologische Modelle, die eine Aussage über die Strahlenempfindlichkeit von Risikoorganen und Zielvolumen erlauben. In der IMRT Technik wird die oben genannte inhomogene Dosisverteilung durch verschiedene Einstrahlwinkel und beliebige Feldformation der Multileaf-Kollimatoren erreicht. Für die aufwendigen Dosisberechnungen werden moderne Rechen- und Planungssysteme dazu benötigt. Neueste dynamische Techniken, wie zum Beispiel VMAT, ermöglichen diese Modulation nicht nur während der Bestrahlung einzelner Winkel (sogenannt „step and shoot approach“), sondern während einer rotierenden Strahlenapplikation [2]. Mit diesen dynamischen Modulationstechniken kann die Bestrahlungszeit wesentlich verkürzt werden.

Eine korrekte Dosisapplikation der obengenannten hochkonformalen Strahlentherapie setzt eine präzise Positionierung der Zielvolumen sowie der umliegenden gesunden Organen voraus. Im zeitlichen Bezug zur Bestrahlung kann man die geometrische Unsicherheit der Dosisapplikation in zwei Komponenten geteilt werden, nämlich die interfraktionelle und intrafraktionelle Lagerungsfehler. Der interfraktionelle Lagerungsfehler bezieht sich auf die unterschiedliche Position der Zielvolumen von Tag zu Tag zwischen verschiedenen Bestrahlungsfractionen. Die Ursachen dafür sind überwiegend die unterschiedlichen Füllungszustände von Darm und Blasen im Fall der Prostatabestrahlung. Aber auch der unterschiedliche Spannungsgrad der Beckenbodenmuskulatur ist mitverantwortlich dafür. Die Prostata ist daher über die gesamte Behandlungsserie betrachtet ein bewegliches Organ, das sich je nach Rektum- und Blasenfüllung sowie abhängig von der Spannung der Beckenbodenmuskulatur bis zum 2 cm im Becken bewegen kann.

Der interfraktionelle Lagerungsfehler kann in der Regel durch eine vorherige Bildgebung und die entsprechende Korrektur aufgehoben werden. Man spricht auch von einer Bildgeführten Radiotherapie (auf Englisch: image-guided radiotherapy, IGRT). Die klassische Methode nutzt röntgendichte Goldmarker, die zuvor in die Prostata implantiert wurden, als Surrogate für die Prostataposition in bildgebenden Verfahren, wie z. B. Portal-Imaging oder ConeBeam-CT (CBCT). Die ultraschallgeführte Radiotherapie ist eine neue non-invasive Technik zur direkten Darstellung der Prostata. Im Vergleich zur Goldmarker-basierten Technik entfällt die invasive Implantation der Goldmarker sowie die zusätzliche Bestrahlungsdosis durch röntgenologische Verifikationsaufnahmen. Potentielle Nachteile sind die Untersucher-abhängigkeit und nicht-standardisierte Untersuchungsbedingungen. Ein erfahrener Untersucher kann potentiell bessere Ultraschallbilder gewinnen und die anatomischen Strukturen besser darstellen und erkennen. Das optimale Handling bedarf einer gewissen Erfahrung, die durch Training gewonnen werden kann.

Der intra-fraktionelle Lagerungsfehler ist überwiegend durch Prostatabewegungen oder indirekt durch Patientenbewegung während Strahlenapplikation verursacht. Trotz genauer Anweisungen und der initialen Korrektur der interfraktionellen Lagerungsfehler kann sich ein Patient, meistens unwillkürlich, während der Bestrahlungszeit von seiner ursprünglichen Position wegbewegen. Aber auch die Veränderungen der Darm- bzw. Blasenfüllungszustände sowie der Beckenbodenmuskulatur während der Bestrahlung können die Position der Prostata unter laufender Bestrahlung verändern.

### **1.3 Hypofraktionierte Strahlentherapie des Prostatakarzinoms**

*i) Hegemann NS, Guckenberger M, Belka C, Ganswindt U, Manapov F, Li M. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. Radiat Oncol. 2014 Dec 6;9:275.*

Die konventionelle Strahlentherapie erfolgt bei kurativer Zielsetzung in Normofraktionierung mit einer Tagesdosis von 1,8 oder 2 Gy. Auf dieser Basis wurde der Großteil der Evidenz in der Strahlentherapie aufgebaut. Für eine kurativ intendierte Strahlentherapie eines Prostatakarzinoms wird eine Gesamtdosis von 70 bis 80 Gy benötigt, die über sieben bis acht Wochen appliziert wird. In den letzten Jahren gibt es zunehmende Evidenz für eine hypofraktionierte Strahlentherapie, die höhere Tagesdosen über 2 Gy verwendet. Dadurch wird die Therapiedauer deutlich verkürzt, zum Beispiel mit 20 Fraktionen in nur 4 Wochen, wie in zwei randomisierten klinischen Untersuchungen beschrieben (CHHiP- und Profit-Trial) [3, 4]. Das führt zu einem höheren Patientenkomfort und Einsparung medizinischer Ressourcen.

Außerdem ist bei einer Hypofraktionierung unter Annahme eines niedrigen alpha/beta-Werts [5] des Prostatakarzinoms ein günstigerer therapeutischer Index zu erwarten [6]. Denn eine moderat erhöhte Einzeldosis wirkt im Vergleich zur normalen Einzeldosis stärker auf das Tumorgewebe als auf die nah liegenden gesunden Organe wie zum Beispiel das Rektum und die Blase.

Allerdings benötigt eine höhere Einzeldosis logischerweise eine längere Bestrahlungszeit, in der die intrafraktionelle Prostatabewegung zunimmt [7]. Um die Prostata dennoch präzise zu treffen, ist eine adäquate Korrekturstrategie für die intrafraktionellen Lagerungsfehler essentiell und sogar entscheidend für die therapeutische Erfolgsrate und die Vermeidung übermäßiger Nebenwirkungen.

#### **1.4 Ultraschall-geführte Radiotherapie: Non-invasives IGRT Technik**

Schon in den 1990er Jahren wurde Ultraschall als Bildgebung zur Korrektur der Lagerungsfehler bei der Radiotherapie des Prostatakarzinoms genutzt [8, 9]. Diese ältere Generation von Ultraschallsystemen basiert auf einer „cross-modality“ Koregistrierung. Dabei werden vor der Radiotherapie zwei orthogonale Ultraschallbilder transabdominell suprapubisch generiert. Durch die Koregistrierung dieser Ultraschallbilder zu den Konturen der Bestrahlungszielvolumen in der Bildgebung der PlanungsCT werden die Lagerungsfehler ausgerechnet und korrigiert. Die moderne Generation des Ultraschallsystems (z.B. das Clarity® System) basiert auf einer „intra-modality“ Koregistrierung. Das bedeutet, dass die Koregistrierung zwischen Simulations-Ultraschallbildern und prätherapeutischen Ultraschallbildern durchgeführt wird. Dementsprechend hat das Clarity® System zwei Konsolen, eine im Raum des Planungs-CT für den Referenz-3DUS und eine im Bestrahlungsraum für die Detektion und Korrektur der täglichen Lagerungsabweichung der Prostata. In jeder Konsole ist ein Infrarot Lokalisationssystem mit einem Ultraschallgerät kombiniert. Auf dem Ultraschallkopf sind mehrere Infrarotreflektoren integriert (acht Reflektoren für den transabdominellen Schallkopf und vier Reflektoren für den transperinealen Schallkopf). Im Raum sind zwei Infrarotkameras an der Decke montiert. Durch das Senden bzw. Empfangen der Infrarotsignale zwischen den Reflektoren und den beiden Kameras sowie durch die zeitliche Berechnung werden die Positionen sowohl des Schallkopfs als auch der zu untersuchenden Gewebe und Organe in Ultraschallbildern exakt lokalisiert.



**Abbildung 1.** ClarityTM 3D Ultraschallsystem: mobile Arbeitsstation (links), der transabdominelle (mitte oben) und der transperineale (mitte unten) Schallkopf, und zwei am Dach fest montierte stereoskopische Infrarot Kamera (rechts).

## 2. Eigenen Arbeit

### 2.1 Genauigkeitsanalysen der Ultraschallgeführte Radiotherapie im Phantommodell

ii) Ballhausen H, Hieber S, **Li M**, Belka C, Reiner M. Technical Note: Millimeter precision in ultrasound based patient positioning: experimental quantification of inherent technical limitations. *Med Phys.* 2014 Aug;41(8):081718.

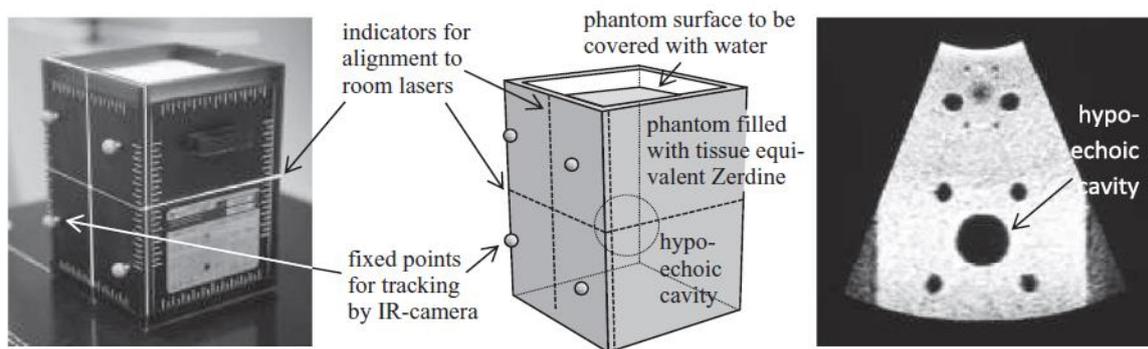
iii) Ballhausen H, Hieber S, **Li M**, Parodi K, Belka C, Reiner M. Linearity of patient positioning detection: a phantom study of skin markers, cone beam computed tomography, and 3D ultrasound. *Strahlenther Onkol.* 2015 May;191(5):442-7.

iv) Ballhausen H, Ballhausen BD, Lachaine M, **Li M**, Parodi K, Belka C, Reiner M. Surface refraction of sound waves affects calibration of three-dimensional ultrasound. *Radiat Oncol.* 2015 May 27;10:119.

Zuerst soll die technische Genauigkeit des Ultraschallsystems vor der klinischen Anwendung untersucht werden. Die Genauigkeit wird durch folgende drei Faktoren bestimmt: i) die Unsicherheit der Position und Orientierung der stereoskopischen Kameras in Relation zum Koordinator im Behandlungsraum; ii) die Präzision der Positionierung des Phantoms nach den Raumlasern und iii) die Präzision der Schallkopflokalisation des durch die beiden Kameras. An einem Kalibrierungsphantom, das täglich zur QA-Messung genutzt wird, wird die Genauigkeit des Clarity® Systems gemessen. Das Phantom fungiert dabei als ein ideales Messinstrument, weil ~~es~~ es sowohl mehrere fest montierte e Infrarotreflektoren auf beiden lateralen Seiten und Markierungen für Laser~~n~~ an der Oberfläche hat, als auch einige definierte echoarme Hohlräume in seinem gelartigen Material hat (Abbildung 1). Mit dem Kalibrierungsphantom werden gleichzeitig das Infrarotsignal, die Laser~~n~~ im Raum und Hohlräume in Ultraschallbildern detektiert und damit die Abweichungen zwischen verschiedenen Systemen (Infrarot, Laser ~~und~~ und Ultraschall) gemessen.

Die Messungen wurden oft wiederholt und eine statistische Auswertung der Abweichungen in verschiedenen Schritten wurde durchgeführt. Die Ergebnisse wurden unten in Tabelle 1 aufgeführt [10]. Zusammenfassend kann man sagen, dass unter Berücksichtigung aller drei oben genannten Schritte die Präzision des Clarity® Systems von weniger als 1 mm sehr hoch und ist damit vergleichbar mit der Präzision des PlanungsCT/CBCT-Systems ist [10].

Der Mittelwert aller vier Modalitäten (3DUS, Markierungen, Knochen-Match und Weichteil-



**Abbildung 2.** Das Clarity® Kalibrierungsphantom bietet die Verbindung zwischen dem Koordinator im Raum durch den Raumlaser, die stereoskopischen Infrarotkameras durch den Infrarot-Reflektoren und den Ultraschallkopf und das Ultraschallsystem mit der bekannten Position der echoarmen Höhle.

Match im CBCT) von jeder der 110 Positionen wurde als Referenzwert genutzt. Durch den Vergleich mit dem Mittelwert wurde die Differenz jeder Modalität berechnet und die Linearität für jede Modalität bestimmt. Es konnte gezeigt werden dass die Linearität ~~aller~~ aller drei Modalitäten vergleichbar war [11]. Der systemische Fehler und der zufällige Fehler für 3DUS war insgesamt gering (0,36 und 0,15 mm lateral; 0,35 und 0,30 mm longitudinal und 0,22 und 0,12 mm vertikal). Zusammenfassend kann man schlussfolgern, dass die Linearität aller vier Modalitäten exzellent und durchaus miteinander vergleichbar war.

	Error definition <sup>a</sup>	Systematic, respectively, random error (mm)			
		LR	SI	AP	3D
<u>Alignment of infrared camera to calibration phantom</u>	$E = \sqrt{2\Sigma^2 + 2\sigma^2}$	<u>0.02</u>	<u>0.01</u>	<u>0.02</u>	<u>0.03</u>
Lighting conditions, time drift ( $M = 3$ )	$\Sigma$	0.01	0.01	0.01	0.02
Repeatability of position detection ( $N = 29$ )	$\sigma$	0.01	0.00	0.01	0.01
<u>Alignment of calibration phantom to laser marks</u>	$E = \sqrt{2\Sigma^2 + 2\sigma^2}$	<u>0.38</u>	<u>0.47</u>	<u>0.49</u>	<u>0.78</u>
Precision of laser marks ( $M = 3$ )	$\Sigma$	0.25	0.16	0.27	0.40
Manual repeatability ( $N = 36$ )	$\sigma$	0.09	0.29	0.22	0.37
<u>Calibration and tracking of US probe</u>	$E = \sqrt{2\Sigma^2 + 2\sigma^2}$	<u>0.33</u>	<u>0.34</u>	<u>0.10</u>	<u>0.49</u>
Interobserver effects ( $M = 4$ )	$\Sigma$	0.16	0.12	0.02	0.20
Manual repeatability ( $N = 150$ )	$\sigma$	0.16	0.20	0.07	0.27
Registration of hypoechoic cavity ( $N = 12$ )	$\sigma$	0.05	0.07	0.00	0.09
<u>Alignment of lasers in treatment vs planning room</u>	$E = \sqrt{1\Sigma^2 + 1\sigma^2}$	<u>0.26</u>	<u>0.41</u>	<u>0.15</u>	<u>0.51</u>
Systematic error	$\Sigma$	0.22	0.28	0.07	0.36
Random error	$\sigma$	0.16	0.20	0.07	0.36
<u>Resulting overall uncertainty</u>	$E^* = \sqrt{\text{sum of } E^2}$	<u>0.56</u>	<u>0.71</u>	<u>0.52</u>	<u>1.05</u>
Quadratic sum of systematic errors	$\Sigma^* = \sqrt{\text{sum of } \Sigma^2}$	0.47	0.40	0.39	0.73
Quadratic sum of random errors	$\sigma^* = \sqrt{\text{sum of } \sigma^2}$	0.30	0.59	0.35	0.75

<sup>a</sup>Errors which affect the calibration both in the planning and the treatment room have to be accounted for twice and enter the respective sum of squares with a factor of 2. These factors also enter the sum of squares of  $E^*$ ,  $\Sigma^*$ , and  $\sigma^2$ .

Note: LR = lateral (left-right); SI = longitudinal (superior-inferior); AP = vertical (anterior-posterior); 3D = radial.

Tabelle 1. Systematische und zufällige Fehler die zur gesamten Ungenauigkeit des Clarity Systems beitragen.

## 2.2 Genauigkeitsanalysen des transabdominellen Ultraschallsystems in klinischen Anwendungen

v) Li M, Ballhausen H, Hegemann NS, Ganswindt U, Manapov F, Tritschler S, Roosen A, Gratzke C, Reiner M, Belka C. A comparative assessment of prostate positioning guided by three-dimensional ultrasound and cone beam CT. *Radiat Oncol.* 2015 Apr 9;10:82.

Anschließend wurde die Genauigkeit des transabdominellen Ultraschallsystems bei Patienten unter klinischen Routinebedingungen untersucht. Als Referenz wurde die Goldmarker-basierte Lokalisierung der Prostataposition in CBCT genommen, weil dies die am besten akzeptierte und häufigsten angewendete Methode ist [12].

Die Patienten bekamen in der urologischen Antelung im Haus circa zwei Wochen vor dem Planungs-CT unter transrektaler sonografischer Überwachung jeweils drei Goldmarker in die Prostata implantiert (für technische Details siehe bitte [13]). Im PlanungsCT wurden alle drei Goldmarker abgebildet. In der Planung wurden ebenfalls alle drei Goldmarker konturiert.

Für die Strahlentherapie wurden die Patienten zuerst anhand der Hautmarkierungen positioniert. Dann wurde eine Lokalisierung der Prostata mit dem Ultraschallsystem durchgeführt. Die gemessenen Lagerungsfehler in alle drei Dimensionen wurden dokumentiert, jedoch nicht korrigiert. Unmittelbar anschließend wurde ein CBCT gefahren, um auch so die Lagerungsfehler der Prostata zu messen. Dabei wurde die Goldmarker als Surrogate für die Prostataposition verwendet. Danach wurden die Lagerungsfehler korrigiert und die Fraktion wurde appliziert.

In der retrospektiven Untersuchung wurden sechs Patienten mit Prostatakarzinom eingeschlossen. Bei insgesamt 183 Fraktionen konnte vor 154 Fraktionen ein 3DUS (84% aller Fraktionen) und vor 90 Fraktionen ein CBCT erfolgreich durchgeführt und dokumentiert werden. Die Hauptursachen für die fehlenden 3DUS waren eine insuffiziente Blasenfüllung (~8%) und Patientenbewegung während der Untersuchung oder zwischen dem 3DUS und dem CBCT (~5%). Planmäßig wurden CBCTs in der ersten Woche der Behandlung fünfmal pro Woche und anschließend einmal pro Woche durchgeführt. Für 78 Fraktionen (43%) waren dabei sowohl ein 3DUS als auch ein CBCT verfügbar. Auf diesen Daten basieren die Analysen. Bei der Evaluation des Ultraschallsystems wurden die Messwerte der Goldmarker-Koregistrierung im CBCT als Referenzwerte für die Prostataposition angenommen.

Die Differenz der Prostataposition zwischen dem 3DUS und der Goldmarker-Koregistrierung im CBCT lag im Bereich von -5,6 bis 6,9 mm in der lateralen Richtung, von -10,0 bis 2,9 mm in der longitudinalen Richtung und von -7,3 bis 7,2 mm in der vertikalen Richtung [14]. Die mittleren Abweichungen  $\pm$  Standardabweichungen waren dabei  $-0,2 \pm 2,7$  mm,  $-1,9 \pm 2,3$  mm bzw.  $0,0 \pm 3,0$  mm jeweils in der lateralen, longitudinalen und vertikalen Richtung (Tab. 1). In der lateralen ( $t = 0,52$ ,  $p = 0,60$ ) und vertikalen Richtung ( $t = 0,14$ ,  $p = 0,89$ ) lagen keine statistische signifikante Abweichungen vor (durch zweiseitiger Stichprobe t-Test). Die Abweichung in der longitudinalen Richtung war jedoch statistisch signifikant ( $t = 7,35$ ,  $p < 0,001$ ).

	mean $\pm$ SD	median	range	$\leq 5$ mm
<b>Lateral axis</b>				
3DUS	$-0.2 \pm 2.7$	-0.5	-5.6 ... 6.9	92%
Bone-match	$-0.3 \pm 1.3$	-0.3	-3.7 ... 1.7	100%
<b>Longitudinal axis</b>				
3DUS	$-1.9 \pm 2.3$	-2.0	-10.0 ... 2.9	94%
Bone-match	$-2.1 \pm 2.5$	-2.3	-7.5 ... 8.9	90%
<b>Vertical axis</b>				
3DUS	$0.0 \pm 3.0$	0.2	-7.3 ... 7.2	92%
Bone-match	$0.2 \pm 3.0$	-0.3	-5.3 ... 9.4	92%
<i>In mm; in Relation zu den Messwerten der Goldmarker-Koregistrierung; N=78</i>				

Tabelle 2 – die im 3DUS und CBCT gemessenen Lagerungsfehler.

Die Variabilität zwischen den Patienten war erheblich, wobei die durchschnittliche Diskrepanz zwischen  $-1,8$  mm und  $+1,7$  mm in der lateralen Richtung, zwischen  $-3,3$  und  $-0,9$  mm in der longitudinalen Richtung und zwischen  $-2,1$  und  $+2,0$  mm in der vertikalen Richtung variierte. Der Anteil der Abweichungen, die geringer als 3, 5 bzw. 10 mm waren, betrug lateral 77%, 92% bzw. 100 %, longitudinal 71%, 94% bzw. 100% und vertikal 60%, 92% bzw. 100%. Der absolute Wert der Differenzen der Prostataposition zwischen dem 3DUS und der Goldmarker-Koregistrierung im CBCT betrug bis zu 11 mm in der 3D radialen Richtung. Die mittleren absoluten Differenzen  $\pm$  SD betragen lateral  $2,1 \pm 1,6$  mm, longitudinal  $2,4 \pm 1,8$  mm und vertikal  $2,4 \pm 1,8$  mm.

Systematische Fehler (zwischen den Patienten), zufällige Fehler (innerhalb eines Patienten) und die jeweiligen optimalen CTV-PTV Säume sind in Tabelle 3 dargestellt. Die optimalen PTV-Säume für den 3DUS, die nach der van Herk Formel ausgerechnet wurden betragen 5,1 mm in lateraler Richtung, 3,7 mm in longitudinalen Richtung und 5,5 mm in vertikaler Richtung.

	lateral	longitudinal	vertikal
<b>Systematische Fehler Abweichung</b>			
3DUS	1.3	0.8	1.4
CBCT (bone-match)	1.3	1.9	1.8
<b>Zufällige Fehler</b>			
3DUS	2.5	2.3	2.7
CBCT (bone-match)	0.7	2.0	2.7
<b>Optimaler CTV-PTV Saum</b>			
3DUS	5.1	3.7	5.4
CBCT (bone-match)	3.7	6.1	6.3

Tabelle 3. In mm; der optimale CTV-PTV Saum ist definiert als 2,5 x systematische Fehler + 0,7 x zufälliger Fehler.

Die Knochen-basierte Koregistrierung in CBCT ist eine häufig verwendete Methode für IGRT in den klinischen Routinen. Deshalb wurde ihre Genauigkeit auch in Bezug auf Goldmarker-Koregistrierung untersucht und anschließend mit der Genauigkeit des Ultraschallsystems verglichen. Analog wurde die Genauigkeit der Knochen-Koregistrierung in Bezug auf die Goldmarker-Koregistrierung untersucht (Tabelle 43). Bei der kleinen Patientenkollektion und Messanzahl konnte im doppelseitigen Student t-Test kein signifikanter Unterschied zwischen 3DUS und Knochen-Koregistrierung in CBCT gezeigt werden ( $p = 0,52$ ,  $p = 0,74$  und  $p = 0,71$  jeweils in der lateralen, longitudinalen und vertikalen Richtung).

Zusammenfassend zeigten unsere Ergebnisse dass der 3DUS eine praktikable Technik für die bildgeführte Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ist. Mit der Goldmarker-Koregistrierung als Referenz zeigte der 3DUS systematische Fehler im Bereich von 0,8 bis 1,4 mm und zufällige Fehler im Bereich von 2,3 bis 2,7 mm in allen drei Richtungen. Im Vergleich mit anderen aktuellen Daten [15-17] liegen unsere Ergebnisse in einem ähnlichen Bereich (Tabelle 4).

Reference	lateral	longitudinal	vertical
Bodda-Heggemann (2006)	$0.6 \pm 1.7$	$0.9 \pm 3.2$	$-1.7 \pm 3.5$
McNair (2006)	$-2.2 \pm 3.7$	$3.2 \pm 3.2$	$-3.3 \pm 3.5$
Van der Meer (2013)	$2.5 \pm 4.0$	$0.6 \pm 4.9$	$-2.3 \pm 3.6$
Unsere Daten	$-0.2 \pm 2.7$	$-1.9 \pm 2.3$	$0.0 \pm 3.0$

Tabelle 4. In mm. Differenz der Lagerungsfehler zwischen dem 3DUS und der Goldmarker-Koregistrierung im CBCT, im Vergleich mit anderen Studien (Mittelwert  $\pm$  SD)

### 2.3 Genauigkeitsanalysen des transperinealen Ultraschallsystems

vi) *Li M, Ballhausen H, Hegemann NS, Reiner M, Tritschler S, Gratzke C, Manapov F, Corradini S, Ganswindt U, Belka C. Comparison of prostate positioning guided by three-dimensional transperineal ultrasound and cone beam CT. Strahlenther Onkol. 2017 Mar;193(3):221-228.*

Das transperineale 3DUS System wurde als nächste Generation nach dem transabdominellen 3DUS entwickelt und hat mehrere relevante Vorteile gegenüber dem transabdominellen System. Dank des transperinealen Schallwegs ist die 3DUS Bildqualität nicht mehr von der Blasenfüllung abhängig. In unserer obengenannten Studie des transabdominellen 3DUS konnte eine US-basierte Positionierung der Prostata in 8% aller Fraktionen aufgrund einer insuffizienten Blasenfüllung und damit einer limitierten Bildqualität nicht durchgeführt werden. Außerdem befindet sich der Schallkopf des transperinealen 3DUS komplett außerhalb des Bestrahlungsraums zwischen dem Strahlenkopf und dem Patienten. Zudem ist der Schallkopf an dem Behandlungstisch fixierbar, wohingegen ein transabdomineller Schallkopf vor der Bestrahlung vom Patienten entfernt werden muss. Es wurde berichtet, dass der Druck des Schallkopfes, der für eine gute Bildqualität der Ultraschallsystems benötigt wird, die Prostataposition verändert [18-20]. Beim transabdominellen 3DUS kann nach Entfernen des Schallkopfs eine Rückverschiebung der Prostata auftreten. Da der transperineale Schallkopf während der Bestrahlungszeit auf dem Behandlungstisch fixiert ist, gibt es am Perineum keine Druckänderung, die die Prostataposition beeinflussen kann. Somit kann das transperineale 3DUS-System diese Art von Positionierungsunsicherheit ausschließen und die Genauigkeit der Prostatalokalisation weiter erhöhen.

In Analogie zur Genauigkeitsuntersuchung des transabdominellen 3DUS wurde die Genauigkeit des transperinealen 3DUS untersucht [21]. Hierfür wurden insgesamt 177 koregistrierte 3DUS und die zugehörigen koregistrierte CBCTs betrachtet. 3DUS und CBCT wurden direkt hintereinander mit einem möglichst geringen Zeitabstand durchgeführt. Hierdurch sollte das Risiko einer Patientenbewegung zwischen den beiden Bildgebungen minimiert werden, die die Genauigkeit der Vergleichsanalyse verschlechtern kann.

Die Goldmarker-Koregistrierung im CBCT wurde als Referenz für die „echte“ Prostataposition betrachtet. Die Differenz der Messwerte des transperinealen 3DUS und der Knochen-Koregistrierung wurde im Vergleich zu jener der Goldmarker-Koregistrierung auf allen drei Achsen berechnet und statistisch ausgewertet.

Die Diskrepanz zwischen transperinealem 3DUS und Goldmarker-Koregistrierung im CBCT betrug lateral  $0,0 \pm 1,7$  mm, longitudinal  $0,2 \pm 2,0$  mm und vertikal  $0,3 \pm 1,7$  mm (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, Tabelle 5). In Analogie dazu betrug die Differenz der Knochen-Koregistrierung zur Goldmarker-Koregistrierung  $0,1 \pm 1,1$ ,  $1,3 \pm 3,8$  und  $1,3 \pm 4,5$  mm auf der lateralen, longitudinalen und vertikalen Achse.

Verglichen mit der Knochen-Koregistrierung war die Genauigkeit des transperinealen Ultraschalls longitudinal ( $p=0,0009$ ) und vertikal ( $p=0,006$ ) signifikant höher, nicht jedoch lateral ( $p=0,44$ ). Die lateralen Standardabweichungen sowohl vom 3D-US als auch von der Knochen-Koregistrierung waren mit 1,7 und 1,1 mm viel geringer als die Standardabweichungen der anderen beiden Achsen. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich daran, dass die laterale Beweglichkeit der Prostata anatomisch bedingt geringer ist als die vertikale und longitudinale Beweglichkeit.

	Mean $\pm$ SD	Median	Range	$\leq 3$ mm (in %)	$\leq 5$ mm (in %)
<i>Lateral axis</i>					
3DUS	$+0.0 \pm 1.7$	0.3	-4.8 ... +3.9	93	100
Bone-match	$+0.1 \pm 1.1$	0.0	-4.4 ... +5.0	98	99
<i>Longitudinal axis</i>					
3DUS	$+0.2 \pm 2.0^a$	0.1	-4.5 ... +5.7	86	99
Bone-match	$+1.3 \pm 3.8^b$	0.7	-10.6 ... +13.7	63	79
<i>Vertical axis</i>					
3DUS	$+0.3 \pm 1.7^a$	0.2	-4.2 ... +5.5	91	99
Bone-match	$+1.3 \pm 4.5^b$	0.1	-25.2 ... +15.0	57	73

Tabelle 5 – die in 3DUS und CBCT gemessenen Lagerungsfehler.

Wenn man die Goldmarker-Koregistrierung als Referenz nutzt, betragen der systematische und zufällige Fehler für den transperinealen 3DUS 1,2, 1,1 bzw. 0,9 mm und 1,4, 1,8 bzw. 1,6mm jeweils auf der lateralen, longitudinalen bzw. vertikalen Achse (Tabelle 6). In Analogie dazu betrug die Differenz der Knochen-Koregistrierung zur Goldmarker-Koregistrierung  $0,1 \pm 1,1$ ,  $1,3 \pm 3,8$  bzw.  $1,3 \pm 4,5$ mm auf der lateralen, longitudinalen und vertikalen Achse; systematische Fehler betrug 0,5, 2,2 bzw. 2,6mm und zufällige Fehler 1,0, 3,1 bzw. 3,9mm jeweils auf der lateralen, longitudinalen und vertikalen Achse.

Die optimalen PTV-Säume für den transperinealen 3DUS, die nach der van Herk Formel ausgerechnet wurden, betragen lateral 3,9 mm, longitudinal 4,0 mm bzw. vertikal 3,3 mm. Damit sind sie in longitudinaler und vertikaler Richtung signifikant kleiner als die berechneten PTV-Säume für die Knochen-Koregistrierung nicht jedoch in lateraler Richtung.

		Lateral mm (95% CI)	Longitudinal mm (95% CI)	Vertical mm (95% CI)
3DUS	Systematic errors	1.15 (0.74–2.54)	1.10 (0.71–2.41)	0.90 (0.58–1.98)
	Random errors	1.42 (0.00–2.22)	1.82 (0.00–2.97)	1.56 (0.39–2.17)
	Optimal margins	3.87 (3.41–6.34)	4.01 (3.84–6.03)	3.34 (2.97–5.22)
Bone-match	Systematic errors	0.54 (0.35–1.18)	2.19 (1.41–4.83)	2.63 (1.69–5.79)
	Random errors	0.97 (0.00–1.58)	3.13 (0.00–4.82)	3.86 (0.00–6.87)
	Optimal margins	2.03 (1.97–2.96)	7.68 (6.91–12.08) <sup>a</sup>	9.27 (9.04–14.47) <sup>a</sup>

Tabelle 6 – die in 3DUS und CBCT gemessenen Lagerungsfehler.

## 2.4 Einfluss des Schallkopfdrucks auf die Anatomie und die dosimetrische Konsequenz auf die Ultraschallbasierte IGRT

Eine gute Bildqualität der Ultraschallbilder setzt optimale Untersuchungsbedingungen voraus. Dabei sind in erster Linie ein guter Kontakt zwischen Schallkopf und Haut und ein suffizienter Druck des Schallkopfs wichtig. Ein guter Kontakt wird durch eine korrekte Handhabung mit einer ausreichenden Gelmenge realisiert. In der klinischen Routine wurde beobachtet, dass der Schallkopfdruck die anatomischen Strukturen im Untersuchungsbereich, vor allem den Penisbulbus und die Prostata, verändert. Wie oben schon erwähnt, kann die Prostata durch den Schallkopfdruck verschoben werden. Außerdem kann der Penisbulbus durch Druck komprimiert und verschoben werden. Diese Veränderungen wirken sich auf die Dosisverteilungen aus und haben damit einen relevanten Einfluss auf den Behandlungserfolg sowie auf die Nebenwirkungsrate. Zum Beispiel wurde gezeigt, dass die Dosisbelastung auf dem Penisbulbus einen eindeutigen Einfluss auf das Risiko einer strahleninduzierten Impotenz hat [22, 23].

Deshalb ist es wichtig, unter Berücksichtigung der Bildqualität die durch den Schallkopfdruck ausgelösten Auswirkungen genau zu untersuchen und einen optimalen Druck des Schallkopfes zu definieren. Zu diesem Zweck wurden zehn Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Wie in der üblichen wurden die Patienten in Rückenlage mit leicht zur Seite ausgewinkelten Knien auf zwei Knieschalen gelagert. Der Schallkopf wurde an einer Führungsschiene fixiert, die in longitudinaler Richtung verschiebbar ist. Bei jedem Patienten wurden jeweils fünf 3DUS-Messungen durchgeführt. Der erste 3DUS erfolgte mit einem möglichst geringen Druck am Perineum, sodass das perineale Weichgewebe kaum komprimiert wurde und die Prostata gerade so in den US Bildern erkennbar war. Danach wurde der Schallkopf stufenweise jeweils um fünf mm in kraniale Richtung verschoben und an jeder Position ein 3DUS akquiriert. Die Änderung der Prostataposition wurde im 3DUS bestimmt und mit den Verschiebewerten des Schallkopfes

korreliert. Zudem wurde die Bildqualität bei jeder Druckstufe vom Untersucher beurteilt. Außerdem wurden die dosimetrische Veränderung am Penisbulbus bei verschiedenen Druckstufen genau untersucht.

### 2.4.1. Schallkopfdruck bedingte Verschiebung der Prostata und Kompression und Verschiebung des Penisbulbus

vii) *Li M, Hegemann NS, Manapov F, Kolberg A, Thum PD, Ganswindt U, Belka C, Ballhausen H. Prefraction displacement and intrafraction drift of the prostate due to perineal ultrasound probe pressure. Strahlenther Onkol. 2017 Jun;193(6):459-465.*

In der oben genannten Studie wurde 16 Messreihen bei insgesamt zehn Patienten durchgeführt [24]. In jeder Messreihe wurde die Prostataposition an fünf Messpunkten mit zunehmendem Schallkopfdruck lokalisiert. Die Messungen wurden von allen Patienten gut toleriert, ohne jegliche Beschwerden. Die Qualität der US-Bilder verbesserte sich eindeutig ausgehend von Druckstufe 1 und der Druckstufe 2 oder 3. Danach wurde keine weitere Verbesserung der Bildqualität beobachtet. Der Schallkopfdruck verursachte eine signifikante Verschiebung der Prostata in die kraniale und vertikale Richtung, wobei die Verschiebung in die kraniale Richtung die hauptsächliche Auswirkung war. Die Positionsänderungen in lateraler Richtung waren unregelmäßig und nicht signifikant. Die weitere Korrelationsanalyse zeigte, dass die kraniale Prostataverschiebung mit den Schallkopfdruckstufen in linearer Weise korrelierte (Abbildung 3). In der gesamten Patientenkollektion wurde die Prostata pro mm Verschiebung des Schallkopfs durchschnittlich um  $0,42 \pm 0,09$  mm (Mittelwert  $\pm$  SD) in kranialer Richtung verschoben.

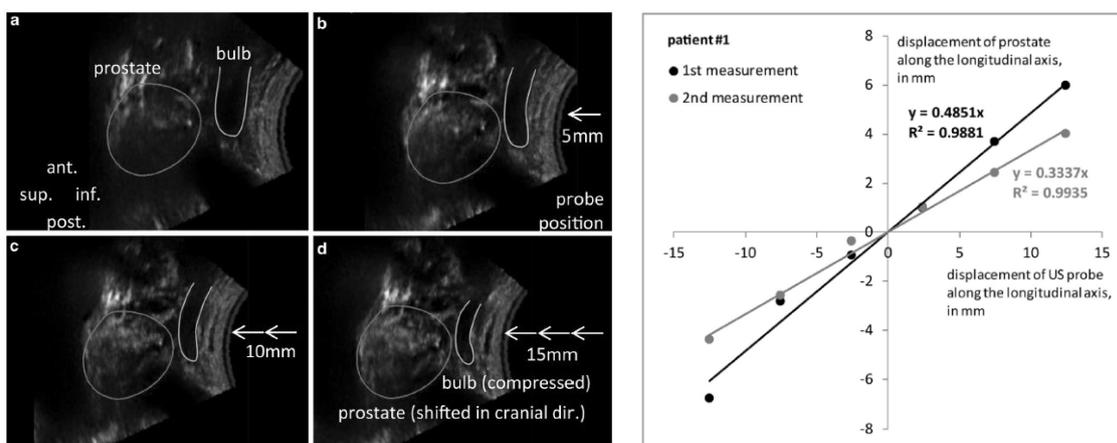


Abbildung 3. Links: Schallkopf bedingte Kompression des Penisbulbus in drei Stufen mit zunehmendem Druck

Interessanteweise zeigte die weitere Überwachung der Prostataposition während der gesamten Bestrahlungszeit trotz des fixierten Schallkopfs eine geringe, aber signifikante Prostataverschiebung in kranialer Richtung. In Durchschnitt bewegte sich die Prostata 0,075mm pro Minute in kranialer Richtung. Eine ähnliche, signifikante Bewegung wurde auf der lateralen oder vertikalen Achse nicht beobachtet. Der Grund dafür lag wahrscheinlich im langsamen Entspannen des komprimierten Perineums nach der Fixierung des Schallkopfs. In der üblichen Bestrahlungszeit von ein paar Minuten beträgt diese Bewegung weniger als einen mm, sodass es kaum relevante Auswirkungen auf die Bestrahlungspräzision hat. Dennoch ist es eine interessante Beobachtung, die wiederum zeigt, dass auch derart winzigen Prostatabewegungen im 3DUS System erfasst werden können.

#### **2.4.2. Schallkopfdruck bedingte Dosiserhöhung des Penisbulbus in ultraschallbasierter IGRT**

Wie oben demonstriert wird der Penisbulbus durch den Schallkopfdruck komprimiert und nach kranial zur Prostata verschoben. Weil die Bestrahlung auf die Prostata gerichtet ist, wird der Penisbulbus näher zu den Bestrahlungsvolumen verschoben und erwartungsgemäß auch mit höherer Dosis belastet. In den QUANTEC Daten wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Bulbusdosis und dem Impotenzrisiko beschrieben, sodass eine Dosisbeschränkung des Penisbulbus empfohlen wurde [25]. Deshalb untersuchten wir die erhöhte Dosisbelastung der Penisbulben in unserer Patientenkollektion.

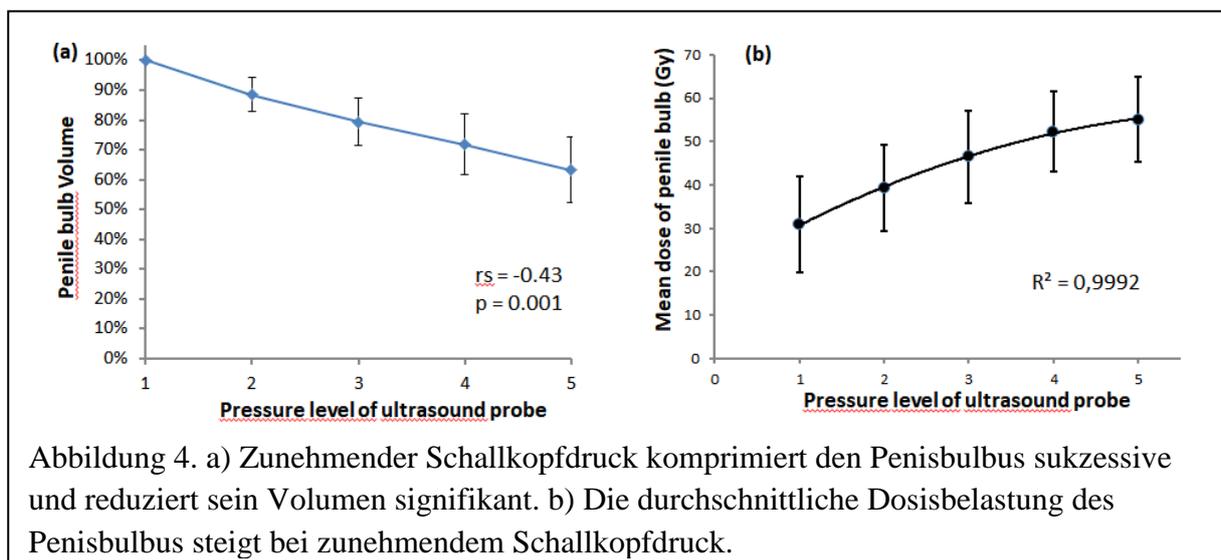
Zu diesem Zweck wurden alle fünf 3DUS, die für jeden Patienten gewonnen wurden, in das Planungsprogramm Oncentra Master Plan® importiert. Dann wurden alle 3DUS Bilder anhand der Prostataposition mit dem Simulations-CT koregistriert. Anschließend wurden die Penisbulben für alle fünf 3DUS einzeln konturiert. Zuerst wurden die Volumina der Penisbulben dokumentiert. Danach wurde die Bestrahlungsdosis für jeden Patienten auf alle fünf Penisbulben simuliert. Die mittlere Dosis, V30, V40 und V50 für Penisbulben wurden für den jeweiligen Patienten dokumentiert und analysiert. Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS V24 durchgeführt. Die Korrelationsanalyse von Bulbusvolumen/-dosis mit den Druckstufen wurde mit der Spearman-Rho Methode durchgeführt.

Bei Stufe I mit dem geringsten Schallkopfdruck beträgt das durchschnittliche Bulbusvolumen aller Patienten  $9,1 \text{ cm}^3$ , mit einer Streubreite von  $5,7$  bis  $15,6 \text{ cm}^3$ . Die Volumen bei den anderen vier Druckstufen wurden bei jedem Patienten in Prozent angegeben, wobei das Bulbusvolumen bei Stufe I 100% entspricht. Das mittlere Volumen für alle zehn Patienten nahm mit der

Zunahme des Schallkopfdrucks signifikant ab ( $r_s = -0.43$ ,  $p = 0.001$ , jeweils 89%, 79%, 72% und 63% für die Druckstufen II, III, IV und V. Abbildung 4a).

Die mittlere Dosisbelastung der Penisbulben stieg mit der Zunahme des Schallkopfdrucks signifikant an ( $p < 0,01$ , Abbildung 4b). Bei den Druckstufen I, II und III lag die mittlere Bulbusdosis niedriger als 50 Gy (Mittelwert  $\pm$  SD entspricht jeweils  $30,9 \pm 11,1$  Gy,  $39,3 \pm 9,8$  Gy und  $46,6 \pm 10,6$  Gy), während die mittlere Bulbusdosis bei den Druckstufen IV und V auf über 50 Gy anstieg (Mittelwert  $\pm$  SD lag jeweils bei  $52,3 \pm 9,3$  Gy und  $55,1 \pm 9,9$  Gy), was zu einem erhöhten Risiko einer strahleninduzierten erektilen Dysfunktion führt [25]. Außerdem nahmen auch die Bulbusvolumina die mindestens 30, 40 oder 50 Gy erhielten, mit dem Schallkopfdruck signifikant zu ( $p < 0,01$  jeweils für V30, V40 bzw. V50).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Druckstufen II und III (jeweils mit fünf mm oder zehn mm Kompression des Perineums durch den Schallkopf) sowohl für eine ausreichende Bildqualität des Ultraschalls, als auch zur Vermeidung erhöhter Bulbusdosis und dadurch bedingter erhöhter Risiken einer strahleninduzierten erektilen Dysfunktion, die optimalen Druckstufen für den 3DUS darstellen.



## 2.5 Analysen der intrafraktionellen Prostatabewegungen

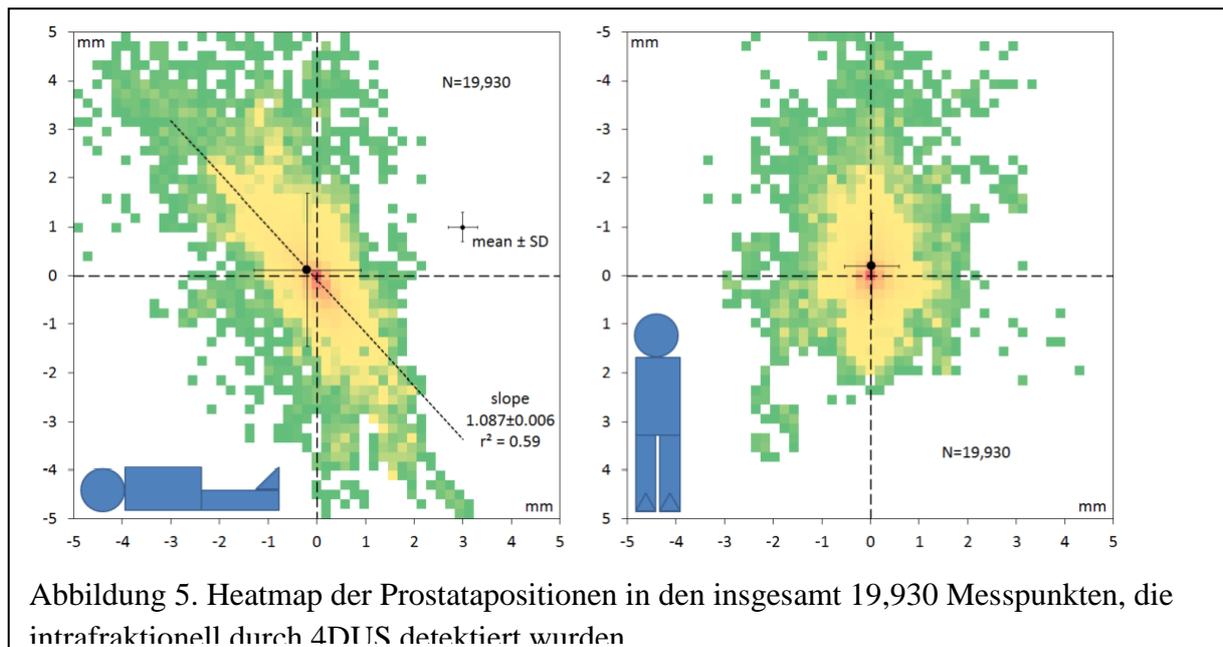
Neben dem interfraktionellen Lagerungsfehler kann der intrafraktionelle Lagerungsfehler, der durch Bewegung der Prostata während der Behandlung verursacht wird, die Präzision der Strahlentherapie beeinträchtigen [26, 27]. Dies führt zu einer verzerrten Dosisverteilung der

applizierten Strahlentherapie trotz der initialen Lagerungskorrektur vor Beginn der Bestrahlung. Um intrafraktionelle Lagerungsfehler zu detektieren, wurde das 4-dimensionale Ultraschallsystem (4DUS) entwickelt. In der perineal angelegten Ultraschallsonde ist ein Motor-gesteuerten Schallkopf verwendet, der die Prostata automatisch alle 2,5 Sekunden durchscannt. Damit kann der 4DUS die Prostataposition auch während der Strahlentherapie in Echtzeit überwachen. Eine relevante Abweichung der Prostata unter der laufenden Bestrahlung kann durch diese Technik detektiert und korrigiert werden, was zu einer weiteren Optimierung der Präzision der Strahlentherapie führen soll.

### **2.5.1 Bewegungsmuster und Hauptkomponente der intrafraktionellen Prostatabewegungen**

Obwohl die Prostatabewegung sich eher nach einem Zufallsmodell verhält [28], ist das Bewegungsausmaß nicht gleichmäßig in allen Richtungen. Nach der Auswertung von 19930 Messpunkten in 273 Fraktionen stellte sich heraus, dass die Prostatabewegung in lateraler Richtung am geringsten war und in vertikaler Richtung am größten war [24]. In lateraler Richtung betrug die maximale Prostatabewegung 3,5 mm nach rechts und 4,4 mm nach links, mit einem durchschnittlichen Wert von  $0,01 \pm 0,39$  mm Standardabweichung. In vertikaler Richtung betrug die maximale Prostatabewegung 7,1 mm nach dorsal und 15,1 mm nach ventral, mit einem durchschnittlichen Wert von  $0,13 \pm 1,24$  mm Standardabweichung. In longitudinaler Richtung betrug die maximale Prostatabewegung 13,1 mm nach kranial und 3,8 mm nach kaudal, mit einem durchschnittlichen Wert von  $0,19 \pm 0,86$  mm Standardabweichung.

Außerdem befindet sich die Prostata nicht gleichmäßig im obengenannten Bewegungsraum. In Abbildung 5 werden die Prostatapositionen der 19930 Messpunkte in einer Heatmap gezeigt. Es besteht eine eindeutige Korrelation zwischen longitudinalen und vertikalen Abweichungen. Diese Korrelation ist logischerweise durch die anatomische Umgebung der Prostata zu erklären, da die knöchernen Symphyse die Prostatabewegung nach ventral beschränkt. In der rechten, koronalen Abbildung zeigt sich, dass die Prostatabewegung nach dorsal durch den Druck des Schallkopfs auch limitiert ist.



Interessanterweise zeigt sich eine kleine, aber signifikante Verschiebung der Mittelpunkte der Messpunkte entlang der Zeitachse mit einer Geschwindigkeit von 0,075mm/Minute nach kranial ( $p < 0,01$ ). In lateraler und vertikaler Richtung wurde keine signifikante Verschiebung beobachtet ( $p = 0,62$  und  $p = 0,16$ ). Als Folge wurde die Prostata im Durchschnitt um 0,19 mm pro Fraktion nach kranial verschoben. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich die Entspannung der komprimierten perinealen Weichteilgewebe nach der primären Schallkopfkompression des Perineums. Nach der Fixierung des Schallkopfs übte dieser von kaudaler Seite einen rigiden Druck auf das Perineum sodass die Entspannung der komprimierten Weichteile lediglich nach kranial möglich ist.

## 2.5.2 Einfluss der Bestrahlungsdauer auf die intrafraktionellen Prostatabewegungen

viii) Ballhausen H, Li M\*, Ganswindt U, Belka C. \*equal contributor

*Shorter treatment times reduce the impact of intra-fractional motion: A real-time 4DUS study comparing VMAT vs. step-and-shoot IMRT for prostate cancer. Strahlenther Onkol. 2018, 194(7):664-674.*

Je nach Bestrahlungstechnik und Einzeldosis ist die Bestrahlungsdauer unterschiedlich. Hier stellt sich für uns die Frage, ob sich die Bestrahlungsdauer auf die intrafraktionelle Prostatabewegung auswirkt und, wenn ja, in welchem Ausmaß. Zum Abklären dieser Frage haben wir die intrafraktionelle Prostatabewegungen von „Step-and-shoot“ IMRT und VMAT

untersucht und miteinander verglichen, weil die Bestrahlung in VMAT Technik wesentlich schneller appliziert wird.

Insgesamt wurden in Echtzeit 53 Stunden intrafraktioneller Prostatabewegung mit 4DUS während 720 Fraktionen bei 28 Patienten aufgezeichnet [7]. Davon wurden 14 Patienten mit „Step-and-shoot“ IMRT bestrahlt und die anderen 14 Patienten mit VMAT. Die mittlere Dauer der insgesamt 363 VMAT-Fraktionen lag bei zwei Minuten und 43 Sekunden und war damit wesentlich kürzer als die mittlere Dauer der 357 IMRT-Fraktionen mit sechs Minuten und 13 Sekunden. Die mittlere radiale Auslenkung der Prostata wurde von  $1,31 \pm 1,28$  mm pro IMRT-Fraktion auf  $0,96 \pm 1,04$  mm pro VMAT-Fraktion signifikant reduziert ( $p = 0,00004$ ). Der radiale, vertikale und longitudinale Root-Mean-Square-Fehler (r.m.s.) pro Fraktion wurde ebenfalls reduziert von 1,55 auf 1,12mm (-28%;  $p < 0,001$ ), von 1,16 auf 0,77mm (-34%;  $p < 0,001$ ) bzw. von 0,79 auf 0,56mm (-29%;  $p < 0,001$ ). Die laterale intrafraktionelle Bewegung war allgemein klein und unterschied sich nicht signifikant (Abbildung 6).

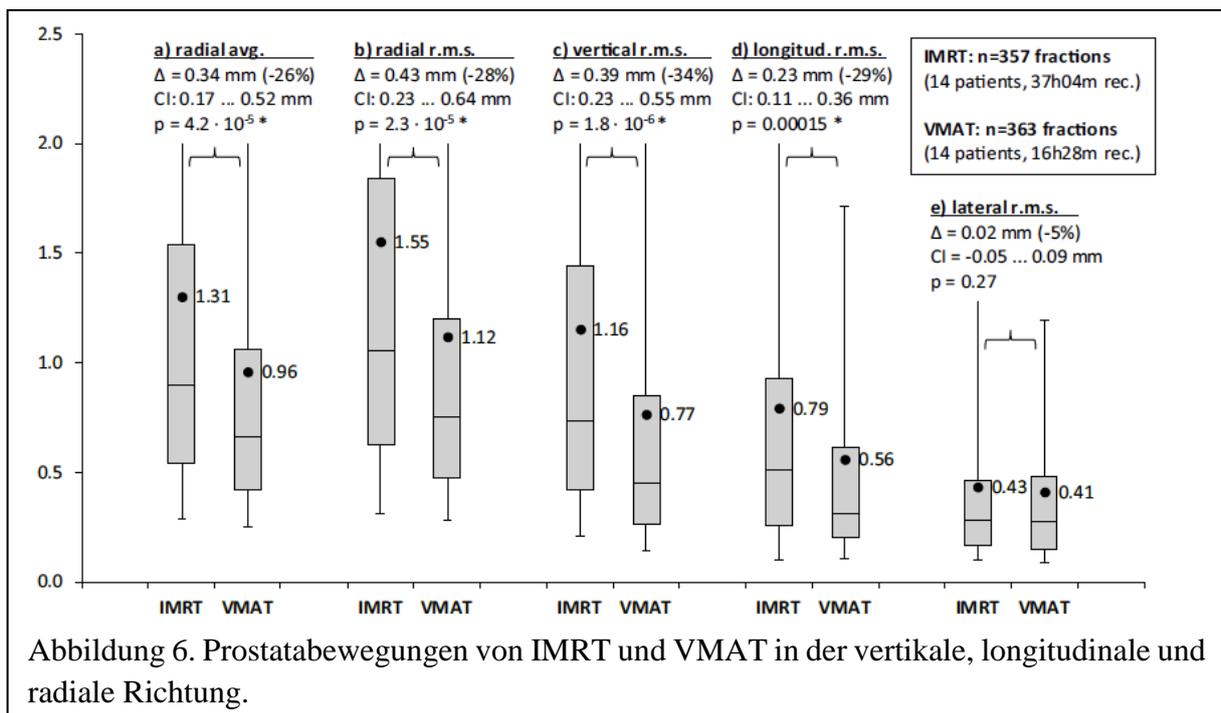


Abbildung 6. Prostatabewegungen von IMRT und VMAT in der vertikale, longitudinale und radiale Richtung.

Die Prostata bewegt sich im Durchschnitt zu fünf Prozent der Bestrahlungszeit während einer IMRT-Fraktion mehr als 4,55 mm und während einer VMAT-Fraktion mehr als 2,45 mm (Abbildung 7). Die Varianz der Verschiebungen nahm linear mit der Behandlungszeit zu, wobei die Steigung bei beiden Bestrahlungstechniken die gleiche war. Zusammenfassend zeigten die intrafraktionellen Überwachungsdaten eindeutig dass der Ausmaß der Prostatabewegung mit der Bestrahlungsdauer signifikant korreliert. Bei einer Fraktionsdauer von durchschnittlich sechs Minuten 13 Sekunden bewegte sich die Prostata zu 5% der Bestrahlungszeit mehr als 4,5mm, was nicht zu vernachlässigen ist und beim PTV-Margin-Konzept mitberücksichtigt werden sollte.

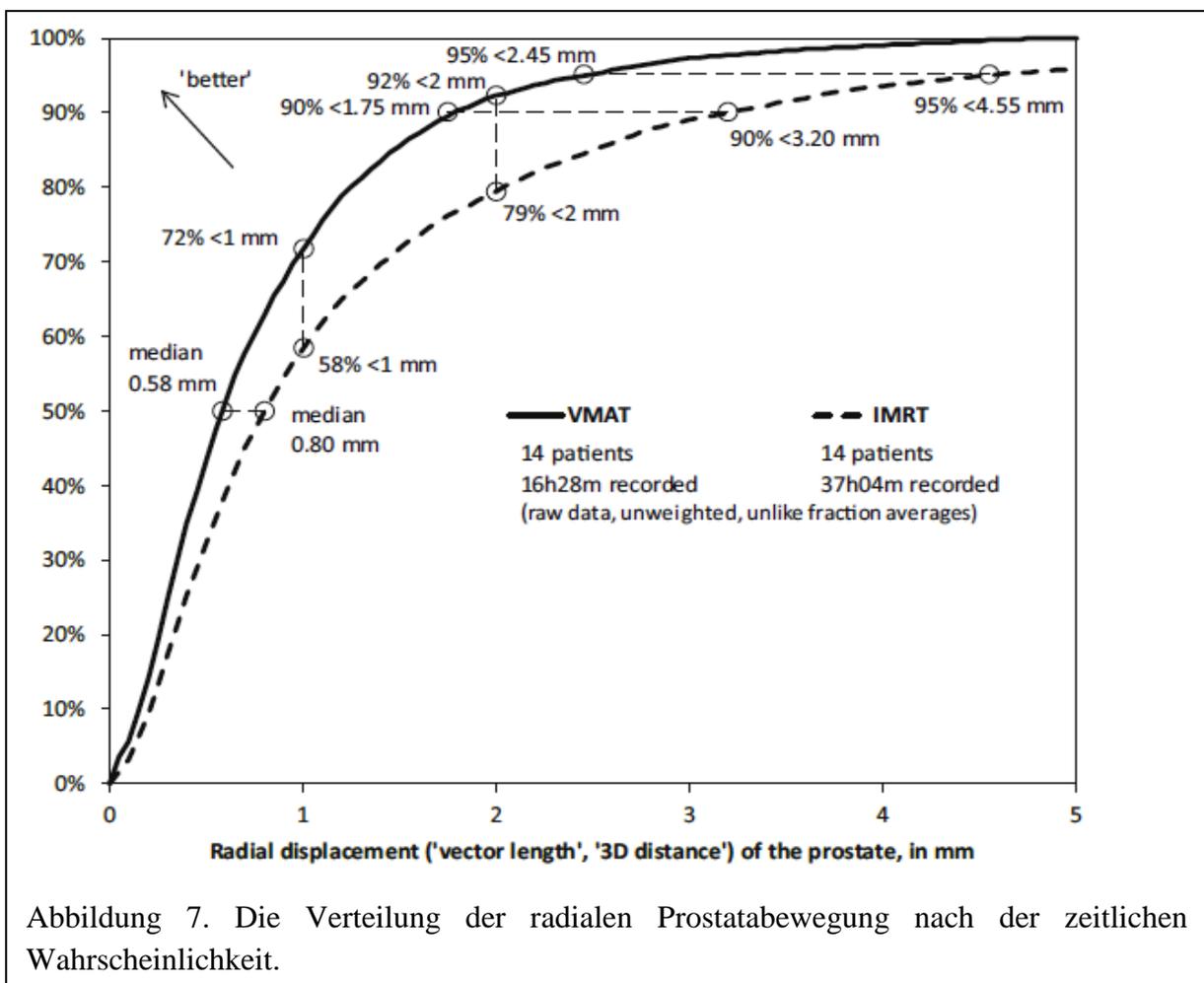


Abbildung 7. Die Verteilung der radialen Prostatabewegung nach der zeitlichen Wahrscheinlichkeit.

## 2.6 Korrekturstrategie für interfraktionelle Prostatabewegungen

*ix) Ballhausen H, Ganswindt U, Belka C, Li M.*

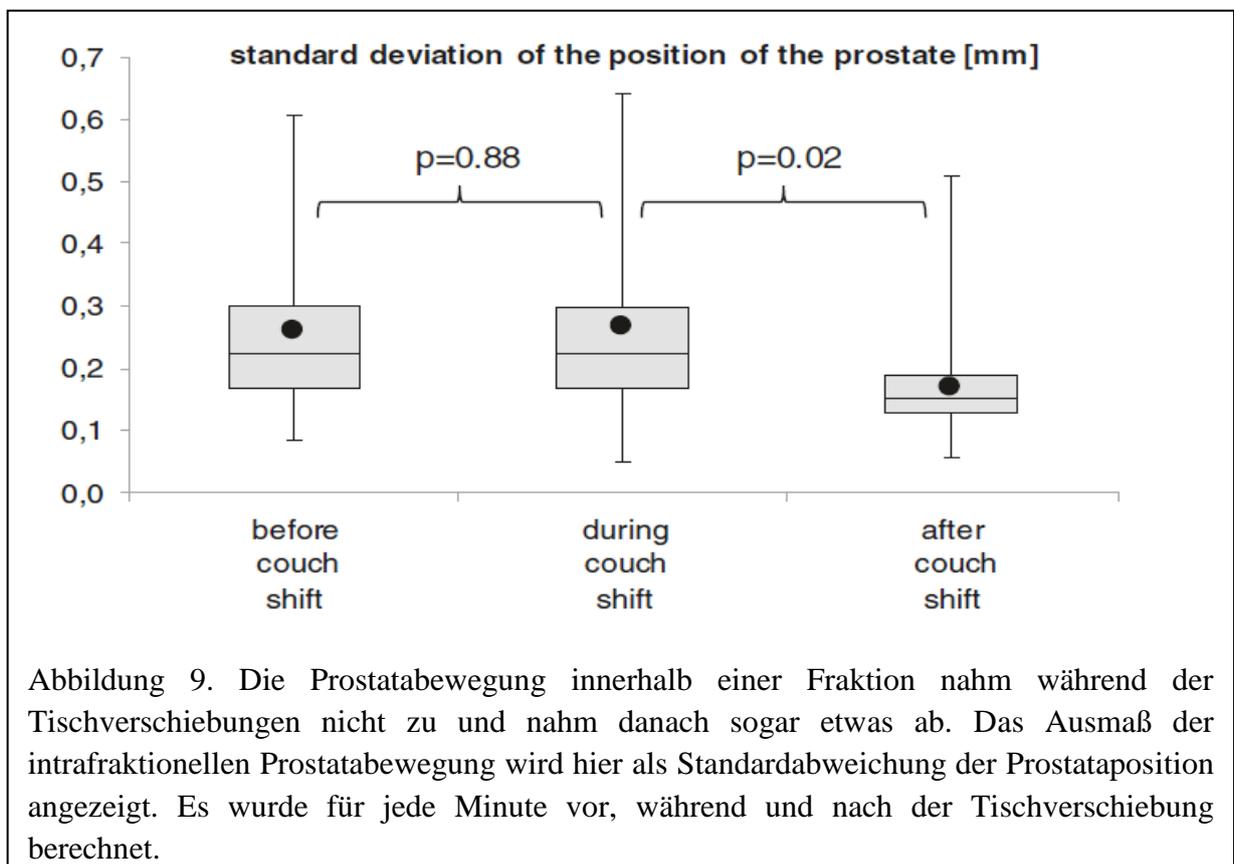
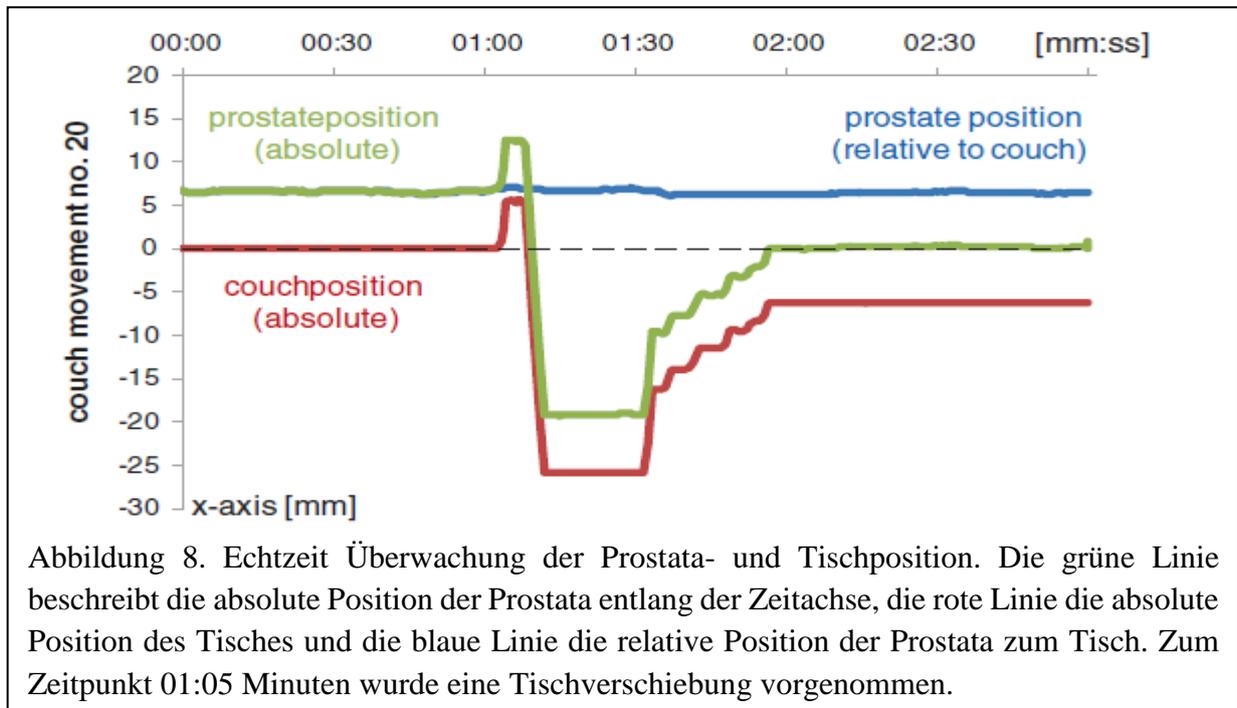
*Intra-fraction motion of the prostate is not increased by patient couch shifts. Radiat Oncol. 2016 Mar 22;11:49.*

Mittels 4DUS kann die Prostataposition während der gesamten Dauer einer Bestrahlungsfraction überwacht werden. Bei relevanten intrafraktionellen Abweichungen der Prostataposition kann die dosimetrische Abdeckung der Zielvolumina nicht mehr gewährleistet werden sodass eine Korrektur solcher Fehler für eine präzise Bestrahlung essentiell ist. Prinzipiell kann eine solche Korrektur entweder durch Verschiebung des Bestrahlungstischs und damit durch die Verschiebung des Zielvolumens oder durch Anpassung der Photonenstrahlen realisiert werden. Bei koplanar geplanter Strahlentherapie wird in der Regel die Korrektur der Zielvolumenposition bevorzugt, da die Anpassung der Bestrahlungsstrahlen dosimetrisch komplizierte Folgen mit sich zieht und deshalb auch technisch mit wesentlich mehr Aufwand zu realisieren ist.

Bei der Detektion relevanter intrafraktioneller Prostatabewegung wird die Bestrahlung sofort pausiert, meistens durch den oder die Medizinisch/e Technische/n Radiologieassistenten/in (MTRA). Erst nach der Korrektur dieser Abweichung durch Verschieben der Tischposition unter ständiger Überwachung der Prostataposition in 4DUS wird die Bestrahlung fortgesetzt. Für diese Strategie stellt sich wiederum die Frage ob so eine Bewegung des Behandlungstischs eine sekundäre Bewegung des Patienten bzw. der Prostata auslösen kann. Denn ein Patient wird meistens in Rückenlage auf dem Behandlungstisch ohne jegliche Fixierung gelagert. Um diese Frage zu untersuchen, haben wir die intrafraktionellen Positionen der Prostata und des Behandlungstischs insgesamt bei 359 Fraktionen bei 15 Patienten analysiert [29]. In dieser Zeit wurden insgesamt 22 Tischverschiebungen durchgeführt, die bis zu 31,5 mm entlang verschiedener Richtungen betragen. Dabei wurde kein sichtbarer Einfluss der Tischverschiebung auf die Prostatabewegung detektiert (Abbildung 8). Die Standardabweichung der Prostataposition wurde vor, während und nach jeder Tischverschiebung berechnet. Es zeigte sich aber keine signifikanten Veränderungen während der Tischbewegung (um drei Prozent im Durchschnitt. Abbildung 9.  $P = 0,88$ ). Interessanterweise war der Ausmaß der Prostatabewegung nach der Korrektur sogar signifikant geringer (um 37% im Durchschnitt;  $p = 0,02$ ).

Aus den oben präsentierten Daten lässt sich schlussfolgern, dass die Korrektur der Tischposition keine sekundäre Änderung der Prostataposition auslöst. Daher stellt die

Korrektur der Tischposition eine praktikable Strategie dar, um die durch intrafraktionelle Prostatabewegung ausgelöste Ungenauigkeit der Dosisverteilung zu korrigieren.



### **3.Zusammenfassung und Ausblick**

Zusammenfassend kann man mit unseren Forschungsergebnissen sagen, dass die Ultraschall-basierte Strahlentherapie eine praktikable Technik mit hoher Präzision ist, die sowohl die interfraktionellen Lagerungsfehler als auch die intrafraktionelle Prostatabewegung detektieren und korrigieren kann. Für geeignete Patienten mit normaler Anatomie, die die Mehrheit der Prostatakarzinompatienten abbilden, kann das Ultraschall-basierte Bildführungssystem als alternative Option für CBCT genutzt werden. Allerdings erfordert es auch eine korrekte Handhabung mit entsprechender Erfahrung.

Mittels 4DUS konnte die intrafraktionelle Prostatabewegung genau untersucht werden. Die Heatmap der intrafraktionellen Prostatapositionen zeigt, dass die Prostata sich am häufigsten entlang der kranioventral-kaudodorsalen Achse bewegt. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass das Ausmaß der Prostatabewegung mit der Bestrahlungszeit signifikant zunimmt. Deshalb ist es besonders bei der hypofraktionierten oder stereotaktischen Radiotherapie mit höheren Einzeldosen und längerer Bestrahlungszeit wichtig, solchen Störfaktor zu korrigieren.

Die bis jetzt erhaltenen Ergebnisse bilden eine solide Kenntnisbasis für Ultraschall-basierte IGRT des Prostatakarzinoms. Als nächster Schritt soll die Präzision des Ultraschallsystems in einer prospektiven Studie mit größerer Patientenzahl weiter untersucht und validiert werden. Zur Überprüfung der klinischen Ergebnisse einer solchen präzisen strahlentherapeutischen Technik sollen sowohl die therapeutische Wirksamkeit als auch strahlenbedingten Nebenwirkungen standardisiert erfasst und evaluiert werden.

## 4. Abkürzungsverzeichnis und Erläuterung

PSA	Prostata-spezifischer Antigen
TNM	Tumor-Nodal-Metastase
IMRT	intensity modulated radiotherapy; intensitätsmodulierte Strahlentherapie
VMAT	Volumetric modulated arc therapy; Volumenmodulierte Rotationsbestrahlung
IGRT	image guided radiotherapy; bildgeführte Strahlentherapie
US	Ultraschall
3DUS	3-dimensionaler Ultraschall
4DUS	4-dimensionaler Ultraschall; orts- und zeitaufgelöste Ultraschall
CT	Computer-Tomographie
CBCT	cone beam computed tomography; Linearbeschleuniger-integrierte Fächerstrahl-Computertomographie
SD	Standard deviation; Standardabweichung
CTV	clinical target volume; Klinischer Zielvolumen entspricht makroskopischen Tumor mit dem Bereich eines mikroskopischen Tumorzellbefalls
PTV	Planning target volume; Planungszielvolumen entspricht CTV plus Lagerungsunsicherheit.

## 5. Literaturverzeichnis:

1. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy  $\geq$  72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004, 58(1):25-33.
2. Pinkawa M, Schoth F, Bohmer D, Hatiboglu G, Sharabi A, Song D, Eble MJ: Current standards and future directions for prostate cancer radiation therapy. *Expert review of anticancer therapy* 2013, 13(1):75-88.
3. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, Bauman GS, Bahary JP, Ahmed S, Cheung P *et al*: Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017, 35(17):1884-1890.
4. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, Bidmead M, Bloomfield D, Clark C, Gao A, Hassan S, Horwich A, Huddart R *et al*: Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *The lancet oncology* 2012, 13(1):43-54.
5. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH: 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2012, 82(1):e17-24.
6. Hegemann NS, Guckenberger M, Belka C, Ganswindt U, Manapov F, Li M: Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. *Radiation oncology (London, England)* 2014, 9:275.
7. Ballhausen H, Li M, Ganswindt U, Belka C: Shorter treatment times reduce the impact of intra-fractional motion : A real-time 4DUS study comparing VMAT vs. step-and-shoot IMRT for prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2018, 194(7):664-674.
8. Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, Altsman KA, Willoughby TR: Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002, 53(4):904-912.
9. Morr J, DiPetrillo T, Tsai JS, Engler M, Wazer DE: Implementation and utility of a daily ultrasound-based localization system with intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002, 53(5):1124-1129.

10. Ballhausen H, Hieber S, Li M, Belka C, Reiner M: Technical Note: Millimeter precision in ultrasound based patient positioning: experimental quantification of inherent technical limitations. *Medical physics* 2014, 41(8):081718.
11. Ballhausen H, Hieber S, Li M, Parodi K, Belka C, Reiner M: Linearity of patient positioning detection : a phantom study of skin markers, cone beam computed tomography, and 3D ultrasound. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2015, 191(5):442-447.
12. van der Heide UA, Kotte AN, Dehnad H, Hofman P, Lagenijk JJ, van Vulpen M: Analysis of fiducial marker-based position verification in the external beam radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 2007, 82(1):38-45.
13. Shinohara K, Roach M, 3rd: Technique for implantation of fiducial markers in the prostate. *Urology* 2008, 71(2):196-200.
14. Li M, Ballhausen H, Hegemann NS, Ganswindt U, Manapov F, Tritschler S, Roosen A, Gratzke C, Reiner M, Belka C: A comparative assessment of prostate positioning guided by three-dimensional ultrasound and cone beam CT. *Radiation oncology (London, England)* 2015, 10:82.
15. Boda-Heggemann J, Kohler FM, Kupper B, Wolff D, Wertz H, Mai S, Hesser J, Lohr F, Wenz F: Accuracy of ultrasound-based (BAT) prostate-repositioning: a three-dimensional on-line fiducial-based assessment with cone-beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 70(4):1247-1255.
16. McNair HA, Mangar SA, Coffey J, Shoulders B, Hansen VN, Norman A, Staffurth J, Sohaib SA, Warrington AP, Dearnaley DP: A comparison of CT- and ultrasound-based imaging to localize the prostate for external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, 65(3):678-687.
17. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV: The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 47(4):1121-1135.
18. Dobler B, Mai S, Ross C, Wolff D, Wertz H, Lohr F, Wenz F: Evaluation of possible prostate displacement induced by pressure applied during transabdominal ultrasound image acquisition. *Strahlenther Onkol* 2006, 182(4):240-246.
19. van der Meer S, Bloemen-van Gorp E, Hermans J, Voncken R, Heuvelmans D, Gubbels C, Fontanarosa D, Visser P, Lutgens L, van Gils F *et al*: Critical assessment of intramodality 3D ultrasound imaging for prostate IGRT compared to fiducial markers. *Medical physics* 2013, 40(7):071707.

20. Fargier-Voiron M, Presles B, Pommier P, Rit S, Munoz A, Liebgott H, Sarrut D, Biston MC: Impact of probe pressure variability on prostate localization for ultrasound-based image-guided radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014, 111(1):132-137.
21. Li M, Ballhausen H, Hegemann NS, Reiner M, Tritschler S, Gratzke C, Manapov F, Corradini S, Ganswindt U, Belka C: Comparison of prostate positioning guided by three-dimensional transperineal ultrasound and cone beam CT. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2017, 193(3):221-228.
22. Mangar SA, Sydes MR, Tucker HL, Coffey J, Sohaib SA, Gianolini S, Webb S, Khoo VS, Group MRTM, Dearnaley DP: Evaluating the relationship between erectile dysfunction and dose received by the penile bulb: using data from a randomised controlled trial of conformal radiotherapy in prostate cancer (MRC RT01, ISRCTN47772397). *Radiother Oncol* 2006, 80(3):355-362.
23. Roach M, Winter K, Michalski JM, Cox JD, Purdy JA, Bosch W, Lin X, Shipley WS: Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 60(5):1351-1356.
24. Li M, Hegemann NS, Manapov F, Kolberg A, Thum PD, Ganswindt U, Belka C, Ballhausen H: Prefraction displacement and intrafraction drift of the prostate due to perineal ultrasound probe pressure. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2017, 193(6):459-465.
25. Roach M, 3rd, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB: Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010, 76(3 Suppl):S130-134.
26. Bittner N, Butler WM, Reed JL, Murray BC, Kurko BS, Wallner KE, Merrick GS: Electromagnetic tracking of intrafraction prostate displacement in patients externally immobilized in the prone position. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010, 77(2):490-495.
27. Noel C, Parikh PJ, Roy M, Kupelian P, Mahadevan A, Weinstein G, Enke C, Flores N, Beyer D, Levine L: Prediction of intrafraction prostate motion: accuracy of pre- and post-treatment imaging and intermittent imaging. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009, 73(3):692-698.
28. Ballhausen H, Li M, Hegemann NS, Ganswindt U, Belka C: Intra-fraction motion of the prostate is a random walk. *Physics in medicine and biology* 2015, 60(2):549-563.
29. Ballhausen H, Ganswindt U, Belka C, Li M: Intra-fraction motion of the prostate is not increased by patient couch shifts. *Radiation oncology (London, England)* 2016, 11:49.

## 6. Eigene wissenschaftliche Publikationen

### Übersicht

Stand: April 2019

1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor:	8
2. Originalarbeiten als Koautor:	30
3. Kasuistiken / Case Reports :	1
4. Übersichtsartikel / Reviews :	8
5. Sonstige Veröffentlichungen :	1

### 6.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor:

**Li M**, Hegemann NS, Manapov F, Kolberg A, Thum PD, Ganswindt U, Belka C, Ballhausen H. Prefraction displacement and intrafraction drift of the prostate due to perineal ultrasound probe pressure. *Strahlenther Onkol.* 2017 Jun;193(6):459-465. doi: 10.1007/s00066-017-1105-1. Epub 2017 Feb 14. PubMed PMID: 28197655.

**Li M**, Ballhausen H, Hegemann NS, Reiner M, Tritschler S, Gratzke C, Manapov F, Corradini S, Ganswindt U, Belka C. Comparison of prostate positioning guided by three-dimensional transperineal ultrasound and cone beam CT. *Strahlenther Onkol.* 2017 Mar;193(3):221-228. doi: 10.1007/s00066-016-1084-7. Epub 2016 Dec 7. PubMed PMID: 27928626.

**Li M**, Ballhausen H, Hegemann NS, Ganswindt U, Manapov F, Tritschler S, Roosen A, Gratzke C, Reiner M, Belka C. A comparative assessment of prostate positioning guided by three-dimensional ultrasound and cone beam CT. *Radiat Oncol.* 2015 Apr 9;10:82. doi: 10.1186/s13014-015-0380-1. PubMed PMID: 25890013.

**Li M**, Abdollahi A, Gröne HJ, Lipson KE, Belka C, Huber PE. Late treatment with imatinib mesylate ameliorates radiation-induced lung fibrosis in a mouse model. *Radiat Oncol.* 2009 Dec 21;4:66. doi: 10.1186/1748-717X-4-66. PubMed PMID: 20025728.

**Li M**, Jung A, Ganswindt U, Marini P, Friedl A, Daniel PT, Lauber K, Jendrossek V, Belka C. Aurora kinase inhibitor ZM447439 induces apoptosis via mitochondrial pathways. *Biochem Pharmacol.* 2010 Jan 15;79(2):122-9. doi: 10.1016/j.bcp.2009.08.011. Epub 2009 Aug 15. PubMed PMID: 19686703.

**Li M**, Ping G, Plathow C, Trinh T, Lipson KE, Hauser K, Krempien R, Debus J, Abdollahi A, Huber PE. Small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor of platelet-derived growth factor signaling (SU9518) modifies radiation response in fibroblasts and endothelial cells. *BMC Cancer.* 2006 Mar 24;6:79. PubMed PMID: 16556328.

Ballhausen H, Ganswindt U, Belka C, **Li M**. Intra-fraction motion of the prostate is not increased by patient couch shifts. *Radiat Oncol*. 2016 Mar 22;11:49. doi: 10.1186/s13014-016-0620-z. PubMed PMID: 27005431.

Ballhausen H, **Li M\***, Ganswindt U, Belka C. Shorter treatment times reduce the impact of intra-fractional motion: A real-time 4DUS study comparing VMAT vs. step-and-shoot IMRT for prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2018 Mar 9. doi: 10.1007/s00066-018-1286-2. PMID: 29523907

\* equal contributor

## 6.2. Originalarbeiten als Koautor:

Landry G, Hansen D, Kamp F, **Li M**, Hoyle B, Weller J, Parodi K, Belka C, Kurz C: Comparing Unet training with three different datasets to correct CBCT images for prostate radiotherapy dose calculations. *Phys Med Biol* 2019, 64(3):035011. PMID: 30523998

Feng H, Zhao JK, Schiergens TS, Wang PX, Ou BC, Al-Sayegh R, **Li ML**, Lu AG, Yin S, Thasler WE: Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells promote colorectal cancer cell death under low-dose irradiation. *Br J Cancer* 2018, 118:353-365. doi: 10.1038/bjc.2017.415. PMID: 29384527

Schmidt-Hegemann NS, Eze C, **Li M**, Rogowski P, Schaefer C, Stief C, Buchner A, Zamboglou C, Fendler WP, Ganswindt U et al: Impact of (68)Ga-PSMA-PET/CT on the radiotherapeutic approach for prostate cancer in comparison to CT - a retrospective analysis. *J Nucl Med* 2018. DOI: 10.2967/jnumed.118.220855. PMID: 30552203

Hansen DC, Landry G, Kamp F, **Li M**, Belka C, Parodi K, Kurz C. ScatterNet: a convolutional neural network for cone-beam CT intensity correction. *Med Phys*. 2018 Sep 10. doi: 10.1002/mp.13175. PMID: 30199101

Schmidt-Hegemann NS , Stief C , Kim TH , Eze C , Kirste S , Strouthos I , **Li M** , Schultze-Seemann W , Ilhan H , Fendler WP , Bartenstein P , Grosu AL , Ganswindt U , Belka C , Meyer PT , Zamboglou C. Outcome after PSMA PET/CT based salvage radiotherapy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: a bi-institutional retrospective analysis. *J Nucl Med* 2018 Jul. PMID: 30002108

Schmidt-Hegemann NS, Fendler WP, Ilhan H, Herlemann A, Buchner A, Stief C, Eze C, Rogowski P, **Li M**, Bartenstein P, Ganswindt U, Belka C. Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy. *Radiat Oncol*. 2018 Mar 2;13(1):37. doi: 10.1186/s13014-018-0983-4. PMID: 29499730

Schüttrumpf L, Neumaier K, Maihoefer C, Niyazi M, Ganswindt U, **Li M**, Lang P, Reiner M, Belka C, Corradini S. Dose optimization of total or partial skin electron irradiation by thermoluminescent dosimetry. *Strahlenther Onkol*. 2018 Jan 19. doi: 10.1007/s00066-018-1263-9. PubMed PMID: 29350236.

Manapov F, Roengvoraphoj O, Dantes M, Marschner S, **Li M**, Eze C. Pneumonitis in Irradiated Lungs After Nivolumab: A Brief Communication and Review of the Literature. *J Immunother*. 2017 Dec 1. doi: 10.1097/CJI.000000000000198. PubMed PMID: 29200082.

Schmidt-Hegemann NS, Fendler WP, Buchner A, Stief C, Rogowski P, Niyazi M, Eze C, **Li M**, Bartenstein P, Belka C, Ganswindt U. Detection level and pattern of positive lesions using PSMA PET/CT for staging prior to radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2017 Nov 10;12(1):176. doi: 10.1186/s13014-017-0902-0. PubMed PMID: 29126446.

Roengvoraphoj O, Wijaya C, Eze C, **Li M**, Dantes M, Taugner J, Tufman A, Huber RM, Belka C, Manapov F. Analysis of primary tumor metabolic volume during chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol.* 2018 Feb;194(2):107-115. doi: 10.1007/s00066-017-1229-3. Epub 2017 Nov 7. PubMed PMID: 29116336.

Weiss J, Pomschar A, Rist C, Neumaier K, **Li M**, Flatz W, Thierfelder K, Notohamiprodo M. Feasibility of optimized ultralow-dose pulsed fluoroscopy for upper gastrointestinal tract examinations: a phantom study with clinical correlation. *Radiol Med.* 2017 Nov;122(11):822-828. doi: 10.1007/s11547-017-0793-z. Epub 2017 Jul 22. PubMed PMID: 28733918.

Manapov F, Roengvoraphoj O, **Li M**, Eze C. Moderate hypofractionated image-guided thoracic radiotherapy for locally advanced node-positive non-small cell lung cancer patients with very limited lung function: a case report. *Radiat Oncol J.* 2017 Jun;35(2):180-184. doi: 10.3857/roj.2017.00129. Epub 2017 Jun 30. PubMed PMID: 28712277.

Weiss J, Notohamiprodo M, Neumaier K, **Li M**, Flatz W, Nikolaou K, Pomschar A. Feasibility of low-dose digital pulsed video-fluoroscopic swallow exams (VFSE): effects on radiation dose and image quality. *Acta Radiol.* 2017 Sep;58(9):1037-1044. doi: 10.1177/0284185116685924. Epub 2017 Jan 13. PubMed PMID: 28084814.

Manapov F, Eze C, Niyazi M, Roengvoraphoj O, **Li M**, Hegemann NS, Hildebrandt G, Fietkau R, Belka C. Investigating a Correlation between Chemoradiotherapy Schedule Parameters and Overall Survival in a real-life LD SCLC Patient Cohort. *J Cancer.* 2016 Oct 17;7(14):2012-2017. eCollection 2016. PubMed PMID: 27877216.

Roengvoraphoj O, Eze C, Niyazi M, **Li M**, Hildebrandt G, Fietkau R, Belka C, Manapov F. Prognostic role of patient gender in limited-disease small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2017 Feb;193(2):150-155. doi: 10.1007/s00066-016-1073-x. Epub 2016 Nov 16. PubMed PMID: 27853828.

Kurz C, Kamp F, Park YK, Zöllner C, Rit S, Hansen D, Podesta M, Sharp GC, **Li M**, Reiner M, Hofmaier J, Nepl S, Thieke C, Nijhuis R, Ganswindt U, Belka C, Winey BA, Parodi K, Landry G. Investigating deformable image registration and scatter correction for CBCT-based dose calculation in adaptive IMPT. *Med Phys.* 2016 Oct;43(10):5635. PubMed PMID: 27782706.

Hegemann NS, Morcinek S, Buchner A, Karl A, Stief C, Knüchel R, Corradini S, **Li M**, Belka C, Ganswindt U. Risk of biochemical recurrence and timing of radiotherapy in pT3a N0 prostate cancer with positive surgical margin : A single center experience. *Strahlenther Onkol.* 2016 Jul;192(7):440-8. doi: 10.1007/s00066-016-0990-z. Epub 2016 Jun 6. PubMed PMID: 27272660.

Kinzel L, Ernst A, Orth M, Albrecht V, Hennel R, Brix N, Frey B, Gaipl US, Zuchtriegel G, Reichel CA, Blutke A, Schilling D, Multhoff G, **Li M**, Niyazi M, Friedl AA, Winssinger N, Belka C, Lauber K. A novel HSP90 inhibitor with reduced hepatotoxicity synergizes with radiotherapy to induce apoptosis, abrogate clonogenic survival, and improve tumor control in

models of colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016 Jul 12;7(28):43199-43219. doi: 10.18632/oncotarget.9774. PubMed PMID: 27259245.

Manapov F, Niyazi M, Gerum S, Roengvoraphoj O, Eze C, **Li M**, Hildebrandt G, Fietkau R, Klautke G, Belka C. Evaluation of the role of remission status in a heterogeneous limited disease small-cell lung cancer patient cohort treated with definitive chemoradiotherapy. *BMC Cancer*. 2016 Mar 14;16:216. doi: 10.1186/s12885-016-2245-x. PubMed PMID: 26975407.

Hegemann NS, Wenter V, Spath S, Kusumo N, **Li M**, Bartenstein P, Fendler WP, Stief C, Belka C, Ganswindt U. Distribution of prostate nodes: a PET/CT-derived anatomic atlas of prostate cancer patients before and after surgical treatment. *Radiat Oncol*. 2016 Mar 11;11:37. doi: 10.1186/s13014-016-0615-9. PubMed PMID: 26968955.

Andrä C, Rauch J, **Li M**, Ganswindt U, Belka C, Saleh-Ebrahimi L, Ballhausen H, Nachbichler SB, Roeder F. Excellent local control and survival after postoperative or definitive radiation therapy for sarcomas of the head and neck. *Radiat Oncol*. 2015 Jul 10;10:140. doi: 10.1186/s13014-015-0449-x. PubMed PMID: 26156022.

Ballhausen H, Ballhausen BD, Lachaine M, **Li M**, Parodi K, Belka C, Reiner M. Surface refraction of sound waves affects calibration of three-dimensional ultrasound. *Radiat Oncol*. 2015 May 27;10:119. doi: 10.1186/s13014-015-0424-6. PubMed PMID: 26014494.

Ballhausen H, Hieber S, **Li M**, Parodi K, Belka C, Reiner M. Linearity of patient positioning detection: a phantom study of skin markers, cone beam computed tomography, and 3D ultrasound. *Strahlenther Onkol*. 2015 May;191(5):442-7. doi: 10.1007/s00066-015-0811-9. Epub 2015 Jan 30. PubMed PMID: 25633164.

Corradini S, Niyazi M, Niemoeller OM, **Li M**, Roeder F, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Scheithauer HR, Harbeck N, Engel J, Belka C. Adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery - a comparative effectiveness research study. *Radiother Oncol*. 2015 Jan;114(1):28-34. doi: 10.1016/j.radonc.2014.08.027. Epub 2014 Sep 15. PubMed PMID: 25236715.

Ballhausen H, Hieber S, **Li M**, Belka C, Reiner M. Technical Note: Millimeter precision in ultrasound based patient positioning: experimental quantification of inherent technical limitations. *Med Phys*. 2014 Aug;41(8):081718. doi: 10.1118/1.4890079. PubMed PMID: 25086528.

Niemoeller OM, Niyazi M, Corradini S, Zehentmayr F, **Li M**, Lauber K, Belka C. MicroRNA expression profiles in human cancer cells after ionizing radiation. *Radiat Oncol*. 2011 Mar 31;6:29. doi: 10.1186/1748-717X-6-29. PubMed PMID: 21453501.

Abdollahi A, **Li M**, Ping G, Plathow C, Domhan S, Kiessling F, Lee LB, McMahon G, Gröne HJ, Lipson KE, Huber PE. Inhibition of platelet-derived growth factor signaling attenuates pulmonary fibrosis. *J Exp Med*. 2005 Mar 21;201(6):925-35. PubMed PMID: 15781583.

Plathow C, **Li M**, Gong P, Zieher H, Kiessling F, Peschke P, Kauczor HU, Abdollahi A, Huber PE. Computed tomography monitoring of radiation-induced lung fibrosis in mice. *Invest Radiol*. 2004 Oct;39(10):600-9. PubMed PMID: 15377939.

C Plathow, **M Li**, P Gong, Peter E Huber. Die Detektierbarkeit der strahleninduzierten Lungenfibrose mittels Dünnschicht-CT beim Mausmodell tritt vor ersten klinischen Symptomen auf. Jan 2004, *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Radiologie*.

C Plathow, **M Li**, P Gong, PE Huber. Monitoring der strahleninduzierten Lungenfibrose im Mausmodell mittels Dünnschicht-Computertomographie. Feb 2005, RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Radiologie.

### 6.3. Kasuistiken / Case Reports:

**Li M**, Andrä C, Niyazi M, Issels RD, Abdel-Rahman S, Oskan F, Manapov F. Concomitant trimodality therapy of re-irradiation, chemotherapy and regional hyperthermia for a pretreated inoperable sarcoma recurrence. *Tumori*. 2015 Mar-Apr;101(2):e54-6. PubMed PMID: 25838253.

### 6.4. Übersichtsartikel / Reviews:

N.-S. Hegemann, **Minglun Li**, Chukwuka Eze, Ute Ganswindt. Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Oct 2017. *Der Urologe*

Augsburger D, Nelson PJ, Kalinski T, Udelnow A, Knösel T, Hofstetter M, Qin JW, Wang Y, Gupta AS, Bonifatius S, **Li M**, Bruns CJ, Zhao Y. Current diagnostics and treatment of fibrosarcoma -perspectives for future therapeutic targets and strategies. *Oncotarget*. 2017 Aug 10;8(61):104638-104653. doi:10.18632/oncotarget. 20136. PubMed PMID: 29262667.

**Minglun Li**, Falk Roeder, Claus Belka Stellenwert der Strahlentherapie beim Ösophaguskarzinom. *Journal Onkologie* 2015.

Hegemann NS, Guckenberger M, Belka C, Ganswindt U, Manapov F, **Li M**. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. *Radiat Oncol*. 2014 Dec 6;9:275. doi: 10.1186/s13014-014-0275-6. PubMed PMID: 25480014.

Orth M, Lauber K, Niyazi M, Friedl AA, **Li M**, Maihöfer C, Schüttrumpf L, Ernst A, Niemöller OM, Belka C. Current concepts in clinical radiation oncology. *Radiat Environ Biophys*. 2014 Mar;53(1):1-29. doi: 10.1007/s00411-013-0497-2. Epub 2013 Oct 20. PubMed PMID: 24141602.

N.-S. Hegemann, **Minglun Li**, Ute Ganswindt, Claus Belka. Strahlentherapie des Prostatakarzinoms: Therapieentscheidung und -durchführung. Sep 2013. *Der Onkologe*

Olivier M Niemoeller, **Minglun Li**, Kirsten Lauber, Claus Belka. Molekular zielgerichtete Tumorthherapie durch Eingriffe in die zelluläre Signaltransduktion. Jun 2011. *Der Onkologe*.

**Li M**, Jendrossek V, Belka C. The role of PDGF in radiation oncology. *Radiat Oncol*. 2007 Jan 11;2:5. PubMed PMID: 17217530.

### 6.5. Sonstige Veröffentlichungen:

Manapov F, Niyazi M, **Li M**. Timing of thoracic irradiation in limited stage small-cell lung cancer: is it still a star on the rise? *Radiat Oncol J*. 2013 Sep;31(3):175-6. doi: 10.3857/roj.2013.31.3.175. Epub 2013 Sep 30. PubMed PMID: 24137564.

## 7. Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Professor Claus Belka für die Betreuung dieser Habilitation, seine großzügige Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit und auch für die damit verbundenen gewährten Freiheiten.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Christian Stief und Frau Professor Birgit Ertl-Wagner für die Übernahme des Fachmentorats und für die sehr gute Zusammenarbeit am Klinikum der Universität München.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Hendrik Ballhausen für seine hervorragende Zusammenarbeit und stete Unterstützung nicht nur von seinem fundierten physikalischen Wissen als auch von seiner Kompetenz der statistischen Methoden.

Mein großer Dank gilt auch an meinen Kollegen die mit mir in verschiedenen Projekten hervorragend zusammengearbeitet haben und mir bei verschiedenen Problemen geholfen und unterstützt haben. Stellvertretend für alle diese Kollegen möchte ich namentlich nennen: Herrn PD. Dr. Farkhad Manapov, Frau Dr. Nina Hegemann, Frau Prof. Dr. Ute Ganswindt, Herr Dr. Michael Reiner, Herrn Prof. Dr. Karim-Maximilian Niyazi, Herrn Peter Lang und Herrn Max Andy.

Meinen Eltern und Schwester danke ich für die psychische Unterstützung, die mich in der gesamten Karriere motiviert.

Zuletzt danke ich meiner Familie, allen voran meiner Frau Ni und beiden Kindern Kaibo und Kaiwen, bedanken, die mich immer verständnisvoll unterstützt und begleitet haben.

## **8. Faksimile der themenrelevanten Arbeiten**