

Aus der Klinik und Poliklinik
für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. C. Belka

**Prospektive Beobachtungsstudie zur Anwendung
eines optischen Oberflächenscanners
(Catalyst™-System) zur Patientenpositionierung in der
Strahlentherapie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Georg M. Carl

aus Weilheim i.OB

2021

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Claus Belka

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Walter Koch
Prof. Dr. med. Thomas Pfluger
Prof. Dr. med. Clemens Cyran

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. S. Corradini

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.01.2021

Abstract/Zusammenfassung

Die Positionierung des Patienten vor Beginn jeder Strahltherapiesitzung bildet die Grundlage für eine präzise Behandlung. Die Herausforderung täglich exakt reproduzierbare Bedingungen im Millimeter-Bereich zu schaffen, lässt sich jedoch nur mit extrem genauen Lagerungsverifikationssystemen sicherstellen.

Neben den etablierten Systemen auf Basis ionisierender Strahlung gibt es neue Ansätze, die ohne zusätzliche Dosisbelastung für den Patienten arbeiten. Das Ziel dieser Beobachtungsstudie war die Evaluation eines optischen Oberflächenscanners (Catalyst HD™ System der Firma C-Rad) im klinischen Alltag.

Zur Auswertung der Präzision des Systems wurden die vom Catalyst System ermittelten Positionskorrekturen mit den Abweichungen der Positionierung via Raumlaser in 3 Dimensionen verglichen. Als Surrogat für die korrekte Position diente in dieser Studie der durch das CBCT (Cone Beam Computertomography) generierte Verschiebewert. Es wurden insgesamt 1902 Fraktionen von 110 Patienten erfasst. Entlang der lateralen, longitudinalen und vertikalen Achse konnten insgesamt Abweichungen von $-0,15 \pm 4,21$ mm, $0,46 \pm 4,47$ mm und $-0,25 \pm 4,54$ mm ermittelt werden. Eine Subgruppenanalyse der verschiedenen Therapieregionen ergab die geringsten Lagerungsabweichungen in der Therapieregion des Kopfes. Größere Abweichungen wurden im Bereich des Thorax und des Abdomens gefunden. Ein statistischer Vergleich der Messergebnisse des Catalyst HD Systems und des Raumlasers mittels Äquivalenztsetzung ergab, dass die beiden Methoden weitgehend übereinstimmten. Eine Ausnahme bildete hierbei die Therapieregion Abdomen in vertikaler Richtung, wo das Catalyst-System eine höhere Präzision erreichte.

Die mögliche Ursache für die unterschiedliche Präzision des Systems je nach Therapieregion, liegt in erster Linie an der variablen Relation der Oberfläche zum Zielvolumen - vor allem bei Tumoren im thorakalen und abdominellen oder pelvinen Bereich. Außerdem kann die innere Organbewegung durch unterschiedliche Füllzustände von Hohlorganen oder die Auswirkung der Atmung entsprechende Abweichungen erklären.

Insgesamt zeigte das Catalyst System im klinischen Alltag sehr gute Ergebnisse in Therapiebereichen mit fester Tumor-Oberflächen-Relation. Der Oberflächenscanner kann die Präzision der Patientenpositionierung an Tagen ohne geplante Verifikationsaufnahmen steigern und gegebenenfalls eine Entscheidungshilfe für oder gegen den Einsatz zusätzlicher ionisierender Strahlung liefern.

Inhaltsverzeichnis

Abstract/Zusammenfassung.....	iii
Abbildungsverzeichnis.....	vi
Tabellenverzeichnis.....	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Moderne Entwicklungen in der Strahlentherapie.....	1
1.1.1 Bestrahlungsvolumina	3
1.1.2 Image-guidance.....	5
1.2 Bedeutung der Patientenpositionierung	6
1.2.1 Interfraktionelle Abweichungen.....	7
1.2.2 Intrafraktionelle Abweichungen.....	8
1.2.3 Bedeutung der Immobilisation	10
1.3 Verschiedene Verfahren zur Positionierung	11
1.3.1 Laserpositionierung	11
1.3.2 Image Guidance mit ionisierender Strahlung.....	13
1.3.2.1 CBCT	13
1.3.2.2 Portal Imaging	15
1.3.2.3 Planare Digitale Radiographie kV	16
1.3.3 Optische Scanner	18
1.3.3.1 Catalyst™	21
1.3.3.2 Sentinel™	22
1.4 Täglicher Einsatz ionisierender Bildgebung	24
2 Zielsetzung.....	26
3 Methoden	27
3.1 Patientenauswahl: Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
3.2 Ethische Grundlagen.....	28
3.3 Geräte und Software	28
3.3.1 Planungs-CT.....	29

3.3.2	CBCT.....	30
3.3.3	Catalyst HD™	31
3.4	Workflow in der täglichen Routine.....	35
3.5	Datenerhebung	40
3.6	Statistische Methodik	41
3.6.1	Daten Ein- und Ausschluss, Zensur.....	41
3.6.2	Deskriptive Statistik	42
3.6.3	Hypothesentestung.....	43
4	Ergebnisse	45
4.1	Deskriptive Statistik.....	47
4.2	Vergleich der Methoden mittels Äquivalenztestung.....	54
5	Diskussion.....	56
5.1	Diskussion der Methoden.....	56
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	59
5.3	Ausblick.....	64
	Literaturverzeichnis	66
	Publikation.....	75
	Anhang.....	76
	Danksagung	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Wichtige Zielvolumina in der Strahlentherapie	3
Abbildung 2 Raumlaserpositionierung über Markierungen auf einer Kopfmaske, bzw. auf der Haut	11
Abbildung 3 Linearbeschleuniger mit installiertem CBCT	13
Abbildung 4 Stereoskopische Funktionsweise der Photogrammetrie	19
Abbildung 5 Funktionsweise monoskopischer Systeme	19
Abbildung 6 Catalyst HD™ Scanner-Einheit und Auflichtprojektion zur Darstellung von Abweichungen	21
Abbildung 7 Sentinel™ Scanner-Einheit	22
Abbildung 8 Referenzbildgenerierung aus dem Planungs-CT	29
Abbildung 9 CBCT Aufnahme im Programm XVI, mit errechnetem Positionsfehler	30
Abbildung 10 Anordnung der Catalyst HD™ Scanner im Behandlungsraum ...	31
Abbildung 11 Lagerungsabweichung am Oberarm, dargestellt durch Auflichtprojektion	32
Abbildung 12 Erstellung eines neuen Referenzbildes durch Catalyst mithilfe der Software cPosition	33
Abbildung 13 Neue Catalyst Aufnahme über cPosition	35
Abbildung 14 Ablauf Catalyst und CBCT Messung in der Studie	37
Abbildung 15 Ablauf Anfertigung eines neuen Catalyst Referenzbildes in der Studie	39
Abbildung 16 Fehlerhafte Aufnahme rechts durch nicht korrigierte Rotation des Tisches	40
Abbildung 17 Fehlerhafte Catalyst Aufnahme durch Erfassung von Bewegungen rechts	41
Abbildung 18 Verteilung der Fraktionen	45
Abbildung 19 Verteilung der Verschiebewerte der Catalyst und CBCT Messungen	48
Abbildung 20 Verteilung der Verschiebewerte der theoretischen Catalyst Abweichung	51

Abbildung 21 Vergleich der Abweichungen der Laser- und Catalyst-Messungen,
von der durch CBCT ermittelten Nullposition, mit 95 % CI 53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Catalyst Kamerasettings.....	34
Tabelle 2 Catalyst und Laserabweichung über alle Therapieregionen hinweg.	47
Tabelle 3 Theoretische Catalyst Abweichung insgesamt.	49
Tabelle 4 Theoretische Catalyst- und Laser-Abweichung, sortiert nach Therapieregionen.	50
Tabelle 5 Ergebnisse der Äquivalenztestung.	54

Abkürzungsverzeichnis

- IGRT: Image Guided Radiotherapy
- SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy
- IMRT: Intensity Modulated Radiotherapy
- Gy: Gray (physikalische Einheit: [J/kg])
- OAR: Organs At Risk
- GTV: Gross Tumor Volume
- CTV: Clinical Tumor Volume
- PTV: Planning Target Volume
- GIT: Gastrointestinaltrakt
- OOS: Optische Oberflächenscanner
- CT: Computertomographie
- CBCT: Cone Beam Computertomographie
- DRR: Digitally Reconstructed Radiograph
- kV: Kilovolt (physikalische Einheit)
- MV: Megavolt (physikalische Einheit)
- EPID: Electronic Portal Imaging Device
- EPI: Electronic Portal Image
- CCD: Charge-Coupled Device
- DRR: Digital Rekonstruierte Radiographie
- OOS: Optischer Oberflächen-Scanner
- LED: Light Emitting Diode
- Hz: Hertz (physikalische Einheit: [1/s])
- CMOS: Complementary Metal-Oxide-Semiconductor
- ALARA: As Low As Reasonably Achievable
- MLC: Multi Leaf Collimator
- VMAT: Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy
- DIBH: Deep Inspiration Breath Hold
- ICP: Iterative Closest Point
- MW: Mittelwert
- SD: Standard Deviation / Standardabweichung
- KI: Konfidenzintervall
- TOST: Two One Sided Tests
- MVCT: Mega Voltage CT

1 Einleitung

1.1 Moderne Entwicklungen in der Strahlentherapie

Die moderne Strahlentherapie ist ein hoch technologisches Fach, welches sich laufend weiterentwickelt. In einer historisch betrachtet relativ kurzen Zeitspanne, wurden hochpräzise und elaborierte Therapie- und Bestrahlungsmethoden entwickelt und anwendbar gemacht.

Während bei der ersten dokumentierten therapeutischen Anwendung ionisierender Strahlung im Jahre 1897 beinahe der komplette Patient der Strahlenquelle ausgesetzt war, sind moderne stereotaktische Behandlungspläne heute äußerst komplex in der Planung und technisch ebenso anspruchsvoll in der Durchführung. [1] Das Hauptziel präziserer technologischer Methoden ist dabei immer dasselbe geblieben: Das exakte Platzieren der berechneten Dosis im festgelegten Tumolvolumen, unter gleichzeitig maximaler Schonung des nicht erkrankten, gesunden Gewebes. [2] Image Guided Radiotherapy (IGRT), Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) und Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) sind in diesem Zusammenhang aktuelle Beispiele für eine Vielzahl technisch unterschiedlicher Herangehensweisen. [2–4] Letztlich wurde es jedoch erst durch moderne und hochleistungsfähige Hard- und Software möglich, im Millimeter- oder sogar Submillimeterbereich reproduzierbare, hochkonformale Therapiepläne umzusetzen. [5, 6] Der Patient kann bei dieser Herangehensweise nicht nur von einer besseren Tumorkontrolle durch eine höhere applizierbare Dosis im Zielvolumen profitieren, sondern gleichzeitig auch von verringerten Nebenwirkungen. Dies ist durch den steilen Dosisabfall (sog. Dosisgradient) am Rande des Zielvolumens gewährleistet. [7–9] Um gesunde Gewebe noch weiter zu schonen, wird die Strahlentherapie häufig fraktioniert (d.h. in mehreren Therapiesitzungen aufgeteilt), da die meisten Tumore eine im Vergleich zum gesunden Gewebe, verminderte zelluläre Reparaturkapazität besitzen. [10] Durch die Fraktionierung der Behandlung und die gleichzeitige Anwendung steilerer Dosisgradienten ist es in der klinischen Routine umso wichtiger, täglich exakt reproduzierbare Therapiebedingungen zu schaffen, um die Qualität der Behandlung über mehrere Tage bis Wochen konstant zu halten. [7, 11] Entscheidend hierfür ist unter anderem die initiale Patientenpositionierung. Sie muss nicht nur äußerst präzise im Millimeterbereich erfolgen, sondern gleichzeitig auch praktikabel genug sein, um den immer größer werdenden Behandlungszahlen Rechnung zu tragen. Einen Ansatz bei dem vor allem die bildgestützte initiale Positionierung im Mittelpunkt steht, stellt die oben gennante IGRT

Einleitung

dar. Wie bereits dem Namen zu entnehmen ist, wird hierbei mittels zusätzlicher Bildgebung eine genaue Lokalisierung der Zielvolumina und damit eine gesteigerte Präzision und Sicherheit ermöglicht. Insbesondere die Cone Beam Computertomographie (CBCT), welche später noch genauer beschrieben wird, hat sich in vielen Gebieten durch eine gute räumliche Lokalisierung und Auflösung zum Goldstandard der Lagerungsverifikation entwickelt.

In dieser Arbeit soll nun ein relativ neuer technischer Ansatz zur Patientenpositionierung mittels eines optischen Oberflächenscanners vorgestellt und evaluiert werden.

1.1.1 Bestrahlungsvolumina

Für die Erfassung der Zielgebiete werden in der Strahlentherapie verschiedene Zielvolumina definiert. Hierfür werden bei der Bestrahlungsplanung entsprechende Sicherheitssäume berücksichtigt.

Die einzelnen gebräuchlichen Bestrahlungsvolumina werden wie folgt definiert:

- GTV (Gross Tumor Volume): Das Zielvolumen, das den Tumor in seiner makroskopischen Ausdehnung enthält.
- CTV (Clinical Target Volume): Enthält, neben dem GTV, den Bereich, in welchem eine mikroskopische Tumoraussaat wahrscheinlich und dabei z.B. die genaue Abgrenzung des Tumors vom gesunden Gewebe nicht exakt möglich ist.
- PTV (Planning Target Volume): Ein das CTV umgebendes Volumen, welches neben den anderen beiden Volumina einen Sicherheitssaum für
 - a) Patienten und Organbewegungen und
 - b) für Lagerungsabweichungen enthält.

Daneben existieren noch das Treated Volume, welches im Wesentlichen dem PTV entspricht, jedoch aufgrund des technischen Aufbaus des Bestrahlungsgerätes und der Art der Strahlungsapplikation in den Grenzen größer sein kann als das PTV. Das Irradiated Volume beinhaltet außerdem umgebendes Gewebe welches durch die Streustrahlung einem gewissen Anteil Niedrigdosis erhalten kann. [12, 13]



Abbildung 1 Wichtige Zielvolumina in der Strahlentherapie

Das GTV und CTV sind tumorabhängig und lassen sich bei der Planung nicht wesentlich beeinflussen, ohne den Behandlungserfolg potentiell zu gefährden. Das PTV hingegen, ist unter anderem von der Reproduktion der Set-up Bedingungen abhängig, und kann mit zunehmender Präzision bei Bildgebung, Lagerung und Dosisapplikation gegebenenfalls verringert werden. [2, 13]

1.1.2 Image-guidance

Wie bereits erwähnt, kann in der modernen Strahlentherapie, durch die Anwendung von täglicher Image-guidance (z.B. mittels on-board CBCT), eine Verkleinerung der Bestrahlungsvolumina, in erster Linie durch eine Verkleinerung der Sicherheitssäume erzielt werden. [4, 14] Dies setzt zum einen eine präzisere Abgrenzung und Lokalisierung des zu bestrahlenden Gebietes voraus, und zum anderen eine in der täglichen Praxis reproduzierbare Bestrahlungspositionierung des Patienten. [15] Eine besondere Bedeutung hat die IGRT, also die bildgestützte Radiotherapie, in der genauen räumlichen Lokalisierung des Zielvolumens. Durch die entsprechende Lagerungsverifikation mittels bildgebender Techniken, kann das Zielvolumen täglich anvisiert und ein „geographical miss“ theoretisch ausgeschlossen werden.

Die Effekte einer reduzierten Dosis im Tumorgewebe durch ein Verfehlen des Zielgebietes, sind in diversen Studien beschrieben und resultieren letztlich in einer unzureichenden Tumorkontrolle. Ohri et al. berichtet in einer Metaanalyse sogar von einem bis zu 75 % Anstieg der Mortalität und negativen Effekten auf sekundäre Endpunkte (lokale Tumorkontrolle, progressionsfreie Überlebenszeit) für den Fall von Abweichungen im Standardprotokoll. [13, 16–18] Ebenso können die vorbeschriebenen positiven Effekte für gesundes Gewebe sehr schnell ins Gegenteil umschlagen, wenn durch Unsicherheiten, ungewollt hohe Dosen im gesunden Gewebe appliziert werden. [7] Dies wird umso bedeutender, wenn besonders strahlensensible Organe, sogenannte Organs at Risk (OAR) in direkter Nachbarschaft zum Zielvolumen liegen. [12] Ein gutes Beispiel hierfür liefert eine Studie zu Langzeitnebenwirkungen am Herzen infolge einer Bestrahlung der Brust. Die Nebenwirkungen und Reaktionen am Herzgewebe, insbesondere die der ischämischen koronaren Herzkrankheit, werden hierbei in direkte Relation zu der applizierten Dosis gesetzt. [19]

Zufällige oder systematische Fehler bei der Positionierung und Bestrahlung wirken sich gravierender aus, wenn die Sicherheitssäume im Rahmen der Bestrahlungsplanung enger gesetzt werden. Selbst kleinste Abweichungen können dabei mit Effektveränderungen assoziiert werden. Durch die hohe Präzision und die geringen Toleranzwerte werden schon Abweichungen im Millimeterbereich bedeutend. [11, 15]

Die Gründe für derartige Abweichungen und Lagerungsunsicherheiten sind vielfältig und nicht immer einfach zu fassen. In Abschnitt 1.2.1 und 1.2.2 werden die beiden entscheidenden Formen näher beschrieben.

1.2 Bedeutung der Patientenpositionierung

Die vorangehend beschriebenen Innovationen der modernen Strahlentherapie konnten nur durch eine entsprechende Entwicklung in der Patientenpositionierung und Image-guidance entstehen. Dabei wurden laufend neue Techniken untersucht und evaluiert, um eine möglichst verlässliche und konstante Ausgangssituation für die Bestrahlung zu ermöglichen.

Eine reproduzierbare Positionierung bildet hierbei die Grundlage für die Umsetzung eines präzisen Behandlungsplans. [20, 21] Insbesondere darf hierbei die praktische Umsetzung keinesfalls unterschätzt werden, da eine Positionierung aus mehreren Schritten besteht. [13] Fehler und Abweichungen können somit an vielen Stellen entstehen und wirken sich durch ein verschobenes Isozentrum direkt auf die Bestrahlung aus. [12]

Je nachdem, in welchem anatomischen Gebiet das Zielvolumen liegt und welche Methode für die initiale Lagerung und ggf. für die anschließende Lagerungsverifikation gewählt wurde, sind Abweichungen des Zielvolumens in einer Größenordnung von wenigen Millimetern, bis hin zu einigen Zentimetern möglich. Diesen Abweichungen wird in der Regel entweder über entsprechende Sicherheitssäume oder über verbesserte Re-Positionierungssysteme (Image-guidance) Rechnung getragen. [6] Um das volle Potential ausschöpfen zu können muss dieses, abgesehen von der benötigten Präzision, zuverlässig und im Alltag praktikabel sein, was Aufwand, Patientenbelastung, sowie Zeit- und Kosteneffektivität betrifft. [7, 22]

1.2.1 Interfraktionelle Abweichungen

Ein entscheidender Punkt für eine qualitativ hochwertige Therapie ist die Reproduzierbarkeit möglichst identischer Bedingungen, für jede einzelne Behandlungssitzung einer Bestrahlungsserie. [11] Die interfraktionelle Abweichung beschreibt in diesem Zusammenhang Abweichungen in der Patientenpositionierung zwischen den einzelnen Fraktionen. [6] Diese kommen sowohl durch die zu Beginn jeder Sitzung notwendige Neulagerung des Patienten zustande, als auch durch die täglich variierende individuelle Anatomie. Diese beiden Variablen können schließlich noch weiter untergliedert werden: in systematische und zufällige Fehler. [23]

Die große Herausforderung besteht darin, den Patienten Tag für Tag in allen Freiheitsgraden exakt gleich auf dem Bestrahlungstisch zu positionieren. In der klinischen Routine bedient man sich deshalb verschiedener Lagerungshilfen und Lagerungskontrollverfahren.

Ebenso stellt eine mögliche Veränderung der Körpermasse und die dadurch veränderte Anatomie, im Laufe einer Therapieserie, einen weiteren wichtigen Einfluss-Faktor dar. [7, 24] Dieses Phänomen entsteht beispielsweise durch Tumorschrumpfung oder Gewichtsabnahme. [6] Außerdem kann auch der Flüssigkeitsstatus des Patienten, oder eine generelle muskuläre Anspannung, die Patientenpositionierung und Lage von inneren Organen signifikant beeinflussen. [2, 13] Auch die physiologische Organverlagerung in Abhängigkeit der Verdauung, oder dem Füllungszustand von Hohlorganen führt dazu, dass bei hochkonformalen Therapieplänen eine tägliche IGRT erforderlich ist. Ein Beispiel für eine derartige Abweichung findet sich in einer Studie zur Uterusverlagerung durch Blasenfüllung, in der je nach Füllungszustand der Harnblase, eine Lageänderung des Uterus von bis zu 7 mm festgestellt werden konnte. [25] Weitere Beispiele kommen aus Studien zur Verlagerung der Prostata durch Füllung des Rektums, in welcher durchschnittliche Abweichungen von 5 mm, mitunter aber auch von bis zu 20 mm nachgewiesen werden konnten. [12, 26]

Diese beispielhaft genannten Vorgänge sind komplex und können die Bestrahlungsplanung und bildgeführte Bestrahlungsapplikation beeinflussen. Derartige Veränderungen der äußeren Körperoberfläche können sich auf die Dosis im Bereich der Zielvolumina auswirken und müssen daher rechtzeitig erkannt werden, um den Therapieplan gegebenenfalls entsprechend neu zu berechnen oder anzupassen. [2, 27–29]

1.2.2 Intrafraktionelle Abweichungen

Zusätzlich zu den interfraktionellen Abweichungen rückten auch die intrafraktionellen Abweichungen in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus der Aufmerksamkeit. Dies liegt zum Großteil jedoch auch an den technischen Entwicklungen, welche inzwischen eine kontinuierliche intrafraktionelle Patientenüberwachung ermöglichen. [2]

Bei den intrafraktionellen Bewegungen handelt es sich in erster Linie um Positionsänderungen im Verlauf einer einzelnen Therapiesitzung. Gründe hierfür sind Patientenbewegungen durch normale motorische, zum Teil unbewusste Aktivitäten, oder durch Schmerzen, oder unbequeme bzw. unnatürliche Körperhaltungen. [6, 12] Ebenso beschrieben sind muskuläre Anspannungen und eine verkrampfte Haltung, verursacht durch anfängliche Nervosität, sowie Schlucken, Husten, Niesen, oder Kratzen. Dies sind zum Teil natürliche, unbewusste Bewegungen, die zwar nicht zwangsläufig, aber immerhin potenziell lageverändernd sein können. [13] Auch die Atmung und die daraus resultierenden inneren Organverschiebungen im Thorax und Abdomen spielen eine große Rolle. [7] So kann sich z. B. die Leber durch Verlagerung des Zwerchfells, im Rahmen einer tiefen Inspiration, um mehrere Zentimeter nach kaudal verschieben. Dies wird insbesondere dann problematisch, wenn einzelne Leberherde hochkonformal behandelt werden sollen. Um diesen atmungsabhängigen Unsicherheiten Rechnung zu tragen, werden heute verschiedene Techniken angewandt. Dabei gehört die mechanische Bauchpresse zur Minimierung der Atemtiefe, sowie die Nutzung von atem-getriggerten 4D-CT Datensätzen zur gängigen Bestrahlungsplanung. Hierbei werden die Bewegungen der Zielvolumina innerhalb der einzelnen Atemphasen nachverfolgt und die Dosisapplikation im Rahmen eines ITV Konzeptes umgesetzt. ITV steht für „Internal Target Volume“ und beschreibt ein Planungsvolumen, welches neben dem CTV auch die entsprechende Bewegung des Tumors berücksichtigt. [2, 6]

Bei der Applikation von hochkonformalen Bestrahlungsplänen in der Nähe von empfindlichen OAR's ist eine intrafraktionelle Überwachung des Patienten deshalb von zentraler Bedeutung. Es gibt bei diversen optischen Lagerungssystemen bereits die Möglichkeit eines automatisierten „Beam Hold“ (Unterbrechung des Therapiestrahls), bei Detektion von relevanten Abweichungen. Dies stellt einen weiteren Sicherheitsaspekt gegenüber Konzepten mit einzeitiger Lagerungsverifikation dar.

All diese Faktoren finden insbesondere in den letzten Jahren immer mehr Beachtung, da es erst durch relativ junge technische Entwicklungen möglich geworden ist, den Patienten auch während der Therapie fortlaufend zu überwa-

Einleitung

chen. Verschiedenste technische Ansätze und Lösungen wurden in diesem Zusammenhang beforscht und weiterentwickelt. Die OOS (Optische Oberflächen-scanner) rückten unter anderem aufgrund ihrer simplen Anwendung und der nicht-invasiven Technik immer mehr in den Fokus. [2]

1.2.3 Bedeutung der Immobilisation

Prinzipiell gilt es, die korrekte und reproduzierbare Positionierung des Patienten, über die Dauer einer Fraktion sicherzustellen. [13] Zeidan et al. beschrieben in Ihrer Studie trotz regelhafter Anwendung von Lagerungsverifikationen, Abweichungen von bis zu 5 mm bei 11 % aller Kopf-Hals-Bestrahlungen, wenn die Lagerung und Immobilisation nicht absolut zuverlässig durchgeführt wurde. [30]

Gerade die unter 1.2.2 beschriebenen Abweichungen können zum Teil relativ wirksam mit entsprechenden Hilfsmitteln minimiert werden. Hierfür werden verschiedene Lagerungshilfen und Immobilisierungsmechanismen verwendet, um eine reproduzierbare Lagerung der Patienten zu ermöglichen. Neben einfachen Keilkissen, sowie Rollen und Ringen, gibt es eine Reihe von speziellen Körperlagerungshilfen (z.b. WingSTEP, BreastSTEP, KneeSTEP, ITV, Innsbruck, Österreich) bis hin zu individuell angeformten thermoplastischen Gesichtsmasken oder Vakuumkissen.

1.3 Verschiedene Verfahren zur Positionierung

Neben den nachfolgend genannten und beschriebenen Systemen zur Lage-
rungskontrolle gibt es eine Vielzahl weiterer technischer Ansätze, sowie eine
große Varianz der einzelnen Techniken durch unterschiedliche Hersteller.

Daher soll der folgende Abschnitt nur eine Übersicht und Orientierung, für die
im Zusammenhang mit dieser Studie relevanten Geräte und deren jeweiligen
Eigenschaften bieten.

1.3.1 Laserpositionierung

Eine der gängigsten und weit verbreitetsten Methoden der Patientenpositionie-
rung in der täglichen Routine ist die Positionierung über Hautmarkierungen und
Raumlaser. Zu den Vorteilen dieser Technik zählen die technisch relativ einfa-
che und kostengünstige Umsetzung, sowie die einfache und schnelle Anwen-
dung im täglichen Ablauf. [13, 31]

Bei der Lagerung mithilfe von Lasern werden auf der Patientenoberfläche, im
Rahmen der Behandlungsplanung im Planungs-CT, wasserfeste Hautmarkie-
rungen angebracht. Die Positionierung am Bestrahlungsgerät erfolgt im weite-
ren Verlauf, indem die Markierungen auf der Oberfläche deckungsgleich mit der
Projektion der Raumlaser ausgerichtet werden. Dabei kommen in der Regel 3
Raumlaser, entsprechend der 3 Raumebenen, zum Einsatz. Die Kongruenz
zwischen Laser- und Hautmarkierung wird zum einen durch Verschieben des
Behandlungstisches und zum anderen durch direkte Lagerung des Patienten
erreicht. Das Zentrum der Überschneidung der fixen Laserprojektion im Raum
stellt dabei das Isozentrum des Linearbeschleunigers dar. [7, 32]

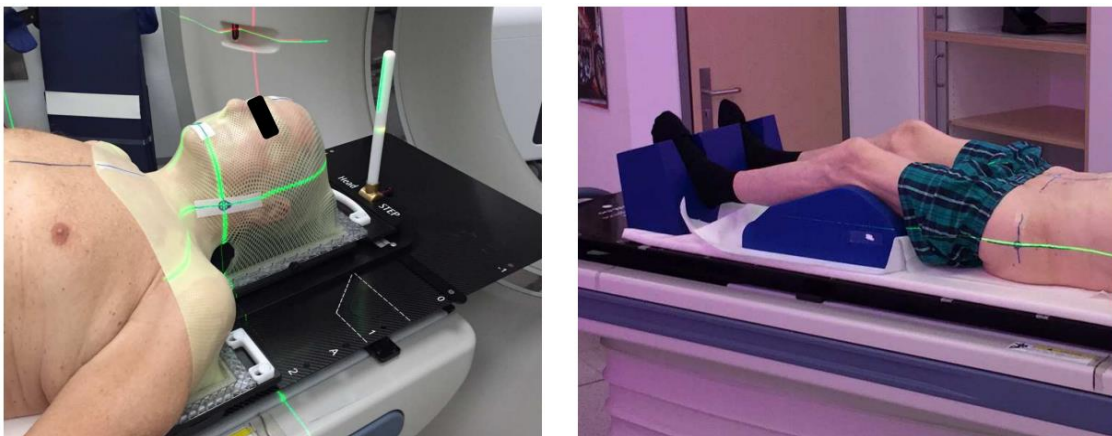


Abbildung 2 Raumlaserpositionierung über Markierungen auf einer Kopfmaske, bzw. auf der Haut

Wie bei allen Systemen zur Patientenpositionierung sind jedoch auch diesem Verfahren systemimmanente Nachteile innewohnend. Wird die Lagerung und die kontinuierliche Kontrolle mittels Raumlaser und nicht über einen Oberflächenscanner realisiert, so muss der Benutzer alle Einstellungen manuell vornehmen. Außerdem erschwert, bzw. verhindert dies, eine kontinuierliche Positionskontrolle während der Dosisapplikation. Weiterhin ist die Lagerung und damit auch der Match zwischen Laser und Hautmarkierung nur mit dem bloßen Auge möglich. Dies bedeutet, dass die Präzision nicht unerheblich von der Genauigkeit und Sehschärfe des Anwenders abhängt. [31] Eine Studie von Thornton et al. aus dem Jahre 1995 beschreibt durchschnittliche Abweichungen von 3,8 mm, bei simulierten wiederholten Lagerungen mittels Raumlasern. [33] Dabei spielt jedoch auch die Liniendicke, sowohl des projizierten Laserstrahls als auch der verwendeten Markierung eine direkte Rolle bei der technischen Begrenzung der Methode. [13, 34]

Auch Rotationen und Fehllagerungen sind aufgrund der wenigen Markierungen mit bloßem Auge oft nur schwer abzuschätzen. [35, 36] In einer Studie von Li et al., aus dem Jahre 2012, wurden bei Brustbestrahlungen regelmäßige Abweichungen von bis zu 1 cm, aufgrund der komplexen Anatomie und der unter 1.2.1 angeführten möglichen interfraktionellen Veränderungen beschrieben. [37] Eine fehlende Übereinstimmung der Patientenoberfläche zu dem in der Tiefe liegenden Zielvolumen kann außerdem zu nicht zuverlässig erkennbaren Lagerungsabweichungen führen. [13, 38] Dies ist allerdings ein Problem, mit dem auch die meisten optischen Systeme zu kämpfen haben. Daher werden Lagerungen mittels Raumlaser und Hautmarkierung, bei hoch-konformalen Therapieplänen, in der Regel gemeinsam mit anderen bildgebenden Systemen (z.B. CBCT) eingesetzt. Hier dienen sie oft nur zur manuellen Vorlagerung der Patientenposition, welche dann, nach weiterer IGRT-Bildgebung, feinjustiert wird. [31]

Um einen tatsächlichen Vorteil zu erhalten, müssen sich diese Systeme natürlich möglichst sinnvoll ergänzen. So hat eine Studie von Beltran et al. aus 2008 gezeigt, dass im Rahmen der Bestrahlung der Prostata, die Positionierung des Patienten über Raumlaser, dem alleinigen Knochen-Match mittels EPID (Electronic Portal Imaging Device), hinsichtlich der Lagerungspräzision nicht zwingend unterlegen sein muss. Beide Methoden wurden hierzu in der Arbeit mit implantierten Gold-Markern als Verifikation verglichen. [32]

1.3.2 Image Guidance mit ionisierender Strahlung

Bildgebende IGRT Systeme mit ionisierender Strahlung haben sich aufgrund der Möglichkeit die innere Anatomie direkt abzubilden und daraus die bestmögliche Lagerungskorrektur abzuleiten, weitestgehend durchgesetzt. [39] Dabei wird in der Regel vor der jeweiligen Fraktion der Bestrahlungsserie die korrekte Positionierung mittels verschiedener technischer Ansätze verifiziert. Im Folgenden sind beispielhaft einige Methoden aufgeführt, welche zum Teil auch in dieser Studie Anwendung fanden und daher als relevant betrachtet werden.

1.3.2.1 CBCT

Innerhalb der IGRT haben sich Cone Beam Computertomographien (CBCT), in relativ kurzer Zeit, in vielen Bereichen zum Goldstandard für exakte Patientenpositionierung entwickelt. [40–42]

In der Regel ist bei den „on board“ CBCT-Varianten eine zusätzliche kV-Röhre und ein gegenüberliegender Halbleiterdetektor (meist in Flachbauweise) direkt am Linearbeschleuniger installiert. Die zentrale Achse des Bildgebungsstrahls läuft dabei entweder senkrecht, oder auch parallel zum therapeutischen Strahl, hat in jedem Fall aber denselben Rotationswinkel um das Isozentrum. [20, 43]

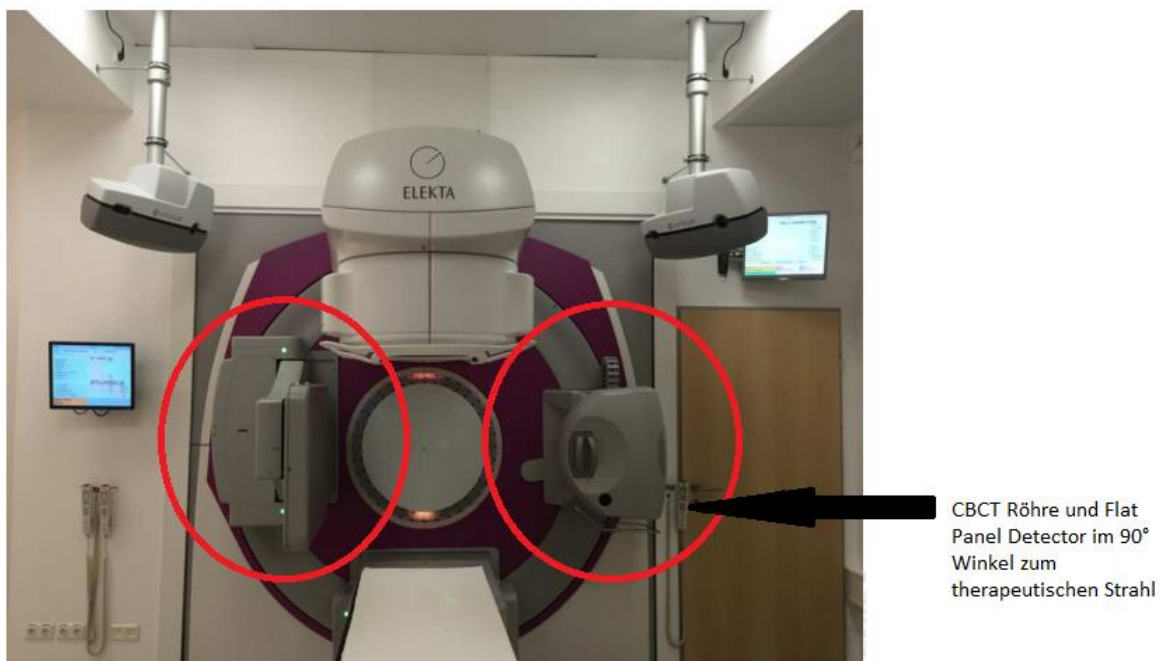


Abbildung 3 Linearbeschleuniger mit installiertem CBCT

Um ein CBCT für die Lagerungskontrolle zu generieren, muss das System um den Patienten rotieren, während über den kV Strahl viele einzelne planare Bilder aufgezeichnet werden. Dieser Vorgang dauert, je nach Volumen, in der Regel zwischen 40 Sekunden und 4 Minuten. [7, 14, 42, 44] In unserem Setting und mit dem Elekta System erreichten wir Werte von maximal 2 Minuten, in Abhängigkeit vom jeweiligen Protokoll.

Im Anschluss daran wird aus den Einzelaufnahmen eine dreidimensionale CT-Sequenz errechnet. Wird diesem noch eine Zeitkomponente beigefügt, so spricht man von einer 4D Aufnahme, auf welcher dann zusätzliche Bewegungen, wie z.B. die Atemmuster des Patienten registriert sind. [7] Durch Software-Algorithmen wird dieses aktuelle CBCT entweder automatisiert oder auch manuell dem Planungs-CT zugeordnet und mit dem Zielvolumen aus der Bestrahlungsplanung gematcht. Die ermittelte Abweichung kann dann über eine Verschiebung der Tischposition ausgeglichen werden. Auf diese Weise stellt man eine zur Therapieplanung möglichst identische Situation her.

Der höhere Kontrast im Weichgewebe beim kV CBCT, im Gegensatz zum MV CBCT, erlaubt eine exaktere Positionierung vor allem für Organe, bei denen ein Knochen-Match alleine nicht ausreichend ist (z.B. bei der Prostata).

Zu den Nachteilen des Systems zählen neben der Scandauer und den damit verbundenen möglichen Patientenbewegungen, die fehlende Möglichkeit der intrafraktionellen Überwachung und Korrektur, sowie die zusätzliche Strahlenbelastung im Vergleich zu eindimensionaler ionisierender Bildgebung und optischen Systemen. [43, 45, 46]

Einige Autoren gehen im Kontext des gesamten Therapieregimes von unwesentlichen Mehrbelastungen aus, andere wiederum sprechen in Extremfällen sogar von einer zusätzlichen Strahlenbelastung in Höhe von 1-2 % der therapeutisch verabreichten Dosis, mit entsprechender Erhöhung des Risikos für sekundäre Malignome bei kV Bildgebung. [14, 41, 47, 48]

Letzten Endes muss ein Konsens zwischen dem zusätzlichen Benefit durch exaktere Lagerung und der damit zusammenhängenden zusätzlichen Dosisapplikation durch IGRT Bildgebung gefunden werden.

1.3.2.2 *Portal Imaging*

Eine weitere wichtige Verifikationstechnik ist das sogenannte Portal Imaging. Das Prinzip funktioniert analog einer Röntgenaufnahme. Dabei wird der therapeutische Strahl selbst zur Bildgebung verwendet. Ein kleinster Anteil therapeutischer MV Strahlung wird dazu verwendet, um mithilfe eines gegenüberliegend angebrachten Detektors ein Verifikationsbild zu erstellen. Die auf diese Weise erzeugten Aufnahmen werden dann mit den aus den Planungsaufnahmen erzeugten Digitally Reconstructed Radiographs (DRR's) verglichen, um mithilfe der Positionskorrektur eine möglichst große Kongruenz zu erreichen. [7, 40, 41] Früher wurden die Verifikationsaufnahmen dazu auf Röntgenfilmen belichtet. Heutzutage kommen vor allem modernere elektronische Verfahren, sog. Electronic Portal Imaging Devices (EPID) zum Einsatz, bei welchen in der Regel eine CCD Kamera (Charge-Coupled Device) in Verbindung mit einer Flüssigkristallkammer (Liquid Ion Chamber) und einem Halbleiter Flachdetektor (Amorphous Silicon Flat Panel Detector) kombiniert werden. [39] Durch den Einsatz von EPIDs verbessert sich nicht nur die Bildqualität und der Kontrast gegenüber den Filmaufnahmen, sondern es können sowohl Online- wie auch Offline-Korrekturen durchgeführt werden. [49]

Die Online-Korrektur wird vor einer Therapiesitzung durchgeführt und adressiert damit sowohl systematische, als auch zufällige Fehler, also auch die einzelne zufällige Abweichung jedes Tages. Die Offline-Korrektur korrigiert dagegen den systematischen Fehler, indem die Korrekturen vorangegangener Sitzungen, als Anhaltspunkt für die Korrektur eines möglichen systematischen Fehlers der nachfolgenden Sitzungen, verwendet werden. Im Zuge der Offline-Korrektur wird also für die jeweils kommenden Sitzungen korrigiert, bei der Online-Variante wird auch die aktuelle Sitzung mit einbezogen. [39]

Dieses Verfahren bringt diverse Vor- und Nachteile mit sich. Da der MV-Therapiestahl zur Bildgenerierung genutzt wird, ist die Technik bei aktuellen Systemen in der Regel bereits Teil der vorhandenen Hardware und die Präzision ist für Knochenmatching, bzw. für implantierbare Marker relativ hoch. [50, 51] Zu den Nachteilen zählt der geringe Kontrast im Weichgewebe, der eine sichere Positionskontrolle erschwert, ebenso wie die im Vergleich zu anderen Verfahren deutlich erhöhte Strahlenbelastung im Falle einer Online Korrektur, wenn mehrere Verifikationsaufnahmen notwendig sind. [24, 45, 52] Ding et al. berichten hier von 2-10-fach erhöhten Werten im Vergleich zu einem konventionellen kV CBCT. [53] Das auf den Therapiestahl beschränkte Sichtfeld, sowie die aufgrund der 2-dimensionalen Summationsaufnahmen fehlende 3-

dimensionale Orientierung in komplexen anatomischen Regionen können sich hierbei ebenfalls nachteilig auswirken. [50]

Die Gesamtheit dieser Eigenschaften erlaubt daher eine sehr zuverlässige Positionierung von Zielgebieten in relativ fixer anatomischer Nähe zum Knochen, verhindert aber gleichzeitig einen sicheren alleinigen Einsatz im reinen Weichgewebe ohne knöcherne Leitstrukturen. Dies wird zum Teil durch den Einsatz von implantierten Goldmarkern (z.B. in der Prostata) umgangen, da diese auf den Verifikationsaufnahmen gut sichtbar sind. Durch dieses invasive Vorgehen lässt sich die Präzision signifikant erhöhen. [7, 32]

1.3.2.3 Planare Digitale Radiographie kV

Bei der planaren digitalen Radiographie werden kV Röntgenaufnahmen verwendet, um die Positionierung durch den Vergleich mit digital rekonstruierten Radiographien (DRR's) aus dem Bestrahlungsplan zu ermöglichen. Die Spannung (Kilo-Volt gegenüber Mega-Volt), mit der die Aufnahme angefertigt wird, ist auch gleichzeitig der entscheidende technische Unterschied zu den MV-Verifikationsaufnahmen mit dem Therapiestrahle, da sich die beiden Verfahren ansonsten relativ ähnlich sind. [52]

Über eine am Linearbeschleuniger angebrachte zusätzliche Röntgenröhre und einen gegenüberliegenden Detektor werden eine oder mehrere Röntgenaufnahmen angefertigt. Die Aufnahme mehrerer Bilder erlaubt dabei eine bessere räumliche Orientierung, bietet aber dennoch keine echte dreidimensionale Information. Je nach System verläuft der Strahlengang dabei entweder parallel oder orthogonal zur Achse des Therapiestrahlens. [14] Bei neueren Geräten lassen sich mit dem System sowohl Einzelaufnahmen, als auch ein CBCT anfertigen. [24] Das Matching der Aufnahme erfolgt digital über den Abgleich mit DRR, mittels entsprechender Software. Im Anschluss kann der Tisch entsprechend der gemessenen Abweichungen automatisch verschoben werden.

Vorteile dieses Ansatzes sind zum einen die im Vergleich zum CBCT verkürzte Aufnahmezeit und geringere Dosisbelastung, zum anderen der höhere Kontrast im Vergleich zu MV-Aufnahmen. [7, 39] Ein Nachteil dabei ist der im Vergleich zum CBCT immer noch geringe Weichteilkontrast, der die Methode in der Regel auf einen Knochen-Match beschränkt. Um diesen Nachteil auszugleichen werden auch hier manchmal, wie oben bereits beschrieben, Marker im oder um das Tumorgewebe implantiert. In einer Studie von Greer et al. wird beim Einsatz von Goldmarkern, im Rahmen einer Prostatabestrahlung, eine Reduktion des Setup-Fehlers um 77 % gegenüber der alleinigen Positionierung mit Lasermarkierungen und immerhin um 38 % gegenüber dem reinen Knochen-Match be-

richtet. [54] Eine weitere Studie von McNair et al. kommt zu ähnlichen Ergebnissen. [55] Die hiermit erzielbare Präzision in Regionen, in denen es möglich ist mit implantierbaren Markern zu arbeiten, kann daher in bestimmten Konstellationen eine CBCT Verifikation ersetzen. Die genaue Beurteilung der angrenzenden Risikoorgane (z.B. Füllstand Harnblase/Rektum) ist jedoch in der Regel nicht möglich. [14] Inzwischen ist es mittels bestimmter Techniken ebenso möglich, den Patienten, bzw. das behandelte Gebiet intrafraktionell zu überwachen. Hierzu gibt es bereits Arbeiten die sich mit der on-line EPID Überwachung, im Rahmen einer DIBH Behandlung der Mamma, bzw. der Lunge beschäftigen. [56, 57]

1.3.3 Optische Scanner

Neben den vorangehend beschriebenen Methoden zur Patientenpositionierung und Lagerungsverifikation sind seit relativ kurzer Zeit auch mehrere optische Systeme auf dem Markt. Dabei gibt es, neben den zertifizierten und kommerziell vertriebenen Systemen, welche im Folgenden noch genauer vorgestellt werden, auch einige Studien zu klinikinternen Eigenentwicklungen. [31, 37] Diese optischen Oberflächenscanner (OOS) arbeiten alle nach bestimmten Prinzipien der Optik zur Triangulation von Messpunkten.

Bei der Photogrammetrie werden dazu, aus zwei oder mehreren zweidimensionalen Bildern, dreidimensionale Koordinaten im Raum errechnet. Hierfür wird mithilfe eines Programmes die Position des Patienten, bzw. der interessierenden Oberfläche, über Triangulation mithilfe der sogenannten Kollinearitätsgleichungen rekonstruiert. [2] Im Prinzip ähnelt die Funktionsweise dabei der stereoskopischen Wahrnehmung des menschlichen Auges, bei der das entsprechende Abbild des interessierenden Objekts auf zwei leicht versetzte Netzhäute projiziert wird. Das menschliche Gehirn lernt ganz natürlich, die räumlichen Informationen aus den Unterschieden der Bildinformationen zu generieren. Bei der technischen Variante müssen dagegen bestimmte Informationen zu den Aufnahmen gegeben sein, um eine dreidimensionale Erfassung zu ermöglichen. Die benötigten Informationen umfassen dabei beispielsweise den Abstand und den Winkel der Kameras zueinander und zum interessierenden Objekt, die Kamerabrennpunkte, die Eigenschaften der Linsen und Sensoren.

Abbildung 4 stellt das entsprechende Verfahren grafisch dar. Bestimmte Objektinformationen werden auf unterschiedlichen Stellen der jeweiligen Sensoren abgebildet. Durch die Identifikation eines bestimmten auf mehreren Aufnahmen vorhandenen Bildpunktes kann über mathematische Formeln dessen Position im Raum bestimmt werden.

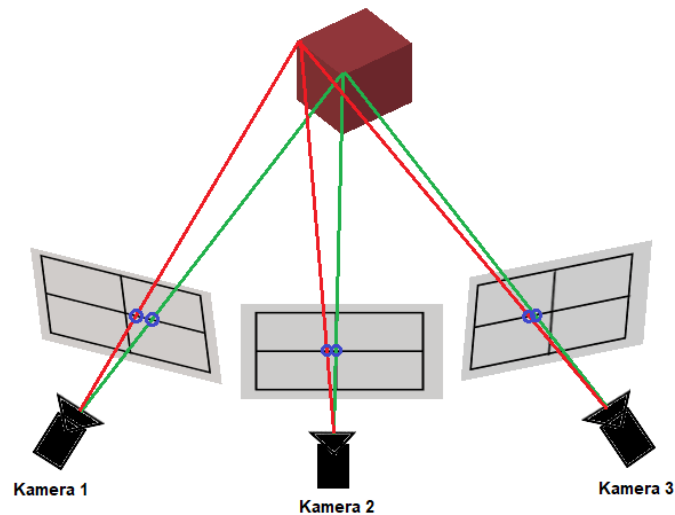


Abbildung 4 Stereoskopische Funktionsweise der Photogrammetrie

Bei monoskopischen Systemen werden zusätzliche Informationen wie zum Beispiel ein Lasergitter, oder bestimmte Lichtmuster, in das Bild projiziert. Dabei wird die Veränderung des bekannten Musters durch die interessierende Oberfläche genutzt, um auf die dreidimensionale Beschaffenheit der Oberfläche zurückzuschließen. (Abbildung 5)

Stereoskopische Systeme greifen in der Regel auf bereits im Bild vorhandene Informationen zurück. Allerdings arbeiten auch diese Systeme oft mit bestimmten Lichtprojektionen, um die Erfassung durch die Kamerasensoren zu verbessern. Dabei spielen jedoch die für die monoskopischen Systeme notwendigen Muster nicht die entsprechende Rolle. [2, 58]

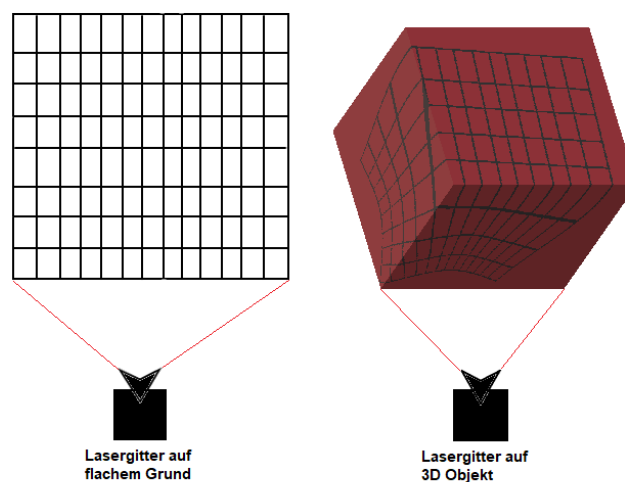


Abbildung 5 Funktionsweise monoskopischer Systeme

Viele der Systeme bieten weiterhin eine automatisierte Gating-Funktion, welche den Therapiestahl automatisch unterbricht, wenn der Patient durch Bewegung die vorher eingestellten Toleranzgrenzen verlässt. Bei manchen Systemen wird die Bestrahlung analog dazu automatisch fortgesetzt, sobald der Patient wieder in die korrekte Lage zurückkehrt. Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie ohne ionisierende Strahlung auskommen, was sie gerade für den täglichen Einsatz sehr interessant macht. [46] Einige dieser Systeme konnten sich dabei auch schon in diversen Studien als sinnvolle Ergänzung zur täglichen Positionskontrolle erweisen. [21, 35, 59, 60] Die im Folgenden vorgestellten Systeme stellen nur einen Ausschnitt der verschiedenen verfügbaren Techniken dar. Dieser kurze Überblick soll die Orientierung vereinfachen und eine Grundlage für den späteren Vergleich mit dem in dieser Studie untersuchten Catalyst HD™ System bieten.

1.3.3.1 Catalyst™

Das Catalyst System wird an dieser Stelle nur sehr kurz dargestellt, da eine ausführlichere Beschreibung im Abschnitt 3.3.3 folgt.

Bei Catalyst™, bzw. der Weiterentwicklung Catalyst HD™ handelt es sich um einen optischen Oberflächenscanner der Firma C-Rad (Schweden), welcher auf Basis der vorangehend beschriebenen Photogrammetrie arbeitet.



Abbildung 6 Catalyst HD™ Scanner-Einheit und Aufsichtprojektion zur Darstellung von Abweichungen

Das System besteht aus drei an der Decke montierten Scanner-Einheiten, welche neben den Sensoren zur Patientenerfassung auch einen LED-Projektor zur Unterstützung der Positionskorrektur enthalten. Mittels Aufsichtprojektion werden dem Benutzer damit die Abweichungen angezeigt, um eine leichtere und schnellere Korrektur zu ermöglichen (Siehe Abbildung 6: rechtes Bild). Das System bietet eine reproduzierbare maximale Auflösung von 0,2 mm bei einer Scanfeldgröße von 800 mm x 1300 mm x 700 mm und einer Bildfrequenz von 200 Hz. Im Vergleich zum Vorgänger Catalyst™ wurde damit die Bildfrequenz um 120 Hz erhöht, sowie die Präzision der Bewegungserfassung und der Positionsbestimmung von 1 mm auf 0,5 mm reduziert. (Herstellerangaben) [61, 62] Das Catalyst HD™-System erlaubt es, die Patientenbewegungen intrafraktionell zu überwachen und die Bestrahlung atemgesteuert durchzuführen. Dieses sogenannte Respiratory Gating wirkt sich wiederum positiv auf die unter 1.2.2 beschriebene Problematik aus. [63, 64]

1.3.3.2 Sentinel™

Beim Sentinel™ System handelt es sich um einen monoskopischen, laserbasierten Oberflächenscanner der Firma C-Rad (Schweden). Er besteht aus einer einzelnen, an der Decke montierten Einheit, welche über die Erfassung eines auf die Patientenoberfläche projizierten Lasermusters die Patientenlage im Raum und dessen Bewegungen ermitteln kann. [35]



Abbildung 7 Sentinel™ Scanner-Einheit

Das Lasermuster mit bekannter Geometrie wird dabei von einer integrierten CMOS (Complementary Metal-Oxide-Semiconductor) Kamera aufgenommen. Das zugehörige Programm errechnet dann über monokulare optische Triangulation die Form des aufgenommenen Objektes. Dies geschieht über die unter 1.3.3 beschriebene Deformation der Laserprojektion, welche über einen rigiden Algorithmus mit einem entsprechenden Referenzbild verglichen wird. [2] (Siehe auch Abbildung 5, bzw. Punkt 3.3.3) Live Tracking der Patientenbewegung und visuell unterstütztes Respiratory Gating für eine atemkontrollierte Bestrahlung sind zwei weitere verfügbare Anwendungsoptionen des Systems. [46, 65] Das verwendete Laserlicht mit einer Wellenlänge zwischen 635 und 690 nm kann dabei, ähnlich dem Catalyst System, einen Bereich von 800 mm x 1300 mm x 700 mm erfassen. Der Hersteller gibt dabei eine reproduzierbare Auflösung von 0,2 mm an. Die Frequenz der Erfassung beträgt 15 Hz. [66]

Die Vorteile des Systems liegen in der schnellen und nichtinvasiven Aufnahmetechnik. Der Patient benötigt keine zusätzlichen Markierungen und kann auch intrafraktionell überwacht werden. Mehrere Studien haben eine ordentliche Präzision im Klinikalltag gezeigt und das System als sinnvolle Erweiterung der etablierten Methoden beschrieben. [21, 46]

Die Nachteile dieser Technik hängen mit der monokularen und optischen Natur des Systems zusammen. Zum einen muss für eine korrekte Messung immer freie Sicht auf die interessierende Oberfläche gegeben sein. Diese kann aber z.B. bei Bewegungen der Gantry eingeschränkt werden. In einem solchen Fall können Systeme mit mehreren Scanner-Einheiten die interessierende Oberfläche oft weiterhin erfassen, da jede Einheit einen anderen Winkel zum Ziel besitzt. (Siehe auch Abbildung 10) Beim Einsatz der Photogrammetrie zur Positionsbestimmung müssen natürlich weiterhin mehrere Bilder zum Vergleich vorliegen. Allerdings haben Erfahrungen aus dem Klinikalltag auch gezeigt, dass die Präzision der Erfassung abnimmt, wenn einzelne Scanner durch die Gantry des Linearbeschleunigers verdeckt werden. Zum anderen muss man sich stets vor Augen führen, dass selbstverständlich nur die Oberfläche des Patienten erfasst wird und nicht die oft variable Geometrie der inneren Anatomie. Dies ist natürlich eine Einschränkung, die allen optischen Systemen inhärent ist. In der Klinik für Strahlentherapie der LMU wird das Sentinel System in erster Linie dazu verwendet, um im Rahmen des Planungs-CT's eine individuelle Atemkurve des jeweiligen Patienten zu erstellen, die dann als Surrogatparameter eine Planung im Sinne einer 4D-CT Aufnahme erlaubt.

1.4 Täglicher Einsatz ionisierender Bildgebung

Trotz aller Entwicklungen im Bereich neuer optischer Techniken zur Patientenpositionierung sind Bildgebungskontrollen mit ionisierender Strahlung aktuell noch der Goldstandard. [60]

Diverse Studien haben gezeigt, dass die Zusatzbelastung für einen Patienten durch wiederholte Bildgebung teilweise nicht unerheblich ist. Siiskonen et al. errechneten eine Mehrbelastung in Höhe von 1-2% der therapeutischen Dosis bei einem nicht optimierten Einsatz des CBCT. [41] Insgesamt spielt dabei neben der Röhrenspannung (MV vs kV) auch das verwendete CBCT-Protokoll eine wichtige Rolle: Insbesondere Bildeinstellungen, wie geplante Scanfeldgröße und die Wahl zwischen Online- und Offline-Korrektur. In diesem Zusammenhang sprechen Sterzing et al. im Rahmen der IGRT sogar von bis zu 3 % Mehrbelastung. [6] Cheng et al. beschreiben in Ihrer Studie von 2011 ein zusätzliches Risiko für Zweitmalignome, induziert durch Kontroll-Bildgebung, in Höhe von bis zu 2,8 %. Untersucht wurden dabei Therapiepläne im Beckenbereich (Prostata) mit dem täglichen Einsatz eines kV-CBCT. [67] Kan et al. kommen in einer vergleichbaren Studie aus 2008 ebenfalls auf eine Zweitmalignomrisikoerhöhung von 2-4 %. [68]

Neben der Gefahr eines Zweitmalignoms darf darüber hinaus auch die Problematik anderer Strahlenreaktionen an gesundem Gewebe nicht unterschätzt werden. Dies ist besonders dann kritisch zu bewerten, wenn OAR in unmittelbarer Nähe zum Zielvolumen, nahe an der kritischen Organdosis liegen. Die zusätzliche Dosis durch Bildgebung könnte dann theoretisch einen signifikanten Unterschied bedeuten. [41, 68]

Obwohl diese Faktoren natürlich berücksichtigt werden müssen, hat sich der tägliche Einsatz ionisierender Bildgebung im Sinne der IGRT weitestgehend durchgesetzt, da die Vorteile einer sicheren Lagekontrolle und damit einer exakten Dosisapplikation die zusätzliche Dosis rechtfertigen. Ein Verfehlen des Zielvolumens hätte viel schwerwiegendere Nebenwirkungen als die zusätzliche Dosisbelastung durch die tägliche IGRT.

Schließlich gibt es auch Berichte, welche eine fehlende Vergleichbarkeit von Bildgebung und Therapie in Bezug auf die direkte Wirkung der Dosis konstatieren. [69] Hierbei wird vor allem kritisiert, dass eine einfache Aufrechnung von Dosen gegeneinander, ohne Adjustierung für weitere Faktoren, wie Dosisverteilung im Gewebe und biologische Effekte unterschiedlicher Röhrenspannungen, nicht sinnvoll sei und die darauf beruhenden Berechnungen der Wahrscheinlichkeit von Strahlenreaktionen daher unzureichend bis nicht zulässig sind. Ein

weiterer Bericht aus dem Jahr 2015 stuft optimierte low-dose CBCT-Protokolle im Kontext des gesamten Therapieregimes als unbedenklich ein. [48] Als Hauptargument dafür wird insbesondere die fertigungsabhängige Dosisvarianz von low-dose CBCT Protokollen von bis zu 2 % bei klinischen Linearbeschleunigern erwähnt. Innerhalb dieser Größenordnung lagen ebenfalls die in der Studie untersuchten vorgenannten CBCT-Protokolle, woraus gefolgert wurde, dass diese im Sinne einer dosisabhängigen Einordnung unterschiedlicher Bildgebungsmethoden im normalen Therapieregime keiner zusätzlichen Rechtfertigung bedürfen.

Zusammenfassend sollte nach dem As Low As Reasonably Achievable (ALARA) Prinzip die zusätzliche Dosis, aufgrund der Wahrscheinlichkeit stochastischer Strahlenschäden im Sinne des Patientenwohles, so weit wie sinnvoll möglich limitiert werden muss.

2 Zielsetzung

Die optischen Oberflächenscanner haben in einigen Phantomstudien gute Präzision bei wiederholten Messungen unter unterschiedlichen Bedingungen zur Patientenlagerung und intrafraktionellen Überwachung gezeigt.

Der menschliche Körper verhält sich jedoch deutlich komplexer und von Tag zu Tag variabler, als nachgebaute Phantommodelle. Daher müssen zwingend weitere Studien zur Erfassung der Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Systeme im klinischen Alltag angestrebt werden. Die Techniken der einzelnen am Markt verfügbaren Scanner sind noch relativ jung und gleichzeitig von Hersteller zu Hersteller unterschiedlich. Dies wiederum verlangt es, die einzelnen Geräte auch gesondert zu evaluieren. Hierzu gibt es bereits Studien aus den letzten Jahren, die jedoch alle mit kleineren Patientenzahlen, oder speziell ausgewählten Entitäten gearbeitet haben.

Ziel dieser Studie ist es die Präzision und Zuverlässigkeit des Scanners Catalyst HD™ der Firma C-Rad (Schweden) unter Alltagsbedingungen und mit größeren Patientenzahlen im Sinne einer Qualitätskontrolle zu evaluieren.

Als Arbeitshypothese legen wir hierbei zugrunde:

Catalyst HD™, als optischer Oberflächenscanner, erreicht unter Alltagsbedingungen zumindest dieselbe Genauigkeit wie eine Positionierung über Raumlaser, gemessen am derzeitigen Goldstandard des Cone Beam CT (CBCT) zur Positionsverifizierung.

3 Methoden

3.1 Patientenauswahl: Ein- und Ausschlusskriterien

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe. Eine genaue Fallzahlschätzung wurde nicht durchgeführt, da die Studie als prospektive Beobachtungsstudie angelegt war.

Einschlusskriterien:

Eingeschlossen wurden Patienten der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der LMU München, Standort Großhadern, mit einer geplanten Strahlentherapieserie im Zeitraum von Juli 2016 bis Juli 2018, welche der Teilnahme an der Studie zugestimmt hatten.

Da die Studie auch der Qualitätssicherung und Evaluation der neuen Hardware über eine längere Periode dient, läuft die Datenerfassung und Auswertung auch über den von dieser Arbeit abgebildeten Zeitraum hinaus weiter. Für die vorliegende Arbeit wurden Patientendaten aus dem Zeitraum von Juli 2016 bis Juli 2017 ausgewertet und analysiert. Die Patienten wurden dabei vor Behandlungsbeginn über die Art und den Zweck der Studie, sowie über die praktische Durchführung aufgeklärt. Eine weitergehende Selektion der Patienten erfolgte nicht, um eine möglichst alltagsnahe Studiensituation zu schaffen.

Ausschlusskriterien:

Ausschlusskriterien waren bestehende Kontraindikationen für eine Strahlentherapie, sowie die Ablehnung der Studienteilnahme.

3.2 Ethische Grundlagen

Der Behandlungsplan der Patienten wurde durch die Teilnahme an der Studie nicht verändert. Die Catalyst Messung erfolgte immer zusätzlich zur klinischen Routine. Die finale Positionierung und Bestrahlung fand immer gemäß dem aktuellen Goldstandard, z.B. durch CBCT oder orthogonale Verifikationsaufnahmen statt. Die Verzögerung durch die zusätzliche Catalyst Messung betrug im Schnitt weniger als eine Minute pro Bestrahlungstermin. Durch die Abtastung mit dem Catalyst Scanner wurde den Patienten keine zusätzliche Strahlenbelastung zugefügt. (Siehe Absatz 3.3.3)

Die Durchführung der Studie geschah in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, beschlossen durch das 18. World Medical Assembly, Helsinki, Finnland, Juni 1964; ergänzt durch das 29. World Medical Assembly, Tokyo, Japan Oktober 1975; ergänzt durch das 35. World Medical Assembly, Venedig, Italien, Oktober 1983, Hongkong September 1989, im Oktober 1996 in Somerset West, Ost Afrika, 2000 in Edinburgh, Scotland, ergänzt durch das 54. World Medical Assembly, Washington 2002 und das 56. World Medical Assembly, Tokyo 2004.

Ebenso wurde vor Studienbeginn die Zustimmung der Ethikkommission der LMU München eingeholt (Nr. 352-16 ex 09/2016) und die Studie im deutschen klinischen Studienregister (DRKS-ID: DRKS00011407) eingetragen.

3.3 Geräte und Software

Als Linearbeschleuniger kam ein Elekta Synergy™ System (Elekta Oncology Systems AB, Schweden) zum Einsatz. Der verwendete Bestrahlungstisch war ein HexaPOD™ evo RT System (Elekta Oncology Systems AB, Schweden). Am Linearbeschleuniger war des Weiteren ein XVI™ CBCT (Elekta Oncology Systems AB, Schweden), sowie ein iViewGT™ EPID (Elekta Oncology Systems AB, Schweden) und ein Agility™ Multi Leaf Collimator (MLC) installiert.

Die entscheidenden Geräte und Software Anwendungen sind im Folgenden noch genauer beschrieben.

3.3.1 Planungs-CT

Für die Erstellung des initialen Planungs-CT kam ein CT der Firma Toshiba zum Einsatz: Aquillion LB CT Scanner™.

Auf den CT Aufnahmen wurden die Therapiepläne mithilfe der Planungs-Software Oncentra External Beam by Elekta™ Version 4.5.2 für 3D Pläne und mit Elekta CMS Software Monaco™ für Volumetric Arc Therapy (VMAT) Pläne erstellt.

Das erste Referenzbild für die Catalyst Messungen stammte ebenfalls aus der konturierten Außenkontur des Planungs-CT. Hierzu wurde die im CT konturierte Oberfläche über die Software C4D in ein entsprechendes Referenzbild umgewandelt. (Siehe Abbildung 8)

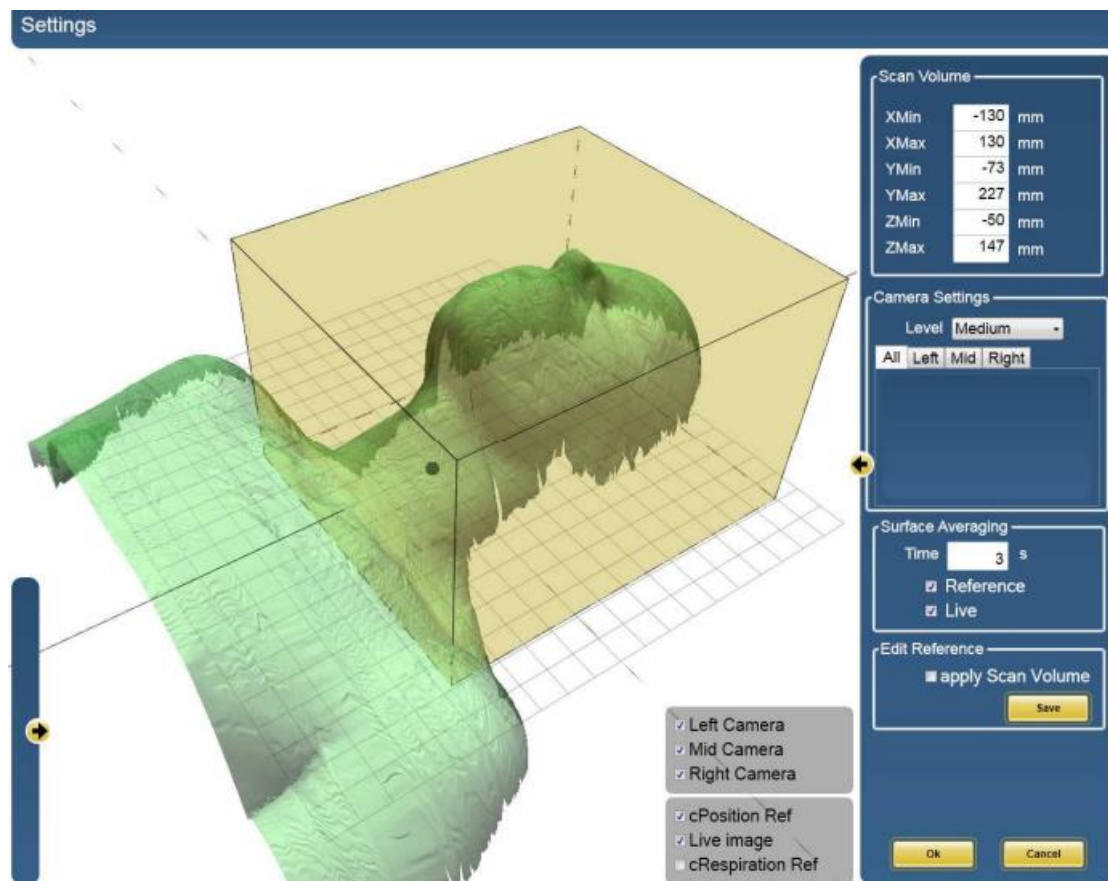


Abbildung 8 Referenzbildgenerierung aus dem Planungs-CT

3.3.2 CBCT

Für die Auswertung der Präzision des Catalyst HD™ Systems wurden die Oberflächenmessungen mit den entsprechenden CBCT-Verschiebewerten verglichen. Das dafür verwendete System war das CBCT der Firma Elekta Oncology Systems (AB, Schweden), welches in einem Winkel von 90° zum Therapiestrahler am Linearbeschleuniger montiert ist. (Siehe Abbildung 3)

Der Workflow am Bestrahlungsgerät war wie folgt: Nach der initialen Positionierung über Raumlaser wurde ein Oberflächenscan mittels Catalyst HD™ durchgeführt und ein CBCT zur Lagerungsverifizierung erstellt. Unter Zuhilfenahme des Programms XVI™ wurde dann die Abweichung der aktuellen Patientenposition zur Referenz aus dem Planungs-CT ermittelt (Siehe Abbildung 9) und die Patientenposition über eine automatische Tischkorrektur angepasst. Aus diesem Programm konnten dann auch nachträglich die erfolgten Korrekturen für die statistische Analyse extrahiert werden.

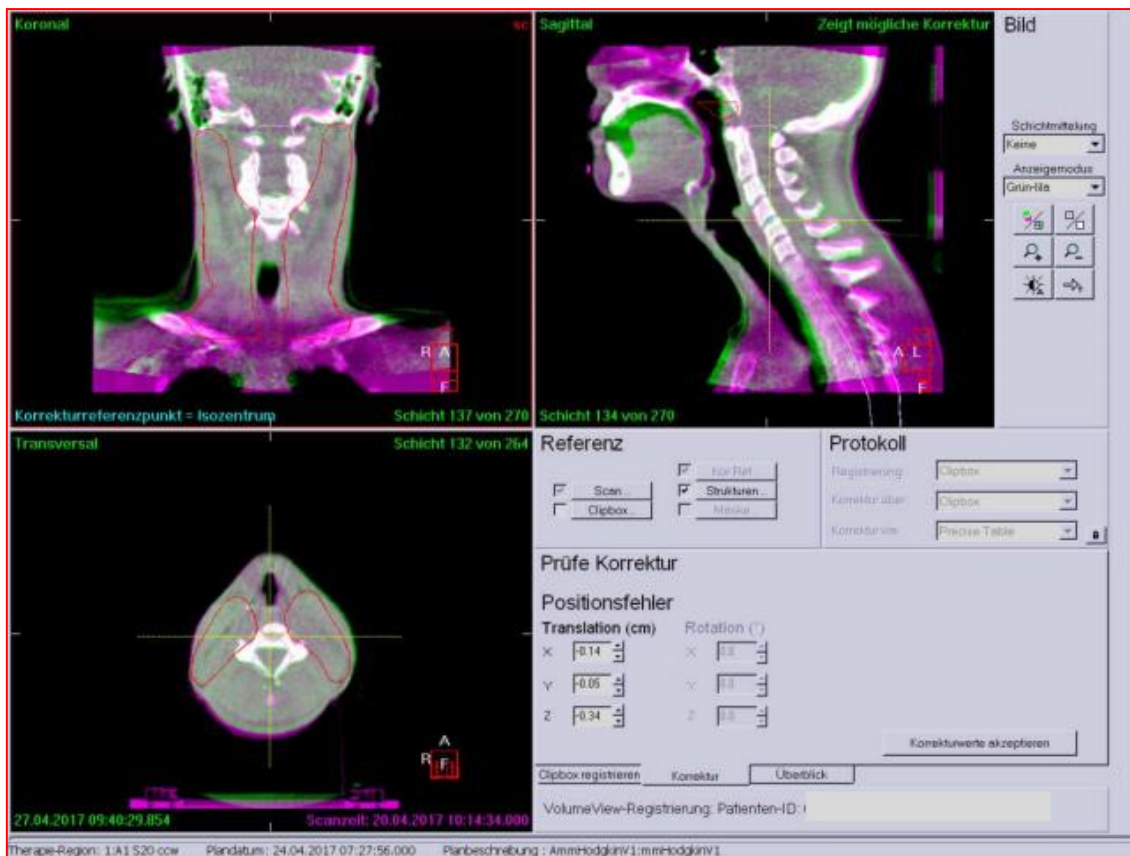


Abbildung 9 CBCT Aufnahme im Programm XVI, mit errechnetem Positionsfehler

3.3.3 Catalyst HD™

Das Catalyst HD™ System besteht aus drei Catalyst Scannern, welche im Behandlungsraum im Winkel von je 120 Grad zueinander installiert sind. (Siehe Abbildung 10)

Die Kontroll- und Analysesoftware C4D des Systems enthält die Komponenten: cPosition, für die Patientenpositionierung und Erfassung der Lagerungsabweichung und cMotion, für die Überwachung intrafraktioneller Bewegungen und Respiratory Gating für Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) Bestrahlungen. Für diese Arbeit spielt in erster Linie der Programmteil cPosition eine Rolle.

Die Anzahl und die spezielle Anordnung der Scanner im Raum ermöglicht es dem System die Patientenoberfläche, sowohl bei Bewegungen des Tisches, als auch bei Rotation der Gantry des Linearbeschleunigers um den Patienten, fortlaufend in Echtzeit abzutasten. (In Abbildung 10 ist z.B. zu sehen, wie das Scanfeld des linken Scanners von der rotierenden Gantry zum Teil verdeckt wird.)



Abbildung 10 Anordnung der Catalyst HD™ Scanner im Behandlungsraum

Die Scanner emittieren zur Erfassung der Patientenoberfläche sichtbares Licht im Bereich von 405 nm (blau) über integrierte LED-Projektoren. Die Reflektion wird dann mit integrierten CCD-Kameras aufgenommen, um die Oberfläche über die Software zu rekonstruieren.

Methoden

Im Programm wird aus diesen Informationen die Oberfläche über Triangulation mithilfe sogenannter Kollinearitätsgleichungen rekonstruiert. Die Technik der Photogrammetrie ist dabei unter Punkt 1.3.3 näher beschrieben.

Zur Patientenpositionierung vergleicht die Software die aktuellen Aufnahmen mit einem Referenzbild und errechnet den Unterschied der Position. Die Berechnung erfolgt bei Catalyst HD™ über einen nichtrigiden Iterative Closest Point (ICP) Algorithmus, welcher das Isozentrum des Planning Target Volume (PTV) des Bestrahlungsplans als Referenzpunkt verwendet. Der Algorithmus erlaubt es dabei zwei überlappende Punktwolken miteinander in Einklang zu bringen. Gleichzeitig können Lagerungsabweichungen in 6 Freiheitsgraden erfasst und bewertet werden. Nichtrigide bedeutet in diesem Fall, dass der interessierende Körper, im Gegensatz zum rigiden Algorithmus früherer Versionen, nicht mehr als starre Einheit betrachtet wird, sondern Formveränderungen in Teilabschnitten zugelassen und in die Berechnung mit einbezogen werden. [70]

Das System kann außerdem über Lichtprojektionen auf die Körperoberfläche des Patienten die jeweiligen Lagerungsabweichungen darstellen und den Bediener bei der korrekten Lagerung unterstützen. Hierbei handelt es sich ebenfalls um Licht aus dem sichtbaren Spektrum, mit Wellenlängen von 528 nm (Grün) für die Referenzposition und 624 nm (Rot) für die davon abweichende aktuelle Position.



Abbildung 11 Lagerungsabweichung am Oberarm, dargestellt durch Auflichtprojektion

Der von der Referenz abweichende Körperteil wird in diesem Fall durch eine Lichtprojektion auf dem Patienten farblich hervorgehoben bis die Abweichung durch eine korrekte Lagerung beseitigt ist. (Siehe Abbildung 11)

Die Kamerasettings wurden im Rahmen von sogenannten PreSets, also vordefinierten Einstellungen für bestimmte Therapieregionen, ausgewählt. Durch die

Methoden

se softwareseitigen PreSets wird eine einheitliche und schnelle Voreinstellung der Kameraparameter erreicht. Die einzelnen Parameter innerhalb der PreSets können dabei auch manuell angepasst werden. Die in der Studie verwendeten PreSets sind in Tabelle 1 Catalyst Kamerasettings zu sehen. Dieses Vorgehen hat sich im klinischen Alltag als praktikabel erwiesen und wurde nur angepasst, wenn eine zufriedenstellende Bildqualität nicht möglich war.

Ein neues Catalyst-Referenzbild kann mittels der Scanner im Behandlungsraum angefertigt werden. (Siehe Abbildung 12) Dies ist immer dann notwendig, wenn die vom System ermittelte Lagerungsabweichung aufgrund einer veränderten Lagerung des Patienten zu groß ist. (Näheres dazu auch unter 3.4)

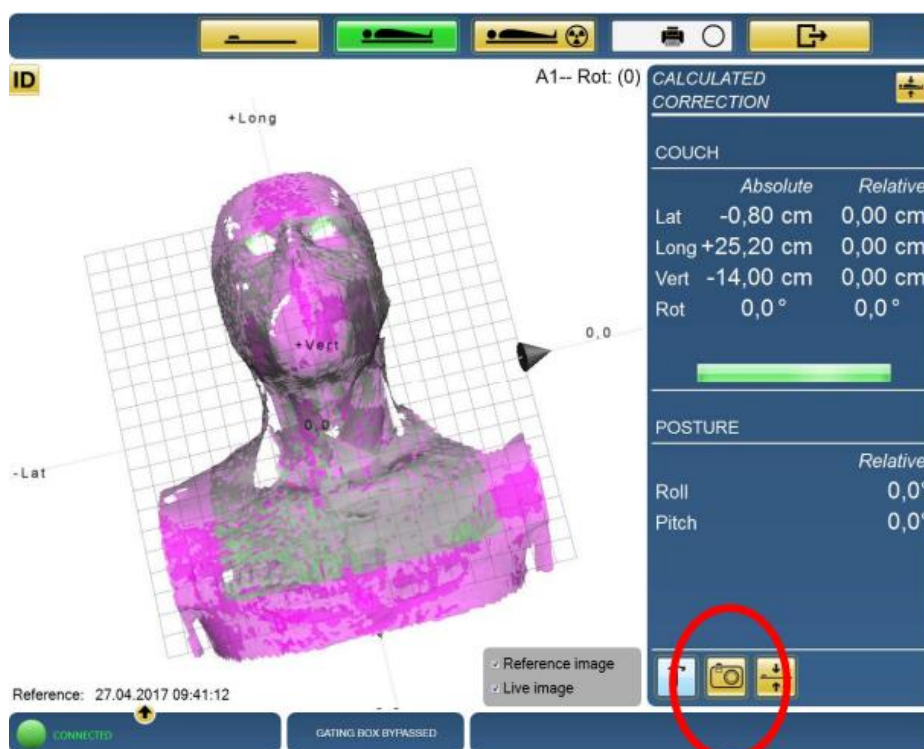


Abbildung 12 Erstellung eines neuen Referenzbildes durch Catalyst mithilfe der Software cPosition

Methoden

Tabelle 1 Catalyst Kamerasettings

Kopf	
Gain	High/Medium/Low 400
Integration Time	High 6000/ Medium 4500/ Low 2500
Tolerance Lat/Long/Vert	3,0 mm
Tolerance Rot/Roll/Pitch	3,0 °
Image Surface Averaging Time	3 Sekunden

Thorax	
Gain	High/Medium/Low 400
Integration Time	High 6000/ Medium 4500/ Low 2500
Tolerance Lat/Long/Vert	5,0 mm
Tolerance Rot/Roll/Pitch	5,0 °
Image Surface Averaging Time	3 Sekunden

Abdomen	
Gain	High/Medium/Low 400
Integration Time	High 6000/ Medium 4500/ Low 2500
Tolerance Lat/Long/Vert	5,0 mm
Tolerance Rot/Roll/Pitch	5,0 °
Image Surface Averaging Time	4 Sekunden

Extremität	
Gain	High/Medium/Low 400
Integration Time	High 6000/ Medium 4500/ Low 2500
Tolerance Lat/Long/Vert	5,0 mm
Tolerance Rot/Roll/Pitch	5,0 °
Image Surface Averaging Time	3 Sekunden

3.4 Workflow in der täglichen Routine

Bei der Bestrahlungsplanung wurden die Zielvolumina definiert und der Bestrahlungsplan erstellt. Die hierbei manuell konturierte Oberfläche dient als erste Referenz für den Catalyst Scanner. (Siehe Abbildung 8)

Mithilfe dieser Referenz-Oberfläche wurde der Patient bei der ersten Therapie-sitzung entsprechend positioniert und der für die Therapie interessierende Oberflächenausschnitt über die Catalyst Software definiert. Hierauf folgte die Erstellung eines neuen Referenzbildes über das Catalyst System selbst. Dieses erste Referenzbild bildete die Grundlage für die Berechnung der folgenden Oberflächenabweichungen im Verlauf. Bei der Erstellung des Planungs-CTs wird der Patient immer möglichst reproduzierbar gelagert. Die dabei verwendeten Lagerungshilfen wie Wingstep, Masken, etc. wurden hierfür im Patienten-managementsystem hinterlegt. Alle Behandlungen in dieser Studie fanden in Rückenlage statt. Der genaue zeitliche Ablauf ist in der Übersicht in Abbildung 14 dargestellt und wird im Folgenden kurz beschrieben.

Am jeweiligen Behandlungstermin erfolgte zunächst die Lagerung gemäß den in der Planung angebrachten Lasermarkierungen auf der Hautoberfläche. Nach erfolgter Ausrichtung über die Raumlaser konnte schließlich über die Software cPosition ein Catalyst Scan durchgeführt werden.

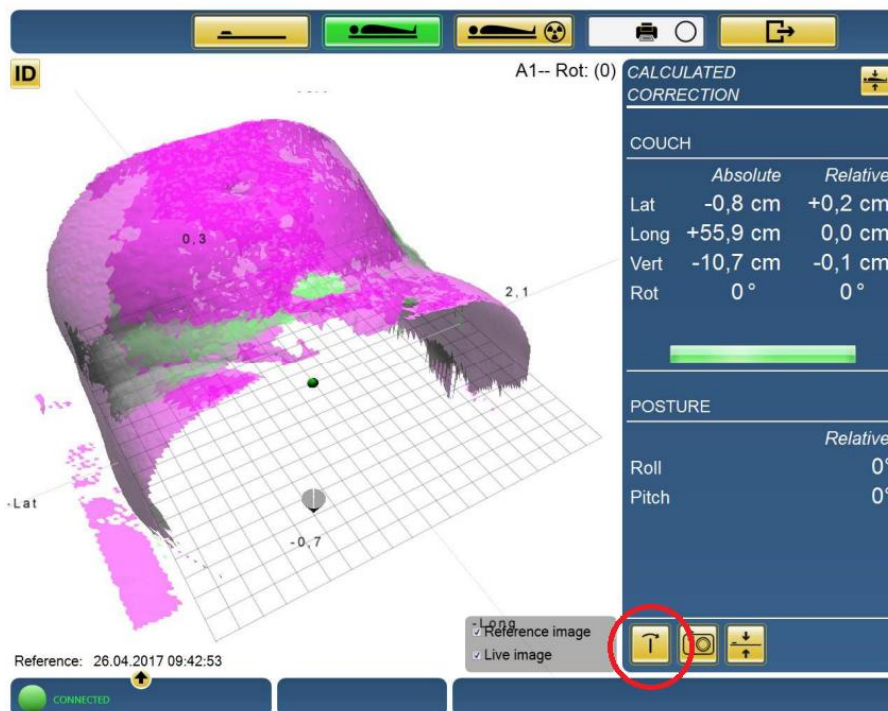


Abbildung 13 Neue Catalyst Aufnahme über cPosition

Methoden

Das System berechnete automatisch die nötigen Positionskorrekturen, um das aktuelle Bild mit dem Referenzbild in Einklang zu bringen (Siehe Abbildung 13). Durch die Override Schaltfläche im Programmteil cPosition konnten die ermittelten Verschiebewerte für die spätere Auswertung im System gespeichert werden. Dies umfasste die laterale, longitudinale und vertikale Abweichung, Rotation, Roll und Pitch, sowie die Aufnahme an sich. Eine Tischkorrektur nach den vom Catalyst System errechneten Verschiebewerten ist über einen eigenen Menüpunkt theoretisch direkt möglich, fand innerhalb der Studie jedoch nicht statt. Im Anschluss an den Catalyst-Scan wurde ein CBCT angefertigt, nach welchem die finale Lagerungskorrektur erfolgte. Die Abweichungen vom Planungs-CT wurden dabei über das Matching der interessierenden anatomischen Strukturen erfasst und über eine Couchkorrektur mit diesem in Übereinstimmung gebracht.

In dieser Studie sind für die Auswertung der Präzision des optischen Scanners nur die Sitzungen mit ebenfalls vorhandenen CBCT-Aufnahmen verwendet worden.

Ablauf Catalyst mit CBCT (XVI)-Aufnahmen

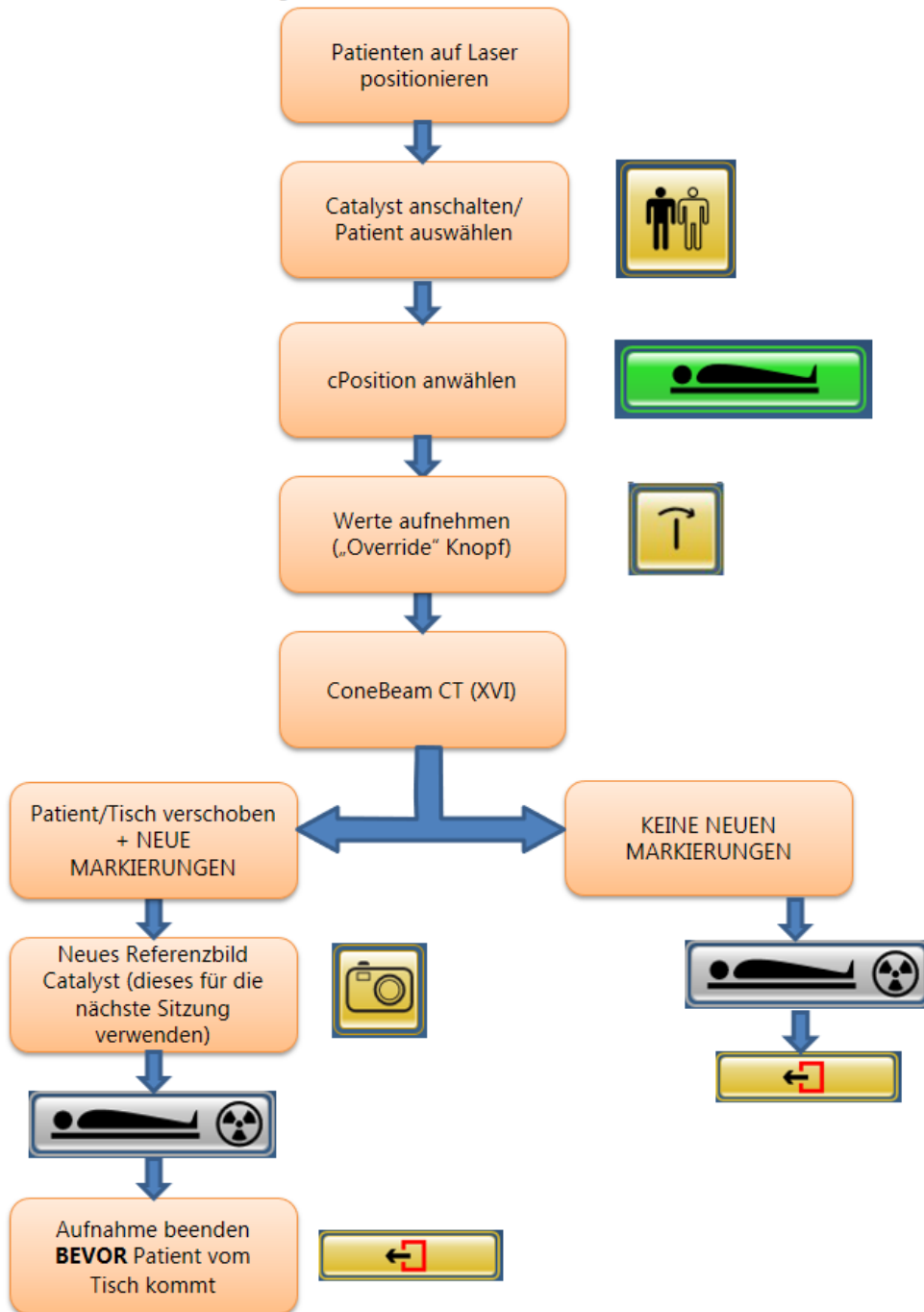


Abbildung 14 Ablauf Catalyst und CBCT Messung in der Studie

Entstand durch eine zu große Abweichung die Notwendigkeit neue Lasermarkierungen auf der Patientenoberfläche anzubringen, so wurde auch ein neues Catalyst Referenzbild erstellt. (Siehe auch Abbildung 12) Der genaue zeitliche Ablauf ist in Abbildung 15 dargestellt. Der Unterschied zum regulären Vorgehen änderte sich dabei insofern, als dass die Catalyst-Aufnahme nach dem CBCT und der folgenden Anbringung neuer Markierungen, in der nun bereits korrigierten Position, erfolgte. Die Abweichung betrug dann jeweils idealerweise 0 mm in jeder Richtung, da die neue Aufnahme auch gleichzeitig mit der exakten durch CBCT bestimmten Position übereinstimmt. Bei der Erstellung eines neuen Referenzbildes sollten idealerweise nochmals die Kameraeinstellungen für Gain und Time überprüft werden, um eine optimale Bildqualität zu gewährleisten. Ebenso war es hierbei aber auch entscheidend, dass die Erstellung der neuen Referenzaufnahme möglichst wenig Zeit in Anspruch nahm, da ansonsten intrafraktionelle Abweichungen durch Patientenbewegungen zu systematischen Fehlern in den folgenden Sitzungen führen könnten.

Ablauf Catalyst bei NEUEINSTELLUNGEN

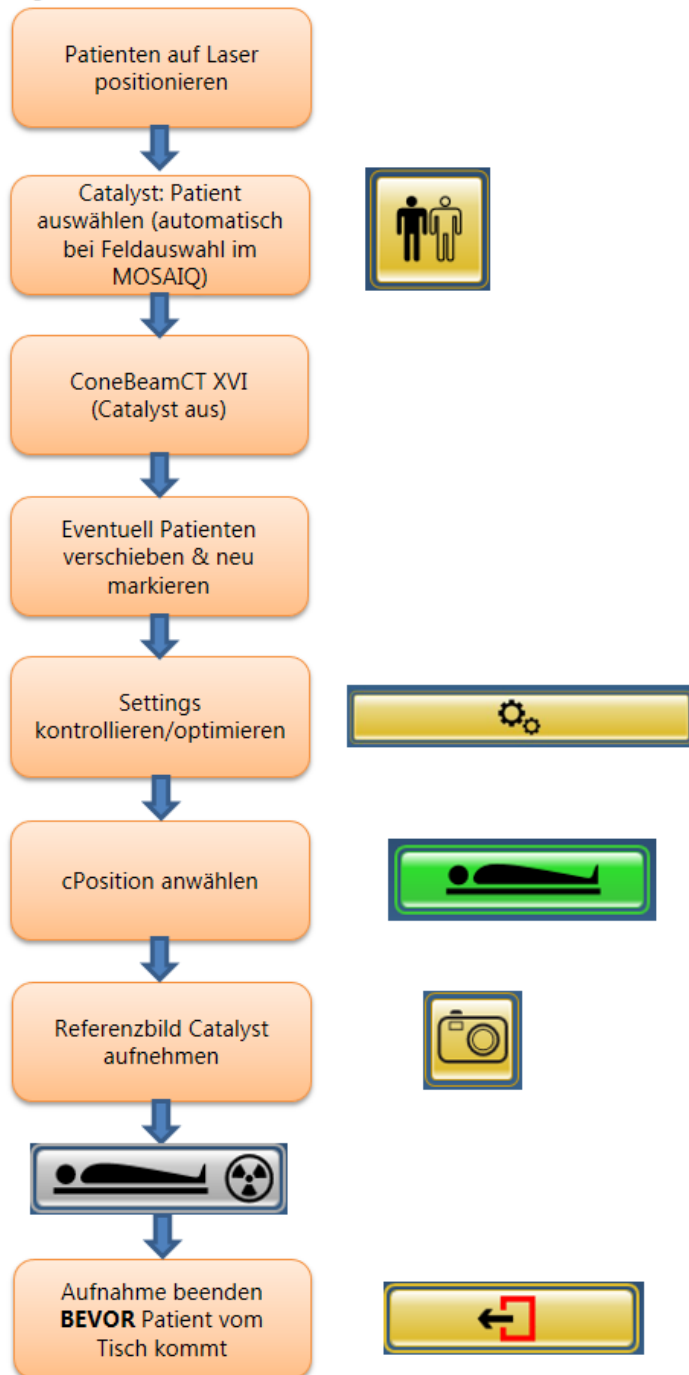


Abbildung 15 Ablauf Anfertigung eines neuen Catalyst Referenzbildes in der Studie

3.5 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten fand anonymisiert statt. Die Daten der einzelnen Therapiesitzungen wurden dazu erst verschlüsselt und anschließend in eine große Datenbank zur statistischen Auswertung zusammengeführt. Die Catalyst Verschiebewerte sind mithilfe des zugehörigen Programmteils cPosition, der C4D Software im klinischen Modus, extrahiert worden. Die korrekte und fehlerfreie Messung ist über eine visuelle Kontrolle der ebenfalls dargestellten Aufnahme sichergestellt. (Siehe Abbildung 16)

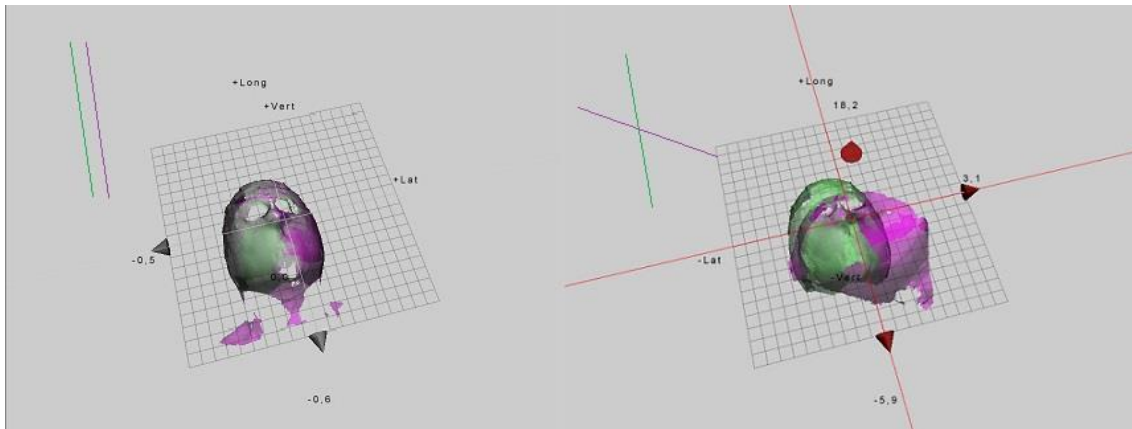


Abbildung 16 Fehlerhafte Aufnahme rechts durch nicht korrigierte Rotation des Tisches

Die durch das CBCT ermittelten Verschiebewerte konnten dann, mithilfe der zugehörigen Software XVI™, manuell extrahiert werden. Für die Auswertung sind immer die von den jeweiligen Systemen ermittelten Positionskorrekturen in lateraler, longitudinaler und vertikaler Richtung verwendet worden.

Die Daten wurden zunächst nach Patient und Bestrahlungszeitpunkt verschlüsselt, in eine Excel Tabelle (Microsoft Excel 2016™) übertragen und im Anschluss mithilfe der Programme SPSS™ und XLSTAT™ statistisch ausgewertet.

3.6 Statistische Methodik

3.6.1 Daten Ein- und Ausschluss, Zensur

Es sind nur Bestrahlungsfractionen für die Auswertung berücksichtigt worden, bei denen jeweils Messwertpaare des Catalyst-Systems und durch ein CBCT vorlagen. Da für den statistischen Vergleich der beiden Verfahren sinnvollerweise nur gepaarte Werte verwendet werden, wurden alle Tage an denen nur Messungen durch ein System vorlagen, nicht in die Datenauswertung aufgenommen.

Gründe für das Vorliegen nur einer Messwertreihe waren dabei der klinische Verzicht auf ein tägliches CBCT zur Lagerungskontrolle, oder das Ausweichen auf einen anderen Linearbeschleuniger, bei Gerätewartung oder Geräteausfall.

Ebenso sind Bestrahlungsfractionen mit fehlerhafter Catalyst-Aufnahme nicht in die Auswertung einbezogen worden. Dies ist zum Beispiel immer dann der Fall, wenn die interessierende Region im falschen Winkel zum Referenzbild steht, (Siehe Abbildung 16) oder die Aufnahmequalität eine sichere Erfassung der Zieloberfläche nicht zugelassen hat. (Siehe Abbildung 17)

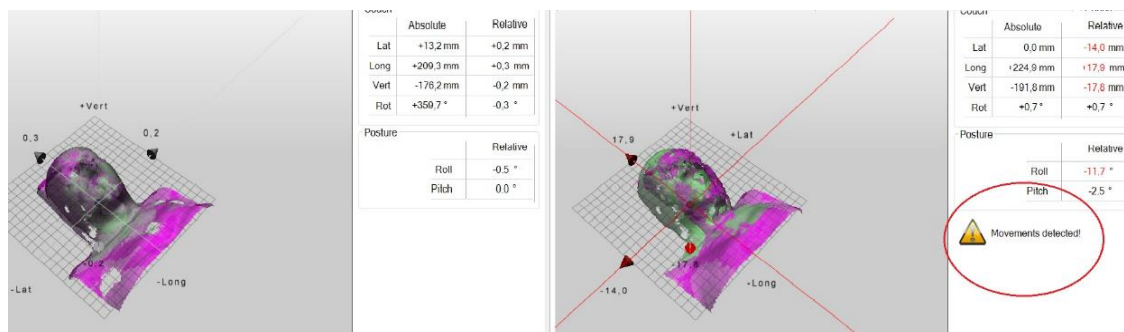


Abbildung 17 Fehlerhafte Catalyst Aufnahme durch Erfassung von Bewegungen rechts

Wurden an einem Behandlungstag mehrere Catalyst-Aufnahmen angefertigt, wie z.B. nach einer Neupositionierung unter Zuhilfenahme der Raumlaser, so ist für die Auswertung immer die letzte Catalyst Messung vor Erstellung des CBCT herangezogen worden. Die durch CBCT ermittelte Abweichung der Laserpositionierung bezieht sich damit automatisch immer auf die letzte Lagerung per Raumlaser. Der letzte Catalyst-Scan vor dem CBCT steht damit in direkter Beziehung zur letzten Laserpositionierung. Nahezu alle größeren Ausreißer waren retrospektiv, bei der erneuten manuellen Analyse sämtlicher Fraktionen, auf fehlerhafte Aufnahmen zurückzuführen.

3.6.2 Deskriptive Statistik

Fallzahlen, Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD), sowie die 95 % Konfidenzintervalle (KI) und andere deskriptive, statistische Ergebnisse wurden mithilfe von SPSS™ (IBM Analytics, Version 24) errechnet.

Zu den interessierenden Werten zählten die Abweichungen der rein von Catalyst ermittelten Verschiebewerte, sowie der Vergleich zu einer Positionierung über Raumlaser. Das CBCT, als klinischer Goldstandard, wurde dafür verwendet, einen Null-Wert, bzw. eine Nullposition für jede Messung zu definieren. So ergab die durch das CBCT ermittelte Abweichung demnach direkt die Abweichung vom Planungs-CT, durch aktuelle Positionierung mit Raumlasern. Die finale Positionierung via CBCT wurde in dieser Auswertung stets als korrekte Nullposition betrachtet. Der von Catalyst ermittelte Verschiebewert steht nicht in Bezug zu dem aktuellen CBCT, sondern zu einer Catalyst Referenzaufnahme. Dies bedeutet, dass der von Catalyst errechnete Verschiebewert für einen direkten Vergleich nur bedingt aussagekräftig ist. Er muss in Relation zur tatsächlichen, durch CBCT ermittelten Nullposition gesetzt werden. Die Relation wird in dieser Arbeit durch die theoretische Catalyst-Abweichung dargestellt.

Die theoretische Abweichung wird aus der Abweichung von der jeweiligen Nullposition berechnet, indem der durch Laserpositionierung verursachte Positionsfehler (also der CBCT-Verschiebewert) vom Catalyst-Verschiebewert abgezogen wird. Die von beiden Systemen ermittelten Verschiebewerte in den drei Richtungen lateral, longitudinal und vertikal wurden direkt übernommen.

Die theoretische Abweichung der Catalyst-Messung wurde wie folgt errechnet:

Theoret. Abweichung Catalyst Lateral = Catalyst Lateral – CBCT Lateral

Theoret. Abweichung Catalyst Longitudinal = Catalyst Longitudinal – CBCT Longitudinal

Theoret. Abweichung Catalyst Vertikal = Catalyst Vertikal – CBCT Vertikal

Der Wert 0 der theoretischen Catalyst Abweichung steht hierbei für eine perfekte Übereinstimmung der beiden Methoden. Aus der hohen Präzision des CBCT schließen wir, dass eine möglichst geringe Abweichung der beiden Messverfahren auf eine hohe Präzision des Catalyst Systems hinweist. Je geringer also die theoretische Catalyst Abweichung ist, desto größer ist die Übereinstimmung mit dem aktuellen Goldstandard.

Die so entstandenen Messwertreihen wurden schließlich statistisch analysiert, im Hinblick auf Verteilung der Werte, gemeinsame Tendenzen und Abweichungen. Dies geschah auch aufgeteilt nach einzelnen Therapieregionen.

3.6.3 Hypothesentestung

Wie bereits in der Zielsetzung unter Punkt 2 beschrieben, besagt unsere Arbeitshypothese, dass Catalyst HD™, in der Anwendung unter Alltagsbedingungen, zumindest dieselbe Präzision erreicht wie die Lagerung des Patienten mithilfe von Raumlasern, gemessen am Goldstandard CBCT.

Um diese Hypothese zu überprüfen wurden Äquivalenztests im Sinne von TOST's (Two One Sided Tests), mithilfe der Software XLSTAT™ angewendet. Bei diesem Test handelt es sich um einen doppelten einseitigen t-Test zur Validierung der Äquivalenz zweier Verfahren, innerhalb vorher festgelegter Parameter. Geprüft wird dabei im Detail, ob die Differenz der Mittelwerte der beiden Grundgesamtheiten, die verglichen werden sollen, innerhalb einer vorher definierten Spannweite liegt. Die Spannweite stellt in unserem Fall die Abweichung der zwei Verfahren dar, die wir im klinischen Alltag noch als gleichwertig betrachten würden.

Die zugehörigen Testhypothesen lauten wie folgt:

$$H_0 : \mu_T - \mu_R \leq \varepsilon_U \quad \text{bzw.} \quad \mu_T - \mu_R \geq \varepsilon_O$$

$$H_1 : \varepsilon_U < \mu_T - \mu_R < \varepsilon_O$$

Mit den Tests

$$T_U = \frac{(\bar{X}_2 - \bar{X}_1) - \varepsilon_U}{S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}}$$

$$T_O = \frac{(\bar{X}_2 - \bar{X}_1) - \varepsilon_O}{S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}}$$

$$\text{mit } \bar{X}_k = \frac{\sum_{i=1}^{N_k} X_{ki}}{N_k}$$

$$\text{und } S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N_1} (X_{1i} - \bar{X}_1)^2 + \sum_{i=1}^{N_2} (X_{2i} - \bar{X}_2)^2}{N_1 + N_2 - 2} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)}$$

$$df = N_1 + N_2 - 2$$

ε_U : Untere Testgrenze

ε_O : Obere Testgrenze

μ_T : Testmittelwert

μ_R : Referenzmittelwert

T_U : Test der Untergrenze

T_O : Test der Obergrenze

Methoden

Die Tests sind nach Therapieeregionen getrennt durchgeführt worden.

Um auf die Gleichwertigkeit der Verfahren testen zu können, wurden verschiedene Grenzen definiert, innerhalb derer wir die Präzision als gleichwertig im Alltag betrachteten.

Diese entsprechen ε_U und ε_O

- für den Kopf $\pm 0,5$ mm,
- für den Thorax ± 1 mm,
- für das Abdomen $\pm 1,5$ mm
- für die Extremitäten ± 2 mm.

4 Ergebnisse

Für die Evaluierung der neuen Methode zur Patientenpositionierung wurden die Daten von 110 Patienten herangezogen.

Dabei wurden insgesamt 1902 Bestrahlungssitzungen, im Folgenden Fraktionen genannt, ausgewertet.

Um in der Auswertung die Auswirkung der jeweiligen anatomischen Gegebenheiten besser berücksichtigen zu können, wurden die Therapiepläne grob in 4 anatomische Regionen unterteilt: Kopf, Thorax, Abdomen und Extremitäten.

Die Anzahl der untersuchten Fraktionen ist aus der Abbildung 18 ersichtlich.

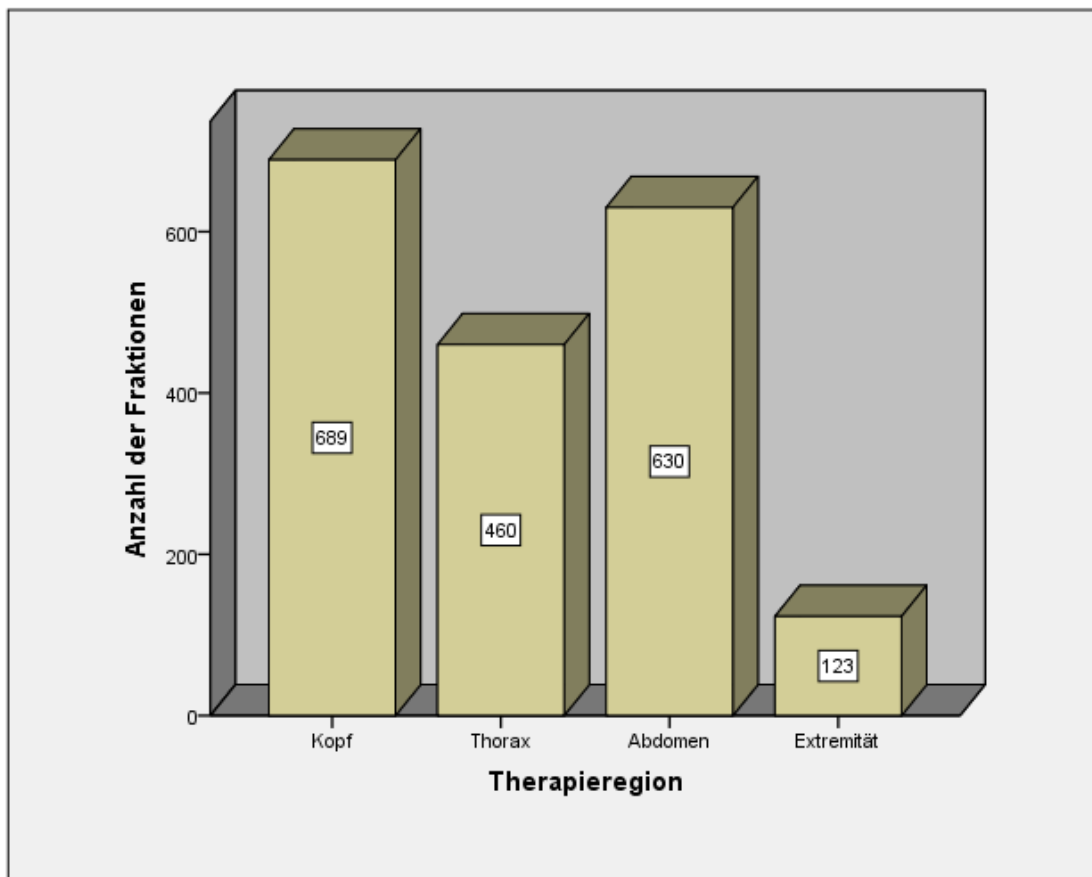


Abbildung 18 Verteilung der Fraktionen

Ergebnisse

Der Altersdurchschnitt innerhalb der Studie lag im Mittel bei 65 Jahren. Für das Kollektiv der eingeschlossenen Patienten konnten wir dabei 66 männliche und 44 weiblichen Personen gewinnen.

Die häufigsten Tumorentitäten waren.

- 16 Tumore der Lunge
- 15 Tumore der Prostata
- 14 intrakranielle Tumore
- 14 Weichteilsarkome
- 14 Tumore des Mundes, Zungenboden- und Pharynx-Bereiches

Die dazugehörige Statistik folgt auf den nächsten Seiten.

4.1 Deskriptive Statistik

Der durch CBCT ermittelte Positionsfehler beschreibt die Abweichung von der Nullposition durch Laserpositionierung. Deshalb ist im Folgenden, wenn von einem CBCT Verschiebewert gesprochen wird, die durch Raumlaser verursachte Abweichung gemeint. In Tabelle 2 ist die Abweichung der beiden Verfahren insgesamt aufgeführt. Die Catalyst Werte beziehen sich hierbei jedoch immer auf die Referenzaufnahmen des Catalyst Systems und nicht auf den Goldstandard CBCT. Die theoretische Catalyst Abweichung, gemessen am CBCT ist aus Tabelle 3 und Tabelle 4 ersichtlich.

Tabelle 2 Catalyst und Laserabweichung über alle Therapieregionen hinweg

Alle Werte in mm	Mittelwert	95 % CI	SD	Min/Max
Catalyst				
Lateral	0,09	[0,00 ; 0,18]	±2,03	-13,3 ; 14,4
Longitudinal	0,07	[-0,08 ; 0,21]	±3,21	-29,8 ; 14,1
Vertikal	0,44	[0,30 ; 0,58]	±3,08	-15,0 ; 18,8
CBCT/Laser				
Lateral	-0,06	[-0,22 ; 0,10]	±3,54	-18,7 ; 15,1
Longitudinal	0,53	[0,37 ; 0,68]	±3,47	-29,6 ; 22,5
Vertikal	0,19	[0,03 ; 0,35]	±3,49	-19,7 ; 14,1

Ergebnisse

Die Verteilung der Verschiebewerte der beiden Lagerungsmethoden ist Abbildung 19 zu entnehmen. Hierbei wird ungefähr eine Normalverteilung erreicht. Der Catalyst Verschiebewert bezieht sich hierbei auf die Abweichung von den jeweiligen Catalyst Referenzaufnahmen.

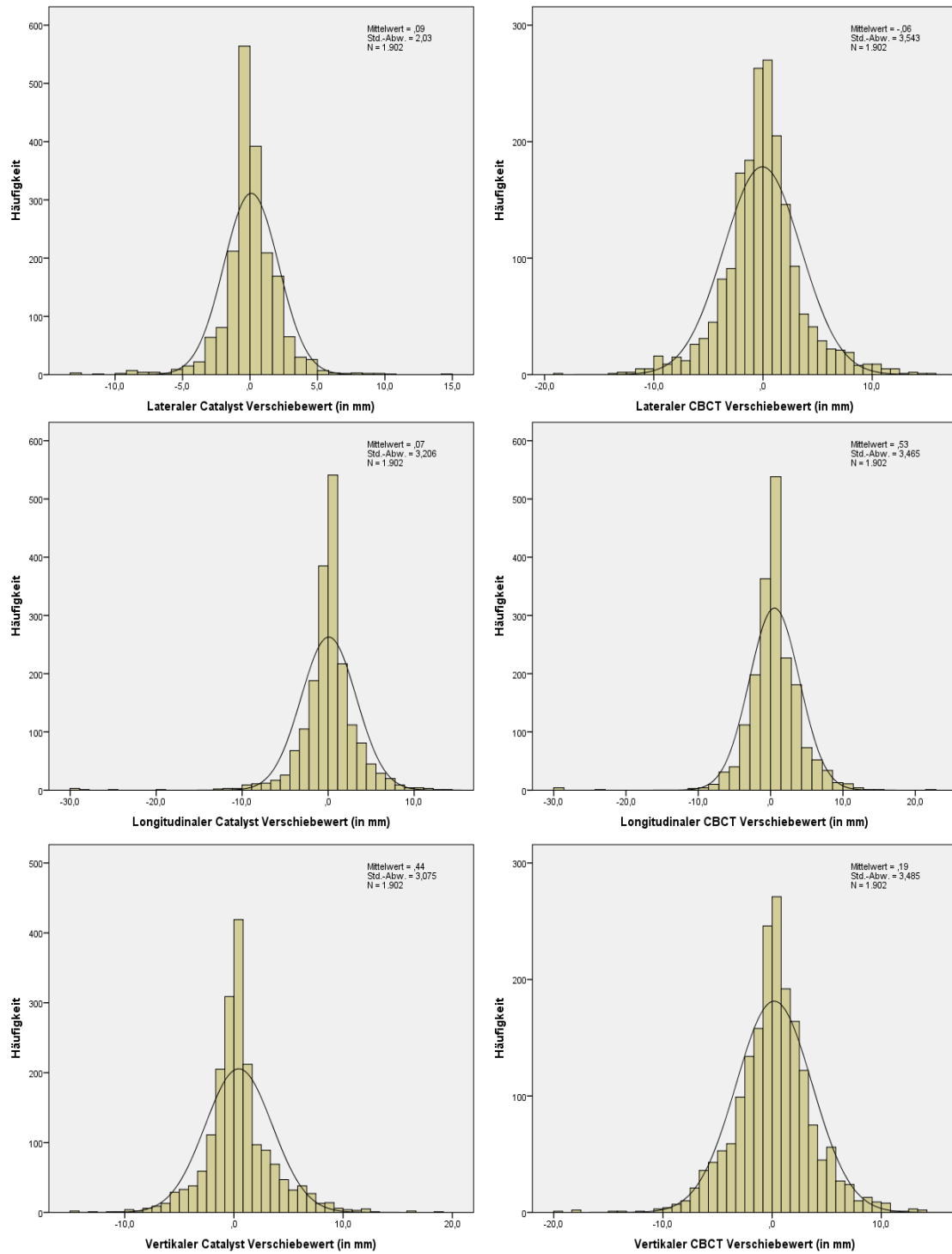


Abbildung 19 Verteilung der Verschiebewerte der Catalyst und CBCT Messungen

Ergebnisse

Die theoretische Abweichung des Catalyst Systems über alle Therapieregionen hinweg ist aus Tabelle 3 ersichtlich. Hierbei liegen die Mittelwerte der jeweiligen anatomischen Regionen innerhalb einer Spannweite von -0,5 – 0,5 mm.

Tabelle 3 Theoretische Catalyst Abweichung insgesamt.

Alle Werte in mm	Mittelwert	95 % CI	SD	Min/Max
Catalyst Abweichung				
Lateral	-0,15	[-0,34 ; 0,04]	±4,21	-18,1 ; 16,5
Longitudinal	0,46	[0,26 ; 0,66]	±4,47	-17,4 ; 23,0
Vertikal	-0,25	[-0,46 ; -0,05]	±4,54	-18,9 ; 19,8

Ergebnisse

Tabelle 4 Theoretische Catalyst- und Laser-Abweichung, sortiert nach Therapieregionen.

Alle Werte in mm	Mittelwert	95 % CI	SD	Min/Max
Kopf:				
Catalyst Lateral	-0,21	[-0,37 ; -0,05]	2,14	-15,4 ; 11,8
Laser Lateral	-0,18	[-0,31 ; -0,06]	1,71	-5,3 ; 5,1
Catalyst Longitudinal	0,17	[0,02 ; 0,33]	2,11	-9,7 ; 9,1
Laser Longitudinal	0,29	[0,14 ; 0,43]	1,89	-29,6 ; 8,0
Catalyst Vertikal	0,13	[-0,08 ; 0,35]	2,88	-11,0 ; 15,3
Laser Vertikal	-0,03	[-0,20 ; 0,14]	2,27	-10,1 ; 8,6
Thorax:				
Catalyst Lateral	-0,13	[-0,55 ; 0,30]	4,67	-18,1 ; 15,3
Laser Lateral	-0,21	[-0,58 ; 0,16]	4,06	-18,7 ; 15,1
Catalyst Longitudinal	-1,14	[-1,57 ; -0,71]	4,66	-15,6 ; 16,8
Laser Longitudinal	-0,65	[-0,98 ; -0,31]	3,65	-11,2 ; 12,6
Catalyst Vertikal	-0,01	[-0,44 ; 0,41]	4,64	-18,9 ; 14,0
Laser Vertikal	0,22	[-0,16 ; 0,61]	4,18	-19,7 ; 14,1
Abdomen:				
Catalyst Lateral	-0,46	[-0,84 ; -0,08]	4,85	-16,6 ; 12,9
Laser Lateral	-0,06	[-0,37 ; 0,26]	4,03	-13,8 ; 11,2
Catalyst Longitudinal	1,99	[1,58 ; 2,40]	5,25	-15,2 ; 23,0
Laser Longitudinal	1,56	[1,23 ; 1,89]	4,18	-29,1 ; 22,5
Catalyst Vertikal	-0,59	[-1,03 ; -0,16]	5,58	-18,8 ; 19,8
Laser Vertikal	0,68	[0,37 ; 0,98]	3,93	-10,5 ; 13,8
Extremitäten:				
Catalyst Lateral	1,71	[0,55 ; 2,87]	6,50	-17,1 ; 16,5
Laser Lateral	1,18	[0,18 ; 2,19]	5,63	-12,5 ; 14,4
Catalyst Longitudinal	0,18	[-0,96 ; 1,32]	6,38	-17,4 ; 16,9
Laser Longitudinal	0,96	[0,26 ; 1,66]	3,90	-10,4 ; 11,2
Catalyst Vertikal	-1,57	[-2,52 ; -0,62]	5,34	-16,6 ; 10,9
Laser Vertikal	-1,20	[-1,80 ; -0,59]	3,38	-14,0 ; 6,0

Ergebnisse

Die Verteilung der Abweichungen des Catalyst Systems von den mittels CBCT ermittelten Positionskorrekturen ist in Abbildung 20 dargestellt. Sie folgt ebenfalls ungefähr der Normalverteilung.

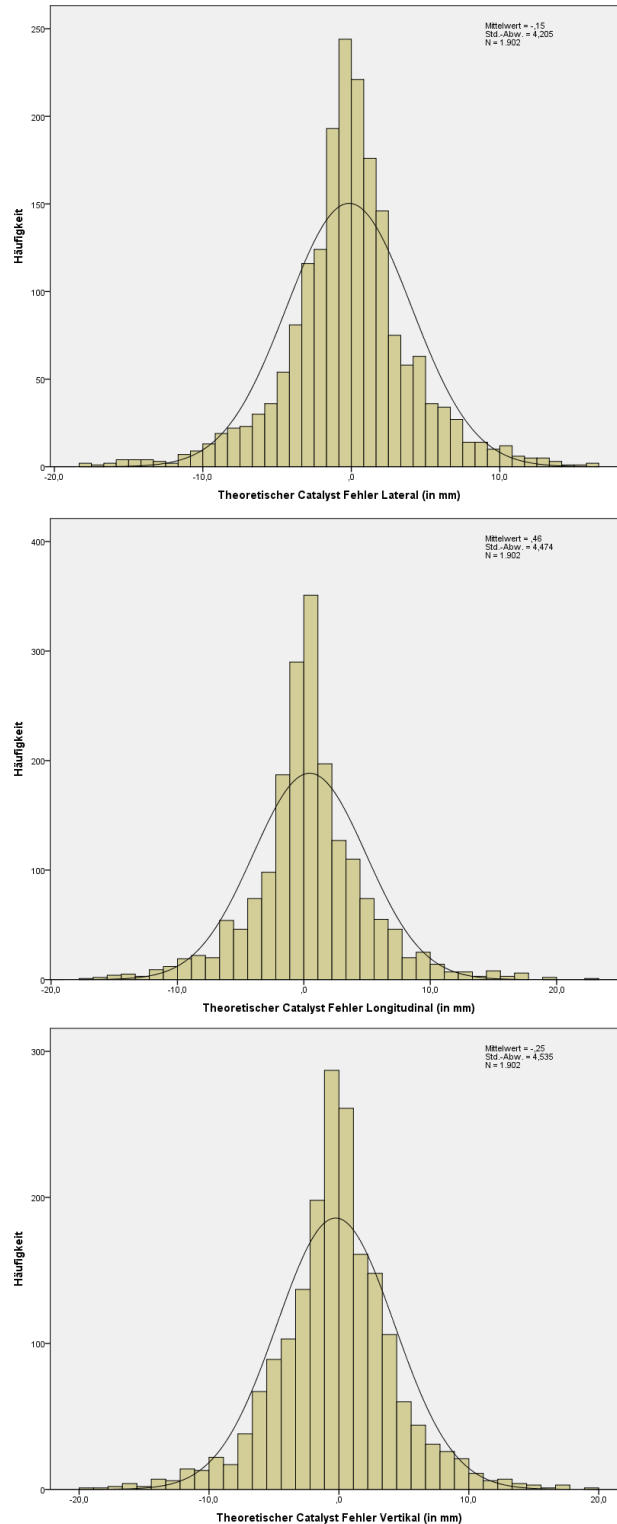


Abbildung 20 Verteilung der Verschiebewerte der theoretischen Catalyst Abweichung

Ergebnisse

Aus Abbildung 21 sind die Abweichungen durch Positionierung mit Laser (CBCT Verschiebewert) und durch Catalyst (Theoretische Catalyst Abweichung), aufgetrennt nach Therapieregion, ersichtlich. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Tabelle 4 nehmen vom Kopf hin zu den Extremitäten insgesamt zu. Die größte Differenz liegt dabei im Bereich der vertikalen Verschiebewerte im Bereich des Abdomens.

Ergebnisse

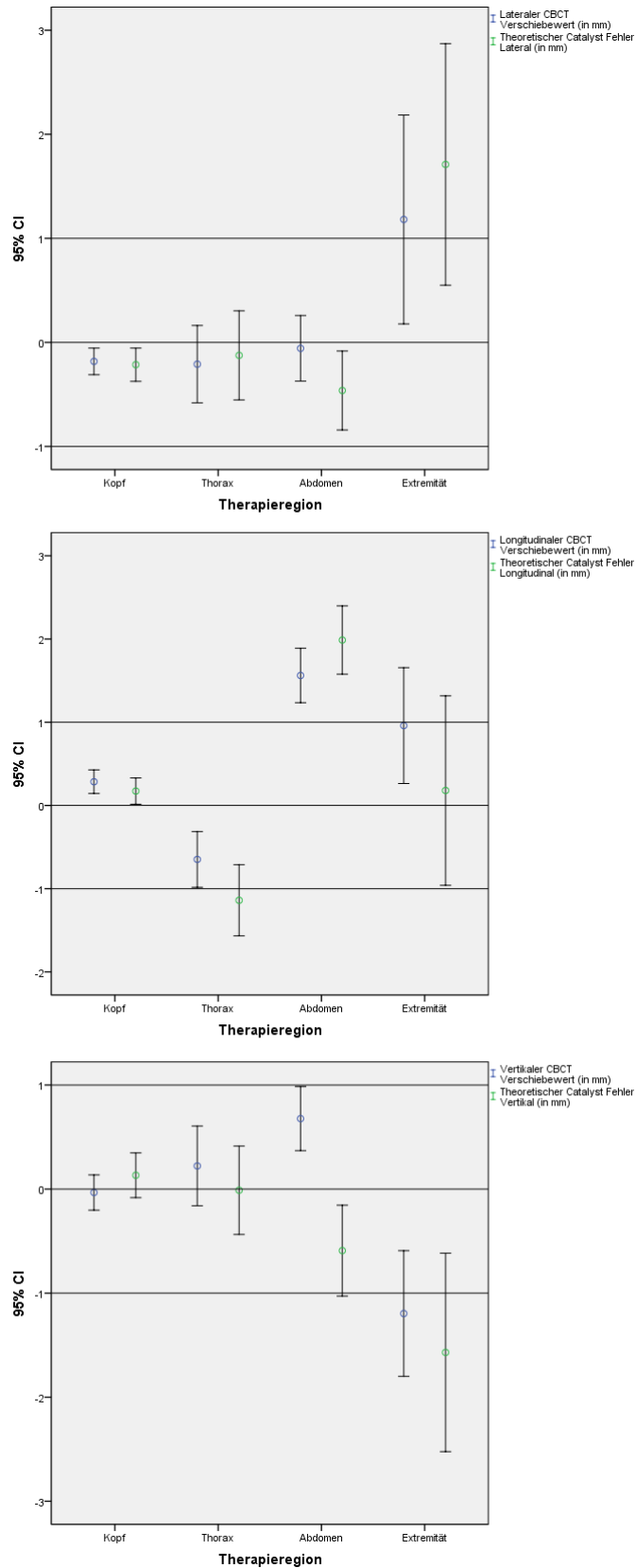


Abbildung 21 Vergleich der Abweichungen der Laser- und Catalyst-Messungen, von der durch CBCT ermittelten Nullposition, mit 95 % CI

4.2 Vergleich der Methoden mittels Äquivalenztestung

Im Anschluss wurde mithilfe von Äquivalenztests auf die Übereinstimmung der beiden Verfahren getestet. Die zugrunde gelegten Testgrenzen sind aus Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 5 Ergebnisse der Äquivalenztestung.

Alle Werte in mm	Testgrenzen	90% CI der Differenz der MW	Alpha	P
Kopf:				
Lateral	-0,5 ; 0,5	[-0,140 ; 0,203]	0,05	<0,0001
Longitudinal	-0,5 ; 0,5	[-0,065 ; 0,290]	0,05	0,000
Vertikal	-0,5 ; 0,5	[-0,396 ; 0,064]	0,05	0,008
Thorax:				
Lateral	-1,0 ; 1,0	[-0,560 ; 0,391]	0,05	0,001
Longitudinal	-1,0 ; 1,0	[0,036 ; 0,946]	0,05	0,033
Vertikal	-1,0 ; 1,0	[-0,246 ; 0,713]	0,05	0,004
Abdomen:				
Lateral	-1,5 ; 1,5	[-0,009 ; 0,819]	0,05	<0,0001
Longitudinal	-1,5 ; 1,5	[-0,866 ; 0,014]	0,05	<0,0001
Vertikal	-1,5 ; 1,5	[0,821 ; 1,716]	0,05	0,198
Extremität:				
Lateral	-2,0 ; 2,0	[-1,809 ; 0,752]	0,05	0,029
Longitudinal	-2,0 ; 2,0	[-0,333 ; 1,893]	0,05	0,036
Vertikal	-2,0 ; 2,0	[-0,567 ; 1,315]	0,05	0,002

Ergebnisse

Die Testauswertung ergab eine Übereinstimmung der Methoden innerhalb der vordefinierten Grenzen, mit Ausnahme des Messbereichs: Abdomen vertikal. Diese Abweichung ist ebenfalls in Abbildung 21 zu erkennen. In diesem Fall stimmen die beiden Verfahren bezüglich der vordefinierten Grenzen nicht überein. Die Bereiche Thorax longitudinal, sowie Extremität lateral und longitudinal zeigen zwar ebenfalls Trends, liegen aber noch innerhalb der vordefinierten Grenzen.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

Der unter 3.4 beschriebene Workflow stellt die Grundlage für den Vergleich der beiden Methoden in dieser Studie dar. Die Catalyst-Messung nach der Patientenpositionierung über Raumlaser und vor dem CBCT-Scan ermöglichte es, Verschiebedaten beider Methoden zu generieren und damit auch die jeweiligen Positionsfehler zu errechnen. Der Vorteil dieses Vorgehens war die einfache Integrierung in den klinischen Workflow, welcher durch die geringe zusätzliche zeitliche Belastung, durch den relativ schnellen Catalyst-Scan, nicht beeinträchtigt wurde. Auch für den Patienten und die durch den Ablauf kaum verlängerte Behandlungszeit, in Hinblick auf die unter Punkt 1.2.2 beschriebenen Problematik, kann dieses Vorgehen als positiv beschrieben werden. Die kurze Scan-Zeit könnte sich jedoch theoretisch auch nachteilig auswirken. Es wäre denkbar, dass die gescannte Patientenoberfläche in einem anderen Atemzyklus abgebildet wird, als bei der Lagerung über Raumlaser. Diesem Umstand wird systemseitig durch eine sogenannte Averaging-Zeit Rechnung getragen, welche die Korrekturwerte gemittelt angibt. Diese Zeitspanne, welche auch in Tabelle 1 aufgeführt ist, beträgt in der Regel jedoch nur wenige Sekunden. Bei sehr langsamen Atemmustern könnten die einzelnen Phasen durchaus die systemseitig vorgegebene Averaging-Zeit überschreiten. Engelsman et al. fanden diesbezüglich eine entsprechend große Varianz in individuellen Atemmustern in Ihren Untersuchungen. [71] Wikstrom et al. beschreiben diesen Punkt ebenfalls explizit und empfehlen dabei eine Anpassung der Averaging Zeit, abhängig vom individuellen Atemmuster. [46] Dieses Vorgehen wurde in der vorliegenden Studie nicht umgesetzt, könnte aber in folgenden Studien durchaus von Interesse sein.

Die große Anzahl an Patienten und Fraktionen stellt auf jeden Fall eine Stärke der vorliegenden Studie dar. Im Vergleich hierzu, gehören Moser et al. mit Ihrer Studie sicherlich zu den umfangreicheren Kollektiven, erreichen aber trotz einer größeren Anzahl an Patienten eine deutlich geringere Anzahl an ausgewerteten Fraktionen. [60] Obwohl wir insgesamt über 1900 Fraktionen ausgewertet haben, war es nicht möglich mehr Fraktionen mit dem Zielgebiet „Extremität“ in die Studie zu integrieren, da diese im klinischen Alltag deutlich seltener vorkommen (v.a. Extremitätensarkome). Andererseits gibt es bezüglich dieser Therapieregion zum aktuellen Zeitpunkt keine veröffentlichten Daten, weswegen wir unser

breit gefächertes Kollektiv als weitere Stärke verstehen, spiegelt dieses doch eine möglichst alltagsnahe Studiensituation wider.

Eine Limitation stellt die Tatsache dar, dass einige Fraktionen aufgrund des Fehlens einer täglichen Messung (CBCT) nicht in die Auswertung mit aufgenommen werden konnten. Unter 3.6.1 werden die Gründe hierfür genannt, und es ist davon auszugehen, dass die ausgeschlossenen Meßwerte keine signifikanten Auswirkungen auf die Ergebnisse gehabt hätten. Der Ausschluss von Daten bzw. das Fehlen bestimmter Datensätze einer Messreihe wird von den meisten anderen Autoren nicht weiter ausgeführt. Besonders bei der visuellen Nachkontrolle von Messungen mit schlechter Erfassung beschreiben Moser et al. in Ihrer Methodik einen fixen Algorithmus zum Ausschluss bestimmter Catalyst-Scans. [60] Dieser basiert auf den erfassten Rotationswinkeln und soll dadurch einen untersucherabhängigen Fehler bei der nachträglichen Datenkontrolle verhindern. Dieses Vorgehen erscheint insgesamt sinnvoll und sollte ebenfalls in einem zukünftigen Studiendesign beachtet werden.

Eine weitere Stärke des vorliegenden Studiendesigns ist der relativ breite Verzicht auf individuelle Kameraeinstellungen des Catalyst Systems, aufgrund der Verwendung von standardisierten PreSets. Andererseits könnte in Einzelfällen die Bildqualität und damit die Präzision der Messung durch eine individuelle Anpassung weiter verbessert werden. In unserem Fall wurden die Integration Time und der Gain individuell angepasst und die übrigen Einstellungen über sogenannte PreSets, abhängig von der jeweiligen Therapieregion, vorgenommen. Die zugrunde gelegten Kamerasettings sind unter 3.3.3 aufgeführt. Stieler et al. beschreiben in Ihrer Arbeit ein ähnliches Vorgehen, betonen aber auch den Einfluss verschiedener Faktoren (z.B. Hautfarbe) auf die Qualität der Scans und die sich daraus ergebende Notwendigkeit zur erweiterten Anpassung in Extremfällen. [44]

Ebenfalls sollte in zukünftigen Studiendesigns das genaue Vorgehen bei Lagerungsschwierigkeiten stärker beachtet werden. So gab es im Laufe der Studie immer wieder Fälle, in denen mehrere Catalyst-Aufnahmen und nachträgliche Lagerungskorrekturen vorgenommen wurden. Der unter 3.4 beschriebene Ablauf ist dabei zwar in der Regel eingehalten worden, die zeitlichen Abstände zwischen Laserpositionierung, Catalyst-Aufnahme und CBCT-Scan betragen in Einzelfällen aber mehrere Minuten. Wie unter 3.6.1 aufgeführt, wurde immer die letzte Catalyst-Aufnahme vor dem CBCT für die Datenauswertung verwendet. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass in den längeren Zeitspannen zwischen den Aufnahmen Abweichungen, im Sinne der unter 1.2.2 beschriebenen, aufgetreten sein könnten. Crop et al. beschreiben in Ihrer Studie relativ große intraf-

raktionelle Abweichungen im Millimeterbereich, mit den Maxima innerhalb der ersten 5 Minuten ab Positionierung. [36] Diese Problematik wird in anderen Studien meist nicht weiter berücksichtigt, da bei einer zügigen Abfolge der einzelnen Messungen kaum Einfluss darauf zu nehmen ist. Es wird jedoch deutlich, dass der Faktor Zeit im Ablauf innerhalb des Studiendesigns nicht unterschätzt werden darf.

Eine Einschränkung der vorliegenden Studie ist das Fehlen eines echten Verums bezüglich der Nullposition. Wir haben, wie auch andere Autoren, in dieser Studie die CBCT-Messung als klinischen Goldstandard im Sinne eines Surrogates für den Nullpunkt bzw. die Nullposition zugrunde gelegt. Dieses Verfahren ist jedoch im theoretischen Sinne ebenfalls nicht fehlerfrei und kann sich dem unbekanntem wahren Wert daher nur annähern. Die vornehmlich größten Einflüsse auf die Präzision des CBCT liegen zum einen in der intrafraktionellen Bewegung von Beginn der Lagerung an, über den Scan, bis hin zum Start der Bestrahlung, sowie in der untersucherspezifischen Abweichung bei der Erfassung der Zielvolumina (Haut/Zielvolumen Relation). Auch hier haben Crop et al. in Ihrer Studie Abweichungen im Millimeterbereich für inter-, wie intrauntersucherspezifische Unterschiede, sowie für die intrafraktionelle Bewegung nachweisen können. [36] Dieser Faktor spielt zwar nur eine geringe Rolle für den Vergleich von Catalyst und Laser, sagt jedoch sehr viel über die in vielen Studien oft berichtete Präzision der Verfahren im Submillimeterbereich aus.

Ebenso soll kurz erwähnt sein, dass für viele Patienten in der Studie mehr als ein Catalyst-Referenzbild generiert wurde. Das erste Bild stammt dabei, wie unter 3.4 beschrieben, in aller Regel aus dem initialen Planungs-CT. Die folgenden Referenzen wurden dann mithilfe der Catalyst-Scanner selbst erstellt. Bei den hier beschriebenen Therapieserien wurde gleich zu Beginn, während der ersten Therapiesitzung, ein neues Referenzbild über die Catalyst-Scanner generiert. Dieses Vorgehen erscheint besonders sinnvoll, da andere Studien zu Optischen Oberflächenscannern eine gesteigerte Präzision der Erfassung beschreiben, wenn ein durch das System selbst erzeugtes Referenzbildes verwendet wird. [21, 21, 60]

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Präzision der Catalyst-Patientenpositionierung deckt sich mit der Präzision der Laserpositionierung und bewegt sich im unteren einstelligen Millimeterbereich. Der Vergleich der Methoden mittels Äquivalenztestung ergab eine Gleichwertigkeit innerhalb der vordefinierten Grenzen, mit Ausnahme der vertikalen Messungen am Abdomen, bei denen der Catalyst-Scan eine minimal bessere Präzision als die Laserpositionierung erreichte.

Vergleicht man die Ergebnisse mit denen anderer Autoren, so konnten wir ebenfalls im Bereich des Kopfes die geringsten Abweichungen messen, welche jedoch im Bereich des Thorax und des Abdomens deutlich zunahmten. Hier sind erwartungsgemäß die Auswirkungen nicht nur der Atmung, sondern auch die anderen unter 1.2.1 beschriebenen Phänomene am stärksten ausgeprägt. Durch das Missverhältnis der Momentaufnahme der Oberfläche zum Zielvolumen in der Tiefe (z.B. Prostata) können die Abweichungen relativ gut erklärt werden.

In Phantomstudien zur präklinischen Evaluation der OOS konnten reproduzierbare Werte für die Präzision im Submillimeterbereich nachgewiesen werden. [21, 59, 72–74] Hierbei wurden jedoch rigide Phantome oder Phantome mit Atmungssimulation verwendet. Diese sagen dabei letztlich wenig über den Nutzen und die maximal erreichbare Präzision im klinischen Alltag aus.

Crop et al. haben 2016 in einer Studie die Präzision des Catalyst Systems gegenüber konventioneller Laserpositionierung und einem MVCT (Mega Voltage CT) verglichen. [36] Untersucht wurden hierbei die Daten von 40 Catalyst Patienten und 55 Patienten, die mit Hautmarkierungen und Raumlaser positioniert wurden. Bei 31 dieser Patienten wurden beide Methoden angewandt. Patienten mit Bestrahlung der Brust dominierten hierbei in dieser Studie. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie wurden die Kamerasettings (IT und Gain) des Catalyst Systems nur in wenigen Fällen individuell angepasst. Besonderes Augenmerk ist neben den Abweichungen der einzelnen Systeme auch auf die intrafraktionelle Bewegung und auf inter-, sowie intrauntersucherspezifische Abweichungen bei der MVCT Erfassung gelegt worden. Beides wurde über eine gesonderte statistische Auswertung analysiert. In dieser Studie wurden für die Präzision keine Mittelwerte, sondern nur Standardabweichungen berichtet. Diese beliefen sich auf lateral $\pm 2,4$ mm, longitudinal $\pm 2,7$ mm und vertikal $\pm 2,4$ mm. Der Verzicht auf Mittelwerte und das verschiedene Patientenkollektiv macht den Vergleich mit unseren Ergebnissen relativ schwierig. Es ist jedoch durchaus denkbar, dass unsere Spannweite von 4,64 mm bis - 4,67 mm auch mit einer anderen Verteilung an Tumorentitäten zusammenhängt. Im Gegensatz zu Crop et al.

wurden in unserer Studie im Bereich des Thorax, Tumore der Lunge und des Mediastinums und nicht der Brust bestrahlt. Die Lagerung der Patienten war dabei jedoch prinzipiell gleich. Interessanter ist jedoch die berichtete Varianz in der täglichen MVCT-Erfassung. Diese Varianz kam laut Studienbeschreibung durch 2 wesentliche Faktoren zustande. Zum einen wurde die intrafraktionelle Bewegung des Patienten während des MVCT-Scans und der anschließenden manuellen oder automatisierten Fusion mit den Planungsaufnahmen, bis zum Zeitpunkt der tatsächlichen Couchkorrektur betrachtet, zum anderen wurde die Inter-observer-spezifische Abweichung, also die Abweichung bei der manuellen Fusion durch unterschiedliche Anwender mit einbezogen. Laut der Studie beeinflussen beide Faktoren die maximal erzielbare Präzision mittels MVCT und damit auch die Grundlage (theoretische Nullposition) für die Bewertung der optischen Methoden. Hier beschreiben Crop et al. Standardabweichungen in Höhe von 1,3 mm bis 1,8 mm für untersucherspezifische Unterschiede in der Erfassung und in Höhe von 1,6 mm bis 2,2 mm für intrafraktionelle Bewegungen, abhängig von der Dauer der Aufnahme und Bildfusion, bis hin zur Korrektur. Summiert man beide Unsicherheiten miteinander auf, so wird deutlich, dass eine realistische Bewertung der Präzision der OOS gegenüber dem CT nur bedingt möglich ist, da die Erfassung über ein CT selbst nur eine Annäherung an die wahre Nullposition darstellt und eine präzisere Methode zum Vergleich der beiden nicht vorhanden ist. Dieser Punkt ist zwar schon länger bekannt, jedoch wird er meist nicht besonders berücksichtigt. [75]

Von Stieler et al. stammt eine weitere klinische Studie aus dem Jahr 2013, welche die Präzision des Catalyst-Systems beschreibt. [44] Hierbei wurden 13 Patienten mit insgesamt 224 Fraktionen untersucht. Unterteilt war die Studie dabei in die Therapieregionen Kopf, Thorax und Becken. Der Ablauf der Studie sah einen Catalyst-Scan nach vorausgehendem CBCT und Couch-Repositionierung vor. Ebenso wurden laut Studienprotokoll vor allem CT-Referenzbilder für das Catalyst-System verwendet. Abgesehen von einem relativ hohen Wert für die longitudinale Achse am Kopf, der in der Studie nicht weiter erklärt wird, konnten die größten Abweichungen des Systems in der longitudinalen und vertikalen Achse, sowohl am Thorax als auch am Becken festgestellt werden. Beide Abweichungen wurden in erster Linie der Atmung zugeschrieben. Das bewertete System verwendete zu diesem Zeitpunkt noch einen rigiden Algorithmus zur Erfassung der Oberfläche. Analog dazu fanden wir bei unseren Untersuchungen die stärkste Abweichung im Bereich des Thorax und des Abdomens entlang der longitudinalen Achse. Als Ursache dafür vermuten wir ebenfalls Atembewegungen. Insgesamt zeichnen beide Studien ein relativ ähnliches Bild. Die darüber hinaus bestehenden Unterschiede in den Ergebnissen könnten zum

einen durch den oben beschriebenen unterschiedlichen zeitlichen Ablauf und zum anderen durch die Verwendung von CT-Referenzbildern, anstelle von Catalyst-Referenzbildern, zu erklären sein. Ebenso kann auch der unterschiedliche Algorithmus der Erfassung ursächlich sein, Unterschiede in den Ergebnissen zu verursachen. In unserem System kam, wie unter 3.3.3 beschrieben, ein neuerer nicht-rigider ICP-Algorithmus zum Einsatz. Insgesamt wird in beiden Studien über alle Therapieregionen hinweg eine ähnliche Präzision der Systeme beschrieben.

Eine Studie von Wiencierz et al. sei an dieser Stelle ebenfalls kurz erwähnt. [76] In dieser Studie wurde das Catalyst-System mit einem vergleichbaren OSS eines anderen Herstellers (Align RT-System) und den Verschiebewerten eines MV CBCT verglichen. Allerdings wurde das Catalyst-System in dieser Studie nur mit einem, anstatt mit drei Scannern betrieben. Alleine dadurch dürfte die maximale Präzision des Systems deutlich vermindert werden. Die Ergebnisse zeigten deshalb erwartungsgemäß auch bessere Werte für das Align RT-System. Die Autoren vermuteten hierfür auch die unterschiedliche Größe der erfassten Oberflächen als Ursache. Die größte Präzision wurde auch in dieser Studie im Kopfbereich festgestellt. In den anderen anatomischen Regionen favorisierten die Autoren der Studie die Präzision der OOS gegenüber der konventionellen Laserpositionierung, kritisierten jedoch auch die zu große Varianz gegenüber der ionisierenden Bildgebung. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit unserer Studie war aufgrund der alleinigen Angabe absoluter Werte jedoch nicht sinnvoll.

Walter et al. haben in Ihrer Studie aus 2016, welche ebenfalls an unserem Standort durchgeführt wurde, ein ähnliches Studiendesign durchgeführt. [77] Hierfür wurden 25 Patienten mit insgesamt 154 Fraktionen ausgewertet. Der Versuchsaufbau entsprach dabei ungefähr der aktuellen Studie, allerdings wurde anstelle von Catalyst HD das vorangegangene Catalyst System verwendet. Vergleichen wir unsere Ergebnisse mit den initialen von Walter et al., so fällt zunächst ins Auge, dass die von uns berichteten Catalyst-Fehler über alle anatomischen Regionen hinweg deutlich niedriger ausfallen: -0,15 mm lat., 0,46 mm long. und -0,25 mm vert., gegenüber -0,1 mm lat., -1,8 mm long. und 1,4 mm vert. in ihrer Studie. Beide Unterschiede sind vermutlich über die unterschiedliche Zusammensetzung des Patientenkollektivs (in der Studie von Walter et al. wurden z. B. keine Kopfbestrahlungen analysiert) und die unterschiedlichen Fallzahlen (1902 Fraktionen ggü. 154 Fraktionen) zu erklären. Der Generationswechsel des verwendeten OSS Systems könnte darüber hinaus zusätzlich zu einer gesteigerten Präzision beigetragen haben. Bei den Ergebnissen für Thorax und Abdomen konnten damals die größten Abweichungen mit $-5,0 \pm 7,9$

mm (Thorax) und $2,6 \pm 1,8$ mm (Abdomen) in der longitudinalen Achse gefunden werden. Ebenso wurden im Bereich des Abdomens und des Beckens größere vertikale Abweichungen in Höhe von $2,1 \pm 5,5$ mm (Abdomen) und $1,6 \pm 2,2$ mm (Becken) gefunden. Argumentativ wurde hier ebenfalls eine vorwiegend abdominelle Respiration bei der Therapie in Rückenlage vermutet. Des Weiteren wurde in der Studie von Walter et al. auf Unterschiede zwischen der Positionierung via Catalyst und Raumlaser mittels Wilcoxon Signed Rank Tests geprüft. Dabei wurde lediglich im Bereich der longitudinalen Achse des Beckens ein signifikanter Unterschied der beiden Verfahren beschrieben. Im Gegensatz dazu wurde in der aktuellen Studie eine Testung der Äquivalenz der beiden Verfahren durchgeführt. Durch die Anwendung der TOST konnte eine Gleichwertigkeit der beiden Verfahren im Rahmen der vordefinierten Grenzen mit Ausnahme der vertikalen Achse im Bereich des Abdomens ermittelt werden.

Neben den vorhergehend aufgeführten Studien zu Catalyst gibt es noch eine Reihe weiterer Studien zu anderen optischen Oberflächenscannern. Moser et al. veröffentlichten 2013 eine klinische Studie zum unter 1.3.3.2 beschriebenen Sentinel System. [60] Inkludiert wurden darin 120 Patienten mit insgesamt 1200 Fraktionen. Der Studienablauf sah dabei drei Scans vor, jeweils vor und nach dem CT-Scan, sowie nach der Therapiesitzung. Im Laufe der Studie wurden die Kamerasettings optimiert und retrospektiv schlechte Aufnahmen herausgefiltert. Dabei wurde der unter 5.1 beschriebene Algorithmus angewandt. Angegeben wurden schließlich Mediane und Perzentilen für die einzelnen Therapieregionen und die unterschiedlichen Scanzeitpunkte. Auch Moser et al. fanden die größten Abweichungen im Bereich der Brust, des Thorax und des oberen Abdomens in der vertikalen und longitudinalen Achse. Im Beckenbereich wurden die größten Abweichungen lateral berichtet. In Ihrer Diskussion der Ergebnisse führen die Autoren lediglich die weniger feste Relation von Oberfläche und Zielgebiet als möglichen Grund für die Abweichungen in diesen Regionen an, ohne die Ursachen diesbezüglich weiter zu spezifizieren. Analog zu unserer Studie wurde die höchste Präzision im Kopfbereich berichtet, wobei Moser et al. betonen, dass die Erfassung insbesondere der thermoplastischen Masken nicht zwingend die exakte Kopfposition widerspiegeln muss. Des Weiteren wurde eine höhere Präzision beim Sentinel-System festgestellt, wenn systemeigene Referenzbilder, anstelle von CT-Referenzbildern verwendet wurden. Einen wesentlichen Anteil daran soll, laut den Autoren, die CT-Schichtdicke und der Schichtabstand, sowie die Scandauer bestimmter CT-Protokolle haben. Diese liegt bezüglich der Oberfläche in aller Regel deutlich unter der Auflösung des Lasersystems.

Diskussion

Palotta et al. haben im Jahr 2013 eine der frühen klinischen Studien zum Sentinel-System veröffentlicht. [35] Berichtet wurde über 47 Patienten und insgesamt 192 Fraktionen mit Therapieplänen im Thorax- und Becken-Bereich. Für die Studie wurde das Patientenkollektiv in 2 Gruppen aufgeteilt. Dabei wurde eine Gruppe mit einem relativ eng selektierten Scanbereich und eine zweite Gruppe mit weitem Fenster gebildet. Insgesamt fielen die Ergebnisse für Präzision und Reproduzierbarkeit besser für die Gruppe mit weitem Fenster aus. Auch in dieser Studie waren die größten Abweichungen im longitudinalen und vor allem auch vertikalen Bereich zu finden. Die geringeren Abweichungen lateral wurden mit der körperlichen Symmetrie entlang der longitudinalen Achse begründet. Für die anderen Achsen wurden sowohl unterschiedliche Füllungszustände von Hohlorganen, sowie Veränderungen des Weichgewebes und die damit einhergehende Veränderung der Oberflächen- und Tiefenrelation angeführt. Gleichzeitig wird jedoch auch eine deutlich bessere Präzision bei Verwendung systemeigener Referenzbilder berichtet. Dies wird unter anderem zurückgeführt auf die im Vergleich zur Auflösung der optischen Scanner relativ hohe Schichtdicke der CT-Scans. Mit den systemeigenen Referenzbildern sind dann entsprechend die Abweichungen in longitudinaler und vertikaler Richtung nicht mehr so deutlich ausgeprägt.

5.3 Ausblick

Catalyst HD™ hat in unserer Studie eine zumindest gleichwertige Präzision zur Laserpositionierung gezeigt. Besonders in Regionen mit fester Relation von Oberfläche und Zielvolumen konnte das System präzise eingesetzt werden. Am Kopf wurde hierbei die höchste Präzision erzielt. Im Bereich des Abdomens und des Beckens konnte nicht dieselbe Präzision wie am Kopf erreicht werden. Die Gründe hierfür sind zum einen die Atemverschieblichkeit innerer Strukturen, sowie auch variable Füllungszustände und die Lage der abdominalen und pelvinen Organe. Bei Entitäten mit fester Tumor-Oberflächen-Relation, welche nicht unmittelbar neben sensiblen OAR liegen, ist es im klinischen Alltag nicht üblich vor jeder Bestrahlung ein CBCT durchzuführen, da reproduzierbare Patientenpositionierungen möglich sind (z.B. Kopf-Hals-Tumore mit Maske).

Gegenüber der alleinigen Positionierung mittels Raumlaser schafft ein optischer Scan einen zusätzlichen Kontrollmechanismus und somit weitere Sicherheit. Größere Abweichungen, die mit diesem System festgestellt werden, könnten dann im Zweifelsfall die Durchführung eines CBCT veranlassen, um die Abweichungen korrigieren zu können. Ebenso könnten Abweichungen verursacht durch Oberflächenveränderungen, wie z.B. durch Gewichtsverlust, die Kontrolle durch ionisierende Bildgebung anstoßen.

Das Ziel sollte sein, die jeweiligen Stärken und Schwächen der einzelnen Systeme möglichst sinnvoll miteinander zu verknüpfen. Neben der reinen Verwendung als Positionierungssystem ist auch die Möglichkeit der intrafraktionellen Überwachung der Patientenbewegung eine vielversprechende Einsatzmöglichkeit. Nicht nur die automatische Unterbrechung des Therapiestrahls bei größeren Abweichungen, sondern auch die Anwendung der atemgetriggerten Bestrahlung bei DIBH-Manövern spricht für eine Implementation optischer Systeme. Ebenso können klaustrophobisch veranlagte Patienten, im Rahmen einer Kopfbestrahlung, von einer intrafraktionellen Überwachung bei Verwendung von offenen Teilmasken, oder lediglich Kinnfixierungen profitieren.

Die Systeme lassen sich dabei in der Regel gut in eine bestehende Infrastruktur integrieren. Neben den komplett neu hinzukommenden Überwachungsoptionen ermöglichen sie einen weiteren Kontrollmechanismus und eine Entscheidungshilfe bei der Frage nach der Notwendigkeit ionisierender Bildgebung zur IGRT.

Weitere Studien zur Langzeitstabilität und zu klinischen Erfahrungen wären daher ebenso wünschenswert, wie Studien zu den anderen Aspekten des Systems. Gerade auch die intrafraktionelle Überwachung und die Präzision bezüglich der Bewegungserfassung stellen sehr interessante Teilbereiche mit noch

Diskussion

wenig klinischer Erfahrung dar. Ebenso erscheint der Therapiebereich der Extremitäten als durchaus interessanter Einsatzbereich des Systems, sodass auch hier Erfahrungen mit größeren Kollektiven wünschenswert wären.

Jedes System bringt Vor- und Nachteile mit sich. Daher ist es umso wichtiger die verfügbaren Techniken intelligent zu kombinieren, um sowohl die Stärken als auch die Schwächen der einzelnen Systeme auszugleichen und das Maximum an Leistung und Sicherheit für den Patienten zu erreichen.

Literaturverzeichnis

1. Freund L. Ein mit Röntgen-Strahlen behandelter Fall von Naevus pigmentosus piliferus. *Wien. klin. Wschr.* 1897;47:428–34.
2. Willoughby T, Lehmann J, Bencomo JA, Jani SK, Santanam L, Sethi A, et al. Quality assurance for nonradiographic radiotherapy localization and positioning systems: Report of Task Group 147. *Med Phys.* 2012;39:1728–46. doi:10.1118/1.3681967.
3. Lee EK, Fox T, Crocker I. Simultaneous beam geometry and intensity map optimization in intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:301–20. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.08.023.
4. Webb S. Motion effects in (intensity modulated) radiation therapy: A review. *Phys Med Biol.* 2006;51:R403-25. doi:10.1088/0031-9155/51/13/R23.
5. Verellen D, Ridder M de, Linthout N, Tournel K, Soete G, Storme G. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:949–60. doi:10.1038/nrc2288.
6. Sterzing F, Engenhardt-Cabillic R, Flentje M, Debus J. Image-guided radiotherapy: A new dimension in radiation oncology. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108:274–80. doi:10.3238/arztebl.2011.0274.
7. Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: Rationale, benefits, and limitations. *The Lancet Oncology.* 2006;7:848–58. doi:10.1016/S1473-2045(06)70904-4.
8. Maier P, Hartmann L, Wenz F, Herskind C. Cellular Pathways in Response to Ionizing Radiation and Their Targetability for Tumor Radiosensitization. *Int J Mol Sci.* 2016;17:1–32. doi:10.3390/ijms17010102.
9. Mattsson S, Brahme A, Carlsson J, Denekamp J, Forssell-Aronsson E, Hellström M, et al. Swedish Cancer Society Radiation Therapy Research Investigation. *Acta Oncol.* 2002;41:596–603. doi:10.1080/028418602321028193.
10. Wenz F, Tiefenbacher U, Willeke F, Weber KJ. 55187 // Auf der Suche nach der Therapeutischen Breite in der Radioonkologie. *Onkologie.* 2001;24 Suppl 5:51–5.

11. Hong TS, Tome WA, Chappell RJ, Chinnaiyan P, Mehta MP, Harari PM. The impact of daily setup variations on head-and-neck intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:779–88. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.07.696.
12. Langen KM, Jones DTL. Organ motion and its management. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 2001;50:265–78. doi:10.1016/S0360-3016(01)01453-5.
13. Verhey LJ. Immobilizing and positioning patients for radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology.* 1995;5:100–14. doi:10.1016/S1053-4296(95)80004-2.
14. Ye JC, Qureshi MM, Clancy P, Dise LN, Willins J, Hirsch AE. Daily patient setup error in prostate image guided radiation therapy with fiducial-based kilovoltage onboard imaging and conebeam computed tomography. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5:665–72. doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2015.10.01.
15. Astreinidou E, Bel A, Raaijmakers CPJ, Terhaard CHJ, Lagendijk JJW. Adequate margins for random setup uncertainties in head-and-neck IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:938–44. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.11.016.
16. Ohri N, Shen X, Dicker AP, Doyle LA, Harrison AS, Showalter TN. Radiotherapy protocol deviations and clinical outcomes: A meta-analysis of cooperative group clinical trials. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:387–93. doi:10.1093/jnci/djt001.
17. Fairchild A, Straube W, Laurie F, Followill D. Does quality of radiation therapy predict outcomes of multicenter cooperative group trials? A literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:246–60. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.03.036.
18. Kinzie JJ, Hanks GE, MacLean CJ, Kramer S. Patterns of care study: Hodgkin's disease relapse rates and adequacy of portals // Patterns of care study: Hodgkin's disease relapse rates and adequacy of portals. *Cancer.* 1983;52:2223–6.
19. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:987–98. doi:10.1056/NEJMoa1209825.

20. Haehnle J, Suss P, Landry G, Teichert K, Hille L, Hofmaier J, et al. A novel method for interactive multi-objective dose-guided patient positioning. *Phys Med Biol.* 2017;62:165–85. doi:10.1088/1361-6560/62/1/165.
21. Pallotta S, Marrazzo L, Ceroti M, Silli P, Bucciolini M. A phantom evaluation of Sentinel™, a commercial laser/camera surface imaging system for patient setup verification in radiotherapy // A phantom evaluation of Sentinel(™), a commercial laser/camera surface imaging system for patient setup verification in radiotherapy. *Med Phys.* 2012;39:706–12. doi:10.1118/1.3675973.
22. Herman MG, Rosenzweig DP, Hendee WR. Every patient receiving 3D or IMRT must have image-based target localization prior to turning on the beam. *Med. Phys.* 2003;30:287–9. doi:10.1118/1.1539041.
23. Stroom JC, Boer HCJ de, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics**. 1999;43:905–19. doi:10.1016/S0360-3016(98)00468-4.
24. Li H, Zhu XR, Zhang L, Dong L, Tung S, Ahamad A, et al. Comparison of 2D radiographic images and 3D cone beam computed tomography for positioning head-and-neck radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:916–25. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.01.008.
25. Buchali A, Koswig S, Dinges S, Rosenthal P, Salk J?r, Lackner G, et al. Impact of the filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynaecological cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 1999;52:29–34. doi:10.1016/S0167-8140(99)00068-7.
26. Li M, Ballhausen H, Hegemann N-S, Reiner M, Tritschler S, Gratzke C, et al. Vergleich der Prostatapositionierung anhand dreidimensionalem transperinealem Ultraschall und Cone-beam-CT. *Strahlenther Onkol.* 2017;193:221–8. doi:10.1007/s00066-016-1084-7.
27. Chung HT, Xia P, Chan LW, Park-Somers E, Roach M. Does image-guided radiotherapy improve toxicity profile in whole pelvic-treated high-risk prostate cancer? Comparison between IG-IMRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:53–60. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.03.015.

28. Landoni V, Saracino B, Marzi S, Gallucci M, Petrongari MG, Chianese E, et al. A study of the effect of setup errors and organ motion on prostate cancer treatment with IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:587–94. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.01.021.
29. Orton NP, Tomé WA. The impact of daily shifts on prostate IMRT dose distributions. *Med Phys.* 2004;31:2845–8. doi:10.1118/1.1784592.
30. Zeidan OA, Langen KM, Meeks SL, Manon RR, Wagner TH, Willoughby TR, et al. Evaluation of image-guidance protocols in the treatment of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:670–7. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.09.040.
31. Noh Y-Y, Kim T-H, Kang S-H, Kim D-S, Cho M-S, Kim K-H, et al. Development of a room laser based real-time alignment monitoring system using an array of photodiodes. *Phys Med.* 2016;32:1284–91. doi:10.1016/j.ejmp.2016.06.006.
32. Beltran C, Herman MG, Davis BJ. Planning target margin calculations for prostate radiotherapy based on intrafraction and interfraction motion using four localization methods. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:289–95. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.08.040.
33. Thornton AF, Haken RK ten, Gerhardsson A, Correll M. Three-dimensional motion analysis of an improved head immobilization system for simulation, CT, MRI, and PET imaging. *Radiotherapy and Oncology.* 1991;20:224–8. doi:10.1016/0167-8140(91)90120-6.
34. Gaisberger C, Steininger P, Mitterlechner B, Huber S, Weichenberger H, Sedlmayer F, Deutschmann H. Three-dimensional surface scanning for accurate patient positioning and monitoring during breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2013;189:887–93. doi:10.1007/s00066-013-0358-6.
35. Pallotta S, Simontacchi G, Marrazzo L, Ceroti M, Paiar F, Biti G, Bucciolini M. Accuracy of a 3D laser/camera surface imaging system for setup verification of the pelvic and thoracic regions in radiotherapy treatments // Accuracy of a 3D laser/camera surface imaging system for setup verification of the pelvic and thoracic regions in radiotherapy treatments. *Med Phys.* 2013;40:11710. doi:10.1118/1.4769428.

36. Crop F, Pasquier D, Baczkiewicz A, Dore J, Bequet L, Steux E, et al. Surface imaging, laser positioning or volumetric imaging for breast cancer with nodal involvement treated by helical TomoTherapy. *J Appl Clin Med Phys*. 2016;17:1–12. doi:10.1120/jacmp.v17i5.6041.
37. Li S, DeWeese T, Movsas B, Frassica D, Liu D, Kim J, et al. Initial Validation and Clinical Experience with 3D-Optical-Surface-Guided Whole Breast Irradiation of Breast Cancer // Initial validation and clinical experience with 3D optical-surface-guided whole breast irradiation of breast cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2012;11:57–68. doi:10.7785/tcrt.2012.500235.
38. Wiersma RD, Tomarken SL, Grelewicz Z, Belcher AH, Kang H. Spatial and temporal performance of 3D optical surface imaging for real-time head position tracking. *Med Phys*. 2013;40:111712-1-8. doi:10.1118/1.4823757.
39. Evans PM. Anatomical imaging for radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2008;53:R151-91. doi:10.1088/0031-9155/53/12/R01.
40. Stieler F, Wenz F, Scherrer D, Bernhardt M, Lohr F. Clinical evaluation of a commercial surface-imaging system for patient positioning in radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2012;188:1080–4. doi:10.1007/s00066-012-0244-7.
41. Siiskonen T, Kaijaluoto S, Florea T. Imaging practices and radiation doses from imaging in radiotherapy. *Phys Med*. 2017:1–6. doi:10.1016/j.ejmp.2017.03.012.
42. Yan H, Dai J-R. A software tool of digital tomosynthesis application for patient positioning in radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys*. 2016;17:174–93. doi:10.1120/jacmp.v17i2.5999.
43. Los Santos J de, Popple R, Agazaryan N, Bayouth JE, Bissonnette J-P, Bucci MK, et al. Image guided radiation therapy (IGRT) technologies for radiation therapy localization and delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87:33–45. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.02.021.
44. Stieler F, Wenz F, Shi M, Lohr F. A novel surface imaging system for patient positioning and surveillance during radiotherapy. A phantom study and clinical evaluation. *Strahlenther Onkol*. 2013;189:938–44. doi:10.1007/s00066-013-0441-z.

45. Thomsen MS, Harrov U, Fledelius W, Poulsen PR. Inter- and intra-fraction geometric errors in daily image-guided radiotherapy of free-breathing breast cancer patients measured with continuous portal imaging. *Acta Oncol.* 2014;53:802–8. doi:10.3109/0284186X.2014.905700.
46. Wikstrom K, Nilsson K, Isacson U, Ahnesjo A. A comparison of patient position displacements from body surface laser scanning and cone beam CT bone registrations for radiotherapy of pelvic targets. *Acta Oncol.* 2014;53:268–77. doi:10.3109/0284186X.2013.802836.
47. Sun W, Wang B, Qiu B, Liang J, Xie W, Deng X, Qi Z. Assessment of female breast dose for thoracic cone-beam CT using MOSFET dosimeters. *Oncotarget.* 2017;8:20179–86. doi:10.18632/oncotarget.15555.
48. Schneider U, Halg R, Besserer J, Hälg R, Besserer J. Concept for quantifying the dose from image guided radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2015;10:188. doi:10.1186/s13014-015-0492-7.
49. Herman MG. Clinical Use of Electronic Portal Imaging. *Seminars in Radiation Oncology.* 2005;15:157–67. doi:10.1016/j.semradonc.2005.01.002.
50. Lutz CM, Poulsen PR, Fledelius W, Offersen BV, Thomsen MS. Setup error and motion during deep inspiration breath-hold breast radiotherapy measured with continuous portal imaging. *Acta Oncol.* 2016;55:193–200. doi:10.3109/0284186X.2015.1045625.
51. Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ. Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. *Radiotherapy and Oncology.* 2001;58:105–20. doi:10.1016/S0167-8140(00)00260-7.
52. Yan H, Dai J-R. Integrated Digital Tomosynthesis for patient positioning of image-guided radiation therapy. *Phys Med.* 2017;36:24–31. doi:10.1016/j.ejmp.2017.03.004.
53. Ding GX, Munro P. Radiation exposure to patients from image guidance procedures and techniques to reduce the imaging dose. *Radiother Oncol.* 2013;108:91–8. doi:10.1016/j.radonc.2013.05.034.
54. Greer PB, Dahl K, Ebert MA, Wratten C, White M, Denham JW. Comparison of prostate set-up accuracy and margins with off-line bony anatomy correc-

tions and online implanted fiducial-based corrections. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008;52:511–6. doi:10.1111/j.1440-1673.2008.02005.x.

55. McNair HA, Hansen VN, Parker CC, Evans PM, Norman A, Miles E, et al. A comparison of the use of bony anatomy and internal markers for offline verification and an evaluation of the potential benefit of online and offline verification protocols for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:41–50. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.09.002.

56. Tang X, Lin T, Jiang S, editors. 2008 Seventh International Conference on Machine Learning and Applications // Towards On-line Treatment Verification Using cine EPID for Hypofractionated Lung Radiotherapy: IEEE; 2008.

57. Jensen C, Urribarri J, Cail D, Rottmann J, Mishra P, Lingos T, et al. MPHYA6-000041-021730_1 // Cine EPID evaluation of two non-commercial techniques for DIBH. *Med Phys.* 2014;41:21730. doi:10.1118/1.4862835.

58. Sjödaahl M, Synnergren P. Measurement of shape by using projected random patterns and temporal digital speckle photography. *Appl. Opt.* 1999;38:1990. doi:10.1364/AO.38.001990.

59. Moser T, Fleischhacker S, Schubert K, Sroka-Perez G, Karger CP. Technical performance of a commercial laser surface scanning system for patient setup correction in radiotherapy. *Phys Med.* 2011;27:224–32. doi:10.1016/j.ejmp.2010.10.005.

60. Moser T, Habl G, Uhl M, Schubert K, Sroka-Perez G, Debus J, et al. Clinical evaluation of a laser surface scanning system in 120 patients for improving daily setup accuracy in fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:846–53. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.05.026.

61. C-RAD AB (publ). Catalyst HD™: THE PRECISE ANSWER TO STEREOTACTIC RADIATION THERAPY. Uppsala, Sweden.

62. C-RAD AB (publ). Catalyst™: EVOLUTION IN 4D TREATMENT. Uppsala, Sweden.

63. Zhang Y, Knopf A-C, Weber DC, Lomax AJ. Improving 4D plan quality for PBS-based liver tumour treatments by combining online image guided beam gating with rescanning. *Phys Med Biol.* 2015;60:8141–59. doi:10.1088/0031-9155/60/20/8141.

64. Zhang Y, Boye D, Tanner C, Lomax AJ, Knopf A. Respiratory liver motion estimation and its effect on scanned proton beam therapy. *Phys Med Biol.* 2012;57:1779–95. doi:10.1088/0031-9155/57/7/1779.
65. Jonsson M, Ceberg S, Nordstrom F, Thornberg C, Back SAJ. Technical evaluation of a laser-based optical surface scanning system for prospective and retrospective breathing adapted computed tomography. *Acta Oncol.* 2015;54:261–5. doi:10.3109/0284186X.2014.948059.
66. C-RAD AB (publ). Sentinel 4DCT™: THE NEW BENCHMARK IN 4DCT. Uppsala, Sweden.
67. Cheng HCY, Wu VWC, Liu ESF, Kwong DLW. Evaluation of radiation dose and image quality for the Varian cone beam computed tomography system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:291–300. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.06.014.
68. Kan MWK, Leung LHT, Wong W, Lam N. Radiation dose from cone beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:272–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.08.062.
69. Murphy MJ, Balter J, Balter S, Bencomo JA, Das IJ, Jiang SB, et al. The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: Report of the AAPM Task Group 75 // The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: Report of the AAPM Task Group 75. *Med Phys.* 2007;34:4041–63. doi:10.1118/1.2775667.
70. Kim Y, Li R, Na YH, Lee R, Xing L. Accuracy of surface registration compared to conventional volumetric registration in patient positioning for head-and-neck radiotherapy: A simulation study using patient data. In: Jahanbegloo R, editor. *Introduction to Nonviolence*. London: Macmillan Education UK; 2014. p. 121701. doi:10.1118/1.4898103.
71. Engelsman M, Sharp GC, Bortfeld T, Onimaru R, Shirato H. How much margin reduction is possible through gating or breath hold? *Phys Med Biol.* 2005;50:477–90.
72. Schoffel PJ, Harms W, Sroka-Perez G, Schlegel W, Karger CP. Accuracy of a commercial optical 3D surface imaging system for realignment of patients for radiotherapy of the thorax. *Phys Med Biol.* 2007;52:3949–63. doi:10.1088/0031-9155/52/13/019.

73. Bert C, Metheany KG, Doppke K, Chen GTY. A phantom evaluation of a stereo-vision surface imaging system for radiotherapy patient setup. *Med Phys.* 2005;32:2753–62. doi:10.1118/1.1984263.
74. Peng JL, Kahler D, Li JG, Samant S, Yan G, Amdur R, Liu C. Characterization of a real-time surface image-guided stereotactic positioning system. *Med Phys.* 2010;37:5421–33. doi:10.1118/1.3483783.
75. Webb S. *The physics of three-dimensional radiation therapy: Conformal radiotherapy, radiosurgery and treatment planning.* Bristol: Inst. of Physics Publ; 2001.
76. Wiencierz M, Kruppa K, Lüdemann L. *Clinical Validation of two Surface Imaging Systems for Patient Positioning in Percutaneous Radiotherapy;* 2016.
77. Walter F, Freisleder P, Belka C, Heinz C, Sohn M, Roeder F. Evaluation of daily patient positioning for radiotherapy with a commercial 3D surface-imaging system (Catalyst). *Radiat Oncol.* 2016;11:154. doi:10.1186/s13014-016-0728-1.

Publikation

Die im Rahmen der Dissertation erhobenen Daten wurden als Originalarbeit in "Technology in Cancer Research & Treatment" publiziert:

Optical Surface Scanning for Patient Positioning in Radiation Therapy: A Prospective Analysis of 1902 Fractions

[Carl G](#)^{1,2}, [Reitz D](#)^{1,2}, [Schönecker S](#)¹, [Pazos M](#)¹, [Freisleder P](#)¹, [Reiner M](#)¹, [Alongi F](#)^{3,4}, [Niyazi M](#)¹, [Ganswindt U](#)^{1,5}, [Belka C](#)¹, [Corradini S](#)¹.

[Technol Cancer Res Treat](#). 2018 Jan 1;17:1533033818806002. doi: 10.1177/1533033818806002.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30453842>

Anhang

Danksagung

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei Hr. Professor Dr. med. Claus Belka, für die Überlassung des Themas der Arbeit und bei Fr. PD Dr. Stefanie Corradini für die Erstellung des vorausgehenden Ethikvotums.

Ganz herzlich danken möchte ich auch Fr. PD Dr. Stefanie Corradini und Hr. Daniel Reitz für die tolle Betreuung während der gesamten Arbeit.

Beide standen mir bei Fragen und Problemen immer freundlich und äußerst hilfsbereit zur Seite und gaben mir stets das Gefühl, einen kompetenten und wohlgesinnten Ansprechpartner zu haben. Dadurch haben sie mir die Arbeit nicht nur deutlich einfacher, sondern auch sehr viel angenehmer gemacht. Vielen herzlichen Dank dafür!

Ebenso möchte ich dem Team der Strahlentherapie danken, welches maßgeblich für die praktische Umsetzung der Studie verantwortlich war, sowie allen Patienten, die sich dankenswerterweise für die Durchführung zur Verfügung gestellt haben.

Mein größter Dank schließlich gilt meinen Eltern Margot Bauer Carl und Rolf Carl, die mir das Medizinstudium und damit auch diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben. Ohne eure Liebe und Unterstützung wäre ich nicht, wo ich heute bin. Dafür werde ich euch immer dankbar sein!

Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

Carl, Georg Maximilian

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Prospektive Beobachtungsstudie bei der Positionierung von Patienten, während der Strahlentherapie, durch die Anwendung eines optischen Oberflächen-scanners (Catalyst™-System).“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 14.02.2021

Georg Maximilian Carl