

Konzepte zur bildgestützten, adaptiven Bestrahlungsplanung und zur Simulation von Behandlungsverläufen bei fluenzmodulierter Strahlentherapie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Mathematik und Physik
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Christoph Georg Baum

aus Singen am Hohentwiel

2007

Tag der mündlichen Prüfung:

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

26. April 2007

Prof. Dr. N. Schopohl

Prof. Dr. F. Nüsslin

Prof. Dr. W. Schlegel

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
I. Hintergrund	5
2. Moderne Konzepte der Strahlentherapie	7
2.1. Der Prozess der 3-D-konformalen Strahlentherapie	7
2.2. Physikalische Bestrahlungsplanung	9
2.3. Fluenzmodulierte Strahlentherapie	12
2.4. Konzept der beschränkten Optimierung fluenzmodulierter Strahlentherapie	14
3. Ortsabhängige Unsicherheiten in der Strahlentherapie	17
3.1. Lagerungsfehler	18
3.2. Organbewegung und -deformation	19
3.3. Dosimetrische Wirkung von geometrischen Unsicherheiten	21
3.4. Verfahren zur Reduktion von Lagerungsfehlern: Lagerungskorrektur-Protokolle	23
3.5. Verfahren zur Verringerung der Positionsunsicherheiten (Beispiel Prostatabestrahlung)	26
3.5.1. Online -Verfahren: Lokalisation über die Registrierung implantierter Goldmarker	26
3.5.2. Fixierung der Prostata mit einem Ballonkatheter	27
3.6. Berücksichtigung ortsabhängiger Unsicherheiten	28
3.6.1. Das ICRU Verschreibungskonzept	28
3.6.2. Vorschläge zur populationsbasierten Definition von Planungs- und Risikovolumina	30
3.7. Populationsbasierte Weiterentwicklungen des ICRU-Konzepts	33
II. Material und Methoden	35
4. Bildgestützte, adaptive Strahlentherapie	37
4.1. Formulierung des Optimierungsproblems	37
4.1.1. Dosis- und Effektverteilung	37
4.1.2. Fraktionsweise Planung als Idealverfahren	38

4.1.3.	Näherungsverfahren auf der Grundlage mehrerer Bilddatensätze	39
4.2.	Voraussetzungen bildgestützter, adaptiver Strahlentherapie	42
4.3.	Konzepte zur Umsetzung bildgestützter, adaptiver Strahlentherapie	47
4.3.1.	Deformierbare Patientenmodelle	47
4.3.2.	Statische Ansätze - Adaptive Radiotherapy (ART)	47
4.4.	Anforderungen an ein Konzept zur Übertragung in die Praxis	48
5.	Konzepte zur Übertragung bildgestützter, adaptiver Bestrahlungsplanung	51
5.1.	Ein adaptives Behandlungskonzept minimaler, statischer Planungsvolumina	51
5.1.1.	Grundidee: Minimierung aller systematischen Fehler	51
5.1.2.	Bestimmung des Zielvolumens, des Planungsrisikolumens für das Rektum und des notwendigen Sicherheitsrands zur Berücksichti- gung der Lagerungsfehler	53
5.1.3.	Planungsstudie: Bestrahlungsplanung und Dosisverschreibung	55
5.1.4.	Planungsstudie: Evaluierung des Therapiekonzepts durch Simula- tion von Behandlungsverläufen	56
5.2.	Das Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten	57
5.2.1.	Aufenthaltswahrscheinlichkeiten und ihre Schätzung	57
5.2.2.	Formulierung des Optimierungsproblems für das Patienten-Modell der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten	60
5.2.3.	Planungsstudie: Bestrahlungsplanung und Dosisverschreibung	62
5.2.4.	Planungsstudie: Therapiesimulationen zur Bewertung der Dosis- verteilungen	64
5.3.	Patientendaten	65
6.	Bewertung von Dosisverteilungen unter Berücksichtigung von Unsicherheiten	67
6.1.	Ansätze zur Bewertung von Dosisverteilungen	67
6.2.	Vorteile von Simulationsmethoden	69
6.3.	Simulation der Lagerungsfehler von Behandlungsverläufen mit Dosisneu- berechnung	70
6.4.	Direkte Simulationen im Bewertungsgrößen-Raum ohne Dosisneuberech- nung	71
III.	Ergebnisse	75
7.	Ergebnisse und Diskussion	77
7.1.	Planungsstudie zum adaptiven Behandlungskonzept minimaler Planungs- volumina	77
7.1.1.	Die Ergebnisse zur Definition des Zielvolumens und des Planungs- risikolumens	77
7.1.2.	Die Ergebnisse der Planungsstudie	80
7.1.3.	Diskussion	88

7.2. Planungsstudie zum Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten	89
7.2.1. Die Ergebnisse der Planungsstudie	89
7.2.2. Diskussion der Ergebnisse	101
IV. Zusammenfassung	107
8. Zusammenfassung	109
V. Literatur	113
VI. Anhang	129
A. Anhang A: Evaluation of an Endorectal Balloon Catheter for Prostate Radiotherapy	131
B. Anhang B: Dosimetric consequences of the application of off-line setup error correction	151
C. Anhang C: Treatment simulation approaches	167
D. Anhang D: Robust treatment planning for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer based on coverage probabilities	183
E. Anhang E: Dosimetrische Auswirkungen der Verwendung eines Rektumhüllenvolumens für die Bestrahlungsplanung	195

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

Die Strahlentherapie, die Chirurgie und die medikamentöse Therapie stellen die drei wichtigsten Behandlungsmöglichkeiten von Krebserkrankungen dar. Eine Vielzahl von Fortschritten in der Krebstherapie in den letzten Jahren ist den medizinischen und technischen Entwicklungen in der Strahlentherapie zu verdanken. Das Ziel der kurativen Strahlentherapie ist die örtlich begrenzte Vernichtung der Tumorzellen, um ein weiteres Tumorwachstum, die Bildung von Rezidiven und von entfernten Metastasen zu verhindern. Allerdings lässt sich in vielen Fällen bei konventionellen Bestrahlungstechniken nicht die dafür erforderliche Strahlendosis verabreichen, da mit dem Tumorgewebe stets auch das umgebende gesunde Gewebe mitbestrahlt wird. Folglich muss für jeden Patienten die Bestrahlung so optimiert werden, dass einerseits die erforderliche Tumordosis erreicht wird und andererseits akute und langfristige Strahlenfolgen möglichst weitgehend reduziert werden. Mit den heutigen, teilweise noch in Entwicklung befindlichen Bestrahlungstechniken gelingt die Konformation der Dosisverteilung an das Tumorgebiet immer besser. Sie stellen aber auch immer höhere Anforderungen an den gesamten Optimierungsprozess einer Strahlenbehandlung.

Ein Schwerpunkt der physikalischen und technischen Entwicklungen liegt auf dem Gebiet der Bestrahlungseinrichtungen, die die Erzeugung hochenergetischer Photonen- und Elektronenstrahlung sowie die Bündelung der Strahlung auf das Zielgebiet ermöglichen. In der Strahlentherapie werden heute Linearbeschleuniger verwendet, deren Strahlenfelder mit Hilfe von Lamellenblenden (*multileaf collimator*, MLC) an die Lage und Form des Tumorgewebes angepasst werden können. Zusätzlich ermöglicht der MLC die Erzeugung von *fluenzmodulierten* Strahlenfeldern. Dies erreicht man durch Bewegung der Lamellen während der Bestrahlung (*dynamic MLC*) [120, 123], oder das Strahlenfeld wird in kleinere Teilfelder unterschiedlicher Fläche aufgeteilt, die überlagert werden (*step and shoot*-Technik [23]).

Die zahlreichen Freiheitsgrade - Energie, Einstrahlrichtungen, Feldformen und -größe sowie Fluenzprofile - machen moderne Computer und effiziente Algorithmen in der Bestrahlungsplanung bei der Optimierung der Dosisverteilung unverzichtbar. Monte-Carlo-Verfahren, die den Strahlungstransport durch den Patienten simulieren, bieten heutzutage die höchste Genauigkeit bei der Dosisberechnung, benötigen aber in der Regel lange Rechenzeiten. Dennoch werden schnelle Monte-Carlo-Verfahren bereits vereinzelt klinisch eingesetzt [6]. Weitere Anstrengungen werden unternommen, die biologische Wirkung der Strahlung mathematisch ausreichend gut für eine Verwendung in Optimierungsalgorithmen zu beschreiben [7, 129].

Diese technischen Innovationen ermöglichen eine Erhöhung der Strahlendosis für das Tumorgewebe (*Dosiseskalation*), da durch verbesserte Anpassung der Dosisverteilung an das Tumorgewebe bei konformierenden Bestrahlungstechniken das tumorumgebende

1. Einleitung

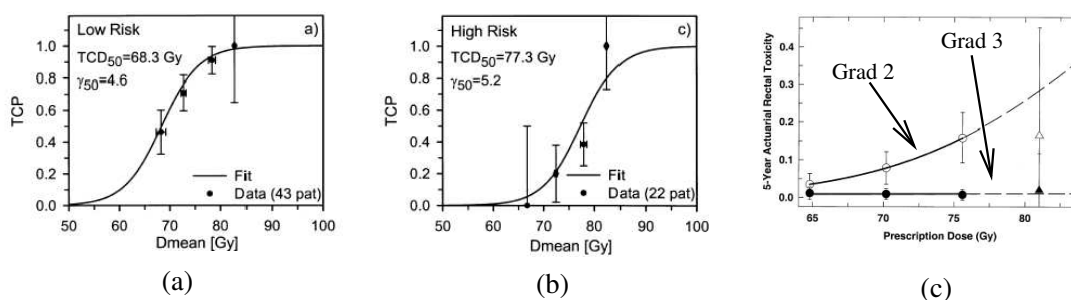


Abbildung 1.1.: Die klinischen Ergebnisse der Dosiserhöhungsstudie bei Prostatakrebs am MSKCC New York für die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit TCP bei Patienten mit Tumoren in Anfangsstadien (a) und sehr fortgeschrittenen Stadien (b) [76]. Abbildung (c) zeigt die Wahrscheinlichkeit für dosisabhängige Nebenwirkungen im Rektum (Grad 2 und Grad 3)[116].

Normalgewebsvolumen deutlich reduziert werden kann. Bei der Behandlung von Prostatakrebs scheint zum Beispiel bei manchen Patienten eine Eskalation der Tumordosis weit über den bisher konventionell verwendeten Dosisbereich von etwa 74 Gy notwendig zu sein, um eine Wiederkehr des Tumors innerhalb von drei bis fünf Jahren ausschließen zu können (siehe Abbildung 1.1) [76]. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass sich für die Dosisbereiche zwischen 60 und 80 Gy das Risiko eines Rückfalls jeweils um etwa 8 % vermindert, wenn man die Tumordosis um 1 Gy erhöht [127].

Leider werden diese Möglichkeiten zur präzisen, konformierenden Bestrahlung im klinischen Alltag dadurch beeinträchtigt, dass die Dosis aus Gründen einer Optimierung der biologischen Wirkung im Gewebe in der Regel in vielen Einzelfractionen im Verlauf mehrerer Wochen appliziert wird. Dabei verändert sich während der mehrwöchigen Behandlung die Lage der Organe relativ zu den Strahlenfeldern.

Bei der Bestrahlungsplanung in der *konventionellen* Therapie werden diese geometrischen Unsicherheiten durch einen statischen Sicherheitsrand um das zu bestrahlende Tumorgebiet berücksichtigt. Das so entstandene Planungsvolumen wird durch einen Bereich nahezu homogener Dosis überdeckt, um die beabsichtigte Tumordosis mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erreichen. Diese Ausdehnung führt zwangsläufig dazu, dass das umgebende Normalgewebe stark belastet wird. So muss beispielsweise bei Prostatakrebs ab einer verschriebenen Tumordosis von 70 Gy mit schweren Nebenwirkungen im Rektum gerechnet werden (siehe Abbildung 1.1 (c)) [65]. Die Dosis in der Prostata kann also nur dann weiter erhöht werden, wenn sie sehr genau auf die Prostata appliziert wird.

Eine Reduktion des konventionellen Planungsvolumens verringert einerseits das Risiko von Nebenwirkungen, erhöht aber andererseits die Wahrscheinlichkeit, dass der Tumor häufiger während der Therapie verfehlt wird, wenn die Veränderungen der geometrischen Tumorposition unbekannt sind. Die Bestimmung von individuellen Sicherheitsrändern für den einzelnen Patienten auf Grundlage mehrfacher Bildgebung des Patienten (*bildgestützte adaptive Strahlentherapie/ image guided radiotherapy (IGRT)*) erlaubt eine Reduktion dieser Sicherheitsränder ohne dass man eine signifikante Unterdosierung des Tumors

riskiert [147]. Das Planungsvolumen wird dabei an die in der Bildgebung sichtbare individuelle Organbeweglichkeit adaptiert. Die dadurch erreichte Schonung des gesunden Gewebes macht es möglich, die Tumordosis bei einer gleichbleibenden Nebenwirkungsrate zu erhöhen [25]. Andere Konzepte wenden sich ganz von statischen Planungsvolumina ab und bestimmen aus den Bildinformationen die Bewegung der einzelnen Volumenelemente der Organe. Anhand dieser Bewegungsinformation werden Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der einzelnen Volumenelemente bezogen auf ein raumfestes Koordinatensystem abgeschätzt, die als Grundlage für die Bestrahlungsplanung dienen (z. B. [20]).

Die Verfahren der bildgestützten adaptiven Strahlentherapie setzen an den Schwachstellen im Planungs- und Behandlungsprozess der konventionellen Therapie an. Bei konventioneller Planung wird vor der Bestrahlung eine schichtweise Computer-Tomographie-Aufnahme des Patienten (Planungs-CT) gemacht. Das Planungs-CT zeigt die (beweglichen) Organe des Patienten in einer Momentaufnahme. Auf dieser Grundlage wird eine Dosisverteilung bestimmt, die die medizinisch vorgegebene Dosisverschreibung erfüllt. Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zeigt diese Momentaufnahme eine Art mittlere Organposition, an der die Organe häufig zu finden sind, es ist aber auch möglich, dass die sichtbare Position nur eine Extremposition darstellt, die sehr selten vorkommt. Die Verformbarkeit der Organe verursacht immer *systematische* und *zufällige* Abweichungen von der im Planungs-CT gezeigten Organposition und -form. Zu diesen Abweichungen kommen noch *systematische* und *zufällige* Fehler bei der täglichen Lagerung des Patienten zu Beginn der Bestrahlungssitzung. Diese werden dadurch verursacht, dass man den Patienten praktisch nie mehr so lagern kann, wie es im Planungs-CT zu sehen ist.

Bei der bildgestützten Strahlentherapie wird versucht, den systematischen und zufälligen Anteil aller im Planungsprozess auftretenden Abweichungen anhand multipler Bildgebung aus den ersten Fraktionen abzuschätzen und den Bestrahlungsplan daraufhin zu adaptieren. Durch diese Rückkopplung wird der Einfluss systematischer Abweichungen deutlich kleiner. Es verbleibt immer ein residueller systematischer Fehler, weil die Größe der Abweichungen für die Adaption des Bestrahlungsplans wegen der geringen Zahl der Bestrahlungssitzungen bereits nach einer kleinen Zahl von Beobachtungen geschätzt werden muss.

Der Einfluss unvermeidbarer Fehler auf das Behandlungsergebnis darf nur sehr klein sein. Ein Behandlungskonzept gilt daher als robust gegenüber Prognosefehlern in Bezug auf die Organposition und -form, wenn die geplante Dosis für die einzelnen Organe und die tatsächlich applizierte Dosis für eine große Anzahl von Patienten übereinstimmen. In diesem Sinn ist beispielsweise das konventionelle Konzept der um einen Sicherheitsrand vergrößerten Zielvolumina mit einer homogenen Dosis sehr robust in Bezug auf die Tumordosis, weil es die notwendige Minimaldosis im beweglichen Tumorgewebe sicherstellt. Die tatsächliche Dosis im gesunden Gewebe kann jedoch stark von der geplanten Dosis abweichen, so dass die Dosisverteilungen dort nicht sehr robust gegenüber geometrischen Unsicherheiten sind.

In der Strahlentherapie stellt die verordnete Dosisverteilung in der Regel einen Kompromiss zwischen den Risiken von Strahlenfolgen im gesunden Gewebe und der beabsichtigten Tumorvernichtung dar. Heute werden die Dosisverteilungen durch einen Optimie-

1. Einleitung

rungsalgorithmus bestmöglich an die aktuelle Patientengeometrie angepasst. Daher sind diese Dosisverteilungen besonders empfindlich gegenüber Änderungen der geometrischen Form und Position der Organe. “Optimal” sind die Dosisverteilungen aber nur dann, wenn sie auch robust gegenüber Prognosefehlern in Bezug auf die Organpositionen sind. In der bildgestützten adaptiven Strahlentherapie steht bei der Planung mehr Information über die geometrischen Unsicherheiten der Organposition und -form zur Verfügung als in der konventionellen Therapie, was eine robustere Dosisverteilung erwarten lässt. In dieser Arbeit soll ein Behandlungskonzept der bildgestützten adaptiven Strahlentherapie entwickelt und untersucht werden, das eine Adaption der Dosisverteilung an die im Planungs- und Behandlungsprozess vorkommenden individuellen systematischen und zufälligen Abweichungen beinhaltet und so den Einfluss dieser Fehler minimiert. Die dabei entstehenden Dosisverteilungen sollen robust sein, d. h., es soll das, was geplant wird, auch bei der Mehrzahl der Patienten bei der Bestrahlung erreicht werden. Gleichzeitig soll das Konzept mit einem akzeptablen Arbeitsaufwand verbunden sein, damit es klinisch in großem Umfang eingesetzt werden kann.

Der Nutzen neuer Behandlungskonzepte wird normalerweise durch klinischen Studien belegt, in denen Patienten mit dem neuen Konzept behandelt und die Ergebnisse mit denen herkömmlicher Therapie verglichen werden (wie dies beispielsweise für das IGRT-Konzept des William Beaumont Hospital in Detroit geschehen ist [147, 25]). Die adaptive bildgestützte Strahlentherapie stellt jedoch eine technologische, nicht eine medizinische Weiterentwicklung dar. Technologische Entwicklungen sind dagegen grundsätzlich auch über Simulationsstudien verifizierbar. Daher soll in dieser Arbeit der Nutzen eines Behandlungskonzepts der Strahlentherapie durch Simulation von Behandlungsverläufen unter Einbeziehung aller im Planungs- und Behandlungsverlauf vorkommenden Fehlerquellen untersucht werden.

Besonderes Augenmerk liegt in dieser Arbeit auf zwei Punkten: das Behandlungskonzept der adaptiven bildgestützten Strahlentherapie soll so einfach wie möglich sein, damit es in der klinischen Routine angewendet werden kann, und durch a-priori Therapiesimulationen vor dem klinischen Einsatz bewertet werden.

Teil I.

Hintergrund

2. Moderne Konzepte der Strahlentherapie

2.1. Der Prozess der 3-D-konformalen Strahlentherapie

Ziel der 3-D-konformalen Strahlentherapie ist die lokale Kontrolle des Tumorwachstums ohne schwere Nebenwirkungen im umgebenden gesunden Gewebe zu verursachen. Um dies zu erreichen, wird die verschriebene Dosis so eng wie möglich an das Tumorgewebe angepasst und die Dosis im gesunden Gewebe so niedrig wie möglich gehalten.

Als erster Schritt im Planungs- und Behandlungsprozess wird die Behandlungsposition des Patienten festgelegt (ob der Patient beispielsweise in Bauch- oder Rückenlage auf dem Behandlungstisch liegt, ob seine Arme neben seinem Körper liegen, usw.). Gegebenenfalls werden Lagerungs- und Immobilisierungshilfen verwendet, um die Lagerung des Patienten zu verbessern (er muss in der jetzt festgelegten Haltung längere Zeit während der Bestrahlung ruhig liegen können). Nach der Lagerung und Immobilisierung wird der Patient mit Hilfe von Laserlichtsystemen (siehe Abbildung 2.1), die einen raumfesten Bezugspunkt, das Isozentrum, definieren, durch Verschiebung des Tisches positioniert. In dieser Position werden auf seiner Haut und den Fixierungshilfen Markierungen angebracht (siehe Abbildung 3.1), um sie in jeder Bestrahlungssitzung wieder einzustellen. Danach wird eine schichtweise CT-Aufnahme der betroffenen Körperregion gemacht, die für die Bestrahlungsplanung benötigt wird.

In diesem 3D-Datensatz (*Planungs-CT*) sowie eventuell vorhandenen weiteren mit dem Planungs-CT fusionierten Bilddatensätzen wie Magnetresonanztomographie (MRT)- und Positronenemissionstomographie (PET)-Daten werden das Tumorgewebe sowie andere (gesunde) Organe definiert und konturiert. Auf Grundlage der eingezeichneten Volumina erfolgt die *physikalische Bestrahlungsplanung*: die Anordnung und Form der Strahlenfelder werden ausgewählt und die 3D-Dosisverteilung berechnet und optimiert. Im Dialog mit dem Strahlentherapeuten wird die endgültige Gestalt der Dosisverteilung festgelegt.

Daraufhin werden die Einstellparameter für die Bestrahlung an das Behandlungsgerät transferiert. Damit kann die Bestrahlung des Patienten beginnen. Bei der Ersteinstellung wird der Patient wie bei der CT-Aufnahme gelagert und positioniert und dann die Behandlungsposition des Patienten auf Grundlage des Planungs-CTs und der zuvor markierten Position eingestellt. Mit Hilfe von *Feldkontrollbildern* wird sie überprüft und danach werden die Markierungen auf dem Patienten neu angebracht. In allen folgenden Bestrahlungssitzungen positioniert man den Patient auf diese neuen Markierungen.

2. Moderne Konzepte der Strahlentherapie



Abbildung 2.1.: Zusätzlich zum Computer-Tomographen befinden sich an zwei gegenüberliegenden Wänden sowie an der Decke je ein Laser. Dieses Laserlichtsystem beschreibt einen raumfesten Punkt, der dem Isozentrum des Linearbeschleunigers entspricht. Im Foto ist einer der beiden Laser vor der Wand zu sehen.

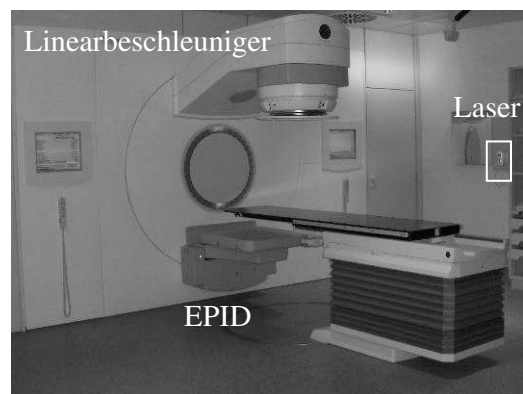


Abbildung 2.2.: Bestrahlungsraum mit Patiententisch und Linearbeschleuniger. Der Detektor des Portal Imaging-Systems (EPID) ist dem Beschleunigerkopf gegenüberliegend angebracht. An den Wänden und der Decke befinden sich Laser zur Anzeige des Isozentrums.

2.2. Physikalische Bestrahlungsplanung

In der *physikalischen Bestrahlungsplanung* für eine Strahlenbehandlung wird die räumliche physikalische Dosisverteilung für interessierende Volumina in einem Körperabschnitt des Patienten berechnet (vgl. DIN 6814-8 [3]). Der zentrale Begriff in der physikalischen Bestrahlungsplanung ist die (*Energie-*)*Dosis* $D(\vec{x})$ an jedem Ort \vec{x} im Patienten ¹. Die Dosis D ist der Differentialquotient aus der mittleren Energie $d\bar{\epsilon}$, die auf das Material in einem Volumenelement dV übertragen wird, und der durch die Masse des Materials im Volumenelement dm :

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} .$$

Die Dosis entsteht durch den Teilchenfluss Φ (typischerweise Photonen und Elektronen) durch den Patienten während der Bestrahlung. Dieser kann an einem Punkt \vec{r} eines Strahlenfeldes berechnet werden durch Integration der Teilchenflussdichte $\varphi(t, \vec{r})$ über die Zeit t :

$$\varphi(t, \vec{r}) = \frac{d^2 N(\vec{r}, t)}{dA \cdot dt} .$$

Dabei gibt $d^2 N$ die Anzahl der Teilchen an, die in dem Zeitintervall dt in eine Kugel mit der Querschnittsfläche dA am Ort \vec{r} eintreten.

Die Abbildung der Fluenz Φ auf die Dosis D erfolgt durch den masse- und fluenzbezogenen Energieabsorptionsoperator T , welcher von der Verteilung der energieabsorbierenden Materie im Raum abhängt:

$$\Phi \rightarrow T(\vec{x})\Phi = D(\vec{x}).$$

Im Zentrum der Bestrahlungsplanung steht ein 3-D-Bilddatensatz, das Planungs-CT, in dem ein Zielvolumen, das Tumorgewebe, sowie zusätzliche Organe, sog. *Risikobereiche*, eingezeichnet sind, wobei letztere geschont werden sollen. Die Bestrahlungsplanung erfolgt im raumfesten Koordinatensystem des Beschleunigerraums (BKS). Die Definition des Zielpunktes im Planungs-CT, der bei der Positionierung des Patienten mit dem Isozentrum zur Deckung gebracht wird, legt die Position der eingezeichneten Organe relativ zum BKS fest.

Durch die vom Arzt vorgegebenen Dosiswerte für das Zielvolumen und die Toleranzdosen für die Risikobereiche ist somit das Optimierungsproblem für die physikalische Bestrahlungsplanung definiert. Ein Beispiel dafür ist in Abbildung 2.3 und Tabelle 2.1 zu sehen. Der Lösungsraum dieses Problems wird in der konformalen Strahlentherapie dadurch eingeschränkt, dass lediglich mit Strahlenfeldern homogener Fluenz (*offenes Feld*) sowie einer geringen Anzahl von Strahlenfeldern mit linear veränderlicher Fluenz (Felder mit *Keilfiltern*) behandelt werden kann, da früher technisch keine anderen Strahlenfelder erzeugt werden konnten.

¹Einheit der Energiedosis: Gray (Einheitenzeichen Gy) $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$

2. Moderne Konzepte der Strahlentherapie

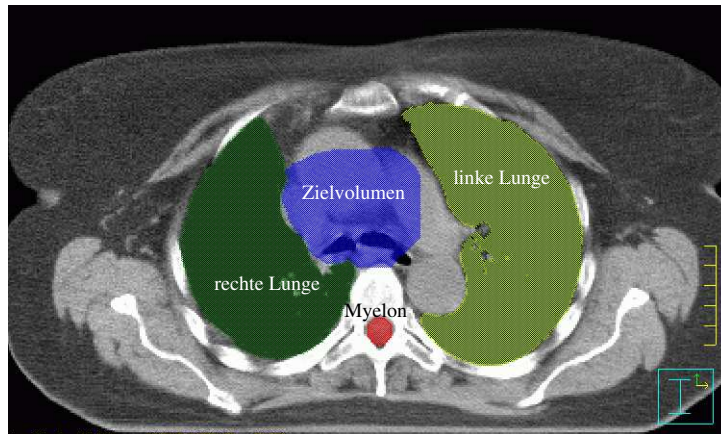


Abbildung 2.3.: Die CT-Schichtaufnahme zeigt das eingezeichnete Zielvolumen für eine Patientin mit Bronchus-Karzinom (blau) sowie die Risikobereiche rechter bzw. linker Lungenflügel (grün bzw. gelb) und das Myelon (rot).

Organ	Dosisvorgabe
Zielvolumen	minimale Organdosis ≥ 47.5 Gy
Zielvolumen	mittlere Organdosis $= 50$ Gy
Zielvolumen	maximale Organdosis ≤ 53.5 Gy
Linke Lunge	mittlere Organdosis ≤ 17 Gy
Rechte Lunge	mittlere Organdosis ≤ 17 Gy
Myelon	maximale Organdosis ≤ 42 Gy

Tabelle 2.1.: Beispiel von Dosisvorgaben für die Planung der Bestrahlung der Patientin aus Abbildung 2.3, die mit einer Dosis von 50 Gy im Zielvolumen verteilt auf 25 Bestrahlungssitzungen bestrahlt werden soll.

Optimierungsproblem 2.1. *Das allgemeine Ziel der Optimierung ist die Bestimmung der Photonenfluenz Φ , die in einem Patienten die verschriebene Dosis im Zielvolumen erreicht und gleichzeitig die geforderten Dosis-Beschränkungen bezüglich M verschiedener Risikobereiche einhält:*

$$\begin{array}{ll}
 \text{erfülle} & F_{zv}(D[\Phi]) = F_{zv}(D_{ref}) \quad \text{für das Zielvolumen} \\
 \text{unter den Nebenbedingungen} & F_k(D[\Phi]) \leq C_k \quad k = 1, \dots, M \\
 \text{sowie} & \Phi \text{ erzeugbar aus offenen und Keilfilter-Feldern} \\
 \text{und} & \Phi \geq 0 \quad .
 \end{array}$$

Dabei stellt F_{zv} die Dosisvorgaben im Zielvolumen dar, F_k die Funktionen der Dosiswirkung in den Risikobereichen und C_k die verschriebenen Dosisbeschränkungen.

In der heutigen klinischen Praxis wird eine *Vorwärtsplanung* durchgeführt. Dabei wird

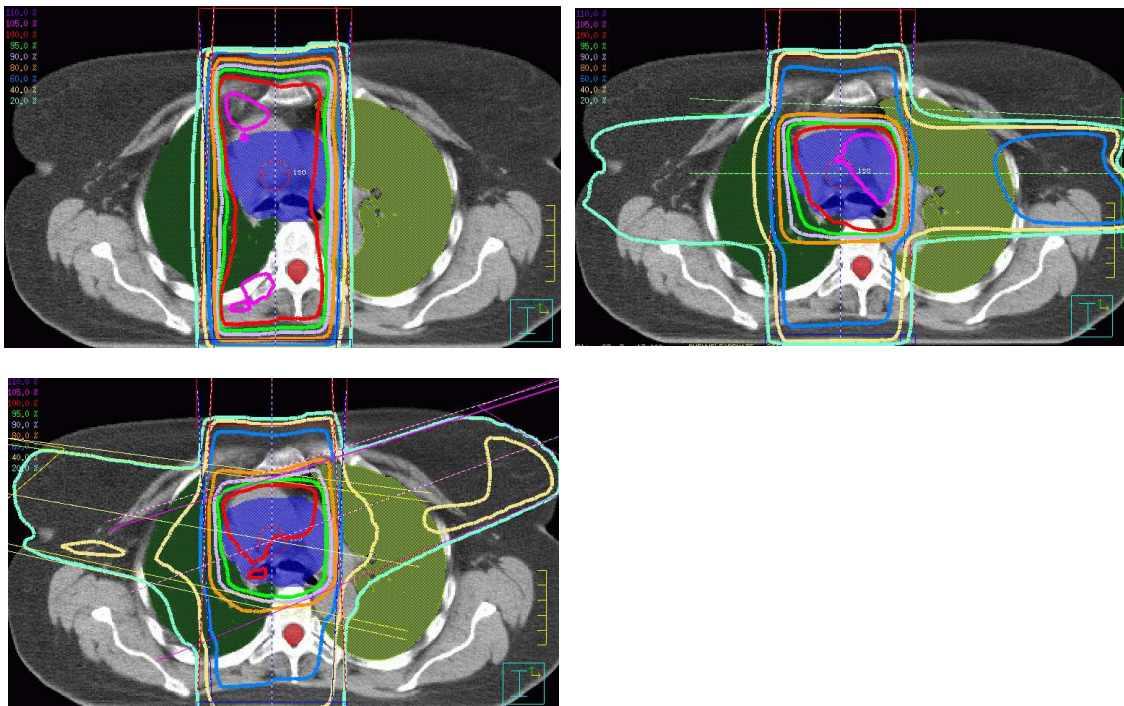


Abbildung 2.4.: Dosisverteilungen in der Isozentrumsschicht für die Bestrahlung mit einer Zwei-Felder-Technik (links oben), Drei-Felder-Technik (rechts oben) und Vier-Felder-Technik (links unten) zum Optimierungsproblem aus Abbildung 2.3 und Tabelle 2.1.

eine bestimmte Anordnung und Form der Strahlenfelder relativ zu den eingezeichneten Volumina festgelegt. Für die daraus entstehende Fluenzverteilung wird die Dosis im Patienten berechnet und iterativ die Gewichtung der Felder untereinander so lange angepasst, bis die Dosisvorgaben erfüllt sind. Gegebenenfalls muss die Feldanordnung verändert werden, um die Vorgaben zu erfüllen. Die mit dem CT gemessene 3-D-Dichtematrix des Patienten dient dabei als Grundlage für die Berechnung der Dosisverteilung.

In diesem Optimierungsprozess muss der Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens in die verschiedenen Raumrichtungen so gestaltet werden, dass die umgebenden Risikobereiche minimal belastet werden. Durch eine geschickte Anordnung der Strahlenfelder und eine Anpassung ihrer Anzahl kann der Dosisgradient in bestimmten Richtungen steiler und zugleich in anderen flacher gemacht werden. Während der Optimierung ergeben sich in der Regel verschiedene Dosisverteilungen, die alle die Dosisvorgaben des Zielvolumens erfüllen und sich zugleich durch die Dosis in den Risikobereichen unterscheiden. Abbildung 2.4 zeigt dies für ein Bronchus-Karzinom. Im ersten Fall werden lediglich 2 opponierende Felder verwendet, was zwar zu einer sehr niedrigen Lungendosis, aber auch einer inakzeptabel hohen Dosis im strahlensensiblen Rückenmark führt. Bei der Drei-Felder-Technik gelingt eine Entlastung des Rückenmarks zu Lasten der Lungendo-

2. Moderne Konzepte der Strahlentherapie

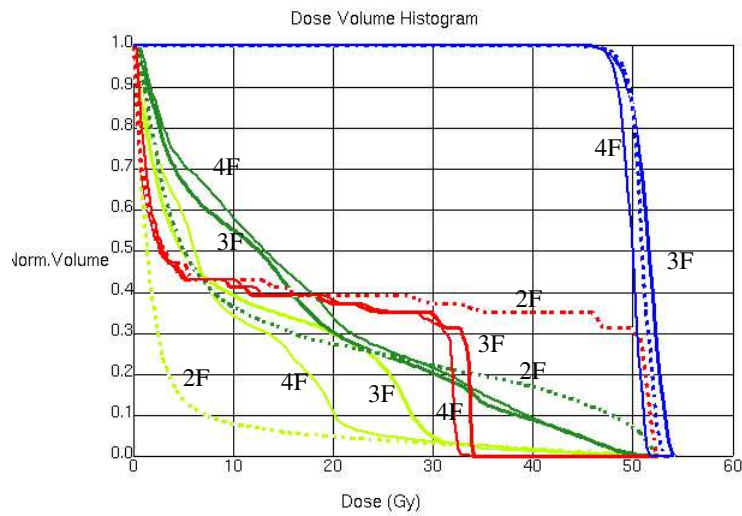


Abbildung 2.5.: Kumulatives Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) für die 3 Dosisverteilungen aus Abbildung 2.4 der Zwei-Felder- (2F)/Drei-Felder-(3F)/Vier-Felder-Technik (4F). Auf der y-Achse wird das prozentuale Volumen einer konturierten Struktur aufgetragen, das eine Dosis größer oder gleich der auf der x-Achse aufgetragenen Dosis erhält. Die Farben im DVH entsprechen der Konturierung in Abbildung 2.3.

sis in der linken Lunge. Durch die Vier-Felder-Technik können die Volumenanteile der Lungen reduziert werden, die eine hohe Dosis erhalten, wobei aber die Dosisbelastung im mittleren und niedrigen Dosisbereich in beiden Lungen ansteigt. Abbildung 2.5 zeigt ein kumulatives *Dosis-Volumen-Histogramm* der drei Techniken, das die unterschiedlichen Verteilungen der Dosis zeigt. Die Dosisverteilungen der Drei- und Vier-Feldertechnik sind beide Lösungen des physikalischen Optimierungsproblems 2.1 mit der Dosisverschreibung aus Tabelle 2.1. Sie unterscheiden sich jedoch in der Dosis der Risikobereiche. Letztendlich muss für den einzelnen Patienten im Dialog mit dem Strahlentherapeuten anhand der Vorgeschichte des Patienten entschieden werden, welche der physikalischen Dosisverteilungen die größte Wahrscheinlichkeit für eine Heilung ohne dauerhafte Nebenwirkungen bietet.

2.3. Fluenzmodulierte Strahlentherapie

In der konventionellen, externen Strahlentherapie mit Photonen wird das Zielvolumen im Patienten mit Hilfe von Strahlenfeldern homogener Photonenfluenz bestrahlt. Die Zahl der Freiheitsgrade bei der Bestrahlungsplanung beschränkt sich auf die Wahl der Einstrahlrichtung, der Feldform der Strahlenfelder und ihrer relativen Gewichte sowie ihre Energie. Mit dieser Bestrahlungstechnik erhält man immer konvex geformte Hoch-

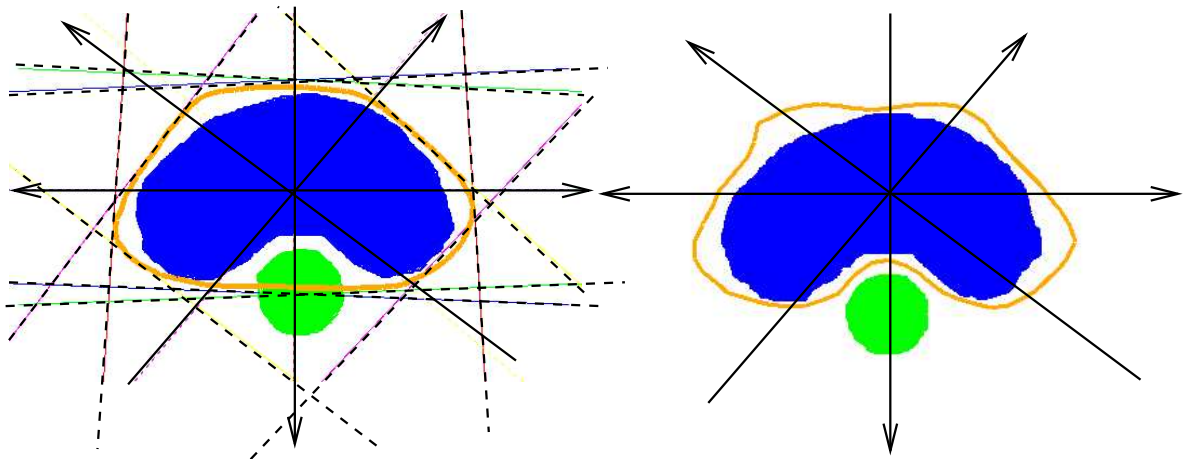


Abbildung 2.6.: Dosisverteilung für ein konkaves Zielvolumen. Das linke Bild zeigt, dass es mit konformalen Bestrahlungsfeldern nicht möglich ist, den grünen Risikobereich auszusparen. Die Grenzen der 5 Bestrahlungsfelder sind gestrichelt angedeutet. Wenn zusätzlich für diese Feldanordnung und Feldformen die Fluenz moduliert wird, kann die Dosis an das blaue Zielvolumen angepasst werden (rechte Abbildung).

dosisbereiche und kann damit irreguläre, konkave Zielvolumina nur schlecht behandeln (siehe Abbildung 2.6).

Die Zahl der Freiheitsgrade bei der Bestrahlungsplanung erhöht sich drastisch durch die Verwendung von Strahlenfeldern mit räumlich modulierter Photonenfluenz. Bei dieser *fluenzmodulierten* Strahlentherapie (*intensity modulated radiotherapy*, IMRT) können nahezu beliebig geformte Zielvolumina im Patienten konform bestrahlt werden. Die Bestimmung der optimalen Fluenzprofile ist ein schwieriges mathematisches und numerisches Problem, das mit Hilfe von Computeralgorithmen gelöst wird. Die computer-gestützte IMRT-Planung setzt jedoch eine mathematische Formulierung des Behandlungsziels voraus.

Für die mathematische Formulierung dieses Problems gibt es zwei unterschiedliche Ansätze: den *dosisbasierten* Ansatz und den der *beschränkten Optimierung*. Beim dosisbasierten Ansatz geht man vom idealen geometrischen Verlauf einer Dosisverteilung aus und approximiert diese, indem man die dazu passenden Fluenzprofile der einzelnen Strahlenfelder sucht. Man spricht dabei auch von *Inverser Planung* [143].

In dieser Arbeit wird das Konzept der beschränkten Optimierung verwendet. Dabei geht man von der klinischen Erfahrung aus, dass schwere Nebenwirkungen in gesundem Gewebe die Dosis im Normalgewebe begrenzen und die maximale Dosis im Tumor sich nach den Beschränkungen der Normalgewebisdosis richten muss. Aus den Toleranzdosen des Normalgewebes bei homogenen Dosisverteilungen, die auf medizinischen Erfahrungen beruhen, kann man Isoeffekte ableiten [7]. Ein Isoeffekt zu einer inhomogenen Dosisverteilung wird durch die homogene Dosis im ganzen Organ angegeben, die den gleichen

2. Moderne Konzepte der Strahlentherapie

Effekt hat. Zur Berechnung der Isoeffekte aus inhomogenen Dosisverteilungen sind Annahmen über Dosis-Volumen-Beziehungen und Fraktionierungseffekte notwendig. Das Behandlungsziel wird beschrieben durch das Festlegen der maximal erlaubten Isoeffekte für die kritischen Strukturen. Die Zielvolumensdosis wird dann unter diesen festgelegten Nebenbedingungen optimiert. Eine Formulierung des Optimierungsproblems unter Berücksichtigung der Fluenzmodulation erfolgt in Kapitel 2.4.

Diese beschränkte Optimierung hat zum einen den Vorteil, dass das so formulierte Problem immer lösbar ist (wenn die Nebenbedingungen zu streng formuliert sind, erhält man eine niedrigere Zielvolumensdosis). Zum anderen hat man durch die Festlegung des Volumeneffektes die Möglichkeit, auf die Dosisverteilung der verschiedenen Organe spezifisch Einfluss zu nehmen. Man kann damit beispielsweise berücksichtigen, dass manche Organe auf hohe Dosen in kleinen Volumina und andere auf moderate Dosen in großen Volumina empfindlich reagieren.

Im Gegensatz zum dosisbasierten Ansatz ist die Verschreibung nicht punktweise an die geometrische Form der anatomischen Strukturen gebunden, sondern an die Struktur selbst in ihrer Gesamtheit. Damit hat man bei der Gestaltung der optimalen Dosisverteilung mehr Freiheit, was vor allem von Vorteil ist, wenn man die geometrischen Unsicherheiten in der Planung berücksichtigt.

2.4. Konzept der beschränkten Optimierung fluenzmodulierter Strahlentherapie

In diesem Kapitel soll die mathematische Formulierung des Problems der beschränkten Optimierung vorgestellt werden, die im Bestrahlungsplanungsalgorithmus HYPERION verwendet wird.

Dazu wird eine Volumenstruktur V im Patienten betrachtet, die aus kleinen Subvolumina ν_i aufgebaut ist. Um den lokalen Beitrag einer Dosisverteilung zur Schädigung der gesamten Volumenstruktur zu beschreiben, können lokale Effektdichteverteilungen f verwendet werden [7]. Ausgehend von diesen lokalen Dichteverteilungen lässt sich die Wirkung auf das ganze Volumen mathematisch beschreiben durch

$$F(D) = \frac{1}{V} \sum_{\nu_i \in V} f(D(\nu_i)) \quad . \quad (2.1)$$

Zwei Dosisverteilungen lassen sich über ihre Wirkung $F(D)$ im Gesamtvolumen V vergleichen.

Ebenso kann man den Isoeffekt definieren als den Effekt einer äquivalenten homogenen Dosis (EUD) [98], die den gleichen Effekt im Gesamtvolumen hervorruft wie die betrachtete Dosisverteilung:

$$D_{Iso} = f^{-1} \left(\frac{1}{V} \sum_{\nu_i \in V} f(D(\nu_i)) \right) \quad . \quad (2.2)$$

2.4. Konzept der beschränkten Optimierung fluenzmodulierter Strahlentherapie

Mit diesem Formalismus können die verschiedenen Gewebeeigenschaften aus der klinischen Erfahrung beschrieben werden. Beispielfhaft sollen hier drei der in HYPERION verwendeten lokalen Effektdichten vorgestellt werden.

Tumorkontrolle

Die Vernichtung von Tumorzellen kann mit einem einfachen Standardmodell beschrieben werden. Dazu nimmt man an, dass die Rate von abgetöteten Tumorzellen bei Aufnahme von kleinen Energiemengen konstant ist. Der Anteil der überlebenden Zellen kann in Abhängigkeit von der akkumulierten Dosis und der Strahlenempfindlichkeit α (Einheit: $[\frac{1}{Gy}]$) angegeben werden durch

$$f_{tw}(D) = \exp(-\alpha D) \quad . \quad (2.3)$$

Der zugehörige Isoeffekt ist

$$D_{Iso} = -\frac{1}{\alpha} \log \left(\frac{1}{V} \sum_{\nu_i \in V} e^{(-\alpha D(\nu_i))} \right) \quad . \quad (2.4)$$

Die lokale Effektdichte reagiert empfindlich auf Unterdosierungen, während eine Überdosierung nicht so stark gewichtet wird. Es sind zusätzliche, Dosis beschränkende lokale Effektdichten notwendig, wenn Überdosierungen vermieden werden sollen.

Nebenwirkungen in Risikoorganen: serielle Komplikationen

Falls in einem Teil des Organs lokal begrenzte Schädigungen auftreten, die vom übrigen Organ nicht kompensiert werden können, kann es zu einem Ausfall des Organs oder zu Nebenwirkungen kommen. Da diese bereits auftreten, wenn nur ein kleiner Teil des Organs beschädigt wird, nennt man solche Mechanismen *serielle Komplikationen*.

Die lokale Effektdichte für solche Organe lautet

$$f(D) = c \cdot D^k \quad , \quad (2.5)$$

wobei $k \geq 1$ ein *Volumeneffektparameter* und c eine Normierungskonstante sind.

Der Isoeffekt entspricht der diskreten *Lebesgue-Norm* der Effektverteilung über dem Volumen V :

$$D_{Iso} = \left(\frac{1}{V} \sum_{\nu_i \in V} (D(\nu_i))^k \right)^{\frac{1}{k}} \quad . \quad (2.6)$$

Wenn k groß ist, werden große Dosen in kleinen Volumina stark gewichtet, der Isoeffekt wird durch die maximalen Schäden dominiert. Im Fall $k = 1$ bzw. $k \rightarrow \infty$ entspricht der Isoeffekt der mittleren bzw. der maximalen Dosis in V .

Überdosierung

Neben biologisch motivierten Verschreibungen gibt es auch physikalische Ziele, die berücksichtigt werden sollen: beispielsweise benötigt man ein Maß dafür, ob und wie stark eine

2. Moderne Konzepte der Strahlentherapie

bestimmte Dosis D_{max} in einem Volumen überschritten wird. Die dazugehörige lokale Effektdichte ist definiert durch

$$f(D) = c \cdot \Theta(D - D_{max}) (D - D_{max})^2 \quad , \quad (2.7)$$

wobei Θ die Heavyside-Funktion und c eine Normierungskonstante sind. Der entsprechende Isoeffekt lautet

$$D_{Iso} = D_{max} + \left(\frac{1}{V} \sum_{\nu_i \in V} f(D(\nu_i)) \right)^{\frac{1}{2}} \quad . \quad (2.8)$$

Er entspricht der mittleren quadratischen Überdosierung im Gesamtvolumen.

In HYPERION sind noch andere Nebenbedingungen möglich [5], auf die hier aber nicht eingegangen werden soll.

Mit Hilfe der Isoeffekte lässt sich die Bestrahlungsplanung als Minimierungsproblem beschreiben:

Optimierungsproblem 2.2. *Das allgemeine Ziel der Optimierung ist die Bestimmung der Photonenfluenz Φ , die in einem Patienten die Tumorkontrolle maximiert und gleichzeitig die geforderten Isoeffektbeschränkungen bezüglich M verschiedener Komplikationsmechanismen einhält:*

$$\begin{array}{ll} \text{minimiere} & F_{tv}(D[\Phi]) \quad \text{für das Zielvolumen} \\ \text{unter den Nebenbedingungen} & F_k(D[\Phi]) \leq C_k \quad k = 1, \dots, M \\ \text{sowie} & \Phi \geq 0 \quad . \end{array}$$

Dabei stellt F_{tv} die Summe der lokalen Effektdichten für die Tumorvernichtung dar, F_k die Summe der lokalen Effektdichten für die oben beschriebenen Komplikationen und C_k die verschriebenen Isoeffektbeschränkungen.

3. Ortsabhängige Unsicherheiten in der Strahlentherapie

Das Ziel einer kurativen Strahlenbehandlung besteht in der Vernichtung der Tumorzellen in einem anatomisch definierten Gebiet. In den Jahren 1993 und 1999 gab die *International Commission on Radiation and Units* (ICRU) Empfehlungen zur Definition von Volumina heraus [1, 2]. Dieser internationale Standard wurde weitgehend in die deutsche Normung (DIN 6814-8) übernommen und dient als Grundlage für die Planung und Dokumentation von Strahlenbehandlungen.

Das Volumen, das durch diagnostische Verfahren (wie z. B. Bildgebung) nachweisbares Tumorgewebe enthält, wird als *Tumorvolumen* (*gross tumor volume*, GTV) bezeichnet. Der Bereich außerhalb des Tumorvolumens, von dem man annehmen muss, dass er nicht nachweisbare Tumorzellen enthält, bezeichnet man als *Tumorausbreitungsgebiet*. Das Tumorvolumen sowie das Tumorausbreitungsgebiet wird nach ICRU 50/DIN 6814-8 als *klinisches Zielvolumen* (*clinical target volume*, CTV) bezeichnet.

Die Bestrahlungsplanung erfolgt heute normalerweise auf der Grundlage einer Computertomographie-Aufnahme (CT). MRT- und PET-Aufnahmen, die mit dem Planungs-CT fusioniert werden, erlauben eine genauere Abgrenzung des Tumorgewebes und der gesunden Organe, und werden oft ergänzend zum Planungs-CT zur Zielvolumendefinition verwendet. Das klinische Zielvolumen ist ein klinisch-anatomisches Volumen, das auf der Grundlage von Bildgebung und anderen diagnostischen Verfahren sowie der ärztlichen Erfahrung definiert wird.

Nach Festlegung des Zielvolumens muss in der Planung sichergestellt werden, dass dort eine ausreichend hohe Gesamtdosis erreicht wird trotz der Unsicherheiten, die während einer fraktionierten Strahlenbehandlung auftreten können. Dabei unterscheidet man verschiedene maschinenbezogene und patientenbezogene Unsicherheiten. Zu den letzteren zählen die Lagerungsfehler (Kapitel 3.1) und die Fehler durch Organbewegung und -deformation (Kapitel 3.2). Die maschinenbezogenen Unsicherheiten wie die Instabilität der Strahlungserzeugung oder mechanische Abweichungen der Bestrahlungsfelder von ihrer Sollposition werden durch regelmäßige Kontrollen minimiert und tragen im Verhältnis zu den patientenbezogenen Unsicherheiten kaum zu Abweichungen der Gesamtdosis bei. Durch ein gutes Planungs- und Behandlungskonzept wird sicher gestellt, dass das CTV trotz der Unsicherheiten ausreichend bestrahlt wird.

3. Ortsabhängige Unsicherheiten in der Strahlentherapie



Abbildung 3.1.: Typische Lagerung eines Patienten für eine Bestrahlung bei Prostatakrebs (hier bei der Aufnahme des Planungs-CT). Im Hintergrund ist einer der Laser zur Positionierung zu sehen.

3.1. Lagerungsfehler

Bei der Bestrahlungsplanung wird im Patienten der Zielpunkt relativ zum Knochenskelett und der Anatomie des Patienten definiert, wie diese im Planungs-CT zu sehen sind. Während der mehrwöchigen Bestrahlungen kann der Patient durch den statistischen Prozess der Lagerung praktisch nie wieder genau so gelagert werden, wie dies bei der Aufnahme des Planungs-CTs geschehen ist. Die Veränderung der Position des starren Knochenskeletts im Vergleich zum Ausgangszustand \vec{x} kann während der Fraktion j in jedem Punkt beschrieben werden durch

$$\vec{x}_j = \vec{x} + \vec{\tau}_j + \mathcal{R}_j(\vec{x}) \quad .$$

Dabei sind $\{\vec{\tau}_j\}_{j=1}^N$ bzw. $\{\mathcal{R}_j\}_{j=1}^N$ die Realisierungen der Zufallsvariablen für die Translation bzw. Rotation des Patienten während der N Fraktionen der Behandlung.

Dies führt zu Abweichungen des Zielpunktes im Patienten vom Strahlenfeld-Isozentrum des Beschleunigers, die als *zufällige Lagerungsfehler*¹ bezeichnet werden. Entsteht bei der ersten Einstellung des Patienten (am Beschleuniger oder am Simulator) bei der Lagerung und Positionierung eine Abweichung, die nicht entdeckt wird, so entsteht ein *systematischer Lagerungsfehler*, der sich in jeder Fraktion auswirkt. Lagerungsfehler werden im raumfesten Koordinatensystem bezogen auf den Behandlungsraum (ICRU 50) gemessen.

Die Größe der Lagerungsfehler hängt von der Region ab, die bestrahlt werden soll (siehe Tabelle 3.1). Bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ist es möglich, den maximalen

¹In der englisch-sprachigen Literatur werden diese Fehler als “setup error” bezeichnet, worin zum Ausdruck kommt, dass sowohl Lagerung als auch Positionierung dazu beitragen.

Region	syst. Fehler			zuf. Fehler		
	Σ [mm]			σ [mm]		
	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP
Kopf-/Halsbereich	1.9	2.0	1.9	1.9	1.7	1.4
Lunge	2.3	3.0	1.9	2.6	2.8	2.5
Becken	2.3	3.1	3.1	2.8	3.0	2.5

Tabelle 3.1.: Übersicht über durchschnittliche Standardabweichungen der systematischen und zufälligen Lagerungsfehler in Patientenpopulationen nach [22, 64]. Angegeben werden die Werte in lateraler (Lat), cranio-caudaler(CC) und anterior-posterior(AP) Richtung. Im Kopf-Hals-Bereich werden immer Masken zur Immobilisierung des Patienten verwendet.

Lagerungsfehler durch Verwendung von Lagerungshilfen, die den Patienten fest mit dem Behandlungstisch verbinden (z. B. durch Masken mit Aufbisschiene) auf wenige Millimeter zu begrenzen. Im Beckenbereich sind solche Hilfen nur eingeschränkt einsetzbar. Hier muss der Patient frei gelagert werden mit Hilfe von Markierungen, die auf der Haut angebracht werden (siehe Abbildung 3.1). Durch Anspannung der Muskulatur, durch Abwinkeln der Extremitäten oder bei übergewichtigen Patienten kann es zu Abweichungen des Knochenskeletts von seiner Sollposition kommen, die meist einige Millimeter betragen, aber die auch größer als 1 cm sein können.

Zu Beginn einer Bestrahlungssitzung wird in der Universitätsklinik Tübingen wie in vielen anderen Kliniken daher regelmäßig die Lagerung mit Hilfe von Feldkontrollaufnahmen überprüft. Dazu werden aus 2 orthogonalen Richtungen mit Hilfe eines Strahlenfelds des Beschleunigers Durchleuchtungsaufnahmen des Patienten in der Behandlungsposition gemacht. Durch Vergleich der Position des Knochenskeletts in den Aufnahmen mit der Position in einem aus dem Planungs-CT errechneten Röntgenbild (*digitally reconstructed radiograph*, DRR), kann man den dreidimensionalen Lagerungsfehler bestimmen.

3.2. Organbewegung und -deformation

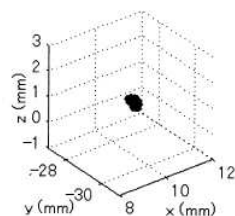
Zusätzlich zu den Lagerungsfehlern kommt es zu Unsicherheiten durch die Organbewegung und -deformation relativ zum Knochenskelett. Die Position eines Organs relativ zum starren Knochenskelett kann während der Fraktion j für den Ausgangszustand \vec{x} beschrieben werden durch

$$\vec{x}_j = \mathcal{D}_j(\vec{x}) \quad .$$

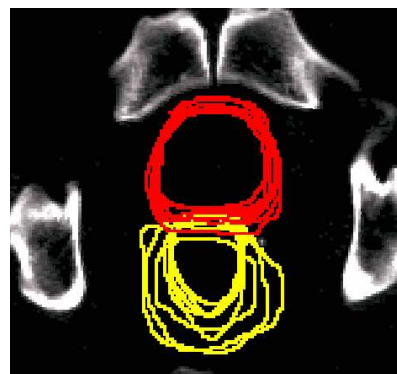
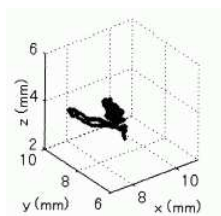
Dabei sind $\{\mathcal{D}_j\}_{j=1}^N$ die Realisierungen der Zufallsvariablen für das Deformationsfeld während der N Fraktionen der Behandlung des Patienten.

Diese lassen sich viel schwerer kontrollieren und messen, da die Position und die Form der Organe im Körperinnern durch Bildgebung am Beschleuniger in den meisten Klini-

3. Ortsabhängige Unsicherheiten in der Strahlentherapie



(a) intrafraktionelle Bewegung



(b) interfraktionelle Bewegung

Abbildung 3.2.: Organbeweglichkeit der Prostata auf verschiedenen Zeitskalen: Abbildung (a) zeigt die intrafraktionellen Bewegung anhand der Position eines Markers am Apex der Prostata in fluoroskopischen Aufnahmen im Verlauf von 2 Minuten im Abstand von 0.033 s für 2 Patienten (nach [69]). Die transversale CT-Schicht in Abbildung (b) zeigt die interfraktionelle Bewegung von Prostata und Rektum eines weiteren Patienten in Bezug auf das Knochen skelett in multiplen CT-Aufnahmen von verschiedenen Tagen.

ken nicht direkt messbar bzw. erkennbar sind. Erst seit kurzer Zeit werden kommerzielle Lösungen für dieses Problem angeboten: beispielsweise ein ultraschall-basiertes System, das an das Beschleunigerraum-Koordinatensystem angebunden ist [93] oder ein CT-System, das direkt an den Beschleuniger angebracht ist (*cone beam CT*) [75, 99] (siehe Kapitel 4.2).

Man unterscheidet Veränderungen der Organposition und -form, die innerhalb einer Bestrahlungssitzung stattfinden (*intrafraktionelle*) und solche, die zwischen zwei Bestrahlungssitzungen stattfinden (*interfraktionelle*). Organunsicherheiten werden im patientenbezogenen Koordinatensystem (ICRU 50) beschrieben.

Intrafraktionelle Bewegung wirkt sich vor allem im Thorax-Bereich und im oberen Bauchbereich aus, wo sich die Position und die Gestalt der Organe von einigen Millimetern bis zu einigen Zentimetern innerhalb eines Atemzyklus ändern können [71]. Diese Bewegung hängt mit der Atmung zusammen, aber auch der Herzschlag kann sie beeinflussen. Im Bereich der Prostata ist der Einfluss der Atmung auf die intrafraktionelle Bewegung nachweisbar [69], aber deutlich kleiner als der Einfluss, der durch die Veränderung der Blasen- und Darmfüllung und die Darmbewegung entsteht [71]. Insgesamt kann man eine kurzzeitige Verschiebung einzelner Teile der Prostata von bis zu 1 cm beobachten, im Mittel verändert sich die Position der Prostata über 10 min nur um etwa 2 mm [62, 85]. Im Beckenbereich ist der Unterschied der Organposition und -form zwischen 2 Fraktionen

3.3. Dosimetrische Wirkung von geometrischen Unsicherheiten

Region	interfr. Fehler			intrafr. Fehler		
	σ [mm]			Mittelwert [mm]		
	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP
Lunge Oberlappen	interfr. Fehler werden			1.3	2.8	2.4
Lunge Mittellappen	in der Literatur			0.7	5.9	3.5
Lunge Unterlappen	nicht angegeben			1.5	12.1	1.9
Leber	3.2	6.6	3.3	8	17.4	9
Prostata	1.1	3.1	3.2	0.1	0.3	0.3

Tabelle 3.2.: Übersicht über interfraktionelle und intrafraktionelle zufällige Organbewegungen in Patientenpopulationen nach [22, 71, 69, 39]. Angegeben werden die Werte in lateraler (Lat), cranio-caudaler (CC) und anterior-posteriorer (AP) Richtung, die aus CT- und anderen Bildgebungsstudien bestimmt wurden.

größer als der durch die intrafraktionelle Bewegung verursachte Unterschied. Betrachtet man die Organposition in wiederholten CT Aufnahmen, so sieht man eine Bewegung relativ zu den Knochen, die bis zu einigen Zentimetern betragen kann [47, 135, 71, 109, 153]. Für die Blase und das Rektum werden lokal starke Bewegungen und Verformungen beobachtet, während andere Bereiche praktisch in Ruhe sind [60, 95]. Man kann davon ausgehen, dass die Organpositionen zweier aufeinanderfolgender Bestrahlungssitzungen unabhängig voneinander sind. Das bedeutet, dass man die interfraktionelle Organform und -bewegung als einfachen stochastischen Prozess beschreiben kann.

Durch die Verwendung eines einzelnen Planungs-CTs wird meist ein *systematischer Fehler* in die Bestrahlungsplanung eingeführt, da die Organpositionen im Planungs-CT sehr wahrscheinlich von der mittleren Organposition abweichen. Die Abweichung eines Organs von seiner mittleren Position und Form wird sonst als *zufälliger Fehler* bezeichnet. Wenn in der Folge von Organbewegung gesprochen wird, so soll dies immer auch Organ deformation beinhalten, da beide Effekte stets miteinander verbunden sind.

3.3. Dosimetrische Wirkung von geometrischen Unsicherheiten

Zusammenfassend kann man die Veränderungen des Ausgangszustands \vec{x} des Patienten und seiner Organe durch Lagerungsfehler und Organbewegung in der Fraktion j beschreiben durch die Transformation \mathcal{T}_j :

$$\vec{x}_j = \mathcal{T}_j(\vec{x}) = \vec{x} + \vec{\tau}_j + \mathcal{R}_j(\vec{x}) + \mathcal{D}_j(\vec{x}) \quad .$$

Die Fluenzverteilung wird im raumfesten Koordinatensystem des Beschleunigerraums geplant. Je nach Position des Patienten in jeder Fraktion ergibt sich daraus eine andere Dosisverteilung. Bei N Bestrahlungssitzungen erhält man durch Organbewegung und Lagerungsfehler N verschiedene Dichteverteilungen des Patienten bezüglich der Strahlenfelder, so dass sich die Behandlungsdosis aus N verschiedenen Einzeldosen zusammensetzt,

3. Ortsabhängige Unsicherheiten in der Strahlentherapie

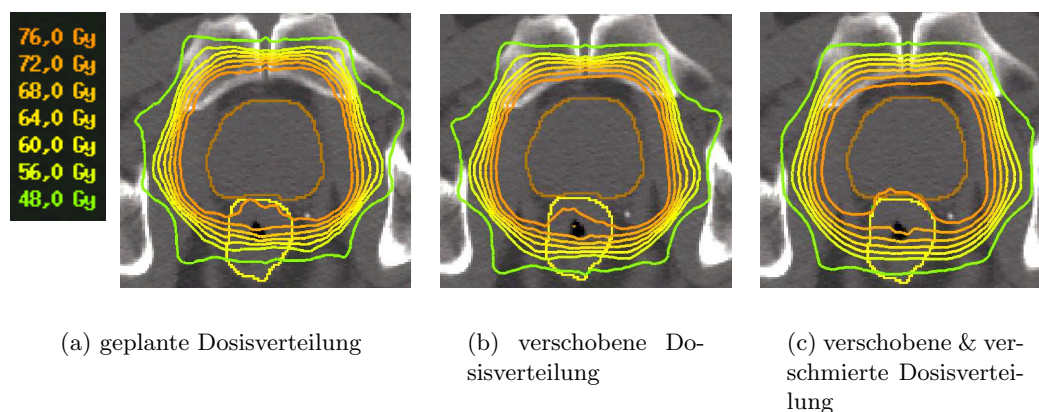


Abbildung 3.3.: Auswirkung des Lagerungsfehlers: im Beispiel wird der Patient etwa 4 mm systematisch zu hoch gelagert. Dadurch wird die geplanten Dosisverteilung 3.3(a) nach unten durch den systematischen Fehler verschoben 3.3(b) und durch die zufälligen Fehler verschmiert 3.3(c). Die transversale Schicht zeigt die 60% (48 Gy) Isodosislinie sowie die Isodosislinien von 70% (56 Gy) bis zu 95% (76 Gy) in Schritten von 5% sowie die Prostata- und Rektumkontur.

die auf das Gewebe wirken:

$$D_{ges}(\vec{x}) = \sum_{j=1}^N D(\mathcal{T}_j(\vec{x})) \quad .$$

Es ist sehr aufwändig, die genaue Gestalt der Deformationsmatrix zu bestimmen, so dass die in einem Punkt des Ausgangszustands tatsächlich applizierte Gesamtdosis praktisch nie bestimmt werden kann.

Man kann die Auswirkung der geometrischen Unsicherheiten auf die Behandlungsdosis aber auch über eine Analogie zu einer Fotografie beschreiben. Da die zufälligen Fehler keine bevorzugte Richtung haben, sorgen sie für eine Verschmierung der Dosis in den Organen, weil sie die mittlere Organposition “verwackeln” und so die Ränder des Hochdosisbereichs unscharf machen. Ein systematischer Fehler bewirkt eine Verschiebung, Rotation und Deformation der Dosisverteilung, da er in jeder Fraktion die gleiche Wirkung hat.

In Abbildung 3.3 sind drei Dosisverteilungen zu sehen, die diese Aussage verdeutlichen. Bei der Berechnung wurde vereinfachend angenommen, dass der Patient in jeder Fraktion lediglich als Ganzes gegen seine geplante Position verschoben war. Die Abbildung 3.3(a) zeigt eine transversale Schicht einer geplanten Dosisverteilung für einen Prostata-Patienten (unter der Annahme, dass die Position des Patienten in jeder Fraktion die des Planungs-CTs ist). Wenn der systematische Lagerungsfehler $\vec{\mu}_{syst}$ bei der Berechnung

3.4. Verfahren zur Reduktion von Lagerungsfehlern: Lagerungskorrektur-Protokolle

der Gesamtdosis aller Fraktionen berücksichtigt wird, d. h.

$$D_{ges}(\vec{x}) = \sum_{j=1}^N D(\mathcal{T}_j(\vec{x})) \quad \text{mit } \mathcal{T}_j(\vec{x}) = \vec{x} + \vec{\mu}_{syst} ,$$

erhält man die Dosisverteilung in Abbildung 3.3(b). Schließlich wird in Abbildung 3.3(c) die Gesamtdosis aller Fraktionen gezeigt, bei der die Lagerungsfehler $\{\vec{\tau}_j\}_{j=1}^N$ in die Berechnung einbezogen wurden:

$$D_{ges}(\vec{x}) = \sum_{j=1}^N D(\mathcal{T}_j(\vec{x})) \quad \text{mit } \mathcal{T}_j(\vec{x}) = \vec{x} + \vec{\tau}_j .$$

Der Mittelwert der Lagerungsfehler entspricht dem systematischen Lagerungsfehler $\vec{\mu}_{syst}$ aus Abbildung 3.3(b).

Die Dosisverteilungen sind jeweils im Patientenkoordinatensystem gezeigt, d. h., die Organe wurden stationär behandelt und die Dosis gegen den Patienten verschoben. Man sieht, dass der systematische Fehler (Abbildung 3.3(b)) für die wesentlichen Veränderungen der Dosisverteilung sorgt: er verschiebt die Isodosislinien nach unten im Vergleich zur geplanten Dosis (Abbildung 3.3(a)) und zum Patienten, wie man an der Position der innersten Isodosislinie in Bezug auf die Prostata, das Rektum und das Knochenskelett sehen kann. Die Auswirkung der zufälligen Fehler kann man in den veränderten Abständen der Isodosislinien beobachten (d. h. im Verlauf des Dosisgradienten). Die 95% (76 Gy) und 90% (72 Gy) Isodosislinien umschließen einen kleineren Bereich in der Gesamtdosisverteilung (Abbildung 3.3(c)) im Vergleich zur geplanten Dosis (Abbildung 3.3(a)). Gleichzeitig sind die 60% (48 Gy) und 70% (56 Gy) Isodosislinien näher an die Hochdosisbereiche herangerückt. Insgesamt verläuft der Dosisgradient damit flacher in der Gesamtdosis im Vergleich zur geplanten Dosis.

3.4. Verfahren zur Reduktion von Lagerungsfehlern: Lagerungskorrektur-Protokolle

Lagerungskorrekturprotokolle legen fest, wie und wann die Lagerungsinformation, die aus den Feldkontrollaufnahmen gewonnen wurde, zur Korrektur der Patientenposition verwendet wird. Man geht davon aus, dass die Lagerung des Patienten als zufälliger Prozess beschrieben werden kann, der einer Wahrscheinlichkeitsverteilung folgt. Diese Verteilung ist patienten- und behandlungsabhängig. Wenn man unendlich viele Lagerungsfehler messen könnte, wäre es möglich, diese Verteilung zu rekonstruieren. Die Risiken, die mit einer Fehllagerung verbunden sind, beschränken die Zahl der Fraktionen ohne Lagerungskorrektur jedoch auf einige wenige, so dass die Parameter der Verteilung geschätzt werden müssen. Die gemessenen Lagerungsfehler des Patienten in Abbildung 3.4 zeigen, wie schwierig es ist, den optimalen Zeitpunkt für die Korrektur sowie die richtige Korrektur zu bestimmen.

Der Lagerungsfehler x_i vor der Bestrahlungssitzung i setzt sich aus der systematischen

3. Ortsabhängige Unsicherheiten in der Strahlentherapie

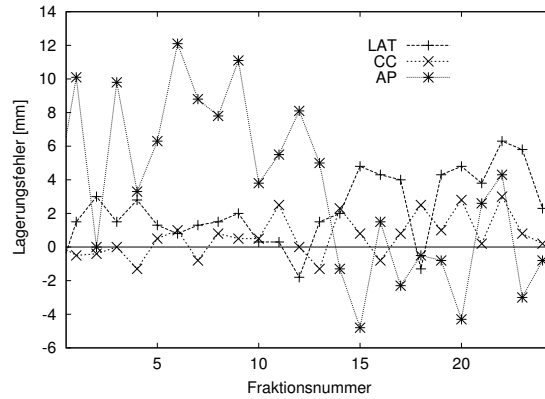


Abbildung 3.4.: Zeitlicher Verlauf von Lagerungsfehlern eines Prostatakrebs-Patienten, die unmittelbar vor der Bestrahlung gemessen wurden (nur Translationen). Anschließend wurde die Position des Patienten gegebenenfalls für die aktuelle Fraktion korrigiert.

Komponente μ_{pat} und der zufälligen Komponente $\delta_{pat,i}$ zusammen: $x_i = \mu_{pat} + \delta_{pat,i}$. Dabei werden die Messfehler und die Fehler, die durch die Lagerungskorrektur entstehen, vernachlässigt. Die zufälligen Fehler $\delta_{pat,i}$ folgen per Definition einer Wahrscheinlichkeitsverteilung mit der Standardabweichung σ_{pat} und dem Mittelwert Null.

Man unterscheidet Online- und Offline-Lagerungsprotokolle. Bei Online -Protokollen (beispielsweise [13, 67, 44]) wird die Korrektur des Patienten in Fraktion i **unmittelbar** vor der Bestrahlung des Patienten auf Grundlage des gemessenen Lagerungsfehlers x_i durchgeführt. Es wird also sowohl die zufällige als auch die systematische Komponente des Lagerungsfehlers vor jeder Fraktion korrigiert. Damit ist jedoch ein beträchtlicher Aufwand für die Aufnahme der Feldkontrollaufnahmen, deren Auswertung sowie die Korrektur verbunden. Außerdem wird gesundes Gewebe mit einer zusätzlichen Dosis belastet, wenn man die Lagerung aus Durchleuchtungsbildern mit ionisierender Strahlung bestimmt. Die Qualität einer Online-Korrektur beruht darauf, dass sich die Position des Patienten zwischen der Aufnahme der Feldkontrollbilder und der Lagerungskorrektur nicht (oder zumindest nur geringfügig) ändert.

Offline-Lagerungsprotokolle [16, 18, 40, 41, 46, 115, 148, 149] nutzen die Informationen **vorhergegangener** Bestrahlungssitzungen, um eine Korrektur für zukünftige Behandlungen zu empfehlen. Das Ziel der Offline-Lagerungskorrekturprotokolle ist die Elimination des systematischen Fehlers auf Grundlage einiger weniger gemessener Lagerungsfehler. Die während N Fraktionen gemessenen Lagerungsfehler $\{x_i\}_{i=0}^N$ erlauben eine Schätzung der unbekannt patientenspezifischen Parameter μ_{pat} und σ_{pat} durch den Mittelwert $\bar{x}_N = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N x_i$ und die Standardabweichung der gemessenen Werte. Diese Schätzwerte des systematischen bzw. zufälligen Fehlers nennt man auch den effektiven systematischen bzw. effektiven zufälligen Fehler, da es sich um den Fehler handelt, der während der N Fraktionen tatsächlich aufgetreten ist. Die Offline-Verfahren zielen dar-

3.4. Verfahren zur Reduktion von Lagerungsfehlern: Lagerungskorrektur-Protokolle

auf ab, lediglich den systematischen Lagerungsfehler zu minimieren. Da die statistische Sicherheit der Schätzungen des systematischen und der Standardabweichung des zufälligen Fehlers nach wenigen Messungen durch weitere Messungen nur noch gering wächst, kann man die Lagerung des Patienten bald sicher korrigieren. Damit enden die Messungen meist nach wenigen Fraktionen. Im Vergleich zu Online-Verfahren hat man also einen verringerten Aufwand sowie eine niedrigere Zusatzdosis für das gesunde Gewebe.

Bei populationsbasierten Protokollen werden die Parameter des Korrekturprotokolls aus den Messungen bzw. Simulationen von großen Patientenpopulationen abgeleitet, die dann für jeden Patienten verwendet werden. Das *No Action Level* (NAL)-Protokoll (Appendix 1.1 in Anhang B) ist ein populationsbasiertes Protokoll, das durch seine einfache Umsetzung besticht: jeder Patient wird zu Beginn von Fraktion $M + 1$ um den Mittelwert \bar{x}_M der vorhergehenden M Fraktionen verschoben und seine Lagerung wird danach nicht mehr verändert. Da aber die Schätzung des systematischen Fehlers nach M Fraktionen bei Patienten mit breiter Verteilung des zufälligen Fehlers unsicher sein kann, birgt das Verfahren für solche Patienten ein hohes Risiko.

Das *Shrinking Action Level* (SAL)-Verfahren (Appendix 1.2 in Anhang B) hat sowohl Elemente eines Online- als auch eines Offline-Verfahrens. Auftretende große zufällige Lagerungsfehler sorgen trotz der verwendeten Mittelung über zurückliegende Fraktionen in der Regel für eine sofortige Lagerungskorrektur. Wenn der große Lagerungsfehler beispielsweise ein Ausreißer war, entsteht so eine Fehllagerung. Diese wird durch das SAL-Protokoll in der Folge aber wieder korrigiert.

Um diese potentiell hohe Zahl von Korrekturen zu vermeiden, kann man einen *Factor of Maximum Likelihood* (FML) (Appendix 1.4 in Anhang B) verwenden. Dieser kann den Einfluss des zufälligen Fehlers auf die Schätzung des systematischen Fehlers teilweise kompensieren, so dass die Schätzung besser wird.

Das SAL-Protokoll ist so entworfen, dass nach einer Korrektur weiterhin der Lagerungsfehler bestimmt wird, um eine Fehlkorrektur eventuell umkehren zu können. Für das NAL-Protokoll wurde deshalb noch das COVER-Protokoll zur Kontrolle der Korrektur (Appendix 1.1 in Anhang B) vorgeschlagen, um Fehllagerungen festzustellen und zu korrigieren.

Eine andere Klasse von Protokollen verzichtet auf globale Protokollparameter. Stattdessen werden ausreichend Daten über die individuelle Verteilung der Lagerungsfehler gesammelt, um den systematischen Fehler zu korrigieren. Der Vorteil dieser Verfahren wie z. B. dem *Newcastle*-Protokoll (Appendix 1.3 in Anhang B) liegt darin, dass die Streuung der individuellen zufälligen Fehler in die Empfehlungen einbezogen wird. Beim Newcastle-Protokoll wird eine Umlagerung erst empfohlen, wenn ein von Null verschiedener systematischer Lagerungsfehler durch einen statistisch signifikanten Test bestätigt wurde (“die Null nicht mehr im Vertrauensintervall enthalten ist”). Bei Patienten mit einer großen Streuung der zufälligen Fehler ist das meist mit vielen Messungen vor einer Korrektur verbunden. Während der Wartezeit bis zur Entscheidung kann ein systematischer Fehler daher unerkannt bleiben.

Andere Autoren schlugen Verfahren vor, die zufällige und systematische Fehler mit Hilfe

3. Ortsabhängige Unsicherheiten in der Strahlentherapie

von stochastischen Filtern aus den gemessenen Lagerungsfehlern bestimmen [149, 148, 67]. Ähnlich wie beim Newcastle-Protokoll wird der Patient bei diesen Protokollen nur umgelagert, wenn die Entscheidung statistisch "sicher" ist. Die vorgeschlagenen stochastischen Filter (sog. *Kalman-Filter*) erlauben auch dann robuste Schätzungen der systematischen und zufälligen Fehler, wenn sich der systematische Lagerungsfehler im Verlauf der Therapie ändert [148] oder die Messungenauigkeiten groß sind wie bei der Ultraschall-Messung [67].

3.5. Verfahren zur Verringerung der Positionsunsicherheiten (Beispiel Prostatabestrahlung)

Beispielhaft sollen in diesem Kapitel zwei Möglichkeiten diskutiert werden, die versuchen, die Lageunsicherheit der Organe bei der Strahlentherapie der Prostata zu verringern. Während die Verwendung des Ballonkatheters in der Universitätsklinik Tübingen bis vor kurzem bei der konformalen Bestrahlung der Patienten mit der Vier-Felder-Becken-Box Technik noch Standard war, ist die Implantation von Goldmarkern in der Klinik bisher nicht realisiert worden.

3.5.1. Online -Verfahren: Lokalisation über die Registrierung implantierter Goldmarker

Die Prostata selbst ist in den Durchleuchtungsbildern mit der Strahlung des Linearbeschleunigers nicht zu erkennen, da der Weichteilkontrast für diese Strahlungsenergien zu schlecht ist. Zahlreiche Studien belegen, dass es anhand von implantierten Goldmarkern möglich ist, die Position der Prostata und ihre Bewegung zuverlässig und genau aus Feldkontrollaufnahmen zu bestimmen [4, 10, 11, 33, 45, 66, 72, 139, 79, 97, 113, 145]. Gewöhnlich werden 3 zylindrische Marker implantiert, die zwischen 1 und 5 mm lang sind und einen Durchmesser von 1 bis 1.6 mm haben. Aus der räumlichen Anordnung von drei Markern kann man neben der Verschiebung der Prostata im Vergleich zur Planungsposition auch die Rotation des Organs bestimmen [11]. Die Position der Marker in den Feldkontrollaufnahmen ist mit einer Genauigkeit von weniger als 1 mm bestimmbar, wobei das Rauschen des verwendeten Flächendetektors sowie die Hintergrundstrukturen eine untere Grenze von 1 mm Durchmesser festlegen [28]. Durch die Verwendung von Markern zur Online-Lagerungskorrektur können die Sicherheitsränder um das klinische Zielvolumen reduziert werden, weil sowohl die interfraktionelle als auch die intrafraktionelle Bewegung der Prostata messbar sind. Leider kann man nicht ganz auf Sicherheitsränder verzichten, weil neben einer Ungenauigkeit der ausgeführten Korrektur auch die intrafraktionelle Bewegung zu einem gewissen Verlust der Information über die gemessene Position führt. Anstelle der arbeitsintensiven Online-Kontrolle bieten sich Offline- Korrekturverfahren an, mit denen der interfraktionelle Fehler deutlich reduziert werden kann [139, 42]. Neben einer Verbesserung des Planungszielvolumens ist auch eine Anpassung der Planungsvolumina für Rektum und Blase wünschenswert, um die Risikobereiche zu schonen. Leider erlauben die Marker keine direkten Rückschlüsse auf die

3.5. Verfahren zur Verringerung der Positionsunsicherheiten (Beispiel Prostatabestrahlung)

Position und Form der beiden Organe, so dass sich deren Planungsvolumina nicht verbessern lassen.

3.5.2. Fixierung der Prostata mit einem Ballonkatheter

Es wurde vorgeschlagen, einen endorektalen Ballonkatheter zu verwenden, um die Prostata zu fixieren oder ihre Bewegung zumindest einzuschränken [34, 55, 128]. Dabei wird bei der Aufnahme des Planungs-CTs und vor jeder Bestrahlungssitzung der Katheter in das Rektum eingebracht und auf ein bestimmtes Volumen ausgedehnt (in Tübingen 40 ml). Durch diesen Ballon soll eine reproduzierbare Position der Prostata erreicht werden, sowie eine Einschränkung der Prostatabewegung. Da das Luftvolumen in den Feldkontrollaufnahmen gut erkennbar ist, hätte man zugleich eine Möglichkeit, die Position der Prostata zu bestimmen und zu korrigieren. Außerdem wird durch den Ballon die posteriore (hintere) Rektumwand von der Prostata (und damit vom Hochdosisbereich) weggedrückt. Nachteilig wirkt sich der Ballon für die anteriore Rektumwand aus, die zur Prostata (und damit zum Hochdosisbereich) hingedrückt wird.

In einer kürzlich publizierten Studie mit 52 Patienten, deren Prostata mit drei Goldmarkern versehen wurde, wurde die tägliche Position der Prostata mit Hilfe von Feldkontrollaufnahmen bestimmt [139]. Bei 22 Patienten wurde zusätzlich ein endorektaler Ballon als Fixierungshilfe verwendet. In der Studie konnte nachgewiesen werden, dass die interfraktionelle Organbewegung der Prostata und die Reproduzierbarkeit der Position durch den Ballon nicht verbessert wurden. Eine deutliche Reduzierung der systematischen Abweichung der Prostata von ihrer geplanten Position konnte jedoch durch Verwendung von Offline-Lagerungskorrekturverfahren erzielt werden.

Eine eigene Arbeit zur Verwendung des Ballonkatheters zeigt den geringen Nutzen dieser Methode für die Therapie. Für 8 der 10 Patienten aus der Patientengruppe, deren Daten für die Studien in dieser Arbeit verwendet wurden (siehe Kapitel 5.3), wurde der Einfluss des Ballons mit 40 ml auf die Prostata und das Rektum untersucht (siehe Anhang A). Dazu wurden die multiplen CT Datensätze und die gemessenen Lagerungsfehler der Patienten verwendet. In der Arbeit wurde festgestellt, dass es mit diesem Ballon nicht gelingt, eine reproduzierbare Position von Ballon und Prostata herzustellen. Die Abstände der Massenschwerpunkte von Ballon und Prostata in den multiplen CTs schwanken zwischen 3 und 8 mm in lateraler Richtung, 5 und 10 mm in anterior-posteriorer Richtung und 10 und 20 mm in cranio-caudaler Richtung für die verschiedenen Patienten. Da man beim Einführen des Ballons keine Rückmeldung über die Eindringtiefe und Lage des Ballons im Rektum hat, variiert die Position stark. Außerdem beeinflusst eine unterschiedliche Füllung des Rektums die Lage des Ballons in Bezug auf das Prostata und die Sollposition, was von außen nicht erkennbar ist.

Aus der Analyse der verschiedenen Planungszielvolumina in Anhang A lässt sich erkennen, dass der Ballon auch die Prostatabewegung nicht deutlich reduzieren kann. Die Wahrscheinlichkeit, dass Teile der Prostata sich außerhalb der Planungsvolumina befinden, unterscheidet sich für den Fall, dass ein Ballon verwendet wird, praktisch nicht von der ohne Verwendung eines Ballons. Dagegen kann man eine systematische Zunahme des

3. Ortsabhängige Unsicherheiten in der Strahlentherapie

Volumenanteils der Rektumwand innerhalb der Planungszielvolumina beobachten, wenn ein Ballon verwendet wird. Am Beispiel eines Patienten konnte gezeigt werden, dass eine gleichwertige Schonung der Rektumhinterwand ohne Verwendung eines Ballons wie bei einer Planung mit Verwendung eines Ballons für IMRT Dosisverteilungen erreicht werden kann. Abschließend kann man feststellen, dass auf die Verwendung eines Ballons bei einer IMRT Strahlenbehandlung verzichtet werden kann, weil seine Verwendung keine erkennbaren Vorteile bringt.

3.6. Berücksichtigung ortsabhängiger Unsicherheiten

3.6.1. Das ICRU Verschreibungskonzept

Vor 15 Jahren wurde die dreidimensionale Bildgebung in vielen Kliniken routinemäßig eingesetzt und fand bald Eingang in die Bestrahlungsplanung. Zusätzlich wurden Computer preiswerter und schneller und 3D-Bestrahlungsplanungssysteme waren kommerziell erhältlich, so dass sich die 3D-Bestrahlungsplanung in den Kliniken rasch verbreitete. Um diesem Wandel Rechnung zu tragen, gab die ICRU 1993 den Report 50 [1] heraus, der die Empfehlungen und Begriffe des Vorgängerreports 29 von 1978 an die neuen Techniken anpasste.

Die Empfehlungen der ICRU schlagen vor, ein *Planungszielvolumen* (*planning target volume*, PTV) für die Bestrahlungsplanung zu verwenden, das so gewählt werden soll, dass die verschriebene Dosis trotz der geometrischen Unsicherheiten tatsächlich im CTV erreicht wird. Das PTV soll durch Addition von Sicherheitsrändern zum klinischen Zielvolumen CTV bestimmt werden. Dieses rein geometrische, statische Volumen, das ein bestimmtes Volumen im raumfesten Koordinatensystem des Bestrahlungsraum definiert, berücksichtigt aber die Anatomie des Patienten nicht. Es wird lediglich für die Bestrahlungsplanung und die Dosispezifikation verwendet und kann als Hülle verstanden werden, in der sich das klinische Zielvolumen bewegt. Wie die Sicherheitsränder zu bestimmen sind, wurde nicht ausgeführt. Abbildung 3.5(a) veranschaulicht dieses Konzept der Zielvolumendefinition von Tumolvolumen GTV, klinischem Zielvolumen CTV und Planungszielvolumen PTV.

Weiterhin schlägt die ICRU vor, gesundes Gewebe, dessen Strahlenempfindlichkeit die Bestrahlungsplanung und/oder die Verschreibungsdosis nachhaltig beeinflusst, als Risikobereich (*organ at risk*, OAR) anzusehen. Ebenso wie bei der Definition des PTV soll jede mögliche geometrische Unsicherheit in der Organposition bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden.

Bedingt durch eine verbesserte Bildgebung und ein größeres Wissen um geometrische Unsicherheiten (s.u.) wurde 1999 mit dem Report 62 [2] das Konzept erweitert. Wie man auch in Abbildung 3.5(b) sehen kann, wurde ein neues Volumen eingeführt: das *internal target volume* (ITV). Dieses Volumen trägt der Tatsache Rechnung, dass man im Prinzip zwei verschiedene Ursachen geometrischer Unsicherheit hat, die unabhängig voneinander sind. Zum einen ist das die Unsicherheit durch Organbewegung relativ zum Knochenskelett, die physiologische Ursachen hat, zum anderen die Unsicherheit durch

3.6. Berücksichtigung ortsabhängiger Unsicherheiten

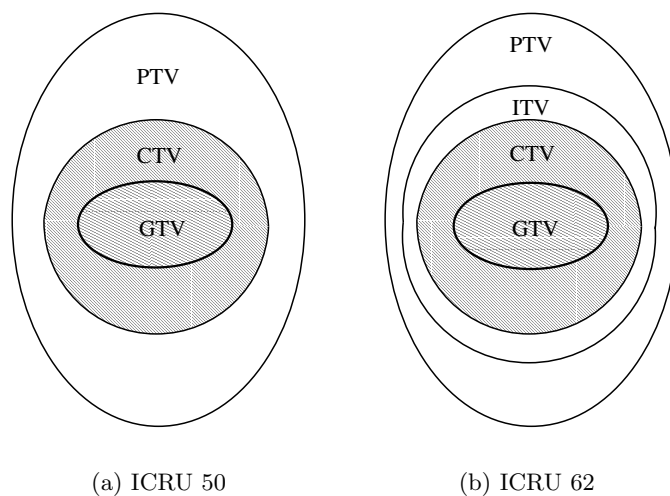


Abbildung 3.5.: Schematische Darstellung der verschiedenen Zielvolumina nach ICRU Report 50 (a) und ICRU Report 62 (b).

Lagerung und Bestrahlungseinrichtungen, die technisch bedingt ist. Es wurde ein interner Sicherheitsrand vorgeschlagen, der die Organunsicherheiten im patientenbezogenen Koordinatensystem abdeckt, und ein externer Sicherheitsrand, der die Unsicherheit der Lage des Patienten im raumfesten Koordinatensystem abdeckt. Weiterhin blieb aber sowohl die Frage offen, wie die beiden Sicherheitsränder zu bestimmen sind, als auch wie der interne Sicherheitsrand und der Sicherheitsrand für die äußeren Fehler zu kombinieren sind.

Gleichzeitig wurde das Konzept der Risikobereiche angepasst. Ebenso wie bei der Definition des PTV sollen Sicherheitsränder für die internen und die lagerungsbedingten Unsicherheiten verwendet werden, um ein *planning organ at risk volume* (PRV) zu definieren. Dabei muss in Kauf genommen werden, dass die rein geometrisch definierten Volumina PRV und PTV überlappen, obwohl die jeweiligen Organe anatomisch niemals zugleich an der gleichen Stelle anzutreffen sind.

Das ICRU Konzept der statischen Planungsvolumina sieht eine Bestrahlung des Planungszielvolumens mit einer möglichst homogenen Dosis vor. Es versucht durch räumliche Ausdehnung des Hochdosisbereichs eine hohe Dosis im CTV zu erreichen. Durch die Ausdehnung des klinischen Zielvolumens zu einem Planungszielvolumen wird gesundes Gewebe mit in das PTV eingeschlossen. Jedoch begrenzen die Nebenwirkungen in den Risikobereichen die Hochdosisregion räumlich. Wenn der Risikobereich teilweise oder ganz im Planungszielvolumen enthalten ist, muss die Verschreibung an den Risikobereich angepasst werden. Das bedeutet, dass man in diesen Bereichen gegebenenfalls eine Unterdosierung des CTV in Kauf nehmen muss. Daher wird man sich darauf beschränken

3. Ortsabhängige Unsicherheiten in der Strahlentherapie

müssen, beispielsweise nur in 90 % aller Behandlungen in einer Population eine Minimaldosis von 95 % der verschriebenen Dosis zu erlangen. Dieser Widerspruch, der aus der Überlappung von Planungszielvolumen und Risikobereich entsteht, ist eine der großen Schwächen des ICRU Konzepts der statischen Planungsvolumina. Gleichzeitig stellt er auch eine große Herausforderung für die Weiterentwicklung des PTV-Konzepts dar.

3.6.2. Vorschläge zur populationsbasierten Definition von Planungs- und Risikovolumina

Die meisten Daten und Modelle geometrischer Unsicherheiten beziehen sich auf die Daten über die Veränderungen der Position von vielen Patienten und ihrer Organe während der Behandlung (*populationsbasierte Modelle*). Die Veränderungen beim einzelnen Patienten werden typischerweise durch 2 statistische Parameter charakterisiert: den Mittelwert μ_{pat} und die Standardabweichung σ_{pat} der Abweichungen als Maß für den systematischen und zufälligen Fehler des Patienten. In der Population der Patienten, die in einer bestimmten Körperregion behandelt werden, lassen sich die Daten und ihre Verteilung wiederum durch ein *Vier-Parameter-Modell* statistisch beschreiben:

- μ_{pop} : Mittelwert der syst. Fehler μ_{pat} in der Population,
- Σ_{pop} : Standardabweichung der syst. Fehler μ_{pat} in der Population,
- σ_{pop} : Mittelwert der zuf. Fehler σ_{pat} in der Population,
- \mathcal{S}_{pop} : Standardabweichung der zuf. Fehler σ_{pat} in der Population.

Der Mittelwert μ_{pop} weist darauf hin, ob zwischen Planungs- und Behandlungsposition bei allen Patienten ein grundlegender, vermeidbarer Unterschied besteht oder nicht (der z.B. durch ein unterschiedlich kalibriertes Lasersystem entsteht). Im Gegensatz dazu sind die zufälligen Fehler innerhalb der Population unvermeidbar: der Wert σ_{pop} zeigt, wie schwer es in der jeweiligen Region ist, die Planungsposition zu reproduzieren. Die Standardabweichungen Σ_{pop} bzw. \mathcal{S}_{pop} deuten das Potential für eine Reduktion der Planungszielvolumen PTV und Planungsrisikovolumen PRV an. Ein großes Σ_{pop} impliziert, dass das Planungsvolumen deutlich reduziert werden kann, wenn man die individuellen systematischen Fehler korrigiert, wogegen ein großes \mathcal{S}_{pop} darauf hinweist, dass man durch eine Neuplanung und Anpassung des Plans an die individuellen Fehler zusätzlich die Sicherheitsränder verkleinern kann.

Als Reaktion auf die verbesserte Bildgebung entstanden zahlreiche Studien zur Organbewegung und Patientenlagerung mit dem Ziel, durch eine genaue Kenntnis der Unsicherheiten die Sicherheitsränder bestimmen zu können (eine Übersicht findet man in [22, 64, 71]). Einige dieser Studien geben auch konkrete Empfehlungen für den Sicherheitsrand, die auf der geometrischen Erfassung des beweglichen klinischen Zielvolumens durch das Planungszielvolumen beruhen (z. B. [109]).

Aus den Bildgebungsstudien entwickelte sich das Konzept der Aufenthaltswahrscheinlichkeiten für das klinische Zielvolumen und die Risikobereiche. Dabei wird aus der geometrischen Unsicherheit der einzelnen Volumenelemente im Organ die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der das Organ im raumfesten Koordinatensystem des Beschleunigers

3.6. Berücksichtigung ortsabhängiger Unsicherheiten

zu finden ist [9, 12, 35, 51, 83, 92, 108, 126, 124, 130]. Unter der Annahme, dass die Aufenthaltswahrscheinlichkeiten durch Normalverteilungen beschrieben werden können, wurden verschiedene Formeln für den Sicherheitsrand auf Grundlage der geometrischen Erfassung des CTV vorgeschlagen. Der Sicherheitsrand sollte zwischen $1.3 \cdot \sigma_{pop}$ und $2.0 \cdot \sigma_{pop}$ betragen [9]. Dabei wurden eindimensionale [92, 130] und dreidimensionale [9, 12] Verteilungen betrachtet, die die zufälligen Fehler beschreiben sollen. Man nahm an, dass systematische Fehler μ_{pat} vollständig korrigiert werden können durch die aufkommenden Lagerungskorrekturprotokolle (siehe Kapitel 3.4) und vernachlässigte sie. Schon früh erkannte man, dass der Einfluss der geometrischen Unsicherheiten auf die Behandlungsdosis schwer zu erfassen ist und dass rein geometrische Überlegungen zum Erfassungsgrad des CTV durch das Planungsvolumen nicht ausreichen, um die Sicherheitsränder zu bestimmen. Craig et al. [35] zeigten schließlich, dass zwischen dem erreichten Bedeckungsgrad für das CTV und den erzielten Dosisparametern wie z. B. Tumorkontrollwahrscheinlichkeit keine eindeutige Beziehung herstellbar ist. Außerdem wurde nachgewiesen, dass die Auswirkungen der Unsicherheiten von der gewählten Bestrahlungstechnik abhängen [63, 88, 103].

Der erste Schritt hin zu einem praktikablen Konzept für Sicherheitsränder auf Basis von dosimetrischen Kriterien stellt die Arbeit von Bel et al. [17] dar. Diese kamen zum Ergebnis, dass ein Sicherheitsrand von $0.7 \cdot \sigma_{pop}$ groß genug ist, um im Zielvolumen eine Mindestdosis von 95 % der verschriebenen Dosis zu erreichen, wenn man lediglich zufällige Fehler berücksichtigt. Diese Formel wurde von anderen Gruppen bestätigt und ihre Gültigkeit im klinisch relevanten Bereich untersucht [137, 144].

Erst durch die Einbeziehung des systematischen Fehlers in die Analyse gelang es, ein vollständiges Konzept zur Bestimmung des Sicherheitsrands anzugeben. In den Jahren 1999 und 2000 kamen zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander zum Ergebnis, dass man zusätzlich zum Sicherheitsrand für zufällige Fehler noch $2 \cdot \Sigma_{pop}$ [124] bzw. $2.5 \cdot \Sigma_{pop}$ [137] für die Verteilung der systematischen Fehler addieren muss, um eine ausreichende Dosis im Zielvolumen zu erlangen. Van Herk et al. aus dem NKI in Amsterdam [137] bestimmten aus Behandlungssimulationen die Verteilung der möglichen Behandlungsdosis und ihre Wahrscheinlichkeiten. Aus der Verteilung wurde dann der Sicherheitsrand bestimmt, der nötig ist, um in 90 % der Patienten eine minimale Dosis von 95 % der verschriebenen Dosis zu erreichen (für andere Kriterien wäre eine Ableitung der Formel aus den Verteilungen ebenfalls möglich). Durch Wiederholung der Simulationen für eine Reihe von geometrischen Fehlerverteilungen konnte die allgemeine Formel abgeleitet werden.

Stroom et al. [124] dagegen berechneten zunächst die kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der Organe aus der Verteilung der systematischen Fehler in der Population. Auf Basis dieser Aufenthaltswahrscheinlichkeiten wurden die Wahrscheinlichkeiten für erreichbare Zielvolumensdosiswerte aus dem *dose population histogram* (dem mittleren Dosis-Volumen-Histogramm für den systematischen Fehler in der Patientenpopulation) berechnet und die Sicherheitsrandformel abgeleitet.

Mit diesen beiden Formeln ist es möglich, einen Sicherheitsrand aus gemessenen Daten für

3. Ortsabhängige Unsicherheiten in der Strahlentherapie

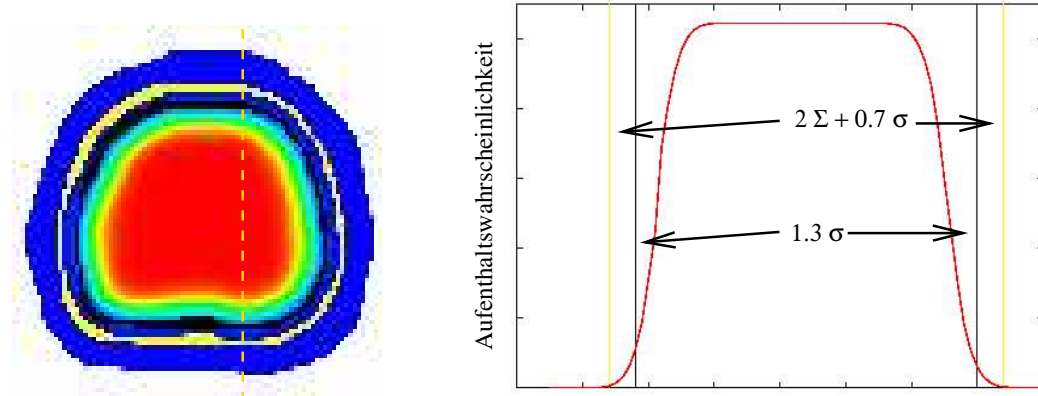


Abbildung 3.6.: Aufenthaltswahrscheinlichkeiten eines CTV in einer Transversalschicht. Im blauen Bereich ist die Wahrscheinlichkeit gering, im roten Bereich sehr hoch. Die gelbe und schwarze Linie deuten die Grenze der PTV an, die bei Addition der in der rechten Abbildung angegebenen Sicherheitsränder entstehen. Das Profil in der rechten Abbildung zeigt die Aufenthaltswahrscheinlichkeit entlang der gestrichelten goldenen Linie auf der linken Seite. In der rechten Abbildung steht Σ für Σ_{pop} und σ für σ_{pop} .

eine Patientenpopulation zu bestimmen, den man prospektiv bei der Planung verwenden kann. Meist wird die Amsterdamer Formel $2.5 \cdot \Sigma_{pop} + 0.7 \cdot \sigma_{pop}$ in den wissenschaftlichen Publikationen verwendet. Die Formel spiegelt den großen Einfluss systematischer Fehler auf das Behandlungsergebnis wieder, den man intuitiv auch erwarten würde, aber sie erlaubt lediglich die explizite Berücksichtigung der interfraktionellen geometrischen Unsicherheiten. Für die intrafraktionellen Unsicherheiten, die durch Atmung verursacht werden, steht eine entsprechende Formel noch nicht zur Verfügung [49, 138].

Neben der Größe der geometrischen Fehler wird die Wahl des notwendigen Sicherheitsrands auch durch biologische Faktoren beeinflusst. Es gibt verschiedene Arbeiten, die versuchen, den Sicherheitsrand unter Berücksichtigung der biologischen Wirkung der Strahlung zu bestimmen [118, 138]. Die Ergebnisse dieser Arbeiten deuten darauf hin, dass man mit kleineren Sicherheitsrändern auskommen könnte. Offen ist vor allem die Frage, wie sich die Verteilung der Tumorzellen oder ihre unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit auswirkt. Wenn beispielsweise die Dichte der Tumorzellen am Rand des CTV gering ist, genügt eine niedrigere Dosis, um alle Tumorzellen abzutöten. Daher ist es in solchen Fällen nicht so wichtig, dass der Sicherheitsrand einen grossen Teil der möglichen geometrischen Fehler berücksichtigt. Andererseits könnte es in Bereichen mit strahlungsresistenteren Tumorzellen notwendig sein, dass die volle Dosis im CTV immer erreicht wird. Ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel für die biologische Bestrahlungsplanung können PET-Aufnahmen sein.

McKenzie et al. [89] haben 2002 eine Formel für Risikobereiche analog der PTV-Formel vorgeschlagen. Für Risikobereiche sollte demnach ein Sicherheitsrand von $1.3 \cdot \Sigma_{pop} \pm 0.5 \cdot \sigma_{pop}$ verwendet werden (je nachdem ob sich der Risikobereich im Hoch- oder Niedrigdosisbereich befindet). Während die Verwendung von Sicherheitsrändern bei Risikobereichen wie dem Rückenmark oder Sehnerven und Chiasma allgemein akzeptiert ist, ist sie bei anderen Risikobereichen wie z. B. beim Rektum umstritten. Muren et al. zeigten beispielsweise, dass das von McKenzie vorgeschlagene Sicherheitsrandkonzept, die Rektumbewegung nur unzureichend abdeckt [94, 96]. Van Herk schlägt dagegen vor, auf Sicherheitsränder beim Rektum ganz zu verzichten [134], weil die Nebenwirkungen nicht so gravierend wie beim Rückenmark oder Sehnerv seien.

Die Schwierigkeit, die tatsächliche Rektumsdosis vorherzusagen, führte zu verschiedenen Modellen, das Rektum und seine Bewegung zu beschreiben [50, 60, 61, 70, 78, 91, 102]. Aus diesen Modellen hat sich aber bisher kein Vorschlag zur Definition eines Planungsvolumens entwickelt.

3.7. Populationsbasierte Weiterentwicklungen des ICRU-Konzepts

Die oben vorgestellten populationsbasierten Ansätze zur Sicherheitsranddefinition haben alle den Nachteil, dass bei keinem die Risikobereiche in den Betrachtungen berücksichtigt wurden und so die bereits genannten Probleme mit der Überlappung mit dem PTV auftreten.

Auf die Arbeit von Leong [74] geht die Idee zurück, die zufälligen Fehler direkt in die Bestrahlungsplanung einzubeziehen anstatt einen Sicherheitsrand dafür zu verwenden. Dazu soll die Dosisverteilung mit der Verteilung der zufälligen Fehler gefaltet werden. Da sich bei dieser Methode aber vor allem bei großen Dichteunterschieden im Gewebe größere Ungenauigkeiten in der Dosis ergeben, schlugen Beckham et al. [15] und Chetty et al. [29, 30] vor, die Fluenz in Monte-Carlo Dosisberechnungsalgorithmen mit den zufälligen Fehlern zu verschmieren, was die Dosisgenauigkeit verbessert. Stapleton et al. [121] untersuchten die Methode von Beckham für IMRT-Felder. Dieser Ansatz lässt sich vor allem bei Monte-Carlo-Dosisberechnungen leicht implementieren, da man hier für jedes simulierte Teilchen den Relativvektor von Isozentrum und Teilchenflugrichtung zufällig vor der Berechnung verändern und dann das herkömmliche Berechnungsverfahren verwenden kann. Zavgorodni [152] publizierte eine Strategie, wie zufällige Fehler in die herkömmliche Dosisberechnung einbezogen werden können.

Bei der Faltungsmethode erhält man die Dosis im Grenzfall unendlich vieler Fraktionen. Diese Methode ist daher vor allem bei Therapien mit wenigen Fraktionen für die Bestrahlungsplanung ungeeignet. Außerdem muss man weiterhin einen Sicherheitsrand für den systematischen Fehler verwenden, da dieser nicht vernachlässigt werden kann, wie die Sicherheitsrandformel zeigt.

Andere Gruppen schlugen vor, die Definition des Sicherheitsrands direkt in die Optimierung einzubeziehen. Dadurch konnten sowohl systematische als auch zufällige Fehler

3. Ortsabhängige Unsicherheiten in der Strahlentherapie

berücksichtigt werden und der Sicherheitsrand individueller an den Patienten angepasst werden. Mageras et al. [84] nutzen gesammelte Daten einer Patientenpopulation, um die Auswirkung der Unsicherheiten auf die Dosis anhand von Dosisvolumenhistogrammen zu bewerten und den Sicherheitsrand anzupassen. Killoran et al. [68] schlugen ein ähnliches iteratives Vorgehen bei der Planungszielvolumendefinition vor. Sie simulierten während des Planungsprozesses pro Iterationsschritt 100 mögliche Behandlungen aus normalverteilten Fehlern und passten den Sicherheitsrand an die Ergebnisse an. Stroom [125] griff diese Idee auf, um auf Planungsvolumina für Risikobereiche verzichten zu können. Fontenla [51] dagegen schlug vor, das Planungszielvolumen mit Hilfe von Aufenthaltswahrscheinlichkeiten von Zielvolumen und Risikobereichen und deren mittlerer Dosis iterativ während der Bestrahlungsplanung zu optimieren.

Da diese iterativen Verfahren aufwändiger als die Standardverfahren zur Bestrahlungsplanung waren, wurden Algorithmen vorgeschlagen, die das Planungszielvolumen vor der eigentlichen Planung optimieren. Redpath und Muren [107] passten die Größe des Sicherheitsrands iterativ an mit Hilfe einer nicht-parametrischen Schätzung der Aufenthaltswahrscheinlichkeit auf Grundlage einer Datenbank von gemessenen Lagerungsfehlern und Organbewegungsdaten für das CTV. Mageras et al. berücksichtigten dabei sogar die Bewegung der Risikoorgane bei der Optimierung des PTV [83]. Diese Vorgehensweise hat neben der Berücksichtigung der Risikobereiche bei der PTV-Definition den Vorteil, dass die Unsicherheiten für die Risikobereiche analog in die Planung einbezogen werden können, wie dies vom ICRU Report empfohlen wird.

Teil II.

Material und Methoden

4. Bildgestützte, adaptive Strahlentherapie – auf individuellen Daten beruhende Weiterentwicklung des ICRU-50/62- Konzepts

In der herkömmlichen konformierenden Strahlentherapie verfolgt man das Konzept “statistischer Sicherheitsrand + homogene Dosis”, das die Freiheitsgrade bei der Bestrahlungsplanung einschränkt, die man durch die Verwendung fluenzmodulierter Strahlenfelder hat. Gleichzeitig bleiben Möglichkeiten der Bildgebung ungenutzt, wie z. B. die Möglichkeit, Informationen über die biologische Funktion des Tumorgewebes aus funktioneller Bildgebung für die Bestrahlungsplanung zu nutzen. Abweichungen von diesem Konzept kommen aber auch schon in der herkömmlichen Strahlentherapie vor. So wird z. B. bei ”*Tumorboosts*” zusätzliche Dosis auf ein verkleinertes Zielvolumen appliziert. Dabei nimmt man in Kauf, dass eine größere Wahrscheinlichkeit besteht, das eigentliche Tumorgebiet während einiger Fraktionen zu verfehlen.

Viel gravierender als das Ziel der homogenen Dosis im Zielvolumen wirkt sich das Sicherheitsrandkonzept auf die Bestrahlungsplanung aus. Normalerweise führen die Sicherheitsränder zu einer Überlappung von Zielvolumen und zu schonenden Risikobereichen, die zu Lasten der Dosis im Zielvolumen ausgespart werden müssen.

In der bildgestützten Strahlentherapie versucht man diese Einschränkungen durch die Verwendung multipler Bildinformationen, d. h. einer Verbesserung der geometrischen Informationen, zu überwinden, um so die Behandlungsergebnisse zu verbessern.

4.1. Formulierung des Optimierungsproblems

4.1.1. Dosis- und Effektverteilung

Mathematisch kann man die Veränderungen des Ausgangszustands des Patienten durch Lagerungsfehler und Organbewegung im Punkt \vec{x} in der Fraktion j beschreiben durch die Transformation \mathcal{T}_j :

$$\vec{x}_j = \mathcal{T}_j(\vec{x}) = \vec{x} + \vec{\tau}_j + \mathcal{R}_j(\vec{x}) + \mathcal{D}_j(\vec{x})$$

mit den Bezeichnungen aus Kapitel 3.1 und Kapitel 3.2. Diese Veränderung der Gewebematrix führt nach N Fraktionen zu einer Gesamtdosisverteilung

$$D_{ges}(\vec{x}) = \sum_{j=1}^N D(\mathcal{T}_j(\vec{x})) \quad .$$

4. Bildgestützte, adaptive Strahlentherapie

Die zugrundeliegenden biologischen Effekte, die zu einer lokalen Schädigung des Gewebes durch die ionisierende Strahlung führen, sind sehr komplex. Zudem lässt sich der Grad und Verlauf der Schädigung nicht exakt vorhersagen, so dass man auf zwei fundamentale Annahmen angewiesen ist, um die Schadenswirkung einer fraktionsweise applizierten Dosis unter klinischen Bedingungen zu beschreiben:

LOKALITÄT: Die Schädigung in einem Punkt \vec{x} der Gewebematrix wird durch die in diesem Punkt applizierte Dosis d hervorgerufen und durch eine lokale Effekt-Dosis-Beziehung $e(d, \vec{x})$ beschrieben.

ADDITIVITÄT Der lokale Effekt ist zeitabhängig. Durch die Funktion $e(d, \vec{x})$ wird die Schädigung erfasst, die nach Abschluss der akuten Reparaturmechanismen nach nahezu unverändert bis zur folgenden Bestrahlung vorhanden ist. Der Effekt, der durch die Bestrahlung in 2 Fraktionen mit d_1 und d_2 entsteht, kann aus den Einzeleffekten berechnet werden: $e(d_1, \vec{x}) + e(d_2, \vec{x})$.

Somit kann man sagen, dass sich applizierte Dosisverteilungen lokal auf radiobiologische Effektverteilungen abbilden lassen, die sich im Verlauf der Behandlung in der nicht raumfesten Gewebematrix des Patienten akkumulieren und gespeichert werden. Die Gesamteffektverteilung am Ende der Behandlung ist demnach

$$E(\vec{x}) = \sum_{i=0}^N e(D_j(\mathcal{T}_j(\vec{x})), \vec{x}) \quad .$$

In der konventionellen Planung wird bisher die Effektverteilung $e(d) = d$ verwendet, d. h., dass der Schaden direkt proportional zur applizierten Dosis ist. Mit dem *linear-quadratischen* Modell $e(d) = d + \beta/\alpha \cdot d^2$ lassen sich Auswirkungen zuvor bereits applizierter Dosis besser berücksichtigen. In der Folge soll der Einfachheit halber die konventionell verwendete Effektverteilung verwendet werden.

4.1.2. Fraktionsweise Planung fluenzmodulierter Strahlentherapie als Idealverfahren

Wenn man unmittelbar vor der Bestrahlung des Patienten in der Fraktion k die Veränderungen der Gewebematrix, d. h., die Transformation \mathcal{T}_k kennt, steht maximale geometrische Information zur Verfügung.

Optimierungsproblem 4.1. Gegeben sei die Gewebematrix des Patienten sowie die Transformationen \mathcal{T}_j , die die Veränderungen der Gewebematrix in den Fraktionen $j = 1, \dots, l$ beschreiben.

Das allgemeine Ziel der Optimierung ist die Bestimmung der Photonenfluenz Φ_l in Fraktion l , die in einem Patienten die Tumorkontrolle maximiert und gleichzeitig die geforderten Isoeffektbeschränkungen bezüglich M verschiedener Komplikationsmechanismen

4.1. Formulierung des Optimierungsproblems

unter Berücksichtigung der bereits in den Fraktionen $1, \dots, l-1$ applizierten Dosis einhält:

$$\begin{aligned}
 & \text{minimiere} && F_{tv}(D(\mathcal{T}_l)[\Phi_l] + \sum_{j=1}^{l-1} D(\mathcal{T}_j)) && \text{für das Zielvolumen} \\
 & \text{unter den Nebenbedingungen} && F_k(D(\mathcal{T}_l)[\Phi_l] + \sum_{j=1}^{l-1} D(\mathcal{T}_j)) \leq C_{k,l} && k = 1, \dots, M \\
 & \text{sowie} && \Phi \geq 0 && .
 \end{aligned}$$

Dabei stellt F_{tv} die Summe der lokalen Effektdichten für die Tumornichtung dar, F_k die Summe der lokalen Effektdichten für die oben beschriebenen Komplikationen und $C_{k,l}$ die verschriebenen Isoeffektbeschränkungen für Fraktion l .

Die tägliche Adaption der Fluenzverteilung an die tatsächlichen Positionen der Gewebematrix des Patienten ist in der Praxis wegen des damit verbundenen Aufwands nur für sehr wenige ausgewählte Patienten durchführbar (beispielsweise für stereotaktische Bestrahlungen). Zudem verändert sich die Organposition in vielen Körperregionen innerhalb kurzer Zeit so, dass man die Sicherheitsränder nicht ganz auf Null reduzieren kann, da allein schon die Bestrahlungssitzung etwa 10 bis 15 Minuten dauert. Diese Zeit wird durch die Neuplanung (heutzutage) noch einmal mindestens verdoppelt.

4.1.3. Näherungsverfahren zur Planung fluenzmodulierter Strahlentherapie auf der Grundlage mehrerer Bilddatensätze

Alternativ zur expliziten Berücksichtigung der geometrischen Veränderungen in Form der Transformationen \mathcal{T}_j kann die Statistik der zu Grunde liegenden geometrischen Prozesse verwendet werden, um das Behandlungsergebnis zu optimieren. Die Position der Gewebematrix \mathcal{T} wird also als Zufallsvariable betrachtet, die aus einer Wahrscheinlichkeitsverteilung $\mathcal{F}(\mathcal{T})$ gezogen wird. Die Form von $\mathcal{F}(\mathcal{T})$ ist a priori unbekannt, die geometrische Verteilung lässt sich aber aus wiederholter Bildgebung abschätzen. Die Güte der Schätzung dieser Verteilung hängt von der Zahl der verfügbaren Bilddaten ab (eine sorgfältige Abwägung des Verhältnisses von Aufwand bei der Bildgebung und bei der Gewinnung der geometrischen Information aus den Bilddaten und potenziellem Nutzen ist also notwendig).

Die für diese Art der Offline-Bestrahlungsplanung relevante Größe ist der zeitliche Erwartungswert der Gesamtdosis in Bezug auf eine gegebene Dosisverteilung D in einem Punkt \vec{x} bei N Fraktionen

$$\langle D(\vec{x}) \rangle_{\mathcal{F}(\mathcal{T})} = \sum_{j=1}^N \int d\mathcal{F}(\mathcal{T}) D(\mathcal{T}) \quad .$$

Optimierungsproblem 4.2. Gegeben sei die Gewebematrix des Patienten sowie die Wahrscheinlichkeitsverteilung \mathcal{F} der Transformationen \mathcal{T} , die die Veränderungen der Gewebematrix beschreiben.

4. Bildgestützte, adaptive Strahlentherapie

Das allgemeine Ziel der Optimierung ist die Bestimmung der Photonenfluenz Φ , so dass der Erwartungswert der Dosis in einem Patienten die Tumorkontrolle maximiert und gleichzeitig die geforderten Isoeffektbeschränkungen bezüglich M verschiedener Komplikationsmechanismen einhält:

$$\begin{array}{ll} \text{minimiere} & F_{tv}(\langle D[\Phi] \rangle_{\mathcal{F}(\mathcal{T})}) \quad \text{für das Zielvolumen} \\ \text{unter den Nebenbedingungen} & F_k(\langle D[\Phi] \rangle_{\mathcal{F}(\mathcal{T})}) \leq C_k \quad k = 1, \dots, M \\ \text{sowie} & \Phi \geq 0 \quad . \end{array}$$

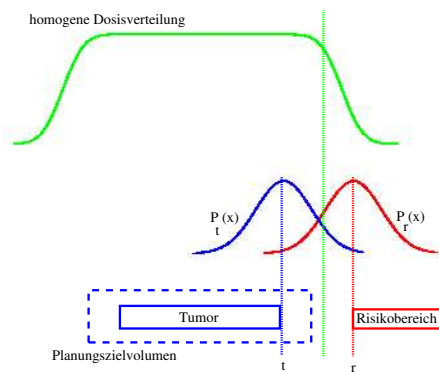
Dabei stellt F_{tv} die Summe der lokalen Effektdichten für die Tumorvernichtung dar, F_k die Summe der lokalen Effektdichten für die oben beschriebenen Komplikationen und C_k die verschriebenen Isoeffektbeschränkungen.

In der Regel wird die Dosis an jedem Punkt vom Erwartungswert abweichen. Daher wurde vorgeschlagen, zusätzlich auch die Varianz der Dosis in Bezug auf die zu Grunde liegende Wahrscheinlichkeitsverteilung an jedem Punkt in die Optimierung einzubeziehen [132], um ein Maß für die Sicherheit zu bekommen. Eine Ausdehnung dieses Konzepts auf nicht-lineare Funktionen wie die in dieser Arbeit verwendeten Isoeffekte ist aber sehr schwierig.

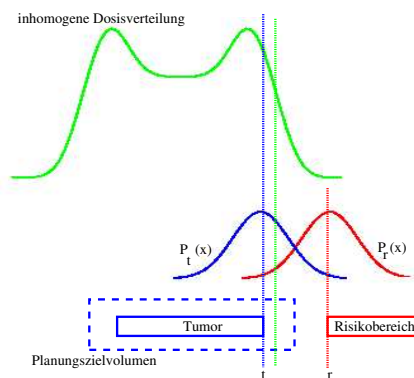
Die Varianz entsteht aus zwei Gründen. Zum einen daraus, dass der Patient nicht unendlich oft bestrahlt wird, d. h., dass nur eine geringe Stichprobe der Verteilung der Behandlungsdosis zugänglich ist, so dass die Dosis in einem Punkt signifikant vom Erwartungswert abweichen kann. Zum anderen muss die individuelle Wahrscheinlichkeitsverteilung auf der Grundlage einer noch kleineren Stichprobe geschätzt werden. Zur Berücksichtigung dieser zusätzlichen Fehler schlugen Unkelbach et al. [133] vor, nicht nur die wahrscheinlichste Wahrscheinlichkeitsverteilung des Patienten, sondern viele Verteilungen für die Optimierung zu verwenden, die jeweils mit ihrer Wahrscheinlichkeit gewichtet werden (*concept of Bayesian inference*). Auf diese Weise sind auch systematische Schätzfehler berücksichtigt, die bei anderen publizierten Ansätzen ausgeklammert wurden [81, 77].

Bei der Bestrahlungsplanung mit einem deformierbaren Patientenmodell wechselt man vom raumfesten Koordinatensystem des ICRU-Modells (*Observe-Eye-View*) zu einem mitbewegten Koordinatensystem (*Tissue-Eye-View*). In diesem mitbewegten Koordinatensystem kommt es nicht mehr vor, dass die Planungsvolumina für Zielvolumen und Risikobereich sich überlappen. Wie man in Abbildung 4.1 an einem einfachen eindimensionalen Fall sehen kann, bietet sich damit die Möglichkeit, die Risikobereiche gezielt zu schonen. In Bereichen, wo der Risikobereich sich häufig aufhält, wird die Dosis erniedrigt und dafür in Bereichen, wo der Risikobereich nie und der Tumorbereich zumindest selten ist, gezielt überhöht. Im zeitlichen Mittel kann man so eine hohe Dosis im Tumorbereich bei gleichzeitiger Schonung der Risikobereiche erzielen. Das einzelne Volumenelement "sieht" dabei im Mittel eine homogene Dosis, während die Dosisverteilung im Beschleunigerraumkoordinatensystem inhomogen ist (vgl. [132] und Abbildung 4.1).

4.1. Formulierung des Optimierungsproblems



(a) Optimale Dosisverteilung für ein statisches Planungsvolumen mit Sicherheitsrändern



(b) Optimale Dosisverteilung für eine deformierbare Volumendefinition

Abbildung 4.1.: Schematische Darstellung der Dosiswirkung auf einen geometrische variablen Tumor- und Risikobereich. Die geometrische Variation der Randpunkte t und r von Tumorbereich und Risikobereich wird durch die Wahrscheinlichkeitsdichten $p_t(x)$ und $p_r(x)$ angedeutet. Die homogene Dosis im Planungszielvolumen im Fall 4.1(a) bewirkt im Mittel die gleiche Dosis im Tumorbereich wie die inhomogene Dosisverteilung 4.1(b). Für die Dosisverteilung 4.1(b) ist die Wahrscheinlichkeit einer hohen Dosis im Risikobereich aber deutlich kleiner als im Fall 4.1(a). Die Dosispitze im Bereich hoher Aufenthaltswahrscheinlichkeit erlaubt eine Kompensation der Underdosierungen im Tumorbereich im Fall der inhomogenen Dosisverteilung 4.1(b).

4.2. Voraussetzungen bildgestützter, adaptiver Strahlentherapie

Bildgebung

Die Möglichkeit, Bildgebung vom Patienten direkt am Beschleuniger in Behandlungsposition zu machen, ist eine wesentliche Voraussetzung für eine klinische Implementierung der bildgestützten Strahlentherapie.

Electronic portal imaging device (EPID): EPIDs bieten die Möglichkeit, Durchleuchtungsaufnahmen vom Patienten mit der Strahlung des Linearbeschleunigers zu machen (siehe Abbildung 4.2(a)). Der Flächendetektor wird in der Regel gegenüber der Strahlenquelle angebracht. Seit etwa 5 Jahren werden Flächendetektoren (*flat panel*) mit amorphem Silizium kommerziell angeboten, die eine gute Bildqualität, eine hohe räumliche Auflösung bei geringer Belichtungszeit, vielversprechende dosimetrische Eigenschaften sowie eine langlebige Stabilität der Kalibrierung des Detektors besitzen [58]. Zur Verbesserung der Photonenausbeute befindet sich über dem Siliziumdetektor eine Phosphor- und Kupferschicht. In der Kupferschicht entstehen durch Compton-Streuung Elektronen, die in der Phosphorschicht Photonen im sichtbaren Wellenlängenbereich erzeugen. Diese werden im Silizium mit deutlich höherer Wahrscheinlichkeit absorbiert als die ursprünglichen ultraharte Photonenstrahlung des Linearbeschleunigers.

Cone Beam-CT: Für die Strahlentherapie werden heute *Cone beam CT*-Systeme kommerziell angeboten, die Photonenstrahlung im keV- oder MeV-Bereich verwenden. Während beim *MV-Cone beam CT* die Strahlung des Linearbeschleunigers analog zum EPID genutzt wird, besteht ein *kV-Cone beam CT* aus einer um 90° gegen den Beschleunigerkopf versetzten Strahlungsquelle und einem Flat Panel (siehe oben), das dieser gegenüber angebracht ist (siehe Abbildung 4.2(b)). Das Isozentrum von Linearbeschleuniger und Cone beam CT stimmen somit überein. Im Gegensatz zum normalen CT rekonstruiert man den 3D-Datensatz aus planaren Projektionsaufnahmen des Patienten, die während einer Rotation der Quelle um den Patienten aufgenommen werden. Für eine gute Bildqualität sind beim kV Cone beam CT Rotationen von mind. 200° notwendig, so dass im Isozentrum eine Dosis von ca. 50 mGy pro Aufnahme appliziert wird [142].

NOVALIS BODY-System (Fa. BrainLab AG, Heimstetten): Das NOVALIS BODY-System besteht aus 2 Komponenten (Abbildung 4.2(e)). Mit Hilfe von 2 Röntgenröhren, die an der Decke angebracht sind, und einem Flächendetektor aus amorphem Silizium (s.o.), der zentral im Boden versenkt ist, können Lagerungsfehler automatisch bestimmt und korrigiert werden, die durch Vergleich der elektronischen Bilder mit den Planungs-DRRs errechnet werden. Zusätzlich können Bewegungen der Patientenoberfläche in Echtzeit mit Hilfe von auf dem Patienten angebrachten Infrarot(IR)-Markern und 2 an der Decke montierten IR-Kameras verfolgt werden. Wenn die Marker reproduzierbar am Patienten befestigt werden, kann so eine verbesserte

4.2. Voraussetzungen bildgestützter, adaptiver Strahlentherapie

Lagerungsgenauigkeit im Patienten erreicht werden [141]. Zusätzlich können die Informationen über seine intrafraktionelle Bewegung für eine Adaption des Bestrahlungsplan oder atemgetriggerte Verfahren verwendet werden.

Ultraschallsysteme(BAT): Die stereotaktischen Ultraschallsysteme erlauben eine Bestimmung der aktuellen Organpositionen im Patienten ohne ionisierende Strahlung. Die Position des Ultraschallkopfs in Bezug auf das Isozentrum des Linearbeschleunigers wird über einen Infrarotmarker auf dem Kopf selbst, am Tisch montierte Marker und ein Infrarot-Kamerasystem, das an der Decke befestigt ist, bestimmt. Die Ultraschallbilder werden in ein PC-Programm übertragen. Durch Überlagerung der Konturen aus dem Planungs-CT mit den Ultraschallbildern lässt sich die zur Korrektur notwendige Verschiebung und Rotation des Patiententischs bestimmen.

Tomotherapie: Eine *helical tomotherapy unit* stellt eine Kombination aus CT- und Linearbeschleuniger-Technologie dar (siehe Abbildung 4.2(d)). Der Beschleunigerkopf (*Waveguide*) rotiert während einer Bestrahlung um den Patienten. Zugleich wird der Tisch, auf dem der Patient liegt, wie bei einem Computertomographen schrittweise in axialer Richtung bewegt. Während der Rotation des Beschleunigerkopfs wird ununterbrochen mit 6 MeV Photonenstrahlung bestrahlt, wobei die Lamellen des MLC je nach Winkelposition des Waveguides geöffnet oder geschlossen werden. Gleichzeitig kann man die Transmissionsstrahlung durch den Patienten im CT-Detektor messen und erhält ein CT des Patienten.

Voxel tracking - Verfolgung der Bewegung der Volumenpunkte

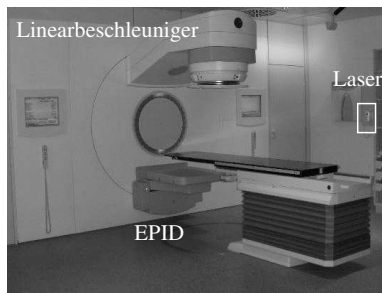
Um die Bewegung und Deformation der verschiedenen Organbereiche im Verlauf der Therapie verfolgen zu können, teilt man das Organ in kleinste Subvolumina auf. Durch die Bestimmung des Deformationsfelds \mathcal{D}_j , das die Veränderungen der Organe in der Fraktion j im Vergleich zum Referenzzustand des Planungs-CTs beschreibt, kann bestimmt werden, welche Dosis in jedem Subvolumen in der Fraktion j appliziert wird. Eine mathematische Beschreibung des Deformationsfeld muss auf die Kontinuumsmechanik deformierbarer Körper zurückgreifen [146]. Wenn auf ein Massenelement eines deformierbaren Körpers eine unkompenzierte Spannung oder eine Beschleunigung wirkt, so wird sich das Element bewegen, bis es wieder einen Gleichgewichtszustand erreicht hat. Diese Bewegung wird durch die Eulerschen Bewegungsgleichungen für die Verschiebung \vec{u} beschrieben - partielle Differentialgleichungen des Spannungstensors (σ_{ij}).

$$\sum_{i=1,2,3} \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_i} + \rho \cdot g_j = \rho \ddot{u}_j$$

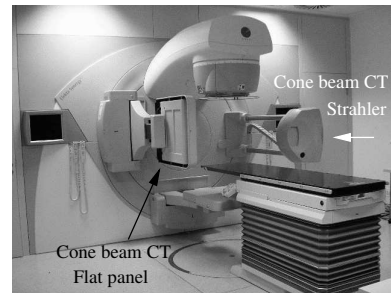
Dabei ist ρ die Dichte des Materials und (g_j) die Komponenten des Gravitationsfelds. Die Spannung ist im Allgemeinen über eine Zustandsgleichung des deformierbaren Materials mit der Verzerrung (ϵ_{ij}) verknüpft, die von der relativen Verschiebung der Nachbarelemente abhängt:

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

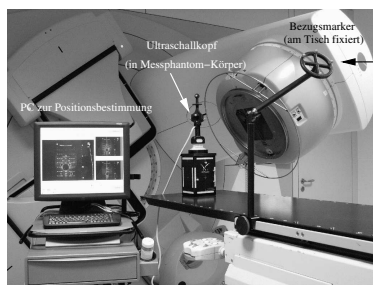
4. Bildgestützte, adaptive Strahlentherapie



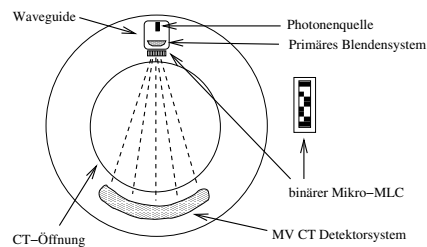
(a) Flat Panel EPID



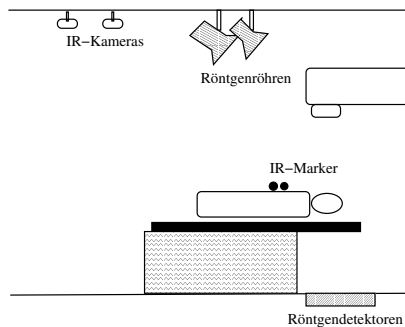
(b) kV Cone Beam CT



(c) BAT-System



(d) Tomotherapie-System



(e) NOVALIS BODY-System

Abbildung 4.2.: Bildgebungssysteme für IGRT: Linearbeschleuniger mit 4.2(a) Flat panel und 4.2(b) kV Cone Beam CT der Fa. Elekta, [142] 4.2(c) BAT-System der Firma Nomos, Pennsylvania, [142] sowie 4.2(d) Prinzip des Tomotherapie-Systems der Firma TomoTherapy, Wisconsin, und 4.2(e) des NOVALIS BODY-System der Firma BrainLab AG, Heimstetten.

4.2. Voraussetzungen bildgestützter, adaptiver Strahlentherapie

Unter der Annahme, dass menschliches Gewebe sich elastisch und isotrop verhält, erhält man eine einfache Form dieser Gleichung mit nur zwei elastischen Konstanten λ und μ aus dem Hookeschen Gesetz [146]:

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

Insgesamt ergeben sich für die Eulerschen Bewegungsgleichungen partielle Differentialgleichungen zweiter Ordnung für das Vektorfeld der lokalen Verschiebung, die für den statischen Gleichgewichtsfall zu lösen sind. Randbedingungen sind gegeben durch die Form des Organs vor und nach Verformung. Weiterhin sollten die Oberflächenpunkte vorher und nachher eindeutig identifizierbar sein. Es ist natürlich auch möglich, die so definierten Dirichlet-Randbedingungen durch Neumann-Randbedingungen wie z.B. homogenen Druck im Inneren des Organs zu erweitern.

Bei der numerischen Lösung des so definierten Problems kommen Finite-Elemente-Methoden zum Einsatz [146, 26, 31]. Diese Methoden kommen auch in anderen Bereichen der Medizin zum Einsatz (z. B. in der Bildverarbeitung). Abbildung 4.3 zeigt ein Beispiel für eine Lösung des oben beschriebenen Problems. Ihr Nachteil besteht darin, dass ihr Einsatz in der klinischen Routine für die Zwecke der Strahlentherapie bisher zu aufwändig (rechen- und personalintensiv) ist.

Zur Reduktion des numerischen Aufwands wurden verschiedene Ansätze vorgeschlagen. Fontenla et al. [52] verwendete affine Transformationen des gesamten Organs, um die Veränderungen der Organe zu beschreiben. Schaly et al. [114] verwendeten Splines, um die Organoberfläche zu approximieren und benutzten die Transformationsmatrix der Stützstellen der Splines als Approximation des Deformationsfelds. Söhn et al. [117] approximierten das Deformationsfeld mit Hilfe einer nicht-starren Registrierung kleiner Volumenelemente eines Punktgitters.

Bisher wurden alle Ansätze zur Verfolgung der Bewegung der Organpunkte nur für eine sehr kleine Zahl von Patienten und Körperregionen getestet. Eine Validierung an großen Patientenkollektiven wird in naher Zukunft möglich sein, da bildgebende Verfahren am Beschleuniger in immer größerer Zahl vorhanden sind (s.o.). Außerdem fehlen noch Möglichkeiten, das Deformationsfelds, das aus numerischen Rechnungen oder mit Hilfe anderer Ansätze gewonnen wurde, für die im CT sichtbaren Organpositionen vor der Bestrahlungsplanung zu überprüfen.

4. Bildgestützte, adaptive Strahlentherapie

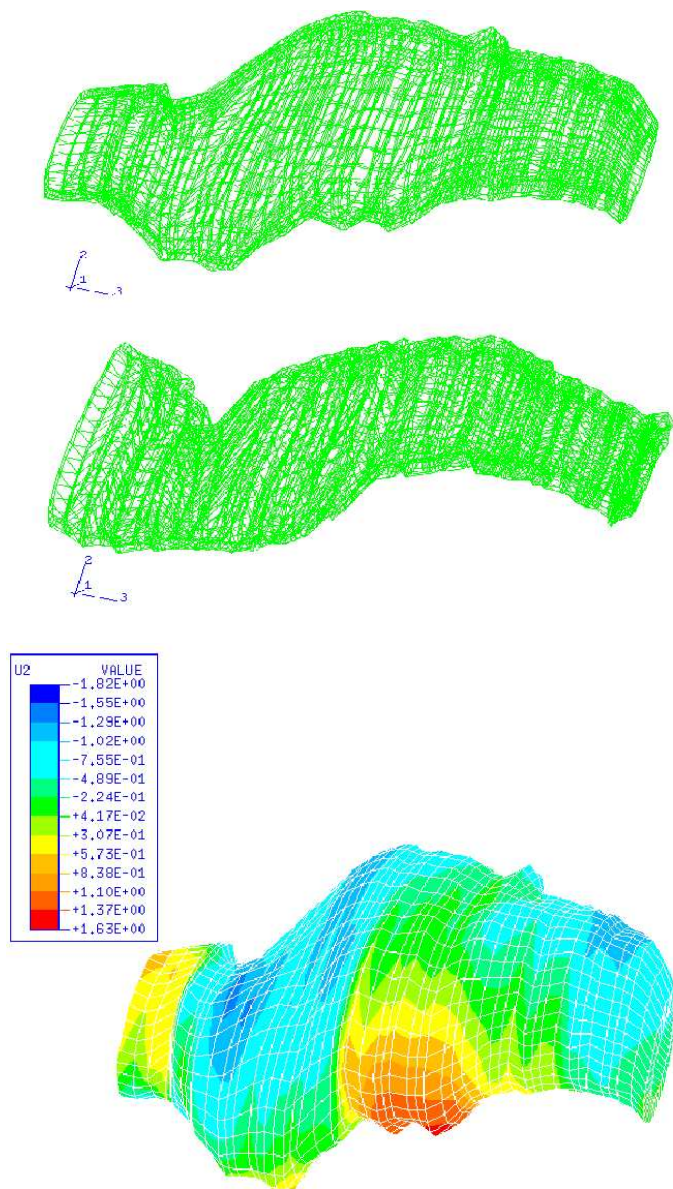


Abbildung 4.3.: Verzerrung einer Rektumwand. Die beiden oberen Bilder zeigen das Volumengitter einer Rektumwand im Planungs-CT und in einem CT zu einer Behandlungsfraktion. Das untere Bild zeigt die zweite Komponente der Verzerrung (in der Papierebene von unten nach oben)[19]

4.3. Konzepte zur Umsetzung bildgestützter, adaptiver Strahlentherapie

4.3.1. Deformierbare Patientenmodelle

Bei diesen Modellen wird die Bewegung der einzelnen Organvolumina in die Bewegung kleiner Volumenelemente (Voxel) zerlegt. Die Organdosis wird dabei aus der Dosis berechnet, die in den beweglichen Voxel akkumuliert wird. Durch diese Planung aus der Sicht eines Voxel (*Tissue-Eye-View*) wird das Problem der Überlappungsbereiche der statischen Planungskonzepte vermieden. Obwohl es mehrere solcher Vorschläge gibt, wurden Planungsalgorithmen mit gemessenen, individuellen Wahrscheinlichkeitsverteilungen bisher nur für Prostata-Patienten [56, 20] und für Karzinome der Leber [27] als Planungsstudien an Patientendaten publiziert. Andere Autoren publizierten Konzeptstudien, die eine Kenntnis der individuellen geometrischen Unsicherheiten voraussetzen [78, 81, 53, 52, 131, 155].

Ein anderer Ansatz benutzt Kopien des Planungsvolumens, die mit geometrischen Transformationen \mathcal{T} verschoben und rotiert werden, um die Verteilung geometrischer Unsicherheiten $\mathcal{F}(\mathcal{T})$ zu approximieren (*MIGA - multiple instance geometry approximation*)[90]. Für die Optimierung werden in den Organen und ihren Kopien zahlreiche diskrete Punktdosiswerte berechnet, die in der Zielfunktion mit ihrer Wahrscheinlichkeit gewichtet beitragen. Mit dieser Methode können ebenso wie bei den iterativen Ansätzen zufällige Fehler sowie die unterschiedliche Beweglichkeit verschiedener Organe in der Optimierung berücksichtigt werden, systematische Fehler jedoch nicht.

Durch eine Veränderung der Zielfunktion ist das Konzept der Approximation der Wahrscheinlichkeitsverteilung $\mathcal{F}(\mathcal{T})$ durch gewichtete Kopien auf systematische Fehler ausdehnbar (*REPLICA-Konzept*[151]). In der Zielfunktion trägt jede um einen systematischen Fehler verschobene Kopie mit einem Gewicht proportional zur Wahrscheinlichkeit dieses Fehler bei, wenn die Bedingungen für Zielvolumen und OAR für diese Kopie erfüllt sind. Zufällige Fehler werden analog zum MIGA-Konzept berücksichtigt. Auf diese Weise wird die Zahl der Kopien maximiert, die die gewünschten Bedingungen erfüllen. Die Dosisverteilung wird dabei so angepasst, dass sie für möglichst viele systematische Fehler die Dosisvorgaben erfüllt.

4.3.2. Statische Ansätze - Adaptive Radiotherapy (ART)

1997 wurde die *Adaptive Radiotherapy* (ART) als Konzept vorgeschlagen, den Sicherheitsrand (und damit das Planungszielvolumen) auf Grundlage von gemessenen Daten des einzelnen Patienten anstelle von Populationsdaten zu definieren [147, 148, 150]. Bei ART wird während der ersten Fraktionen Information über die Lagerung und die Organbewegung gesammelt und das Planungszielvolumen dann nach wenigen Fraktionen auf Grundlage dieser Informationen in einer Neuplanung so angepasst, dass der Dosisverlust im Zielvolumen minimal ist. Als Planungszielvolumen wird dabei die Vereinigung der Prostatavolumina aus mehreren CTs mit einem Sicherheitsrand kombiniert, der den Ein-

4. Bildgestützte, adaptive Strahlentherapie

fluss der Lagerungsfehler berücksichtigt. Durch Optimierung des Sicherheitsrands werden die gleichen dosimetrischen Kriterien wie bei einem konventionellen PTV erreicht [147]. Die vorläufigen Ergebnisse einer Dosisescalationsstudie mit der adaptiven Planungstechnik aus [147] zeigen, dass es mit ART möglich ist, die Dosis bis 79 Gy bei gleichbleibender Nebenwirkungsrate zu erhöhen [25, 140].

Die ART stellt den ersten Schritt dar, bildgestützte adaptive Strahlentherapie in der klinischen Praxis zu implementieren. Dabei wird auf viele Informationen über die individuellen geometrischen Unsicherheiten und auf eine voxelweise Verfolgung der Gewebematrix verzichtet, um den Aufwand klein zu halten und nah an den klinischen Erfahrungen mit dem ICRU-Konzept zu bleiben. Dennoch zeigen sich bereits deutliche Verbesserungen für die Behandlung der Patienten.

Kürzlich wurde in einer prospektiven Studie am NKI in Amsterdam das ART-Konzept bei der Bestrahlung von Blasenkrebs-Patienten angewandt [105]. Klinische Ergebnisse liegen bislang noch nicht vor, aber die Auswertung der begleitenden CT-Kontrollaufnahmen ergab, dass das ART-PTV das klinische Zielvolumen hervorragend abdeckt. Dosimetrisch konnte ein Einschluss in die 95 %-Isodosislinie in über 99 % der Kontroll-CTs erreicht werden.

4.4. Anforderungen an ein Konzept zur Übertragung bildgestützter, adaptiver Strahlentherapie in die klinische Praxis

In dieser Arbeit soll eine Fortführung des ART-Konzepts entwickelt werden, die einen weiteren Schritt hin zu einer Dosisverteilung darstellt, die maximal an die individuellen geometrischen Unsicherheiten des Patienten angepasst ist. Folgende Anforderungen sollen dabei erfüllt werden:

- Das Konzept soll die individuellen systematischen Abweichungen der Organpositionen korrigieren, da die Ergebnisse der Planungsstudie zum deformierbaren Patientenmodell [19, 20] zeigen, dass eine Reduktion der systematischen Abweichungen von der mittleren Organposition ein Erreichen der Tumordosis bei gleichzeitiger Schonung des Risikobereichs sicherstellt. Dies ist durch wiederholte Bildgebung vor und während der Behandlung realisierbar.
- Das neue Behandlungskonzept soll mit einer geringen Zahl von CT-Aufnahmen auskommen.
- Es kann zusätzlich auf die Information aus Feldkontrollaufnahmen während der Behandlung zurückgegriffen werden.
- Auf dieser Datengrundlage muss eine Bestrahlungsplanung erfolgen, die so an die individuellen geometrischen Unsicherheiten angepasst ist, dass die tatsächlich in der Behandlung applizierte Dosis auch der geplanten Dosis entspricht.

4.4. Anforderungen an ein Konzept zur Übertragung in die Praxis

Daraus ergibt sich, dass auf eine Verfolgung der Bewegung der einzelnen Volumenelemente der Organe verzichtet und stattdessen ein statisches Konzept entwickelt wird, um den rechnerischen Aufwand zu reduzieren. Gleichzeitig erhält man ein Konzept, das eng mit den konventionellen Sicherheitsrandvolumina nach ICRU 50/62 verwandt ist, so dass die bisherige klinische Verschreibungspraxis leicht auf das neue Behandlungskonzept übertragen werden kann.

Durch diesen bewussten Verzicht auf eine deformierbare Volumendefinition bleiben die erzielbaren Resultate wahrscheinlich unter denen, die mit deformierbaren Volumenkonzepten erreicht werden könnten. Dafür ist der Arbeitsaufwand für den einzelnen Patienten aber deutlich kleiner als bei den deformierbaren Konzepten. Durch einen Vergleich mit den Ergebnissen konventioneller Planungen mit Sicherheitsrändern kann der größere Nutzen für den Patienten abgeschätzt werden, den der Patient durch den größeren Aufwand des bildgestützten adaptiven Konzept hat.

Die Robustheit der Dosisverteilungen wird durch die Prognosefehler in Bezug auf die Organposition beschränkt, die durch Schätzung auf Grundlage einer kleinen Stichprobe entsteht. Die Dosisverteilungen des Behandlungskonzepts dieser Arbeit werden durch den Informationsverzicht aber weniger empfindlich gegenüber Fehlern bei der Schätzung der lokalen Wahrscheinlichkeitsverteilung sein als die deformierbarer Volumenkonzepte. In dieser Arbeit wird gezeigt, dass durch ein statisches Konzept der adaptiven bildgestützten Strahlentherapie, das eng mit dem ICRU-Konzept verwandt ist, schon bei geringfügig größerem Arbeitsaufwand fast das klinisch maximal erreichbare Ergebnis erzielt werden kann.

4. *Bildgestützte, adaptive Strahlentherapie*

5. Konzepte zur Übertragung bildgestützter, adaptiver Bestrahlungsplanung in die klinische Praxis

5.1. Ein adaptives Behandlungskonzept minimaler, statischer Planungsvolumina

In diesem Kapitel wird ein Behandlungskonzept der bildgestützten adaptiven fluenzmodulierten Strahlentherapie (*image guided radiotherapy*, IGRT) vorgestellt, bei dem die systematischen Fehler, die durch Lagerung und Organbewegung entstehen, so weit wie möglich reduziert werden. Dazu werden sowohl Informationen aus multiplen CT-Aufnahmen in der Planung verwendet als auch Informationen aus Feldkontrollaufnahmen über Korrekturprotokolle in die Behandlung zurückgekoppelt.

In Kapitel 3.4 wurden bereits Lagerungskorrekturprotokolle vorgestellt, mit denen der systematische Lagerungsfehler während der Behandlung korrigiert werden kann. Schließlich wird in Kapitel 5.1.1 ein Planungsvolumenkonzept vorgeschlagen, das auf mehreren CT-Aufnahmen basiert und das systematische Fehler bei der Volumendefinition deutlich reduziert. Anders als bisher üblich wird das Konzept nicht in einer statischen Planungssituation bewertet, sondern über die Wahrscheinlichkeitsverteilungen wichtiger Dosisgrößen. Die Auswirkungen des Behandlungskonzepts werden für individuelle Patienten anhand von Simulationen von Strahlenbehandlungen mit und ohne Verwendung von Lagerungsprotokollen verglichen (siehe Kapitel 5.1.4).

5.1.1. Grundidee: Minimierung aller systematischen Fehler

Ausgangspunkt für die Definition der Planungsvolumina waren das klinische Zielvolumen CTV in dieser Planungsstudie, das die Prostata ohne Samenblasen umfasst, sowie das Rektum und die Blase als Risikobereiche. Durch ein Konzept bildgestützter, adaptiver Strahlentherapie müssen systematische Fehler im Prozess der Bestrahlungsplanung eliminiert werden:

- der systematische Anteil der geometrischen Unsicherheiten, der durch die Verwendung **eines** Planungs-CTs entsteht, eines einzelnen Schnappschusses der beweglichen Organe,

5. Konzepte zur Übertragung bildgestützter, adaptiver Bestrahlungsplanung

- der systematische Lagerungsfehler, der bei der (Rück-)Übertragung der geplanten Position auf den Patienten bei der Ersteinstellung unvermeidlich ist.

Weiterhin sollte das Konzept zur Definition der Planungsvolumina für die Optimierung den Empfehlungen des ICRU Report 62 folgen:

- Definition des PTV durch ein ITV (zur Berücksichtigung der Organbewegung) und einen “Set-up-Margin”;
- Verwendung von Planungsvolumina für die Risikobereiche.

Da der systematische Lagerungsfehler zum Zeitpunkt der Bestrahlungsplanung unbekannt ist, kann er bestenfalls mit Hilfe eines populationsbasierten Vier-Parameter-Modells abgeschätzt und durch einen Sicherheitsrand berücksichtigt werden (siehe Kapitel 3.6.2). Das Amsterdamer Sicherheitsrand-Rezept “ $2.5 \cdot \Sigma + 0.7 \cdot \sigma$ ” stellt dabei den Goldstandard dar.

Während der Therapie kann der individuelle systematische Lagerungsfehler jedoch bestimmt und mit Hilfe von Offline-Lagerungskorrektur-Protokollen minimiert werden (siehe Kapitel 3.4, untersucht wurden die Verfahren aus Tabelle 5.1). Da der Lagerungsfehler vor einer Korrektur jedoch in einer gewissen Zahl von Fraktionen unkorrigiert gemessen werden muss, entsteht ein effektiver systematischer Lagerungsfehler ungleich Null über die gesamte Behandlung. Die Verteilung dieser effektiven systematischen und zufälligen Lagerungsfehler in einer Patientenpopulation bilden dann die Ausgangsdaten für die Bestimmung des minimalen Sicherheitsrands.

Das ITV wurde ähnlich wie im *cl-PTV* (*confidence limited PTV*)-Konzept definiert, wie es von Yan et al. [147] vorgeschlagen wurde. Sie konstruierten ein ITV, das aus der **konvexen** Vereinigungsmenge von Prostatakonturen von 5 CTs entsteht. Für das so definierte PTV wiesen sie nach, dass das individuelle cl-PTV deutlich kleiner als ein konventionelles Sicherheitsrand-Planungsvolumen ist, dabei aber dennoch die gleiche dosimetrische Sicherheit bietet.

Im Folgenden wurde auf die Zusatzbedingung der Konvexität des ITV verzichtet und stattdessen lediglich die Vereinigungsmenge der Punkte \vec{x} im im patientenbezogenen Koordinatensystem (PKS) für das ITV verwendet, die in einem der zu Grunde liegenden n

Verfahren	Parameter	Kontrollmessungen
NAL	Korrektur nach 3 Tagen	COVER
SAL	8 mm & 3 Tage / 9 mm & 4 Tage	gleitender Mittelwert
Newcastle	Korrektur wenn $0 \notin$ Vertrauensintervall	Newcastle
NAL/SAL + FML	NAL/SAL + factor of maximum likelihood (FML)	

Tabelle 5.1.: Zusammenfassung der untersuchten Korrekturverfahren *no action level* (NAL), *shrinking action level* (SAL) und *Newcastle*, eine detaillierte Beschreibung wird in Kapitel 3.4 gegeben.

5.1. Ein adaptives Behandlungskonzept minimaler, statischer Planungsvolumina

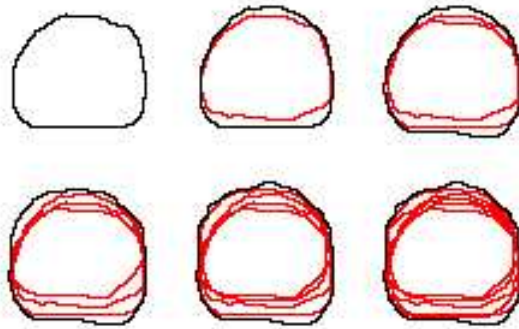


Abbildung 5.1.: Veränderung des ITV in einer transversalen Schicht durch Hinzunahme von 1 bis 6 CTs. Die Aussenkontur des jeweils neuen ITV-Hüllenvolumen ist durch eine schwarze Linie, die Aussenkontur der CTV-Konturen durch eine rote Linie dargestellt.

CTs vom CTV bedeckt waren:

$$\delta_{ITV}(\vec{x}) = \bigcup_{i=1}^n \delta_{CTV \text{ in } CT_i}(\vec{x}) \quad .$$

Dabei ist $\delta_{CTV \text{ in } CT_i}$ 1, wenn der Punkt im CT i im CTV enthalten ist und 0 sonst. Die Größe des individuellen ITVs sowie der Grad, wie die Veränderungen des CTVs während der Behandlung erfasst werden, hängen dabei von der Organbeweglichkeit des Patienten ab. Dieses ITV wird in der Folge auch als CTV-Hülle oder Hüllenvolumen bezeichnet.

Außerdem wurde das Konzept von Yan et al. auf die Definition der Planungsrisikovolumina übertragen. Für das Rektum wurde die Rektum-Hülle analog der CTV-Hülle als Vereinigungsmenge der n Rektumvolumina (Rektumwand sowie das darin eingeschlossene Volumen) als Planungsrisikovolumen definiert. Dies wurde dadurch motiviert, dass der Bereich, der von der Rektumwand in einem CT eingeschlossen wird, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auch von der Rektumwand bedeckt wird, wenn der Füllungsgrad geringer ist.

Anders als beim Rektum war die Blasendosis bei dem hier untersuchten PTV und Dosisbereich unkritisch, so dass auf ein vergrößertes Planungsvolumens verzichtet werden konnte. Stattdessen wurde die Blasenkontur des Planungs-CTs verwendet.

5.1.2. Bestimmung des Zielvolumens, des Planungsrisikovolumens für das Rektum und des notwendigen Sicherheitsrands zur Berücksichtigung der Lagerungsfehler

Untersuchungen zur Definition des PTV

Das ITV soll durch ein Hüllenvolumen definiert werden, das die Vereinigungsmenge der Punkte im PKS darstellt, die in n CTs vom CTV (in unserem Fall der Prostata) bedeckt

5. Konzepte zur Übertragung bildgestützter, adaptiver Bestrahlungsplanung

sind. Die Bestimmung der notwendigen Zahl von CTs zur Definition des Planungsvolumens ITV erfolgte auf Grundlage der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten im PKS.

Die Wahrscheinlichkeitsverteilung p_{PKS} lässt sich mit Hilfe von multipler CT-Bildgebung nicht-parametrisch schätzen. Dazu wird der starre Teil des Skeletts in allen $N - 1$ CT Bildern in Deckung zum Planungs-CT gebracht und die relative Häufigkeit der Überdeckung jedes Punktes \vec{x} im PKS durch ein Organ bestimmt:

$$\hat{p}_{PKS}(\vec{x}) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \delta_j(\vec{x}) \quad . \quad (5.1)$$

Dabei wird die Überdeckung beschrieben durch die charakteristische Funktion $\delta_j(\vec{x})$, die den Wert 1 hat, wenn \vec{x} im CT j vom Organ bedeckt ist und den Wert 0 sonst.

Anhand der geschätzten Wahrscheinlichkeitsverteilung konnte nun verglichen werden, wie gut die Veränderung der Organposition während der Therapie durch das Hüllenvolumen berücksichtigt werden kann. Die Prostatakonturen der 5 CTs vor der Behandlung wurden als Grundmenge für die Definition der Hüllenvolumina verwendet, alle CTs für die Bestimmung der individuellen kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten. Für die Planungsvolumina, die durch die Einhüllende von Prostatakonturen von einem, zwei, drei, vier und fünf CTs definiert sind, wurde die Wahrscheinlichkeit P_{ITV_n} berechnet, dass sich die Prostata im Verlauf der Therapie innerhalb des Planungsvolumen ITV_n befindet:

$$P_{ITV_n} = \int_{ITV_n} \hat{p}_{PKS}(\vec{x}) d\vec{x} \quad . \quad (5.2)$$

ITV_n bezeichnet dabei das Hüllenvolumen von n Konturen. Die Wahrscheinlichkeit wurde für das jeweilige Planungsvolumen für alle unterschiedlichen Permutationen berechnet, die aus der Grundmenge der 5 CTs vor der Behandlung kombinierbar sind.

Die Definition des PTV erforderte noch die Bestimmung eines externen Sicherheitsrands. Dessen Größe wurde mit der Amsterdamer Sicherheitsrandformel $2.5 \cdot \Sigma + 0.7 \cdot \sigma$ (Kapitel 3.6.2) aus den Verteilungen des Lagerungsfehlers unter Berücksichtigung der Offline-Lagerungskorrekturverfahren in der Population berechnet. Da jedoch nur für das "No Action Level"-Verfahren analytische Formeln vorliegen, um die Parameter der Verteilungen aus den Parametern der Verteilung ohne Lagerungskorrektur zu berechnen, wurden sie aus Simulationen von 100 000 Behandlungsverläufen mit jeweils 40 Fraktionen bestimmt.

Für jeden Behandlungsverlauf wurde zunächst aus den in Kapitel 5.3 angegebenen Populationsdaten ohne Korrektur ein systematischer und zufälliger Lagerungsfehler μ_{pat} und σ_{pat} unter der Annahme einer Gauss'schen Verteilung bestimmt. Für diese beiden Parameter erfolgte dann die Simulation der Lagerungsfehler eines Behandlungsverlaufs, wobei eine Offline-Lagerungskorrektur durchgeführt wurde. Der effektive systematische und zufällige Lagerungsfehler des simulierten Patienten wurde durch den Mittelwert und die Standardabweichung dieser 40 (korrigierten) Lagerungsdaten geschätzt. Die Schätz-

5.1. Ein adaptives Behandlungskonzept minimaler, statischer Planungsvolumina

werte für die Parameter der Populationsverteilung mit Korrektur wurden aus den 100 000 Mittelwerten und Standardabweichungen berechnet.

Untersuchungen zur Definition eines PRV für das Rektum

Das PRV für das Rektum sollte ebenfalls über ein Hüllenvolumen definiert werden. Ähnlich wie bei der Bestimmung des ITV wurden kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeiten betrachtet, um zu beschreiben, wie gut das jeweilige PRV die Veränderungen der Rektumposition erfasst. Da dabei jedoch auch Lagerungsfehler berücksichtigt werden sollten, wurden die kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten p_{KAW} im BKS berechnet, d.h., die Wahrscheinlichkeitsverteilung \hat{p}_{PKS} wurde mit der Verteilung der Lagerungsfehler bei Offline-Lagerungskorrektur gefaltet (die Verteilung der Lagerungsfehler wurde mit Hilfe von Bootstrap-Simulationen bestimmt - siehe Anhang E).

Die Rektumkonturen (Rektumwand sowie das darin eingeschlossene Volumen) der 5 CTs vor der Behandlung wurden als Grundmenge für die Definition der Planungsvolumina verwendet, alle CTs sowie die gemessenen individuellen Lagerungsfehler der Patienten für die Bestimmung der individuellen kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten. Für die konventionellen Rektumplanungsvolumina (die Kontur des Planungs-CTs) und für die Planungsvolumina, die durch die Einhüllende von Rektumkonturen von zwei, drei, vier und fünf CTs definiert sind, wurde die Wahrscheinlichkeit P_{PRV_n} berechnet, dass sich das Rektum im Verlauf innerhalb des Planungsvolumen PRV_n befindet:

$$P_{PRV_n} = \int_{PRV_n} p_{KAW}(\vec{x}) d\vec{x} \quad . \quad (5.3)$$

PRV_n bezeichnet dabei das Hüllenvolumen von n Konturen. Die Wahrscheinlichkeit wurde für das jeweilige Planungsvolumen für alle unterschiedlichen Permutationen berechnet, die aus der Grundmenge der 5 CTs vor der Behandlung kombinierbar sind.

5.1.3. Planungsstudie: Bestrahlungsplanung und Dosisverschreibung

Die Bestrahlungsplanung wurde mit HYPERION [5] durchgeführt. Es wurden 5 koplanare, äquidistante Einstrahlrichtungen verwendet (Tragarm-Rotationswinkel 0° , 72° , 144° , 216° und 288°). Die Optimierung und Dosisberechnung wurde für 15 MV Photonenstrahlung auf einem Dosisgitter mit einer Voxelgröße von $[2.5 \text{ mm}]^3$ und einem Fluenzgitter mit einer Bixelgröße von $2 \times 10 \text{ mm}^2$ durchgeführt. Für die Dosisberechnung während der Fluenzoptimierung wurde ein Nadelstrahl-Algorithmus verwendet. Während der Optimierung der Form und der Gewichte der statischen Einzelfelder (*step and shoot segments*) wurde ein Monte-Carlo Algorithmus verwendet.

Die Verschreibung erfolgte durch *Isoeffektbeschränkungen* (siehe Kapitel 2.4). Die angrenzenden Risikobereiche Blase und Rektum schränkten die maximal mögliche Zielvolumensdosis ein. Der Dosiseffekt in der Blase und in der Rektum-Hülle wurde durch eine serielle Dosisvolumenbeschränkung begrenzt. Der maximal erlaubte Isoeffekt in der Blase war 60 Gy bei einem Volumeneffektparameter von $k = 8$, in der Rektum-Hülle war er 65 Gy bei einem Volumeneffektparameter von $k = 12$.

5. Konzepte zur Übertragung bildgestützter, adaptiver Bestrahlungsplanung

Für das Planungszielvolumen wurde ein Isoeffekt von 80 Gy in 40 Fraktionen zur Tumorkontrolle verschrieben. Im Mittel durfte diese Dosis um nicht mehr als 1 Gy überschritten werden. Mit dieser Beschränkung der Zielvolumensdosis sollte einerseits eine medizinisch wünschenswerte Schonung des Harnleiters erreicht werden, der durch die Prostata verläuft. Andererseits konnte so eine stark inhomogene Zielvolumendosis verhindert und eine annähernd homogene Dosis erreicht werden, wie im ICRU Konzept vorgesehen.

Durch die a priori Beschränkung der Tumordosis wurde eine Dosisescalation im Zielvolumen offensichtlich verhindert. Bei dieser Studie stand vielmehr die potentielle Verbesserung der Behandlung durch Kontrolle und Reduzierung der geometrischen Unsicherheiten im Vordergrund. Diese ist mit einer erhöhten, lokalen Tumorkontrolle sowie einer verbesserten Schonung des Normalgewebes verbunden.

Die Planungsvolumina für das CTV und Rektum bzw. Blase überlappen. Die Subvolumina im Überlappungsbereich werden sowohl bei der Berechnung der Zielfunktion für das CTV als auch für das Rektum bzw. die Blase berücksichtigt.

5.1.4. Planungsstudie: Evaluierung des Therapiekonzepts durch Simulation von Behandlungsverläufen

Aus den geplanten Dosisverteilungen werden mit der Bootstrap-Simulationsmethode aus Kapitel 6.3 die charakteristischen Verteilungen der CTV-Hüllen-EUD und Rektum-Hüllen-EUD jeweils ohne Verwendung von Lagerungskorrektur, und mit den verschiedenen Korrekturprotokollen berechnet. Da sich Unterdosierungen im Zielvolumen bzw. Überdosierungen im Rektum EUD empfindlich auf die CTV-Hüllen-EUD bzw. Rektum-Hüllen-EUD auswirken (so wie sie in HYPERION berechnet werden (siehe Kapitel 2.4)), ist die EUD gut für eine Bewertung der Behandlung geeignet. Grundlage für die Simulationen bildeten die gemessenen individuellen Lagerungsfehler des Patienten. Insgesamt werden pro Patient und pro Korrekturprotokoll mindestens 25000 Behandlungen mit jeweils 40 Fraktionen auf diese Weise simuliert. Anhand der so erhaltenen EUD-Verteilungen kann man einerseits das Behandlungskonzept bewerten und andererseits die verschiedenen Korrekturprotokolle im Hinblick auf die Behandlung des individuellen Patienten bewerten.

Die Einzeldosisverteilung zu jedem gemessenen Lagerungsfehler eines Patienten wurde im Voraus neu berechnet. Damit ließ sich die Gesamtdosis eines Therapieverlaufs ohne Lagerungskorrektur, der mit Hilfe der Bootstrap-Methode simuliert wird, exakt aus den vorausberechneten Einzeldosisverteilungen bestimmen. Wenn man aber ein Lagerungskorrekturprotokoll auf einen simulierten Therapieverlauf anwendet, so treten andere Verschiebungen auf, deren zugehörige Fraktionsdosis ebenfalls berechnet werden muss. Die Zahl der auftretenden unterschiedlichen Lagerungsfehler nach Korrektur ist aber so groß, dass eine Vorausberechnung der entsprechenden Dosisverteilungen nicht möglich ist. Daher wurden die Dosiswerte für diese Fehler durch Interpolation der vorausberechneten Dosisverteilung gewonnen, zu deren Lagerungsfehler der Fehler den kürzesten Abstand hat. Um den Fehler durch die dabei angenommenen Translationsinvarianz der Dosisverteilung so klein wie möglich zu halten, wurden entsprechend der räumlichen Verteilung

der Lagerungsfehler zusätzliche Dosisverteilungen vorausberechnet (siehe Unterkapitel “Calculation and evaluation of treatment dose” von Anhang B).

5.2. Das Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

Wenn man statische Planungsvolumina für klinisches Zielvolumen und Risikobereiche verwendet, dann werden die Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der Organe während der Optimierung überschätzt. Dies hat beispielsweise zur Folge, dass der Optimierungsalgorithmus auch dort, wo sich der Risikobereich nur sehr selten befindet, die maximal erreichbare Dosis beschränkt. Dadurch wird im Überlappungsbereich der Planungsvolumina von CTV und OAR an einem Punkt auch dann die Zielvolumensdosis herabgesetzt, wenn sich dort praktisch immer das CTV und nur sehr selten das OAR befindet. Eine Vermeidung solch paradoxer Situationen während der Optimierung setzt aber die Kenntnis der Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der Organe voraus.

In diesem Kapitel wird ein probabilistisches Patientenmodell vorgestellt, das die Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der Organe direkt mit in die Optimierung einbezieht. Für dieses Modell werden die Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der Organe auf Grundlage multipler CT-Aufnahmen und der Verteilung des systematischen Lagerungsfehlers in der Patientenpopulation berechnet (Kapitel 5.2.1). Diese Aufenthaltswahrscheinlichkeiten werden als lokale Gewichte der entsprechenden Terme der Zielfunktionen verwendet (Kapitel 5.2.2). Für eine Gruppe von Prostatapatienten werden die Dosisverteilungen für dieses Patientenmodell, für ein konventionelles Sicherheitsrandkonzept (ICRU 50/62) sowie für ein adaptives Konzept (analog zu Kapitel 5.1) optimiert und verglichen (Kapitel 5.2.3). Die Empfindlichkeit der Dosisverteilungen aller drei Modelle gegenüber geometrischen Unsicherheiten wird anhand von Simulationen von Behandlungsverläufen untersucht (Kapitel 5.2.4). Die Ergebnisse der Planungs- und Simulationsstudie werden in Kapitel 7.2.1 und Anhang D vorgestellt.

5.2.1. Aufenthaltswahrscheinlichkeiten und ihre Schätzung

Bestrahlungsplanung erfolgt im raumfesten Koordinatensystem des Beschleunigerraums (BKS): die Definition der Planungsvolumina, die Wahl der Einstrahlrichtungen und die Bestimmung der Feldgrößen. Bedingt durch die geometrischen Unsicherheiten bei der fraktionierten Strahlenbehandlung kann man an jedem Punkt im BKS das klinische Zielvolumen und die Risikobereiche mit unterschiedlicher Häufigkeit finden. Daher liegt es nahe, die Definition von Planungsvolumina und die Bestrahlungsplanung auf diese kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten (KAW) zu stützen.

Für das probabilistische Patientenmodell, das im Folgenden vorgestellt wird, wird darauf verzichtet, die räumliche und zeitliche Bewegung der Organe punktweise zu verfolgen. Es wird also nicht die *lokale* Wahrscheinlichkeit bestimmt, dass sich ein *bestimmtes* Teilvolumen des Organs an einem Punkt befindet, sondern die *kumulative* Aufenthaltswahrscheinlichkeit, dass sich *irgendein* Teilvolumen des Organs *irgendwann* an diesem Punkt

5. Konzepte zur Übertragung bildgestützter, adaptiver Bestrahlungsplanung

befindet. Für die Bestrahlungsplanung wird also nicht der *Tissue-Eye-View* verwendet, sie erfolgt immer noch im BKS wie beim ICRU-Konzept.

Die kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeit in einem Punkt x im BKS erhält man, indem zwei Wahrscheinlichkeitsverteilungen miteinander kombiniert werden: die kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeit im patientenbezogenen Koordinatensystem (PKS) p_{PKS} (bestimmt durch die Organbewegung) und die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Lagerungsfehler $p_{Lagerung}$ im BKS, da die Lagerungsfehler für eine zusätzliche Verschiebung und Rotation des Patientenkoordinatensystems in Bezug auf die geplante Position im BKS sorgen. Da angenommen wird, dass die Organbewegung und Lagerungsfehler unabhängig voneinander zur geometrischen Unsicherheit beitragen, kann man die gesuchte kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeit $p_{coverage}$ am Punkt \vec{x} durch Faltung dieser beiden Verteilungen bestimmen

$$p_{coverage}(\vec{x}) = \int_{\mathbb{R}^3} p_{Lagerung}(\vec{\Delta y}) \cdot p_{BKS}(\vec{x} - \vec{\Delta y}) d^3 \vec{\Delta y} \quad , \quad (5.4)$$

vorausgesetzt, dass die Wahrscheinlichkeitsverteilungen $p_{Lagerung}$ und p_{BKS} bekannt sind.

Zum Zeitpunkt der Bestrahlungsplanung sind die individuellen Wahrscheinlichkeitsverteilungen des Patienten aber unbekannt und können nur geschätzt werden. Anhand von multipler CT-Bildgebung lässt sich p_{PKS} nicht-parametrisch schätzen. Dazu wird der nicht-bewegliche Teil des Knochenskeletts in allen $N - 1$ CT Bildern in Deckung zum Planungs-CT gebracht und die relative Häufigkeit der Überdeckung jedes Punktes \vec{x} im PKS durch ein Organ bestimmt:

$$\hat{p}_{PKS}(\vec{x}) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \delta_j(\vec{x}) \quad . \quad (5.5)$$

Dabei wird die Überdeckung beschrieben durch die charakteristische Funktion $\delta_j(\vec{x})$, die den Wert 1 hat, wenn \vec{x} im CT j vom Organ bedeckt ist und den Wert 0 sonst.

Da Daten über den individuellen Lagerungsfehler erst nach Bestrahlungsbeginn verfügbar sind, soll für dieses Modell für die Bestrahlungsplanung auf die Populationsverteilungen der Lagerungsfehler zurückgegriffen werden. Analog zum Konzept von Stroom [124] werden zufällige Fehler und systematische Fehler getrennt behandelt: systematische Lagerungsfehler, die in jeder Fraktion die Position des Patienten gleich verändern, sollen in der Zielfunktion berücksichtigt werden. Zufällige Fehler dagegen, die sich im Mittel über viele Fraktionen ausgleichen, sollen nicht in die Zielfunktion einbezogen werden. Sie tragen lediglich zu einer Verschmierung der Dosisverteilung bei. Daher wird die Populationsverteilung der zufälligen Fehler bei der weiteren Berechnung der Aufenthaltswahrscheinlichkeiten vernachlässigt.

Für die Bestrahlungsplanung auf einem dreidimensionalen Gitter, das aus Würfeln der Kantenlänge dx besteht, kann man die kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeit zusam-

5.2. Das Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

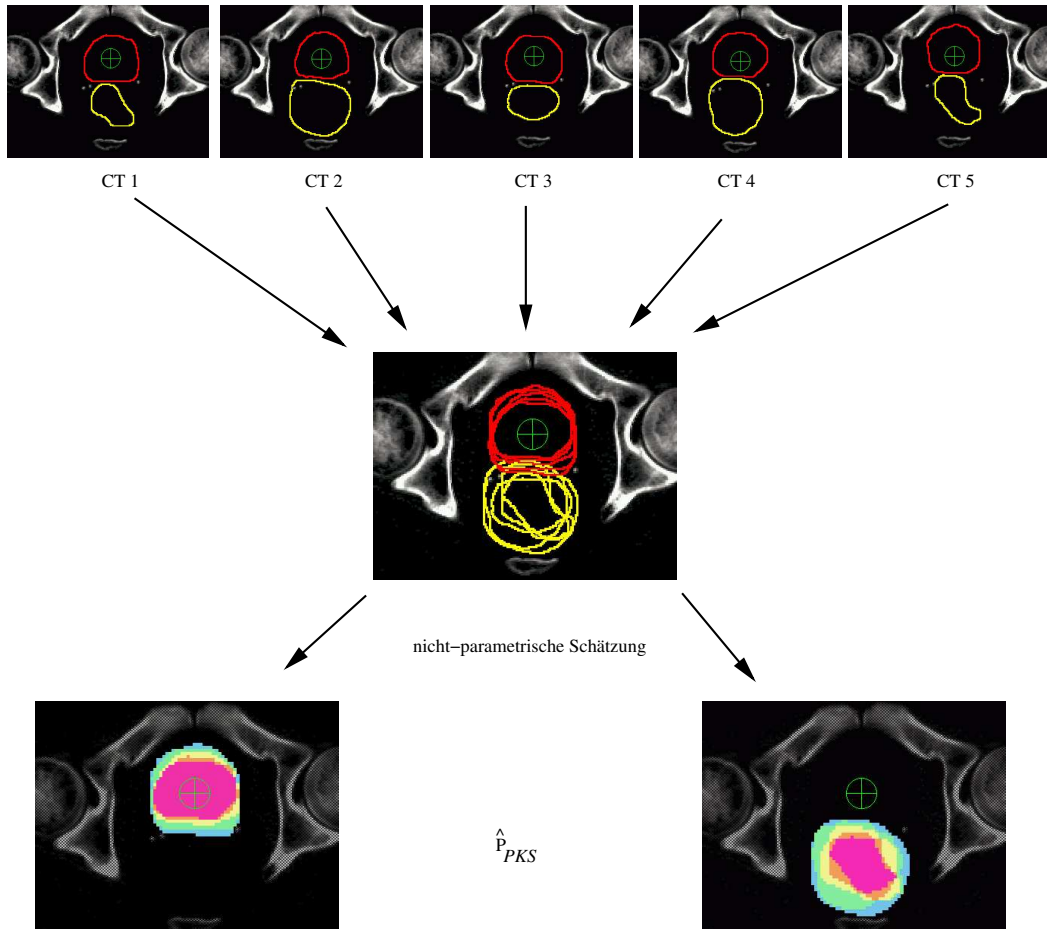


Abbildung 5.2.: Schätzung der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten \hat{p}_{PKS} von Prostata und Rektum für einen typischen Patienten in einer transversalen Ansicht.

men mit Gleichung 5.5 für einen Würfel i im BKS berechnen aus

$$\hat{p}_{coverage}(i) = \sum_{\text{alle Würfel } \nu} N_{0, \Sigma_{Pop, Lagerung}}(|\vec{x}_i - \vec{x}_\nu|) \cdot \hat{p}_{BKS}(\vec{x}_\nu) \cdot (dx)^3 \quad , \quad (5.6)$$

wobei die Koordinaten des Würfelmittelpunkts \vec{x}_ν als Koordinaten des Würfels verwendet werden. Diese Gleichung stellt eine diskrete Form von Gleichung 5.4 dar. Die Verteilung der systematischen Fehler in der Patientenpopulation wird dabei durch eine Normalverteilung $N(0, \Sigma_{Pop, Lagerung})$ beschrieben, wobei $\Sigma_{Pop, Lagerung}$ die Kovarianzmatrix der Verteilung ist.

Die Kombination der Wahrscheinlichkeitsverteilungen zur kumulativen Wahrscheinlichkeit erfolgt in Analogie zum ICRU ITV-PTV-Konzept. Die Faltung beider Wahrscheinlichkeitsverteilungen entspricht einer quadratischen Addition der Sicherheitsränder für

5. Konzepte zur Übertragung bildgestützter, adaptiver Bestrahlungsplanung

Organbewegung und Lagerungsfehler, wie sie von der ICRU und von verschiedenen Autoren empfohlen wurde [35, 137].

Durch die nicht-parametrische Schätzung von p_{PKS} wird das Zielvolumen an die individuelle Organbewegung angepasst. Die lokalen Unterschiede der Bewegung der Organe werden automatisch von dieser Methode berücksichtigt.

5.2.2. Formulierung des Optimierungsproblems für das Patienten-Modell der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten: Optimierung unter Einbeziehung der Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

Wie in Kapitel 2.4 beschrieben, beschränken die Effektdichten für Risikobereiche (OAR) die Dosis, während für das Planungszielvolumen sowohl beschränkende Effektdichten verwendet werden als auch Effektdichten, die darauf zielen, die (Tumor-)Dosis zu maximieren. Die lokalen Effektdichten in einem Subvolumen ν_i mit der Dosis d_i lassen sich für das statische Patientenmodell mit Sicherheitsrändern zusammenfassen zu

$$z(d_i) = \delta_{PTV}(\nu_i) \cdot g(d_i) + \delta_{OAR}(\nu_i) \cdot h(d_i) \quad , \quad (5.7)$$

wobei $z(d)$ die lokale Zielfunktionsdichte ist sowie $g(d)$ die Terme für das Planungszielvolumen und $h(d)$ die Terme der Risikobereiche sind. Die Funktionen $\delta_{PTV}(\nu_i)$ und $\delta_{OAR}(\nu_i)$ haben den Wert 1, wenn das Subvolumen i vom jeweiligen Planungsvolumen der Organe bedeckt ist und 0 sonst.

Subvolumina, in denen das Planungszielvolumen und die Planungsvolumen für die Risikobereiche überlappen, beschränken die Zielfunktion während der Optimierung am meisten. Sie wirken sich vor allem auf die minimale Zielvolumensdosis aus. Dabei haben alle Voxel das gleiche Gewicht in der Optimierung. Das kann dazu führen, dass sogar Teile des Planungszielvolumens mit hoher Aufenthaltswahrscheinlichkeit des CTVs unterdosiert werden.

Diese widersprüchliche Situation entsteht durch die Definition der Planungsvolumina. Durch die Festlegung, dass ein Subvolumen zum Planungsvolumen für ein Organ gehören soll, wird die kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeit für dieses Organ in jedem Fall überschätzt und auf 1 gesetzt. Im anderen Fall, wenn es nicht dazugehören soll, wird sie unterschätzt und auf 0 gesetzt. Diese Binarisierung der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten ist willkürlich und nimmt in der Regel schon Entscheidungen über die Schonung oder Nicht-Schonung von Organbereichen vorweg.

Wenn statt der δ -Funktionen die kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten als Gewichte in der Zielfunktion verwendet werden, erhält man ein anderes Bild:

$$z(d_i) = \hat{p}_{coverage, CTV}(i) \cdot g(d_i) + \hat{p}_{coverage, OAR}(i) \cdot h(d_i) \quad . \quad (5.8)$$

Der Optimierungsalgorithmus kann nun anhand der lokalen Gewichte einen Kompromiss finden zwischen der Dosismaximierung im Zielvolumen und der Beschränkung der Dosis durch die Risikobereiche. Dieser Kompromiss berücksichtigt die Aufenthaltswahrscheinlichkeiten. In einem Subvolumen, das beispielsweise selten vom klinischen Zielvolumen, aber dafür sehr häufig von einem Risikobereich bedeckt ist, besteht die Zielfunktion aus

5.2. Das Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

einem Term, der eine Dosiserhöhung belohnt, aber ein niedriges Gewicht hat, und einem Term mit hohem Gewicht, der eine Schonung des Risikobereichs belohnt. Der Algorithmus versucht, einen Kompromiss zwischen beiden Termen zu finden: in Subvolumina mit hohem Gewicht des Risikobereichsterms wird der Risikobereich tendenziell geschont, ist das Gewicht gering, wird die Dosis hier erhöht. Die lokalen Gewichte tragen dazu bei, dass der Algorithmus die Toleranz der Risikobereiche so nutzen kann, dass die Subvolumina des Zielvolumens mit großer Aufenthaltswahrscheinlichkeit auch eine hohe Dosis erhalten. Dabei ist es von Vorteil, dass die Verschreibung der Dosis nicht punktweise für die anatomischen Strukturen erfolgt wie bei der *Inversen Planung*, sondern dass die Verschreibung für die Struktur in ihrer Gesamtheit erfolgt.

Optimierungsproblem 5.1. *Das allgemeine Ziel der Optimierung ist die Bestimmung der Photonenfluenz Φ , die in einem Patienten, dessen Geometrie über die kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten beschrieben wird, die Tumorkontrolle maximiert und gleichzeitig die geforderten Isoeffektbeschränkungen bezüglich M verschiedener Komplikationsmechanismen hält:*

$$\begin{aligned}
 & \text{minimiere} && \sum_{\nu_i \in V_{\text{cov}, \text{CTV}}} \hat{p}_{\text{coverage}, \text{CTV}}(\nu_i) \cdot f_{\text{tw}}(D(\nu_i)[\Phi]) \\
 & \text{unter den Nebenbedingungen} && \sum_{\nu_i \in V_{\text{cov}, k}} \hat{p}_{\text{coverage}, V_k}(\nu_i) \cdot f_k(D(\nu_i)[\Phi]) \leq C_k \quad k = 1, \dots, M \\
 & \text{sowie} && \Phi \geq 0 \quad .
 \end{aligned}$$

Dabei stellt f_{tw} die lokale Effektdichte für die Tumorvernichtung dar, f_k die Effektdichten für die oben beschriebenen Komplikationen und C_k die verschriebenen Isoeffektbeschränkungen. $V_{\text{cov}, \text{CTV}}$ und $V_{\text{cov}, k}$ stellen die Volumina dar, in den die jeweilige geschätzte kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeit $\hat{p}_{\text{coverage}, \text{CTV}}$ und $\hat{p}_{\text{coverage}, V_k}$ größer als 0 ist.

Interpretation der Formeln des Optimierungsproblems 5.1

Durch die Verwendung der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten als Gewichte bei der Summation der lokalen Effektdichten kann der Einfluss der geometrischen Unsicherheiten berücksichtigt werden. Stroom [124] verwendet diesen Ansatz erstmals, um den Einfluss der systematischen Abweichungen auf das Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) zu untersuchen. Normalerweise wird ein kumulatives DVH für ein Organ dadurch berechnet, dass man für alle Dosiswerte D den Volumenanteil V bestimmt, in dem eine Dosis appliziert wird, die höher als ein bestimmter Dosiswert ist:

$$V(D) = \sum_{\nu_i \in \text{Organ}} \Theta(D(\nu_i) - D) \cdot dV = dV \cdot \sum_{\nu_i \in \mathbb{R}^3} \Theta(D(\nu_i) - D) \cdot \delta_{\text{Organ}}(\nu_i) \quad (5.9)$$

Dabei ist $\Theta(D)$ die Heavyside-Funktion und dV das Volumen eines Voxels. Wenn nun die δ -Funktion durch die kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeiten $\hat{p}_{\text{coverage}}$ ersetzt wird,

5. Konzepte zur Übertragung bildgestützter, adaptiver Bestrahlungsplanung

kann man das mittlere DVH über alle geometrischen Abweichungen berechnen:

$$\langle V(D) \rangle_{cov} = dV \cdot \sum_{\nu_i \in \mathbb{R}^3} \Theta(D(\nu_i) - D) \cdot \hat{p}_{coverage, Organ}(\nu_i) \quad . \quad (5.10)$$

Anstatt wie beim normalen DVH die Voxel zu zählen, in denen die Dosis $\geq D$ ist, berechnet man das mittlere DVH für alle geometrischen Unsicherheiten der Position des Organs durch Addition der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten für jede Dosis $\geq D$. Dabei ist es wichtig, dass durch die kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten nicht ausschließlich zufällige Fehler beschrieben werden. Ein solches mittleres DVH, bei dem man die DVHs verschiedener Fraktionen zusammenzählt, hätte keine physikalische Bedeutung, da im DVH die Information über die Position einer bestimmten Dosis verloren geht, die jedoch wichtig ist, wenn die Gesamtdosis aus den Fraktionsdosisverteilungen ermittelt wird.

Analog erhält man bei jeder Berechnung der einzelnen Terme der Zielfunktion die mittlere Wirkung $F(D)$ für alle geometrischen Unsicherheiten:

$$\langle F(D) \rangle_{cov} = \sum_{\nu_i \in V_{cov, Organ}} \hat{p}_{coverage, Organ}(\nu_i) \cdot f(D(\nu_i)) \quad . \quad (5.11)$$

Der Isoeffekt \bar{D}_{Iso} einer entsprechenden homogenen Dosis ist definiert durch

$$\bar{D}_{Iso} = f^{-1}(\langle F(D) \rangle_{cov}) \quad . \quad (5.12)$$

Er wird auch als *EUD der mittleren Wirkung* bezeichnet.

Das Ziel der Optimierung ist es also, die EUD der mittleren Wirkung für Tumorkontrolle im CTV zu maximieren und dabei die EUD der mittleren Wirkung der Risikobereiche unterhalb einer bestimmten Schranke zu halten. Dabei wird bewusst in Kauf genommen, dass für eine Reihe von Patienten mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit während der Therapie eine EUD im Risikobereich entstehen kann, die größer als diese Schranke ist.

5.2.3. Planungsstudie: Bestrahlungsplanung und Dosisverschreibung

Im Rahmen der Planungsstudie aus Anhang D, die hier vorgestellt wird, wurden Dosisverteilungen für Behandlungen der Patienten mit IMRT für drei verschiedene Patientenmodelle berechnet: für das konventionelle ICRU-Konzept (A), für ein adaptives Konzept mit Hüllenvolumina analog Kapitel 5.1.1 (B) und für das oben vorgestellte Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten (C).

Die Bestrahlungsplanung erfolgte wiederum mit HYPERION sowie einer Version von HYPERION, die um die Berechnung und Berücksichtigung der Aufenthaltswahrscheinlichkeiten als lokale Gewichte erweitert wurde. Zur Berechnung der Dosis wurden wieder die gleichen Einstrahlrichtungen und Algorithmen wie in Kapitel 5.1.3 verwendet. Die Würfelgröße des Dosisgitters wurde auf eine Kantenlänge von 2 mm verkleinert, um die Änderungen der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten hinreichend genau berücksichtigen zu können. Die verwendete Kantenlänge stellt dabei einen Kompromiss

5.2. Das Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

Patientenmodell	Planungszielvolumen	Planungsvolumen	
		Rektum	Blase
(A) ICRU (B) Adaptiv (C) KAW	Prostata 1.CT + 10 mm CTV-Hülle + 7mm $V_{cov,CTV}$	Rektum 1.CT Rektum-Hülle $V_{cov,Rektum}$	Blase 1.CT Blase 1.CT $V_{cov,Blase}$

Tabelle 5.2.: Übersicht über die verschiedenen Planungsvolumina für den ICRU-Ansatz (A), den adaptiven Ansatz (B) und das Konzept der Aufenthaltswahrscheinlichkeiten (C). $V_{cov,CTV}$, $V_{cov,Rektum}$ und $V_{cov,Blase}$ stellen die Volumina dar, in denen die kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeit jeweils größer als 10^{-4} ist (siehe Kapitel 5.2.3).

zwischen Rechenzeit und Genauigkeit der räumlichen Auflösung dar: eine Optimierung auf diesem Dosisgitter dauert zwischen 4 und 6 Stunden. Der Arbeitsspeicher des PCs würde je nach Patient noch Dosisgitter bis etwa 1 mm Kantenlänge erlauben, eine solche Optimierung würde dann jedoch länger als ein Tag dauern.

Die Planungsstudie wurde für die 10 Patienten aus Kapitel 5.3 durchgeführt: es standen also von jedem Patienten jeweils 5 CT-Aufnahmen zur Verfügung, die vor Bestrahlungsbeginn aufgenommen wurde sowie 3 bis 5 CTs, die im Verlauf der Strahlenbehandlung aufgenommen wurden.

Volumendefinition

Das klinische Zielvolumen CTV umfasste für alle Patienten die Prostata ohne Samenblasen. Für die Bestrahlungsplanung wurden für Konzept (B) und (C) die fünf CTs vor Bestrahlungsbeginn verwendet und für Konzept (A) das erste CT der fünf CTs. Die Dosisberechnung erfolgte immer auf Grundlage des ersten CTs für alle drei Strategien, da sich die Ergebnisse dadurch nur gering ändern [19].

Die Definition der Planungsvolumina wird in Unterkapitel 2.3.2 in Anhang D beschrieben und ist in Tabelle 5.2 zusammengefasst. Für das Konzept (B) wurde der Sicherheitsrand für den Lagerungsfehler anders als in Kapitel 5.1.1 nicht reduziert, da im jetzt untersuchten Konzept keine Lagerungskorrektur angewendet werden. Bei der Definition der Planungsvolumina für das KAW-Konzept(C) wurden nur die Gitterwürfel des Dosisgitters berücksichtigt, deren Bedeckungswahrscheinlichkeit größer als 10^{-4} war, um numerische Probleme während der Optimierung zu vermeiden. Anschließend wurden die kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten wieder so normiert, dass ihre Summe wieder das durchschnittliche Organvolumen der fünf Realisierungen ist. Abbildung 5.3 zeigt eine transversale (a) und sagittale (b) Schicht des Planungs-CTs eines typischen Patienten, in der die kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten $\hat{p}_{coverage}$ für die verschiedenen Organe der Anatomie des Patienten überlagert wurden.

5. Konzepte zur Übertragung bildgestützter, adaptiver Bestrahlungsplanung

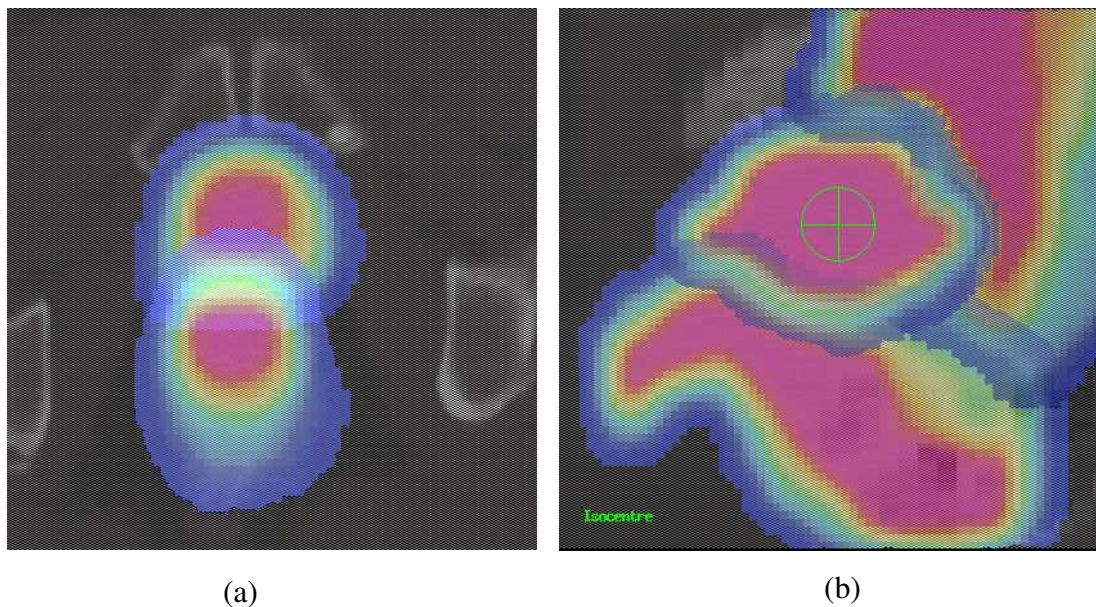


Abbildung 5.3.: Kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeiten $\hat{p}_{coverage}$ von Prostata, Rektum und Blase für einen typischen Patienten in einer transversalen (a) und sagittalen Ansicht (b). Die höchste Aufenthaltswahrscheinlichkeit ist mit violetter Farbe kodiert, die kleinste Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 10^{-4} mit dunkelblauer Farbe.

Dosisverschreibung

Die Verschreibung erfolgte wieder durch Isoeffektbeschränkungen. Für das Planungszielvolumen wurde ein Isoeffekt von 84 Gy in 42 Fraktionen zur Tumorkontrolle verschrieben. Im Mittel durfte eine maximale Dosis von 84 Gy um nicht mehr als 1 Gy überschritten werden. Die erreichbare Dosis wurde begrenzt durch die Risikoorgane Rektum und Blase. Für das Planungsvolumen des Rektums wurde ein maximaler Isoeffekt von 65 Gy in Bezug auf einen seriellen Komplikationsmechanismus mit einem Volumenparameter $k = 12$, für das Planungsvolumen der Blase ein maximaler Isoeffekt von 60 Gy bezüglich serieller Komplikationen mit einem Volumenparameter von $k = 8$ verwendet.

Die Planungsvolumina für das CTV und Rektum bzw. Blase überlappen. Die Subvolumina im Überlappungsbereich wurden sowohl bei der Berechnung der Zielfunktion für das CTV als auch für das Rektum bzw. die Blase berücksichtigt.

5.2.4. Planungsstudie: Therapiesimulationen zur Bewertung der Dosisverteilungen

Die Dosisverteilungen der drei Patientenmodelle sollen im Hinblick auf ihre Robustheit gegenüber geometrischen Unsicherheiten untersucht und verglichen werden. Für diese Bewertung wird die individuelle Information über die Organbewegung und die Informa-

tion über die Verteilung der Lagerungsfehler in der Patientenpopulation verwendet. Für die Dosisverteilung der drei Konzepte werden jeweils 100000 Behandlungsverläufe mit der schnellen Simulationsmethode wie in Kapitel 6.4 beschrieben durchgeführt.

Anders als in der Simulationsstudie zur Auswirkung von Lagerungskorrektur wird hier die tatsächliche EUD im Organ nicht durch die Hüllenvolumina abgeschätzt, sondern durch die Mittelung der EUD über die verschiedenen Realisierungen des Organs in den CTs (siehe Kapitel 6.2). Da das Rektum ein Hohlorgan ist und verschiedene Füllungsgrade in den verschiedenen CTs aufweist, wurde für die Bewertung der Pläne in jedem CT eine Rektumwand definiert, die sich aus der Menge aller Oberflächenvoxel der jeweiligen Rektumkontur zusammensetzt.

Die Mittelung über verschiedene Realisationen eines Organs setzt voraus, dass die multiplen Volumina eines Organs alle ungefähr gleich groß sind. Die Schwankung des Prostata-Volumens innerhalb der 8 bis 10 CTs eines Patienten beträgt durchschnittlich etwa 5 %, die der oben definierten Rektumwand etwa 14%, was mit anderen Publikationen gut übereinstimmt [73]. Die größere Schwankung bei der Rektumwand kann durch Unsicherheiten, die beim Konturieren und bei der Interpolation der Konturen auf das grobe Dosisgitter entstehen, erklärt werden.

5.3. Patientendaten

Im Rahmen einer Studie zur klinischen Einführung der bildgestützten fluenzmodulierten Strahlenbehandlung (IMRT) zur Bestrahlung des Prostatakarzinoms wurde die Organbewegung von zehn Patienten gemessen sowie Daten über die Lagerung dieser Patienten gesammelt[104]. Vor der Bestrahlung wurden jeweils 5 CTs mit und ohne Ballonkatheter von jedem Patienten gemacht. Während der siebenwöchigen Strahlenbehandlung erhielten die Patienten im Abstand von jeweils etwa einer Woche noch einmal insgesamt 5 CT-Aufnahmen. Alle Datensätze eines Patienten wurden im Bestrahlungsplanungssystem PINNACLE¹ so verschoben und rotiert, dass die Knochenstrukturen des Patienten in allen Bildern aufeinander abgebildet werden. Die Konturen der Organe in den multiplen Datensätzen zeigten so die Organbewegung und -deformation relativ zum Knochen skelett. Aus den Schwerpunkten der Organvolumina wurde der Verschiebungsvektor berechnet, um die Bewegung der Prostata abzuschätzen, analog zur Untersuchung von Roeske [109]. Eine größere Beweglichkeit der Prostata fand sich hauptsächlich in AP- und CC-Richtung, was die Abhängigkeit der Prostataposition von Blasen- und Rektumfüllung widerspiegelt (siehe Tabelle 5.3 und Abbildung 5.4). In den Organdaten wurde keine systematische Veränderung der Volumina während der Behandlung im Vergleich zu den Daten vor der Behandlung gefunden.

Während der Strahlenbehandlung wurden regelmäßig Feldkontrollaufnahmen zur Kontrolle der Patientenlagerung mit dem iVIEW^{GT}-System der Firma Elekta gemacht. Es wurde dabei aus 2 orthogonalen Richtungen die Verschiebung des Patienten bestimmt, auf eine Bestimmung der Rotation wurde verzichtet. Die Verteilung der Lagerungsfehler

¹ADAC Laboratories, Milpitas, CA 95035

5. Konzepte zur Übertragung bildgestützter, adaptiver Bestrahlungsplanung

in der Patientenpopulation wurde aus Daten der Lagerungskontrolle von durchschnittlich 24 Behandlungssitzungen pro Patient (minimal 16 und maximal 35 Behandlungssitzungen) für diese 10 Patienten sowie 16 weiterer Patienten bestimmt. Die Verteilung der systematischen Lagerungsfehler in der Population ist in allen Richtungen ungefähr gleich, die mittlere Standardabweichung der gemessenen Lagerungsfehler zeigt eine leicht größere Lagerungsungenauigkeit in AP- und LAT-Richtung, in CC-Richtung scheint die Lagerung leicht besser zu sein (siehe Tabelle 5.3).

Standardabweichung	syst. Komponente Σ_{pop}			zuf. Komponente σ_{pop}		
	LAT	CC	AP	LAT	CC	AP
Lagerungsfehler (nur Verschiebung)	2.4 mm	2.4 mm	2.4 mm	3.3 mm	2.1 mm	3.3 mm
Organbewegung Prostata (Schwerpunkt)	0.3 mm	1.0 mm	1.1 mm	0.5 mm	2.4 mm	2.3 mm

Tabelle 5.3.: Übersicht über die geometrischen Unsicherheiten der Prostata-Bestrahlung in der IMRT-Patientenpopulation des Universitätsklinikums Tübingen

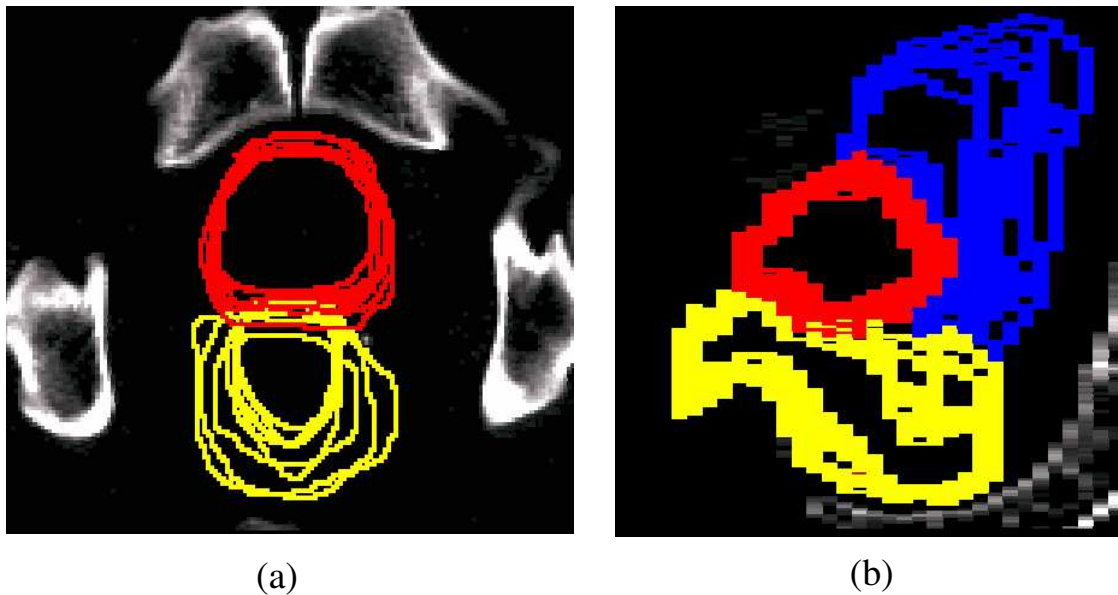


Abbildung 5.4.: Transversale (a) und sagittale (b) Schicht eines typischen Patienten, der die Konturen der multiplen CTs für Prostata (rot), Rektum (gelb) und Blase (blau) überlagert wurden. Die Schichten zeigen die individuelle interfraktionelle Organbewegung dieses Patienten.

6. Bewertung von Dosisverteilungen unter Berücksichtigung von ortsabhängigen Unsicherheiten

6.1. Ansätze zur Bewertung von Dosisverteilungen

Die Frage der optimalen Sicherheitsränder ist eng mit der Möglichkeit verknüpft, die Auswirkung der ortsabhängigen Unsicherheiten auf die Dosis zu bestimmen. Es wäre naheliegend, die Behandlungsdosis eines Patienten in Analogie zur fraktionierten Strahlentherapie durch Summation der Dosisverteilungen der einzelnen Behandlungsfractionen zu bestimmen. Da diese Methode wegen der Verfolgung der Bewegung der Volumenelemente sehr aufwändig ist, wurden verschiedene Vereinfachungen dieses Ansatzes zur Verifikation der vorgeschlagenen Sicherheitsränder verwendet:

KONSTANTE DICHTEVERTEILUNG: Praktisch alle Untersuchungen gehen davon aus, dass sich die Dichteverteilung des Patienten durch die geometrischen Unsicherheiten nur gering ändert, so dass lediglich das Planungs-CT für die Dosisberechnungen verwendet wird. Ausnahmen sind Studien zu deformierbaren Patientenmodellen, wo CTs verschiedener Atemphasen oder verschiedener Fractionen verwendet wurden [27, 114, 146, 155].

APPROXIMATION DER ORGANDEFORMATION: Die meisten Studien nähern das Deformationsfeld \mathcal{D} durch eine (unabhängige) Rotation R und Translation \vec{t} der verschiedenen Organe an:

$$\vec{x}_{Organ,j} = \mathcal{D}_{Organ,j}(\vec{x}) \approx \vec{x} + \vec{t}_j + R_j(\vec{x}) \quad ,$$

da diese leichter und schneller aus CT-Daten zu bestimmen und zu verifizieren sind als das Deformationsfeld.

TRANSLATIONSINVARIANZ (*assumption of shift invarianz*) Man nimmt an, dass sich die Dosis in einem Punkt nicht ändert, wenn man den Patienten relativ zur eingestrahlten Fluenz (und damit dem Koordinatensystem des Beschleunigerraums) verschiebt. Unter dieser Annahme kann man die Organe gegen die geplante Dosisverteilung verschieben und durch Interpolation der geplanten Dosis die neue Dosisverteilung punktweise daraus berechnen. Auf diese Art wurden die Simulationen in den Planungsalgorithmen von Mageras [84] und Killoran [68] realisiert und zahlreiche Studien durchgeführt [8, 36, 138, 119]. Die Annahme ist für die meisten Körperregionen in guter Näherung gültig [32, 37, 14].

6. Bewertung von Dosisverteilungen unter Berücksichtigung von Unsicherheiten

GRENZFALL UNENDLICH VIELER FRAKTIONEN: Die Näherung wird bei Berechnung der Dosis unter Berücksichtigung zufälliger Fehler benutzt und geht auf die Arbeit von Leong zurück [74]. Dabei berechnet man aus der geplanten Dosisverteilung durch Faltung mit der Wahrscheinlichkeitsverteilung der zufälligen Fehler die Dosis im Grenzfall unendlich vieler Fraktionen. Da sich diese Dosis für die meisten anatomischen Regionen wie Bauch-, Lungen-, aber auch Hals-Kopf-Bereich bei Behandlungen mit mehr als 15 bis 20 Fraktionen im Mittel kaum davon unterscheidet, wird sie durch diese Grenzfall-Dosis approximiert [32, 37, 38, 82, 87]. In Bereichen im Patienten, in denen sich die Dichte sprunghaft ändert (z. B. im Bereich der Nasennebenhöhlen oder an der Patientenoberfläche), ist die Näherung aber nur bedingt gültig. Dort weicht die verschmierte Dosis lokal deutlich von der tatsächlichen Dosis ab.

Verschiedene Studien wurden durchgeführt, bei denen exemplarisch für einige gemessene [63, 20, 57, 83, 80, 100] oder angenommene Fehlerverteilungen die Einzeldosis entsprechend der neuen Organposition im Planungssystem neu berechnet und so die Behandlungsdosis bestimmt wurde (*Dosisrekonstruktion*). Für die Bewertung der geplanten Dosisverteilung und des gewählten Sicherheitsrands reichen einzelne Behandlungsverläufe nicht aus. Man interessiert sich dafür, wie die Ergebnisse unter Berücksichtigung aller möglichen Fehler im Behandlungsverlauf aussehen würden. Dazu ist aber die Simulation einer Vielzahl von Behandlungsverläufen und Einzeldosisverteilungen notwendig. Für eine Bewertung einer Dosisverteilung im klinischen Alltag dauert eine Dosisneuberechnung jedoch viel zu lange.

Eine große Zahl von Untersuchungen zur Auswirkung von geometrischen Unsicherheiten auf die Dosis [17, 138, 106, 110, 111, 112, 118, 144] verwendet daher eine *Faltungsmethode* zur Berücksichtigung der zufälligen Fehler, die auf die Arbeit von Leong [74] zurückgeht (siehe oben). Durch Verwendung der radiobiologisch äquivalenten Dosis lassen sich dabei auch biologische Fraktionierungseffekte berücksichtigen [118, 138]. Auf die gleiche Weise können auch die Unsicherheiten aus der CT-Konturierung in die Faltung einbezogen werden [21]. Weiterhin wurde gezeigt, dass die Dosisfehler kleiner werden, wenn man die Fluenz statt der Dosis verschmiert [15, 30]. Durch Faltung der Fluenz ist auch eine Berücksichtigung der Atmungsbewegung möglich [29].

Die Idee des *Dose Population Histogram* (DPH) von Stroom [124] erweitert den Faltungsansatz durch Einbeziehung der Verteilung der systematischen Fehler in einer Population. Dabei wird zunächst die Dosis mit der Verteilung der zufälligen Fehler verschmiert. Danach wird für jedes eingezeichnete Organ durch Faltung mit der Verteilung der systematischen Fehler eine Matrix der Aufenthaltswahrscheinlichkeiten bestimmt. Die Kombination beider Informationen durch

$$\langle V(D^*) \rangle = \Delta V \sum_{\text{Voxel } \nu} \theta(D(\nu), D^*) p(\nu)$$

erhält man ein DPH - das mittlere DVH für alle systematischen Fehler in der Patientenpopulation. Dabei ist ΔV das Volumen eines Voxels und $\theta(D, D^*) = 1$ falls $D \geq D^*$ und 0 sonst.

Wie bereits oben beschrieben, können Simulationen von Behandlungsverläufen unter der Annahme der Translationsinvarianz schneller durchgeführt werden. Die Simulationsmethode von van Herk et al. (NKI, Amsterdam) [137, 136, 24] knüpft an diese Methode an. Bei der Amsterdamer Simulationsmethode wird der zufällige Fehler mit Hilfe der Faltungsmethode berücksichtigt. Danach wird zu jedem simulierten systematischen Fehler aus der Populationsverteilung die verschmierte Dosis ausgewertet, was die Zahl der notwendigen Dosisberechnungen auf eine Berechnung pro simulierter Behandlung beschränkt. Daher sind solche Simulationen noch deutlich schneller durchführbar als die zuvor vorgeschlagenen.

6.2. Vorteile von Simulationsmethoden bei der Untersuchung der Robustheit von Dosisverteilungen

Die Qualität einer Dosisverteilung wird normalerweise durch allgemeine Bewertungsgrößen beschrieben. Dazu zählen Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) Parameter (z. B. die Minimaldosis im Zielvolumen, die Maximaldosis im Risikobereich, die mittlere Volumendosis oder das Volumen V_{50} , in dem 50 Gy oder mehr appliziert wird), die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (*tumor control probability*, TCP) oder Isoeffekte wie die äquivalente homogene Dosis [98] (*equivalent uniform dose*, EUD). Die Berechnung der Bewertungsgrößen erfolgt typischerweise für die statischen Organvolumina, die man vom Planungs-CT erhält.

Statt einer eindeutigen Zuordnung einer Bewertungsgröße zu einer Dosisverteilung erhält man durch den Einfluss der zufälligen geometrischen Unsicherheiten im Behandlungsverlauf ein ganzes Spektrum an Werten für die Bewertungsgrößen. Jedem der Werte dieses Spektrums kann eine bestimmte Wahrscheinlichkeit zugeordnet werden, die von der Behandlungstechnik und vom Patienten abhängt. Daher ist die Bewertung einer Dosisverteilung auf Grundlage einer solchen Wahrscheinlichkeitsverteilung aussagekräftiger als ein einzelner Wert, der das Behandlungsergebnis vorhersagt. Nur die Wahrscheinlichkeitsverteilungen erlauben eine Voraussage, wie robust die Dosisgrößen gegenüber geometrischen Unsicherheiten sind.

Die Bewertung eines Behandlungskonzepts oder der Vergleich zweier Behandlungskonzepte erfolgt normalerweise auf der Grundlage der Bewertungsgrößen der statischen geplanten Dosisverteilung (z. B. [86, 43, 101, 122, 154]). Typischerweise wird die Empfindlichkeit der Dosisverteilungen gegenüber geometrischen Unsicherheiten bisher nicht untersucht.

Es sind aber auch Behandlungskonzepte auf ihre Robustheit gegenüber geometrischen Unsicherheiten hin untersucht worden (eine Übersicht über publizierte Ansätze, die zur Evaluierung des Einflusses geometrischer Unsicherheiten vorgeschlagen wurden, findet man in Kapitel 6.1). Sowohl die Faltungsmethode als auch die rekonstruierte Behandlungsdosis lassen aber nur begrenzt Rückschlüsse auf die Robustheit der Dosisverteilungen zu, da man lediglich Information über einen Behandlungsverlauf (im Fall der rekonstruierten Dosis) bzw. über die durchschnittliche Dosis (bei der Faltungsmethode) erhält.

6. Bewertung von Dosisverteilungen unter Berücksichtigung von Unsicherheiten

Wenn die Wahrscheinlichkeitsverteilungen der geometrischen Unsicherheiten bekannt sind, kann man eine große Zahl von Behandlungen simulieren und die Behandlungsdosis berechnen. Aus diesen Gesamtdosisverteilungen kann man die Bewertungsgrößen bestimmen. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Bewertungsgrößen lässt sich aus der Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse der Simulationen schätzen. In mehreren Arbeiten wurden solche Simulationen durchgeführt [8, 24, 36, 136].

Mit Strooms Methode auf der Basis der systematischen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten und der verschmierten Dosisverteilung erhält man zwar ungleich schneller eine Bewertung der Dosis als mit der Simulationsmethode, aber dafür immer nur einen Mittelwert und keine Information über die Verteilung der Ergebnisse wie bei der Simulation.

Dieser Nachteil trifft auch auf die Faltungsmethode zu, die immer nur Aussagen über den Mittelwert für alle zufälligen Fehler in der Patientenpopulation zulässt. Aus den Simulationen dagegen erhält man die komplette Verteilung der Ergebnisse, was auch Rückschlüsse über die Unsicherheiten und Risiken zulässt, die mit dieser Dosisverteilung verbunden sind.

In der Folge werden zwei solcher Simulationsansätze beschrieben, die eine genaue Schätzung der Bewertungsgrößenverteilungen ermöglichen (siehe auch Anhang C). Bei beiden Methoden werden nur Lagerungsfehler in die Simulationen einbezogen, wobei die Lagerungsfehler sich auf Translationen beschränken (mit der Software des IVIEW-Systems lassen sich Rotationsfehler nicht bestimmen). Eine Ausdehnung der beschriebenen Methoden auf Rotationsfehler ist problemlos möglich.

Um den Einfluss der Organbewegung zu berücksichtigen, wird der Mittelwert der Werte der Realisierungen des gleichen Organs in verschiedenen CT-Aufnahmen berechnet. Hoogemann et al. wiesen nach, dass dieser Mittelwert eine zuverlässige Schätzung der Bewertungsgrößen darstellt, wie man sie aus Berechnungen mit deformierbaren Patientenmodellen erhält [61]. Daher kann auf die Berechnung der Gewebedeformation verzichtet werden.

6.3. Simulation der Lagerungsfehler von Behandlungsverläufen mit Dosisneuberechnung

Der Raum der möglichen Lagerungsfehler eines Patienten ist zu groß, als dass man ihn durch Simulationen komplett abdecken könnte. Da angenommen wird, dass die Lagerungsfehler jedoch zufällig und unabhängig verteilt sind, können Monte-Carlo Algorithmen verwendet werden, um die Bewertungsgrößenverteilung zu schätzen. Die nicht-parametrische Bootstrap-Methode [48] ist sehr gut dafür geeignet. Bei der Bootstrap-Methode wird die unbekannt Wahrscheinlichkeitsverteilung durch eine empirische Verteilung geschätzt, die dadurch entsteht, dass jedem der N gemessenen Lagerungsfehler das Gewicht $1/N$ zugeordnet wird. Wenn man aus der empirischen Verteilung oft genug "mit Zurücklegen" zieht, erhält man eine Approximation der gesuchten Verteilung. Die Bootstrap-Methode hat den Vorteil, dass man ohne weitere Annahmen über die Verteilung aus Messwerten die dazugehörige Wahrscheinlichkeitsverteilung simulieren kann. Außerdem ist für diese Simulationen nur eine ausreichende, relativ kleine Zahl von Lage-

rungsfehlern notwendig, um die Verteilung durch Simulation zu schätzen. Das bedeutet, dass man nur die Dosis zu einer relativ kleinen Zahl von Lagerungsfehlern neu berechnen muss und trotzdem die Bewertungsgrößenverteilung zur Verteilung der Lagerungsfehler bestimmen kann. Die zu Grunde liegende Behandlungsdosis ist dabei immer exakt ohne Näherungen berechenbar (im Gegensatz zu den bisher publizierten Ansätzen). Die Annahme einer konstanten Dichteverteilung reduziert die Zahl der Dosisverteilungen. Der unvermeidbare Nachteil dieser Methode besteht darin, dass sie nur dann ein sinnvolles Ergebnis liefert, wenn die Messwerte, auf denen sie basiert, auch repräsentativ für die Verteilung der Lagerungsfehler waren.

6.4. Direkte Simulationen im Bewertungsgrößen-Raum ohne Dosisneuberechnung

Mit der Methode aus Kapitel 6.3 kann man die Wahrscheinlichkeitsverteilungen zwar sehr genau schätzen, aber die Simulationsrechnungen sind rechenintensiv. Die Rechenzeit wird dabei hauptsächlich durch die Zahl der Dosisauswertungen bestimmt. Ein schnellerer Ansatz, der mit einer geringen Anzahl von Dosisberechnungen auskommt, wird im Folgenden vorgestellt.

Die Zahl der Dosisauswertung lässt sich durch eine getrennte Berücksichtigung des systematischen und zufälligen Fehlers während der Simulationen reduzieren. Der zufällige Fehler wird durch die Faltungsmethode berücksichtigt: die geplante Dosisverteilung wird mit einer Normalverteilung mit Mittelwert Null und der Kovarianzmatrix σ_{pat} der Lagerungsfehler des Patienten gefaltet. Dabei wird angenommen, dass die zufälligen Fehler sich unabhängig vom systematischen Fehler auswirken und dass die Faltung für die geplante Dosisverteilung durchgeführt werden kann.

Die Berücksichtigung des systematischen Fehlers ist ungleich aufwändiger. Jeder systematische Fehler sorgt für eine Verschiebung des Patienten relativ zur geplanten Dosisverteilung, so dass eigentlich für jeden systematischen Fehler eine Dosisneuberechnung notwendig ist. Um die Zahl der Dosisneuberechnungen unabhängig von der Zahl der Simulationen zu machen, werden vor den Simulationsrechnungen die Bewertungsgrößen als Funktion des systematischen Fehlers (d. h. der Verschiebung des Patienten) für eine Reihe von Verschiebungen aus der verschmierten Dosisverteilung bestimmt. Anhand dieser Stützstellen im Raum der Bewertungsgrößen können nun die Bewertungsgrößen für beliebige systematische Fehler durch lineare Interpolation berechnet werden.

Diese Vorgehensweise beschränkt die Zahl der Dosisberechnungen auf ein Minimum. Im Gegensatz zur Simulationsmethode von van Herk [137] aus Kapitel 6.1 ist die Zahl der Dosisberechnungen unabhängig von der Zahl der tatsächlich simulierten Behandlungsverläufe. Da die Berechnung des Behandlungsergebnisses im Bewertungsgrößen-Raum sehr schnell erfolgen kann, können in kurzer Zeit 100000 Behandlungsverläufe und mehr simuliert werden. Die Wahrscheinlichkeitsverteilungen können dabei über parametrische Methoden (z. B. Normalverteilungen) oder über nicht-parametrische Methoden (z. B. Bootstrap-Verfahren mit einer Patientendatenbank) approximiert werden. Wenn man statt der Auswirkungen der Lagerungsfehler eines Patienten die Auswirkung der Ver-

6. Bewertung von Dosisverteilungen unter Berücksichtigung von Unsicherheiten

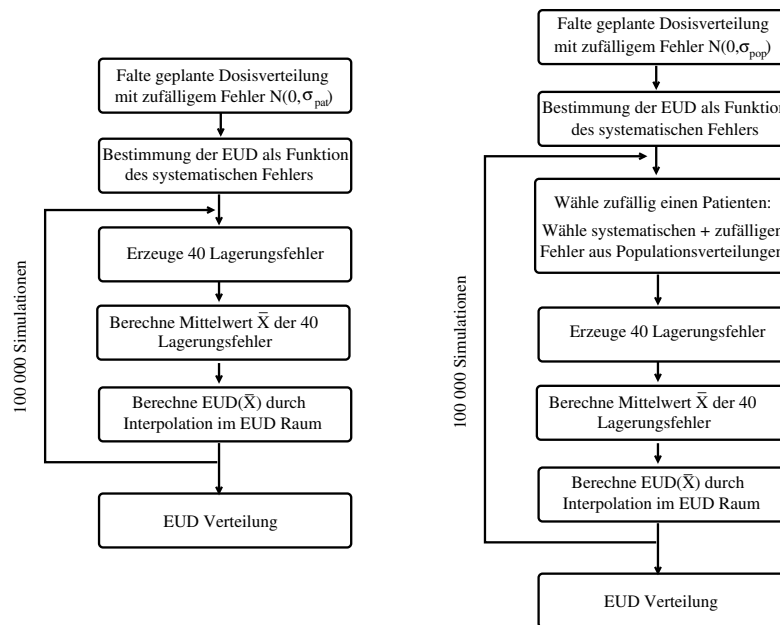


Abbildung 6.1.: Schematischer Ablauf der Simulationen einer Behandlung von 40 Fraktionen im EUD-Raum (Bewertungsgrößen-Raum), wenn die Verteilung der Lagerungsfehler des Patienten (links) und die Verteilung der Lagerungsfehler in der Patientenpopulation (rechts) verwendet wird.

teilung der Lagerungsfehler in einer Patientenpopulation betrachtet, verändert sich der Ablauf der Simulationen geringfügig (siehe Abbildung 6.1).

Für diesen Simulationsansatz sind einige vereinfachende Annahmen notwendig. Zunächst wird angenommen, dass ein Verschieben des Patienten die Dosisverteilung nicht ändert (Translationsinvarianz der Dosis). Wie man an den Differenzen der EUD in Abbildung 6.2 für eine Dosisverteilung aus der Planungsstudie in Kapitel 5.1 sehen kann, ist diese Annahme bei Plänen für Prostatapatienten für einen großen Bereich von Verschiebungen gültig.

Weiterhin wird angenommen, dass die Auswirkung der zufälligen Fehler unabhängig von der Größe des systematischen Fehlers ist (d.h., man kann die geplante Dosis für die Faltung verwenden, s. o.). Außerdem stellt die Faltungsmethode den Grenzfall unendlich vieler Fraktionen dar. Wie in Anhang C gezeigt, bewirken diese Annahmen aber nur relativ kleine Abweichungen im Fall von Dosisverteilungen bei Prostataplänen. Daher unterscheiden sich beispielsweise die EUD-Verteilungen, die mit dieser Methode berechnet wurden, und die der Methode aus Kapitel 6.3 nur gering, wie man auch in Abbildung 6.3 sieht. In Abbildung 6.3 werden die Wahrscheinlichkeitsverteilungen für EUD Prostata und EUD Rektum für die Verteilung der Lagerungsfehler und die Dosisverteilung des Patienten 4 aus der Planungsstudie in Kapitel 5.1 für beide Simulationsmethoden gezeigt (siehe auch Anhang C).

6.4. Direkte Simulationen im Bewertungsgrößen-Raum ohne Dosisneuberechnung

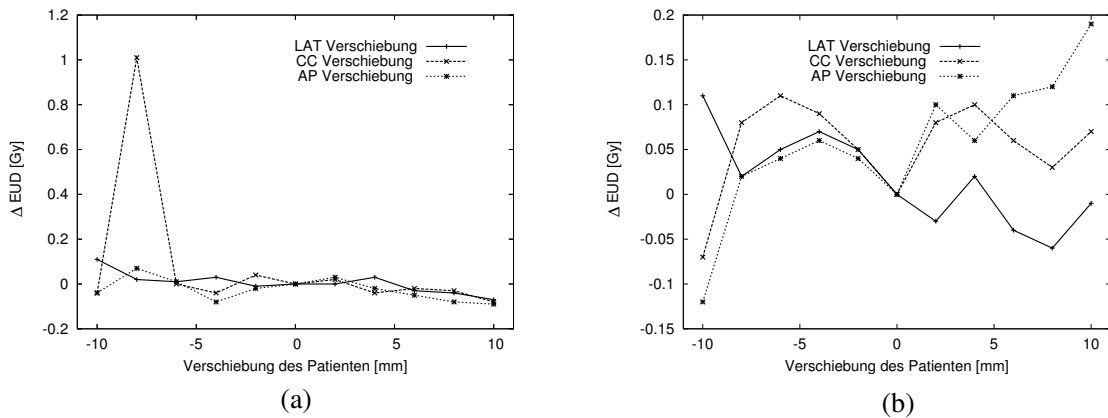


Abbildung 6.2.: Differenz $\Delta EUD = \text{Prostata } EUD_{\text{neuberechnet}} - \text{Prostata } EUD_{\text{interpoliert}}$ (a) und $\Delta EUD = \text{Rektum } EUD_{\text{neuberechnet}} - \text{Rektum } EUD_{\text{interpoliert}}$ (b) von Neuberechneter und interpolierter Dosisverteilung für Verschiebungen des Patienten entlang der entsprechenden Koordinatenachse für die Dosisverteilung des Patienten 4 der Planungsstudie in Kapitel 5.1.

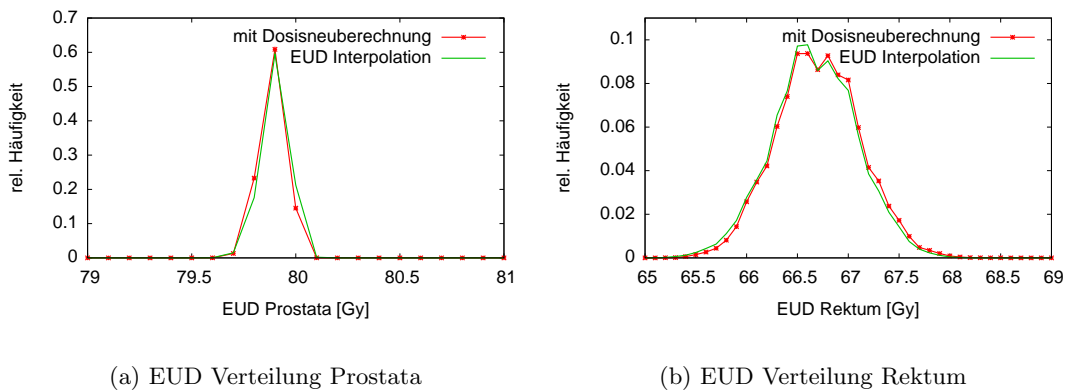


Abbildung 6.3.: Wahrscheinlichkeitsdichteverteilungen für EUD Prostata und EUD Rektum für die Lagerungsfehler und die Dosisverteilung des Patienten 4 der Planungsstudie in Kapitel 5.1. Zur Berechnung wurden die Simulationemethode mit Dosisneuberechnung aus Kapitel 6.3 und die Methode aus Kapitel 6.4 verwendet, bei der im EUD-Raum interpoliert wird.

6. *Bewertung von Dosisverteilungen unter Berücksichtigung von Unsicherheiten*

Teil III.

Ergebnisse

7. Ergebnisse und Diskussion

7.1. Planungsstudie zum adaptiven Behandlungskonzept minimaler, statischer Planungsvolumina

7.1.1. Die Ergebnisse zur Definition des Zielvolumens und des Planungsrisikovolumens

Ergebnisse zur Definition des PTV

Je mehr CTs für die Definition des *internal target volume* ITV verwendet werden, desto besser wird die Prostata-Bewegung, ausgedrückt durch P_{ITV_n} , vom Hüllenvolumen erfasst. Dabei zeigte sich ein asymptotisches Verhalten. Während P_{ITV_1} lediglich 81% beträgt, wird durch das Hüllenvolumen ITV_5 bereits 97% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Prostata berücksichtigt. Im Vergleich zu ITV_4 nimmt P_{ITV_n} nur noch um etwa 1% zu. Daher ist zu erwarten, dass durch die Verwendung von mehr als 5 CTs keine deutliche Verbesserung mehr erreicht werden kann. Gleichzeitig ist eine Reduzierung der Standardabweichung von P_{ITV_n} innerhalb der Patientenpopulation von fast 9% (ITV_1) auf ca. 1% für ITV_5 zu beobachten. Die Prostatabewegung wird also für praktisch alle Patienten unabhängig von der Auswahl der CTs durch die CTV-Hülle ITV_5 sehr gut vorhergesagt.

Aus den Simulationen der Behandlungsverläufe mit Lagerungskorrektur ergibt sich eine deutliche Reduzierung der Streuung der systematischen Fehler innerhalb der Patientenpopulation (siehe Tabelle 7.1). Im Durchschnitt war der isotrope Sicherheitsrand für alle Verfahren ca. 5 mm groß. Bedenklich erschien dieser Sicherheitsrand jedoch beim NAL-Verfahren, bei dem ein Sicherheitsrand von etwa 7 mm nach der Sicherheitsrandformel nötig wäre. Daher wurde für dieses Verfahren analog zur ITV-Untersuchung für alle Patienten die kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Prostata berechnet, die von einem "ITV₅ + Sicherheitsrand" erfasst wird. Dabei stellte sich heraus, dass bei einem Sicherheitsrand von 5 mm im Mittel in der Population bereits über 99% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit berücksichtigt werden (siehe Abbildung 7.2).

Ergebnisse zur Definition des Rektum-PRV

Die Erfassung der Rektumbewegung, ausgedrückt durch die Wahrscheinlichkeit P_{PRV_n} , Rektum innerhalb des PRV anzutreffen, verbessert sich mit der Zahl der CTs n , die für die Definition der Rektumhülle verwendet werden (siehe Abbildung 7.3). Wenn man die Rektumhülle PRV_5 verwendet, wird die Rektumbewegung während der gesamten Therapie durchschnittlich zu beinahe 90 % erfasst, für das konventionelle Rektumvolumen PRV_1 beträgt sie knapp 70 %. Der geringe Zuwachs von durchschnittlich 2 % im

7. Ergebnisse und Diskussion

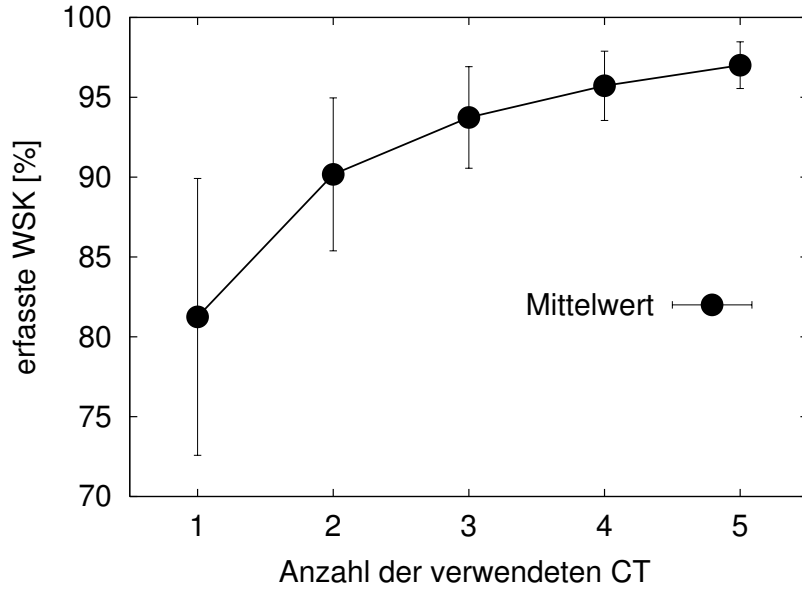


Abbildung 7.1.: Je mehr CTs verwendet werden, um die CTV-Hülle zu definieren, desto besser wird die Prostatabewegung vom ITV erfasst. Die dargestellten Punkte stellen jeweils den Mittelwert von P_{ITV_n} , der vom Hüllenvolumen erfassten Wahrscheinlichkeit (WSK), über alle möglichen verschiedenen Permutationen über alle Patienten (± 1 Standardabweichung) dar.

Verfahren	Σ			σ			Sicherheitsrand		
	LAT [mm]	CC [mm]	AP [mm]	LAT [mm]	CC [mm]	AP [mm]	LAT [mm]	CC [mm]	AP [mm]
Ohne Korrektur	2.4	2.4	2.4	3.3	2.1	3.3	8	8	7
NAL	1.9	1.2	1.8	3.5	2.3	3.5	7	5	7
NAL + FML	1.7	1.1	1.5	3.5	2.2	3.4	7	4	6
NAL + COVER	1.9	1.2	1.8	2.2	3.4	3.4	7	5	7
Newcastle	1.2	0.8	1.2	3.6	2.4	3.5	5	4	5
SAL 83	1.2	1	1.1	4	2.5	3.8	6	4	5
SAL 83 + FML	1.2	1.0	1.2	3.7	2.4	3.6	6	4	5
SAL 94	1.2	1	1.2	3.8	2.4	3.7	6	4	5
SAL 94 + FML	1.3	1	1.2	3.6	2.3	3.5	6	4	5

Tabelle 7.1.: Die Schätzwerte für die Standardabweichungen der Verteilungen der systematischen und zufälligen Fehler, die aus den Simulationen von 100000 Behandlungsverläufen (jeweils 40 Fraktionen) mit und ohne Lagerungskorrektur bestimmt wurden. Der Sicherheitsrand wurde mit Hilfe der Formel $2.5 \cdot \Sigma + 0.7 \cdot \sigma$ berechnet und gerundet.

7.1. Planungsstudie zum adaptiven Behandlungskonzept minimaler Planungsvolumina

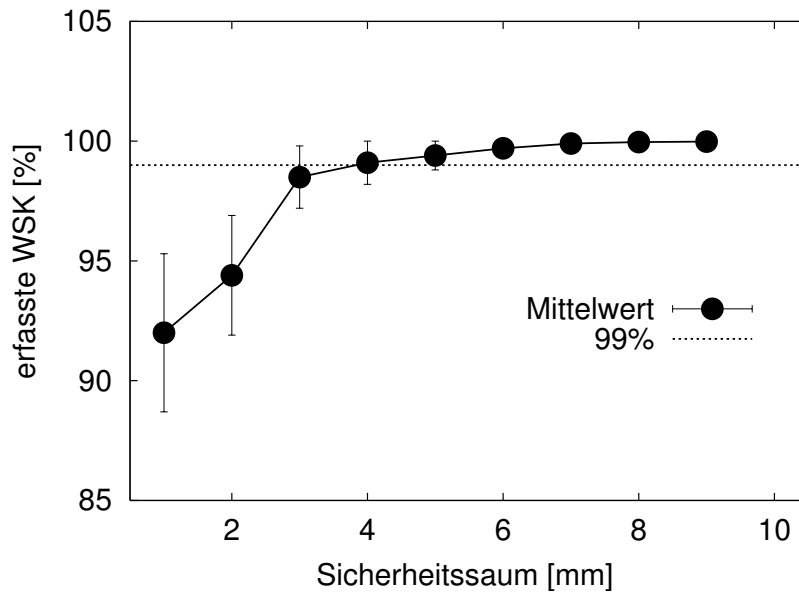


Abbildung 7.2.: Je größer der Sicherheitsrand ist, desto kleiner ist das Risiko, dass die Prostata außerhalb des PTV anzutreffen ist, das aus ITV_5 und einem Sicherheitsrand besteht, wenn man das NAL-Protokoll mit Korrektur nach 3 Tagen verwendet. Die dargestellten Punkte stellen jeweils den Mittelwert der vom PTV erfassten Wahrscheinlichkeiten (WSK) über alle möglichen verschiedenen Permutationen über alle Patienten (± 1 Standardabweichung) dar.

Vergleich zur Rektumhülle PRV_4 deutet darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit P_{PRV_n} durch die Verwendung von mehr als 5 Konturen nicht mehr signifikant gesteigert werden kann. Dies hängt damit zusammen, dass das Planungsvolumen nur über die individuelle Organbewegung des Rektums erfolgt: durch das PRV_5 wird die Organbewegung bereits zu durchschnittlich 96 % erfasst (bei PRV_1 nur zu 73 %).

Die abnehmende Standardabweichung mit zunehmender Anzahl der verwendeten CTs in Abbildung 7.3 spiegelt die Verbesserung der Erfassung der Rektumbewegung wider. Die Schwankung von P_{PRV_n} für die verschiedenen Permutationen der n Konturen aus den 5 CTs reduziert sich von durchschnittlich 20 % bei PRV_1 (siehe Abb. 2 in Anhang E) auf durchschnittlich 4 % bei PRV_4 . Wenn man die Werte der 5 in Anhang E untersuchten Patienten vergleicht, so kann man eine gute Übereinstimmung der Mittelwerte über die Permutationen erkennen, so dass man davon ausgehen kann, dass die oben gemachten Aussagen unabhängig von der individuellen Organbewegung sind (siehe Tabelle 2 in Anhang E). Die geometrische Vorhersage der Rektumbewegung ist also anders als beim herkömmlichen Rektumplanungsvolumen PRV_1 für die Rektumhülle PRV_5 von der Auswahl der CTs und des Patienten praktisch unabhängig.

7. Ergebnisse und Diskussion

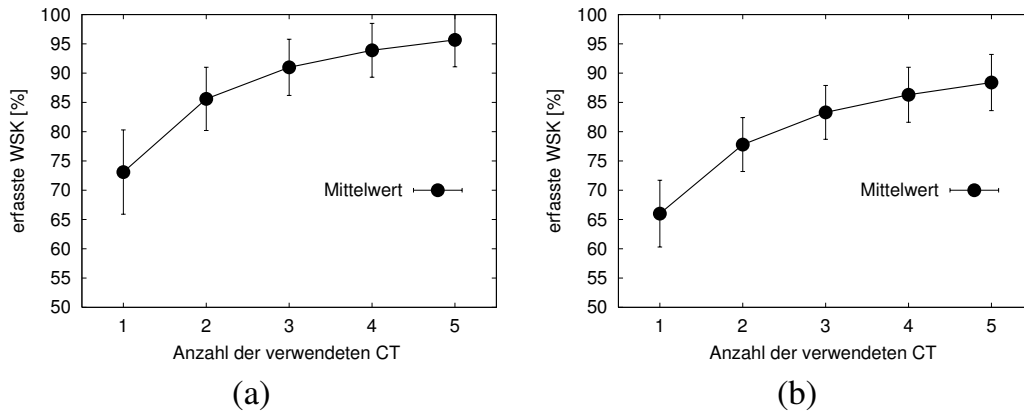


Abbildung 7.3.: Je mehr CTs verwendet werden, um die Rektumhülle zu definieren, desto besser wird die Rektumbewegung, verursacht durch die Organbewegung (a) bzw. Organbewegung und die mit NAL korrigierten Lagerungsfehler (b), vom PRV erfasst. Die dargestellten Punkte stellen jeweils den Mittelwert der vom Hüllenvolumen erfassten Wahrscheinlichkeit (WSK) P_{PRV_n} über alle möglichen verschiedenen Permutationen über alle Patienten (± 1 Standardabweichung) dar.

7.1.2. Die Ergebnisse der Planungsstudie

Der Einfluss der Lagerungskorrekturprotokolle auf die Behandlung des individuellen Patienten

Die Planungsstudie wurde für fünf Patienten aus Kapitel 5.3 durchgeführt, deren Lagerungsdaten in Tabelle 7.2 zu finden sind. Zusätzlich wurden für die Dosisverteilung von Patient 4 18 künstliche Datensätze erzeugt, indem die gemessenen Daten um eine Konstante in AP-, LAT- und CC-Richtung verschoben wurden. Die so entstandenen Datensätze A1-A18 decken den Bereich der Lagerungsfehler ab, die in unserer Patientenpopulation beobachtet wurden.

Zur Bewertung des Behandlungskonzepts und zum Vergleich der verschiedenen Lagerungskorrekturprotokolle wurden Behandlungssimulationen mit der Bootstrap-Methode (Kapitel 5.1.4) durchgeführt. Für jeden der mindestens 25 000 simulierten Behandlungsverläufe wurde am Ende u. a. der Mittelwert und die Standardabweichung seiner 40 simulierten Lagerungsfehler sowie die für CTV-Hülle und Rektum-Hülle berechnete EUD gespeichert. Daraus können die Wahrscheinlichkeitsdichten des effektiven systematischen und zufälligen Fehlers sowie der EUD in CTV-Hülle und Rektum-Hülle geschätzt werden.

Abbildung 7.4(a) zeigt, dass die Mittelwerte der effektiven systematischen Lagerungsfehler durch Anwendung von Lagerungskorrekturprotokollen im Vergleich zur Behandlung ohne Korrektur deutlich reduziert werden. Für den untersuchten Bereich kann man erwarten, dass der effektive systematische Fehler bei Anwendung von Lagerungsprotokollen

7.1. Planungsstudie zum adaptiven Behandlungskonzept minimaler Planungsvolumina

Patient	LAT [mm]	CC [mm]	AP [mm]
1	2.3 ± 2.3	-1.1 ± 1.4	-0.8 ± 3.2
2	1.1 ± 3.7	0.6 ± 2.5	1.4 ± 4.6
3	-1.2 ± 3.9	-0.8 ± 1.9	-1.0 ± 5.1
4	2.2 ± 2.2	0.6 ± 1.2	3.4 ± 4.9
5	0.0 ± 3.1	1.6 ± 1.9	0.7 ± 3.9
A1 - A6	2.2 mm	0.6 mm	6/4/2/-2/-4/-6 mm
A7-A12	2.2 mm	-6/-4/-2/2/4/6 mm	0.0 mm
A13-A18	-6/-4/-2/2/4/6 mm	0.6 mm	0.0 mm

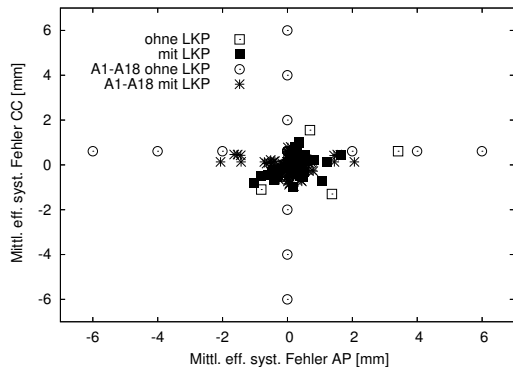
Tabelle 7.2.: Durchschnittswert \pm Standardabweichung der gemessenen Lagerungsfehler der fünf Patienten sowie der künstlichen Fälle A1 - A18 (Standardabweichung siehe Patient 4). A1 - A18 wurden erzeugt durch Verschiebung der Lagerungsfehler von Patient 4 um einen konstanten Wert.

im Mittel nicht größer als ca. 2 mm pro Richtung sein wird (unabhängig vom verwendeten Protokoll). Aus Abbildung 7.4(b)-7.4(d) kann man erkennen, dass die Verteilung der systematischen Lagerungsfehler der Behandlung mit Lagerungskorrektur in der Patientenpopulation vom verwendeten Korrekturprotokoll abhängen wird. Während das NAL-Protokoll für eine schmale Verteilung der Werte sorgt, sind sie beim Newcastle-Protokoll etwas breiter verteilt. Diese Streuung wird durch die relativ großen zufälligen Fehler der Fälle A1-A18 verursacht, die erst eine relative späte Korrektur der systematischen Komponente ermöglichen. Die Breite der Populationsverteilung beim SAL-Protokoll (Abbildung 7.4(d)) liegt dazwischen.

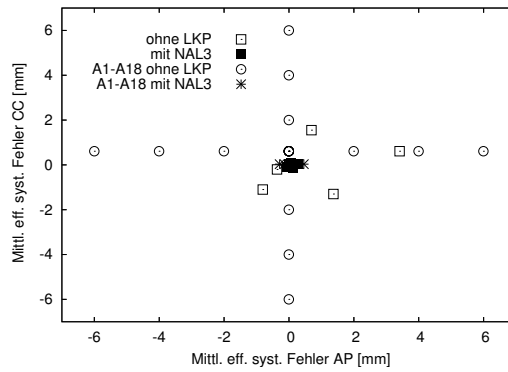
Lagerungskorrektur führt jedoch auch zu einer Verbreiterung der Verteilungen des systematischen Fehlers des individuellen Patienten im Vergleich zur Verteilung ohne Lagerungskorrektur. Die Verbreiterung der Verteilung spiegelt den Einfluss des zufälligen Fehlers auf das Ergebnis der Korrektur wider. In Abbildung 7.5 kann man einen Fall mit großem zufälligen Fehler in AP sehen: alle Verteilungen der Behandlungen mit Korrekturprotokoll überlappen sich, wobei die Verteilung des NAL-Protokolls den kleinsten Mittelwert und die größte Breite aufweist. Die große Breite zeigt, dass die statistische Sicherheit der Schätzung der systematischen Komponente nach drei Tagen in vielen Fällen unzureichend ist. Da die Vertrauensellipse dagegen nur statistisch sichere Entscheidungen erlaubt, ist die Verteilung des Newcastle-Protokolls am schmalsten. Die SAL-Verteilung ist etwas breiter als die Newcastle-Verteilung, da hier der zufällige Fehler mehr Einfluss auf die Korrekturempfehlung hat. Wie man am Beispiel von NAL + FML sieht, führt die Verwendung des FML-Faktors dazu, dass die Breite der Verteilung im Vergleich zur NAL-Verteilung abnimmt, d. h. der Einfluss des zufälligen Fehlers tatsächlich kleiner wird. Dafür kann man den systematischen Fehler auch nicht so deutlich reduzieren, wie ohne Verwendung des FML-Faktors.

Wenn man aber den Einfluss des systematischen und zufälligen Fehlers auf die EUD in der CTV-Hülle und Rektum-Hülle betrachtet, verschwinden die Unterschiede zwischen Behandlungen mit verschiedenen Lagerungskorrekturprotokollen nahezu völlig. Die mitt-

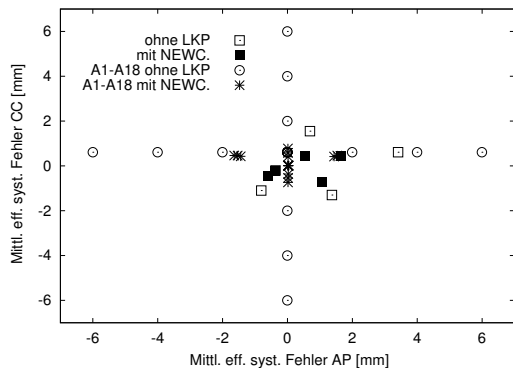
7. Ergebnisse und Diskussion



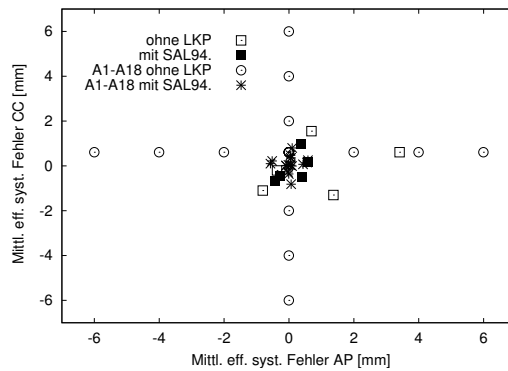
(a) Alle Protokolle



(b) NAL 3



(c) Newcastle (NEWC.)



(d) SAL 94

Abbildung 7.4.: Streuung der mittleren effektiven systematischen Fehler in AP und CC mit und ohne Anwendung von Lagerungsprotokollen (LKP) für die 5 untersuchten Patienten sowie die 18 künstlichen Fälle. In Abbildung 7.4(a) sind die mittleren systematischen Fehler für alle untersuchten Lagerungskorrekturprotokolle abgebildet, Abbildung 7.4(b)-7.4(d) zeigt die unterschiedliche Streuung der mittleren systematischen Fehler für die verschiedenen Protokolle.

lere EUD in der CTV-Hülle stimmt für alle Protokolle mit einer Genauigkeit von 0.1 Gy (1 Standardabweichung) überein, die mittlere EUD in der Rektum-Hülle mit einer Genauigkeit von 0.4 Gy (1 Standardabweichung). Die Abweichung zu den geplanten Werten ist kleiner als 1 %.

Deutlichere Unterschiede in den Verteilungen sieht man lediglich in der Gestalt (und damit den Momenten höherer Ordnung) der EUD-Wahrscheinlichkeitsdichten (siehe Ab-

7.1. Planungsstudie zum adaptiven Behandlungskonzept minimaler Planungsvolumina

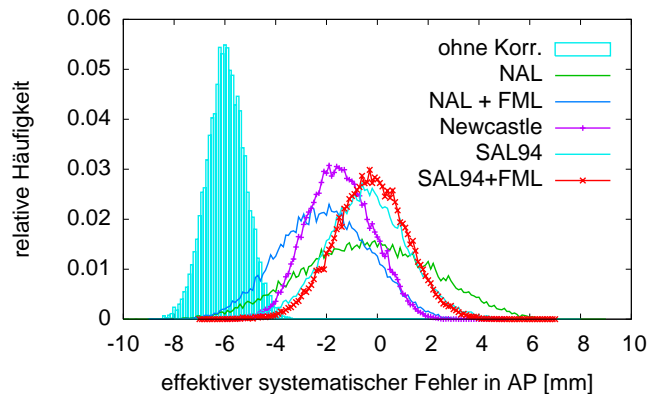


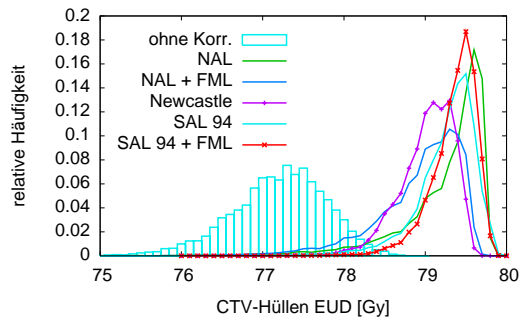
Abbildung 7.5.: Die Wahrscheinlichkeitsdichte des effektiven systematischen Fehlers nach 40 Fraktion für den Fall A6

bildung 7.6). Beispielsweise ist die Größe der Standardabweichung in der Verteilung des systematischen Fehlers ein Maß für die Breite der Ausläufer der Wahrscheinlichkeitsdichten der EUD in der CTV-Hülle und ein Maß für die Breite der Wahrscheinlichkeitsdichten der EUD in der Rektum-Hülle (siehe Unterkapitel “Dosimetric outcome for the individual patient” in Anhang B). Das Maximum in den EUD Dichteverteilungen entspricht der EUD in den Organen, die man erhält wenn der Patient um den mittleren effektiven systematischen Fehler gegen die geplante Position verschoben ist.

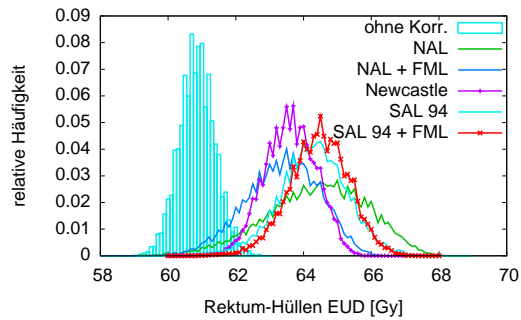
Die geringen Unterschiede der Ergebnisse werden durch die Dosisverteilung verursacht. Die Lage der Dosisgradienten in der Dosisverteilung in Abbildung 7.7 bestimmt im Wesentlichen die EUD Werte. In CC Richtung sind die Gradienten wegen der Ränder der Strahlenfelder am steilsten, die Gradienten in LAT und AP sind relativ flach. Mit Ausnahme der posterioren Seite der CTV-Hülle verlaufen die Dosisgradienten relativ weit entfernt von der CTV-Hülle. Die Beschränkung der Zielvolumendosis im Überlappungsbereich durch das Rektum führt dazu, dass die Rektum-Hülle komplett von der 95 % (76 Gy) Isodosislinie ausgespart wird und eine Unterdosierung tief im Innern der CTV-Hülle entsteht. Kleinere Verschiebungen aus der geplanten Position in lateraler und cranio-caudaler Richtung ändern die EUD in der CTV-Hülle und Rektum-Hülle daher kaum (siehe Abbildung 7.8). Im Vergleich dazu führen schon kleine Verschiebungen in AP Richtung zu einer deutlichen Änderung der EUD in beiden Organen, wobei eine Zunahme der EUD in der CTV-Hülle mit einer Zunahme der EUD in der Rektum-Hülle verbunden ist und umgekehrt. Das Konzept des Sicherheitsrands funktioniert also natürlicherweise dort gut, wo Risikobereiche die Dosis nicht begrenzen.

Die Offline-Lagerungskorrekturprotokolle stellen sicher, dass die verschriebene EUD in der CTV-Hülle durch das Korrekturprotokoll mit großer Wahrscheinlichkeit für den Patienten erreicht wird und gleichzeitig eine Überdosierung des Rektums vermieden wird (siehe Appendix C sowie Tabelle 1 im Appendix in Anhang B). Das Verhältnis von systematischem und zufälligem Fehler des Patienten bestimmt letztendlich, wie groß die

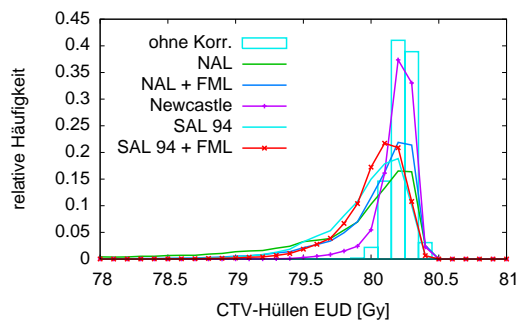
7. Ergebnisse und Diskussion



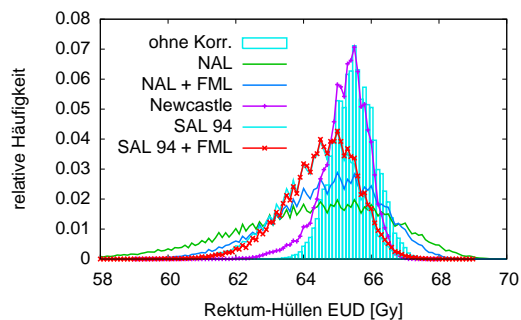
(a) EUD in der CTV-Hülle für Fall A6



(b) EUD in der Rektum-Hülle für Fall A6



(c) EUD in der CTV-Hülle für Patient 3



(d) EUD in der Rektum-Hülle für Patient 3

Abbildung 7.6.: Die Wahrscheinlichkeitsdichten für den Fall A6 (großer systematischer Fehler in AP) und Patient 3 (praktisch keine systematischen Fehler) für Behandlungen mit und ohne Lagerungskorrektur

Wahrscheinlichkeit ist, dass die Verschreibungsdosis sowohl für CTV-Hülle und Rektum-Hülle bei Anwendung eines speziellen Lagerungsprotokoll eingehalten wird.

Die Bewertung des Hüllenkonzepts

Während dieser Planungsstudie wurde bisher darauf verzichtet, die Organbewegung bei der Planung und Bewertung der Dosisverteilungen explizit zu berücksichtigen. Stattdessen wurde angenommen, dass die CTV-Hülle und die Rektum-Hülle als Planungsvolumina für die Optimierung geeignet sind, d. h. dass die Dosis in den statischen Planungsvolumina repräsentativ für die Dosis in den beweglichen Organvolumina Prostata und Rektum ist. Anhand der Organbewegung in den 8 - 10 multiplen CT-Aufnahmen der Patienten soll die Gültigkeit der Annahme gezeigt werden.

Die EUD in der CTV-Hülle und der Mittelwert der EUD über die multiplen Prostata-

7.1. Planungsstudie zum adaptiven Behandlungskonzept minimaler Planungsvolumina

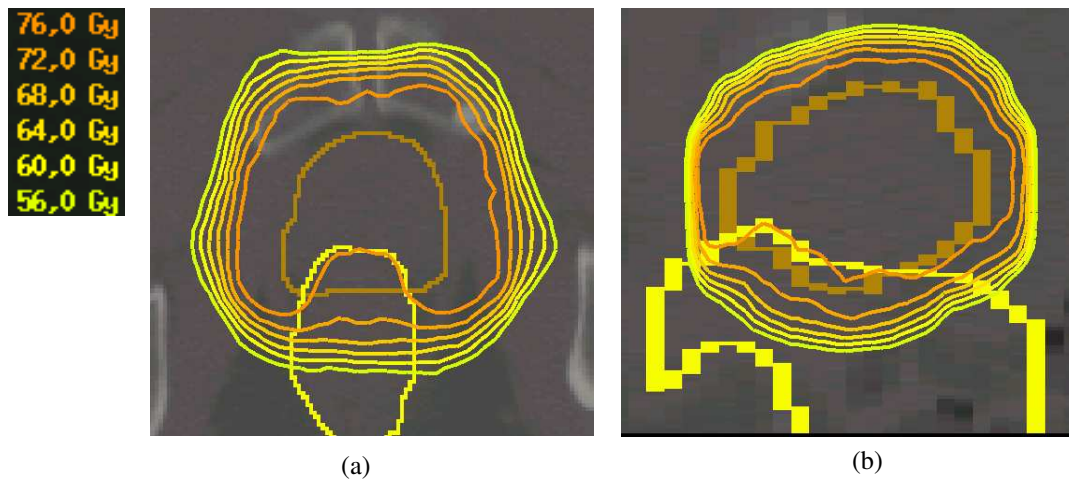


Abbildung 7.7.: Transversale (a) und sagittale (b) Schicht einer typischen Dosisverteilung mit CTV-Hülle- und Rektum-Hülle-Kontur. Die äußerste Isodosislinie entspricht der 70 % (56 Gy)-Isodosislinie, danach folgen von außen nach innen die 75 % (60 Gy) - 95 % (76 Gy) Isodosislينien in Schritten von 5 % (4 Gy). Im Überlappungsbereich von CTV-Hülle und Rektum-Hülle verläuft die 95 % Isodosislinie entlang der Rektum-Hülle-Kontur und nicht entlang der CTV-Hülle-Kontur.

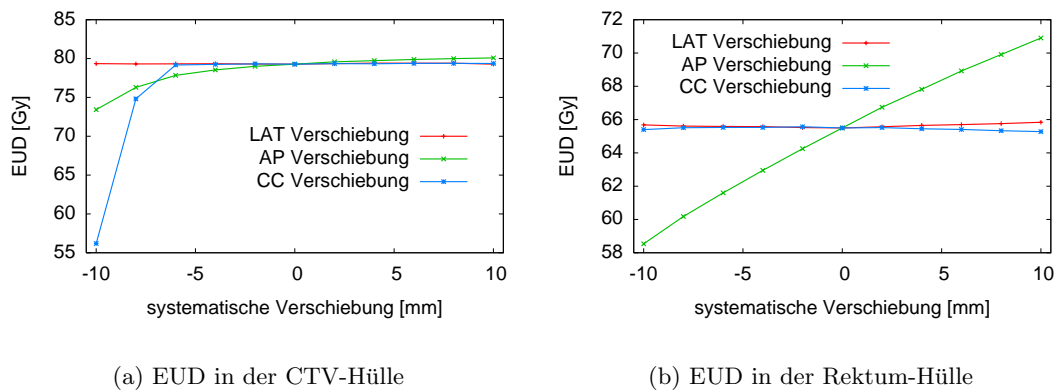


Abbildung 7.8.: EUD in der CTV-Hülle (a) und in der Rektum-Hülle (b) für Verschiebungen des Patienten entlang der entsprechenden Koordinatenachse für die Dosisverteilung des Patienten 4.

7. Ergebnisse und Diskussion

	Prostata EUD [Gy]	CTV-Hülle EUD [Gy]	Rektum EUD [Gy]	Rektumwand EUD [Gy]	Rektum-Hülle EUD [Gy]
Patient 1	77.3 ± 1.0	77.4	62.1 ± 2.0	63.2 ± 2.0	65.0
Patient 2	80.6 ± 0.2	80.6	63.4 ± 1.8	64.9 ± 1.6	65.0
Patient 3	80.4 ± 0.4	80.3	64.7 ± 1.9	66.2 ± 1.7	65.0
Patient 4	80.0 ± 0.5	79.8	65.2 ± 1.7	66.4 ± 1.1	65.0
Patient 5	80.0 ± 0.4	79.7	64.5 ± 2.3	65.6 ± 1.9	65.0

Tabelle 7.3.: Vergleich der mittleren EUD in der Prostata und in der CTV-Hülle sowie der mittleren EUD in Rektum und Rektumwand (± 1 Standardabweichung). Der Isoeffekt der Rektum-Hülle war beschränkt auf 65 Gy EUD für alle Patienten.

Konturen der geplanten Dosisverteilung stimmen sehr gut überein (siehe Tabelle 7.3). Die absolute Differenz zwischen der EUD in der Prostata und der CTV-Hülle für die einzelnen Konturen liegt praktisch immer unter 1 Gy (siehe Abbildung 7.9). Bei Patient 1 zeigen sich 2 Ausreißer: die Prostata 10 ist um mehr als 3 mm posterior verschoben im Vergleich zur CTV-Hülle, was zu einer großen Unterdosierung führt. Die Prostata 5 ist dagegen aus dem Überlappungsbereich von CTV-Hülle und Rektum-Hülle anterior verschoben, so dass die Unterdosierung kleiner wird.

Zur Bewertung der Rektum-Hülle wurde zusätzlich zu den eingezeichneten Rektumvolumina jeweils ein Rektumwand-Volumen definiert, das alle Oberflächenwürfel des eingezeichneten Rektumvolumens im Planungssystem umfasste. Während die mittlere EUD im Rektum bei allen Patienten kleiner oder gleich 65 Gy ist, ist die mittlere EUD in der Rektumwand im Durchschnitt 1.3 Gy größer. Diese Zunahme kann teilweise durch die stark unterschiedliche Größe von Rektum- und Rektumwandvolumen erklärt werden. Wie man aber beispielsweise in Abbildung 7.10 sehen kann, sind die mittlere EUD in der Rektumwand und die EUD in der Rektum-Hülle aber so gut korreliert, dass die Dosis in der Rektum-Hülle tatsächlich repräsentativ für die Dosis im Rektum und in der Rektumwand ist.

7.1. Planungsstudie zum adaptiven Behandlungskonzept minimaler Planungsvolumina

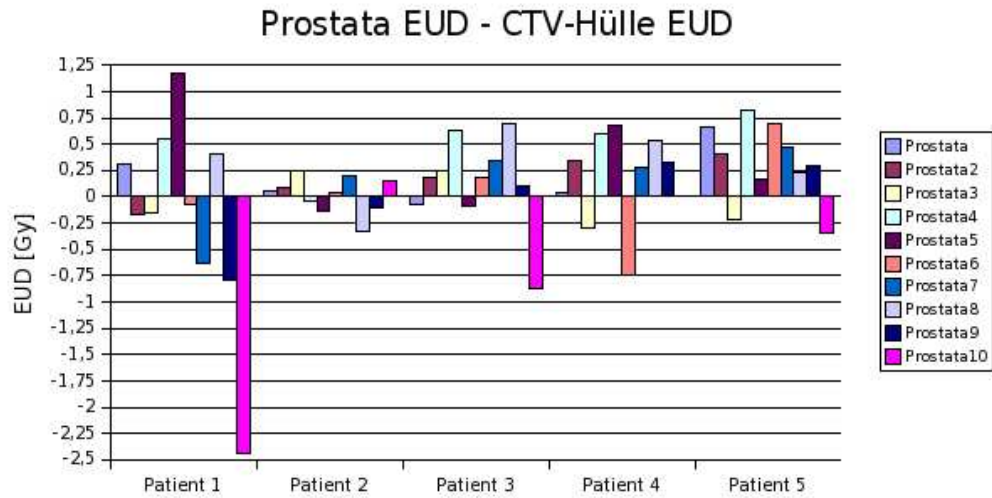


Abbildung 7.9.: CTV-Hülle als repräsentatives Organ: der Unterschied zwischen der EUD in der Prostata der multiplen CTs und in der CTV-Hülle, die für die geplante Dosisverteilung berechnet werden (siehe auch Tabelle 7.3).

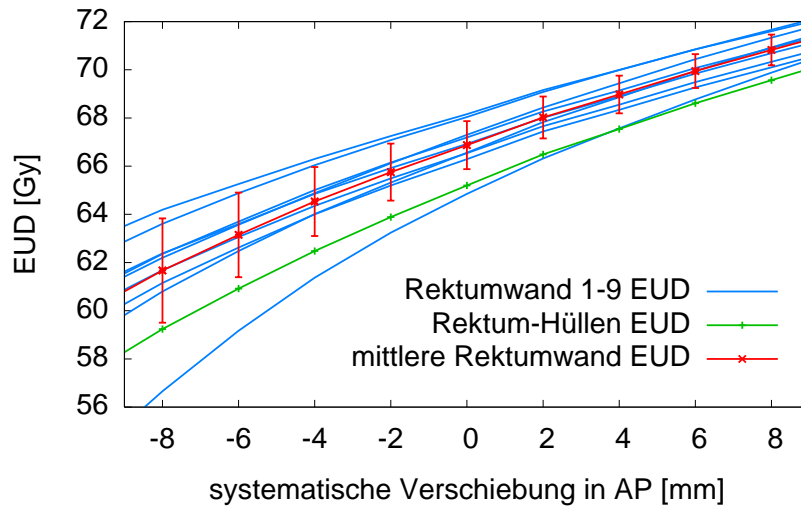


Abbildung 7.10.: Rektum-Hülle als repräsentatives Organ: EUD in der Rektumwand und Rektum-Hülle als Funktion der Verschiebung des Patienten 4 gegen das Isozentrum in AP Richtung (keine Verschiebung in CC oder LAT). Die Fehlerbalken der mittleren EUD in der Rektumwand zeigen 1 Standardabweichung an.

7.1.3. Diskussion

Mit dem in dieser Studie untersuchten Behandlungskonzept, bestehend aus Lagerungskorrektur und individuellen Planungsvolumina, gelingt sowohl die Reduzierung des systematischen Lagerungsfehlers als auch der systematischen Komponente der durch Organbewegung verursachten Fehler. Die geringe Streuung der Prostata-EUD-Werte in Kapitel 7.1.2 zeigt, dass mit dem Hüllkonzept sowohl der durch Organbewegung verursachte systematische Fehler als auch der Fehler beim Einzeichnen der Organe durch das Hüllvolumen kompensiert werden kann.

Ein ähnliches Volumenkonzept wurde beim Rektum verfolgt. Ziel war es dabei, ein Planungsvolumen für die Optimierung zu definieren, das die patientenspezifische Organbewegung berücksichtigt und dessen Dosis repräsentativ für die im tatsächlichen Organ applizierte Dosis ist. Gewöhnlich wird die Rektumkontur des Planungs-CTs als Planungsvolumen für das Rektum verwendet. Muren et al. wiesen aber in einer CT-Studie nach, dass durchschnittlich 24 % des Rektumvolumens außerhalb dieser Planungs-CT Kontur zu finden sind [94]. In zwei anderen Arbeiten [61, 70] wurde mit Hilfe von Monte-Carlo Simulationen gezeigt, dass die EUD im Rektum, die auf Grundlage des Planungs-CTs berechnet wurde, keine gute Schätzung der tatsächlichen Rektumwanddosis darstellt.

Zur Lösung des Problems des Rektumplanungsvolumens wurde die Verwendung von Sicherheitsrändern vorgeschlagen [89] entsprechend der Empfehlungen des ICRU Reports 62 (siehe Kapitel 3.6). Ein solches Planungsvolumen erfasst die mittlere Organposition in mindestens 90 % aller Fälle, es erlaubt aber keine zuverlässige Vorhersage der tatsächlichen Rektumwanddosis [70]. Im Gegensatz dazu stellt die Rektum-Hülle eine Schätzung des maximalen Bereichs dar, der von der Rektumwand während der Behandlung für den individuellen Patienten bedeckt wird. Es konnte gezeigt werden, dass die Dosis in der Rektum-Hülle eine gute Prognose der tatsächlichen Rektumwanddosis erlaubt.

Wie in Anhang E gezeigt, ist es durch Verwendung der Rektum-Hülle für die Optimierung der Dosisverteilung möglich, die tatsächlich erreichte Dosis in der Rektumwand gut vorherzusagen, während der Grad der Übereinstimmung der geplanten und tatsächlichen Dosis in der Rektumwand beim konventionellen PRV wesentlich davon abhängt, welches CT als Grundlage für die Bestrahlungsplanung dient.

Das Rektumplanungsvolumen hat auf die Ergebnisse der Planung und Behandlung einen großen Einfluss. Wie man bei Patient 1 sehen kann, führt die Beschränkung von maximal 65 Gy für die EUD in der Rektum-Hülle während der Optimierung dazu, dass die EUD in der Prostata fast 3 Gy niedriger ausfällt als beabsichtigt. Dies wird vor allem durch die große Beweglichkeit und Deformation des Rektums dieses Patienten verursacht, die zu einer relativ großen Rektum-Hülle führt. Bei einer Optimierung der Dosisverteilung auf Grundlage des Planungs-CTs mit der ungünstigsten Rektumkontur erhält man die gleiche Dosisreduktion für das Zielvolumen (siehe Anhang E). Die Dosisreduktion ist also nicht spezifisch für eine Optimierung mit dem PRV Rektum-Hülle. Bei den anderen Patienten sieht man die Problematik, die sich aus dem Verlauf des Dosisgradienten im Überlappungsbereich ergibt, in der Ab- bzw. Zunahme der EUD-Werte in Abhängigkeit vom Abstand zum Überlappungsbereich.

7.2. Planungsstudie zum Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

Die gute Abschätzung der Organbewegung auf Grundlage von 5 CT-Aufnahmen wurde auch von verschiedenen anderen Gruppen bestätigt. Booth und Zavgorodni [21] stellten für eine Modellpopulation fest, dass die Information über die Organbewegung aus 5 CTs ausreicht, um die tatsächliche Organdosis abzuschätzen. Yan [147] und Birkner [20] sowie Hoogeman [59] zeigten die Konvergenz der Schätzung der Organbewegung nach 5 Tagen für IMRT Behandlungen von Prostatapatienten.

Trotz der Reduzierung des zusätzlichen Sicherheitsrands auf 5 mm erreicht man durch die Lagerungskorrektur eine gute Abdeckung des Zielvolumens. Erst systematische Fehler, die größer sind als 6 mm, führen zu einer EUD in der CTV-Hülle, die kleiner als 90 % (76 Gy) der verschriebenen EUD sind. Die Ergebnisse anderer Arbeiten (siehe Diskussion in Anhang B) deuten aber darauf hin, dass die verwendeten 5 mm wegen der großen zufälligen Fehler eine untere Schranke für den Sicherheitsrand darstellen. Die aus den Simulationen abgeschätzten Werte für den Sicherheitsrand (siehe Tabelle 7.1), die zwischen 4 und 7 mm liegen, unterstreichen dies.

Typischerweise wird eine Dosisescalation bei Prostatakrebs mit einer Boost-Technik durchgeführt, d. h., mit der Bestrahlung eines zusätzlichen, kleineren Planungszielvolumens mit einer höheren Dosis für wenige Fraktionen. Dabei werden die Risikobereiche Rektum und Blase komplett ausgespart. Oft wird dabei auf Sicherheitsränder zwischen Risikobereich und klinischem Zielvolumen verzichtet. Man nimmt bewusst in Kauf, dass man das klinische Zielvolumen eventuell bei einigen Boost-Fractionen verfehlt. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass eine erhöhte Dosis auf das klinische Zielvolumen bei gleichzeitiger Schonung des Rektums sicher (ohne Verzicht auf Sicherheitsränder) appliziert werden kann, wenn man Offline-Lagerungskorrekturprotokolle verwendet. Welches Korrekturprotokoll dabei verwendet wird, ist im Prinzip nicht entscheidend, da die mittleren EUD Werte für alle untersuchten Protokolle übereinstimmen. Bei der Planung lässt sich auch noch nicht abschätzen, welches Protokoll dem Patienten den größten Nutzen bringt, da zu diesem Zeitpunkt die Größe der systematischen und zufälligen Lagerungsfehler noch unbekannt ist. Das NAL-Protokoll, das sehr einfach umzusetzen ist, hat den Vorteil, dass es die höchsten Wahrscheinlichkeiten für hohe EUD in der CTV-Hülle Werte aufweist. Sein Nutzen wird aber möglicherweise dadurch begrenzt, dass das Risiko groß ist, dass eine Überdosierung des Rektums oder eine Unterdosierung des CTV auftritt. Der höhere Arbeitsaufwand, der mit den Protokollen wie SAL oder Newcastle verbunden ist, führt zu einer deutlich größeren Wahrscheinlichkeit, dass die Verschreibung für den individuellen Patienten eingehalten wird.

7.2. Planungsstudie zum Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

7.2.1. Die Ergebnisse der Planungsstudie

Die Ergebnisse des in Kapitel 5.1 vorgestellten adaptiven Behandlungskonzepts mit statistischen Volumina zeigen, dass eine robuste und schonende Behandlung von Patienten bei einer Dosisescalation bis 80 Gy mit diesem Konzept möglich ist. Nachteilig auf die

7. Ergebnisse und Diskussion

Dosisverteilung wirkt sich jedoch bei diesem Konzept der Überlappungsbereich zwischen Planungszielvolumen und Rektumplanungsvolumen aus. Die 95 % Isodosislinie schließt dort nicht komplett das klinische Zielvolumen ein, sondern spart das Rektumplanungsvolumen im Überlappungsbereich aus. Vor allem bei Patienten mit großer Organbeweglichkeit ist der Überlappungsbereich groß, so dass einerseits die erreichbare Dosis im Zielvolumen stark beschränkt und dadurch die Behandlungsdosis im klinischen Zielvolumen stärker von den geometrischen Unsicherheiten beeinflusst wird. Andererseits kann man das Rektum schonen. Aus der konventionellen Therapie (ICRU-Konzept) ist man dagegen gewohnt, dass geometrische Unsicherheiten nur einen geringen Einfluss auf die Behandlungsdosis im klinischen Zielvolumen haben, wenn die Sicherheitsränder ausreichend groß gewählt wurden (mit der damit verbundenen hohen Dosis im Normalgewebe). Das KAW-Patientenmodell muss sich an beiden Modellen messen lassen: einerseits an der Robustheit der Behandlungsdosis im klinischen Zielvolumen beim ICRU-Modell und andererseits an der Prostatadosis und der Rektumschonung des adaptiven Modells. Anhand der Ergebnisse der Planungsstudie kann der Nutzen für den Patienten abgeschätzt werden. Im Hinblick auf Dosisescalation bei der Behandlung von Prostata-Tumoren lässt sich der Gewinn für den Patienten auch in der zusätzlichen Prostatadosis messen, die im Vergleich zur konventionellen Planung erreichbar wäre, wenn die Rektumbelastung bei allen drei Konzepten gleich ist.

Die Qualität der geplanten Dosisverteilungen wird anhand charakteristischer EUD-Werte von Prostata und Rektum bewertet. Der Mittelwert der EUD über die 8 bis 10 Realisierungen der Prostata und der Rektumwand wird als Schätzwert für die tatsächliche EUD im Organ nach Abschluss der Behandlung verwendet, um die individuelle Organbewegung zu berücksichtigen. Aus den Wahrscheinlichkeitsverteilungen der EUD-Werte, die aus den Behandlungssimulationen unter Einbeziehung von Lagerungsfehlern und Organbewegung bestimmt werden, kann die Robustheit der Dosis gegenüber geometrischen Unsicherheiten abgeschätzt werden. Der Mittelwert dieser Verteilungen sowie die EUD in der Prostata, die mit mindestens 90-prozentiger Wahrscheinlichkeit erreicht wird, bzw. die EUD in der Rektumwand, die mit höchstens 10-prozentiger Wahrscheinlichkeit überschritten wird, sind ein Maß für die Robustheit der EUD-Verteilungen.

Das ICRU-Konzept

Der konventionelle ICRU-Ansatz (A) sorgt für eine große Ausdehnung des Bereiches homogener hoher Dosis, so dass sich die EUD in der Prostata auch bei Berücksichtigung geometrischer Unsicherheiten bei allen Patienten kaum ändert (siehe Tabelle 2 & 3 in Anhang D sowie Abbildung 7.13 und Abbildung 7.14). Der Sicherheitsrand des ICRU-Planungszielvolumens ist also ausreichend groß gewählt, was die Gültigkeit der Amsterdamer Sicherheitsrand-Formel $2.5 \cdot \Sigma + 0.7 \cdot \sigma$ noch einmal bestätigt.

Diese erwünschten Eigenschaften der Dosisverteilung gehen einher mit einer ungenügenden Erfassung der Rektumdeformation und -bewegung durch dieses Modell. Wie man in der Beispieldosisverteilung in Abbildung 7.11 (a) sehen kann, verläuft der Dosisgradient entlang der zur Planung verwendeten Rektumkontur, wobei ein größerer Bereich mit großen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der Rektumwand mit in den Hochdosisbereich

7.2. Planungsstudie zum Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

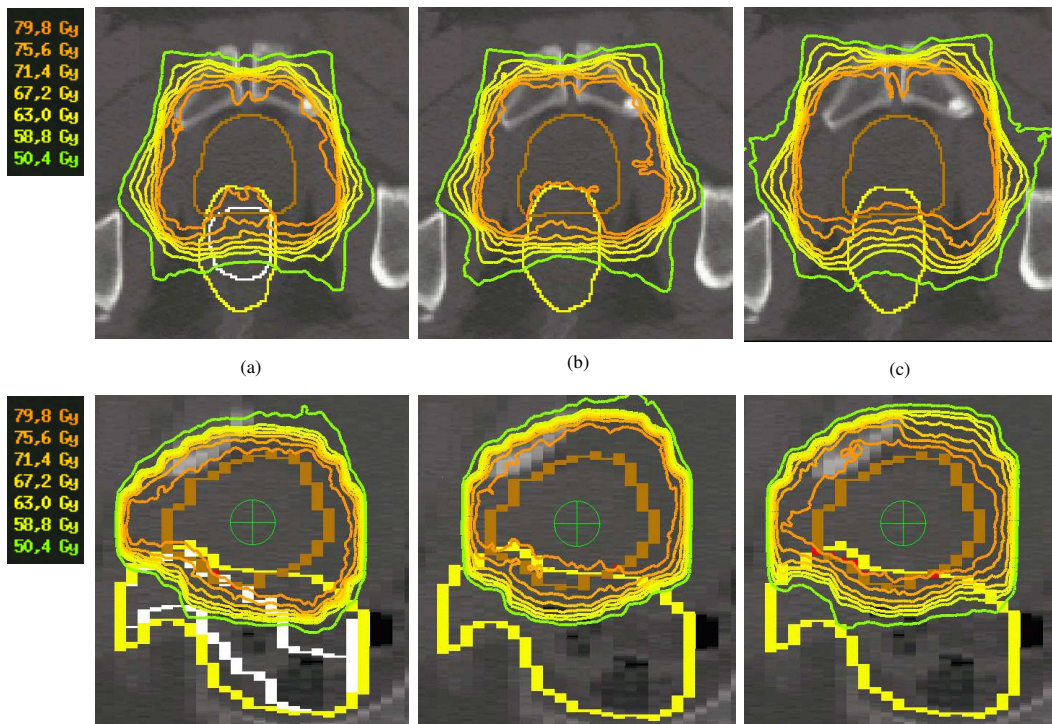


Abbildung 7.11.: Transversale und sagittale Schicht einer geplanten Dosisverteilung mit CTV-Hülle- und Rektum-Hülle-Kontur für das ICRU-Modell (a), das adaptive Modell (b) und das KAW-Modell (c). Die äußerste Isodosislinie entspricht der 60 %-Isodosislinie, danach folgen von außen nach innen die 70 %- 95 %-Isodosislinien in Schritten von 5 %. Die weiße Linie in (a) zeigt zusätzlich die Rektumkontur, die für die Bestrahlungsplanung beim ICRU-Modell verwendet wurde.

eingeschlossen wird. Die ungenügende Berücksichtigung der Rektumbewegung zeigt sich ebenfalls in allen untersuchten Rektumwandwerten, die im Durchschnitt in der Population um etwa 2 Gy höher sind als für die anderen Patientenmodelle. Wenn man die Daten der Dosiseskalationsstudie im MSKCC New York [116] über die Rektumkomplikationen vom Grad 2 (Durchfall/ zeitweilig aussetzende Blutungen) zu Grunde legt, so entspricht die um 2 Gy höhere EUD einer Steigerung der Komplikationswahrscheinlichkeit (*normal tissue complication probability*, NTCP) um etwa 2 % von 4 % (Patientenmodell (B)/(C)) auf 6 % (vgl. Abbildung 1.1). Am deutlichsten sieht man die Überdosierung beim Vergleich der Dosisverteilungen, die auf die gleiche Rektumwand-EUD von 67 Gy skaliert wurden (Abbildung 7.15). In der Population ist die EUD in der Prostata im Durchschnitt 1.7 Gy bzw. 2.0 Gy kleiner als für Ansatz (B) bzw. (C) (siehe Tabelle 2 und 3 in Anhang D). Die Unterschiede der entsprechenden TCP hängen jedoch vom Tumorstadium ab [76]: bei Tumorstadien mit geringem Risiko ist die TCP von 98 % für alle drei Modelle

7. Ergebnisse und Diskussion

praktisch gleich, bei Patienten mit hohem Risiko könnte man mit einer entsprechenden Dosisescalation eine um etwa 5 % höhere TCP von etwa 92 % für Modell (B) und (C) erhalten (vgl. Abbildung 1.1). Durch das unzureichende Planungsvolumen für das Rektum wird also in der Optimierung der Hochdosisbereich zu Lasten des Rektums ausgedehnt.

Das adaptive Planungskonzept

Beim adaptiven Planungskonzept ist das Rektumplanungsvolumen (die Rektum-Hülle) deutlich größer als beim ICRU-Konzept (im Populationsmittel etwa doppelt so groß), während das Planungszielvolumen (die CTV-Hülle plus Sicherheitsrand) an die Organbewegung des Patienten angepasst ist (im Populationsmittel um etwa 25 % kleiner als das ICRU-PTV). Für dieses Patientenmodell beobachtet man, dass die EUD in der Prostata in der Population um etwa 1 Gy geringer ausfällt als für die anderen beiden Ansätze. Diese Differenz entsteht einerseits dadurch, dass bei zwei Patienten die Beschränkungen für die Rektum-Hülle ein Erreichen der beabsichtigten Zielvolumendosis bei der Planung verhindert (siehe Abbildung 7.13 (a)). Andererseits spiegelt die etwas niedrigere EUD in der Prostata die Unterdosierung tief im Inneren der CTV-Hülle wider (Abbildung 7.11), die durch den großen Überlappungsbereich zwischen Planungszielvolumen und Rektum-Hülle entsteht. Trotzdem gelingt es, im Mittel eine ausreichende Dosis im klinischen Zielvolumen in der Population zu erreichen (die EUD in der Prostata, die mit mindestens 90-prozentiger Wahrscheinlichkeit erreicht wird, liegt bei etwa 80 Gy, was 95 % der verschriebenen EUD entspricht (siehe Tabelle 2 und 3 in Anhang D)). Das Planungszielvolumen scheint also ausreichend groß zu sein. Wie man am Beispiel von der Wahrscheinlichkeitsdichten in Abbildung 7.12 aber sehen kann, ist der Einfluss von Organbewegung und Lagerungsfehlern auf die EUD in der Prostata am Größten im Vergleich der Verteilungen der drei Patientenmodelle. Die Dosisverteilung ist also am Wenigsten robust in Bezug auf geometrische Unsicherheiten.

Der Vorteil des Patientenmodells (B) liegt in der damit erreichbaren guten Rektumschonung. Der Dosisgradient zwischen Rektum und Prostata erfasst die Rektumunsicherheiten sehr gut, so dass keine Bereiche mit hoher Aufenthaltswahrscheinlichkeit vom Hochdosisbereich bedeckt sind. Die in Anhang D angegebenen charakteristischen EUD Werte in der Rektumwand sind für dieses Modell immer die niedrigsten der drei untersuchten Modelle, was die gute Schonung bestätigt. Da die Rektumschonung im Überlappungsbereich zu Lasten der Zielvolumendosis geht, stellt sich die Frage, ob die Schonung beim Patientenmodell unter Umständen besser als eigentlich notwendig ist.

Das Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

Den augenscheinlichsten Unterschied zwischen den statischen Modellen und dem probabilistischen KAW-Ansatz (C) sieht man im Verlauf des Dosisgradienten zwischen Rektum und Prostata (siehe Abbildung 7.11). Der Konflikt im Überlappungsbereich wird hier auf eine andere Weise gelöst. Anders als bei den anderen beiden Ansätzen verläuft die 95% Isodosislinie durch die Rektum-Hülle und nicht um sie herum. Das führt dazu, dass lediglich Bereiche mit geringer CTV Aufenthaltswahrscheinlichkeit unterdosiert werden. Dabei werden aber die Bereiche mit hoher Rektumwand-Aufenthaltswahrscheinlichkeit

7.2. Planungsstudie zum Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

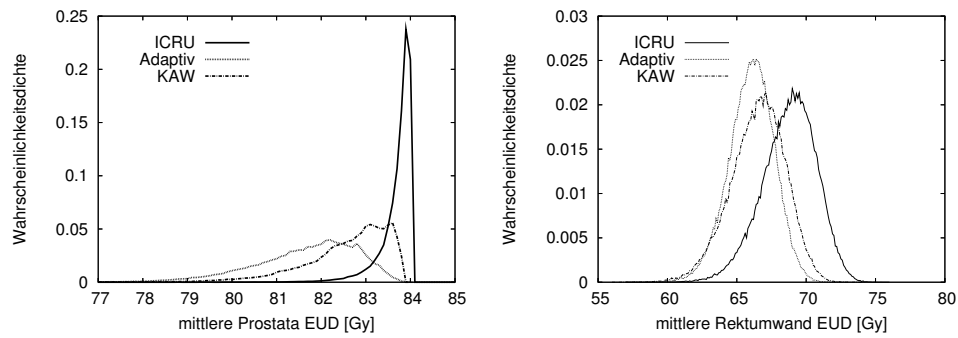


Abbildung 7.12.: Wahrscheinlichkeitsdichten für die geschätzte EUD in der Prostata EUD (a) und in der Rektumwand (b) für die in Abbildung 7.11 gezeigten Dosisverteilungen von Patient 8. Die Wahrscheinlichkeitsverteilungen wurden aus Simulationen von Behandlungsverläufen für alle drei Patientenmodelle bestimmt.

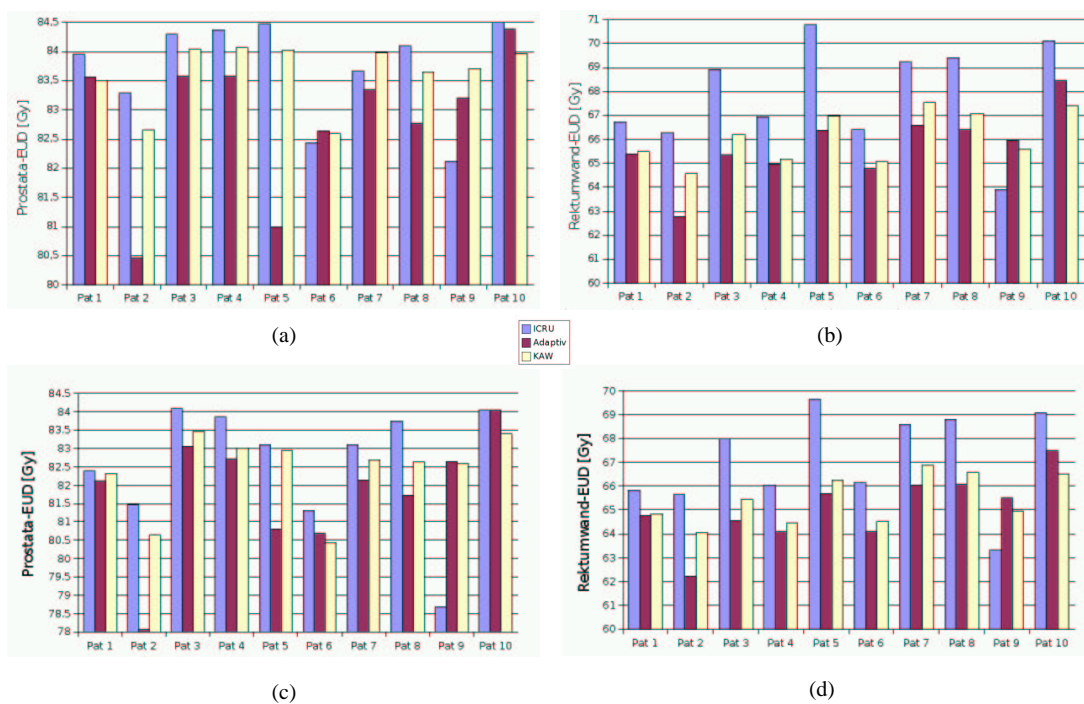


Abbildung 7.13.: Die geschätzte EUD in Prostata und Rektumwand für die geplante Dosisverteilung (a) & (b) und für die simulierten Behandlungen (c) & (d).

7. Ergebnisse und Diskussion

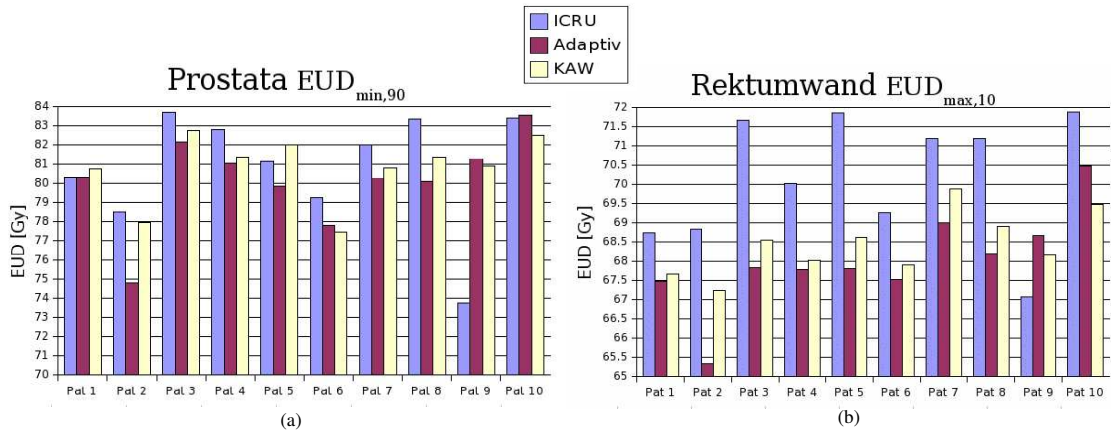


Abbildung 7.14.: Simulation von Behandlungsverläufen: Die Quantile Prostata $EUD_{min,90}$ und Rektumwand $EUD_{max,10}$ für alle Patienten

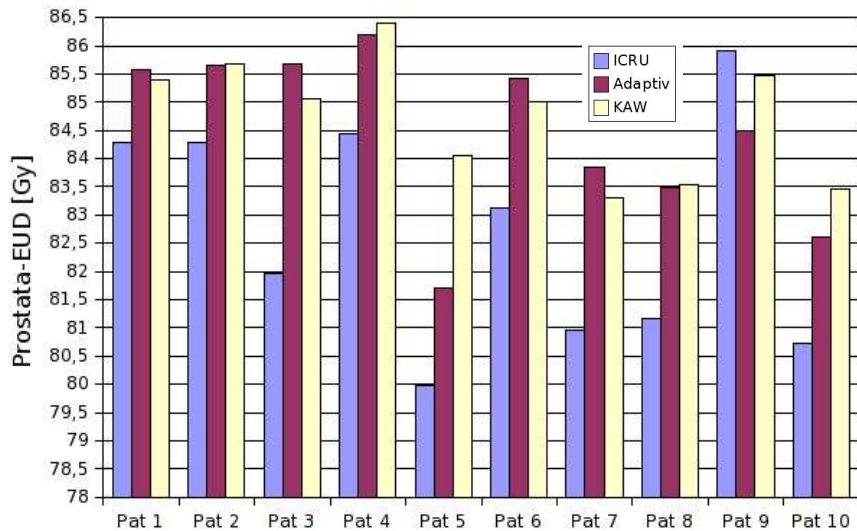


Abbildung 7.15.: Die geschätzte EUD in der Prostata nachdem die Dosisverteilungen so umskaliert wurden, dass die Isotoxizität in der Rektumwand 67 Gy beträgt.

durch die 95% Isodosislinie ausgespart. Die erreichten EUD Werte in der Prostata sind ebenso gut wie jene des Ansatzes (A), d. h. man kann eine hohe Zielvolumendosis in der Patientenpopulation und für den individuellen Patienten erreichen (selbst für Patient 6, der die niedrigsten EUD Werte für die geplante Dosisverteilung zeigt, kann noch eine EUD in der Prostata von mehr als 90% der beabsichtigten 84 Gy EUD mit 90-prozentiger Wahrscheinlichkeit erreicht werden). Die Prostata EUD-Verteilungen von Patient 8 zei-

7.2. Planungsstudie zum Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

gen aber, dass die EUD in der Prostata für diesen Ansatz nicht ganz so unempfindlich gegenüber geometrischen Unsicherheiten ist wie für Ansatz (A) (Abbildung 7.12(a)). Der KAW-Ansatz hat gegenüber dem ICRU-Ansatz den Vorteil, dass die Rektumbewegung und -deformation durch das Patientenmodell besser erfasst wird. Obwohl die 95 % Isodosislinie durch die Rektum-Hülle verläuft, kann man eine nahezu gleich gute Rektumschonung erreichen wie mit dem adaptiven Ansatz (B) (siehe Tabelle 2 und 3 in Anhang D). Die EUD in der Prostata der auf gleiche Rektumwand-EUD skalierten Dosisverteilungen sind gleichwertig oder besser als die für den adaptiven Ansatz (Abbildung 7.15). Die Behandlungssimulationen zeigen, dass sich die veränderte Position des Dosisgradienten kaum auf die EUD in der Rektumwand auswirkt. Wie man in Abbildung 7.12(b) sehen kann, schlägt sich die veränderte Position des Dosisgradienten im Vergleich zu Ansatz (B) lediglich in leicht erhöhten Wahrscheinlichkeiten für EUD in der Rektumwand bei EUD-Werten nieder, die größer als 67 Gy sind.

Abbildung 7.16 verdeutlicht noch einmal den Einfluss der Risikobereiche auf die Behandlungsdosis im klinischen Zielvolumen sowie die Auswirkung der Lage des Dosisgradienten zwischen Prostata und Rektum auf die EUD in der Rektumwand. Sie zeigt die EUD in der Prostata und in der Rektumwand als Funktion einer systematischen Verschiebung des Patienten gegen die Dosisverteilung für die in Abbildung 7.11 gezeigten Dosisverteilungen der drei Patientenmodelle des Patienten 8. Wenn man die Verteilung der systematischen Lagerungsfehler in unserer Patientenpopulation zu Grunde legt, kann man die Betrachtung auf den Bereich $[-6 \text{ mm}, +6 \text{ mm}]$ in jeder Raumrichtung beschränken, da größere systematische Lagerungsfehler sehr unwahrscheinlich sind. Daher beziehen sich die Betrachtungen im Folgenden immer auf diesen Bereich.

In lateraler und cranio-caudaler Richtung ändern sich die EUD-Werte in der Prostata bei allen drei Modellen kaum, wenn der Patient gegen seine Planungsposition verschoben ist. Entscheidend für die Robustheit der Zielvolumendosis ist die AP-Richtung, da hier das Rektum die Zielvolumendosis schon in unmittelbarer Nähe zum klinischen Zielvolumen beschränkt. Am unempfindlichsten ist die Prostatadosis für das ICRU-Modell. Die Zielvolumendosis des KAW-Modells erweist sich als robuster als die des adaptiven Patientenmodells, wenn sie auch empfindlich auf Verschiebungen in posteriorer Richtung (negative AP-Richtung) reagiert. Der Verlauf der Rektumwand-EUD in AP-Richtung für beide Modelle bestätigt noch einmal, dass der Optimierungsalgorithmus den Konflikt im Überlappungsbereich beim KAW-Modell besser zu Gunsten der Prostata auflösen kann als beim adaptiven Modell. Im Gegensatz zum ICRU-Modell wird die Rektumwanddosis dabei nur gering erhöht, wenn man sie mit der Rektumwanddosis des adaptiven Modells vergleicht.

7. Ergebnisse und Diskussion

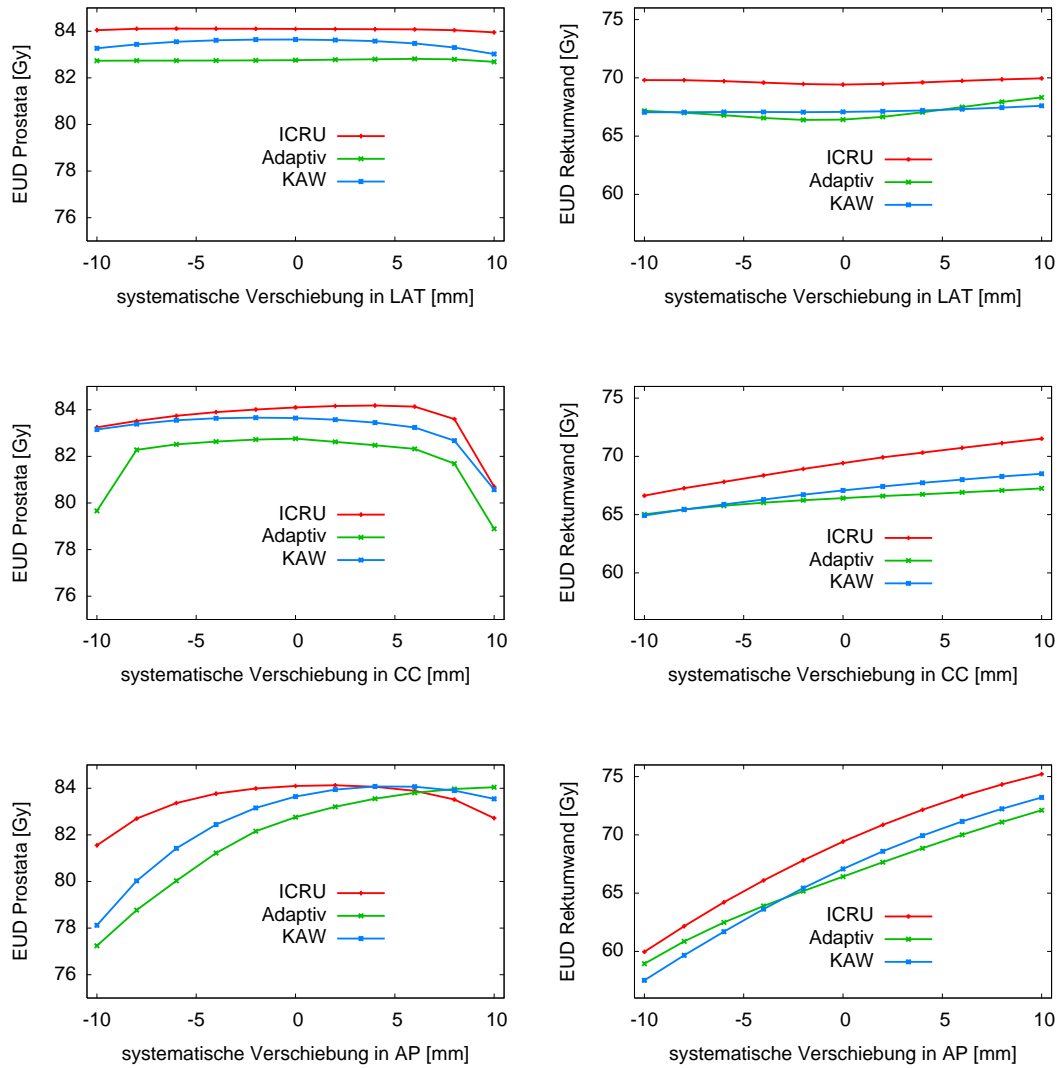


Abbildung 7.16.: EUD in der Prostata 7.16(a)/7.16(c)/7.16(e) und EUD in der Rektumwand 7.16(b)/7.16(d)/7.16(f) der geplanten Dosisverteilungen als Funktion einer systematischen Verschiebung entlang der Koordinatenachsen für Patient 8.

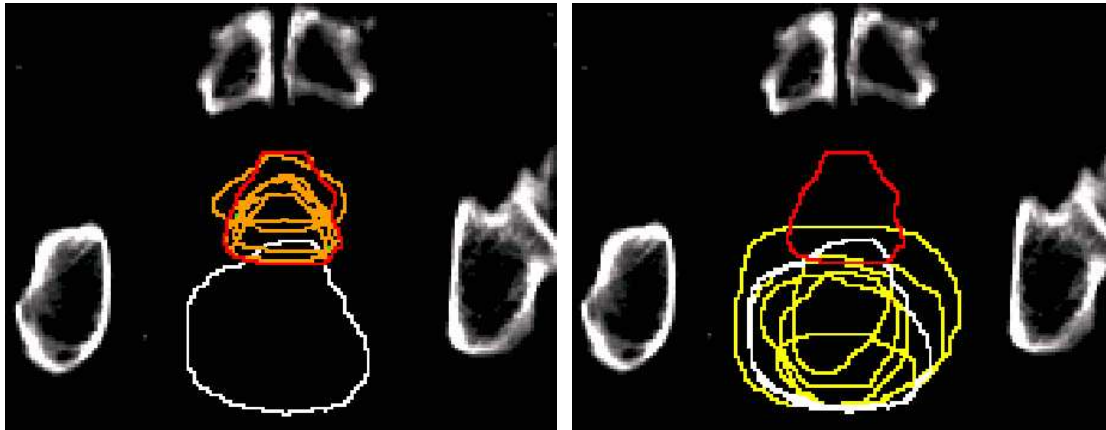


Abbildung 7.17.: Die transversale Isozentrumsebene des Planungs-CTs von Patient 5, dem alle Konturen der CTs sowie die CTV-Hülle (rote Linie) und die Rektum-Hülle (weiße Linie) überlagert wurden. Bei diesem Patient variiert v. a. die Position und die Form des Rektums sehr stark.

Die Auswirkungen geometrischer Unsicherheiten bei Patient 2,5,6 und 9

Bei vier Patienten weicht die Zielvolumendosis für mindestens ein Modell deutlich vom Populationsmittel ab: Patient 2, 5, 6 und 9. Für Patient 2, 5 und 9 kann mit dem KAW-Modell ein großer Gewinn in Bezug auf Zielvolumendosis und/oder Rektumschonung für die Behandlung erzielt werden (Abbildung 7.13). Die Organe dieser Patienten zeigen eine große Beweglichkeit und Deformation. Patient 6 ist ein Beispiel dafür, dass selbst 5 CT Aufnahmen nicht ausreichen, um einen signifikanten systematischen Fehler bei der Definition der Planungsvolumina zu vermeiden.

Bei Patient 5 wird die Zielvolumendosis durch den Optimierungsalgorithmus beim adaptiven Patientenmodell (B) reduziert, ebenso bei Patient 2. Durch die starke Variation der Form und Position der Rektumwand entsteht ein Überlappungsbereich von CTV-Hülle (rote Linie) und Rektum-Hülle (weiße Linie) (siehe Abbildung 7.17), der durch die Sicherheitsränder vergrößert wird. Damit ist der Optimierungsalgorithmus gezwungen, die Zielvolumendosis zu reduzieren, um die Rektumverschreibung einhalten zu können. Außerdem verursacht die starke Rektumbeweglichkeit eine größere Unsicherheit in Bezug auf die Position der Prostata, was die EUD in der Prostata weiter verringert. Bei den anderen Patientenmodellen wirkt sich die Beweglichkeit nicht so gravierend auf die geplante Zielvolumendosis aus: das ICRU-Modell berücksichtigt die Information über die Beweglichkeit des Rektums nicht, beim KAW-Modell ist die Aufenthaltswahrscheinlichkeit für Rektum im Überlappungsbereich von CTV-Hülle und Rektum-Hülle gering, so dass dort das Rektum nicht besonders geschont wird. Abbildung 7.19 zeigt, dass die Prostata-EUD beim ICRU-Modell wegen der Prostatabeweglichkeit nicht so robust gegenüber Verschiebungen ist wie beim KAW-Modell. Die große Beweglichkeit des Rektums verursacht einen großen systematischen Fehler in Bezug auf die Rektumposition, der sich in einer höheren Belastung der Rektumwand von fast 5 Gy niederschlägt, die

7. Ergebnisse und Diskussion

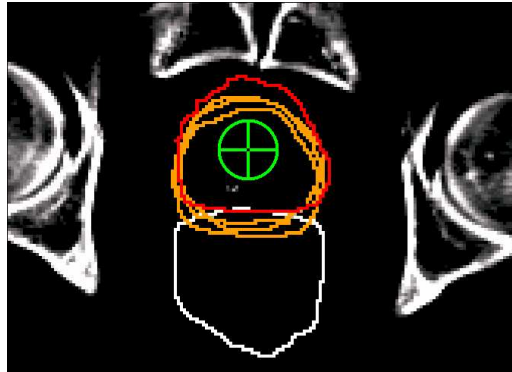


Abbildung 7.18.: Die transversale Isozentrumsebene des Planungs-CTs von Patient 6, dem drei der fünf Prostata-Konturen von Behandlungs-CTs sowie die CTV-Hülle (rote Linie) und die Rektum-Hülle (weiße Linie) überlagert wurden. Diese drei Prostata-Konturen sind systematisch nach posterior verschoben im Vergleich zu den 5 CTs vor der Behandlung, deren maximale Ausdehnung durch die CTV-Hülle gezeigt wird.

praktisch unabhängig von der Verschiebung des Patienten ist (in der geplanten Position entspricht das einer 3% höheren NTCP für Rektumkomplikationen vom Grad 2). Die Rektumwanddosis bei den anderen beiden Modellen ist nahezu gleich.

Bei Patient 9 tritt ein kritischer Überlappungsbereich nur beim ICRU-Modell auf, da hier die Rektumkontur vom Planungs-CT in CC-Richtung und das PTV auf der ganzen Länge des PTV überlappen. Dadurch hat der Optimierungsalgorithmus keine Möglichkeit, die gewünschte Zielvolumendosis zu erreichen. Bei den anderen beiden Ansätzen wirkt sich der Überlappungsbereich wegen der größeren Planungsvolumina des Rektums nicht so gravierend auf die Zielvolumendosis aus.

Patient 6 macht die Abhängigkeit der Planungsergebnisse von der Vorhersage der Organposition und -form deutlich. Bei diesem Patienten ist die Prostata bei drei der fünf CTs während der Behandlung um etwa 4 mm nach posterior (in Richtung Rektum) verschoben (siehe Abbildung 7.18). Keines der drei Patientenmodelle erfasst diese Verschiebung richtig, so dass die mittlere geplante Prostata-EUD für alle drei Modelle etwa gleich schlecht ist. Alle drei Modelle haben also zu einem systematischen Fehler bei der Abschätzung der Beweglichkeit geführt, der offensichtlich nicht zu vernachlässigen ist. Die Frage ist nun, bei welchem Modell sich der Schätzfehler am wenigsten auswirkt. Die Simulationen zeigen eine leicht höhere EUD in der Prostata für das ICRU-Modell, weil der Hochdosisbereich bei diesem Modell am weitesten ausgedehnt ist. Wenn man aber die Rektumschonung bei diesem Patienten vergleicht, so sind das adaptive und das KAW-Modell vorzuziehen, da sie zu einer um fast 2 Gy geringeren Rektumwandbelastung führen als das ICRU-Modell. Wenn man die Veränderung der Dosis in Prostata und Rektumwand bei Verschiebungen des Patienten betrachtet (Abbildung 7.20), sieht man, dass sich die EUD-Werte der drei Modelle nur dort unterscheiden, wo die Risiko-

7.2. Planungsstudie zum Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

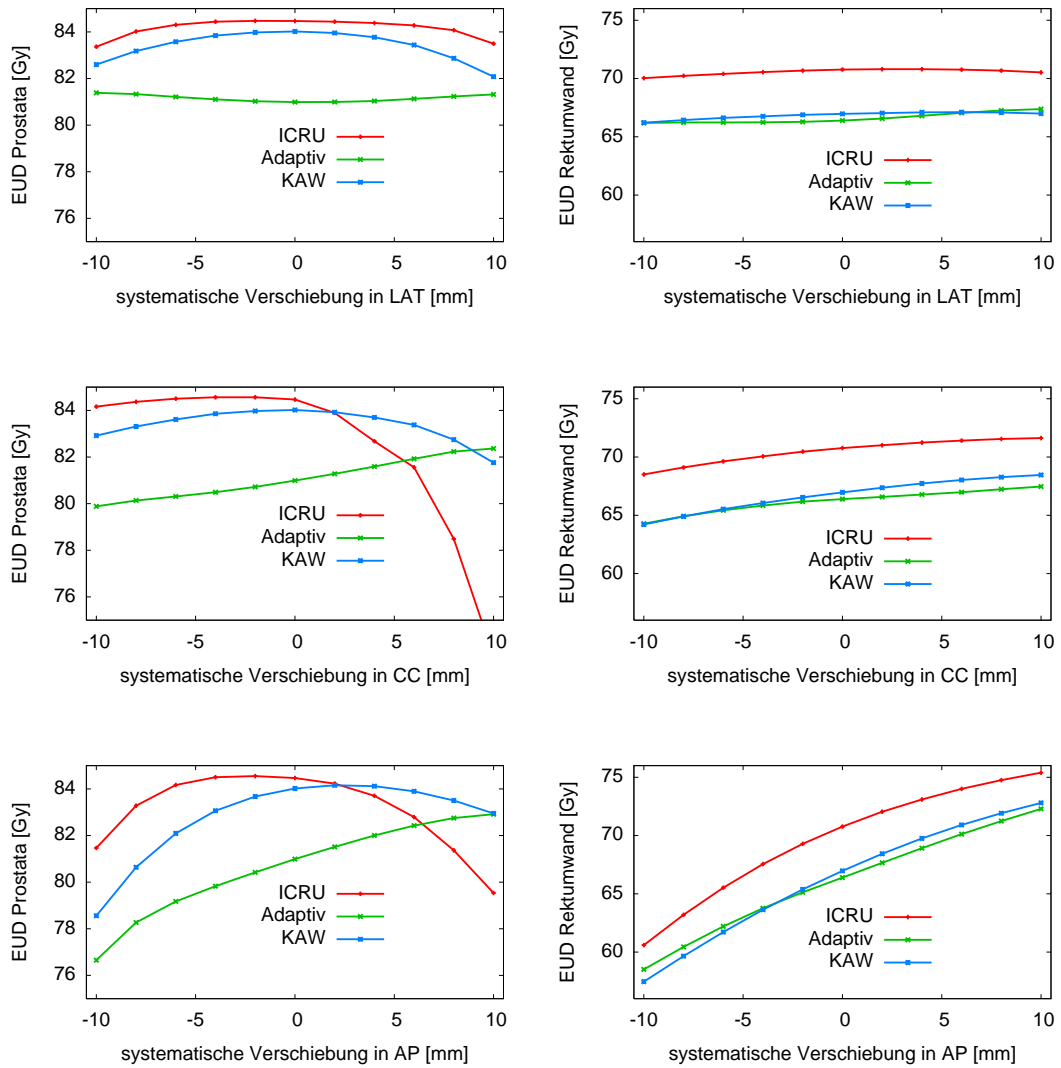


Abbildung 7.19.: EUD in der Prostata 7.19(a)/7.19(c)/7.19(e) und EUD in der Rektumwand 7.19(b)/7.19(d)/7.19(f) der geplanten Dosisverteilungen als Funktion einer systematischen Verschiebung entlang der Koordinatenachsen für Patient 5. Bei diesem Patienten begrenzt die Rektumbeweglichkeit die erreichbare Zielvolumendosis beim adaptiven Modell.

bereiche

7. Ergebnisse und Diskussion

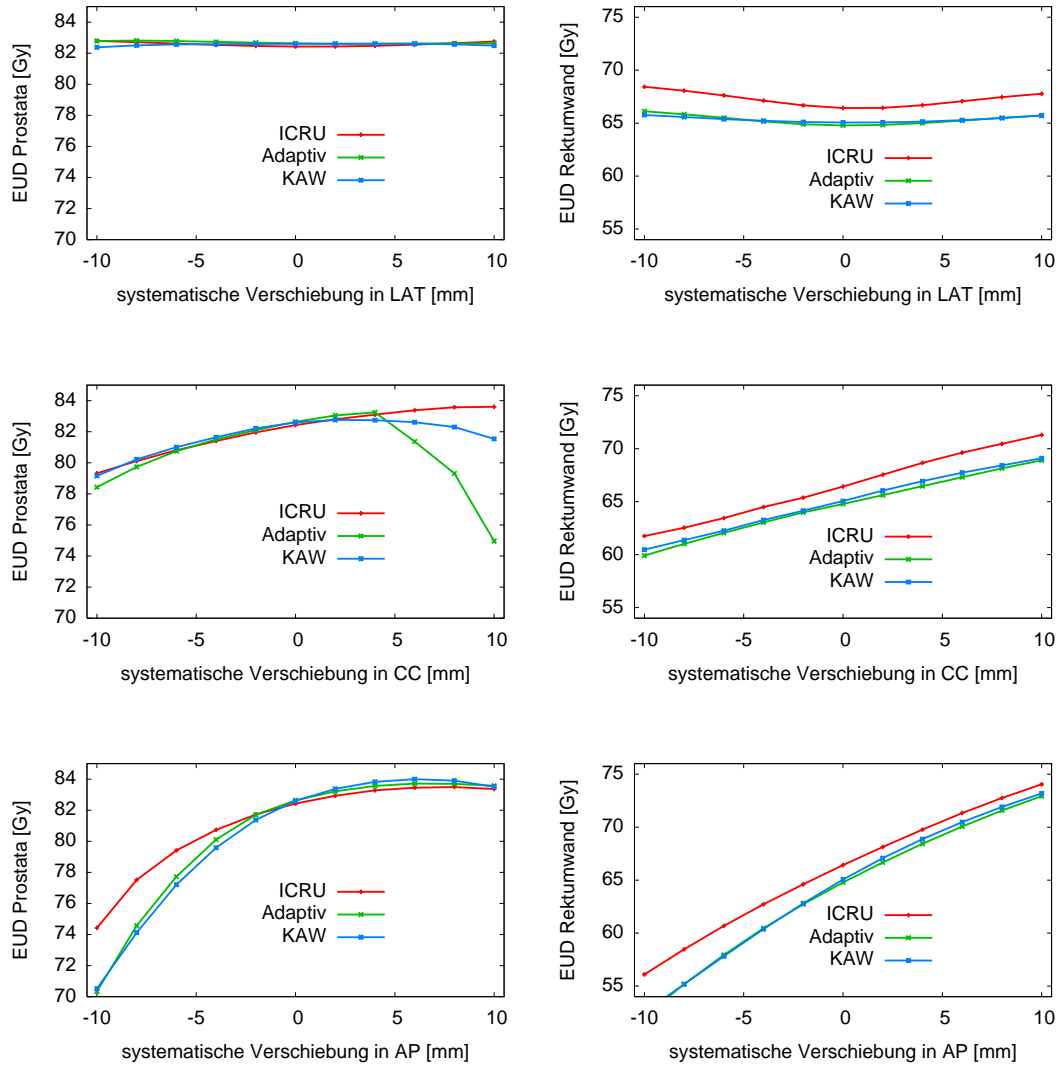


Abbildung 7.20.: EUD in der Prostata 7.20(a)/7.20(c)/7.20(e) und EUD in der Rektumwand 7.20(b)/7.20(d)/7.20(f) der geplanten Dosisverteilungen als Funktion einer systematischen Verschiebung entlang der Koordinatenachsen für Patient 6. Bei diesem Patienten macht man einen systematischen Fehler bei der Schätzung der Prostataposition, wenn man nur die fünf CTs vor der Behandlung zu Grunde legt.

Rektum (negative AP-Werte kleiner als etwa -5 mm) und Blase (positive CC-Werte größer als etwa 5 mm) die Dosis im Planungszielvolumen deutlich beschränken. Bei diesem Patienten ist die Rektumwanddosis beim KAW- und adaptiven Modell nahezu

ununterscheidbar, während das ICRU-Modell wieder zu einer deutlich höheren Rektumbelastung führt, die unabhängig von der systematischen Verschiebung des Patienten ist.

7.2.2. Diskussion der Ergebnisse

Die Schätzung von kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

Die Ergebnisse der Planungsstudie in Kapitel 7.2.1 bestätigen noch einmal die Erfahrung, dass es für die Therapie von Prostatakrebs schon auf Grundlage von Informationen der ersten Behandlungswoche (5 Tage) möglich ist, die Organbewegung zuverlässig abzuschätzen. Anstelle der nicht-parametrischen Methode zur Schätzung der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten im patientenbezogenen Koordinatensystem wäre auch ein parametrischer Ansatz für die Schätzung der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Organbewegung möglich gewesen. Die Verwendung von parametrischen Ansätzen setzt eine Schätzung von Momenten der Organbewegung voraus. In der Regel ist dabei die Schätzung der mittleren Organposition notwendig, was im Gegensatz zur nicht-parametrischen Methode wieder zusätzliche systematische Fehler einführt. Eine weitere Schwierigkeit bei parametrischen Ansätzen stellt die unterschiedliche Amplitude der Bewegung und Verformung verschiedener Teile von Prostata [47, 135, 109] und Rektum [60, 94, 96, 146] dar. Eine explizite Berücksichtigung dieser lokalen Abhängigkeit der Bewegung erfordert eine punktweise Verfolgung der Bewegung, so dass man statt eines statischen gleich ein deformierbares Patientenmodell verwenden könnte. Wird darauf verzichtet und stattdessen die Bewegung des Organschwerpunktes als beschreibender Parameter verwendet, so ist vor allem beim Rektum mit großen Schätzfehlern zu rechnen. Alternativ bieten sich Verfahren an, die diese Parameter der Organbewegung aus einer Analyse der Bewegungsmoden mit Hilfe von *Principal Component Analyse*(PCA) gewinnen [52, 117]. Erste Vergleiche mit Finite-Elemente-Rechnungen zeigen, dass diese Methoden gute Schätzungen der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten erlauben. Die zufälligen Lagerungsfehler wurde im KAW-Modell bisher nicht berücksichtigt, da sie lediglich für eine Verschmierung der Dosis sorgen. Man kann die zufälligen Fehler in die Dosisberechnung über die Faltung mit der Dosis oder Fluenz einbeziehen (siehe Kapitel 3.7). Während der Optimierung der Dosisverteilung wird diese immer wieder neu berechnet. Wenn man nun die Faltung der Dosis mit der Verteilung der zufälligen Fehler bei jeder Neuberechnung ebenfalls durchführt, verlängert sich die Rechenzeit deutlich. Vorteilhafter wäre dagegen die Integration der Fluenzverschmierung in die Monte-Carlo Dosisberechnungen während der Optimierung der Form und Gewichte der statischen Einzelfelder. Es ist zu erwarten, dass sich die Fluenzverschmierung kaum auf die Rechenzeit der Monte-Carlo Dosisberechnungen auswirkt.

Schonung der Rektumwand

Wenn man kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeiten in der Optimierung verwendet, so werden genauere Informationen über die Organbewegung und Lagerung als bei den anderen beiden Ansätze genutzt (vor allem im Überlappungsbereich von Planungszielvolumen und dem Planungsvolumen des Rektums). Die Auflösung der widersprüchlichen Verschreibung im Überlappungsbereich führt in diesem Fall zu einer Dosisverteilung, bei

7. Ergebnisse und Diskussion

der die beabsichtigte und die tatsächliche Dosis in Zielvolumen und Risikobereich besser übereinstimmen und weniger empfindlich gegen geometrische Unsicherheiten sind als für die anderen beiden betrachteten Modelle. Vor allem bei Patienten, deren Organe ein hohes Maß an Deformation und Bewegung zeigen (wie die Patienten 2/5/6/9), entsteht ein großer Gewinn für die Therapie. Dabei wird das Rektum durch das ICRU-Modell zu wenig geschont, während das adaptive Modell durch die Rektumschonung eine für die Prostata ungünstige Lösung erzwingt.

Die Rektumschonung beim ICRU-Ansatz könnte man beispielsweise durch ein Rektumplanungsvolumen (d. h. Rektumkontur + Sicherheitsrand) anstelle der einzelnen Rektumkontur verbessern, wie es auch von der ICRU empfohlen wird. Für die Größe dieses Sicherheitsrands gibt es bisher keine Formel (siehe Kapitel 3.7), aber die Arbeit von Muren et al. [94] deutet darauf hin, dass die von McKenzie [89] vorgeschlagene Formel eine untere Schranke für diesen Rektum-Sicherheitsrand darstellt. Für unsere Patientenpopulation wäre demnach ein Sicherheitsrand von mindestens 6 mm notwendig. Das würde zwar dazu führen, dass sich die erreichte EUD in der Rektumwand der beabsichtigten EUD annähert, hätte aber auch zur Folge, dass sich der Überlappungsbereich der Planungsvolumina vergrößert und dadurch die EUD in der Prostata reduziert und empfindlicher gegenüber geometrischen Fehlern wird. Im Prinzip wird man ähnliche Ergebnisse wie beim adaptiven Konzept (B) erzielen, die jedoch nicht so patientenspezifisch sind. Da beim adaptiven Konzept der systematische Planungsfehler aber schon durch die multiplen Bilddaten reduziert wird, dürften die Ergebnisse eines ICRU-Konzepts, das um ein Rektumplanungsvolumen erweitert wird, wegen der größeren Wahrscheinlichkeit systematischer Schätzfehler tendenziell noch ungünstiger in Bezug auf die Zielvolumendosis sein. Man wird also für statische Planungsvolumina praktisch immer Bestrahlungspläne erhalten, die entweder eine unbeabsichtigt hohe Rektumdosis erzeugen und dafür eine gute Zielvolumendosis oder aber die beabsichtigte Rektumdosis erreichen und dafür in einer Reihe von Patienten die beabsichtigte Zielvolumendosis reduzieren müssen.

Durch die Verwendung der Aufenthaltswahrscheinlichkeiten für klinisches Zielvolumen und Risikoorgane stellt sich dieses Problem der optimalen Definition der Sicherheitsränder zwar nicht mehr, aber man hat immer noch einen Überlappungsbereich von Zielvolumen und Risikobereich. Dieser Überlappungsbereich und die schwierige Vorhersage der Organposition sind jedoch ein unumgängliches Grundproblem der Offline-Patientenmodelle bei der Planung fraktionierter Strahlentherapie im Beschleunigerraumkoordinatensystem, egal ob Mittelwerte wie die EUD der mittleren Wirkung in Bezug auf Aufenthaltswahrscheinlichkeiten oder Ersatzgrößen wie die Dosis im ICRU-PTV optimiert werden. Dieses Problem kann nur durch eine Optimierung im Tissue-Eye-View vermieden werden, bei der die Bewegung der Voxel explizit berücksichtigt wird.

Vergleich des Konzepts der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten und der deformierbaren Patientenmodelle

Der vorgestellte KAW-Ansatz stellt eine eher grobe Näherung der tatsächlichen Verhältnisse dar, wenn man ihn mit anderen Modellen deformierbarer Patientengeometrien vergleicht (z. B. [20]). Bei den deformierbaren Patientenmodellen wird die tatsächliche Bewe-

7.2. Planungsstudie zum Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

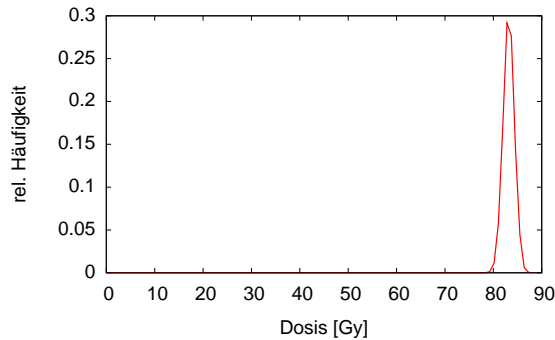


Abbildung 7.21.: Typische Dosis-Häufigkeitsverteilung in der Prostata bei einer nahezu homogenen Dosisverteilung.

gung der Volumenpunkte verfolgt und daraus die Verteilung der Aufenthaltswahrscheinlichkeiten jedes Volumenpunkts konstruiert. Dann wird diese enorme Informationsmenge dazu benutzt, den Erwartungswert des Effekts der Dosisverteilung [20] oder der Organdosis (z. B. [77, 131]) zu optimieren. Beim KAW-Modell versucht man Information über die Deformation der Organe einzusparen und auf die punktweise Information zu verzichten. Die kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeit stellt das Integral über die punktwisen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der Voxel dar. Motiviert wird diese Integration dadurch, dass die exakte Position der Voxel in der Bewertung der Dosisverteilung im raumfesten Koordinatensystem keine Rolle spielt: bezüglich der Dosis-Häufigkeitsverteilungen wie in Abbildung 7.21 und den davon abgeleiteten Größen wie mittlerer Dosis, Maximaldosis oder EUD sind die einzelnen Organvoxel ununterscheidbar.

Die benötigten Daten für das KAW-Modell sind einfach abzuleiten und die verwendeten Planungsvolumina entsprechen weitestgehend den gewohnten Volumina der Bestrahlungsplanung, so dass die herkömmlichen Verifikationskonzepte weiter verwendet werden können. Wenn man die Dosisverteilungen des KAW-Modells und der deformierbaren Patientenmodelle auf herkömmliche Art und Weise auf einem statischen Dosisgitter vergleichen würde, würde sich zeigen, dass kein klinisch relevanter Gewinn an Zielvolumendosis bei den deformierbaren Patientenmodellen in der Population im untersuchten Dosisbereich bis 84 Gy möglich wäre, da mit dem KAW-Modell bereits im Mittel über 99% der beabsichtigten Zielvolumendosis erreicht wird. Größere Zugewinne wären wahrscheinlich bei einzelnen Patienten wie Patient 2 (ausgeprägte Organbewegung), nicht aber bei Patient 6 (Prognosefehler) zu erwarten. Die Rektumschonung dagegen würde sich wegen der ungleich genaueren Kenntnis der Organpositionen weiter verbessern (siehe unten). Diese Verbesserung der Therapie wird jedoch erkaufte durch eine geringere Robustheit der Dosisverteilungen. Ein klinischer Einsatz der deformierbaren Patientenmodelle erfordert eine Offline-Schätzung der lokalen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten auf Grundlage einiger weniger Datensätze. Dosisverteilungen, die für die lokalen Aufenthaltswahr-

7. Ergebnisse und Diskussion

scheinlichkeiten der deformierbaren Patientenmodelle optimiert werden, weisen jedoch an den Rändern des Hochdosisbereichs um das klinischen Zielvolumen relativ starke Dosischwankungen auf (siehe Abbildung 4.1, [19],[132]). Eine detaillierte Untersuchung der Auswirkung von Prognosefehlern bei der Schätzung der lokalen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten auf die Behandlungsdosis für diese Dosisverteilungen gibt es bisher nicht. Die relativ starken Dosischwankungen (siehe 1D-Dosisverteilung in Abbildung 4.1(b)) lassen aber darauf schließen, dass sie empfindlicher gegenüber Schätzfehlern sind als die Dosisverteilungen des KAW-Modells. Bei diesem Ansatz ändert sich die Zielvolumen- und Rektumwanddosis relativ langsam in Abhängigkeit von systematischen Fehlern. Ein deformierbares Patientenmodell erfordert also auf jedem Fall eine intensive Überwachung sowohl der Lagerung als auch der interfraktionellen Organbewegung während der Behandlung des Patienten, um die vorhergesagten geometrischen Unsicherheiten zu verifizieren.

Bewertung des klinischen Zugewinns an Tumorkontrolle und Rektumschonung durch bildgestützte, adaptive Strahlentherapie

Bei täglicher Neuplanung sind systematische Prognosefehler bei der Definition der Planungsvolumina minimal. Dieser Vorteil wirkt sich bei Prostata-Patienten positiv auf die Dosis in der Rektumwand aus. In einer kürzlich erschienenen Planungsstudie [56] konnte im Mittel eine bessere Schonung von etwa 6 Gy EUD bei einem Online-Planungskonzept im Vergleich zu einem konventionellen ICRU-Konzept nachgewiesen werden (was einer Reduktion der NTCP von 6 % auf 2 % entspricht). Bei beiden Konzepten wurde IMRT verwendet, um eine EUD von 82 Gy in der Prostata bei einer maximalen Rektumwand-EUD von 68 Gy zu erreichen. Die Dosisverteilungen des Neuplanungskonzepts wurden für ein deformierbares Patientenmodell optimiert. Bei diesem Konzept wurde auf Sicherheitsränder verzichtet und die intrafraktionelle Organbewegung vernachlässigt, so dass die Ergebnisse praktisch das maximal Erreichbare an Zielvolumendosis und Schonung der Risikobereich darstellen. Der tatsächliche Gewinn durch ein Online-Konzept variiert stark von Patient zu Patient in dieser Studie. Nur etwa ein Drittel der untersuchten Patient hätte tatsächlich deutlich davon profitiert, für die übrigen zwei Drittel ist der Nutzen so gering, dass er in keinem Verhältnis zum damit verbundenen Aufwand steht. Wenn man solch ein Neuplanungskonzept jedoch heutzutage klinisch einsetzen würde, müßte man mit einer Zeitspanne von 30 min bis 1 h [54] für die Bildgebung, die Konturierung und die Neuplanung rechnen. Damit ist eine Prognose der Prostata- und Rektumbewegung unumgänglich, so dass durch die dann entstehenden Planungsvolumina von Prostata und Rektumwand die Dosis in der Rektumwand sich erhöht. Die heute tatsächlich erreichbare Rektumschonung wird im Mittel also deutlich niedriger als die in der Planungsstudie ermittelten Schonung von 6 Gy liegen.

Für Offline-Konzepte stellt die Planung mit einem deformierbaren Patientenmodell den maximal erreichbaren Standard dar: für ein Konzept mit einer einmaligen Neuplanung nach 5 Tagen wurde bei fünf Patienten eine mittlere Schonung von etwa 4.5 Gy bei einer EUD in der Prostata von 82 Gy erzielt [19], was einer Reduktion der NTCP von 6 % auf 3 % entspricht. Dies wird durch die Modulation der Dosisverteilung entsprechend

7.2. Planungsstudie zum Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten

der lokalen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten ermöglicht. Bei statischen Patientenmodellen sind solche Ergebnisse unerreichbar wegen der Konflikte im Überlappungsbereich von klinischem Zielvolumen und Risikobereich bei der Planung, die durch die Optimierung der Dosis im raumfesten Koordinatensystem entstehen. Dennoch erzielt man mit dem KAW- oder dem adaptiven Patientenmodell bereits eine so gute Rektumschonung, dass die NTCP von 4 % nur wenig über der des Offline-Konzepts mit deformierbarem Patientenmodell liegt. Der entsprechende Aufwand für diesen Zugewinn ist dabei nur ein Bruchteil des Aufwands für eine tägliche Neuplanung oder für das deformierbare Patientenmodell. Wie bereits oben erwähnt, ist zu erwarten, dass die Dosisverteilungen des KAW-Modells robuster sind als die des deformierbaren Patientenmodells. Außerdem profitieren alle Patienten beim adaptiven und KAW-Konzept durch eine bessere Rektumschonung, beim KAW-Modell zusätzlich durch eine bessere Zielvolumendosis. Im Gegensatz zum Online-Konzept kann man beim KAW-Modell also immer davon ausgehen, dass der erhöhte Aufwand sich durch einen höheren Nutzen für den Patienten auszahlt.

Eine weitere Verbesserung der Therapie ist durch die Kombination von Offline-Lagerungskorrekturverfahren mit dem KAW-Modell zu erwarten. In diesem Fall können die kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten aus der (schmaleren) Verteilung der residuellen systematischen Lagerungsfehler berechnet werden, was den Überlappungsbereich verringert. Außerdem werden die Dosisverteilungen durch die Lagerungskorrektur sehr robust gegen Prognosefehler, wie in Kapitel 7.1.2 am Beispiel des adaptiven Konzepts gezeigt. Mit diesem Konzept wird vermutlich dann praktisch die gleiche NTCP wie mit einem offline deformierbaren Patientenmodell realisierbar sein.

7. *Ergebnisse und Diskussion*

Teil IV.

Zusammenfassung

8. Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurde mit der fluenzmodulierten Strahlentherapie eine Methode entwickelt, mit der nahezu beliebig geformte Tumoren präzise konformal bestrahlt und jede innerhalb von physikalischen Grenzen denkbare Dosisverteilung realisiert werden kann. Gleichzeitig ist die Information über Bewegungen der Organe im Körperinnern durch die verbesserten Bildgebungstechniken leichter zugänglich. Der Antrieb für die Implementierung dieser Techniken in der Strahlentherapie ist der Wunsch, über eine höhere Tumordosis bessere Heilungsraten und Behandlungsergebnisse zu erzielen. Dies führt zu einer allmählichen Abkehr von den herkömmlichen Prinzipien, nach denen Dosisverteilungen optimiert werden, die davon geprägt sind, dass wenig (Bild-)Information über den Patienten zur Verfügung steht und dass die Bestrahlung nur durch offene Felder ohne Modulation der Fluenz realisiert werden kann.

Der Übergang zu einer höheren Tumordosis erfordert neue Behandlungskonzepte. Dabei werden sich aber nur Konzepte in der Klinik durchsetzen können, bei denen die Rate der Nebenwirkungen allenfalls unwesentlich über jener der bisherigen Therapiekonzepte bei einer niedrigeren Tumordosis liegt. Neben einer verbesserten Sicherheit gibt es eine zweite Herausforderung beim Entwurf neuer Therapieverfahren: die zusätzlichen, verfahrensbedingten Kosten sollen so gering wie möglich sein.

Im Verlauf einer fraktionierten Strahlentherapie stellen die täglichen Veränderungen der Geometrie des Patienten durch Organbewegung und Lagerung das Haupthindernis dar, das Potential der Fluenzmodulation auszuschöpfen. Das konventionelle Therapiekonzept, einen statischen Sicherheitsrand in Kombination mit einem homogenen Dosisbereich zu verwenden, wie es durch die Leitlinien der ICRU empfohlen wird, stellt bei der Verschreibung hoher Tumordosen eine zu starke Vereinfachung dar: je enger die Dosisverteilung an das Zielvolumen angepasst wird, umso kritischer wirken sich Lokalisierungsfehler, Lagerungsungenauigkeiten und Bewegungsartefakte auf das Behandlungsergebnis aus. Eine Vergrößerung des Zielvolumens minimiert dieses Risiko, verursacht aber andererseits Nebenwirkungen, weil mehr gesundes Gewebe im Hochdosisbereich eingeschlossen ist.

Die Notwendigkeit von Sicherheitsrändern ergibt sich beim ICRU-Konzept daraus, dass die mittlere Position und Beweglichkeit der Organe zum Zeitpunkt der Planung unbekannt ist und auf Grundlage eines Planungs-CTs abgeschätzt wird. Daraus resultieren systematische Prognosefehler zwischen Planung und Behandlung. Zusätzlich entstehen durch die zeitlichen Abstände zwischen zwei Bestrahlungen zufällige Prognosefehler. Die systematische Komponente des durch Lagerung und Organbewegung entstandenen Fehlers stellt dabei die wichtigere Komponente bei der Definition der Sicherheitsränder der Planungsvolumina für die Bestrahlungsplanung dar. Wenn man so definierte Planungsvolumina für das klinische Zielvolumen bzw. die Risikobereiche für die Bestrahlungsplanung verwendet, entsteht ein Überlappungsbereich, in dem die maximal erreichbare Tumordosis

8. Zusammenfassung

sis durch die Nebenwirkungen begrenzt wird.

Bei bildgestützter, adaptiver Strahlentherapie versucht man, die systematischen Fehler anhand von zeitabhängigen, multiplen Bilddaten abzuschätzen und nach wenigen Fraktionen durch Korrektur zu minimieren. In dieser Arbeit wurden zwei Ansätze bildgestützter, adaptiver Strahlentherapie entwickelt und untersucht: ein statisches Zielvolumenkonzept ähnlich dem ICRU-Konzept sowie ein daraus weiterentwickelter probabilistischer Ansatz.

Die Bewertung der Ansätze erfolgte in dieser Arbeit durch eine Untersuchung des Einflusses der geometrischen Unsicherheiten auf Behandlungsergebnisse. In der Regel muss der Nutzen neuer Konzepte in der Klinik in Studien nachgewiesen werden. Die beiden Ansätze stellen im Prinzip technologische Verbesserungen eines erprobten Behandlungskonzepts dar, d. h., die Behandlung wird lediglich technisch besser umgesetzt. Daher wurde in dieser Arbeit ein schnelles Monte-Carlo-Verfahren vorgestellt, mit dem Behandlungsverläufe simuliert und die dazugehörige Behandlungsdosis sehr genau berechnet werden können. Die daraus resultierenden Wahrscheinlichkeiten für die verschiedenen Ergebnisse der Behandlungsdosis erlaubten Aussagen über die Robustheit der verschiedenen Behandlungskonzepte gegenüber geometrischen Unsicherheiten.

In einem ersten Ansatz wurde in dieser Arbeit das Zielvolumenkonzept der ICRU in die bildgestützte Strahlentherapie übertragen und mit Lagerungskorrekturverfahren kombiniert. Die individuelle Organbewegung wurde dabei computertomographisch über zeitliche und räumliche Volumenänderungen ermittelt. Diese Daten erlaubten eine Definition eines minimalen Planungsvolumens, das optimal an die individuelle Organbewegung angepasst war. Das Planungsvolumen wurde zusätzlich um einen Sicherheitsrand vergrößert, um die durch die Lagerung entstehenden Unsicherheiten zu berücksichtigen. Der Sicherheitsrand wurde aus zuvor gemessenen Populationsdaten bestimmt, da die individuellen Lagerungsfehler zum Zeitpunkt unbekannt waren. Seine Größe konnte reduziert werden, weil der systematische Lagerungsfehler durch die Lagerungskorrektur eliminiert wurde.

Das so definierte Planungszielvolumen war im Mittel deutlich kleiner als das herkömmliche ICRU-Planungszielvolumen und besser an die individuelle Organbewegung angepasst. Es schloss weniger gesundes Gewebe in den Hochdosisbereich mit ein, so dass eine Steigerung der Dosis im Zielvolumen erreicht werden konnte ohne das Risiko von Nebenwirkungen zu vergrößern. Dennoch war zu beobachten, dass bei Patienten mit großer Organbeweglichkeit die erreichbare Zielvolumendosis niedriger ausfiel als beim ICRU-Konzept.

In einem zweiten Ansatz wurde zunächst analog die individuelle Organbewegung computertomographisch über zeitliche und räumliche Volumensänderungen ermittelt. Für die Optimierung der Dosisverteilung wurden jedoch die Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der Organe selbst anstelle der daraus definierten Planungsvolumina verwendet. Das "Organbewegungs-Planungsvolumen" und der Sicherheitsrand des ersten, adaptiven Konzepts wurden ersetzt durch die entsprechenden kumulativen Wahrscheinlichkeitsverteilungen, die in der Optimierung als lokale Gewichte der Zielfunktionsterme dienten. Der Optimierungsalgorithmus konnte damit entsprechend der Gewichte der Zielfunktionster-

me die Schonung des Rektums und die Zielvolumendosis ausbalancieren.

Das Konzept der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten stellt also eine differenzierte Weiterentwicklung des ICRU-Konzepts dar. Der Vorteil der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten besteht darin, dass der Ansatz nur gering von der herkömmlichen Bestrahlungsplanung abweicht: die Optimierung erfolgt im gewohnten ortsfesten Koordinatensystem, die Ergebnisse sind intuitiv verständlich und die benötigten Daten lassen sich leicht gewinnen und verifizieren. Die Dosisverteilungen erweisen sich als robuster als die des herkömmlichen ICRU-Modells. Der Arbeitsaufwand für dieses Konzept entspricht dem des adaptiven Konzepts, wobei die kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten bei nahezu gleichbleibender Rektumbelastung einen deutlichen Zugewinn an Zielvolumendosis versprechen.

Die Optimierung mit kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten erlaubt es, die Tumordosis in der Prostata von den heute üblichen 74 Gy auf 84 Gy bei gleichbleibender Nebenwirkungsrate zu erhöhen. Die Steigerung ist vergleichbar mit dem Anstieg der Tumordosis um 14 Gy beim Übergang zur dreiminensionalen, konformalen Bestrahlungsplanung. Weitere, deutliche Steigerungen der Tumordosis durch eine Verbesserung der geometrischen Information sind nur noch mit Patientenmodellen, bei denen die exakte Bewegung kleiner Subvolumina verfolgt wird, in Kombination mit täglichen Korrekturen möglich, mit denen ein sehr viel höherer Arbeitsaufwand verbunden ist.

Die vorgestellten Konzepte stellen einen wichtigen Schritt in Richtung des klinischen Einsatzes der bildgestützten, adaptiven fluenzmodulierten Strahlentherapie dar. Die im Verlauf der Planung und Behandlung gesammelten Bilddaten werden nicht mehr nur als singuläre Ereignisse verstanden, auf die es zu reagieren gilt, sondern systematisch in ihrer Gesamtheit betrachtet und daraus Schätzungen über die Größe der bei der Planung entstandenen Fehler abgeleitet. Die Rückkopplung in den Planungs- und Behandlungsprozess durch die Anpassung der Planungsvolumina stellt ein sicheres, robustes Verfahren dar, mit dem sich Risiken einer zu hohen Belastung von tumorumgebendem Normalgewebe vor allem bei Dosisescalation im Zielvolumen vermeiden lassen. Auch bei künftigen Erweiterungen der Methode der adaptiven Strahlentherapie, beispielsweise durch Integration funktioneller Bildgebung, wird sich das Konzept der probabilistischen Zielvolumendefinition als sehr nützlich und vorteilhaft erweisen.

8. Zusammenfassung

Teil V.
Literatur

Literaturverzeichnis

- [1] Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50, International Commission on Radiation Units and Measurements 1993.
- [2] Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 62 (Supplement to ICRU Report 50), International Commission on Radiation Units and Measurements 1999.
- [3] DIN 6814-8: Begriffe in der radiologischen Technik - Teil 8: Strahltherapie. Beuth Verlag, Berlin 2000.
- [4] Alasti H, Petric M P, Catton C N und Warde P R. Portal imaging for evaluation of daily on-line setup errors and off-line organ motion during conformal irradiation of carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. 49(3):869–884.
- [5] Alber M. A Concept for the Optimization of Radiotherapy. Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen 2000.
- [6] Alber M, Birkner M, Bakai A et al. Routine use of Monte Carlo dose computation for head and neck IMRT optimization. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. 57(2 Suppl):S208.
- [7] Alber M und Nüsslin F. An objective function for radiation treatment optimization based on local biological measures. *Phys. Med. Biol.* 1999. 44:479–493.
- [8] Amer A M, Mackay R I, Roberts S A, Hendry J H und Williams P C. The required number of treatment imaging days for an effective off-line correction of systematic errors in conformal radiotherapy of prostate cancer - a radiobiological analysis. *Radiother. Oncol.* 2001. 61(2):143–150.
- [9] Antolak J A und Rosen I I. Planning target volumes for radiotherapy: how much margin is needed ? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. 44(5):1165–1170.
- [10] Aubin S, Beaulieu L, Pouliot S et al. Robustness and precision of an automatic marker detection algorithm for online prostate daily targeting using a standard V-EPID. *Med. Phys.* 2003. 30(7):1825–1832.
- [11] Aubry J F, Beaulieu L, Girouard L M et al. Measurements of intrafraction motion and interfraction and intrafraction rotation of prostate by three-dimensional analysis of daily portal imaging with radioopaque markers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. 60(1):30–39.

- [12] Austin-Seymour M, Kalet I, MacDonald J et al. Three dimensional planning target volumes: a model and a software tool. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. 33(5):1073–1080.
- [13] Balter J M, Chen G T Y, Pelizzari C A, Krishnasamy S, Rubin S und Vijayakumar S. Online repositioning during treatment of the prostate: a study of potential limits and gains. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993. 27(1):137–143.
- [14] Baum C, Alber M, Birkner M und Nüsslin F. Treatment simulation approaches for the estimation of the distributions of treatment quality parameters generated by geometrical uncertainties. *Phys. Med. Biol.* 2004. 49:5475–5488.
- [15] Beckham W A, Keall P J und Siebers J V. A fluence-convolution method to calculate radiation therapy dose distributions that incorporate random set-up error. *Phys. Med. Biol.* 2002. 47:3465–3473.
- [16] Bel A, van Herk M und Lebesque J V. A verification procedure to improve patient set-up accuracy using portal images. *Radiother. Oncol.* 1993. 29:253–260.
- [17] Bel A, van Herk M und Lebesque J V. Target margins for random geometrical treatment uncertainties in conformal radiotherapy. *Med. Phys.* 1996. 23(9):1537–1545.
- [18] Bel A, Vos P H, Rodrigus P T R et al. High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an off-line patient setup verification procedure, using portal imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. 35(2):321–332.
- [19] Birkner M. Bildgestützte, adaptive Bestrahlungsplanung intensitätsmodulierter Strahlentherapie. Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen 2002.
- [20] Birkner M, Yan D, Alber M, Liang J und Nüsslin F. Adapting inverse planning to patient and organ geometrical variation: algorithm and implementation. *Med. Phys.* 2003. 30(10):2822–2831.
- [21] Booth J und Zavgorodni S. Modelling the dosimetric consequences of organ motion at CT imaging on radiotherapy treatment planning. *Phys. Med. Biol.* 2001. 46:1369–1377.
- [22] Booth J T und Zavgorodni S F. Set-up error & organ motion uncertainty: A review. *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.* 1999. 22(2):29–47.
- [23] Bortfeld T, Kahler D, Waldron R und Boyer A. X-ray compensation with multileaf collimators. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994. 28:723–730.
- [24] Bos L J, van der Geer J, van Herk M, Mijnheer B J, Lebesque J V und Damen E M F. The sensitivity of dose distributions for organ motion and set-up uncertainties in prostate IMRT. *Radiother. Oncol.* 2005. 76(1):18–26.

- [25] Brabbins D, Martinez A, Yan D et al. A dose-escalation trial with the Adaptive Radiotherapy Process as a delivery system in localized prostate cancer: analysis of chronic toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. 61(2):400–408.
- [26] Brock K K, Hollister S J, Dawson L A und Balter J M. Technical note: Creating a four-dimensional model of the liver using finite element analysis. *Med. Phys.* 2002. 29(7):1403–1405.
- [27] Brock K K, McShan D L, Ten Haken R K, Hollister S J, Dawson L A und Balter J M. Inclusion of organ deformation in dose calculations. *Med. Phys.* 2003. 30(3):290–295.
- [28] Buck D, Alber M und Nüsslin F. Potential and limitations of the automatic detection of fiducial markers using an amorphous silicon flat-panel imager. *Phys. Med. Biol.* 2003. 48:763–774.
- [29] Chetty I J, Rosu M, McShan D L, Fraass B A, Balter J M und Ten Haken R K. Accounting for center-of-mass target motion using convolution methods in Monte-Carlo based dose calculations of the lung. *Med. Phys.* 2004. 31(4):925–932.
- [30] Chetty I J, Rosu M, Tyagi N et al. A fluence convolution method to account for respiratory motion in three-dimensional dose calculations of the liver: A Monte-Carlo study. *Med. Phys.* 2003. 30(7):1776–1780.
- [31] Chi Y, Liang J und Yan D. A material sensitivity study on the accuracy of deformable organ registration using linear biomechanical models. *Med. Phys.* 2006. 33(2):421–433.
- [32] Cho B C J, van Herk M, Mijnheer B J und Bartelink H. The effect of set-up uncertainties, contour changes, and tissue inhomogeneities on target dose-volume histograms. *Med. Phys.* 2002. 29(10):2305–2318.
- [33] Chung P W M, Haycocks T, Brown R et al. On-line aSi portal imaging of implanted fiducial markers for the reduction of interfraction error during conformal radiotherapy of prostate carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. 60(1):329–334.
- [34] Ciernik I F, Baumert B G, Egli P, Glanzmann C und Lütolf U M. On-line correction of beam portals in the treatment of prostate cancer using an endorectal balloon device. *Radiother. Oncol.* 2002. 65(1):39–46.
- [35] Craig T, Battista J, Moiseenko V und Van Dyk J. Considerations for the implementation of target volume protocols in radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. 49(1):241–250.
- [36] Craig T, Battista J, Moiseenko V und Van Dyk J. The impact of geometric uncertainty on hypofractionated external beam radiation therapy of prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. 57(3):833–842.

- [37] Craig T, Battista J und Van Dyk J. Limitations of a convolution method for modeling geometric uncertainties in radiation therapy I. The effect of shift invariance. *Med. Phys.* 2003. 30(8):2001–2011.
- [38] Craig T, Battista J und Van Dyk J. Limitations of a convolution method for modeling geometric uncertainties in radiation therapy II. The effect of a finite number of fractions. *Med. Phys.* 2003. 30(8):2012–2020.
- [39] Dawson L A, Brock K K, Kazanjian S et al. The reproducibility of organ position using Active Breathing Control (ABC) during liver radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. 51(5):1410–1421.
- [40] De Boer H C J und Heijmen B J M. A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. 50(5):1350–1365.
- [41] De Boer H C J und Heijmen B J M. A new approach to off-line setup corrections: combining safety with minimum workload. *Med. Phys.* 2002. 29(9):1998–2012.
- [42] De Boer H C J, van Os M J H, Jansen P P und Heijmen B J M. Application of the No Action Level (NAL) protocol to correct for prostate motion based on electronic portal imaging of implanted markers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. 61(4):969–983.
- [43] De Meerleer G O, Vakaet L A M L, de Gerssem W R T, de Wagter C, de Naeyer B und de Neve W. Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: a planning comparison. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. 47(3):639–648.
- [44] De Neve W, van de Heuvel F, de Beukeleer M et al. Routine clinical on-line portal imaging followed by immediate field adjustment using a tele-controlled patient couch. *Radiother. Oncol.* 1992. 24:45–54.
- [45] Dehnad H, Nederveen A J, van de Heide U A, van Moorselaar R J A, Hofman P und Lagendijk J J W. Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *Radiother. Oncol.* 2003. 67(3):295–302.
- [46] Denham J W, Dally M J, Hunter K, Wheat J, Fahey P P und Hamilton C S. Objective decision-making following a portal film: the results of a pilot study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993. 26(5):869–867.
- [47] Deurloo K E I, Steenbakkens R J H M, Zijp L J et al. Quantification of shape variation of prostate and seminal vesicles during external beam radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. 61(1):228–238.
- [48] Efron B und Tibshirani R. *An Introduction to the Bootstrap.* Chapman & Hall/CRC, 1998.

- [49] Engelsman M, Damen E D F, de Jaeger K, van Ingen K M und Mijnheer B J. The effect of breathing and set-up errors on the cumulative dose to a lung tumor. *Radiother. Oncol.* 2001. 60:95–105.
- [50] Fiorino C, Gianolini S und Nahum A E. A cylindrical model of the rectum: comparing dose-volume, dose-surface and dose-wall histograms in the radiotherapy of prostate cancer. *Phys. Med. Biol.* 2003. 48:2603–2616.
- [51] Fontenla E, Pelizzari C A und Chen G T Y. Implications of 3-dimensional target shape and motion in aperture design. *Med. Phys.* 1996. 23(8):1431–1441.
- [52] Fontenla E, Pelizzari C A, Roeske J C und Chen G T Y. Numerical analysis of a model of organ motion using serial imaging measurements from prostate radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 2001. 46:2337–2358.
- [53] Fontenla E, Pelizzari C A, Roeske J C und Chen G T Y. Using serial imaging data to model variabilities in organ position and shape during radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 2001. 46:2317–2336.
- [54] Geinitz H, Zimmermann F B, Kuzmany A und Kneschaurek P. Daily CT planning during boost irradiation of prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie* 2000. 176(9):429–432.
- [55] Gerstner N, Wachter S, Dorner D, Goldner G, Colotto A und Pötter R. Die Bedeutung eines Rektumballons als interne Immobilisation bei der konformalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Strahlentherapie und Onkologie* 1999. 175:232–238.
- [56] Ghilezan M, Yan D, Liang J, Jaffray D, Wong J und Martinez A. Online image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: how much improvement can we expect ? A theoretical assessment of clinical benefits and potential dose escalation by improving precision and accuracy of radiation delivery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. 60(5):1602–1610.
- [57] Happersett L, Mageras G S, Zelefsky M J et al. A study of the effects of internal organ motion on dose escalation in conformal prostate treatments. *Radiother. Oncol.* 2003. 66(3):263–270.
- [58] Herman M G, Balter J M, Jaffray D A et al. Clinical use of electronic portal imaging: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 58. *Med. Phys.* 2001. 28(5):712–737.
- [59] Hoogeman M S, van Herk M, de Bois J und Lebesque J V. Strategies to reduce the systematic error due to tumor and rectum motion in radiotherapy of prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 2005. 74(2):177–185.

- [60] Hoogeman M S, van Herk M, de Bois J, Muller-Timmermans P, Koper P C M und Lebesque J V. Quantification of local rectal wall displacements by virtual rectum unfolding. *Radiother. Oncol.* 2004. 70(1):21–30.
- [61] Hoogeman M S, van Herk M, Yan D, Boersma L, Koper P C M und Lebesque J V. A model to simulate day-to-day variations in rectum shape. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. 54(2):615–625.
- [62] Huang E, Dong L, Chandra A et al. Intrafraction prostate motion during IMRT for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. 53(2):261–268.
- [63] Hunt M A, Kutcher G J, Burman C et al. The effect of setup uncertainties on the treatment of nasopharynx cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993. 27(2):437–447.
- [64] Hurkmans C W, Remeijer P, Lebesque J V und Mijnheer B J. Set-up verification using portal imaging: review of current clinical practice. *Radiother. Oncol.* 2001. 58:105–120.
- [65] Jackson A, Skwarchuk M W, Zelefsky M J et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer (II): volume effects and dose-volume histograms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. 49(3):685–698.
- [66] Kaate R S J P, Olofsen M J J, Verstraate M B J, Quint S und Heijmen B J M. Detection of organ movement in cervix cancer patients using a fluoroscopic electronic portal imaging device and radioopaque markers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. 54(2):576–583.
- [67] Keller J, Ritter M A und Mackie T R. Optimal stochastic correction strategies for rigid-body target motion. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. 55(1):261–270.
- [68] Killoran J H, Kooy H M, Gladstone D J, Welte F J und Beard C J. A numerical simulation of organ motion and daily setup uncertainties: implications for radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. 37(1):213–221.
- [69] Kitamura K, Shirato H, Seppenwoolde Y et al. Three-dimensional intrafractional movement of prostate measured during real-time tumor-tracking radiotherapy in supine and prone treatment positions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. 53(5):1117–1123.
- [70] Kvinnsland Y, Muren L P und Dahl O. A Monte Carlo study of the impact of the choice of rectum volume definition on estimates of equivalent uniform doses and the volume parameter. *Phys. Med. Biol.* 2004. 49:3341–3352.
- [71] Langen K M und Jones D T L. Organ motion and its management. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. 50(1):265–278.

- [72] Langen K M, Pouliot J, Anezinos C et al. Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. 57(3):635–644.
- [73] Lebesque J V, Bruce A M, Kroes A P G, Touw A, Shouman R und van Herk M. Variation in volumes, dose-volume histograms and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. 33(5):1109–1119.
- [74] Leong J. Implementation of random positioning error in computerised radiation treatment planning systems as a result of fractionation. *Phys. Med. Biol.* 1987. 32(3):327–334.
- [75] Létourneau D, Wong J W, Oldham M et al. Cone-beam-CT guided radiation therapy: technical implementation. *Radiother. Oncol.* 2005. 75(3):279–286.
- [76] Levegrün S, Jackson A, Zelefsky M J et al. Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 2001. 63(1):11–26.
- [77] Li J G und Xing L. Inverse planning incorporating organ motion. *Med. Phys.* 2000. 27(7):1573–1578.
- [78] Li S, Boyer A, Lu Y und Chen G T Y. Analysis of the dose-surface histogram and dose-wall histogram for the rectum and the bladder. *Med. Phys.* 1997. 24(7):1107–1116.
- [79] Litzenberg D, Dawson L A, Sandler H et al. Daily prostate targeting using implanted radiopaque markers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. 52(3):699–703.
- [80] Lockman D M, Yan D und Wong J. Estimating the dose variation in a volume of interest with explicit consideration of patient geometric variation. *Med. Phys.* 2000. 27(8):2100–2108.
- [81] Löf J, Lind B K und Brahme A. An adaptive control algorithm for optimization of intensity modulated radiotherapy considering uncertainties in beam profiles, patient set-up and internal organ motion. *Phys. Med. Biol.* 1998. 43:1605–1628.
- [82] Lujan A E, Ten Haken R K, Larsen E W und Balter J M. Quantization of setup uncertainties in 3-D dose calculations. *Med. Phys.* 1999. 26(11):2397–2402.
- [83] Mageras G S, Fuks Z, Leibel S et al. Computerized design of target margins for treatment uncertainties in conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. 43(2):437–445.
- [84] Mageras G S, Kutcher G J, Leibel S A et al. A method of incorporating organ motion uncertainties into three-dimensional conformal treatment plans. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. 35(2):333–342.

- [85] Mah D, Freedman G, Milestone B et al. Measurement of intrafractional prostate motion using magnetic resonance imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. 54(2):568–575.
- [86] Martinez A A, Yan D, Lockman D et al. Improvement in dose escalation using the process of adaptive radiotherapy combined with three-dimensional conformal or intensity-modulated beams for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. 50(5):1226–1234.
- [87] McCarter S D und Beckham W A. Evaluation of the validity of a convolution method for incorporating tumour movement and set-up variations into the radiotherapy treatment planning system. *Phys. Med. Biol.* 2000. 45:923–931.
- [88] McKenzie A, van Herk M und Mijnheer B. The width of margins in radiotherapy treatment plans. *Phys. Med. Biol.* 2000. 45:3331–3342.
- [89] McKenzie A, van Herk M und Mijnheer B. Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2002. 62:299–307.
- [90] McShan D, Lynn K, Vineberg K und Fraass B. Radiotherapy plan optimization accounting for setup and motion uncertainty using a multiple instance geometry approximation. *Med. Phys.* 2002. 29:1257.
- [91] Meijer G J, van de Brink M, Hoogeman M S, Meinders J und Lebesque J V. Dose-wall histograms and normalized dose-surface histograms for the rectum: a new method to analyze the dose distribution over the rectum in conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. 45(4):1073–1080.
- [92] Melian E, Mageras G S, Fuks Z et al. Variation in prostate position quantitation and implications for three-dimensional conformal treatment planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. 38:73–81.
- [93] Mohan D S, Kupelian P A und Willoughby T R. Short-course intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer with daily transabdominal ultrasound localization of the prostate gland. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. 43:719–725.
- [94] Muren L P, Ekerold R, Kvinnsland Y, Karlsdottir A und Dahl O. On the use of margins for geometrical uncertainties around the rectum in radiotherapy planning. *Radiother. Oncol.* 2004. 70(1):11–19.
- [95] Muren L P, Redpath A T und McLaren D B. Treatment margins and treatment fractionation in conformal radiotherapy of muscle-invading urinary bladder cancer. *Radiother. Oncol.* 2004. 71(1):65–72.
- [96] Muren L P, Smaaland R und Dahl O. Organ motion, set-up variation and treatment margins in radical radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiother. Oncol.* 2003. 69(3):291–304.

- [97] Nederveen A J, Van der Heide U A, Dehnad H, Van Moorselaar R J A, Hofman P und Lagendijk J J W. Measurements and clinical consequences of prostate motion during a radiotherapy fraction. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. 53:206–214.
- [98] Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med. Phys.* 1997. 24:103–110.
- [99] Oldham M, Létourneau D, Watt L et al. Cone-beam-CT guided radiation therapy: a model for on-line application. *Radiother. Oncol.* 2005. 75(3):271–278.
- [100] Orton N P und Tomé W A. The impact of daily shifts on prostate IMRT dose distributions. *Med. Phys.* 2004. 31(10):2845–2848.
- [101] Patel R R, Orton N, Tomé W A, Chappel R und Ritter M A. Rectal dose sparing with a balloon catheter and ultrasound localization in conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 2003. 67(3):285–294.
- [102] Pavel-Mititean L M, Rowbottom C G, Hector C, Partridge M, Bortfeld T und Schlegel W. A geometric model for evaluating the effects of inter-fraction rectal motion during prostate radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 2004. 49:2613–2629.
- [103] Pickett B und Roach III M. The impact of isocenter placement errors associated with dose distributions used in irradiating prostate cancer. *Med. Dosim.* 1996. 21(2):61–72.
- [104] Plasswilm L, Alber M, Paulsen F et al. First clinical experience with image guided intensity modulated radiation treatment of prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 2002. 64(Supplement 1):S271.
- [105] Pos F J, Hulshof M, Lebesque J et al. Adaptive radiotherapy for invasive bladder cancer: a feasibility study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. 64(3):862–868.
- [106] Ragazzi G, Mangili P, Fiorino C et al. Variations of tumor control and rectum complication probabilities due to random set-up errors during conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 1997. 44:259–263.
- [107] Redpath A T und Muren L P. An optimisation algorithm for determination of treatment margins around moving and deformable targets. *Radiother. Oncol.* 2005. 77(2):194–201.
- [108] Remeijer P, Rasch C, Lebesque J V und van Herk M. Margins for translational and rotational uncertainties: a probability-based approach. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. 53(2):464–474.
- [109] Roeske J C, Forman J D, Mesina C F et al. Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder and rectum during a course of external beam radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. 33(5):1321–1329.

- [110] Rosu M, Dawson L, Balter J M, McShan D L, Lawrence T S und Ten Haken R K. Alterations in normal liver doses due to organ motion. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. 57(5):1472–1479.
- [111] Rudat V, Flentje M, Oetzel D, Menke M, Schlegel W und Wannemacher M. Influence of the positioning error on 3D conformal dose distributions during fractionated radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1994. 33(1):56–63.
- [112] Rudat V, Schraube P, Oetzel D, Zierhut D, Flentje M und Wannemacher M. Combined error of patient positioning variability and prostate motion uncertainty in 3D conformal radiotherapy of localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. 35(5):1027–1034.
- [113] Schallenkamp J M, Herman M G, Kruse J J und Pisansky T M. Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. 63(3):800–811.
- [114] Schaly B, Kempe J A, Bauman G S, Battista J J und Van Dyk J. Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy. *Phys. Med. Biol.* 2004. 49:791–805.
- [115] See A, Kron T, Johansen J et al. Decision-making models in the analysis of portal films: a clinical pilot study. *Australasian Radiology* 2000. 44:72–83.
- [116] Skwarchuk M W, Jackson A, Zelefsky M J et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. 47(1):103–113.
- [117] Söhn M, Birkner M, Alber M und Nüsslin F. Modelling patient geometric variation based on dominant Eigenmodes of organ deformation. *Radiother. Oncol.* 2004. 73(suppl 1):S49.
- [118] Song W, Battista J und van Dyk J. Limitations of a convolution method for modeling geometric uncertainties in radiation therapy: the radiobiological dose-per-fraction effect. *Med. Phys.* 2004. 31(11):3034–3045.
- [119] Song W und Dunscombe P. EUD-based margin selection in the presence of set-up uncertainties. *Med. Phys.* 2004. 31(4):849–859.
- [120] Spirou S V und Chui C S. Generation of arbitrary intensity profiles by dynamic jaws or multileaf collimators. *Med. Phys.* 1994. 21:1031–1041.
- [121] Stapleton S, Zavgorodni S, Popescu I A und Beckham W A. Implementation of random set-up errors in Monte Carlo calculated dynamic IMRT treatment plans. *Phys. Med. Biol.* 2005. 50:429–439.

- [122] Steenbakkens R J, Deurloo K E I, Nowak P J C, Lebesque J V, van Herk M und Rasch C R N. Reduction of dose delivered to the rectum and bulb of the penis using MRI delineation for radiotherapy of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. 57(5):1269–1279.
- [123] Stein J, Bortfeld T, Dörschel B und Schlegel W. Dynamic X-ray compensation for conformal radiotherapy by means of multi-leaf collimation. *Radiother. Oncol.* 1994. 32:163–173.
- [124] Stroom J C, de Boer H C J, Huizenga H und Visser A G. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. 43(4):905–919.
- [125] Stroom J C, Lebesque J, van Herk M und Heijmen B. Predicting dose uncertainty in moving organs at risk. *Proceedings of the XIV. ICCR 2004.*
- [126] Stroom J C und Storchi P R M. Automatic calculation of three-dimensional margins around treatment volumes in radiotherapy planning. *Phys. Med. Biol.* 1997. 42:745–755.
- [127] Symon Z, Griffith K A, McLaughlin P W, Sullivan M und Sandler H M. Dose escalation for localized prostate cancer: substantial benefit observed with 3D conformal therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. 57(2):384–390.
- [128] Teh B S, Mai W Y, Uhl B et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. 49:705–712.
- [129] Thieke C, Bortfeld T, Niemierko A und Nill S. From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning. *Med. Phys.* 2003. 30(9):2332–2339.
- [130] Tinger A, Michalski J M, Bosch W R, Purdy J A und Perez C A. A critical evaluation of the planning target volume for 3-D conformal radiotherapy of prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. 42:213–221.
- [131] Unkelbach J und Oelfke U. Inclusion of organ movements in IMRT treatment planning via inverse planning based on probability distributions. *Phys. Med. Biol.* 2004. 49:4005–4029.
- [132] Unkelbach J und Oelfke U. Incorporating organ movements in IMRT treatment planning for prostate cancer: minimizing uncertainties in the inverse planning process. *Med. Phys.* 2005. 32(8):2471–2483.
- [133] Unkelbach J und Oelfke U. Incorporating organ movements in inverse planning: assessing dose uncertainties by bayesian interference. *Phys. Med. Biol.* 2005. 50:121–139.

- [134] Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Sem. Rad. Oncol.* 2004. 14(1):52–64.
- [135] Van Herk M, Bruce A, Kroes A, Shouman T, Touw A und Lebesque J. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. 33(5):1311–1320.
- [136] Van Herk M, Remeijer P und Lebesque J V. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. 52(5):1407–1422.
- [137] Van Herk M, Remeijer P, Rasch C und Lebesque J V. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. 47(4):1121–1135.
- [138] Van Herk M, Witte M, van der Geer J, Schneider C und Lebesque J. Biologic and physical fractionation effects of random geometric errors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. 57(5):1460–1471.
- [139] Van Lin E N J, van der Vight L P, Witjes J A, Huisman H J, Leer J W und Visser A G. The effect of an endorectal balloon and off-line correction on the interfraction systematic and random prostate position variations: a comparative study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. 61(1):278–288.
- [140] Vargas C, Yan D, Kestin L L et al. Phase II dose escalation study of image-guided adaptive radiotherapy for prostate cancer: use of dose-volume constraints to achieve rectal isototoxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. 63(1):141–149.
- [141] Verellen D, Soete G, Linthout N et al. Quality assurance of a system for improved target localization and patient set-up that combines real-time infrared tracking and stereoscopic X-ray imaging. *Radiother. Oncol.* 2003. 67:129–141.
- [142] Walter C. Persönliche Mitteilung. Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Mannheim 2006.
- [143] Webb S. The physics of conformal radiotherapy: advances in technology. IOP Publishing, 1997.
- [144] Witte M G, van der Geer J, Schneider C, Lebesque J V und van Herk M. The effects of target size and tissue density on the minimum margin required for random errors. *Med. Phys.* 2004. 31(11):3068–3079.
- [145] Wu J, Haycocks T, Alasti H et al. Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using on-line isocentre set-up verification and implanted prostate markers. *Radiother. Oncol.* 2001. 61:127–133.

- [146] Yan D, Jaffray D A und Wong J. A model to accumulate fractionated dose in a deforming organ. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. 44(3):665–675.
- [147] Yan D, Lockman D, Brabbins D, Tyburski L und Martinez A. An off-line strategy for constructing a patient specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. 48(1):289–302.
- [148] Yan D, Wong J, Vicini F et al. Adaptive modification of treatment planning to minimize the deleterious effects of treatment setup errors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. 38(1):197–206.
- [149] Yan D, Wong J W, Gustafson G und Martinez A. A new model for "accept or reject" strategies in off-line and on-line megavoltage treatment evaluation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. 31(4):943–952.
- [150] Yan D, Ziaja E, Jaffray D et al. The use of adaptive radiation therapy to reduce setup error: a prospective clinical study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. 41(3):715–720.
- [151] Yang J, Mageras G S, Spirou S V et al. A new method of incorporating systematic uncertainties in intensity-modulated radiotherapy optimization. *Med. Phys.* 2005. 32(8):2567–2579.
- [152] Zavgorodni S F. Treatment planning algorithm corrections accounting for random setup uncertainties in fractionated stereotactic radiotherapy. *Med. Phys.* 2000. 27(4):685–690.
- [153] Zelefsky M J, Crean D, Mageras G S et al. Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1999. 50:225–234.
- [154] Zelefsky M J, Fuks Z, Happersett L et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 2000. 55:241–249.
- [155] Zhang T, Jeraj R, Keller H et al. Treatment plan optimization incorporating respiratory motion. *Med. Phys.* 2004. 31(6):1576–1586.

Literaturverzeichnis

Teil VI.
Anhang

**A. Anhang A: Evaluation of an Endorectal
Balloon Catheter for Prostate
Radiotherapy by Repeated CT Scans
(accepted for publication by Radiotherapy
& Oncology)**

Evaluation of an Endorectal Balloon Catheter for Prostate Radiotherapy by Repeated CT Scans

Cornelia Walter¹ Markus Alber¹ Christoph Baum¹ Mattias Birkner¹
Stefan Glocker² Frank Paulsen² Ludwig Plasswilm² Wilfried Budach²
Fridtjof Nüsslin¹

¹Abteilung für Medizinische Physik, Universitätsklinik für Radioonkologie,
Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Germany

²Abteilung Radioonkologie, Universitätsklinik für Radioonkologie,
Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Germany

number of pages: 26

number of tables: 2

number of figures: 6

keywords: prostate, endorectal balloon catheter, treatment planning

Abstract

Purpose: To answer the questions: Can an endorectal balloon catheter be used as a reference for the position of the prostate? Is it preferable to reduce the PTV by suppression of organ motion with the balloon, or with a better knowledge of organ motion by multiple CT scans? Are the advantages of the balloon relevant in IMRT?

Material and Methods: Two series of CT images were taken for eight patients: one with and one without a 40 ml balloon. During therapy, daily measurements of setup error were made. Several strategies to generate a PTV by varying the number of planning CTs and the margin around the CTV were compared based on the frequency distribution of an organ in the treatment room coord. system. To assess the advantages of the balloon, IMRT plans with and without balloon were calculated. Monte Carlo dose computations with balloon (air-filled and water-filled balloon) were performed to assess the dose re-buildup effect at the air tissue interface.

Results: The best trade-off between PTV coverage and rectum sparing can be achieved with three planning CTs and a margin of 7 mm. The balloon leads to a higher fraction of rectum inside the PTV by reducing the distance between prostate and anterior rectal wall.

Appropriate planning constraints in IMRT lead to the same rectum sparing as a balloon. Due to the dose re-buildup effect, the rectal dose is 1.5 Gy lower with balloon than without balloon in the high dose area.

Conclusion: The balloon has no relevant dose sparing or localization effect. A PTV that comprises as much prostate as possible and as little rectum as necessary should be generated based on three planning CTs and with a margin of 7 mm both with and without balloon.

1 Introduction

The accuracy of conformal radiotherapy of the prostate is affected by organ motion relative to the bony anatomy. Another source of error is the setup of the patient in the treatment room. It is necessary to account for these errors during treatment planning by using margins or else, to locate the prostate either directly before or during the treatment by repositioning the patient online, according to the current position of the prostate. To compensate for organ motion and setup errors, a widely spread method is to add a margin of 10 mm to the clinical target volume (CTV) - which is contoured in one CT - to create a planning target volume (PTV). Extending the volume from CTV to PTV leads to overlapping parts of rectum and PTV.

Thus, a paradox situation emerges: the PTV should be wholly irradiated with the prescription dose, but the rectum should be spared as much as possible. For dose escalation of the prostate, the rectum is the limiting organ. Hence, the PTV should be reduced in such a way, that the rectum can be spared and that the prostate still receives the prescribed dose.

There are several strategies to reduce the margin around the CTV for a smaller PTV:

Firstly, the online re-positioning of the patient using implanted markers or ultra sound tracking of the prostate was suggested in [4, 10] and [12, 2], respectively. These methods are affected by intra-fraction organ motion as it is discussed in [9, 7].

Secondly, the prostate is immobilized by means of an endorectal balloon device. An advantage of the balloon catheter may be, that the distance between prostate and posterior rectal wall is increased so that this part of the rectum can be spared [17, 6, 14]. An associated reduction of the volume receiving intermediate dose could be beneficial with respect to the incidence of low grade complications [13]. However, the balloon may not only increase the distance between posterior rectal wall and prostate, but also reduce the distance between anterior rectum wall and prostate. This may cause large parts of the rectum wall being irradiated with a higher dose. The

posterior wall of the rectum might be spared with intensity modulated radiotherapy (IMRT), so that there would be no need for the balloon, especially if the balloon is not well tolerated by a patient when rectal mucosa becomes sensitive in the course of treatment.

As the balloon is filled with air, it might be useful for online-positioning because of its high contrast in a portal image (PI). If the positions of balloon and prostate are well correlated, the balloon could be used as a reference for the prostate position, thereby allowing for on-line repositioning. However, on-line positioning with the help of balloon was proven to be difficult by [3] and [16].

Also because of the fact, that the balloon is filled with air, it can have a sparing effect to the rectal wall due to the dose re-buildup effect at the air-tissue interface. The dose re-buildup effect can best be assessed with a Monte Carlo (MC) dose computation.

The third method to enhance treatment accuracy is the measurement of organ motion relative to the bony structure to create a patient specific PTV. Information about organ motion can be obtained from multiple pre-treatment CT scans which will be taken into account for the planning process. The purpose of this method is a better adaption of the PTV to the individual organ motion and deformation of each patient. With better knowledge about individual organ motion, combined with setup correction strategies based on bony landmarks [8], the shape of the PTV might be tailored to this motion so that the PTV is smaller and includes less rectum. The aim of this study was to find out firstly, whether an endorectal balloon catheter can be used either for on-line positioning or for a reduction of the margin around the CTV due to smaller organ motion; secondly, whether the dosimetric advantages of the balloon are still relevant for IMRT; thirdly, to what extent margins can compensate for several sources of errors simultaneously (both organ motion and setup error) and fourthly which combination of number of planning CTs and size of margin is optimal to form a PTV.

2 Material and Methods

In this study, eight patients with prostate cancer (stage Ib-IIb) were examined. Two series of CT images with 5 mm slices were taken of each patient: one with and one without an endorectal balloon catheter with 40 ml volume. Every series consisted of five pre-treatment CTs and up to five CTs during treatment. A CT with balloon was taken shortly after one without balloon. Every series for each patient was matched to the bony landmarks of the first (primary) CT. In each CT prostate, bladder, balloon and exterior rectal wall were contoured. To consider the volume of the rectum wall, the wall thickness was assumed to be 3 mm (with balloon) and 5 mm (without balloon) [17], so that the rectal wall volumes were comparable.

During treatment, between 19 and 35 measurements of setup errors were made for the patients using an aSi-Portal Imaging device (ELEKTA, iVIEWGT). In order to reduce the systematic error, there was a setup-correction by the estimated mean displacement with respect to the planned position after five days. To determine the setup error, two portal images (PI) - one from 0° gantry angle, the other from 90° gantry angle - were taken. The bony structure in the PIs was matched to the digitally reconstructed radiographs (DRR) from the primary CT and the setup error was reconstructed as the 3D-displacement from the PI to the DRR. The setup error distribution was generated for each patient from the entire set of measurements.

2.1 Geometrical analysis

Since the balloon is visible in PIs, it might be used to for repositioning of the patient. Therefore, the mean position of the balloon relative to the prostate must be known. The centers of gravity for prostate and balloon were calculated relative to the patient's bony anatomy in the coordinate system of the patient. The distance vector between center of gravity of prostate and balloon was calculated in every CT for each patient to answer the question, whether the position of the balloon is a good reference for the position of the prostate. The three spacial components of these vectors are plotted in Figure 2a-c.

2.2 Probability analysis

Commonly, an organ (e.g. prostate or rectum wall) is represented by its contour in the planning CT. This is an approximation, which might not be correct for the whole treatment course, as position and shape of the organs are subject to internal organ motion and setup errors.

To consider the organ motion and deformation relative to the bony structure in the patient coordinate system (PCS), the cumulative local frequency distribution to find prostate $p_p(\vec{x}_{PCS})$ or rectum wall $p_r(\vec{x}_{PCS})$ in a volume element was calculated from all CTs of a patient (an example is given in Figure 1a). The frequency distribution serves as an estimation for a probability distribution of occupancy by an organ. Thus, it is possible to weight different voxels statistically, according to their probability to contain prostate or rectum wall. Since these calculations are made with information from the CTs, the probability distributions are still relative to the bony structure of the patient and to the PCS.

The setup error has to be included to express the probability distribution in the treatment room coordinate system (TCS). The distribution of setup errors $u(\vec{x}_{TCS})$ of the bony structure were measured in the TCS, by comparing the bony structures in the PIs with the DRR, as described above. Since the treatment is relative to the TCS and not to the PCS, the probability that some point in the TCS contains prostate or rectum wall has to be calculated. This is done by the convolution of the probability distribution from organ motion with the setup error distribution:

$$p_p(\vec{x}_{TCS}) = p_p(\vec{x}_{PCS}) \otimes u(\vec{x}_{TCS})$$

$$p_r(\vec{x}_{TCS}) = p_r(\vec{x}_{PCS}) \otimes u(\vec{x}_{TCS})$$

Thus the position of prostate and rectum wall, which is normally obtained from the planning CT, is now replaced by the frequency distribution $p(\vec{x}_{TCS})$ of the organs with respect to the treatment room coordinate system (Figure 1b).

2.3 Comparison of PTV recipes

The information obtained from the CT scans about organ motion in the PCS can be used to construct a PTV, that is adapted to the patient's individual range of prostate motion.

Commonly the CTV is outlined in one planning CT, but in order to integrate organ motion and setup errors into the planning process, different PTVs were constructed based on multiple planning CTs. For a consideration of organ motion the envelope of prostate contours from one to five CTs was constructed and defined as CTV* [18]. Only pre-treatment CTs were used as planning CTs.

From CTV* the PTV was derived as follows: assuming that with a better consideration of organ motion the margin around CTV* can become smaller than 10 mm, this margin was varied between 4 and 10 mm. A rolling ball algorithm (where the radius represented the margin) was used to calculate the PTV from CTV*. The combinations for the number of planning CTs and the corresponding margin analysed in this study are listed in table 1. As there are 5 pretreatment CTs for every patient, there are several possibilities to calculate a CTV* within one PTV recipe (e.g.: CTV* from 2 CTs: $n = 5$, $k = 2$, $\binom{n}{k} = 10$). All permutations for CTV* and the corresponding PTVs were calculated for all patients.

Four different quantities that describe the quality of a PTV were calculated for every PTV with and without balloon:

- the volume of the PTV
- the probability that prostate lies outside the PTV during the treatment course, as given by:

$$P_{\text{out}} = \int_{\text{pat} \setminus \text{PTV}} p_p(\vec{x}_{\text{TCS}}) dV$$

$$P_{\text{total}} = \int_{\text{pat}} p_p(\vec{x}_{\text{TCS}}) dV$$

$$\text{probability that prostate is outside the PTV [\%]} = \frac{P_{\text{out}}}{P_{\text{total}}} \cdot 100$$

- the fraction of the PTV, which is never occupied by prostate
- the probability that rectal wall is inside the PTV;

$$P_{\text{in}} = \int_{\text{PTV}} p_r(\vec{x}_{\text{TCS}}) dV$$

$$P_{\text{total}} = \int_{\text{pat}} p_r(\vec{x}_{\text{TCS}}) dV$$

$$\text{probability of rectal wall inside the PTV [\%]} = \frac{P_{\text{in}}}{P_{\text{total}}} \cdot 100$$

2.4 Dosimetrical analysis

In [17, 6] is proposed to use an endorectal balloon for immobilization of the prostate with the side effect, that there might be a dose sparing of the posterior rectal wall by spatial separation due to the balloon. The dosimetrical analysis, whether this assumption holds for our patients, was done with the in-house planning system HYPERION. In order to demonstrate that by IMRT, the posterior rectal wall can be spared equally well with and without a balloon, two IMRT plans for the patient with the smallest rectum volume were calculated: one with balloon and the other without balloon, but with an additional dose constraint to the rectal volume which did not

overlap the PTV. The envelope of prostate contours was constructed from five CTs. A margin of 7 mm was added to generate the PTV. During the planning process, the rectum was represented by the hull of the rectum contours in the same five pre-treatment CTs. The whole rectum - and not the rectal wall - was scored as organ at risk, otherwise the planning system would rise the dose in the middle of the rectal wall.

For the plan with balloon, only the rectum volume without air (approximation for the rectum wall, calculated with a threshold in the planning CT data) was used. This ensures better agreement of rectum volume so that a comparison between the plan with and without balloon is possible. The plans were done with the aim that the PTV receives a dose of 78 Gy and the equivalent uniform dose (EUD) for rectum hull is the same in both cases. For the plan without balloon we used an additional dose-volume constraint at 40 Gy to constrain the volume that receives more than 40 Gy to the volume of the plan with balloon (38%). For both plans, the dose volume histograms (DVHs) for the rectum walls in all 10 CTs (pretreatment CTs and CTs during treatment) were calculated.

Since the air in the balloon may have a sparing effect due to the dose re-buildup effect at the air-tissue interface, the IMRT dose distribution with balloon was recalculated with Monte Carlo (MC) dose computation [5] in two ways: firstly, with an air-filled balloon (when the endorectal balloon device is inserted), secondly with a water-filled balloon representing tissue or rectum filling. For the MC dose computation the CT cube was re-sampled to a three-dimensional grid with a voxel size of $(2.5\text{mm})^3$, which is small enough to see the dose re-buildup effect. A photonspectrum was simulated, that is produced by 15 MV electrons. The DVHs for the rectum wall were calculated and analysed.

3 Results

3.1 Geometrical analysis

If the balloon is to be used for repositioning, its position relative to the prostate should vary as little as possible.

The observed variation is smallest in lateral direction and largest in cc direction. In lateral direction, the distance between prostate and balloon varies between 3.1 mm and -8.2 mm for all patients, the largest intra-patient standard deviation (SD) is 2.7 mm (patient 3), the mean intra-patient SD is 1.4 mm. In ap direction, the position of the balloon relative to the prostate varies between 50.6 mm and 29.1 mm for all patients, the largest intra-patient SD is 2.5 mm (patient 6 and 8), the mean SD is 1.7 mm. In cc direction the distance between prostate and balloon varies between 30.4 mm caudal and 25.5 mm cranial for all patients, the largest SD for one patient is 9.0 mm (patient 6), the mean SD is 4.8 mm. The big variance for all patients in cc direction is partially caused by the 5 mm distance of CT slices. The main uncertainty is due to the large variance in the insertion depth of the balloon. Figure 2 shows the three spatial components of the distance-vectors between prostate and balloon for all patients and all CTs, Table 2 shows all intra-patient and mean standard deviations.

3.2 Comparison of PTV recipes

The quality of the PTV is analysed by the four quantities listed in 2.3: the volume of the PTV, the fraction of PTV which is never filled with prostate, the probability that prostate is outside the PTV and the probability that rectum wall is inside the PTV.

Figure 3a,b and Figure 4a,b show these quantities for the different PTV design strategies. The values are averaged over all possible permutations to create the PTV and additionally averaged over all patients. The abscissa in each figure shows how the PTV was generated: the size of the margin around the prostate envelope and the number of planning CTs. The error bars show the standard deviation from the mean value (SD).

Volume: The volume is smallest for the PTV, which is constructed from 4 planning CTs and a margin of 4 mm: 111.3 ml (SD = 49.0 ml) without balloon and 112.8 ml (SD = 49.1 ml) with balloon, and largest for the PTV, which is constructed from 1 planning CT and 10 mm margin: 173.5 ml (SD = 64.3 ml) without balloon and 174.5 ml (SD = 59.6 ml) with balloon (Figure 3a). This shows, that the volume of the PTV is more influenced by the size of the margin, than by the number of planning CTs. For the PTVs with a margin of 7 mm around CTV*, the volume of the PTV increases with the number of planning CTs, but the PTV constructed from 5 planning CTs and a margin of 7 mm is still smaller than the PTV constructed from 1 planning CT and a margin of 10 mm. For all recipes the data from CTs with and without balloon differ less than the average deviation.

Fraction of PTV, which is never filled with prostate: The fraction of PTV, which is never filled with prostate, correlates with the size of the PTV. The smaller the PTV, the smaller is the part of PTV without prostate occupancy (Figure 3b). Here the difference between the CT series with and without balloon is again smaller than the average deviation. The fraction of PTV that is never occupied with prostate is between 1.2% and 15.5% without balloon and between 1.5% and 16.6% with balloon depending on the strategy to generate the PTV. The difference between the values with and without balloon differ less than the SD for both values. The big difference between the values belonging to the PTV 5CTs+7mm and the PTV 1CT+10mm is conspicuous. A possible explanation for this is that the PTV 5CTs+7mm is not only smaller than the PTV 1CT+10mm, but also better adapted to organ motion.

Probability that prostate is outside the PTV: Figure 4a shows the fraction of prostate which is outside the PTV. It behaves contrarily to the volume of the PTV: the bigger the volume of PTV, the smaller the fraction of prostate outside the PTV. With one exception: the PTV 1CT+10mm is larger than the PTV 5CTs+7mm, but the fraction of prostate, which is outside the PTV is bigger for the PTV 1CT+10mm both for the CT series with and without balloon. If the margin around the prostate-hull is kept constant, the fraction of prostate outside the PTV shrinks with a growing number of planning CTs. The values range from 4.7% (SD = 1.5%) to 0.8% (SD = 0.5%) without balloon and from 4.1% (SD = 1.7%) to 0.6% (SD = 0.6%) with balloon. The minimum value appears at the PTV generated from 5 planning CTs with a margin of 7 mm both in the CTs with and without balloon. As the SD for all values with and without balloon is relatively large and the mean values with and without balloon differ less than the SD for all PTV recipes, the suppression of organ motion by the balloon is not very high.

Probability that rectal wall is inside the PTV: The fraction of rectum wall, which is inside the PTV, increases with the size of the PTV (Figure 4b). The values for the CT series with balloon are generally approx. 2% higher than the values for the CT series without balloon. An explanation for this is that the endorectal balloon device reduces the distance between prostate and rectum, which automatically results in an increased absolute volume of rectum

wall inside the PTV. The probability that rectal wall is inside the PTV is also larger in the CT series with balloon than in the CT series without balloon. The minimum appears for the PTV 4CTs+4mm with a value of 7.0% (SD = 1.8%) for the CT series without balloon and a value of 9.4% (SD = 2.3%) for the CT series with balloon. The maximum appears for the PTV 1CT+10mm with a value of 12.9% (SD = 3.9%) for the CT series without balloon and a value of 14.8% (SD = 3.9%) for the CT series with balloon.

3.3 Dosimetrical analysis

IMRT plans: The analysis whether the balloon has a dose-sparing effect in the rectum wall in IMRT was done by calculating DVHs for the rectum for a plan with balloon and another plan without balloon. Figure 5 shows the rectum-DVHs for one patient with and without balloon. The DVHs were calculated for the rectum wall in 10 CTs. Due to organ motion, the difference between the DVHs for the plans with and without balloon is less than the difference between the individual DVHs for a single plan. This shows, that adequate planning constraints for an IMRT plan without balloon can achieve as good a dose-sparing of the rectum as with a balloon. The quality of a DVH is affected more by organ motion, than by the sparing of posterior rectal wall with the aid of a balloon.

Dose re-buildup effect: To illustrate, whether the balloon leads to a dose-sparing effect in the rectum due to a dose re-buildup at the air-tissue interface, the IMRT plan was recalculated with Monte Carlo dose computation with an air-filled balloon and a water-filled balloon. The resulting DVHs for PTV and rectum from the MC dose computation are shown in Figure 6a. The PTV coverage is comparable (95% of prostate receive 78 Gy) for both computations. While the dose for the PTV is homogeneous, the rectum is slightly spared with an air-filled balloon, as there is a re-buildup of dose at the air tissue interface. The influence of the air-filled balloon on the rectum DVH compared to the water-filled balloon can be seen in Figure 6b. The DVH for the rectum is shifted to the left by approximately 1.5 Gy for the air-filled balloon compared to the water-filled balloon (Figure 6b).

4 Discussion

The position of the balloon relative to the prostate has a mean intra-patient SD of 1.4 mm in lateral direction, 1.7 mm in ap direction and 4.8 mm in cc direction. Due to the partially large intra-patient variances, the balloon is unsuitable as a reference for the prostate position. Similar conclusions were drawn in [3] and [16]. [16] showed, that this is also true for balloon catheters with a larger volume.

The advantage of a larger distance between prostate and posterior rectal wall [17] has to face the difficulty that the anterior rectal wall is shifted towards the PTV by the balloon. As discussed in section 3.2, the fraction of rectum wall inside the PTV is approx. 2% bigger for the CT series with balloon than for the CT series without balloon for all PTV design strategies.

By comparing an IMRT plan with balloon and a plan without balloon, it could be demonstrated, that the sparing of rectum by adequate planning constraints in IMRT is as good as the sparing by a rectal balloon in consideration of organ motion. As organ motion is not totally suppressed by the balloon, the dispersion of DVHs for the plan with balloon and the plan without balloon are comparable.

The dose re-buildup effect at the air-tissue interface of the balloon could be demonstrated with the Monte Carlo dose computation. This effect causes a dose sparing of the rectum of 1% to 2% in the high dose area of the DVH. The difference in the DVH caused by the dose re-buildup effect is smaller than the effect of organ motion, thus the effect of organ motion outbalances the benefit of the air-filled balloon.

The effect of the balloon on the immobilisation of the prostate is so small, that the probability that prostate is outside the PTV is not decreased significantly by the balloon.

A margin reduction based on the assumption of smaller organ motion with balloon using only one planning CT can hardly be recommended. The results in section 3.2 show, that a reduction of the margin around the CTV* can be achieved better by multiple planning CTs than by a balloon. It could be demonstrated that the choice of the PTV design strategy has a much larger influence on the PTV quality than the application of a balloon. The fraction of rectal wall which is inside the PTV is even significantly larger with balloon than for the CT series without balloon, since the balloon forces parts of the rectum into the target area. Due to these results it is necessary to find a recipe, that calculates a well adapted PTV.

If only one planning CT is used, the margin has to be relatively large for a good prostate coverage, because one planning CT represents only a snapshot of organ motion and deformation. The margin has to compensate systematic errors due to organ motion and to setup errors. An illustration of this fact is given by comparing the PTV recipes 1CT+10mm and 1CT+7mm: the fraction of prostate outside the PTV is higher with the second recipe. With more planning CTs the systematic error due to organ motion can be reduced as is illustrated by the PTV recipes with a margin of 7 mm and a number of planning CTs between one and five: With an increasing number of planning CTs the fraction of prostate outside the PTV decreases. This stems from an adaption of the CTV* to organ motion by multiple planning CTs. If the margin is small (e.g. 5 mm) the number of planning CTs needed for a good prostate coverage increases. The fraction of prostate outside the PTV is larger for the PTV concept 3CTs+5mm than for the concept 4CTs+5mm and this is larger than for the concept 5CTs+5mm. Here again the fraction of prostate outside the PTV decreases with an increasing number of planning CTs, but on a higher level than with a margin of 7 mm.

It is generally true that the smaller the margin, the more planning CTs are needed. If the number of planning CT is kept constant (e.g. 3 planning CTs) and the margin is reduced from 7 mm over 6 mm to 5 mm, the probability that prostate is outside the PTV increases. This shows that the residual error due to estimation and setup errors is relatively high and should be compensated with a margin larger than 5 mm, as it is very time-consuming to do more than 5 planning CTs.

The PTV which is adapted best to the motion of the prostate, is calculated from 5 planning CTs and a margin of 7mm. In this case the fraction of prostate which is outside the PTV is smallest. However, the fraction of rectum inside the PTV is relatively high. For a well adapted PTV, a compromise between the fraction of the rectum inside the PTV and the fraction of prostate outside the PTV has to be found. A good compromise is the PTV recipe with three planning CTs and a margin of 7 mm. The fraction of prostate outside this PTV is 1.0% (SD = 0.8%) with balloon and 1.2% (SD = 0.6%) without balloon. The fraction of rectal wall inside the PTV is 13.3% (SD = 2.8%) with and 11.1% (SD = 2.5%) without balloon. Therefore, a benefit of the balloon is not discernible.

5 Acknowledgements

This project was financially supported by Deutsche Krebshilfe e.V. Grant No. 70-2934-Nü 3.

References

- [1] Alasti, H, Petric, M P, Catton, C N and Warde, P R. Portal imaging for evaluation of daily on-line setup errors and off-line organ motion during conformal irradiation of carcinoma of the prostate. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:869-884
- [2] Chandra, A, Dong, L, Huang, E, et al. Experience of ultrasound-based daily prostate localization. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:436-447
- [3] Ciernik, I F, Baumert, B G, Egli, P, Glanzmann, C and Lütolf, U M. On-line correction of beam portals in the treatment of prostate cancer using an endorectal balloon device. *Radiother Oncol* 2002;65:39-45
- [4] Dehnad, H, Nederveen, A J, van der Heide, U A, van Moorselaar, R J A, Hofman, P and Legendijk, J J W. Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *Radiother Oncol* 2003;67:295-302
- [5] Fippel, M. Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm. *Med. Phys.* 1999;26:1466-1475
- [6] Gerstner, N, Wachter, S, Dorner, D, Goldner, G, Colotto, A and Pötter, R. A rectal balloon catheter as internal immobilization device for conformal radiotherapy of prostate cancer (Die Bedeutung eines Rektumballons als interne Immobilisation bei der konformalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms). *Strahlenther Onkol* 1999;175:232-238
- [7] Huang, E, Dong, L, Chandra, A, et al. Intrafraction motion during IMRT for prostate cancer. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:261-268
- [8] Hurkmans C W, Remeijer, P, Lebesque, B J, Mijnheer, B J. Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. *Radiother Oncol* 2001;58:105-120
- [9] Kitamura, K, Shirato, H, Seppenwoolde, Y, et al. Three-dimensional interfractional movement of prostate measurement during real-time tumor-tracking radiotherapy in supine and prone treatment positions. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1117-1123
- [10] Litzenberg, D, Dawson, L A, Sandler, H, et al. Daily prostate targeting using implanted radiopaque markers. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:699-703
- [11] Nederveen, A J, van der Heide, U A, Dehnad H, van Moorselaar, R J A, Hofman, P and Legendijk, J J W. Measurements and clinical consequences of prostate motion during a radiotherapy fraction. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:206-214
- [12] Patel, R R, Orton, N, Tome, W, Chappell, R and Ritter, M-A. Rectal dose sparing with a balloon catheter and ultrasound localization in conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2003;67:285-294

- [13] Skwarchuk, M W, Jackson, A, Zelefsky, M J, et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:103-113
- [14] Teh, B S, Mai, W-Y, Uhl, B, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:705-712
- [15] van Herk, M, Remeijer, P, Rasch, C and Lebesque, J-V. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1121-1135
- [16] Visser, A G, van Lin, E N J T, Hoffmann, A L, et al. Controlling geometry in prostate irradiation: implanted markers and endorectal balloons. *Radiother Oncol - Genève* 2003;68(supplement 1):S34
- [17] Wachter, S, Gerstner, N, Dorner, D, et al. The influence of a rectal balloon tube as internal immobilization device on variations of volumes and dose-volume histograms during treatment course of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:91-100
- [18] Yan, D, Lockman, D, Brabbins, D, Tyburski, L and Martinez, A. An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:289-302

Table 1: Set of PTV recipes analysed in this study

margin in mm	number of planning CTs	name of PTV
4	4	4CTs+4mm
4	5	5CTs+4mm
5	3	3CTs+5mm
5	4	4CTs+5mm
5	5	5CTs+5mm
6	3	3CTs+6mm
7	1	1CT+7mm
7	2	2CTs+7mm
7	3	3CTs+7mm
7	4	4CTs+7mm
7	5	5CTs+7mm
10	1	1CT+10mm

Table 2: Intra-patient standard deviation (SD) of the distance between prostate and balloon and the mean SD in lateral, ap and cc direction

	SD[mm] lateral direction	SD[mm] ap direction	SD[mm] cc direction
pat 1	1.2	1.1	6.1
pat 2	2.2	1.5	5.0
pat 3	2.7	1.5	2.6
pat 4	1.0	1.8	4.1
pat 5	1.1	1.8	2.2
pat 6	1.3	2.5	9.0
pat 7	0.9	1.3	3.1
pat 8	0.8	2.5	6.2
mean SD	1.4	1.7	4.8

Figure 1: a) Example for the probability distribution of the prostate in the patient coordinate system, b) probability distribution after convolution with setup error in treatment room coordinate system

Figure 2: Distance between the center of gravity of balloon and prostate for each patient in every CT; a) in lateral direction (< 0 : right, > 0 : left), b) in ap direction (< 0 : anterior, > 0 : posterior), c) in cc-direction (< 0 : caudal, > 0 : cranial)

Figure 3: a) Volume of PTV [ml], b) Fraction of PTV, which is never occupied by prostate; this shows that the position variability is not decreased by the balloon

Figure 4: a) Probability, that prostate is outside the PTV, b) Probability, that rectum wall is inside the PTV

Figure 5: DVHs for the rectum wall in 10 CTs; a) IMRT-plan with balloon, b) IMRT-plan without balloon; the planning constraint of 38% of the rectum volume receiving 40 Gy is marked with x in both figures. The sparing of posterior wall can be achieved by one additional constraint in IMRT optimization

Figure 6: a) Effect of dose re-buildup: DVHs for prostate and rectum wall in the MC dose computation of a plan with water-filled and a plan with air-filled balloon b) Magnification of the marked area in the DVHs

Figure 1:

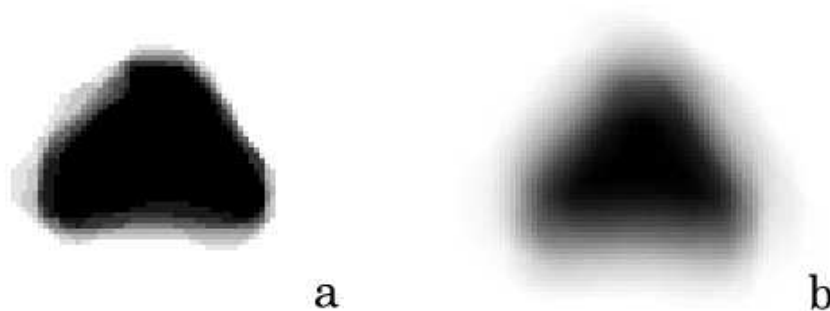


Figure 3:

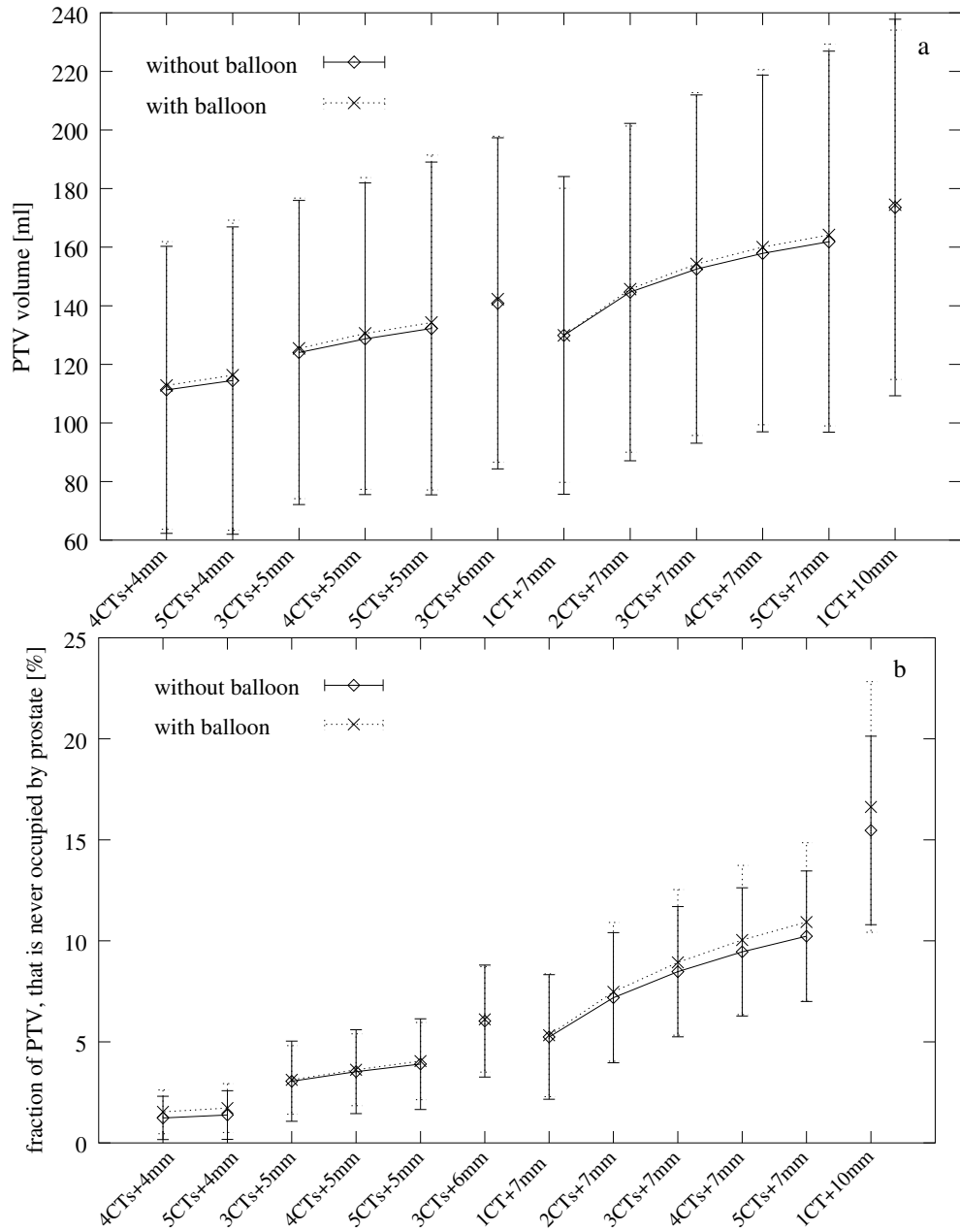


Figure 4:

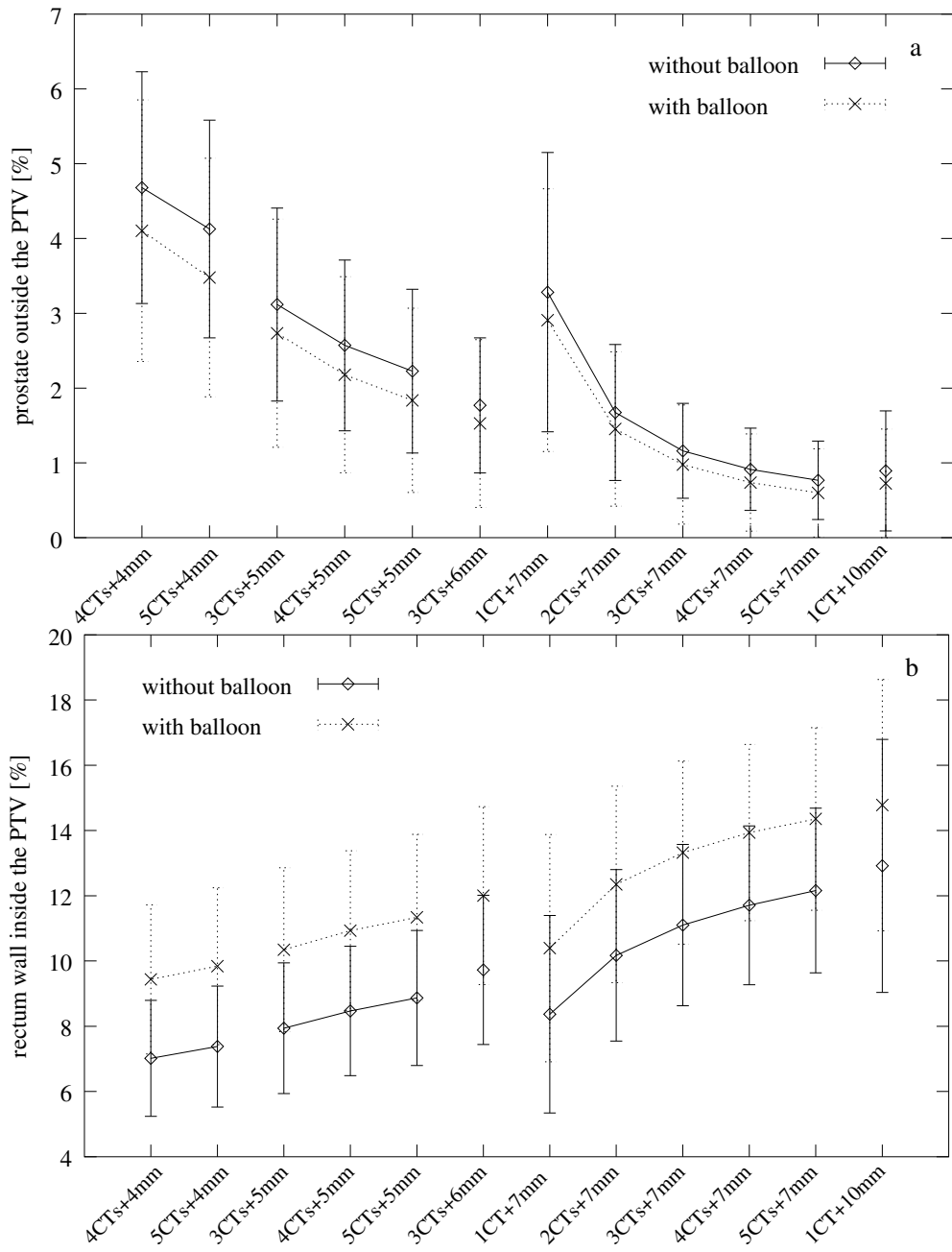


Figure 5:

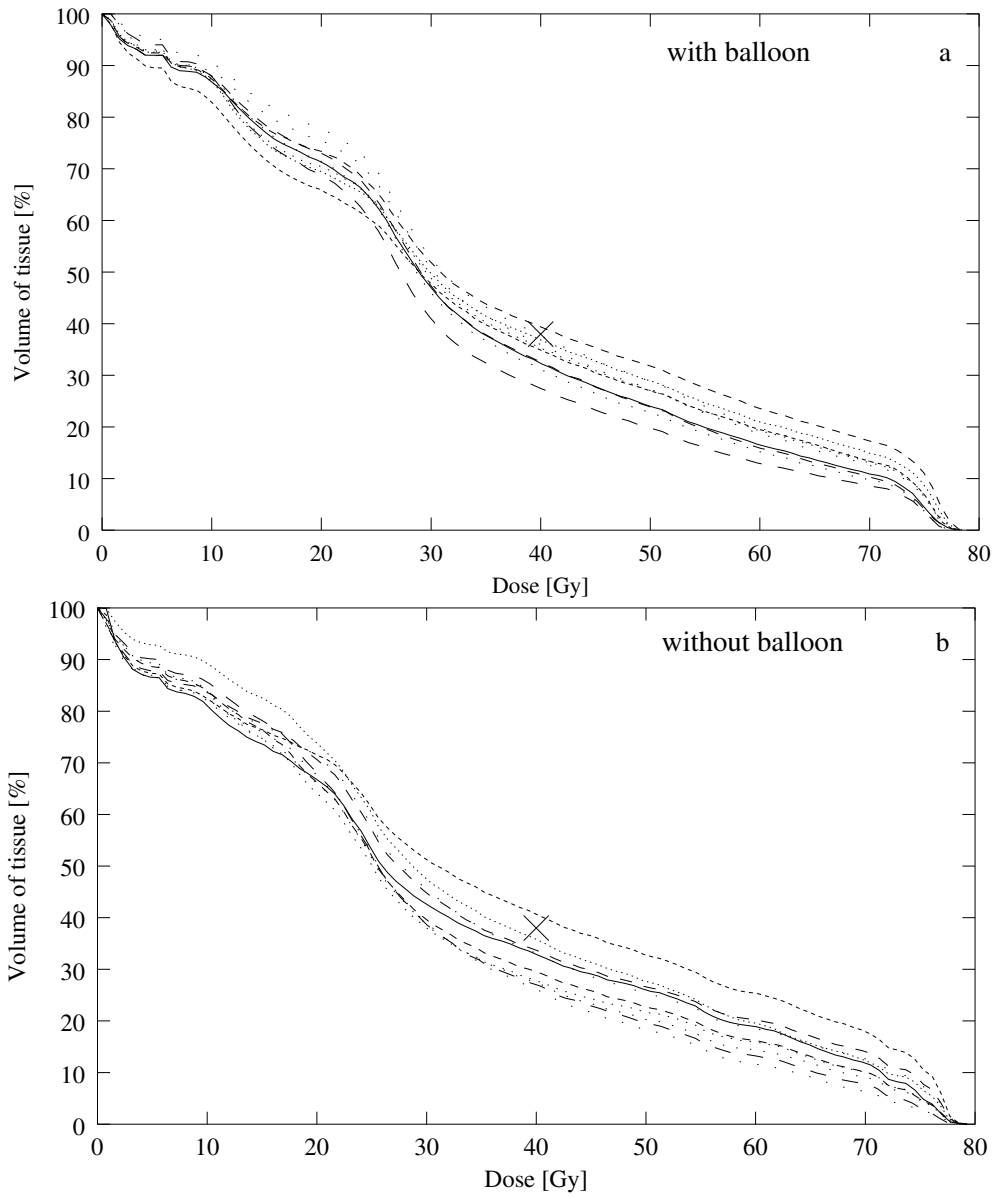
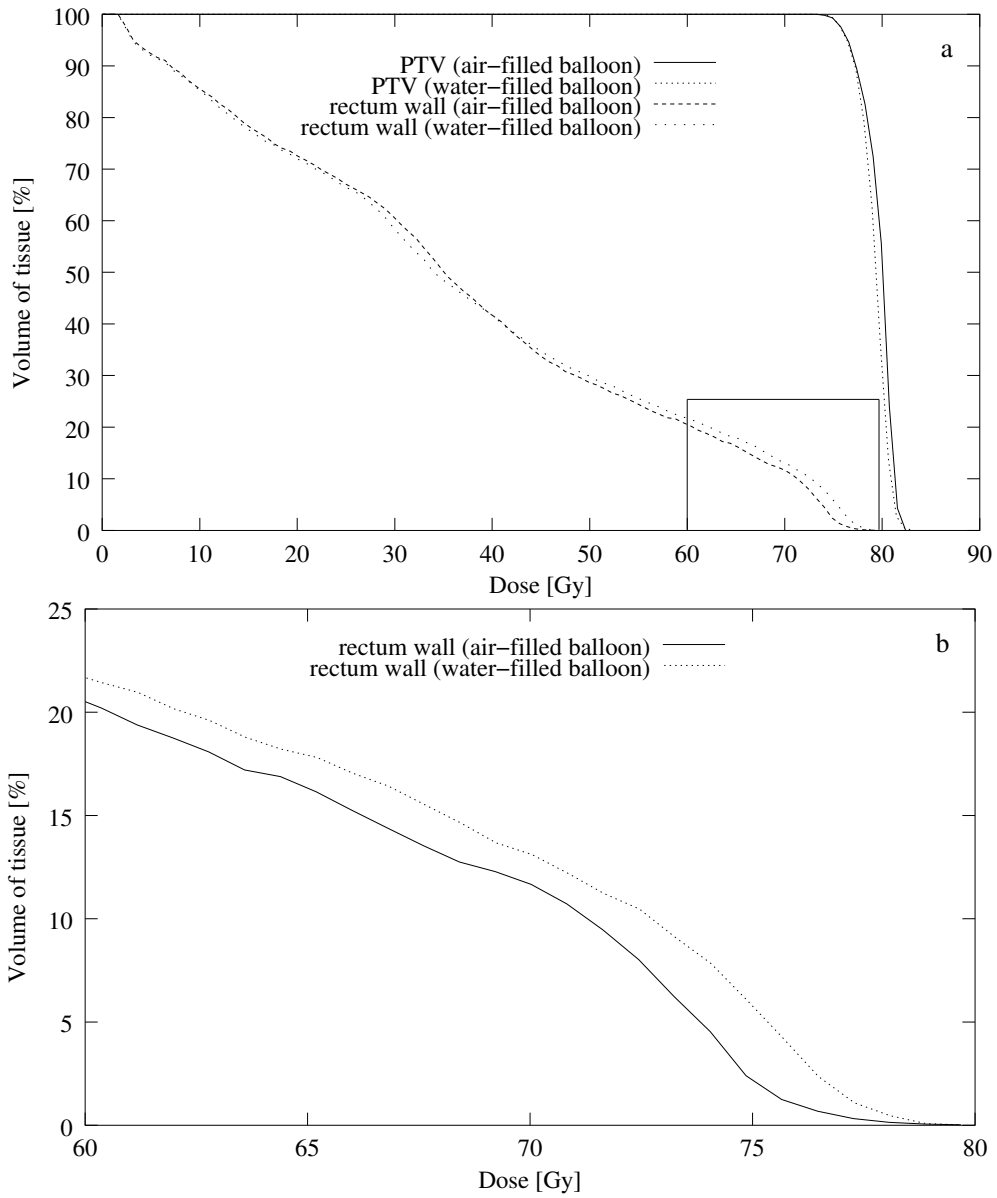


Figure 6:



A. Anhang A: Evaluation of an Endorectal Balloon Catheter for Prostate Radiotherapy

B. Anhang B: Dosimetric consequences of the application of off-line setup error correction protocols and a hull-volume definition strategy for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer

**Radiotherapy & Oncology, Vol. 76(1) 2005:
35-42**

Clinical physics

Dosimetric consequences of the application of off-line setup error correction protocols and a hull-volume definition strategy for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer

Christoph Baum^{a,*}, Mattias Birkner^a, Markus Alber^a, Frank Paulsen^b, Fridtjof Nüsslin^a

^aSektion für Biomedizinische Physik, Universitätsklinik für Radioonkologie, Universität Tübingen, Deutschland, ^bAbt. für Strahlentherapie, Universitätsklinik für Radioonkologie, Universität Tübingen, Deutschland

Abstract

Purpose: To evaluate the consequences of a planning volume definition based on multiple CTs and the application of off-line setup error correction for the treatment of prostate cancer with intensity-modulated radiotherapy (IMRT). Further, to compare various setup correction protocols (SCP) by their influence on the average dose distributions.

Materials and methods: A planning target volume (PTV) consisting of the bounding volume of prostate contours of five CTs (CTV_{hull}) plus an additional margin of 5 mm and a virtual Rectum_{hull} volume (the solid bounding volume of the five corresponding rectum contours) are used for treatment planning. Simulations of treatment courses with the non-parametric bootstrap method allow to estimate the distribution of the expected equivalent uniform dose (EUD). The impact of off-line setup error correction protocols is evaluated based on estimated EUD distributions.

Results: Off-line SCP allow to achieve the intended prostate and rectum EUD and a reliable coverage of the CTV despite the reduced margins. The EUD of the virtual hull volumes is a good estimate for the EUD of prostate and rectal wall.

Conclusion: Treatment planning based on Rectum_{hull} and CTV_{hull} plus setup margin as PTV in combination with SCP results in a robust and safe IMRT planning concept.

© 2005 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 76 (2005) 35.e1-35.e8.

Keywords: IMRT; Organ motion; Setup error correction; Treatment planning; Prostate cancer

For high-precision radiotherapy techniques like intensity modulated radiotherapy (IMRT), the verification of the patient positioning is of great importance. Highly conformal dose distributions with steep gradients and narrow distances between target volume and organ at risk (OAR) result in a low error tolerance which increases the need for verification of the patient position.

One major source of uncertainty is the difference between the actual position of the patient anatomy and the planned position (setup error), often defined by the position of pelvic bone in prostate radiotherapy. Verification of the position can be done by portal imaging. Multiple setup correction protocols (SCP) have been proposed to feed back the information which is extracted from measurements of setup errors to the positioning process in order to improve the patient position. It is important to distinguish between systematic setup error occurring at each fraction with the same magnitude and random setup errors which are different for each fraction. On-line SCP [1,2] require the application of a correction immediately before the treatment for each fraction, which allows the reduction of both

the systematic and random error for all fractions at the price of increased workload for imaging, analysis and correction and increased dose from the imaging beams to healthy tissue. Off-line SCP [3-11] use setup errors of previous fractions to recommend a correction for the future treatment. These corrections aim to reduce the systematic component, but not the random component of the setup error. As the gain in further statistical certainty due to additional measurements decreases rapidly after a few fractions, off-line SCP stop or reduce measurements after a few fractions which reduces workload and extra dose to normal tissue.

The systematic setup error component is an important reason for the planning target volume (PTV) margin [12-15]. Random errors only cause a wider cumulative dose distribution than the planned dose distribution which results in slightly decreased dose values at the edges of the planning target volume [16]. If the PTV was chosen adequately, the CTV dose would not be affected by random error, assuming a homogeneous dose in the PTV on the planning CT scan.

The application of SCP generates a distribution of the resulting systematic error in a population which is narrower than the original and centered around zero. A reduction of the systematic setup error by application of off-line SCP permits the use of significantly smaller margins. The shape of the resulting systematic setup error population distribution depends on the applied SCP. An alternative approach to feed back information of setup error measurements to the treatment is the idea to adapt the PTV margin in an off-line [15] or on-line [17] procedure to derive individually optimal margins.

The second major reason for the size of the PTV margin is organ motion. As for setup error, a systematic (differences between the mean organ position and deformation and the organ in the planning CT) and a random component (deviations from the mean organ position and deformation) can be distinguished. One possible method to incorporate organ motion into the PTV margin is to measure the organ motion for a patient population and to describe it by its population systematic and random standard deviations. Both numerical values and the systematic and random standard deviations Σ_{pop} and σ_{pop} of the setup error distribution can then be used to determine the necessary margin according to the Amsterdam margin recipe [13]. A different method has been proposed by Yan et al. [15]. They showed that a PTV consisting of the bounding volume of prostate contours of five CTs combined with a setup error margin (cl-PTV) maintains the same dosimetric reliability as a conventionally constructed PTV. For this work, a concept similar to the cl-PTV concept will be evaluated in a planning study. A more specific, and hence smaller PTV is constructed by reducing the systematic component of setup error (by application of off-line SCP) and of organ motion (using multiple CT scans for treatment planning). IMRT plans are generated using a virtual Rectum_hull volume as a substitute for the highly mobile rectal wall. This volume concept is evaluated by analysis of rectal wall dose. Monte Carlo simulations of treatment courses and evaluations of the resulting dose distributions were performed to study the risks and potentials of application of SCP in combination with a more specific PTV for individual patients. The robustness of treatment plans as well as the impact of different correction strategies can be assessed on the basis of dosimetric criteria.

Materials and methods

Treatment planning

Patient data

The CT data of five patients with prostate cancer was used for this planning study. There had been no recommendations to empty bladder or rectum before the treatment and the CT scans. For four patients, five pre-treatment and five weekly treatment CT scans were acquired for each patient, for one patient five pre-treatment and only four treatment CT scans were made due to technical reasons. The setup error was determined from two portal images from orthogonal directions for 29 days on average (range:

20-35 days) for these five patients. The displacement of the bony anatomy relative to a DRR reconstructed from the planning CT was measured with the Elekta iView GT software. Setup population data comprised the five patients plus an additional group of 21 patients treated with the same IMRT technique. No off-line correction protocol was applied during the measurement of this data. The standard deviation of the population distribution of systematic setup error was 2.4 mm in each direction and the mean random error within the population was 2.1 mm in cranio-caudal and 3.3 mm in anterior-posterior and lateral direction.

Volume definition and prescription

The clinical target volume (CTV) comprised the prostate without seminal vesicles. In order to compensate for errors caused by organ motion and delineation, the CTV was expanded to a CTV_hull by using the hull of prostate contours from the five pre-treatment CT scans. The CTV_hull volume was defined similar to the ICRU 62 internal target volume (i.e. CTV plus an internal margin). Finally, an extra margin was added to the CTV_hull according to the Amsterdam margin recipe $2.5\Sigma_{\text{pop}} + 0.7\sigma_{\text{pop}}$ [13,18] to get the planning treatment volume. The size of the margin was determined by the setup error as remaining dominant source of error. A setup margin of 7 mm should be sufficient for our patient population data. Since the treatment was combined with off-line setup error correction, the margin was reduced to 5 mm in all directions. Organs at risk were bladder and Rectum_hull (the hull of rectum contours of the first five CT scans). This was done because a filled volume appeared more stable¹ for the purpose of optimization. The Rectum_hull volume definition was made to incorporate the influence of organ motion into treatment planning which is similar to the use of a rectum contour plus an internal margin according to ICRU 62. The analysis was performed later with rectal wall contours to verify that Rectum_hull is a meaningful substitute for the mobile rectal wall. The treatments were planned with the IMRT planning tool HYPERION. The beam configuration consisted of five equidistant coplanar beams (gantry angle 0, 72, 144, 216 and 288°). The optimization and dose calculation was performed on a $(2.5 \text{ mm})^3$ dose grid for 15 MV photons and a fluence grid of $2 \times 10 \text{ mm}^2$. A pencil beam algorithm was used for the dose calculation during fluence optimization and a Monte Carlo algorithm during the optimization of the shape and the weights of the step and shoot segments.

An equivalent uniform dose (EUD) [19] of 80 Gy in 40 fractions was prescribed for the PTV for tumor control. The maximum dose of 80 Gy in the PTV should not be exceeded by more than 1.0 Gy on average. Dose limiting organ was the Rectum_hull where a maximum EUD of 65 Gy with respect to a 'serial' complication mechanism (volume effect parameter $k=12.0$) was allowed and for the bladder a 'serial' constraint of no more than 60 Gy EUD and a volume effect

¹ The reasoning for this is that even if the rectum is filled on some CT scans, there is a non-zero probability that the rectal wall occupies the interior space when the rectum has a different filling (e.g. is empty).

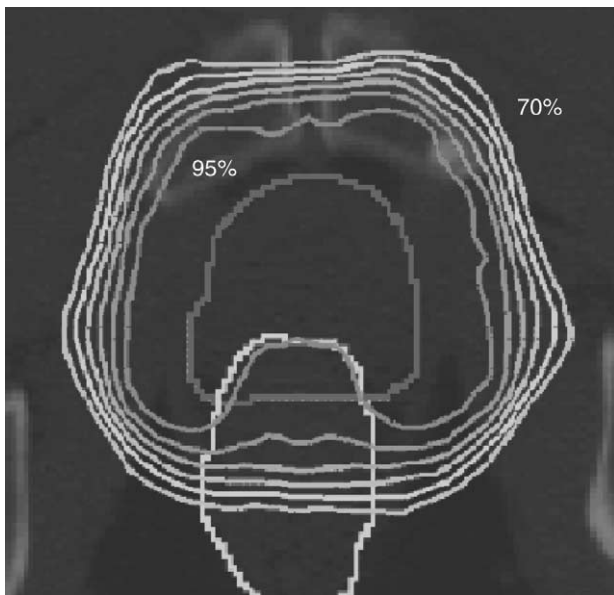


Fig. 1. Transversal slice of a typical dose distribution with CTV_hull and Rectum_hull (70-95% isodose lines are shown in steps of 5%).

parameter of $k=8.0$. Rectum_hull EUD and bladder EUD are calculated from

$$\text{EUD}(D) = \left(\frac{1}{V} \sum_{i \in V} D_i^k \right)^{1/k},$$

where V was the Rectum_hull/bladder volume, D_i the dose in voxel i and k the volume effect parameter. The larger this volume effect parameter, the higher will be the risk of complications from hot spots in a small partial volume of the normal tissue structure. A detailed description of the cost functions can be found in [20,21].

The PTV and Rectum_hull construction causes an overlap of both volumes at the posterior side of the PTV. The voxels in the overlap region of PTV and Rectum_hull were included into the calculation of the cost function values of PTV as well as Rectum_hull. The solution of the conflicting prescriptions in the overlap region forced the optimization algorithm to fit the high dose region to the anterior end of the Rectum_hull which caused a shrinkage of the homogeneous dose area around the CTV_hull in posterior direction towards the rectum (see Fig. 1). Therefore, the gradients around PTV are not isotropic in the transversal plane and the impact of setup errors on PTV coverage will depend on the direction of the systematic setup error.

Setup correction protocols

The investigated setup correction protocols are described in detail in Appendix A, (see Appendix A in the online version of this article), a short summary can be found in Table 1.

Treatment plan evaluation by treatment simulations

Dose distributions which were planned on a static geometry can be sensitive to setup error and organ motion and deformation. The statistical nature of the treatment causes a patient specific probability distribution of possible treatment doses and dependent dose parameters like EUD. Only one of these possible treatments will be realized. Therefore, the evaluation of these dose parameter distributions is more predictive than a single value for the treatment outcome. In the following, the simulation method and the dose calculation are explained. Organ motion was incorporated into treatment planning and dose evaluation alike by the hull-volumes (see Section 1.1) and the validity of this approach is investigated in Section 2.3.

In addition to the data for the five patients from Section 1.1.1, 18 artificial setup error samples were created by shifting the complete data set of Patient 4 in lateral (LAT), anterior-posterior (AP) and cranio-caudal (CC) direction (Table 2) by a constant. This allowed us to study the impact of different setup error distributions and SCP on the treatment results based on the same dose distribution and organ motion of Patient 4.

The simulation method and evaluation

In order to study the robustness of the treatment plan and the impact of setup correction protocols, at least 25,000 treatment courses for each patient were simulated with the non-parametric bootstrap method [22], each consisting of 40 fractions. As described in Appendix B, (see Appendix B in the online version of this article), a set of 40 setup errors was drawn with replacement from the N measured setup errors of each particular patient. A SCP was applied to each simulated treatment course. If a correction was necessary, the correction was applied to all following setup errors. Finally, the dose distribution for each fraction was computed, all dose distributions were summed up and evaluated.

Each simulated treatment course yields a multiplet consisting of the mean and standard deviation of the setup error of the treatment history and the estimates for EUD in various organs. The set of multiplets of many simulations allowed a robust estimation of the possible treatment outcome. These multiplets were visualised in differential EUD Distribution Histograms (EDH), which combine the EUD value with its relative frequency in the simulation results.

Table 1
Summary of the investigated SCP, a more detailed description can be found in Appendix A

Protocol	Parameters	Second stage	References
No action level (NAL)	Correction after 3 days	COVER	[5,6,35]
Shrinking action level (SAL)	8 mm & 3 days/9 mm & 4 days	Sliding average	[3,4]
Newcastle	Correction if $0 \notin$ confidence interval	Newcastle	[7-9,36]
NAL/SAL + FML	NAL/SAL + factor of maximum likelihood (FML)		[37-39]

Table 2

The average value \pm standard deviation of the original setup error samples as well as the average value of the artificial setup error samples A1-A18 (standard deviations see Patient 4)

Patient	LAT (mm)	CC (mm)	AP (mm)
1	2.3 \pm 2.3	-1.1 \pm 1.4	-0.8 \pm 3.2
2	1.1 \pm 3.7	0.6 \pm 2.5	1.4 \pm 4.6
3	-1.2 \pm 3.9	-0.8 \pm 1.9	-1.0 \pm 5.1
4	2.2 \pm 2.2	0.6 \pm 1.2	3.4 \pm 4.9
5	0.0 \pm 3.1	1.6 \pm 1.9	0.7 \pm 3.9
A1-A6	2.2	0.6	+6/+4/+2/-2/-4/-6
A7-A12	2.2	-6/-4/-2/+2/+4/+6	0.0
A13-A18	-6/-4/-2/+2/+4/+6	0.6	0.0

A1-A18 were created by shifting the complete data set of Patient 4 by a constant.

Hence, they show the estimated probability density distribution of the EUD values. The relative frequency is an estimation of the probability density that the EUD value occurs under the assumption that a patient has the given systematic and random setup error.

Calculation and evaluation of treatment dose

The base dataset for the bootstrap simulations consists of the N measured setup errors of a patient. For each measured setup error value the corresponding dose distribution was calculated in advance with the Monte Carlo code XVMC [23,24] by shifting the isocentre accordingly. The dosegrid for the Monte Carlo calculations was the same as for the treatment planning and the final dose uncertainty in a voxel was less than 1% (see Appendix C in the online version of this article).

The simulation of treatment samples was repeated for each setup correction protocol. As it is not feasible to precalculate a dose distribution for all potential setup errors that occur during the application of a SCP, one of the precalculated dose distributions was evaluated for which the corresponding setup error is closest to the actual one. In this case, the organs were shifted relative to the isocentre of the dose distribution and the dose values for the organs were approximated by interpolation. This evaluation used the implicit assumption of shift invariance of the dose. The difference between the shifted dose distribution and the real dose distribution increased with increasing shift distance (see Appendix C). In order to minimize this error, additional dose distributions were precalculated with Monte Carlo. The distance between the isocentres of the precalculated dose distributions was adapted to the spatial distribution of the setup errors with a mean distance of 2.4 mm \pm 2.1 mm (1 SD).

Results

Impact of off-line correction on the systematic and random error of the individual patient

The distributions of the effective systematic setup error were estimated by the bootstrap method as described above. They have a Gaussian shape and can be described by their mean value and their standard deviation.

In all cases and for all SCP the LAT, AP and CC component of the mean effective systematic setup error after

application of SCP became smaller than the original one. The mean magnitude of all three components of the effective systematic error after setup correction was smaller than 1.5 mm for the five actual and in 12 of 18 artificial cases for all SCP and less than 2 mm in all cases. The distribution of the mean effective systematic setup error in the population was narrower than the original one (see narrow distribution of corrected mean values in Fig. 2) which justified a reduced PTV margin as a consequence of off-line setup error correction.

The price which has to be paid for a reduced mean systematic error is a greater range of probable systematic errors (described by a greater standard deviation of the systematic error distribution after off-line correction). The increase of the distribution width depended on the applied protocol type (see Fig. 3). The application of NAL protocol caused the smallest mean and the largest width, the application of Newcastle protocol the largest mean and the smallest width of the effective systematic error distribution for all studied cases. The results for the application of SAL were between these two SCP. The use of the FML factor reduced the width compared to the same protocol without FML factor, but the corresponding mean value was increased. The COVER procedure resulted in similar mean values as NAL, but slightly decreased standard deviations.

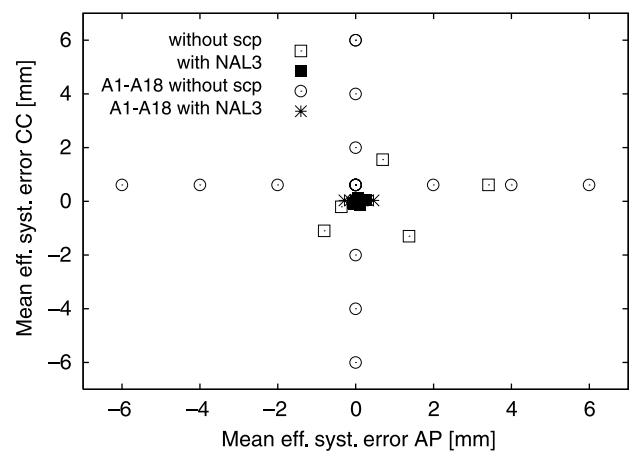


Fig. 2. Scatter plot of the mean effective systematic setup errors with NAL 3 and without setup error correction for the five actual patients and the artificial setup error samples A1-A18 in AP-CC direction.

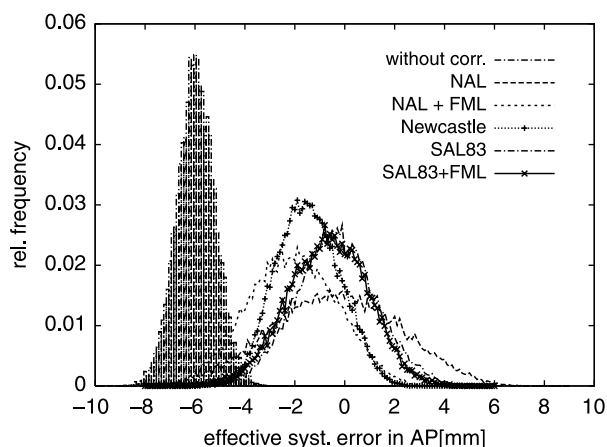


Fig. 3. Distribution of the mean effective systematic setup error for artificial patient A6 with and without application of SCP.

The distribution of the effective random error after application of off-line SCP was quite similar to the distribution without correction except for the SAL protocol. The fact that in some cases a correction was made based on only one measured setup error for the SAL protocol seemed to cause a high number of miscorrections which resulted in an increased mean and width of the SAL effective systematic error distribution as well as for the effective random error distribution.

Dosimetric outcome for the individual patient

The application of off-line SCP caused a reduction of the mean effective systematic setup error and a spreading of the distribution of the effective systematic error for the individual patient which is characteristic for the different SCP (see last section). If one looks at the CTV_hull EUD and Rectum_hull EUD obtained from treatment simulations for the individual patient, the differences in mean EUD vanish between SCP. The mean CTV_hull EUD agreed for all SCP within 0.1 Gy (1 SD) and the mean Rectum_hull EUD within at most 0.4 Gy (1 SD) for all studied cases. Also, mean CTV_hull EUD and mean Rectum_hull EUD agreed with the planned values within 1%.

Significant differences between SCP were only found in the shape of the EUD distributions. The NAL CTV_hull EUD distribution showed the highest probabilities for high EUD values of all SCP and the longest tails towards low EUD values which reflects the fact that the NAL systematic error distribution has the smallest mean and the largest width. The SAL protocol distributions were quite similar to the NAL distribution except for their shorter tails. The FML factor caused higher probabilities for high EUD values and reduced the tail of the distribution. The Newcastle EUD distribution showed the smallest width (see Fig. 4(a)).

The Rectum_hull EUD distributions for the different SCP showed a symmetric shape around their mean value (~65 Gy) (see Fig. 4(b)). The EUD distribution for the SCP with the highest CTV_hull EUD values had the highest probabilities for Rectum_hull EUD values greater than 65 Gy and vice versa. Again, the NAL distribution had the broadest width and the Newcastle distribution the smallest width.

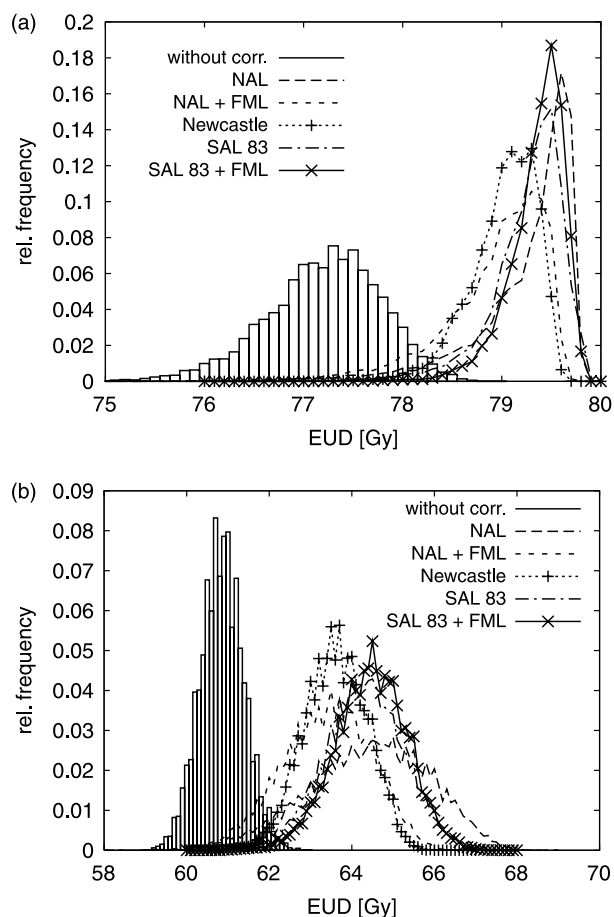


Fig. 4. Distribution of EUD of (a) CTV_hull and (b) Rectum_hull for artificial patient A6 of treatment simulations with and without setup correction.

The impact of off-line correction on the distribution can also be seen in the joint probability distribution of CTV_hull and Rectum_hull EUD which is presented in Appendix C.

Evaluation of the concept of virtual volumes CTV_hull and Rectum_hull for dose optimisation

Throughout this work, the EUD outcome was analysed for the artificial volumes CTV_hull and Rectum_hull based on the assumption that the EUD values of these volumes are representative for the underlying real prostate and rectal wall volumes. In order to test this assumption, the contours of all available CT scans of each patient were used to analyze the dose distribution. The mean of the multiple prostate EUD values and CTV_hull EUD showed a good agreement (see Table 3). Most of the prostate EUD values can be found in a narrow band around CTV_hull EUD. The absolute difference between prostate EUD and CTV_hull EUD was within 1 Gy for patients 2-5 for all prostates and for 8 out of 10 prostate contours of Patient 1. For this patient, the impact of organ motion is greater. Prostate contour 10 of the patient was shifted posterior by more than 3 mm relative to CTV_hull which resulted in a EUD loss of nearly 2.5 Gy. Prostate contour 5 was moved anterior out of the overlap region of CTV_hull and Rectum_hull which resulted in an EUD increase of nearly 1.5 Gy.

Table 3
Comparison of mean prostate EUD and CTV_hull EUD and mean rectum and mean rectal wall EUD (± 1 SD)

	Prostate EUD (Gy)	CTV_hull EUD (Gy)	Rectum EUD (Gy)	Rectal wall EUD (Gy)	Rectum_hull EUD (Gy)
Patient 1	77.3 \pm 1.0	77.4	62.1 \pm 2.0	63.2 \pm 2.0	65.0
Patient 2	80.6 \pm 0.2	80.6	63.4 \pm 1.8	64.9 \pm 1.6	65.0
Patient 3	80.4 \pm 0.4	80.3	64.7 \pm 1.9	66.2 \pm 1.7	65.0
Patient 4	80.0 \pm 0.5	79.8	65.2 \pm 1.7	66.4 \pm 1.1	65.0
Patient 5	80.0 \pm 0.4	79.7	64.5 \pm 2.3	65.6 \pm 1.9	65.0

The Rectum_hull constraint was fixed to 65 Gy EUD for all patients.

In order to compare the EUD values for rectum wall and Rectum_hull, the rectal wall was defined as the surface voxels of the solid rectum which resulted in a wall thickness of 2.5 mm (one voxel). The volume was conserved within 13% on average between scans which is comparable to published observations [25]. The variation can be explained by delineation errors and the error due to the interpolation of the contours from the CT voxel grid to the dose grid. The mean EUD values can be found in Table 3. The mean rectum EUD agreed with or was even lower than the Rectum_hull EUD constraint of 65 Gy for all patients. The mean rectal wall EUD was increased by 1.3 Gy on average compared to rectum EUD which was partially caused by the different magnitude of the considered volumes. The spread of the rectum EUD and rectal wall EUD values around their mean was more than twice the spread of the prostate values. This is mostly due to the fact that there was no margin around the Rectum_hull volume that was used for dose optimisation, and the higher variability of the dose across this volume.

While the difference between mean rectum/rectal wall EUD and Rectum_hull EUD was nearly independent of systematic shifts, the spread changed significantly. For example, a systematic anterior shift of the patient resulted in a reduced rectum/rectal wall EUD value band as the rectum moved into the homogenous high dose regions, a posterior shift increased the spread (see Fig. 5). This means, that the influence of the setup correction on the rectum dose is relatively larger than on the prostate.

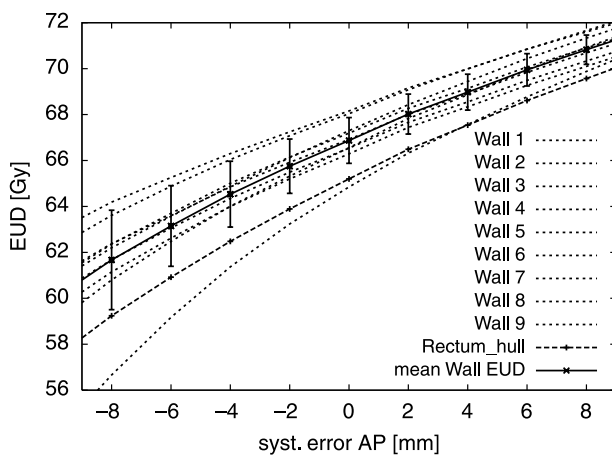


Fig. 5. Change of Rectal Wall EUD for shifts of the patient relative to the isocenter (and hence the planned dose distribution) in AP (no shift in CC or LAT; mean rectal wall EUD ± 1 SD).

Discussion and conclusion

The hull concept of using multiple pre-treatment scans is an adaptation of a recently proposed adaptive off-line feedback strategy [21,15]. The small spread of prostate EUD shows that it takes into account sufficiently well the systematic error of prostate position due to motion as well as delineation errors and accommodates random prostate motion errors to a certain degree by a patient specific margin.

A similar concept was applied to the rectum to arrive at a volume concept for dose optimisation. Several authors demonstrated the high variability of the rectum [26,25]. A recent work [27] demonstrated that on average 24% of the rectum is outside the planning scan contours for 141 CT scans of 19 patients and that the use of rectum margins based on population values improves the rectum DVH. Hoogeman et al. [28] simulated rectum motion and demonstrated that the dose predicted on the planning scan is not a good estimate for the real rectal dose.

A sufficient planning volume for rectum both accommodates the patient specific range of organ motion and yields dose metrics that are representative for the real organ.

In order to solve this problem, the use of rectum margins according to a margin recipe was proposed [29] based on the recommendations of ICRU report 62. For such a planning volume the mean position of the OAR is encompassed in at least 90% of the cases. Unfortunately, the rectum margin increases the overlap with PTV which determines the minimum dose region in CTV. Instead of adding the same margin to all patients, the multiple CT scans could be used to estimate the individual rectum motion by Monte-Carlo simulations [28] or numerical calculations [34]. Both approaches lead to adequate individual rectum margins and good dose predictions, but they create an increased workload. In contrast to the margins, the Rectum_hull is an estimate of the individual maximum area covered by rectum during the treatment. Satisfying dose predictions are possible with the Rectum_hull concept which create no further workload. In addition, it was shown here that Rectum_hull EUD is a good predictor for rectal wall EUD.

The good estimation of the organ motion with the low number (5) of CT images was also found by other groups. Booth and Zavgorodni [30] proposed to use the mean organ position of multiple scans for treatment planning and to convolve the dose distribution with a Gaussian kernel. A comparison of the convolved dose with dose calculated by Monte Carlo simulation of organ motion for a model population showed that the information of five CT scans

results in a sufficient dose prediction in this model case. The work of Yan et al. [15] and Birkner et al. [21] demonstrated the convergence of the organ motion estimation after 5 days for IMRT treatments of prostate cancer for a similar hull concept.

The setup margin in our study was reduced to 5 mm as a consequence of off-line setup correction. According to Yan et al. [15] a random setup error of 4 mm requires a margin of 5 mm to keep the dose reduction in CTV_hull due to random setup error below 1% for an IMRT treatment. Amer et al. [12] proposed combination of a 5-7 mm margin and NAL ($N=3$ days) as the most beneficial solution for a conventional four-field treatment of prostate cancer. Therefore, 4-5 mm seem to be a lower limit for the setup margin for our patient population mainly due to the increased AP random errors and to incorporate the (small) residual systematic organ motion error. The small spread of the mean prostate EUD for all patients suggests a small effect of the residual systematic organ motion error.

The treatment quality is evaluated based on the cumulative dose throughout this work. The dosimetric outcome shows a strong dependence on the systematic isocenter displacement in AP and a weaker dependence in the other directions which agrees with previously published results. Yan and Lockman [31] showed that the cumulative dose deviation is dominated by the shape of the dose distribution (especially by the gradients) and depends less on the representation of the displacement distribution. Pickett and Roach [32] demonstrated that different treatment techniques result in different impacts of isocenter displacements and their direction for prostate and OAR due to different extensions of the homogeneous dose area around the prostate. Therefore, the results of this work can also be transferred to planning techniques which lead to similar dose distributions.

Typically, dose escalation for treatment of prostate cancer is realized by a boost-technique. It is demonstrated that application of off-line SCP allows to apply escalated doses to the CTV and to spare the rectum at the same time. In principle, dose escalation is possible independent of the choice of the SCP as the mean EUD values agree for all SCP. On one hand, the NAL protocol shows the highest probabilities for high CTV_hull EUD for a patient, but it is limited by a nearly 50% probability for treatments with Rectum_hull EUD higher than 65 Gy. On the other hand, the higher workload of the SAL or Newcastle protocol is associated with significant higher probabilities of fulfilling the prescription for the individual patient.

The bootstrap method for the setup errors could be extended to include the simulation of organ motion based on the contours of multiple CT scans. The non-parametric approach has the advantage that no further parameter assumptions about organ motion are necessary. The proper calculation of the accumulated organ dose would require dose warping methods, especially for rectum and bladder. Recently published methods [28,33,34] are yet too time consuming to be included in the bootstrap simulations.

A related simplification is the calculation of physical treatment dose instead of biological effective dose. Biological fractionation effects cause a slight widening of the dose distribution depending on the assumed α/β ratio

[16] which results in a isodose position error less than 2 mm. Since the simulation dose grid has a voxelsize of 2.5 mm, biological fractionation effects could be neglected.

It was demonstrated that the EUD of the virtual volumes Rectum_hull and CTV_hull is representative for the patient specific inter-fraction organ motion of rectum and prostate. Treatment planning based on Rectum_hull and CTV_hull plus setup margin as PTV in combination with off-line setup correction results in a robust and safe IMRT treatment of prostate cancer. The particular choice of SCP has only a minor influence on the treatment quality, but the use of SCP is rewarded by a smaller overlap between the PTV and planning volume for the rectum, which allows for a mild dose escalation.

Acknowledgements

This work was supported by Deutsche Krebshilfe e.V. Grant No. 70-2934-Nü 3 (C.B. & M.B.) and Deutsche Forschungsgemeinschaft Grant No. Nü-3317/1 (M.A.). The authors would like to thank Stefan Glocker for delineating all the organs. The first author (C.B.) was awarded the "Elekta Preis für Medizinische Physik" for this manuscript by the Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) at the 35th annual meeting in Leipzig 2004.

Supplementary Material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.radonc.2005.06.006](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.06.006)

* **Corresponding author.** Christoph Baum, Sektion für Biomedizinische Physik, Universitätsklinik für Radioonkologie, Hoppe-Seyler-Strasse 3, 72076 Tübingen, Deutschland. *E-mail address:* christoph.baum@gmx.de

Received 18 May 2004; received in revised form 26 May 2005; accepted 5 June 2005; available online 12 July 2005

References

- [1] De Neve W, van de Heuvel F, de Beukeleer M, et al. Routine clinical on-line portal imaging followed by immediate field adjustment using a tele-controlled patient couch. *Radiother Oncol* 1992;24:45-54.
- [2] Keller H, Ritter M, Rock Mackie T. Optimal stochastic correction strategies for rigid-body target motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:261-70.
- [3] Bel A, van Herk M, Bartelink H, Lebesque J. A verification procedure to improve patient set-up accuracy using portal images. *Radiother Oncol* 1993;29:253-60.
- [4] Bel A, Vos P, Rodrigus P, et al. High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an off-line patient setup verification procedure using portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:321-32.
- [5] De Boer H, Heijmen B. A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1350-65.
- [6] De Boer H, Heijmen B. A new approach to off-line setup corrections: combining safety with minimal workload. *Med Phys* 2002;29:1998-2012.

- [7] Denham J, Dally M, Hunter K, et al. Objective decision-making following a portal film: the results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:869-76.
- [8] See A, Kron T, Johansen J, et al. Decision-making models in the analysis of portal films: a clinical pilot study. *Austral Radiol* 2000;44:72-83.
- [9] See A, Kron T, Johansen J, et al. Decision-making models in the analysis of portal films: a clinical pilot study—Corrigendum. *Austral Radiol* 2002;46:349.
- [10] Yan D, Wong J, Gustafson G, Martinez A. A new model for "Accept or Reject" strategies in off-line and on-line megavoltage treatment evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:943-53.
- [11] Yan D, Wong J, Vicini F, et al. Adaptive modification of treatment planning to minimize the deleterious effects of treatment setup errors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:197-206.
- [12] Amer A, Mackay R, Roberts A, Hendry J, Williams P. The required number of treatment imaging days for an effective off-line correction of systematic errors in conformal radiotherapy of prostate cancer—a radiobiological analysis. *Radiother Oncol* 2001;61:143-50.
- [13] Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque J. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1121-35.
- [14] Stroom J, de Boer H, Huizenga H, Visser A. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probabilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:905-19.
- [15] Yan D, Lockman D, Brabbins D, Tyburski L, Martinez A. An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:289-302.
- [16] Van Herk M, Witte M, van der Geer J, Schneider C, Lebesque J. Biological and physical fractionation effects of random geometric errors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1460-71.
- [17] Keller H, Tomé W, Ritter M, Rock Mackie T. Design of adaptive treatment margins for non-negligible measurement uncertainty: application to ultrasound-guided prostate radiation therapy. *Phys Med Biol* 2004;49:69-86.
- [18] Van Herk M, Remeijer P, Lebesque J. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1407-22.
- [19] Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:103-10.
- [20] Alber M, Nüsslin F. An objective function for radiation treatment optimization based on local biological measures. *Phys Med Biol* 1999;44:479-93.
- [21] Birkner M, Yan D, Alber M, Liang J, Nüsslin F. Adapting inverse planning to patient and organ geometrical variation: algorithm and implementation. *Med Phys* 2003;30:2822-31.
- [22] Efron B, Tibshirani R. *An Introduction to the Bootstrap*. New York/Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC Press; 1998.
- [23] Fippel M. Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm. *Med Phys* 1999;26:1466-75.
- [24] Kawrakow I, Fippel M. Investigation of variance reduction techniques for Monte Carlo photon dose calculation using XVMC. *Phys Med Biol* 2000;45:2163-83.
- [25] Lebesque J, Bruce A, Kroes G, et al. Variation in volumes, dose volume histograms and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1109-19.
- [26] Van Herk M, Bruce A, Kroes G, Shouman T, Touw A, Lebesque J. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1311-20.
- [27] Muren L, Ekerold R, Kvinnsland Y, Karlsdottir A, Dahl O. On the use of margins for geometrical uncertainties around the rectum in radiotherapy planning. *Radiother Oncol* 2004;70:11-19.
- [28] Hoogeman M, van Herk M, Yan D, et al. A model to simulate day-to-day variations in rectum shape. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:615-25.
- [29] McKenzie A, van Herk M, Mijnheer B. Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001;62:299-307.
- [30] Booth J, Zavgorodni S. Modelling the dosimetric consequences of organ motion at CT imaging on radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol* 2001;46:1369-77.
- [31] Yan D, Lockman D. Organ/patient geometric variation in external beam radiotherapy and its effects. *Med Phys* 2001;28:593-602.
- [32] Pickett B, Mack Roach III. The impact of isocenter placement errors associated with dose distributions used in irradiating prostate cancer. *Med Dosim* 1996;21:61-72.
- [33] Schaly B, Kempe J, Bauman G, Battista J, van Dyk J. Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy. *Phys Med Biol* 2004;49:791-805.
- [34] Yan D, Jaffray D, Wong W. A model to accumulate fractionated dose in a deforming organ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:665-75.
- [35] Bortfeld T, van Herk M, Jiang S. When should systematic patient positioning errors in radiotherapy be corrected? *Phys Med Biol* 2002;47:N297-N302.
- [36] Morrison D. *Multivariate statistical methods*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1976.
- [37] Gluhchev G, Shalev S. The systematic error detection as a classification problem. *Pattern Recogn Lett* 1996;17:1233-8.
- [38] Gluhchev G. The magnitude of treatment field set-up parameter correction in radiation therapy. *Radiother Oncol* 1998;48:79-82.
- [39] Pouliot J, Lirette A. Verification and correction of setup deviations in tangential breast irradiation using EPID: Gain versus workload. *Med Phys* 1996;23:1393-8.

1 Appendix A: Setup correction protocols

1.1 The no action level (NAL) setup correction protocol and correction verification procedure (COVER)

The NAL protocol was proposed by de Boer and colleagues [1]. The patient setup errors are measured for the first M days and the patient is shifted by the sample average as estimation of the systematic setup error after M days for all following fractions. Due to the statistical uncertainty of this average as estimation of the patients systematic error, it was proposed [2] to start a verification procedure (COVER) at day $M + 1$ to avoid large residual errors after the repositioning. If the measured setup error at day $M + 1$ exceeds a certain level in one or more directions, a search for a potential correction mistake is started. If no mistake can be found, a second verification measurement takes place for the directions at day $M + 2$. When the thresholds are exceeded, the NAL-procedure starts again. Otherwise, the correction procedure ends. If a mistake is found after the first test, it will be corrected and test 1 will be applied again to the measured setup error at day $M + 2$. The threshold values T for the COVER procedure have to be determined from population data for the specific institution. De Boer proposed $T = 3 * \sigma_{pop}$ for each direction [2].

For the NAL protocol the optimal number $M = 3$ of required portal images before the correction was determined based on Monte Carlo simulations and a retrospective analysis of a large patient population [1]. Similar results were found analytically [4] and in a simulation study which investigated TCP loss due to setup error and organ motion [3].

1.2 The shrinking action level (SAL) protocol

The SAL protocol [5, 6] combines online correction and statistical estimation to an off-line protocol to control the patient setup. If the norm of the first three dimensional (3D) measurement vector exceeds a certain action level α , the patient position is corrected by the measured setup error and the protocol starts again. Otherwise, a second measurement is performed on the next day and the length of the 3D average of both measured setup errors is compared to a decreased action level which reflects the better statistical knowledge of the systematic error. If the action level is exceeded, the patient is shifted with respect to the average, otherwise a third portal image will be acquired on the next treatment day. This procedure is repeated until a certain number of measurements M is reached and a second stage of the SAL starts. For the purpose of this work, a second stage was used where weekly measurements are performed and the sliding average of the last M measurements is compared to the action level on day M (as proposed in [6]). If the average exceeds the action level, the first stage of the SAL protocol started again.

The action level α and the number of days M for the first stage are specific for the institution. For this simulation two combinations $(\alpha, M) = (8.0 \text{ mm}, 3)$ and $(\alpha, M) = (9.0 \text{ mm}, 4)$ similar to the work presented by de Boer [1] were used.

1.3 The Newcastle protocol

The Newcastle protocol [8, 9, 10] is an example of a decision-making model based on statistical estimation without population based action levels. Here, the 95% confidence ellipse of the measured x - and y -deviations in the portal images is calculated with respect to the planned position. The confidence ellipse is based on the two dimensional Hotelling T^2 statistics [11]. If the confidence ellipse does not intersect the coordinate axes, the patient is shifted by the average deviation in this direction and the protocol restarts.

This decision-making model is not based on a priori data, but requires at least 5 measurements due to

its statistical character before a decision can be reached. Besides, it accounts for possible correlations between the x and y shifts in the portal image due to its multidimensional nature.

1.4 Inclusion of factor of maximum likelihood (FML)

In situations where the magnitude of the random error is equal to or greater than the systematic error, the average value of the measured setup errors converges slowly and is no precise estimator for the systematic component. In order to correct for the random fraction of the average, Shalev et al. [12] proposed to shift the patient by the product of current average and a factor $k = \frac{\Sigma_{pop}^2}{\Sigma_{pop}^2 + \sigma_{pop}^2}$. The product represents the maximum likelihood estimation of the systematic deviation. This idea helps to reduce the number of miscorrections which has been demonstrated for a patient population [7] and based on Monte Carlo simulations [12, 13].

2 Appendix B: The Bootstrap Method

A patient's measured setup errors $\{x_i\}_{i=1}^N$ from N fractions without application of SCP can be described as samples of an abstract underlying probability distribution which is patient and treatment specific. It can only be fully reconstructed by an infinite number of setup error samples. Each setup error sample x_i is assumed to consist of a systematic component μ_{pat} and a random component $\delta_{pat,i}$ in fraction i : $x_i = \mu_{pat} + \delta_{pat,i}$ (measurement and correction errors are not considered in this work). The random setup errors $\{\delta_{pat,i}\}_{i=1}^N$ are samples of a probability distribution with mean zero and standard deviation σ_{pat} by definition. The systematic and random component μ_{pat} and σ_{pat} of the unknown distribution of a patient can be estimated by the mean \bar{x}_N and the standard deviation s_N of the sample (if the number of all treatment fractions is N , \bar{x}_N is called the effective systematic treatment setup error and s_N the effective random treatment setup error). Due to the random character of $\delta_{pat,i}$ the finite sample estimates \bar{x}_N and s_N are random variables. In practice, only one realisation of \bar{x}_N and s_N of N treatment fractions exists, which corresponds to a sample from the distribution of \bar{x}_N and s_N .

Setup correction changes the distribution of the effective treatment setup error after N fractions. For example, setup correction after M days by $\bar{x}_M = 1/M \sum_{i=1}^M x_i$ would cause a residual systematic setup error of $\mu_{pat} - \bar{x}_M$ for the $N - M$ days after correction which is also randomly distributed. The distribution of the effective systematic treatment error is the convolution of the distribution of the mean \bar{x}_M of the first M days with the residual systematic setup error. Further corrections would change the resulting distributions similarly.

The application of different correction protocols leads to different distributions of residual and effective treatment setup errors for the same original distribution of the patient setup error. Consequently, any assessment of the impact of SCP on an individual patient requires the estimation of the original setup error distribution (\bar{x}_N, s_N) and the residual and effective error distributions. Unfortunately, no analytical description of the characteristic residual and effective distributions exists except for the "no action level (NAL)" protocol [1] and only one treatment sample of the patient's setup error distribution is available. However the distributions can be estimated by Monte Carlo simulation methods. The non-parametric bootstrap method [14] is suited for this problem.

For the bootstrap method, the unknown real setup error distribution is estimated by an empirical distribution of the patient setup errors which is created by assigning the weight $1/N$ to each of the N measured setup error samples without application of SCP. Sampling with replacement from the empirical distribution for a sufficient number of treatment courses leads to a robust estimation of the underlying original, residual and effective distributions. The non-parametric bootstrap method has the advantage that no further assumptions about the unknown setup error distribution of the patient is necessary and that all individual distribution characteristics are included.

3 Appendix C: Dosimetric results

3.1 Dosimetric outcome for the EUD distributions of the individual patient

The impact of off-line correction on the distribution can also be seen in the joint probability distribution of CTV_hull and Rectum_hull EUD. Table 1 shows the estimated probability for fulfilling the prescription, i.e. " CTV_hull EUD \geq prescribed CTV_hull EUD" and " Rectum_hull EUD \leq 65 Gy". Also shown is the probability for " CTV_hull EUD \geq prescribed CTV_hull EUD - 0.5 Gy" and " Rectum_hull EUD \leq 65 Gy" in parentheses as the random error causes a slight reduction of the resulting CTV_hull EUD (*relaxed prescription*).

The probabilities for the NAL protocol reflect the characteristics of its systematic error distributions. The small mean effective systematic error caused a mean EUD value of CTV_hull and Rectum_hull which was similar to the prescribed value and the large width of the distributions reduced the probability. The symmetric shape of the Rectum_hull EUD NAL distribution limited the probabilities to values around 50 %. The fact that the width is independent of the systematic error caused quite similar probabilities for patient 4 and patient A1 – A18 which only differ in the mean effective systematic error. The NAL protocol did not seem to be suitable for patients with small systematic error and increased random error (see patient 2/3/5).

For these patients the Newcastle protocol resulted in the highest probabilities of all studied protocols. On the other hand, the results for the Newcastle protocol were equal or inferior to those for the NAL protocol for patients with increased systematic error (see patient 4/A1/A2/A3).

The results for the SAL protocol are between those two protocols. The table does not allow the identification of obvious trends as for the NAL and Newcastle protocol. The use of the FML factor lead to a better fulfillment of the prescription for all but three patients, but the probabilities of the relaxed prescription are only higher in 9 of 23 studied cases due to the fact that the Rectum_hull EUD was higher for treatments with FML factor than without.

3.2 The impact of different error sources on the simulation results

The simulations have a number of potential sources of error. The first source is the accuracy of the Monte Carlo dose calculation. Each dose distribution has a statistical uncertainty of less than 1% per voxel resulting in an EUD uncertainty of 0.02 Gy in CTV_hull (0.025%) and Rectum_hull (0.03%) for dose distributions of 40 fractions.

Since it is not feasible to calculate the dose distribution for each occurring setup error, the corresponding dose was calculated by shifting the organs relative to a precalculated dose distribution where shift invariance of the dose distribution is assumed. In practice, the dose is spatially variant due to tissue inhomogeneities and surface curvature. In addition, shifting the organs usually required tri-linear interpolation of the original dose distribution because the dose grid was coarser than the desired steps of 1 mm and less. As a consequence, interpolation error and the error due to spatial variance can hardly be separated and are therefore treated as one error.

In order to study this error for a typical IMRT prostate plan, multiple dose distributions with shifted isocentre were calculated and compared to dose distributions which were calculated by shifting the original dose distribution. As long as the shift is smaller than 8 mm, the absolute difference will be smaller than 0.2 Gy which corresponds to a relative error of 0.25% (CTV_hull) and 0.3% (Rectum_hull). Differences up to 1 Gy EUD for CTV_hull can only be found for shifts greater than 8 mm. The largest deviations for CTV_hull EUD were found for shifts into the steep gradient in CC direction (e.g. -8 mm) where the assumption of shift invariance does not hold. As the discrepancies are small for shifts smaller than 8 mm, additional Monte Carlo dose distributions were used for the interpolation in order to stay within this range for the evaluation of dose distributions. This resulted in a final error of the same magnitude

Table 1: Comparison of joint probability of fulfilling the prescription for different SCP in percent. The values in parentheses are the joint probabilities for "CTV_hull EUD \geq prescribed EUD - 0.5 Gy" AND "Rectum_hull EUD \leq 65 Gy".

SCP	NAL 3	Newcastle	SAL 94	SAL 94+FML	Without
Patient 1	22.8(53.4)	43.5(94.8)	38.0(84.1)	36.7(63.5)	32.8(97.4)
Patient 2	2.0(41.0)	8.9(64.6)	2.6(67.1)	2.7(72.2)	6.7(54.1)
Patient 3	4.8(31.8)	2.1(44.4)	3.5(53.4)	1.8(48.3)	5.7(43.7)
Patient 4	13.0(45.9)	12.9(34.4)	14.8(62.4)	20.0(54.3)	0.0(0.0)
Patient 5	9.2(41.5)	30.2(67.7)	21.8(65.6)	22.1(66.2)	26.0(58.1)
A1	12.0(44.7)	15.0(46.4)	15.0(65.5)	18.7(60.2)	0(0)
A2	12.6(45.9)	13.6(39.0)	15.5(64.5)	19.3(60.3)	0(0)
A3	13.3(47.5)	17.4(30.0)	16.5(58.5)	19.8(60.9)	8.9(9.1)
A4	13.4(51.0)	3.0(91.6)	11.1(83.4)	18.5(79.1)	0.3(81.9)
A5	12.1(52.9)	2.4(65.7)	9.8(73.3)	14.1(78.4)	0(3.5)
A6	9.4(55.1)	0.5(64.6)	8.0(73.3)	12.8(79.3)	0(0)
A7	14.2(50.3)	33.0(94.2)	16.0(75.7)	19.4(77.5)	0(89.4)
A8	13.9(49.7)	33.4(92.9)	16.7(77.0)	20.4(78.2)	9.5(91.7)
A9	13.7(49.4)	33.4(92.2)	19.6(80.2)	22.5(77.0)	23.5(91.4)
A10	13.9(49.4)	36.4(92.2)	25.8(80.0)	23.8(68.7)	39.4(91.9)
A11	14.3(49.7)	37.1(92.8)	20.0(76.4)	22.7(66.6)	35.9(93.1)
A12	14.6(49.4)	37.1(92.2)	17.4(86.4)	22.5(83.5)	22.5(92.5)
A13	14.2(49.7)	34.0(93.0)	16.9(75.6)	19.5(80.1)	4.0(91.8)
A14	13.9(49.5)	32.8(92.5)	15.9(79.5)	18.9(82.5)	19.6(92.3)
A15	13.8(49.4)	32.6(92.2)	19.4(86.4)	21.5(83.5)	28.1(92.5)
A16	13.8(49.3)	33.9(92.5)	26.6(82.6)	25.9(73.9)	33.8(91.3)
A17	14.2(49.4)	36.1(92.4)	21.2(76.5)	22.9(69.5)	37.4(90.4)
A18	14.6(49.5)	38.0(92.3)	17.5(74.4)	21.3(68.4)	23.4(88.6)

(smaller than 0.2 Gy) for the resulting EUD distribution of the bootstrap simulations.

Further important error sources are principal uncertainties of the bootstrap as a Monte Carlo approach. The variance of a bootstrap estimate stems from the fundamental sample variability and the bootstrap resampling variability. In principle, the quality of the bootstrap estimate of geometrical and EUD distributions of the real distributions is limited by the sample variability of the measured setup errors. The statistical error of statistical variables like mean values or probabilities depends on the number of simulations used for the bootstrap. While the mean value converges fast, the estimation of joint probabilities requires a high number of bootstrap simulations as they depend on the tail of the distributions. The 25000 simulation steps are a robust compromise between statistical accuracy and simulation runtime. About 5 to 10 hours of calculation time are necessary for 25000 simulations of treatment courses (simultaneous evaluation of dosimetric results for 10 prostate and rectum volumes, CTV_hull and Rectum_hull and 5 bladder volumes) on a 1.8 GHz dual processor PC to achieve a probability uncertainty of less than 0.5%. The validity of shift invariance was also investigated for prostate cases by others [15]. They found largest deviations (2% of maximum dose) in the beam entrance and exit points and smaller deviations in the penumbra regions. These findings agree with our results where the maximum EUD error occurred for shifts in CC into the beam entrance regions.

References

- [1] De Boer H, Heijmen B. A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001;50:1350-1365.
- [2] De Boer H, Heijmen B. A new approach to off-line setup corrections: Combining safety with minimal workload. *Med. Phys.* 2002;29:1998-2012.
- [3] Amer A, Mackay R, Roberts A, Hendry J, Williams P. The required number of treatment imaging days for an effective off-line correction of systematic errors in conformal radiotherapy of prostate cancer - a radiobiological analysis. *Radiother. Oncol.* 2001;61:143-150.
- [4] Bortfeld T, van Herk M, Jiang S. When should systematic patient positioning errors in radiotherapy be corrected?. *Phys. Med. Biol.* 2002;47:N297-N302
- [5] Bel A, van Herk M, Bartelink H, Lebesque J. A verification procedure to improve patient set-up accuracy using portal images. *Radiother. Oncol.* 1993;29:253-260.
- [6] Bel A, Vos P, Rodrigus P. et al. High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an offline patient setup verification procedure using portal imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996;35:321-332.
- [7] Pouliot J, Lirette A. Verification and correction of setup deviations in tangential breast irradiation using EPID: Gain versus workload. *Med. Phys.* 1996;23:1393-1398.
- [8] Denham J, Dally M, Hunter K. et al. Objective decision-making following a portal film: the results of a pilot study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993;26:869-876.
- [9] See A, Kron T, Johansen J et al. Decision-making models in the analysis of portal films: A clinical pilot study. *Australasian Radiology* 2000;44:72-83.
- [10] See A, Kron T, Johansen J et al. Decision-making models in the analysis of portal films: A clinical pilot study - Corrigendum. *Australasian Radiology* 2002;46:349.
- [11] Morrison D. *Multivariate Statistical Methods*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1976.
- [12] Gluhchev G, Shalev S. The systematic error detection as a classification problem. *Pattern Recognition Lett.* 1996;17:1233-1238.
- [13] Gluhchev G. The magnitude of treatment field set-up parameter correction in radiation therapy. *Radiother. Oncol.* 1998;48:79-82.
- [14] Efron B, Tibshirani R. *An Introduction to the Bootstrap*, Chapman & Hall/CRC 1998.
- [15] Craig T, Battista J, van Dyk J. Limitations of a convolution method for modeling geometric uncertainties in radiation therapy. I. The effect of shift invariance. *Med. Phys.* 2003;30:2001-2011.

B. Anhang B: Dosimetric consequences of the application of off-line setup error correction

C. Anhang C: Treatment simulation approaches for the estimation of the distributions of treatment quality parameters generated by geometrical uncertainties

**Phys. Med. Biol. Vol. 49(24) 2004:
5475-5488**

Treatment simulation approaches for the estimation of the distributions of treatment quality parameters generated by geometrical uncertainties

C Baum, M Alber, M Birkner and F Nüsslin

Sektion für Biomedizinische Physik, Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen,
Hoppe-Seyler-Straße 3, D-72076 Tübingen, Germany

E-mail: Markus.Alber@med.uni-tuebingen.de

Received 11 August 2004, in final form 29 September 2004

Published 6 December 2004

Online at stacks.iop.org/PMB/49/5475

doi:10.1088/0031-9155/49/24/006

Abstract

Geometric uncertainties arise during treatment planning and treatment and mean that dose-dependent parameters such as EUD are random variables with a patient specific probability distribution. Treatment planning with highly conformal treatment techniques such as intensity modulated radiation therapy requires new evaluation tools which allow us to estimate this influence of geometrical uncertainties on the probable treatment dose for a planned dose distribution. Monte Carlo simulations of treatment courses with recalculation of the dose according to the daily geometric errors are a gold standard for such an evaluation. Distribution histograms which show the relative frequency of a treatment quality parameter in the treatment simulations can be used to evaluate the potential risks and chances of a planned dose distribution. As treatment simulations with dose recalculation are very time consuming for sufficient statistical accuracy, it is proposed to do treatment simulations in the dose parameter space where the result is mainly determined by the systematic and random component of the geometrical uncertainties. Comparison of the parameter space simulation method with the gold standard for prostate cases and a head and neck case shows good agreement as long as the number of fractions is high enough and the influence of tissue inhomogeneities and surface curvature on the dose is small.

1. Introduction

Treatment planning and dose calculation for radiotherapy are usually based on a static patient model and a single CT scan. CT imaging takes a single frozen snapshot of the moving organs of the patient in a random position. The dose is then planned for this irreproducible

situation. The quality of a treatment plan is evaluated by associating treatment outcome quantities such as dose volume histogram (DVH) parameters, tumour control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP) or equivalent uniform dose (EUD) (Niemierko 1997). Although great efforts are made to re-position the patient carefully at the beginning of each treatment fraction, deviations occur due to the statistical character of organ motion and positioning. Unfortunately, the dose distributions that were planned on a static geometry are not invariant against uncertainties in positioning of the patient (setup error) and organ deformation. The statistical nature of the treatment causes a patient specific probability distribution of possible treatment quality parameters, while only one of these possible outcomes will be realized during the treatment. Therefore, evaluation of the dose distribution based on such parameter distributions is more predictive than a single value for the treatment outcome. In order to derive meaningful results, detailed knowledge about the distribution of setup error, and organ motion and deformation is necessary.

Assuming that the patient specific probability distributions for organ motion and setup error are available at the time of treatment planning, it is possible to calculate the dose for each possible configuration. The space of all possible total treatment doses can be determined by summation of all combinations of the daily dose fractions. Finally, the parameter distributions can be obtained by simulation of possible treatment courses and the calculation of the dose parameters from the corresponding treatment doses. Such simulations are not feasible under clinical conditions for two reasons. The recalculation of the daily dose fractions for many treatment positions requires too much calculation time, and the probability distribution of the geometric uncertainties is unknown in detail at the time of treatment planning. It can only be estimated after the treatment as a consequence of the finite sample size.

In order to overcome these problems, several approximations have been proposed. The fraction dose in the organ which is shifted due to the daily error is usually obtained from the planned dose distribution by interpolation instead of recalculation to make the simulations faster (and hence feasible). This assumption of shift invariance of the dose neglects effects caused by tissue inhomogeneities and the surface curvature which is sufficiently accurate for deep seated treatment sites and small shift errors.

As the patient specific errors are unknown at the time of treatment planning, the distribution of geometric uncertainties in a population (usually a Gaussian distribution) is commonly used for the treatment planning and plan evaluation. Multiple imaging before planning and during treatment allows us to estimate it retrospectively. Based on such measurements, it is possible to estimate the typical size and frequency of appearance of errors in a population. For example, Killoran *et al* (1997) approximated the population error distribution by a Gaussian distribution whose standard deviations were determined in previous studies, while Mageras *et al* (1996) estimated the distribution by explicitly sampling from measured patient data. In both cases, treatment simulations were made based on sampling from the population distribution and the outcome was measured in terms of DVHs. Those were sorted to find worst case and best case scenarios according to the DVH distribution. Extending these simulations to a high statistical accuracy still needed too much calculation time.

In principle, the daily errors consist of a systematic component occurring in each fraction with the same magnitude and a random component which is different for each fraction. Treatment simulations can likewise be realized by sampling a systematic error for the whole treatment from the systematic error distribution and a random error for each fraction from the random error distribution (e.g. Amer *et al* 2001, Craig *et al* 2003c). Both distributions are usually approximated by Gaussian distributions.

A further approximation was proposed based on the experience that systematic and random errors need to be distinguished due to their different impact on the treatment outcome

as systematic errors cause a shift of the dose distribution relative to the planned position while random errors result in a blurring of the dose distribution. Some groups used a Gaussian distribution to approximate the population distribution of random error and convolved (blurred) the dose distribution with this kernel to determine the influence of random error on the dose distribution based on the idea of Leong (1987). The obtained dose is the average dose distribution in a population due to random error in the limit of an infinite number of fractions. Evaluation of the blurred dose results again only in a single value prediction: a prediction of the average dose parameters due to random error in a population which does not allow any conclusion about distributions of these parameters.

Acceleration of the treatment simulations can only be achieved by further reduction of the dose calculations. Van Herk *et al* (2002) suggested separating the incorporation of random and systematic error. While they still simulated the treatment systematic error, they evaluated a dose which was blurred with a random error distribution for each simulated systematic error. The results of this simulation method approximate the distribution of treatment outcomes in a population.

In this work, the dose parameter distribution is calculated based on treatment simulations with daily treatment error sampling and dose recalculation. This accurate estimate of the treatment outcome is used to benchmark a second treatment simulation method which directly determines the treatment results in the dose parameter space instead of calculating the treatment dose. The dose parameter distributions of both methods are presented in parameter-population-histograms where the dose parameter and its relative frequency in the simulations are displayed. Reasons for the deviations of both curves are analysed and quantified.

2. Methods

2.1. The treatment simulation method in setup error space with dose recalculation

Let N be the number of treatment fractions. For simplicity, it is assumed that the geometric errors are uncorrelated. The daily errors $\{x_i\}_{i=1}^N$ of a patient from N fractions can be described as samples of an assumed underlying patient specific probability distribution. The error x_i in fraction i is assumed to consist of a systematic component μ_{pat} and a random component δ_i : $x_i = \mu_{\text{pat}} + \delta_i$. The random errors $\{\delta_i\}_{i=1}^N$ are samples of a probability distribution with mean zero and a standard deviation σ_{pat} by definition. Both, μ_{pat} and σ_{pat} , can be estimated from a sample of measured errors by the sample mean \bar{x}_N and the sample standard deviation s_N . Due to the random character of $\delta_{\text{pat},i}$ the finite sample estimates \bar{x}_N and s_N are random variables with their own distribution depending on μ_{pat} and σ_{pat} .

Treatment planning and the treatment itself are stochastic processes mainly due to the statistical character of organ motion and positioning. Consequently, μ_{pat} and σ_{pat} are samples of a probability distribution of both systematic and random error within the patient population. The distribution of systematic error is characterized by the standard deviation Σ_{pop} and the mean zero (assuming that no gross error is made in the population), the random error distribution is distributed around the mean σ_{pop} of the patient specific σ_{pat} with its own standard deviation in the population.

Treatment simulations of geometric uncertainties in a population consist of two steps. In the first step, a systematic μ_{pat} and a random component σ_{pat} are chosen from the population distribution which is equivalent to choosing a patient. In the second step, N daily errors are chosen according to μ_{pat} and σ_{pat} for this patient. Hence, this two-step procedure yields the dose parameter distributions specific to the error distribution of a given patient.

The space of geometric errors for the treatment simulations is too large to sample it exhaustively by brute force methods. As the errors are randomly distributed, Monte Carlo methods can be used for the treatment simulation to approximate the real distributions. The choice of the right Monte Carlo method is crucial as no further approximations should be introduced. In order to make the treatment simulations with dose recalculation feasible even for dose distributions from intensity modulated radiotherapy (IMRT) treatment planning, a Monte Carlo approach is required that limits the number of necessary dose recalculations inherently. Therefore, the non-parametric bootstrap method (Efron and Tibshirani 1998) is suitable, provided that a sufficient number of measured errors is available. For the bootstrap method, the unknown error distribution is estimated by an empirical distribution of the errors which is created by assigning the weight $1/N$ to each of N measured error samples. Sampling with replacement from the empirical distribution for a sufficient number of treatment courses leads to a robust estimation of the underlying original distribution. Recalculation of dose for each of the N errors which is in the order of the number of fractions is less extensive than calculating a dose for each possible error, so that the treatment dose can be determined without any further approximation.

The 'gold standard' simulation method in this work accounts only for rigid-body setup errors as a source of geometric uncertainties. Organ deformation requires the use of dose warping techniques to calculate the dose for a deforming organ. Recently published methods (Yan *et al* 1999, Schaly *et al* 2004) still need too much calculation time to incorporate organ deformation and dose warping methods into treatment planning or treatment simulation. Setup errors are limited to translational setup errors throughout this work as only such setup error data are available in our department, measured by portal imaging. The N measured setup errors of a patient form the space of possible setup errors of a treatment. The setup errors of the treatment fractions were sampled with replacement from a uniform distribution of N numbers, each corresponding to a measured setup error. For each setup error, the corresponding fraction dose was recalculated with the Monte Carlo code XVMC (Fippel 1999, Kawrakow and Fippel 2000) after a shift of the isocentre. In the simulation, each treatment dose is calculated from the fraction doses according to the simulated fractional setup errors and the corresponding physical dose and biological parameters were determined.

2.2. Treatment simulation in dose parameter space instead of setup error space

The gold standard approach described in section 2.1 is too time consuming for use in clinical routine, but delivers an accurate estimation of the treatment outcome distribution. The approach proposed in the following uses several approximations. As the most time consuming step in treatment simulations is the calculation of the organ dose for a shift of the patient, the number of such calculations has to be as low as possible for fast evaluation tools. An obvious method for reducing the number of dose calculations is a separate incorporation of systematic and random errors.

The incorporation of systematic and random errors are independent in this approach. The random errors displace the organ with respect to the planned dose distribution differently for each fraction, which can be approximated by convolution of the dose distribution with a matrix containing the probability distribution for random errors. It is assumed that the blurring 'operation' is independent of the size of the systematic error. Hence, the blurring was performed for zero systematic error (i.e. for the planned dose distribution). The probabilities were described by a Gaussian distribution with mean zero and standard deviations σ_{pat} .

Incorporation of systematic errors into the evaluation is more elaborate. As systematic errors cause a shift of the patient relative to the planned dose distribution, each simulated

systematic error requires a dose calculation. In order to make the number of dose calculations independent of the number of simulated treatments, the dose parameters as a function of systematic error were calculated from the blurred dose for shifts of the patient in steps of the gridsize (2.5 mm and 2.0 mm). Other step sizes require tri-linear interpolation of the dose to calculate the voxel dose corresponding to the shift. Based on these sampling points in dose parameter space, the treatment result for a given systematic error can be calculated by tri-linear interpolation of the parameter values. As a consequence, a full treatment simulation can be performed by using the pre-computed shift-parameter pairs and interpolation, but without any extra dose computation. The invariance of dose with respect to shifts is assumed in both approximations.

The greatest errors due to the assumption of shift invariance occur for volumes near the surface (see section 3.1 and section 3.2). This happens because the dose is usually only calculated for voxels within the patient by the treatment planning system, the dose matrix outside the patient has only zero entries. In order to overcome this problem, non-zero dose values are assigned to the dose points with zero dose with an algorithm proposed by Craig *et al* (2003a). It consists of three steps which are repeated for all external voxels. First, a ray is traced from the voxel outside the patient to the isocentre. Then the dose matrix element inside the patient which is nearest to the external voxel is searched along this ray and its dose value is assigned to the external voxel.

2.3. Patient data and treatment planning

The simulation methods are applied to an IMRT dose distribution for five prostate cases and one head and neck case. The influence of different error sources such as air cavities, tissue inhomogeneities and the zero padding outside the patient on the simulation approaches can be studied for the selected head and neck case since it is a worst case example for these problems. In order to compare the results of both simulation approaches, the treatment setup errors were simulated with the non-parametric bootstrap technique based on the measured patient data for both methods. In the case of the second method, only the average setup error of each simulated treatment setup error sample was used for the evaluation, while the covariance matrix of the underlying patient specific random setup error calculated from the sample was used for the dose blurring. As the prescription was made in terms of EUD, CTV_hull EUD and Rectum_hull EUD and CTV EUD and expanded chiasm EUD respectively were used as examples of dose parameters for the comparison.

The simulation results were visualized in differential distribution histograms. They combine the EUD value with its relative frequency in the simulation results and show the estimated probability density distribution of the EUD values. The relative frequency is an estimation of the probability density that the EUD value occurs under the assumption that a patient has the given assumed error distribution.

2.3.1. Prostate cancer patients (patients 1–5). Altogether five pre-treatment and four or five CT scans during treatment were taken for the prostate patients. The patient setup error was determined from two portal images from orthogonal directions for 29 days on average (range: 20 to 35 days). The displacement of the bony anatomy relative to a DRR reconstructed from the planning CT was measured with the Elekta iView GT (Elekta EDS, Crawley, UK) software.

The clinical target volume (CTV) comprised the prostate without seminal vesicles. In order to compensate for errors caused by organ motion and delineation, the CTV was expanded to a CTV_hull by using the hull of prostate contours from the first five CT scans. Finally, an



Figure 1. A transversal (a) and a coronal view (b) of patient 6. The CTV is indicated by the white line in both views and the isocentre is indicated by the black cross in (b).

extra margin was added to the CTV_hull according to the margin recipe published by van Herk *et al* (2002) to get the planning treatment volume. The size of the margin was determined by the setup error as the remaining dominant source of error. Since the treatment was combined with off-line setup error correction which reduces the systematic errors, the margin was reduced to 5 mm in all directions. Organs at risk (OAR) were bladder and Rectum_hull (the hull of rectum contours of the first 5 CT scans). This was done because a filled volume appeared more stable¹ for the purpose of optimization.

The treatment planning was done with the IMRT planning tool HYPERION. The beam configuration consisted of five equidistant coplanar beams (gantry angle 0, 72, 144, 216 and 288). The optimization and dose calculation were performed on a $(2.5 \text{ mm})^3$ dose grid for 15 MV photons and a fluence grid of $2 \times 10 \text{ mm}^2$. A pencil beam algorithm was used for the dose calculation during fluence optimization and a Monte Carlo algorithm during the optimization of the shape and the weights of the step and shoot multileaf collimator segments (Alber *et al* 2003, Fippel 1999, Kawrakow and Fippel 2000).

An equivalent uniform dose (EUD) (Niemierko 1997) of 80 Gy in 40 fractions was prescribed for the PTV for tumour control. The maximum dose of 80 Gy in the PTV should not be exceeded by more than 1.0 Gy on average. The dose limiting organ was the Rectum_hull where a maximum EUD of 65 Gy with respect to a 'serial' complication mechanism (volume effect parameter $k = 12.0$) was prescribed and for the bladder a 'serial' constraint of no more than 60 Gy EUD and a volume effect parameter of $k = 8.0$. A detailed description of the cost functions can be found in Alber and Nüsslin (1999).

2.3.2. Head and neck cancer patient (patient 6). The head and neck cancer patient was a patient with a rhabdomyosarcoma in the left side of the head with a near-surface part (see figure 1). Three boost volumes were defined based on the planning CT scan. Organs at risk were the eyes, chiasm and the optic nerves, spinal cord, the inner ears and the right parotid gland. Chiasm, the left optic nerve and the spinal cord were expanded by a margin in order to

¹ The reasoning for this is that even if the rectum is filled on some CT scans, there is a non-zero probability that the rectal wall occupies the interior space when the rectum has a different filling (e.g. is empty).

Table 1. The average value ± 1 standard deviation of the setup error samples for five prostate cases and 1 head and neck case (patient 6).

Patient	1	2	3	4	5	6
LAT (mm)	2.3 \pm 2.3	1.1 \pm 3.7	-1.2 \pm 3.9	2.2 \pm 2.2	0.0 \pm 3.1	-0.4 \pm 0.5
CC (mm)	-1.1 \pm 1.4	0.6 \pm 2.5	-0.8 \pm 1.9	0.6 \pm 1.2	1.6 \pm 1.9	0.4 \pm 0.7
AP (mm)	-0.8 \pm 3.2	1.4 \pm 4.6	-1.0 \pm 5.1	3.4 \pm 4.9	0.7 \pm 3.9	1.2 \pm 0.7

Table 2. Mean and standard deviations of the estimated EUD distributions for the given patient specific setup error distributions.

	Simulation space	Mean EUD CTV_hull	StdDev. EUD CTV_hull	Mean EUD Rectum_hull	StdDev. EUD Rectum_hull
Patient 1	Setup error space	77.06 Gy	0.12 Gy	64.62 Gy	0.30 Gy
	EUD space	76.78 Gy	0.18 Gy	64.44 Gy	0.33 Gy
Patient 2	Setup error space	80.27 Gy	0.07 Gy	65.54 Gy	0.62 Gy
	EUD space	80.24 Gy	0.07 Gy	65.48 Gy	0.61 Gy
Patient 3	Setup error space	79.46 Gy	0.31 Gy	63.87 Gy	0.67 Gy
	EUD space	79.38 Gy	0.27 Gy	63.87 Gy	0.62 Gy
Patient 4	Setup error space	79.93 Gy	0.04 Gy	66.91 Gy	0.42 Gy
	EUD space	79.93 Gy	0.04 Gy	66.83 Gy	0.41 Gy
Patient 5	Setup error space	79.56 Gy	0.16 Gy	65.20 Gy	0.43 Gy
	EUD space	79.58 Gy	0.12 Gy	65.19 Gy	0.38 Gy

incorporate setup error and to improve the sparing of these OARs. The patient setup error was determined from two portal images from orthogonal directions for 18 days as for the prostate patients. A fixation with a mask was used to improve the positioning accuracy.

The treatment planning was done with the IMRT planning tool HYPERION. The beam configuration consisted of seven coplanar beams (gantry angle 0, 36, 88, 125, 210, 340 and 355). The optimization and dose calculation were performed on a $[2.0 \text{ mm}]^3$ dose grid for 6 MV photons and a fluence grid of $2 \times 10 \text{ mm}^2$. A pencil beam algorithm was used for the dose calculation during fluence optimization and a Monte Carlo algorithm during the optimization of the shape and the weights of the step and shoot multileaf collimator segments.

A simultaneous integrated boost technique was used and an EUD of 52.0 Gy, 43.0 Gy and 34 Gy in 27 fractions was prescribed to the three boost volumes. The dose was limited by a 'serial' constraint in the expanded chiasm volume (44 Gy EUD for an exponent of 12.0), left optic nerve (28 Gy EUD for an exponent of 12.0), left expanded optic nerve volume (40 Gy EUD for an exponent of 12.0), left eye (14 Gy EUD for an exponent of 12.0), right eye (8 Gy EUD for an exponent of 12.0) and expanded spinal cord (28 Gy EUD for an exponent of 12.0), and a DVH constraint for the right parotid gland (20 Gy for 10 % of the total volume).

3. Results

For the six patients, setup errors were measured during their treatment. The sets of these errors were used for the bootstrap technique in order to sample the patient specific setup error distribution. Mean setup errors and standard deviations can be found in table 1. The coordinate system was oriented according to the IEC coordinate definition. Tables 2 and 3

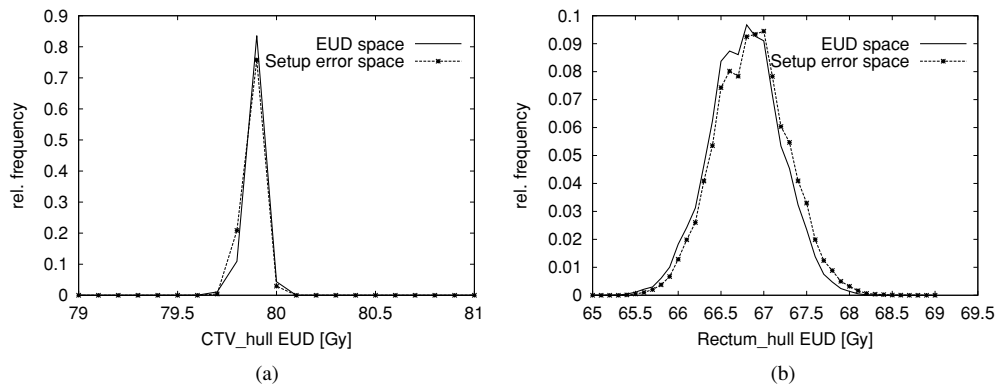


Figure 2. Relative frequency of CTV_hull EUD (a) and Rectum_hull EUD (b) for simulations in setup error space and EUD space for patient 4 (prostate case).

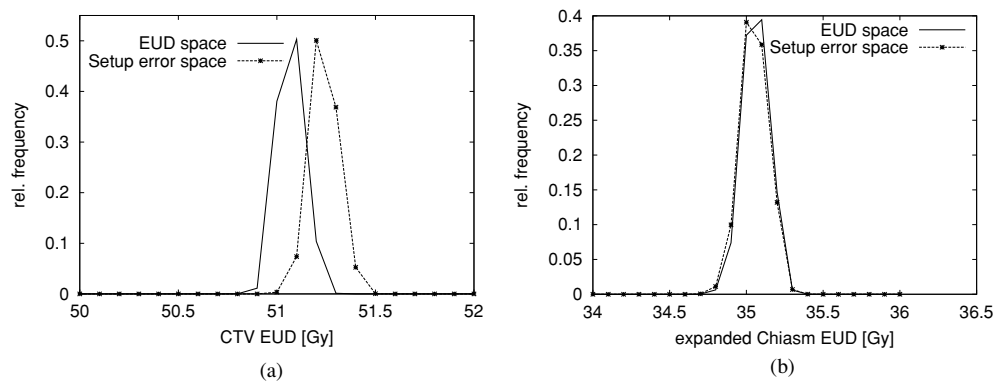


Figure 3. Relative frequency of CTV EUD (a) and expanded chiasm EUD (b) for simulations in setup error space and EUD space for patient 6 (head and neck case).

Table 3. Mean and standard deviations of the estimated EUD distributions for the given patient specific setup error distributions for patient 6 (head and neck).

Simulation space	Mean EUD CTV	StdDev. EUD CTV	Mean EUD exp. chiasm	StdDev. EUD exp. chiasm
Setup error space	51.29 Gy	0.07 Gy	35.10 Gy	0.09 Gy
EUD space	51.12 Gy	0.06 Gy	35.11 Gy	0.08 Gy

demonstrate the excellent agreement of mean EUD and standard deviation of EUD in CTV_hull and Rectum_hull and in expanded chiasm respectively for both approaches, while figures 2 and 3 show some small deviations in the distribution shape for patient 4 and patient 6, respectively, the reasons for which will be discussed below.

3.1. Prostate cases

The EUD distribution accuracy of the ‘gold standard’ is limited by three error sources. Firstly, it depends on the Monte Carlo accuracy. Each dose distribution has a statistical uncertainty

of less than 1% in a voxel resulting in an EUD uncertainty of 0.02 Gy in CTV_hull (0.025%) and Rectum_hull (0.03%) for dose distributions of 40 fractions, which is negligible.

Further important error sources are principal uncertainties of the bootstrap method. The variance of a bootstrap estimate stems from sample variability and bootstrap resampling variability. In principle, the quality of the bootstrap estimate of the real distribution is limited by the sample variability of the measured setup errors. In other words: if the measurement is not a good representation of the underlying probability distribution, the bootstrap cannot remedy this.

The bootstrap resampling variability of statistical variables such as mean values or probabilities depends on the number of simulated treatment courses. While the mean value converges fast, the estimation of probabilities requires a high number of bootstrap simulations as they depend on the tails of the distribution. 25 000 simulation steps are a robust compromise between statistical accuracy and computation time for this method as the variance of mean and standard deviation of CTV_hull and Rectum_hull EUD is below 0.5%. About 3 to 5 h of calculation time are necessary for 2.5×10^4 simulations of treatment courses (simultaneous evaluation of dosimetric results for ten prostate and rectum volumes, CTV_hull and Rectum_hull and five bladder volumes) on a 1.8 GHz dual processor PC with 2 GB memory.

All three error sources also contribute to the uncertainty of the parameter space simulation method. 2.5×10^4 simulated treatments also resulted in a variance of less than 0.5% for all investigated distribution characteristics. The simulation in parameter space needs about 15 s for the same number of volumes and 2.5×10^4 treatments while the dose blurring of the complete dose cube (voxel size $[2.5 \text{ mm}]^3$, around 10^6 voxels) and parameter sampling for shifts in $[-10 \text{ mm}; 10 \text{ mm}]^3$ in steps of 2.5 mm need about 60 s and 10 s, respectively. Dose blurring can be further sped up by the use of Fast Fourier transformation.

Furthermore, two more approximations limit the accuracy of the parameter space approach: the assumption of shift invariance of the dose and the assumption of an infinite number of fractions. In practice, the dose changes with respect to shifts of the anatomy due to tissue inhomogeneities and due to surface curvature. Additionally, it changes due to internal non-rigid organ motion (i.e. deformation). In order to study the spatial variance of the dose distribution for the plan, multiple dose distributions with shifted isocentre were calculated with XVMC and compared to dose distributions which were calculated by shifting the original dose distribution. As long as the shift along the axis is smaller than 8 mm, the absolute difference will be smaller than 0.2 Gy EUD which corresponds to a relative error of 0.25% (CTV_hull) (see figure 4) and 0.3% (Rectum_hull, not shown). Deviations up to 1 Gy EUD in CTV_hull were only found for shifts around 8 mm especially towards the steepest gradient which is in the cranio-caudal direction while they are still below 0.5 Gy EUD in Rectum_hull.

Convolution of the multiple dose distributions with shifted isocentre with the same Gaussian kernel as the planned distribution allows us to estimate the combined effects of convolving only the planned distribution and the assumption of shift invariance for the blurred dose. Similar deviations as for the unblurred dose were found. They only differ by less than 0.1 Gy. The good agreement demonstrates that both simplifications can be made for such a dose distribution.

Approximating the effect of random error by convolution is only justified for a sufficiently high number of fractions. In order to evaluate the influence of the finite fraction number, treatment simulations have to be performed with the patient distribution of random error. According to the model in section 2.1, a random error δ_i is linked with a setup error x_i : $\delta_i = x_i - \mu_{\text{pat}}$. As the systematic error of the treatment setup errors can be estimated by the arithmetic mean \bar{x}_N of the errors, the expected value \bar{x} of the patient distribution of

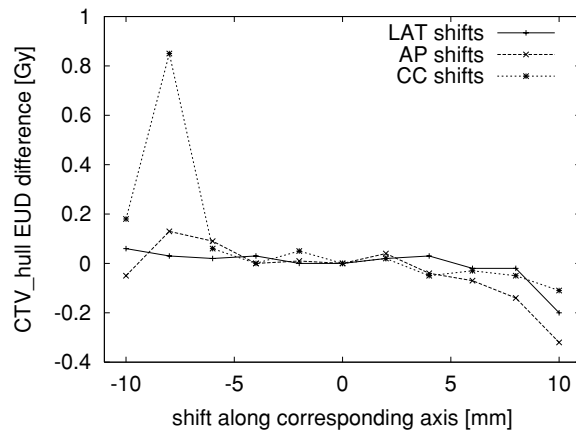


Figure 4. Absolute difference $CTV_hull\ EUD_{recalc} - CTV_hull\ EUD_{interpol}$ from recalculated and interpolated dose distributions for shifts along the corresponding axis for patient 4 (prostate case).

sample means \bar{x}_N is a good estimator for the systematic error μ_{pat} . Hence, a base data set for the bootstrap estimation of the patient distribution of random error can be obtained from the measured setup data by subtracting the expected value \bar{x} which was calculated from the results of a sufficient number of bootstrap simulations for the patient setup data. Dose distributions with shifted isocentre are recalculated with XVMC for each new base data set error and a bootstrap simulation was made for the new setup error base with the gold standard method. The differences of one such treatment dose to the blurred planned dose allow us to investigate the impact of the finite number of treatments. The average EUD deviation (± 1 standard deviation) is 0.02 ± 0.11 Gy EUD in CTV_hull and 0.07 ± 0.46 Gy EUD in Rectum_hull between simulations of 40 fractions and blurred dose.

Furthermore, the dose parameter space requires tri-linear interpolation of the sampled dose parameters. Comparisons of EUD values obtained by interpolation with values determined directly from recalculated dose distributions show that interpolation only causes negligible differences while most of the difference between both values originates from the assumption of shift invariance, the assumption of an infinite number of fractions and the assumption of zero systematic error for the dose blurring (data not shown).

All these deviations contribute to the differences between both distribution shapes in figure 2. It can be seen from the data in figure 4 that a systematic difference of less than 0.1 Gy in CTV_hull EUD between both curves should occur which explains why no systematic shift is visible in figure 2(a). The other differences such as the lower maximum and the different increase of the distribution is mainly caused by the differences due to incorporation of random error by convolution. In the case of the Rectum_hull EUD distributions, the systematic shift of the distribution from the EUD space simulations has the same magnitude of around 0.1 Gy as the deviation which originates from the assumption of shift invariance of the dose. The other differences such as the different height of the two local maxima of the Rectum_hull EUD distributions are caused by the different incorporation of random error.

3.2. The head and neck case

A similar error analysis was performed for the head and neck case. The Monte Carlo accuracy of the dose distributions is similar to that for the prostate cases. Two volumes were chosen for

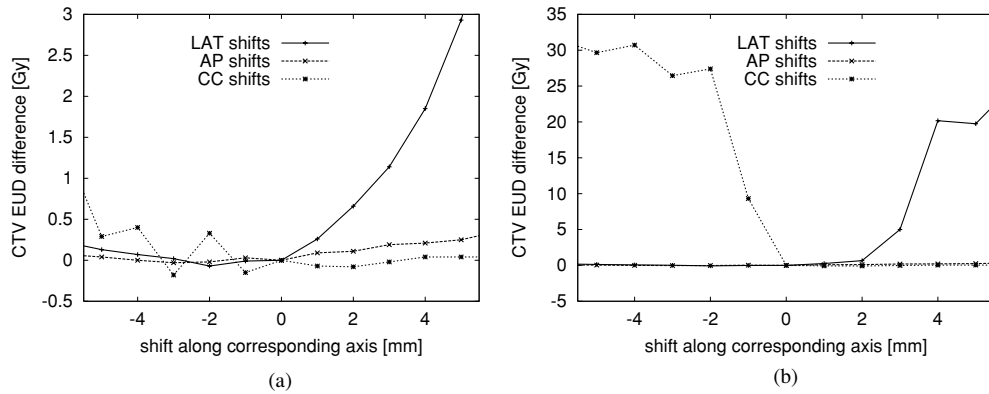


Figure 5. Absolute difference $\text{CTV EUD}_{\text{recalc}} - \text{CTV EUD}_{\text{interpol}}$ from recalculated and interpolated dose distributions for shifts along the corresponding axis for patient 6 (head and neck case) with dose padding outside patient (a) and without (b). The large differences for positive LAT shifts (in (a) and (b)) and for negative CC shifts (in (b)) result from the artificial dose values outside the patient as the CTV is shifted outside the patient in these cases.

the analysis: the expanded chiasm which is positioned in a rather inhomogeneous area with tissue, air cavities and bone, and the CTV with its near-surface parts. Each dose distribution has again a statistical uncertainty of less than 1% in a voxel resulting in an EUD uncertainty of 0.02 Gy in CTV EUD (0.03%) and of 0.03 Gy in expanded chiasm EUD (0.08%) for 27 fractions.

The ‘gold standard’ simulations for the head and neck case were performed on a $[2 \text{ mm}]^3$ grid which resulted in a calculation time of around 3.5 h on the same PC for the same level of accuracy in CTV and OAR as for the prostate cases.

The simulation of 2.5×10^4 treatments in parameter space needs again about 10 s. Dose blurring for the complete dose cube (voxel size $[2 \text{ mm}]^3$, around 1.5×10^6 voxels) only needs about 20 s due to the smaller standard deviations of the setup distribution while the parameter sampling for shifts in $[-10 \text{ mm}; 10 \text{ mm}]^3$ in steps of 2.0 mm needs about 10 s.

The CTV for this patient is partly moved outside the original patient skin volume (and hence outside the planned dose) for shifts in positive LAT direction and for shifts in negative CC direction. Comparisons of EUD from recalculated dose distributions and EUD values obtained by interpolation from the planned dose demonstrate that the assumption of shift invariance of the dose is not valid without correcting the dose outside the patient contour in the original plan (see figure 5). On the other hand, it is possible to reduce the deviations of the interpolation result by simply filling the voxel outside the patient as described in section 2.2. The impact of the inhomogeneities within the head of the patient is comparable to the prostate cases: less than 1.0 Gy for the CTV EUD and less than 0.4 Gy expanded chiasm EUD (data not shown).

In the following, the planned dose distribution was used in combination with the filled external voxel. Dose blurring only had a minor effect on the dose distribution because of the relatively small standard deviations of the patient’s setup distribution, such that the deviations between the EUD from a blurred dose distribution with a shifted isocentre and from the blurred planned dose are nearly identical to those without blurring.

The impact of the assumption of a finite number of fractions was studied similar to the prostate case: the EUD obtained from the blurred planned dose distribution was compared to treatment simulations for random error as described above. The average EUD deviation

Table 4. Comparison of simulation methods.

	Random errors	Systematic errors
Full simulation (with dose recalculation)	Sampling the daily error in setup error space	
Fast simulation in parameter space	Dose blurring	Sampling in dose parameter space
Method proposed by van Herk <i>et al</i> (2002)	Dose blurring	Sampling in setup error space

(± 1 standard deviation) is 0.02 ± 0.09 Gy EUD in CTV and 0.08 ± 0.09 Gy EUD in expanded chiasm between simulations of 27 fractions and blurred dose. Tri-linear interpolation in dose parameter space only resulted in negligible additional errors as for the prostate case (data not shown).

The systematic shift in figure 3(a) between both CTV EUD distributions can be explained by the deviations due to the assumption of shift invariance visible in figure 5(a). The differences in the distribution shape are caused by the different incorporation of random error in both methods. The larger deviations due to the problem of the dose outside the patient do not influence the simulation results for this patient as the setup errors of the patient are relatively small due to the mask fixation. The good agreement of the chiasm EUD distributions shows that the dose parameter space simulations can deliver good approximations even in a very inhomogeneous surrounding.

4. Discussion and conclusion

The main differences between the presented simulation approaches and the method proposed by van Herk *et al* (2002) are summarized in table 4. The EUD distribution obtained from the setup error space approach which samples the daily fraction doses can be considered to be a gold standard estimate for the real EUD distribution as the influence of potential errors is negligible. The EUD distribution estimated from dose parameter space simulations is mainly influenced by the errors due to the assumptions of shift invariance and of infinite number of fractions. The assumption of shift invariance is valid as long as the dose is rather homogeneous or as long as the dose gradients are not too steep. Hence, the accuracy of the parameter space approach also depends on those parameters which determine the position and the shape of the dose gradient such as treatment margin size, the distance of OAR to the target volume, etc. For example, the high deviation of CTV_hull EUD in figure 4 for a shift in CC direction around 8 mm would occur for a larger shift if a larger treatment margin was used. On the other hand, a larger margin would also result in a slightly higher deviation for CTV_hull EUD for shifts in negative AP direction and for Rectum_hull EUD in positive AP direction because the gradient between Rectum_hull and CTV_hull becomes steeper. But as long as the systematic and random error is within certain limits, the impact of the approximations on EUD mean and standard deviation is negligible, but the shape of the EUD distribution shows some deviations.

Volumes near the patient surface require the application of dose padding methods in order to minimize the systematic deviations of the EUD space simulation method for shifts in these regions. These padding methods do not account for shift invariance errors inside the patient. For treatment sites such as head and neck cancer where only small systematic setup errors occur due to the use of masks as immobilization devices, simple empirical extrapolation

approaches such as the presented one are sufficient. They do not eliminate the shift invariance errors, but they reduce the errors to a reasonable magnitude. But for other treatment sites such as breast IMRT where larger systematic errors occur more frequently, better dose extrapolation methods would have to be developed. Dose recomputations for such shifts could be a starting point for improved solutions of this problem.

The validity of the shift invariance was also investigated by other authors. The presence of inhomogeneities enlarges the dose inaccuracy (and hence parameter inaccuracy) which results in an underestimation or overestimation of the outcome. This was demonstrated by Craig *et al* (2003a). They also showed (Craig *et al* 2003b) that the dose blurring is a valid approximation for the influence of random error for a 40 fraction treatment which agrees with our findings for 40 fractions, but not for treatments with less than 20 fractions. Dose blurring results in a smoothing of the original dose, especially for the high dose gradients (Keall *et al* 1999) which explains the smaller deviations between EUD values obtained from interpolated and recalculated dose. Cho *et al* (2002) demonstrated the validity of the assumption of shift invariance (and the inaccuracies due to it) for a lung case for a wide range of systematic displacements.

Organ motion can be integrated into the simulation by combining the setup error distribution with an organ motion probability distribution or by evaluating the results for available contours from multiple CT imaging. In any case, fast volume warping methods are needed to accumulate dose properly.

Compared to the tool proposed by van Herk *et al* (2002) the parameter space has the advantage that the number of dose evaluations only depends on the extent of the space of systematic errors and is independent of the number of simulated treatments, which makes the method faster. The higher speed brings about a further potential inaccuracy which can be caused by the sampling error in dose parameter space. The dose grid has to be adapted to the modulations of the dose as a function of geometric errors/shifts.

It was demonstrated in this work that an accurate estimation of the distribution of possible treatment outcomes for a patient is possible by direct simulations of treatment courses. Distribution histograms which show the relative frequency of a treatment outcome according to a distribution of geometric uncertainties allow us to estimate the influence of geometric uncertainties on the treatment outcome. Furthermore, the simulation of treatment courses can be reduced to a determination of the treatment outcome in dose parameter space for systematic error when the dose parameter space is sampled from a single dose distribution which is convolved with a Gaussian distribution to incorporate random error. As long as the assumption of shift invariance is valid and the number of fractions is high enough, the parameter distribution histograms obtained from the dose parameter space approach are meaningful tools for estimating the influence of geometric uncertainties.

Acknowledgments

This work was supported by Deutsche Krebshilfe e.V. grant no 70-2934-Nü 3 (CB and MB) and Deutsche Forschungsgemeinschaft grant no Nü-3317/1 (MA).

References

- Alber M, Birkner M, Bakai A, Dohm O, Fippel M, Paulsen F, Belka C, Budach W and Nüsslin F 2003 Routine use of Monte Carlo dose computation for head and neck IMRT optimization *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **57** (2 Suppl) S208

- Alber M and Nüsslin F 1999 An objective function for radiation treatment optimization based on local biological measures *Phys. Med. Biol.* **44** 479–93
- Amer A, Mackay R, Roberts S A, Hendry J and Williams P 2001 The required number of treatment imaging days for an effective off-line correction of systematic errors in conformal radiotherapy of prostate cancer—a radiobiological analysis *Radiother. Oncol.* **61** 143–50
- Cho B C J, van Herk M, Mijnheer B J and Bartelink H 2002 The effect of set-up uncertainties, contour changes, and tissue inhomogeneities on target dose-volume histograms *Med. Phys.* **29** 2305–18
- Craig T, Battista J and van Dyk J 2003a Limitations of a convolution method for modeling geometric uncertainties in radiation therapy: I. The effect of shift invariance *Med. Phys.* **30** 2001–11
- Craig T, Battista J and van Dyk J 2003b Limitations of a convolution method for modeling geometric uncertainties in radiation therapy: II. The effect of finite number of fractions *Med. Phys.* **30** 2012–20
- Craig T, Moiseenko V, Battista J and van Dyk J 2003c The impact of geometric uncertainty of hypofractionated external beam radiation therapy of prostate cancer *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **57** 833–42
- Efron B and Tibshirani R J 1998 An introduction to the bootstrap *Monographs on Statistics and Applied Probability* vol 57 (London/Boca Raton, FL: Chapman and Hall/CRC Press)
- Fippel M 1999 Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm *Med. Phys.* **26** 1466–75
- Kawrakow I and Fippel M 2000 Investigation of variance reduction techniques for Monte Carlo photon dose calculation using XVMC *Phys. Med. Biol.* **45** 2163–83
- Keall P J, Beckham W A, Booth J T, Zavgorodni S F and Oppelaar M 1999 A method to predict the effect of organ motion and set-up variations on treatment plans *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.* **22** 48–52
- Killoran J H, Kooy H M, Gladstone D J, Welte F J and Beard C J 1997 A numerical simulation of organ motion and daily setup uncertainties: implications for radiation therapy *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **37** 213–21
- Leong J 1987 Implementation of random positioning error in computerised radiation treatment planning systems as a result of fractionation *Phys. Med. Biol.* **32** 327–34
- Mageras G S, Kutcher G J, Leibel S A, Zelefsky M J, Melian E, Mohan R and Fuks Z 1996 A method of incorporating organ motion uncertainties into three-dimensional conformal treatment plans *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **35** 333–42
- Niemierko A 1997 Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose *Med. Phys.* **24** 103–10
- Schaly B, Kempe J, Bauman G, Battista J and van Dyk J 2004 Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy *Phys. Med. Biol.* **49** 791–805
- van Herk M, Remeijer P and Lebesque J V 2002 Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **52** 1407–22
- Yan Di, Jaffray D and Wong W 1999 A model to accumulate fractionated dose in a deforming organ *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **44** 665–75

C. Anhang C: Treatment simulation approaches

**D. Anhang D: Robust treatment planning
for intensity modulated radiotherapy of
prostate cancer based on coverage
probabilities**

**Radiotherapy & Oncology, Vol. 78(1) 2006:
27-35**

Prostate radiotherapy

Robust treatment planning for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer based on coverage probabilities

Christoph Baum*, Markus Alber, Mattias Birkner, Fridtjof Nüsslin

Sektion für Biomedizinische Physik, Universitätsklinik für Radioonkologie, Universität Tübingen, Germany

Abstract

Background and purpose: To evaluate an optimization approach where coverage probabilities are incorporated into the optimization of intensity modulated radiotherapy (IMRT) to overcome the problem of margin definition in the case of overlapping planning target volume and organs at risk.

Patients and methods: IMRT plans were generated for three optimization approaches: based on a planning CT plus margin (A), on prostate and rectum contours from five pre-treatment CT plus margin (B), and on coverage probabilities (C). For approach (C), the probability of organ occupation was computed for each voxel from five pre-treatment CTs and the population distribution of systematic setup error and it was used as local weight in the costfunctions. Monte Carlo simulations of treatment courses were used to compute the probability distribution of prostate and rectal wall equivalent uniform dose (EUD).

Results: Treatment simulations showed best and most robust results for prostate and rectal wall EUD within the population for (C). For (A) the rectal wall EUD was on average about 1.5 Gy greater than in (C), while the prostate EUD was lower than those from (C) for most of the patients for (B) (especially for those with great organ motion).

Conclusions: The incorporation of coverage probabilities as local weights allows for dose escalation as well as improved rectal sparing and results in a safer and more robust IMRT treatment.

© 2005 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 78 (2006) 27-35.

Keywords: IMRT; Coverage probabilities; Organ motion; Setup errors; Treatment planning; Prostate cancer

In modern radiotherapy, high-precision techniques like intensity modulated radiotherapy (IMRT) allow to form and deliver almost any desired dose distribution. If the position of the tumor and of the organs at risk (OAR) were known and static in the treatment room coordinate system (TCS), a high tumor dose and good sparing of the OARs could be achieved simultaneously. Unfortunately, the actual position of the patient's organs changes from day to day, and even within a treatment fraction in an unpredictable way due to organ motion and repositioning errors. These issues must be considered during treatment planning.

The geometric uncertainties due to setup errors and organ motion can be decomposed into a systematic component occurring each treatment fraction with the same magnitude and a random component which is different for each fraction. Their impact on the delivered treatment dose is quite variable. Systematic errors lead to a shift and a deformation of the cumulative dose distribution relative to the planned position, while random errors result in a blurring of the dose distribution.

The common optimization models incorporate geometrical uncertainties in treatment planning by adding a safety

margin to the clinical target volume (CTV), which in result defines a planning target volume (PTV) in the TCS [1,2]. Several groups proposed margin recipes (cf. [3]). These recipes use the population distribution of systematic and random error instead of the individual patient distribution as the latter is usually unknown at the time of treatment planning. The margin size is determined such that a certain level of coverage or minimum dose for the moving CTV is achieved within the population with the assumed population probability distribution. The population-based margin size was determined based on geometrical considerations [4] or on dosimetric considerations (e.g. [5-9]) by sampling from normal distributions. All these margin recipes do not take into account the presence of OARS.

The use of margins usually leads to a conflict in treatment planning because PTV and nearby OAR overlap. This forces the planner to find a compromise between maximising minimal target dose (and coverage) and minimising dose (and complications) to OAR. Using margins for OAR as was proposed by McKenzie et al. [10] enlarges the overlap region even more. Mageras et al. [11] proposed a treatment planning algorithm which incorporated the OAR into the creation of

the PTV margin. They also used coverage probability matrices like [5,9], but they applied OAR-constraints during the patient-specific PTV calculation from the coverage probabilities and they sampled from a patient database. Killoran et al. [12] proposed an iterative optimization algorithm using numerical simulations to evaluate the influence of geometrical uncertainties on OAR and CTV.

A better knowledge of organ position and deformation allows to reduce the margins and hence the overlap. This idea is usually realized by on-line correction or off-line strategies. In any case, static and off-line optimization models always produce overlaps of PTV and OAR. Smaller or even no overlaps can only be achieved by either on-line correction or deformable patient models [13-17].

One aspect of a patient model for dose optimization is to produce dose distributions which are robust to geometrical uncertainties. In general, treatment planning is considered to be robust if the achieved treatment dose and the treatment prescription are in good agreement for a large number of patients. In that sense, conventional static margins lead to highly robust treatment plans for the CTV provided the margins are large enough.

A competing demand on treatment planning is to achieve the best compromise between risk (e.g. risk of normal tissue complication) and benefit (e.g. tumor control) of a treatment. Usually, dose optimization algorithms resolve this conflict by sophisticated dose distributions, which are tightly tailored to a particular geometry. In practice, these dose distributions tend to be less robust to geometrical variations and consequently not optimal for all patients. Hence, the common static margin based optimization model has to be extended so that the obtained compromise is both closer to optimum and more robust to geometrical uncertainties.

In this manuscript, an optimization model is proposed which directly uses the coverage probabilities of voxels in TCS. It includes these coverage probabilities directly into the optimization instead of using static planning volumes calculated from these probabilities. For this model, the coverage probabilities of an organ are calculated from multiple CT scans and the population distribution of systematic setup error. The cumulative probabilities of CTV and OAR are used as local weights in the corresponding components of the objective function. Although this static model does not fully include all effects of organ motion and setup error, its dose distributions are shown to be more robust to organ motion and setup error by simulations of the treatments. Its advantages are demonstrated in a study of dose escalation for a group of prostate patients.

Material and methods

Coverage probabilities and their estimation

Treatment planning (definition of planning volumes, selection of beam positions, dose computation) is performed in TCS. At each point in TCS, the CTV and OARs can be found with a different frequency due to the statistical nature of a fractionated treatment. It is straightforward to guide the volume definition for treatment planning by the cumulative coverage probability at each point x in TCS. In the following,

a concept will be described to derive such cumulative coverage probabilities for the optimization of dose distributions. This concept does not comprise tracking of particular organ voxel motion as this would require explicit knowledge of patient deformations.

Two coordinate systems are considered to describe the geometric uncertainties: a patient coordinate system (PCS, the reference system related to the patient (ICRU 50)) and a treatment room coordinate system (TCS, the reference system related to the therapy unit (ICRU 50)). The planning CT scan defines the PCS relative to the bony anatomy in an arbitrary position. The definition of the isocenter fixes the position of the origin of the PCS relative to the TCS and links both coordinate systems.

Organ motion and -deformation relative to the bony anatomy causes an uncertainty of the organ position in PCS. For each point x in PCS, the frequency of being covered by any part of CTV or OAR defines a cumulative coverage probability $p_{PCS}(x)$ for CTV and OAR.

A setup error Δx_i of a patient in fraction i describes the deviation of the planned and actual position of the PCS (i.e. of the rigid bony anatomy of the patient) in TCS. It can be treated as a sample of an assumed underlying probability distribution of setup error p_{setup} which is patient and treatment specific. It is further assumed that it consists of a systematic component μ_{pat} and a random component ρ_i : $\Delta x_i = \mu_{pat} + \rho_i$. The random error ρ_i is a sample of a probability distribution with mean zero and a standard deviation σ_{pat} by definition.

In order to get the cumulative coverage probability in TCS, the cumulative coverage probability in PCS p_{PCS} and the displacement probability of the PCS in TCS p_{setup} have to be combined. As both, organ motion and positioning, are assumed to be independent sources of geometric errors, the coverage probability $p_{coverage}(x)$ for a point x in TCS can be calculated from the convolution of both probability distributions

$$p_{coverage}(x) = \int p_{setup}(\Delta y) p_{PCS}(x - \Delta y) d\Delta y, \quad (1)$$

provided that the probability distributions for setup errors p_{setup} and for organ motion p_{PCS} are known.

At the time of treatment planning, the patient specific probability distributions can only be estimated. Multiple imaging (e.g. CT imaging) is necessary to determine the organ motion in a series of snapshots. The planning CT scan fixes the PCS relative to the bony anatomy, so that the bony anatomy in the following $N-1$ CT scans has to be matched on the first CT which allows to estimate the relative frequency of coverage for each PCS point x in a non-parametric way. We denote the coverage at x by an organ in CT j by $\delta_j(x)$ which is 1 if x is covered by the organ in CT j and zero else. The coverage probability $p_{PCS}(x)$ in PCS can be approximated by

$$\hat{p}_{PCS}(x) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \delta_j(x) \quad (2)$$

Data of patient setup errors is usually only available after treatment start. Therefore, the systematic error μ_{pat} and random error σ_{pat} are unknown and cannot be used for

the calculation of the coverage probability at treatment planning. However, measuring setup data for a patient population allows an estimation of the likelihood that a patient has a certain systematic and random setup error which can be used for the estimation of coverage probabilities for treatment planning. The distribution of systematic error is characterized by the covariance matrix $\Sigma_{\text{pop,setup}}$ and the zero mean (assuming that no gross error is made in the population), the random error distribution has mean $\sigma_{\text{pop,setup}}$ of the patient specific σ_{pat} with its own covariance matrix.

In this work, only the systematic displacements of the PCS were included into the calculation of coverage probabilities, the distribution of random setup error was used for the evaluation of the dose distribution only. This is similar to a concept proposed by Stroom et al. [9].

For the purpose of treatment planning on a three-dimensional grid consisting of discrete cubic voxel with a voxel size $(dx)^3$, the cumulative coverage probability $\hat{p}_{\text{coverage}}$ for a voxel i in TCS can be calculated from the discrete formula

$$\hat{p}_{\text{coverage}}(i) = \sum_{\text{all voxel } v} N_{0, \Sigma_{\text{pop,setup}}}(|x_i - x_v|) \times \hat{p}_{\text{PCS}}(x_v)(dx)^3, \quad (3)$$

where the coordinates of the center of mass of the voxel x_v were used as coordinates of the voxel. The population distribution of systematic error was approximated by a Gaussian distribution $N_{0, \Sigma_{\text{pop,setup}}}(x)$ with covariance matrix $\Sigma_{\text{pop,setup}}$ and zero mean.

Inclusion of coverage probabilities into the optimization

The IMRT planning tool HYPERION (University of Tübingen) employs the method of local cost densities to measure the contribution of the local dose to the overall radiation effect in a volume of interest [18]. The overall cost function $F(D)$ of a dose distribution D for a volume V is defined by

$$F(D) = \sum_{\text{voxel } i \in V} f(d_i), \quad (4)$$

where $f(d_i)$ is the local cost density for the local dose d_i in voxel i . If PTV and OAR overlap, cost densities for PTV $g(d)$ and organs at risk $h(d)$ apply at the same time:

$$f(d_i) = g(d_i) + h(d_i). \quad (5)$$

Voxels with both types of local cost densities limit the optimization of the objective function most. Especially the dose homogeneity (and hence minimum dose) in PTV is affected by this conflict.

Including the coverage probability of CTV and OAR for voxel i as a local weight leads to a different situation:

$$f(d_i) = \hat{p}_{\text{coverage,CTV}}(i) \times g(d_i) + \hat{p}_{\text{coverage,OAR}}(i) \times h(d_i). \quad (6)$$

The optimization algorithm uses these local weights to find a compromise between dose increase in the tumor and dose limitation for the OAR. For a voxel which is rarely covered by the CTV and often covered by an OAR, the objective function consists of a term for the CTV which rewards dose increase with a low weight and a term for the OAR which favors sparing of the OAR with a high weight.

The optimizer tries to balance both terms: for a high OAR weight the algorithm tends to spare the OAR while it will more readily increase the dose when the OAR weight is low. The local weights help the optimization algorithm to distribute the organ tolerance so that target voxels with higher weight receive higher dose.

The goal of the optimization of such an objective function is to maximize the CTV equivalent uniform dose (EUD) corresponding to the mean CTV cost function and to keep the OAR EUD corresponding to the mean OAR cost functions below a certain threshold. This is not the same as to maximize the mean EUD of a number of possible CTVs whose individual OAR EUDs are all below the same threshold. It is taken into account that the treatment of the patient might result in OAR EUDs which are higher than the threshold with a certain probability. If this probability is lower than the probability for the same OAR EUD for a commonly used margin approach treatment planning, the coverage probabilities led to a more robust dose distribution.

Treatment planning

The beam configuration consisted of five equidistant coplanar beams (gantry angle 0, 72, 144, 216 and 288°). The optimization and dose calculation was performed on a $(2.0 \text{ mm})^3$ dose grid for 15 MV photons and a fluence grid of $2 \times 10 \text{ mm}^2$. A pencil beam algorithm was used for the dose calculation during fluence optimization and a Monte Carlo algorithm [19] during the optimization of the shape and the weights of the static multileaf collimator segments.

Patient data

The CT data of 10 patients with prostate cancer was used for this study. These patients were treated with an IMRT technique in our hospital. For each patient between 8 and 10 CT data sets were acquired during treatment preparation and treatment time (five pre-treatment and three to five during treatment). There had been no recommendations to empty bladder or rectum before the treatment and the CT scans.

In order to quantify prostate motion for an appropriate planning margin (approach (A), see below), the translational prostate motion was determined similar to the work of Roeske et al. [20]. The pre-treatment CT scans were registered to the rigid bony anatomy of the first CT scan. The center of structure of the multiple prostate volumes were calculated by volume integration and compared. The corresponding standard deviations of the systematic components and for random components in lateral (LAT), anterior-posterior (AP) and cranio-caudal (CC) direction can be found in Table 1.

The organ positions agreed well in the pre-treatment and treatment CT scans for most of the patients. There had only been a systematic difference between the pre-treatment and treatment CTs for patient 6 where the prostate was systematically shifted posterior in three of five treatment CT scans compared to the pre-treatment CTs.

The setup errors (displacement of the bony anatomy relative to a DRR reconstructed from the planning CT) were determined from two portal images from orthogonal directions with the Elekta iView GT software for 24 fractions

Table 1
Overview of prostate treatment uncertainties (SD of translations)

Standard deviation of	Systematic component Σ_{pop}			Random component σ_{pop}		
	LAT	CC	AP	LAT	CC	AP
Translational setup error	2.4 mm	2.4 mm	2.4 mm	3.3 mm	2.1 mm	3.3 mm
Organ motion prostate	0.3 mm	1.0 mm	1.1 mm	0.5 mm	2.4 mm	2.3 mm

on average (range 16-35 fractions). Setup population data comprised the 10 patients plus an additional group of 16 patients treated with a similar treatment IMRT technique. The standard deviations of the population distribution can be found in Table 1.

Volume definitions

The CTV comprised the prostate without seminal vesicles for all three planning approaches.

(A) *Margin recipe approach.* Quadratic addition of uncertainties due to organ motion and setup error according to the margin recipe $2.5\Sigma_{\text{pop}} + 0.7\sigma_{\text{pop}}$ [6] resulted in an isotropic margin of 10 mm. The prostate volume in the first CT scan plus margin was used as PTV for the margin recipe approach. The rectum and bladder from the same scan were used without margins as planning volumes for the OAR.

(B) *Off-line adaptive approach with hull-volume definition.* The off-line adaptive strategy compensates for errors caused by organ motion and delineation by expanding the CTV to a CTV_hull using the hull of prostate contours from five pre-treatment CT scans. An extra margin was added to the CTV_hull according to the margin recipe $2.5\Sigma_{\text{pop}} + 0.7\sigma_{\text{pop}}$ to get the planning target volume. The size of the margin of 7 mm was determined from the setup error as remaining dominant source of error. Organs at risk were bladder and Rectum_hull (the hull of rectum contours from the five pre-treatment CT scans). The idea of using a CTV_hull volume is similar to the ICRU 62 internal target volume (i.e. a CTV plus an internal margin), the Rectum_hull corresponds to a rectum plus internal margin.

(C) *Coverage probability approach.* The coverage probabilities of prostate, rectum and bladder were estimated based on the five pre-treatment CT scans and the setup population data according to Eq. (3). In order to avoid numerical problems during the optimization, a cut-off of 10^{-4} was chosen for the coverage probabilities. Each voxel with non-zero CTV coverage greater than or equal to this cut-off probability belonged to CTV during the optimization. Planning volumes for rectum and bladder were constructed similarly. The corresponding cumulative coverage probabilities were renormalized after the cut-off. They were used as local weights in the objective function as described above.

Prescription

An equivalent uniform dose (EUD) [21] of 84 Gy in 42 fractions was prescribed for the PTV for tumor control. The maximum dose of 84 Gy in the PTV should not be exceeded by more than 1.0 Gy on average. Dose limiting organ for all three approaches was the planning rectum volume where a maximum EUD of 65 Gy with respect to a 'serial'

complication mechanism ($h(d)=d^k$ with volume effect parameter $k=12.0$) was allowed which corresponds to an approximate rectal wall EUD of 67 Gy. For the bladder planning volume, a 'serial' constraint of no more than 60 Gy EUD and a volume effect parameter of $k=8.0$ was used. A detailed description of the cost functions can be found in [18].

The voxels in the overlap region of PTV and rectum planning volume were included into the calculation of the cost function values of PTV as well as of rectum.

Verification of treatment outcome by treatment simulations

The three optimization approaches (A), (B) and (C) result in different dose distributions whose robustness against geometric uncertainties has to be evaluated. The quality of a treatment plan is usually evaluated by considering treatment outcome quantities such as dose volume histogram (DVH) parameters, tumor control probability (TCP) or EUD. Because of the statistical nature of the treatment process, treatment outcome quantities are stochastic quantities with a patient specific probability distribution and only one of these possible outcomes will be realized during the treatment. Therefore, the evaluation of a treatment plan based on such parameter distributions is more predictive than a single value for the treatment outcome.

Treatment simulations in dose parameter space as proposed in [22] are an accurate and fast approach to estimate the dose parameter distribution. For the simulation, only translational setup errors are explicitly taken into account. The dose parameters are calculated for all available multiple organ contours from the calculated dose and the average of these dose parameters is used as estimation for the real organ dose parameter.

A treatment history simulation involves three steps. First, a systematic μ and random setup error σ are randomly chosen from the respective population distributions. Then, setup errors are simulated for each treatment fraction from a Gaussian distribution $N(\mu, \sigma)$. As the average setup error of this history describes the mean patient position, the EUD is finally determined for this value. Instead of considering the random error of each treatment history, random setup error is incorporated into the evaluation by a convolution of the planned dose with a Gaussian distribution with zero mean and the mean covariance matrix of the population distribution σ_{pop} . In order to speed up the simulations, the EUD as a function of patient shifts was pre-calculated for shifts in $[-20 \text{ mm}; 20 \text{ mm}]^3$ in steps of 2 mm for all organ contours. The EUD for a specific shift was calculated from these pre-sampled EUDs by tri-linear interpolation which assumes a shift invariance of the dose.

Results

All three approaches resulted in a similar number of segments and monitor units. The average number of segments was 41 for the margin approach, 44 for the off-line approach and 48 for the probability approach. The average number of monitor units (± 1 standard deviation) were equal for the margin and probability approach 283.8 (± 14.8) and 285.1 (± 28.0) while more monitor units were required on average in the case of the off-line approach (303.0 ± 36.7).

The impact of the prescription conflict on the dose distribution for voxels in the overlap region of PTV and rectum planning volume can be seen in Fig. 1. There, the CTV_hull and Rectum_hull are shown in order to indicate the range of the prostate and rectum motion based on the five pre-treatment CT scans of this patient. For rectum contour used for the margin approach (A) is also displayed.

The most obvious difference between the three dose distributions was the shape and extension of the dose gradient at the posterior side of CTV_hull. The 95% (79.8 Gy) isodose line was drawn back into the CTV_hull in the overlap region and fit around the Rectum_hull contour for the margin and the off-line approach while it passed through the Rectum_hull for the probability approach. The lower isodose lines were moved anterior towards CTV_hull to compensate for the higher dose in Rectum_hull (see Fig. 1(c)) which resulted in an overall shallower gradient than for the two other approaches. The different impact on the mean expected values of the organ doses evaluated as mean of

values of volume representations on individual CTs is described below (see also the electronic appendix).

Evaluation of the planned dose distributions

In the treatment plans, it became obvious that it is possible to achieve nearly 84 Gy prostate EUD within the population for the margin and the coverage probability approach (see Table 2). However, it is only possible to achieve ~ 83 Gy prostate EUD with the off-line approach. The different consequences for rectal wall in the margin and the probability approach were reflected by the population mean rectal wall EUD. It was nearly 2 Gy greater for the margin approach than for the probability and the off-line approach.

Fig. 2(a) and (b) shows the mean EUD for the individual patients for all approaches. The high dose volume was usually largest for the margin approach which resulted in the greatest prostate EUD for most of the patients. For patient 9, PTV and rectum planning volume overlapped along nearly the complete CC extension of the PTV in the margin approach. The necessity to spare the rectum of this patient resulted in the lowest prostate EUD of all patients for the margin approach. For the other two approaches, it was possible to achieve a clearly higher prostate EUD while still fulfilling the rectal wall EUD prescription. For patient 6, the achieved prostate EUD was lower than 83 Gy for all three approaches as three out of five treatment CT prostate volumes were systematically shifted posteriorly.

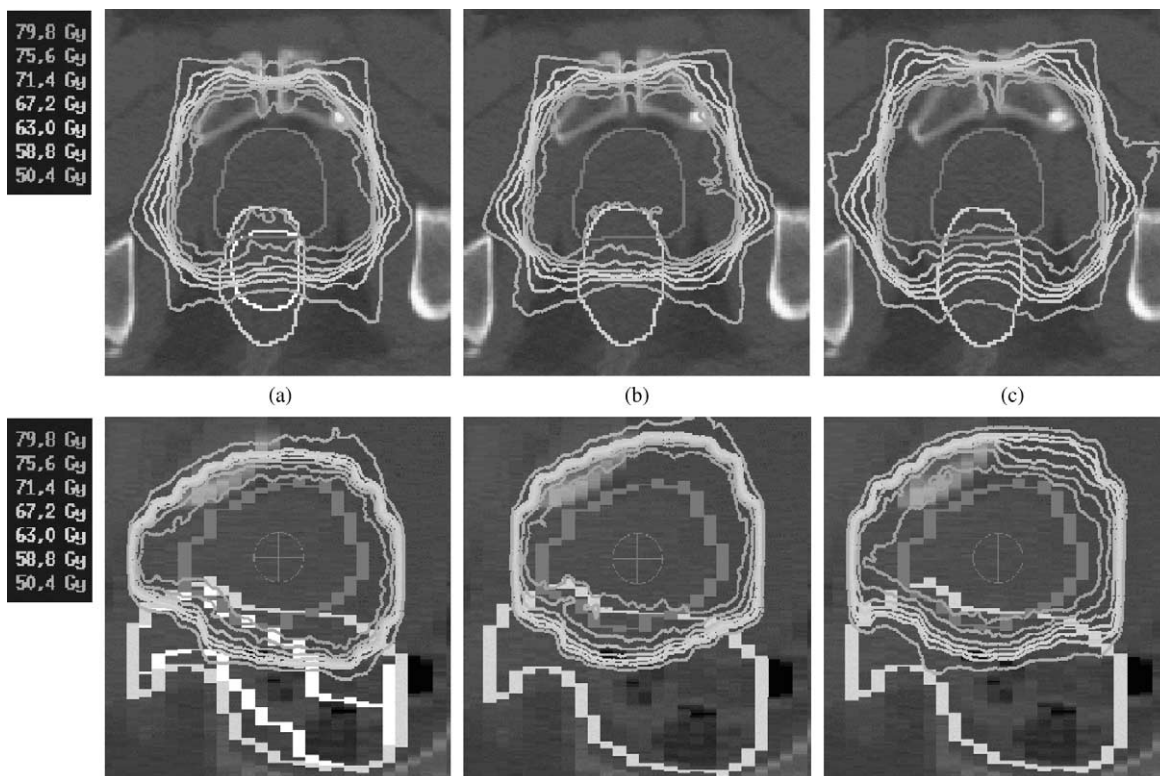


Fig. 1. Transversal and sagittal slice of a typical planned dose distribution with CTV_hull and Rectum_hull for the margin approach (a), off-line approach (b) and coverage probability approach (c). The isodose lines are shown from the 70% to the 95% isodose line in steps of 5% as well as the 60% isodose line. The rectum contour used for the treatment planning for the margin approach is indicated by the white line in (a).

Table 2
Overview of inter-patient mean prostate and rectal wall EUD (± 1 SD) for all three planning approaches

		Treatment planning approach		
		Margin (A)	Off-line (B)	Probability (C)
Mean prostate EUD (Gy)	(1) Planned	83.7 ± 0.8	82.9 ± 0.8	83.6 ± 0.6
	(2) Scaled	82.7 ± 2.0	84.5 ± 1.5	84.7 ± 1.1
	(3) Simulated	82.6 ± 1.8	81.8 ± 1.7	82.4 ± 1.5
Mean rectal wall EUD (Gy)	(1) Planned	67.9 ± 1.4	65.7 ± 1.5	66.1 ± 1.1
	(2) Scaled	67	67	67
	(3) Simulated	67.1 ± 2.0	65.1 ± 1.5	65.4 ± 1.0

The EUD values are calculated from (1) the planning dose distributions, (2) the rectum isototoxicity rescaled dose distributions and (3) the simulated treatment dose distributions.

For the off-line approach, the overlap region between PTV and Rectum_hull extended deeper into PTV than for the margin approach. On the one hand, the increased rectal sparing at the posterior side of the PTV resulted in the lowest rectal wall EUD for 8 of 10 patients. On the other hand, the prostate EUD was also the lowest in 6 of 10 patients. Also, it was not possible to achieve a prostate EUD of more than 81 Gy for patients with a highly mobile rectum like patients 2 and 5 with this optimization approach and this prescription. In their case, at least one extreme rectal wall position occurred which resulted in an overestimation of the rectal wall occupation frequency.

For these two patients however, it was possible to increase the prostate EUD clearly while still keeping the rectal wall within the prescription using the coverage probabilities because these extreme regions only had very low weights. The mean prostate EUD was greater than or equal to 83 Gy for the remaining patients for the probability

approach. The fact that the mean rectal wall EUD for approach (C) was lower than for approach (A) in 9 of 10 patients showed that the compromise found during the optimization based on coverage probabilities was better and more robust than the one found based on the margin recipe.

In order to demonstrate the different resolution of prostate and rectum conflict in the dose distributions for the three approaches, each dose distribution was scaled to achieve the same level of rectum isototoxicity (a mean rectal wall EUD of 67 Gy) in each case (for details see electronic appendix). Table 2 and Fig. 3 show that for the scaled dose distributions the prostate EUD is lowest for the margin approach with a mean difference of 1.7 Gy EUD to the prostate EUD obtained for the off-line approach and of 2.0 Gy EUD obtained for the probability approach. In 6 of 10 patients, a similar prostate EUD is achieved for the off-line and probability approach whereas the results for the

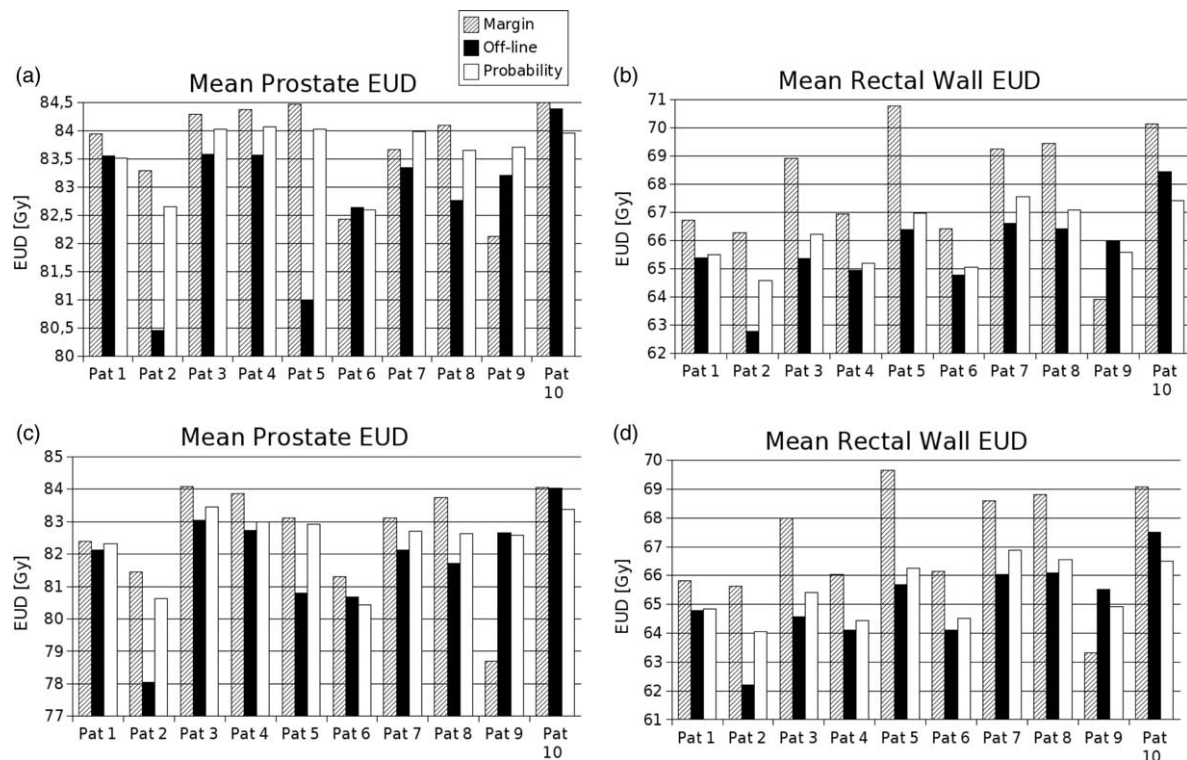


Fig. 2. The mean EUD in prostate and rectal wall w.r.t. organ motion for the planned dose distribution (a) and (b) and w.r.t. organ motion and setup error for the dose distributions obtained from treatment simulations (c) and (d).

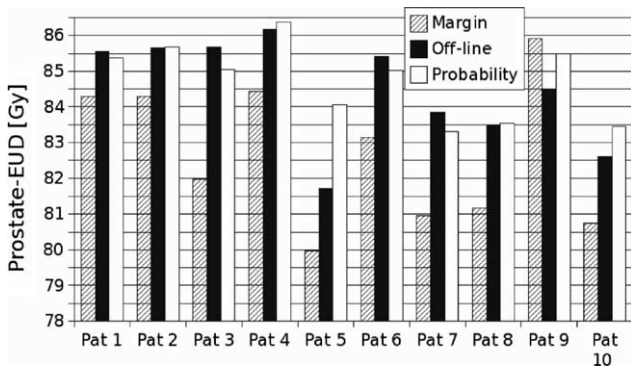


Fig. 3. Mean prostate EUD w.r.t organ motion after scaling of the dose distributions to the same isototoxicity level for rectal wall (EUD=67 Gy) for all approaches.

probability approach are better for patients with increased organ motion (patient 2/5/9).

Evaluation of treatment simulations

Finally, 100,000 treatment simulations were performed per dose distribution using the population distribution of setup error. Fig. 4 shows the EUD distributions obtained from the treatment simulations for patient 8 (the corresponding dose distributions are shown in Fig. 1). The EUD distributions reflect the properties of the dose distribution. The different degree of rectal sparing can be seen from the three probability densities for rectal wall EUD. The off-line and probability curves virtually overlap and the slightly higher probabilities for rectal wall EUD greater than 67 Gy for the probability approach curve are caused by the closer 95% isodose line. The margin approach curve demonstrates the insufficient consideration of rectum motion by the patient model. However, this allowed to extend the high dose region for the margin approach which results in a small range of the prostate EUD results. The shorter tail and the peak of the prostate EUD distribution for the probability approach compared to the off-line approach shows a better target coverage.

Regarding the intra-patient and inter-patient mean prostate and rectal wall EUD obtained from the treatment

simulations, the incorporation of setup error into the treatment plan evaluation results in a mean systematic decrease of about 1 Gy in mean prostate EUD and about 0.6 Gy in mean rectal wall EUD for all patients, but does not change the mean EUD results qualitatively compared to the results without inclusion of setup error (see Fig. 2(c) and (d) and Table 2).

The standard deviations of the population data of prostate EUD and rectal EUD are smallest for the probability approach which indicates that those dose distribution were most robust to geometric uncertainties of all three approaches.

In order to get a better insight into to the robustness of the dose distributions with respect to geometric uncertainties, the minimum prostate EUD_{min,90} which is achieved with 90% probability were calculated from the treatment simulations. Equivalently, the maximum rectal wall EUD_{max,10} which is exceeded with 10% probability were calculated from the EUD probability distribution (see Table 3 and Fig. 5). The average prostate EUD_{min,90} within the patient population was quite similar for the margin and coverage probability approach, but about 1 Gy lower for the off-line approach. On the contrary, the average rectal wall EUD_{max,10} showed lowest values for the off-line approach and the probability approach, but on average more than 1.5 Gy EUD greater values for the margin results.

Discussion and conclusion

Inclusion of cumulative coverage probabilities into treatment planning results in a gain of information, especially for the overlap region between PTV and rectum planning volume. The dosimetric compromise for this region based on coverage probabilities turns out to be more robust and closer to the desired dose prescription than the solutions found for the other two, volume based approaches. A large gain is found especially for patients with great organ mobility, while for others the potential gain is limited. In any case, it allows to incorporate the geometric uncertainties for OAR which overcomes the difficulty of defining adequate planning volumes for OAR.

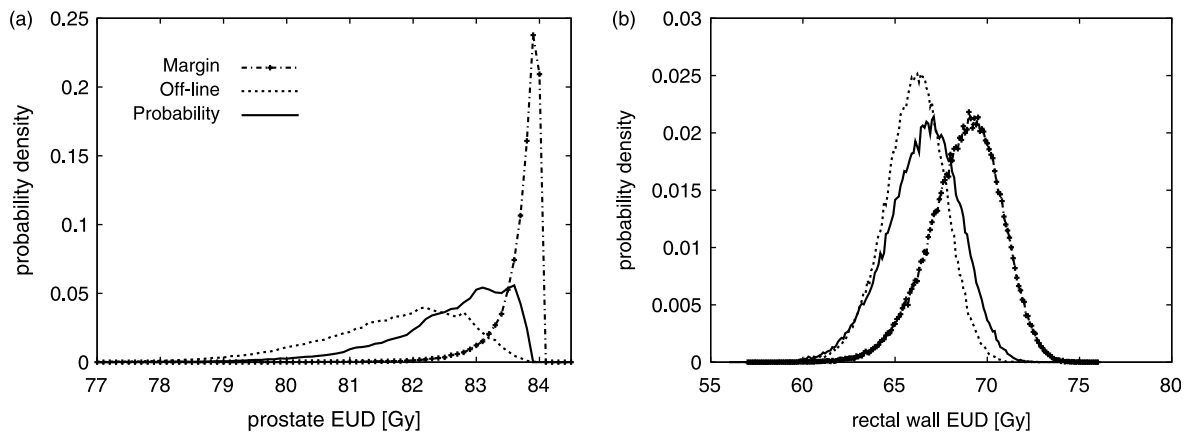


Fig. 4. Probability density for the prostate EUD (a) and rectal wall EUD (b) for patient 8 obtained from the treatment simulations for all three approaches.

Table 3
Overview of the inter-patient mean of the prostate EUD_{min,90} and rectal wall EUD_{max,10}

Quantile	Treatment planning approach		
	Margin (A)	Off-line (B)	Probability (C)
Prostate EUD _{min,90} (Gy)	80.9 ± 3.1	80.1 ± 2.4	80.8 ± 1.8
Rectal wall EUD _{max,10} (Gy)	70.2 ± 1.6	68.0 ± 1.3	68.5 ± 0.8

The spread of the results of treatment planning is smaller when using coverage probabilities, thus rendering the therapy less dependent on a favourable patient geometry or fortuitous circumstances when acquiring the planning CT scans. The correspondence between the planned and the delivered dose distribution is enhanced because rare outliers do no longer enter the optimization process with the same weight as more probable, smaller geometric uncertainties. For static, volume based approaches, the overlap region limits the quality of the dose distributions. The high prostate EUD values in the treatment simulations of the margin approach show that the PTV ensures a good CTV coverage when the margin is chosen large enough with a dedicated margin recipe [6]. With respect to rectal wall EUD, the use of a rectum planning volume like Rectum_hull or rectum plus margin (i.e. the inclusion of more information about organ motion or setup error) resulted in a lower rectal wall EUD in general. However, the use of a rectum planning volume also limited the achievable prostate EUD which can be seen clearly in the off-line approach. Hence, the treatment plans are either robust for CTV, but not optimal and robust for rectum, or robust and optimal for rectum, but not optimal for CTV.

The presented coverage probability approach is rather simplistic compared to published deformable patient models [13,15-17]. On the other hand, this information is very hard to procure on a routine basis. It was the intention of the presented model to use cumulative coverage probabilities as they are simple to derive and are a refinement of the commonly used planning volumes. An explicit inclusion of deformations will result in an improved sparing of OAR [13], yet, being an off-line method, is still limited by uncertainties in the estimation of the underlying probability distributions.

The impact of random errors on the treatment dose was neglected in this optimisation model, but it will be small as

the dose gradients are rather shallow. Other groups suggested to incorporate random error into dose calculations for treatment planning by means of fluence convolution in Monte-Carlo dose calculations [23-25] or by dose blurring (based on the work of Leong [26]). While dose blurring is too time consuming to incorporate it directly into IMRT treatment planning with beamlets, the idea of including the distribution of random error into the Monte-Carlo calculations during segment shape and weight optimization is a feasible extension of the presented coverage probability approach.

The off-line approach with its hull concept of using multiple pre-treatment scans is an adaptation of recently proposed single adaptive off-line feedback strategies [27,13,17]. Other groups also found that the information obtained from the low number (5) of CT images is sufficient to describe organ motion for the purpose of treatment planning. Booth and Zavgorodni [28] proposed to use the mean organ position of multiple scans for treatment planning and to convolve the dose distribution with a Gaussian kernel. A comparison of the convolved dose with dose calculated by Monte Carlo simulation of organ motion for a model population showed that the information of 5 CT scans results in a sufficient dose prediction in this model case. The work of Yan et al. [17] and Birkner et al. [13] demonstrated the convergence of the organ motion estimation after 5 days for IMRT treatments of prostate cancer for a similar hull concept.

The uncertainties of the treatment simulations were discussed in detail elsewhere [22]. They were similar for the dose distribution for the three optimization models (below 0.5 Gy EUD for prostate and rectal wall, data not shown). The simulations were further simplified by calculating physical dose instead of fractionation corrected biological effective dose. Fractionation effects cause a widening of the dose distribution depending on the assumed α/β ratio [29,30] which results in a deviation of the isodose position less than 2 mm. Since the simulation dose grid has a voxel size of 2 mm, they were not included into the treatment simulations.

Organ motion was included into treatment simulations by averaging EUDs. Prostate EUD is mainly driven by cold spots. For this, the estimation is good as long as the dose distributions result in a comparable dose coverage for the different prostate realisations. The extension of the high dose area ensured a satisfying coverage for the investigated cases. Hoogeman et al. [31] showed that the average rectal wall EUD is a good estimation for the real rectal wall EUD.

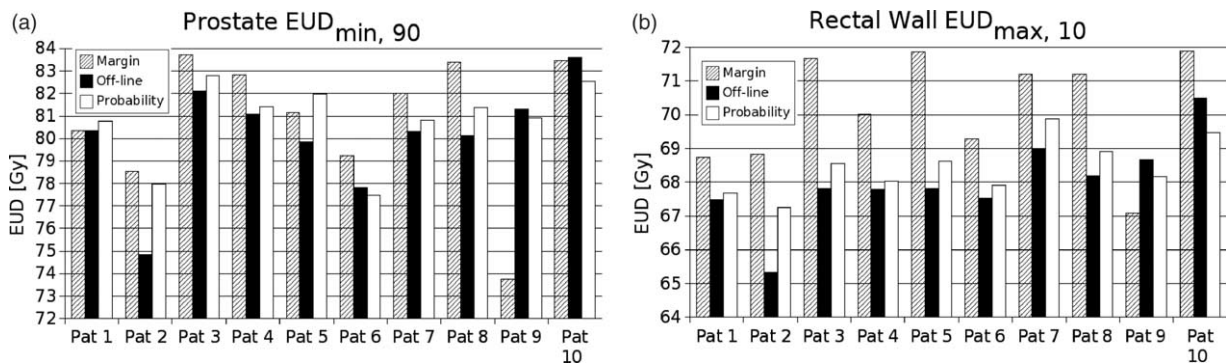


Fig. 5. Treatment simulations: prostate EUD_{min,90} and rectal wall EUD_{max,10} of the EUD probability distributions (as shown in Fig. 4) for all patients.

The incorporation of cumulative coverage probabilities as local weights in the cost functions allows for dose escalation as well as an improved rectal sparing. It allows to overcome the target volume—OAR problems connected with margins and their definition. Furthermore, it was shown based on treatment simulations that the coverage approach results in robust and optimal IMRT treatment plans for prostate and rectum, especially for patients with large organ motility.

Acknowledgements

This work was supported by Deutsche Krebshilfe e.V. (C.B. & M.B.) and Deutsche Forschungsgemeinschaft Grant No. Nü-33/7-1 (M.A.).

* **Corresponding author. Address:** Christoph Baum, Sektion für Biomedizinische Physik, Universitätsklinik für Radioonkologie, Hoppe-Seyler-Strasse 3, 72076 Tübingen, Germany. *E-mail address:* christoph.baum@gmx.de

Received 22 November 2004; received in revised form 1 September 2005; accepted 8 September 2005; available online 10 October 2005

References

- [1] Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50, International Commission on Radiation Units and Measurements 1993.
- [2] Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 62 (Supplement to ICRU Report 50), International Commission on Radiation Units and Measurements 1999.
- [3] Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Sem Rad Oncol* 2004;14:52-64.
- [4] Antolak JA, Rosen II. Planning target volumes for radiotherapy: how much margin is needed? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1165-70.
- [5] Craig T, Battista J, Moiseenko V, Van Dyk J. Considerations for the implementation of target volume protocols in radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:241-50.
- [6] Van Herk M, Remeijer P, Lebesque JV. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1407-22.
- [7] Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1121-35.
- [8] Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV, van Herk M. Margins for translational and rotational uncertainties: a probability-based approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:464-74.
- [9] Stroom JC, de Boer HCJ, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:905-19.
- [10] McKenzie A, van Herk M, Mijnheer B. Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;62:299-307.
- [11] Mageras GS, Fuks Z, Leibel S, et al. Computerized design of target margins for treatment uncertainties in conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:437-45.
- [12] Killoran JH, Kooy HM, Gladstone DJ, Welte FJ, Beard CJ. A numerical simulation of organ motion and daily setup uncertainties: implications for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:213-21.
- [13] Birkner M, Yan D, Alber M, Liang J, Nüsslin F. Adapting inverse planning to patient and organ geometrical variation: algorithm and implementation. *Med Phys* 2003;30:2822-31.
- [14] Fontenla P, Pelizzari CS, Chen GTY. Implications of 3-dimensional target shape and motion in aperture design. *Med Phys* 1996;23:1431-41.
- [15] Fontenla E, Pelizzari CS, Roeske JC, Chen GTY. Using serial imaging data to model variabilities in organ position and shape during radiotherapy. *Phys Med Biol* 2001;46:2317-36.
- [16] Löf J, Lind BK, Brahme A. An adaptive control algorithm for optimization of intensity modulated radiotherapy considering uncertainties in beam profiles, patient set-up and internal organ motion. *Phys Med Biol* 1998;43:1605-28.
- [17] Yan D, Lockman D, Brabbins D, Tyburski L, Martinez A. An off-line strategy for constructing a patient specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:289-302.
- [18] Alber M, Nüsslin F. An objective function for radiation treatment optimization based on local biological measures. *Phys Med Biol* 1999;44:479-93.
- [19] Alber M, Birkner M, Bakai A, et al. Routine use of Monte Carlo dose computation for head and neck IMRT optimization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:5208.
- [20] Roeske JC, Forman JD, Mesina CF, et al. Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder and rectum during a course of external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1321-9.
- [21] Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:103-10.
- [22] Baum C, Alber M, Birkner M, Nüsslin F. Treatment simulation approaches for the estimation of the distributions of treatment quality parameters generated by geometrical uncertainties. *Phys Med Biol* 2004;49:5475-88.
- [23] Beckham WA, Keall PJ, Siebers JV. A fluence-convolution method to calculate radiation therapy dose distributions that incorporate random set-up error. *Phys Med Biol* 2002;47:3465-73.
- [24] Chetty IJ, Rosu M, Tyagi N, et al. A fluence convolution method to account for respiratory motion in three-dimensional dose calculations of the liver: A Monte-Carlo study. *Med Phys* 2003;30:1776-80.
- [25] Stapleton S, Zavgorodni S, Popescu IA, Beckham WA. Implementation of random set-up errors in Monte Carlo calculated dynamic IMRT treatment plans. *Phys Med Biol* 2005;50:429-39.
- [26] Leong J. Implementation of random positioning error in computerised radiation treatment planning systems as a result of fractionation. *Phys Med Biol* 1987;32:327-34.
- [27] Baum C, Birkner M, Alber M, Paulsen F, Nüsslin F. Dosimetric consequences of the application of off-line setup error correction protocols and a hull-volume definition strategy for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005;76:35-42.
- [28] Booth J, Zavgorodni S. Modelling the dosimetric consequences of organ motion at CT imaging on radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol* 2001;46:1369-77.
- [29] Van Herk M, Witte M, van der Geer J, Schneider C, Lebesque J. Biologic and physical fractionation effects of random geometric errors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1460-71.
- [30] Zavgorodni S. The impact of inter-fraction dose variations on biological equivalent dose (BED): the concept of equivalent constant dose. *Phys Med Biol* 2004;49:5333-45.
- [31] Hoogeman MS, van Herk M, Yan D, Boersma K, Koper PCM, Lebesque JV. A model to simulate day-to-day variations in rectum shape. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:615-25.

1 Electronic Appendix A: Properties of dose distributions

The impact of the prescription conflict on the dose distribution for voxels in the overlap region of PTV and rectum planning volume can be seen in figure 1. In these figures, the CTV_hull and Rectum_hull are shown in order to indicate the range of the prostate and rectum motion based on the 5 pre-treatment CT scans of this patient. For the margin approach (A), the rectum contour used for the treatment planning is also displayed in order to facilitate the understanding of the dose distribution. In the following, all dose values are referred to the prescription dose of 84 Gy.

The most obvious difference between the three dose distributions was the shape and extension of the dose gradient at the posterior side of the CTV_hull. The 95% isodose line was drawn back into the CTV_hull in the overlap region and fit around the Rectum_hull contour for the margin and the off-line approach while it passed through the Rectum_hull for the probability approach. The lower isodose lines were moved anterior towards CTV_hull to compensate for the higher dose in Rectum_hull (see figure 1(c)) which resulted in a shallower gradient than for the two other approaches.

The difference between the margin approach and the off-line approach dose distribution can be seen in the sagittal view. For the margin approach, the 95% isodose line followed the rectum contour. Consequently, a great part of the anterior Rectum_hull lay within the 95% dose region which increased the fraction of rectal wall receiving more than 79.8 Gy (95%) systematically. For the off-line approach, the Rectum_hull was excluded from dose greater than 95% and the fraction of Rectum_hull receiving more than 75.6 Gy (90%) was significantly smaller than for approach (A). Furthermore, figures 1 (a) and (c) show that the fraction of Rectum_hull receiving more than 75.6 Gy (90%) and 79.8 Gy (95%) was even smaller for the probability approach than for the other approaches.

On the anterior side of CTV_hull, the high dose region was limited by the bladder. Its impact on the high-dose region can only be seen for the bigger PTVs of the margin and probability approach. While the anterior gradient was only slightly shallower for the margin approach than for the off-line approach, the bladder constraints caused a shift of the 95% and 90% isodose lines towards the CTV_hull and a shallow gradient for the probability approach.

The impact of the dose distributions on the organ treatment doses is quite different. For the margin approach, the planning rectum volume covered the rectum mobility insufficiently which resulted in a rather unfavourable position of the dose gradients. The overlap caused an underdosage deep inside the prostate. Depending on the size of the overlap extension in CC direction, this caused an increased probability of systematic CTV underdosage. However, in most cases, there was a high risk of rectum overdosage as a large part of Rectum_hull was included in the high dose region. For the off-line approach, the position of the gradient took into account the variability of rectum shape. Again, there

was an underdosage deep inside CTV_hull: a large volume of prostate suffered underdosage with a high probability. However, the risk of rectum overdosage is much smaller than for the margin approach. For the probability approach, a better dose coverage inside CTV_hull was achieved, at the cost of a slight underdosage at the edge of the CTV_hull where the coverage probability was low. Likewise, only voxels at the periphery of Rectum_hull received more than 90 % of 84 Gy where the rectum coverage probabilities are low.

Though the patient model for the coverage approach does not take into account deformation and random errors accurately, it is intuitive that dose distribution based on this model should be better which can be seen quantitatively in the Results section.

2 Electronic Appendix B: Rescaling of the dose distribution

In order to demonstrate the different resolution of prostate and rectum conflict in the dose distributions for the three approaches, each dose distribution was scaled to achieve the same level of rectum isototoxicity (a mean rectal wall EUD of 67 Gy) in each case. The individual factor α for a dose distribution D was obtained by dividing the actual mean rectal wall EUD by 67 Gy using the relationship between dose and EUD for a serial organ V:

$$\lambda \cdot EUD(D) = \lambda \left(\frac{1}{V} \sum_{\nu \in V} (d_\nu)^k \right)^{1/k} = \left(\frac{1}{V} \sum_{\nu \in V} (\lambda \cdot d_\nu)^k \right)^{1/k}, \quad (1)$$

where d_ν is the dose in voxel ν .

**E. Anhang E: Dosimetrische Auswirkungen
der Verwendung eines
Rektumhüllen-Volumens für die
Bestrahlungsplanung fluenzmodulierter
Strahlentherapie von Prostatakrebs**

**Zeitschrift für Medizinische Physik, Vol. 16
2006: 208-216**

Dosimetrische Auswirkungen der Verwendung eines Rektumhüllen-Volumens für die Bestrahlungsplanung fluenzmodulierter Strahlentherapie von Prostatakrebs

Christoph Baum^a, Markus Alber^b, Fridtjof Nüsslin^c

^a Medizinische Physik, Klinik für Strahlentherapie, Schwarzwald-Baar-Klinikum, Villingen-Schwenningen

^b Sektion für Biomedizinische Physik, Universitätsklinik für Radioonkologie, Universität Tübingen, Tübingen

^c Klinikum rechts der Isar der TU München, München

Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist die Bewertung eines Hüllenkonzepts zur Definition eines Planungsvolumens (PRV) des Rektums für die Bestrahlung von Prostatakrebs. Dazu wurden die einhüllenden Volumina von Rektumkonturen von 1 bis 5 CTs anhand der von ihnen erfassten Rektum-Aufenthaltenwahrscheinlichkeiten verglichen. Zusätzlich wurden für die Rektumhülle PRV_5 von 5 CTs bzw. jede der herkömmlichen Rektumkonturen PRV_1 IMRT-Bestrahlungspläne berechnet und die Dosis unter Berücksichtigung der individuellen Organbewegung verglichen. Mit PRV_5 kann die Rektumposition während der Therapie für alle Patienten zu fast 90% erfasst werden (PRV_1 67%). Die bessere geometrische Vorhersage für PRV_5 führt zu einer guten Übereinstimmung von geplanter und tatsächlicher Dosis und ermöglicht eine bessere Rektumschonung als bei den Plänen mit PRV_1 . Das Rektum-Hüllenvolumen PRV_5 ist ein geeignetes PRV für die Optimierung von IMRT-Dosisverteilungen, das sowohl eine Erhöhung der Dosis als auch eine Schonung des Rektums erlaubt.

Schlüsselwörter: IMRT, Organbewegung, Lagerungsfehler, Bestrahlungsplanung

Dosimetric consequences of the application of a rectum hull-planning volume for treatment planning of intensity modulated radiotherapy of prostate cancer

Abstract

The present study evaluated a hull-volume definition strategy for the planning organ at risk volume (PRV) for the rectum in the planning of radiotherapy of prostate cancer. The bounding volumes of rectum contours of 1 to 5 CT scans were compared on the basis of the rectum coverage probabilities for 5 patients. In addition, IMRT treatment plans were optimized using the rectum hull PRV_5 of 5 CTs and each of the conventional rectum contours PRV_1 . The plans were compared on the basis of the organ doses caused by the individual organ motion. PRV_5 allowed to cover the rectum with a probability of nearly 90% (PRV_1 67%). Rectal wall dose showed a great variability for PRV_1 , while planned and treatment dose agreed well for PRV_5 due to the improved geometric information which resulted in a better rectal sparing. In conclusion, the rectum hull-volume PRV_5 is a well suited PRV for planning of IMRT dose distributions allowing dose escalation as well as rectal sparing.

Key words: IMRT, organ motion, setup error, treatment planning, planning organ at risk volume

1 Einführung

Der Nutzen sehr präziser Bestrahlungstechniken wie der fluenzmodulierten Strahlentherapie (IMRT) wird durch die Veränderungen der Position und Form der Organe während der mehrwöchigen Behandlung beeinträchtigt. Eine der beiden Hauptquellen patientenbezogener geometrischer Unsi-

cherheiten bei fraktionierter Strahlentherapie stellen die Lagerungsfehler dar, die die Abweichungen der aktuellen Position des als starr angenommenen Patienten von der geplanten Sollposition beschreiben. Dabei unterscheidet man systematische und zufällige Lagerungsfehler. Zufällige Lagerungsfehler entstehen dadurch, dass der Patient praktisch nicht mehr genau so gelagert werden kann wie bei der

Ersteinstellung. Sie sind in jeder Fraktion unterschiedlich groß. Systematische Lagerungsfehler dagegen entstehen bei der Ersteinstellung am Simulator oder Beschleuniger und wirken sich in jeder Fraktion gleich aus. Daher ist es möglich, die Größe des systematischen Lagerungsfehlers aus wenigen gemessenen Fehlern abzuschätzen und diesen zu korrigieren. In der Literatur sind zahlreiche solcher Offline-Korrekturprotokolle zu finden [5, 6, 11, 12, 13, 16, 24, 25, 33, 34].

Die zweite wichtige Quelle patientenbezogener geometrischer Unsicherheiten stellen Organbewegungen dar. Ähnlich wie bei den Lagerungsfehlern können eine systematische (die Abweichung der mittleren Organposition und -deformation vom geplanten Soll) und eine zufällige Komponente (Abweichungen von der mittleren Organposition und -deformation) der Organbewegung unterschieden werden.

Im ICRU-Report 62 wurde vorgeschlagen, die patientenbezogenen geometrischen Unsicherheiten für das klinische Zielvolumen (clinical target volume, CTV) und Risikobereiche (organs at risk, OAR) durch Sicherheitssäume bei der Planung zu berücksichtigen. Die Größe des Sicherheitssaums des Planungszielvolumens (planning target volume, PTV) wird hauptsächlich durch den systematischen Fehler bestimmt [21, 26, 28, 29], zufällige Fehler tragen geringer zum Sicherheitssaum bei, da sie eine Verschmierung der Dosisverteilung verursachen, die sich lediglich am Rand des PTV auswirkt [30]. Auch beim Sicherheitssaum des Planungsvolumens für die Risikobereiche (planning organ at risk volume, PRV) sollten systematische Fehler stärker berücksichtigt werden [21]. Obwohl sich eine bessere Schonung des Rektums durch ein PRV erreichen lassen würde [22], wird bisher in der Regel auf das PRV beim Rektum verzichtet.

Die adaptive Strahlentherapie (Adaptive Radiotherapy, ART) ermöglicht eine Minimierung von PTV und PRV, da die Definition der Sicherheitssäume dabei auf Grundlage von gemessenen Daten des individuellen Patienten erfolgt [32, 33, 35]. Bei ART werden während der ersten Fraktionen Informationen über die Lagerung und die Organbewegung gesammelt und das Planungszielvolumen dann nach wenigen Fraktionen auf Grundlage dieser Informationen in einer Neuplanung so angepasst, dass der Dosisverlust im Zielvolumen minimal ist. Als Planungszielvolumen wurde beispielsweise die Vereinigung der Prostatavolumina aus mehreren CTs kombiniert mit einem Sicherheitssaum vorgeschlagen, der den Einfluss der Lagerungsfehler berücksichtigt [32]. Durch Optimierung des Sicherheitssaums werden die gleichen dosimetrischen Kriterien wie bei einem konventionellen PTV erreicht [32]. Erste klinische Ergebnisse deuten darauf hin, dass die verbesserte Beschreibung der geometrischen Unsicherheiten eine moderate Erhöhung der Tumordosis bei gleichbleibender Nebenwirkungsrate erlaubt [9].

In [4] wurde ein ähnliches Konzept bildgestützter, adaptiver Strahlentherapie vorgeschlagen. Die systematischen Fehler im Behandlungs- und Planungsprozess werden durch Offline-Korrekturprotokolle (Lagerungsfehler) und durch die

Verwendung von Hüllenvolumina der Konturen aus fünf CTs für die Bestrahlungsplanung (Organbewegung) reduziert. Für dieses Konzept wurde bereits anhand von geometrischen [15] und dosimetrischen Untersuchungen [4] gezeigt, dass Organbewegung und Lagerungsfehler für das klinische Zielvolumen ausreichend berücksichtigt sind. In dieser Arbeit soll das Rektumhüllen-Konzept für das PRV des Rektums untersucht werden. Der Nutzen der Rektumhülle (als PRV) für die Bestrahlungsplanung wird anhand der Erfassung der Rektumbewegung und der Rektumwanddosis bewertet und mit IMRT-Plänen für die herkömmlichen Rektumplanungsvolumina (d. h. der Rektumkontur) verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientendaten

Die CT- und Lagerungsdaten von 5 Patienten mit Prostatakrebs wurden in dieser Planungsstudie verwendet. Bei 4 Patienten erfolgten je 5 CT-Aufnahmen vor der Bestrahlungsplanung und 5 CTs während der Behandlung, bei einem Patienten konnten 5 CTs vor Planung und nur 4 während der Behandlung gemacht werden. Die Lagerungsfehler der Patienten (nur Translation, s. Tab. 1) wurden aus Feldkontrollaufnahmen aus 2 orthogonalen Richtungen von durchschnittlich 29 Tagen bestimmt. In der Patientenpopulation der IMRT-Behandlungen von Prostatakrebs in der Universitätsklinik Tübingen (26 Patienten) betragen die Standardabweichungen der Verteilung der systematischen Lagerungsfehler 2,4 mm in allen Richtungen, die des zufälligen Lagerungsfehlers 2,1 mm in cranio-caudaler und 3,3 mm in anterior-posteriorer und lateraler Richtung.

2.2 Berechnung der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten zur Beschreibung der Rektumbewegung

Bestrahlungsplanung erfolgt in der Regel im raumfesten Koordinatensystem des Beschleunigerraums (BKS) durch die Definition der Planungsvolumina, die Wahl der Einstrahlrichtungen und die Bestimmung der Feldgrößen. Bedingt durch die geometrischen Unsicherheiten bei der fraktionierten Strahlenbehandlung kann man an jedem Punkt im BKS das klinische Zielvolumen und die Risikobereiche mit unter-

Tabelle 1 Die Mittelwerte (± 1 Standardabweichung) der Verteilung der gemessenen Lagerungsfehler der Patienten.

Patient	LAT [mm]	CC [mm]	AP [mm]
1	2,3 \pm 2,3	-1,1 \pm 1,4	-0,8 \pm 3,2
2	1,1 \pm 3,7	0,6 \pm 2,5	1,4 \pm 4,6
3	-1,2 \pm 3,9	-0,8 \pm 1,9	-1,0 \pm 5,1
4	2,2 \pm 2,2	0,6 \pm 1,2	3,4 \pm 4,9
5	0,0 \pm 3,1	1,6 \pm 1,9	0,7 \pm 3,9

schiedlicher Häufigkeit finden. Daher liegt es nahe, die Definition von Planungsvolumina und die Bestrahlungsplanung auf diese kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten (KAW) zu stützen.

Die kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeit in einem Punkt \vec{x} im BKS erhält man, indem zwei Wahrscheinlichkeitsverteilungen miteinander kombiniert werden: die kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeit im patientenbezogenen Koordinatensystem (PKS) p_{PKS} (bestimmt durch die Organbewegung) und die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Lagerungsfehler $p_{Lagerung}$ im BKS, da die Lagerungsfehler für eine zusätzliche Verschiebung und Rotation des Patientenkoordinatensystems in Bezug auf die geplante Position im BKS sorgen. Da angenommen werden kann, dass die Organbewegung und Lagerungsfehler unabhängig voneinander zur geometrischen Unsicherheit beitragen, kann man die gesuchte kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeit p_{KAW} am Punkt \vec{x} durch Faltung dieser beiden Verteilungen bestimmen

$$p_{KAW}(\vec{x}) = \int p_{Lagerung}(\vec{y}) \cdot p_{PKS}(\vec{x} - \vec{y}) d^3\vec{y} \quad (1)$$

Die Kombination der Wahrscheinlichkeitsverteilungen zur kumulativen Wahrscheinlichkeit erfolgt in Analogie zum ICRU ITV-PTV-Konzept [1]. Die Faltung beider Wahrscheinlichkeitsverteilungen entspricht einer quadratischen Addition der Sicherheitssäume für Organbewegung und Lagerungsfehler, wie sie von der ICRU und von verschiedenen Autoren empfohlen wurde [10, 29].

Die Wahrscheinlichkeitsverteilung p_{PKS} lässt sich mit Hilfe von multipler CT-Bildgebung nicht-parametrisch schätzen. Dazu wird der starre Teil des Skeletts in allen $N-1$ CT-Bildern in Deckung zum Planungs-CT gebracht und die relative Häufigkeit der Überdeckung jedes Punktes \vec{x} im PKS durch ein Organ bestimmt:

$$\hat{p}_{PKS}(\vec{x}) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^1 \delta_j(\vec{x}) \quad (2)$$

Dabei wird die Überdeckung beschrieben durch die charakteristische Funktion $\delta_j(\vec{x})$, die den Wert Eins hat, wenn \vec{x} im CT j vom Organ bedeckt ist und den Wert Null sonst. Die individuelle Verteilung der Lagerungsfehler $p_{Lagerung}$ kann aus den gemessenen Lagerungsfehlern des Patienten mit Hilfe der nichtparametrischen Bootstrap-Methode [14] bestimmt werden. Bei der Bootstrap-Methode wird die unbekannte Wahrscheinlichkeitsverteilung durch eine empirische Verteilung geschätzt, die dadurch entsteht, dass jedem der N gemessenen Lagerungsfehler das Gewicht $1/N$ zugeordnet wird. Wenn man aus der empirischen Verteilung oft genug „mit Zurücklegen“ zieht, erhält man eine Approximation der gesuchten Verteilung. Die Bootstrap-Methode hat den Vorteil, dass man ohne weitere Annahmen über die Verteilung aus Messwerten die dazugehörige Wahrscheinlichkeitsverteilung simulieren kann.

In dieser Arbeit wurde die Verteilung der Lagerungsfehler für eine Behandlung von 40 Fraktionen mit „No-Action-Level“ (NAL)-Lagerungskorrekturprotokoll [11] bestimmt.

Dazu wurden 25000 Behandlungsverläufe mit Anwendung des NAL-Protokolls nach 3 Fraktionen simuliert und die relative Häufigkeit der auftretenden Lagerungsfehler bestimmt. Die Faltung der sich daraus ergebenden Verteilung mit der Verteilung der Organbewegung aus Gl. (2) ergibt die kumulative Aufenthaltswahrscheinlichkeit für jeden Raumpunkt im BKS.

2.3 Volumendefinition für die Bestrahlungsplanung

Neben dem systematischen Lagerungsfehler soll in diesem Konzept auch der Fehler reduziert werden, der durch Organbewegung entsteht. Dafür werden vor der Behandlung des Patienten mehrere CT Aufnahmen gemacht und daraus die individuelle Organbewegung des Patienten abgeschätzt. Das Planungszielvolumen wird daraus dann ähnlich dem confidence-limited PTV definiert, wie es von Yan und Kollegen [32] vorgeschlagen wurde.

Das klinische Zielvolumen in dieser Planungsstudie, das die Prostata ohne Samenblasen umfasst, wird zur CTV-Hülle ausgedehnt, der Vereinigungsmenge der Prostatavolumina der 5 CTs. Sie entspricht dem internal target volume (ITV) des ICRU-Report 62 und kompensiert die systematischen und z. T. auch zufälligen Fehler, die durch Organbewegung und Volumenkonturierung entstehen. Zu diesem Hüllenvolumen wurde ein isotroper Sicherheitssaum zur Berücksichtigung der Lagerungsfehler addiert, der durch die Verwendung von Offline-Lagerungskorrekturprotokollen auf 5 mm reduziert werden kann [4].

Die Risikobereiche sind Blase und Rektum. Für das Rektum wurde die Rektumhülle analog der CTV-Hülle als Vereinigungsmenge von verschiedenen Rektumvolumina als Planungsvolumen verwendet. Das Hüllenvolumen der Rektumwandkonturen mit eingeschlossenem Volumen (Rektumhülle) ist für die Optimierung der Dosisverteilungen besser geeignet als die Vereinigungsmenge der Rektumwandkonturen. Mit großer Wahrscheinlichkeit wird jeder Punkt innerhalb der Rektumhülle während der Behandlung von der Rektumwand bedeckt sein (abhängig vom Grad der Füllung des Rektums). Wenn man die Rektumhülle verwendet, wird an jedem dieser Punkte die Dosis in der Optimierung beschränkt. Bei der Rektumwandhülle dagegen entstehen Bereiche, die in den CTs nicht von der Rektumwand bedeckt werden, so dass für sie keine solche Beschränkung in der Optimierung gilt. Dort entstehen dann möglicherweise während der Optimierung unerwünschte Dosispitzen.

2.4 Vergleich von Planungsvolumina für das Rektum: Erfassung der Rektumbewegung

Mit Hilfe der kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten kann man vergleichen, wie gut die Veränderungen der Rektumposition im Verlauf der Strahlentherapie durch Planungsvolumina erfasst werden. Die Rektumkonturen (Rektumwand sowie das darin eingeschlossene Volumen) der 5 CTs vor der Behandlung wurden als Grundmenge für die

Definition der Planungsvolumina verwendet, alle CTs sowie die gemessenen individuellen Lagerungsfehler der Patienten für die Bestimmung der individuellen kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten. Für die konventionellen Rektumplanungsvolumina (die Kontur des Planungs-CTs) und für die Planungsvolumina, die durch die Einhüllende von Rektumkonturen von zwei, drei, vier und fünf CTs definiert sind, wurde die Wahrscheinlichkeit P_{PRV_n} berechnet, dass sich das Rektum im Verlauf innerhalb des Planungsvolumens PRV befindet:

$$P_{PRV_n} = \int_{PRV_n} p_{KAW}(\vec{x}) d^3 \vec{x} \quad (3)$$

PRV_n bezeichnet dabei das Hüllenvolumen von n Konturen. Die Wahrscheinlichkeit wurde für das jeweilige Planungsvolumen für alle unterschiedlichen Permutationen berechnet, die aus der Grundmenge der 5 CTs vor der Behandlung kombinierbar sind.

2.5 Vergleich von Planungsvolumina für das Rektum: Auswirkungen auf die Dosis in der Rektumwand und in der Prostata

2.5.1 Bestrahlungsplanung

Die Bestrahlungsplanung wurde mit HYPERION (Universitätsklinikum Tübingen) durchgeführt. Es wurden 5 koplanare, äquidistante Einstrahlrichtungen verwendet (Tragarm-Rotationswinkel 0° , 72° , 144° , 216° und 288°). Die Optimierung und Dosisberechnung wurden für 15-MV-Photonenstrahlung auf einem Dosisgitter mit einer Voxelgröße von $[2,5 \text{ mm}]^3$ und einem Fluenzgitter mit einer Bixelgröße von $2 \times 10 \text{ mm}^2$ durchgeführt. Für die Dosisberechnung während der

Fluenzoptimierung wurde ein Nadelstrahl-Algorithmus verwendet. Während der Optimierung der Form und der Gewichte der statischen Einzelfelder (step and shoot segments) wurde ein Monte-Carlo-Algorithmus verwendet. Zu Vergleichszwecken wurde je ein IMRT-Plan mit jeder der fünf möglichen Rektumkonturen PRV_1 und mit der Rektumhülle PRV_5 aller fünf CTs optimiert. Die Kontur der Blase im ersten CT diente als Planungsvolumen für die Blase. Als PTV wurde die oben beschriebene Kombination von Prostata-Hüllenvolumen und reduziertem Sicherheitsraum in allen Fällen verwendet. Die angrenzenden Risikobereiche Blase und Rektum schränken die maximal mögliche Zielvolumendosis ein. Der Dosiseffekt in der Blase und in der Rektumhülle wird durch eine serielle Dosisbeschränkung (equivalent uniform dose, EUD) beschrieben:

$$EUD(D) = \left(\frac{1}{V} \sum_{v \in V} (d_v)^k \right)^{1/k}, \quad (4)$$

wobei k der Volumeneffektparameter und V das Organvolumen sind. Die maximal erlaubte EUD in der Blase ist 60 Gy bei einem Volumeneffektparameter von $k = 8$, in der Rektumhülle ist er 65 Gy bei einem Volumeneffektparameter von $k = 12$. Für das Planungszielvolumen wird eine EUD von 80 Gy in 40 Fraktionen zur Tumorkontrolle verschrieben. Im Mittel darf diese Dosis um nicht mehr als 1 Gy überschritten werden. Eine genauere Beschreibung der Zielfunktion und Nebenbedingungen findet man in [2] und [7]. Die Planungsvolumina für das CTV und Rektum bzw. Blase überlappen sich. Die Subvolumina im Überlappungsbereich werden sowohl bei der Berechnung der Zielfunktion für das CTV als auch für das Rektum bzw. die Blase berücksichtigt.

Mit der Beschränkung der Zielvolumendosis soll einerseits eine medizinisch wünschenswerte Schonung des Harn-

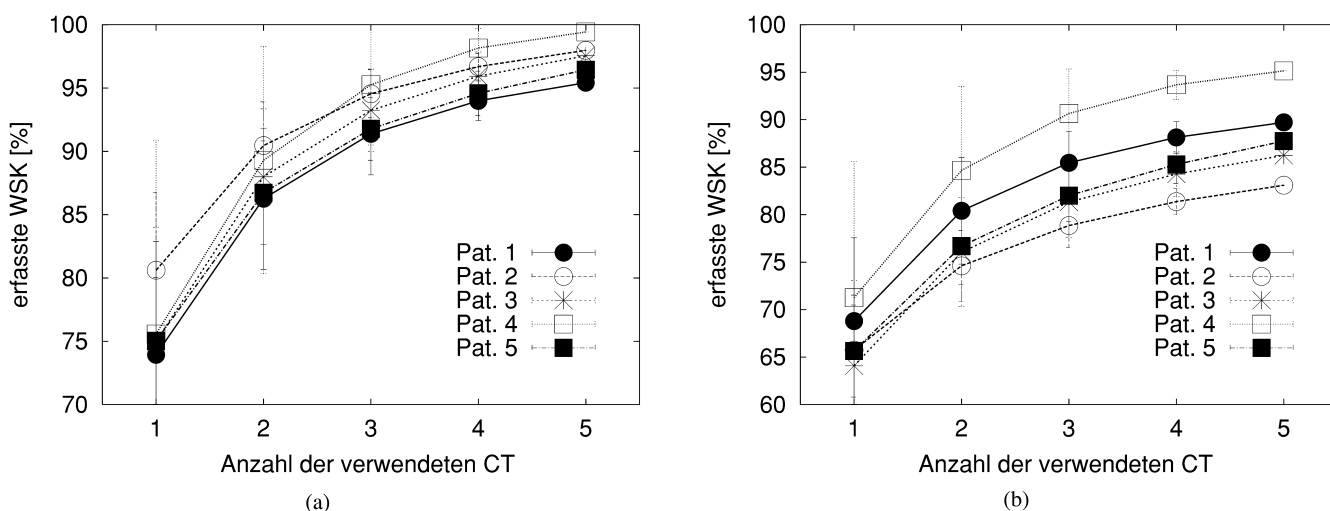


Abbildung 1 Je mehr CTs verwendet werden, um die Rektumhülle zu definieren, desto besser wird die Rektumbewegung, verursacht durch die Organbewegung (a) bzw. Organbewegung und die mit NAL korrigierten Lagerungsfehler (b), vom PRV erfasst. Die dargestellten Punkte stellen jeweils den Mittelwert der erfassten Wahrscheinlichkeit (WSK) P_{PRV_n} über alle möglichen verschiedenen Permutationen (± 1 Standardabweichung) für den individuellen Patienten dar.

leiters erreicht werden, der durch die Prostata verläuft. Andererseits kann so eine annähernd homogene Dosis erzielt werden, wie es im ICRU-62-Konzept vorgesehen ist.

Durch die A-priori-Beschränkung der Tumordosis wird eine Dosisescalation im Zielvolumen offensichtlich verhindert. Bei dieser Studie steht die potentielle Verbesserung der Behandlung durch Kontrolle und Reduzierung der geometrischen Unsicherheiten im Vordergrund, die sonst zu Unterdosierungen im Zielvolumen führen.

2.5.2 Bewertung der Dosisverteilungen: Berechnung der EUD in der Prostata und in der Rektumwand

Die geplanten Dosisverteilungen wurden anhand der EUD in den Organen unter Berücksichtigung der individuellen Organbewertung verglichen. Die Rektumhülle stellt (ebenso wie das PTV) ein rein geometrisch definiertes Volumen im BKS dar und ist daher nicht für eine Berechnung der tatsächlichen Organdosis geeignet. Stattdessen wird das Rektumwandvolumen verwendet. Da das Rektum eigentlich ein hohles Organ ist, das verschiedene Füllungsgrade in den multiplen CTs aufweist, wurde in jedem CT eine Rektumwand definiert, die sich aus den Oberflächenvoxeln der jeweiligen Rektumkontur zusammensetzt. Das Rektumwandvolumen ist unabhängig vom Füllungsgrad konstant, so dass der Einfluss von Volumeneffekten bei der Berechnung der EUD in der Rektumwand minimiert ist.

Der Mittelwert der EUD der 9 bzw. 10 Prostata- und Rektumwandvolumina wurde daher als Schätzwert für die tat-

sächliche EUD in der Rektumwand und Prostata unter Berücksichtigung der Organbewegung verwendet (analog zu [19]). Der Einfluss der (zufälligen) Lagerungsfehler auf die Organdosis lässt sich nur mit Hilfe von Monte-Carlo-Simulationen untersuchen, durch die die Wahrscheinlichkeitsverteilung der möglichen Organdosis bestimmt wird [4].

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich von verschiedenen definierten PRV des Rektums: Erfassung der Rektumbewegung

Die Erfassung der Rektumbewegung, ausgedrückt durch die Wahrscheinlichkeit, Rektum innerhalb des PRV anzutreffen, verbessert sich mit der Zahl der CTs n , die für die Definition der Rektumhülle verwendet werden (Abb. 1). Wenn man die Rektumhülle PRV_5 verwendet, wird die Rektumbewegung während der gesamten Therapie durchschnittlich zu beinahe 90% erfasst, für das konventionelle Rektumvolumen PRV_1 beträgt sie knapp 70%. Der geringe Zuwachs von durchschnittlich 2% im Vergleich zur Rektumhülle PRV_4 deutet darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit durch die Verwendung von mehr als 5 Konturen nicht mehr signifikant gesteigert werden kann. Dies hängt damit zusammen, dass das Planungsvolumen nur über die individuelle Organbewegung des Rektums erfolgt: Durch das PRV_5 wird die Organbewegung bereits zu durchschnittlich 97% erfasst (bei PRV_1 nur zu 76%).

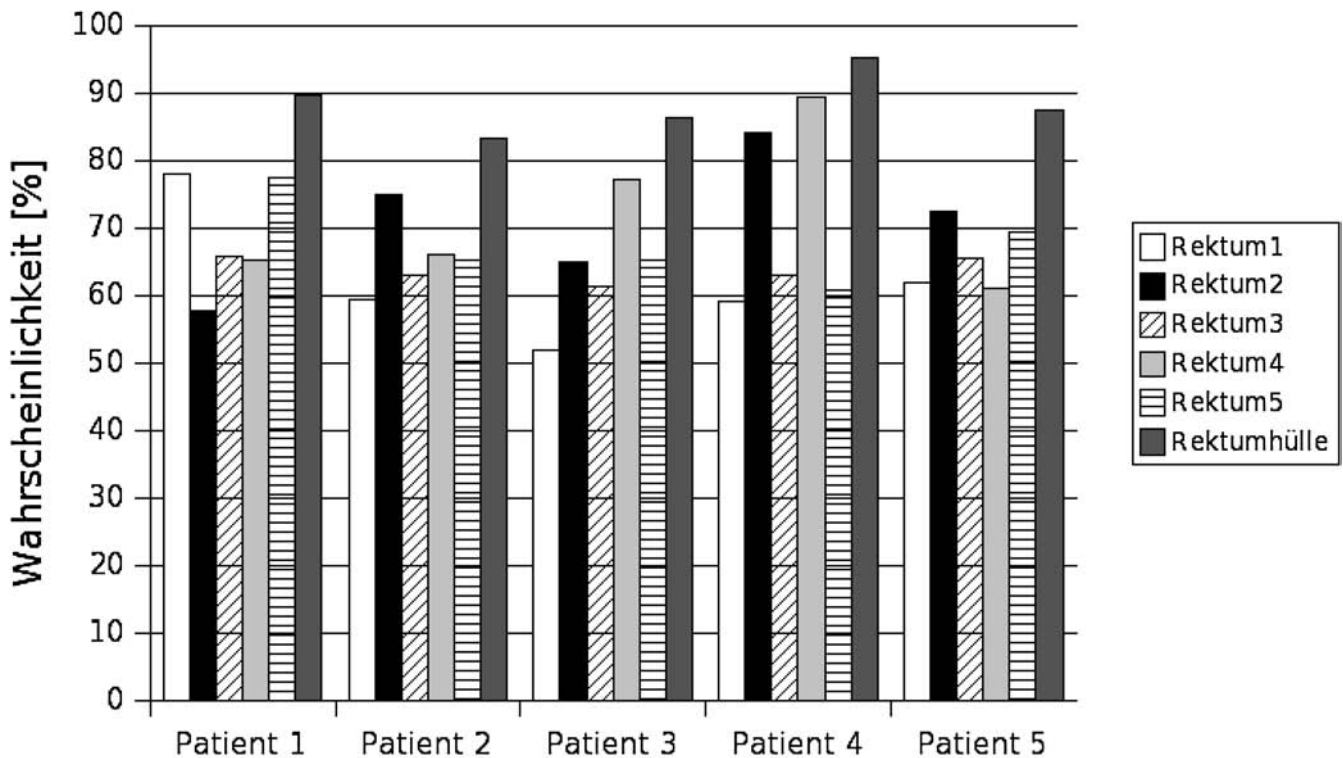


Abbildung 2 Die Streuung von P_{PRV_n} zeigt die Abhängigkeit der Güte der Vorhersage von der Position des Rektums im Planungs-CT (zum Vergleich ist der Wert für PRV_5 [Rektumhülle] abgebildet).

Table 2 Die Mittelwerte (± 1 Standardabweichung) für P_{PRV_n} über die Permutationen der n aus 5 CTs vor Bestrahlung der Patienten.

Patient	PRV ₁ [%]	PRV ₂ [%]	PRV ₃ [%]	PRV ₄ [%]	PRV ₅ [%]
1	68,8 \pm 8,8	80,4 \pm 5,6	85,5 \pm 3,3	88,1 \pm 1,6	89,7
2	65,7 \pm 5,8	74,6 \pm 3,7	78,9 \pm 2,3	81,4 \pm 2,4	83,1
3	71,3 \pm 9,0	76,1 \pm 5,7	81,3 \pm 3,7	84,3 \pm 1,5	86,3
4	65,6 \pm 14,4	84,7 \pm 8,8	90,7 \pm 4,7	93,7 \pm 2,0	95,1
5	67,1 \pm 4,9	76,7 \pm 4,1	82,0 \pm 2,7	85,3 \pm 1,8	87,8

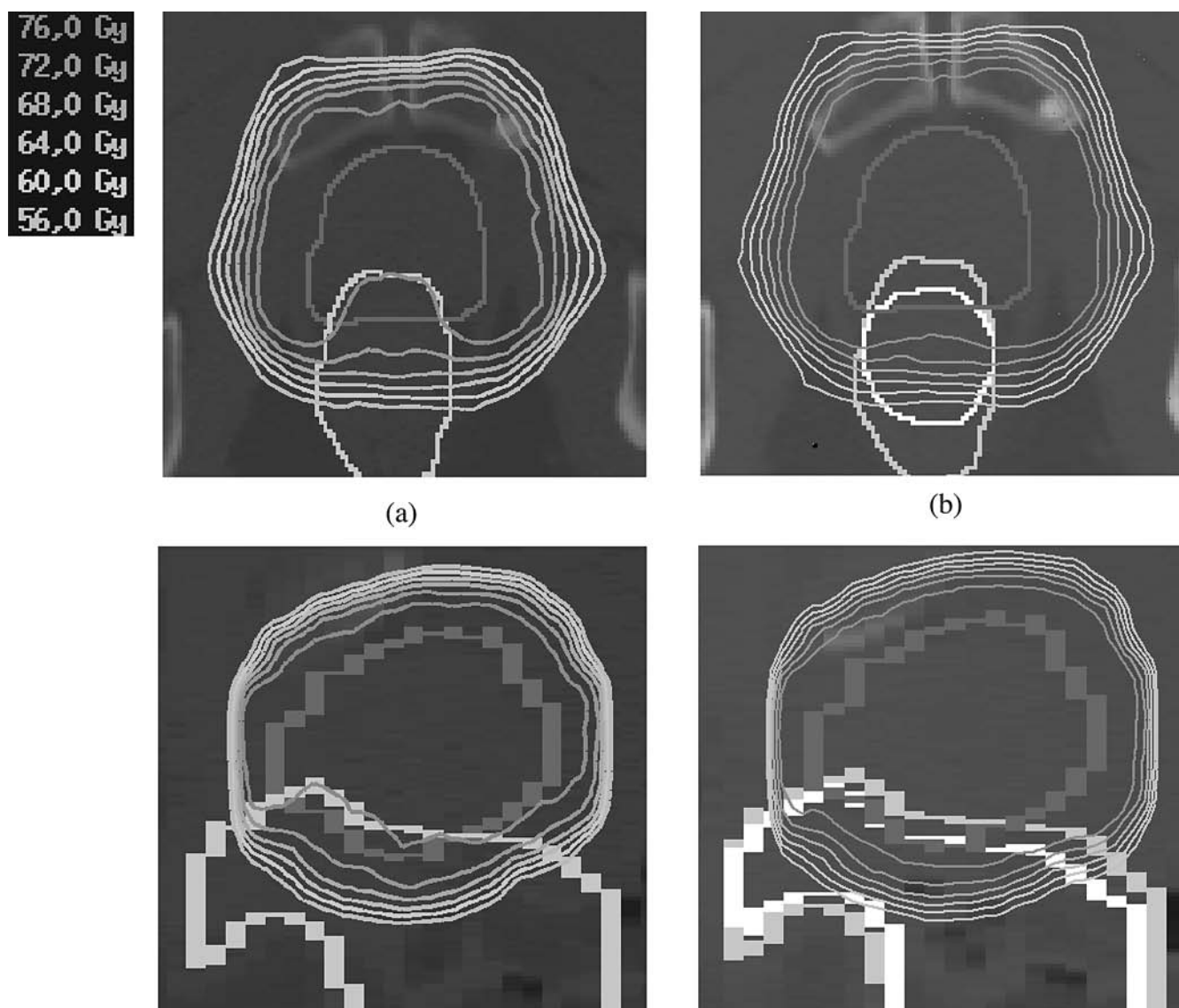


Abbildung 3 Transversale und sagittale Schicht einer geplanten Dosisverteilung der Optimierung mit PRV₅ (a) bzw. mit PRV₁ (b) für Patient 4. Die Konturen zeigen die CTV-Hülle und Rektumhülle PRV₅ sowie zusätzlich in die Abb. (b) die verwendete Rektumkontur von CT 2 des Patienten (weiße Linie). Die äußerste Isodosislinie entspricht der 70% (56 Gy)-Isodosislinie, danach folgen von außen nach innen die 75% (60 Gy)–95% (76 Gy) Isodosislinien in Schritten von 5% (4 Gy).

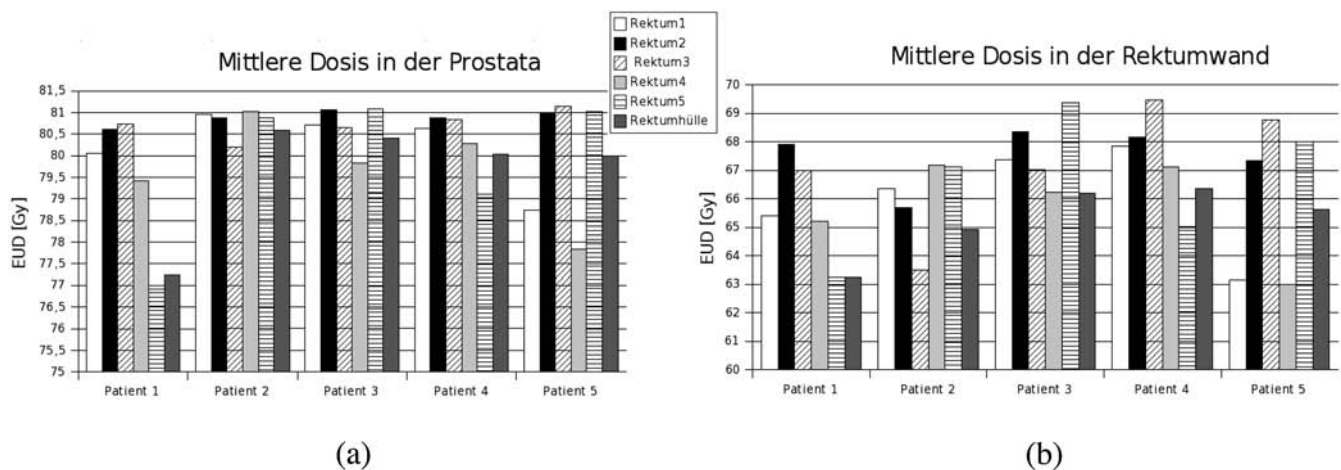


Abbildung 4 Die EUD in der Prostata (a) und in der Rektumwand (b) der geplanten Dosisverteilungen unter Berücksichtigung der Organbewegung für die Planungen mit den Permutationen von PRV_1 und für die Rektumhülle PRV_5 .

Die abnehmende Standardabweichung mit zunehmender CT-Zahl in Abbildung 1 spiegelt die Verbesserung der Erfassung der Rektumbewegung wider. Die Schwankung von für die verschiedenen Permutationen der n Konturen aus den 5 CTs reduziert sich von durchschnittlich 20% bei PRV_1 (Abb. 2) auf durchschnittlich 4% bei PRV_4 . Wenn man die Werte aller 5 Patienten vergleicht, so kann man eine gute Übereinstimmung der Mittelwerte über die Permutationen erkennen, so dass man davon ausgehen kann, dass die oben gemachten Aussagen unabhängig von der individuellen Organbewegung sind (Tab. 2). Die geometrische Vorhersage der Rektumbewegung ist also anders als beim herkömmlichen Rektumplanungsvolumen PRV_1 für die Rektumhülle PRV_5 von der Auswahl der CTs und des Patienten praktisch unabhängig.

3.2 Vergleich von Planungsvolumina für das Rektum: Auswirkungen auf die Dosis in der Rektumwand und in der Prostata

Die Zahl der Segmente und Monitoreinheiten ist unabhängig vom verwendeten PRV: durchschnittlich 28 Segmente (± 4) und 282,7 MU ($\pm 14,3$) für PRV_1 und 29 Segmente (± 5) und 274,7 MU ($\pm 16,2$) für PRV_5 . Dennoch zeigen sich in den Dosisverteilungen Unterschiede, die Auswirkungen auf das Behandlungsergebnis haben (Abb. 3).

Die offensichtlichsten Unterschiede zwischen den Dosisverteilungen zeigen sich in der Form und der Ausdehnung des Dosisgradienten zwischen PTV und Rektum. Das PRV wird für das PRV_5 von der 95%-Isodosislinie ausgespart, die niedrigeren Isodosislinien verlaufen durch das Rektum hindurch. Beim herkömmlichen PRV_1 verlaufen die Isodosislinien dagegen durch die Rektumhülle hindurch. Dadurch erhalten größere Volumenanteile des Rektums mit größerer Wahrscheinlichkeit eine höhere Dosis als bei der Planung mit PRV_5 .

Dies zeigt sich in der berechneten Organdosis unter Berücksichtigung der Organbewegung (Abb. 4). Die EUD in der Rektumwand kann je nach Realisation des PRV_1 um bis zu 6 Gy für einen Patienten schwanken, für PRV_5 liegt sie nahe der beabsichtigten Dosis von 65 Gy EUD, die bei der Optimierung verwendet wurde. Sie fällt im Mittel 1,3 Gy niedriger aus für die Optimierung mit PRV_5 anstelle von PRV_1 , wobei die durchschnittliche Zielvolumendosis bei allen Patienten mit Ausnahme von Patient 1 praktisch gleich ist (Abb. 4). Bei Patient 1 begrenzt die Rektumkontur 5 die Zielvolumendosis so stark, dass nicht mehr als 77 Gy EUD in der Prostata erreicht werden können, wenn diese Kontur im PRV_1 bzw. PRV_5 berücksichtigt wird (bei dieser Kontur überlappen sich PTV und PRV auf der ganzen posterioren Seite des PTV).

4 Diskussion und Schlussfolgerung

Es war Ziel dieser Arbeit, ein Planungsvolumen für die Optimierung zu definieren, das die patientenspezifische Organbewegung berücksichtigt und dessen Dosis repräsentativ für die im Organ tatsächlich applizierte Dosis ist. Durch die Rektumhülle PRV_5 kann dies erreicht werden, während durch die gewöhnlich verwendete Rektumkontur sowohl die Rektumbewegung nicht ausreichend erfasst wird als auch größere Abweichungen der tatsächlichen Rektumwanddosis von der geplanten Dosis sehr wahrscheinlich sind. Andere Publikationen bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit. Muren und Kollegen wiesen in einer CT-Studie nach, dass durchschnittlich 24% des Rektumvolumens außerhalb dieser Planungs-CT-Kontur zu finden sind [22]. In zwei anderen Arbeiten [19, 20] wurde mit Hilfe von Monte-Carlo-Simulationen gezeigt, dass die EUD im Rektum, die auf Grundlage der Kontur des Planungs-CTs berechnet wurde, keine gute Schätzung der tatsächlichen Rektumwanddosis darstellt.

Zur Lösung des Problems des Rektumplanungsvolumens wurde entsprechend den Empfehlungen des ICRU-Reports 62 die Verwendung von Sicherheitssäumen vorgeschlagen [21]. Ein solches Planungsvolumen enthält zwar die mittlere Organposition in mindestens 90% aller Fälle, es erlaubt aber keine zuverlässige Vorhersage der tatsächlichen Rektumwanddosis [20]. Im Gegensatz dazu stellt die Rektumhülle eine Schätzung des maximalen Bereichs dar, der von der Rektumwand während der Behandlung für den individuellen Patienten bedeckt wird. Wenn Lagerungskorrekturverfahren verwendet werden, kann mit der Rektumhülle das Rektum mit knapp 90%iger Wahrscheinlichkeit erfasst werden. Es konnte hier und in [4] gezeigt werden, dass die Dosis in der Rektumhülle eine gute Prognose der Rektumposition und der tatsächlichen Rektumwanddosis erlaubt.

Wenn man einen Sicherheitssaum für das Rektum verwendet, muss man berücksichtigen, dass verschiedene Teile des Rektums eine unterschiedliche Amplitude der Bewegung und Verformung aufweisen [18, 22, 23, 31]. Diese lokale Abhängigkeit vergrößert die Schätzfehler, wenn man einen Sicherheitssaum verwendet, der allein über die Bewegung des Schwerpunkts des Rektums definiert ist. Durch die Hüllendefinition wird die lokal unterschiedliche Bewegung des Rektums automatisch berücksichtigt und das PRV des Rektums optimal an die individuelle Organbewegung und -verformung angepasst.

In seltenen Fällen wie bei Patient 1 kann die Hüllendefinition aber auch dazu führen, dass die EUD in der Prostata fast 3 Gy niedriger ausfällt als beabsichtigt. Dies wird vor allem durch die große Beweglichkeit und Deformation des Rektums dieses Patienten verursacht, die zu einer relativ großen Rektumhülle führen. In diesen Fällen lässt sich der Konflikt zwischen Zielvolumendosis und Rektumschonung im Überlappungsbereich besser auflösen und die Zielvolumendosis verbessern, wenn man anstelle von Planungsvolumina die kumulativen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten als lokale Gewichte in der Zielfunktion verwendet [3] oder deformierbare Patientenmodelle verwendet [7, 27].

Die Arbeiten anderer Gruppen bestätigen, dass sich die Organbewegung auf Grundlage von 5 CTs ausreichend gut abschätzen (und damit der systematische Fehler reduzieren) lässt. Booth und Zavgorodni [8] stellten für eine Modellpopulation fest, dass die Information über die Organbewegung aus 5 CTs ausreicht, um die tatsächliche Organdosis ausreichend gut bei der Planung vorherzusagen. Yan et al. [32] und Birkner et al. [7] sowie Hoogeman et al. [17] zeigten für IMRT-Behandlungen von Prostatapatienten, dass die Schätzung der Organbewegung bereits nach 5 Tagen sehr gut konvergiert.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch die Verwendung eines Hüllenvolumens als Planungsvolumen für das Rektum eine gute Vorhersage der Rektumposition für die Bestrahlungsplanung möglich ist. Eine Optimierung der Dosis mit dem Hüllenvolumen ergibt Dosisverteilungen, bei denen die Dosis in der Rektumwand in der Patientenpopulation niedriger ausfällt und weniger variiert als bei der Opti-

mierung mit der herkömmlichen Rektumkontur des Planungs-CTs. Durch die bessere Schonung des Rektums ist die Voraussetzung erfüllt, dass im Zielvolumen eine Dosis von 80 Gy sicher appliziert werden kann.

Danksagung

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Krebshilfe e.V. (C.B.) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (M.A.) unterstützt. Teile dieser Arbeit wurden von der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) mit dem „Elekta-Preis für Medizinische Physik“ 2004 an der 35. Jahrestagung in Leipzig ausgezeichnet.

Literatur

- [1] Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 62 (Supplement to ICRU Report 50), International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999
- [2] Alber, M., Nüsslin, F.: An objective function for radiation treatment optimization based on local biological measures. *Phys. Med. Biol.* **44** (1999) 479–493
- [3] Baum, C., Alber, M., Birkner, M., Nüsslin, F.: Robust treatment planning for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer based on coverage probabilities. *Radiother. Oncol.* **78** (2006) 27–35
- [4] Baum, C., Birkner, M., Alber, M., Paulsen, F., Nüsslin, F.: Dosimetric consequences of the application of off-line setup error correction protocols and a hull-volume definition strategy for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer. *Radiother. Oncol.* **76** (2005) 35–42
- [5] Bel, A., van Herk, M., Lebesque, J.V.: A verification procedure to improve patient set-up accuracy using portal images. *Radiother. Oncol.* **29** (1993) 253–260
- [6] Bel, A., Vos, P.H., Rodrigus, P.T.R. et al.: High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an off-line patient setup verification procedure, using portal imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **35** (1996) 321–332
- [7] Birkner, M., Yan, D., Alber, M., Liang, J., Nüsslin, F.: Adapting inverse planning to patient and organ geometrical variation: algorithm and implementation. *Med. Phys.* **30** (2003) 2822–2831
- [8] Booth, J., Zavgorodni, S.: Modelling the dosimetric consequences of organ motion at CT imaging on radiotherapy treatment planning. *Phys. Med. Biol.* **46** (2001) 1369–1377
- [9] Brabbins, D., Martinez, A., Yan, D. et al.: A dose-escalation trial with the Adaptive Radiotherapy Process as a delivery system in localized prostate cancer: analysis of chronic toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **61** (2005) 400–408
- [10] Craig, T., Battista, J., Moiseenko, V., Van Dyk, J.: Considerations for the implementation of target volume protocols in radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **49** (2001) 241–250
- [11] De Boer, H.C.J., Heijmen, B.J.M.: A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **50** (2001) 1350–1365
- [12] De Boer, H.C.J., Heijmen, B.J.M.: A new approach to off-line setup corrections: combining safety with minimum workload. *Med. Phys.* **29** (2002) 1998–2012
- [13] Denham, J.W., Dally, M.J., Hunter, K., Wheat, J., Fahey, P.P., Hamilton, C.S.: Objective decision-making following a portal film: the results of a pilot study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **26** (1993) 869–867
- [14] Efron, B., Tibshirani, R.: *An Introduction to the Bootstrap*. Chapman & Hall/CRC, 1998
- [15] Fehr, C., Alber, M., Baum, C. et al.: Verkleinert ein Rektumballon das optimale Planungszielvolumen (PZV) für die Bestrahlung des Prostata-

- karzinoms? Eine CT-Studie. *Strahlentherapie und Onkologie* **180** Sondernr. 1 (2004) 5
- [16] Gluhchev, G.: The magnitude of treatment field set-up parameter correction in radiation therapy. *Radiother. Oncol.* **48** (1998) 79–82
- [17] Hoogeman, M.S., van Herk, M., de Bois, J., Lebesque, J. V.: Strategies to reduce the systematic error due to tumor and rectum motion in radiotherapy of prostate cancer. *Radiother. Oncol.* **74** (2005) 177–185
- [18] Hoogeman, M.S., van Herk, M., de Bois, J., Muller-Timmermans, P., Koper, P.C.M., Lebesque, J.V.: Quantification of local rectal wall displacements by virtual rectum unfolding. *Radiother. Oncol.* **70** (2004) 21–30
- [19] Hoogeman, M.S., van Herk, M., Yan, D., Boersma, L., Koper, P.C.M., Lebesque, J. V.: A model to simulate day-to-day variations in rectum shape. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **54** (2002) 615–625
- [20] Kvinnsland, Y., Muren, L.P., Dahl, O.: A Monte Carlo study of the impact of the choice of rectum volume definition on estimates of equivalent uniform doses and the volume parameter. *Phys. Med. Biol.* **49** (2004) 3341–3352
- [21] McKenzie, A., van Herk, M., Mijnheer, B.: Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiother. Oncol.* **62** (2002) 299–307
- [22] Muren, L.P., Ekerold, R., Kvinnsland, Y., Karlsdottir, A., Dahl, O.: On the use of margins for geometrical uncertainties around the rectum in radiotherapy planning. *Radiother. Oncol.* **70** (2004) 11–19
- [23] Muren, L.P., Smaaland, R., Dahl, O.: Organ motion, set-up variation and treatment margins in radical radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiother. Oncol.* **69** (2003) 291–304
- [24] See, A., Kron, T., Johansen, J. et al.: Decision-making models in the analysis of portal films: a clinical pilot study. *Australasian Radiology* **44** (2000) 72–83
- [25] See, A., Kron, T., Johansen, J. et al.: Corrigendum. *Australasian Radiology* **46** (2002) 349
- [26] Stroom, J.C., de Boer, H.C.J., Huizenga, H., Visser, A.G.: Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **43** (1999) 905–919
- [27] Unkelbach, J., Oelfke, U.: Incorporating organ movements in IMRT treatment planning for prostate cancer: minimizing uncertainties in the inverse planning process. *Med. Phys.* **32** (2005) 2471–2483
- [28] Van Herk, M., Remeijer, P., Lebesque, J.V.: Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **52** (2002) 1407–1422
- [29] Van Herk, M., Remeijer, P., Rasch, C., Lebesque, J. V.: The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **47** (2000) 1121–1135
- [30] Van Herk, M., Witte, M., van der Geer, J., Schneider, C., Lebesque, J.: Biologic and physical fractionation effects of random geometric errors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **57** (2003) 1460–1471
- [31] Yan, D., Jaffray, D.A., Wong, J.: A model to accumulate fractionated dose in a deforming organ. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **44** (1999) 665–675
- [32] Yan, D., Lockman, D., Brabbins, D., Tyburski, L., Martinez, A.: An off-line strategy for constructing a patient specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **48** (2000) 289–302
- [33] Yan, D., Wong, J., Vicini, F. et al.: Adaptive modification of treatment planning to minimize the deleterious effects of treatment setup errors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **38** (1997) 197–206
- [34] Yan, D., Wong, J.W., Gustafson, G., Martinez, A.: A new model for “accept or reject” strategies in off-line and on-line megavoltage treatment evaluation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **31** (1995) 943–952
- [35] Yan, D., Ziaya, E., Jaffray, D. et al.: The use of adaptive radiation therapy to reduce setup error: a prospective clinical study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **41** (1998) 715–720

Eingegangen am 17. 11. 2005; zum Druck angenommen am 25. 01. 2006.

Korrespondenzanschrift:

Christoph Baum
 Klinik für Strahlentherapie, Schwarzwald-Baar-Klinikum
 Vöhrenbacher Straße 23
 D-78050 Villingen-Schwenningen
 Tel.: +49 7721 93 3430
 Fax: ++49 7721 93 3409
 e-mail: christoph.baum@gmx.de

Danksagung

Ich freue mich, dass Herr Prof. Dr. F. Nüsslin auch nach seiner Emeritierung die Zeit gefunden hat, mit mir diese Doktorarbeit abzuschließen und bedanke mich bei ihm für die Freiräume bei der Bearbeitung des vergebenen Themas.

Mein Dank gilt Markus Alber, der mir immer wieder den roten Faden in die Hand gedrückt hat auf dem Weg durch das Labyrinth der Datenberge dieser Arbeit. Seine Ideen, seine Begeisterung und sein Ausdauer bei der Durchsicht von Manuskripten waren für den Fortgang dieser Arbeit unersetzlich.

Allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Forschergruppe gilt mein Dank für die gemeinsame Zeit in Tübingen, insbesondere

Annemarie Bakai für unsere Zusammenarbeit bei der klinischen IMRT, durch die ich viel über Fimdosimetrie und abgedrehte Geschmacksrichtungen von Essen gelernt habe,

Mattias Birkner für seine Tipps und Geduld mit meinen C++-Programmen und mit meinen Fragen zu Hyperion,

Oliver Dohm für die Einblicke in Dosimetrie und klinische Physik, unsere regelmäßigen Gänge ins Kolloquium und für vielerlei geteiltes Freud und Leid sowie die Hanutabilder zur WM 2002 und EM 2004,

Matthias Fippel für die Rechenzeit auf Enak, die die zahlreichen Simulationen erst ermöglicht hat, sowie für die Suche nach dem NaN-Teilchen in XVMC, das die Dosis der Simulationsergebnisse nachhaltig beeinflusst hat,

Martin Soukup für die vielen Diskussionen über Politik, Fußball und unsere Arbeit,

Matthias Söhn für den Austausch über geometrical uncertainties und für seine unnachahmliche Art, gute Fragen zu stellen,

Daniela Thorwarth, deren bunte Bilder der Anlass für mein erstes Qt-Programm waren, für die Lagerungsfehler der Studienpatienten, für viele schöne Gespräche und für die Bereitschaft, die Dinge der Forschergruppe ab und zu in die Hand zu nehmen,

allen Büromitbewohnern für das Miteinander in Arbeit, Leben und dem ganzen Rest, den Mitspielern bei xblast, das den einen oder anderen tageslichtlosen Nachmittag vergnüglich gemacht hat.

Schließlich möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Medizinischen Physik in der klinischen Routine bedanken, die sich für meine Fragen und Anliegen stets Zeit genommen haben und mir den Teilerwerb der Fachkunde ermöglichten.

Danke sagen will ich auch meinen Villingener Kollegen Manfred Alraun, Benedikt Niesert und Elvira Finke, die mir immer wieder Freiräume gegeben haben, damit ich meine Doktorarbeit voranbringen kann.