

Aus der Klinik für Strahlentherapie  
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernhard N. Kimmig)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

# INVERSE DOSISOPTIMIERUNG FÜR DIE HDR-BRACHYTHERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

DIPL.-PHYS

SABINE CHARLOTTE WOLF

aus Saarbrücken

Kiel 2012

1. Berichterstatter: PD Dr. Frank-André Siebert

2. Berichterstatter: PD Dr. Carsten Maik Naumann

Tag der mündlichen Prüfung: 05.09.2013

Zum Druck genehmigt, Kiel 24.06.2013

gez Prof. Dr. Roider (Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung und theoretische Grundlagen</b>	<b>1</b>
1.1	Prostatakarzinom . . . . .	1
1.1.1	Morphologie und Gleason-Score . . . . .	1
1.1.2	Statistik . . . . .	2
1.1.3	Therapeutische Konzepte . . . . .	4
1.2	Brachytherapie (BT) . . . . .	6
1.2.1	Wirkung ionisierender Strahlung in Gewebe . . . . .	6
1.2.2	Dosisleistungsbereiche und Radionuklide . . . . .	7
1.2.3	Dosisberechnung und Dosisvisualisierung . . . . .	8
1.3	Mathematische Dosisoptimierung für die HDR-BT des Prostatakarzinoms . . . . .	12
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>15</b>
2.1	Behandlungsablauf und Technik der HDR-BT am UKSH Campus Kiel . . . . .	16
2.1.1	Formalia . . . . .	16
2.1.2	Procedere . . . . .	17
2.1.3	Bestrahlungsplanung (manuelle Planung) . . . . .	22
2.2	Inverse Planung . . . . .	25
2.2.1	Grundlagen der mathematischen Optimierung . . . . .	25
2.2.2	Lösungsansatz mittels gewichteter Summen . . . . .	27
2.2.3	Simplexmethode nach Nelder und Mead (Downhill-Simplex-Verfahren) . . . . .	29
2.2.4	Formulierung der Zielvorgaben in BrachyVision® . . . . .	33
2.2.5	Visualisierung und Optimierungsablauf . . . . .	36

2.3	Auswerteparameter . . . . .	38
2.3.1	Dosimetrische und statistische Evaluation . . . . .	38
2.3.2	Qualitätsindizes . . . . .	39
2.3.3	Fehlerbetrachtung und Planrobustheit . . . . .	41
2.4	Klinische Evaluation und Eignung in der Routine . . . . .	43
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>45</b>
3.1	Allgemeingültige Optimierungskriterien der inversen Planung . . . . .	45
3.2	Auswertung und Analyse beider Planungsmodi . . . . .	50
3.2.1	Dosis-Volumen Parameter für Zielvolumina und Risikoorgane . . . . .	52
3.2.2	Qualitätsindizes . . . . .	56
3.2.3	Planrobustheit . . . . .	57
3.3	Anwendung der inversen Planung . . . . .	60
<b>4</b>	<b>Diskussion und Ausblick</b>	<b>65</b>
4.1	Dosisauslastung und Dosisreduktion . . . . .	65
4.2	Quantitative Analyse . . . . .	71
4.3	Überlagerungsfreie Definition der Zielvolumina . . . . .	73
4.4	Einfluss von Positionierungsungenauigkeiten auf die applizierte Dosis . . . . .	74
4.5	Klinische Aspekte . . . . .	76
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>79</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>81</b>
<b>A</b>	<b>Danksagung</b>	<b>91</b>
<b>B</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>93</b>

# 1. Einführung und theoretische Grundlagen

Das folgende Kapitel soll einen kurzen theoretischen Überblick über das Prostatakarzinom und die Brachytherapie vermitteln. Auf diesen beiden Säulen baut die Fragestellung dieser Arbeit hinsichtlich der klinischen Anwendbarkeit eines mathematischen Optimierungsverfahrens in der Routine der Bestrahlungsplanung der HDR<sup>1</sup>-Brachytherapie am UKSH Campus Kiel auf.

## 1.1 Prostatakarzinom

Die Prostata eines gesunden, geschlechtsreifen Mannes wiegt circa 20 – 30 g. Embryologische und funktionelle Unterschiede teilen das Organ in drei abgrenzbare Zonen ein: Die zentrale Zone (mit Periurethralzone) umschließt die Urethra und beide Ductus ejaculatorii, die transitionale Zone, welche periurethral vom Blasen Hals bis zum Colliculus reicht und schließlich die äußere periphere Zone. Letzere nimmt 75% des Gesamtvolumen des Organes ein und liegt dorsal und lateral der zentralen Zone. Das Sekret der Prostata (pH ca 6.4) trägt etwa 30% zum Ejakulatvolumen bei, darin sind neben dem Polyamin Spermin die diagnostisch bedeutsamen Faktoren Prostata-spezifische saure Phosphatase und Prostata-spezifisches Antigen (PSA) enthalten. Das Wachstum der Prostata ist abhängig von Dihydrotestosteron, welches mittels der gewebespezifischen  $5\alpha$ -Reduktase aus Testosteron gewonnen wird [Kauf2006].

### 1.1.1 Morphologie und Gleason-Score

Makroskopisch imponiert das Prostatakarzinom als derbe, scharf begrenzte, grau-gelbe multifokale Herde, die fast ausschließlich ihren Ursprung in der peripheren Zone nehmen. Deren Wachstum, ebenso wie das der Herde ist testosteronabhängig. Das Karzinom wächst sowohl nach Zentral, als auch nach außen hin die Organkapsel infiltrierend, um sich sodann im periprostatichen Fett- und Bindegewebe auszubreiten. Die Samenblasen sind

---

<sup>1</sup>HDR=HIGH-DOSE-RATE bezieht sich auf den Dosisleistungsbereich der Brachytherapie und wird in Abschnitt 1.2.2 erläutert

Tab. 1.1: Tabelle aus [Kauf2006] Grading des Prostata-Karzinoms mittels Gleason-Score

Gleason-Score		Grading
2 – 4	hoch differenziert	<i>G</i> 1
5 – 7	mäßig differenziert	<i>G</i> 2
8 – 10	schlecht differenziert bzw undifferenziert	<i>G</i> 3

ebenfalls ein häufiger Lokalisationsort der fortgeschrittenen Neoplasie. Der weitere Metastasierungsweg ist hauptsächlich lymphogen in zunächst periprostatisc, später auch iliakale, präsakrale und schließlich lumbale Lymphknotenstationen. Die Histologie zeigt ein pluriformes Adenokarzinom, zu dessen prognostischer Klassifizierung der sogenannte Gleason-Score herangezogen wird. Die fünf Gleason-Grade beschreiben die unterschiedlich differenzierte Drüsenarchitektur der verschiedenen Tumorabschnitte. In die Berechnung des Scores geht der Entdifferenzierungsgrad nach Gleason 1 – 5 des häufigsten und zweithäufigsten Wachstumsmusters ein, diese werden dann addiert. Darauf aufbauend beschreibt ein Gleason Score von  $1 + 1 = 2$  den am besten differenzierten Tumor,  $5 + 5 = 10$  den am schlechtesten differenzierten Tumor. Tabelle 1.1 zeigt das sogenannte Grading des Prostatakarzinoms, basierend auf den unterschiedlichen Gleason-Scores. Neben dem klassischen Prostatakarzinom können auch noch Übergangskarzinome der periurethralen Drüsen oder endometrioiden Karzinome des Utriculus entstehen. Alle Karzinomzellen sezernieren PSA, welches im Serum des Patienten nachgewiesen werden kann [Boec2004].

### 1.1.2 Statistik

Die folgenden Angaben basieren auf der Broschüre „Krebs in Deutschland“ [RKI2012], eine gemeinschaftliche Publikation der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Robert-Koch-Institutes (RKI), die in einem 2–Jahres-Zyklus herausgegeben wird. Die aktuelle 8. Ausgabe berücksichtigt Daten der regionalen und internationalen Krebsregister und der amtlichen Todesursachenstatistik des Zeitraumes 1980 bis 2008 und beinhaltet die Projektion auf das Jahr 2012. Es ist anzumerken, dass vom Ende eines Diagnosejahres bis zur Publikation der Daten etwa 3 Jahre liegen, denn sämtliche Krebserkrankungen eines Diagnosejahrgangs müssen vollzählig an das Register gemeldet, alle Erkrankungsmeldungen untereinander und alle Sterbefälle der Region mit dem Datenbestand abgeglichen sein. Nur so lassen sich aus den Daten belastbare Aussagen zu Erkrankungsraten und Überlebensaussichten ableiten [RKI2012]. Hiernach rangiert das

Karzinom der Prostata mit einem Anteil von 25,7% aller Krebsneuerkrankungen der Männer auf Platz eins, das mittlere Erkrankungsalter entspricht mit 70 Lebensjahren etwa dem mittleren Erkrankungsalter für Krebserkrankungen insgesamt (69 Lebensjahre). In den Jahren seit 1998 ist die jährliche, altersstandardisierte Neuerkrankungsrate

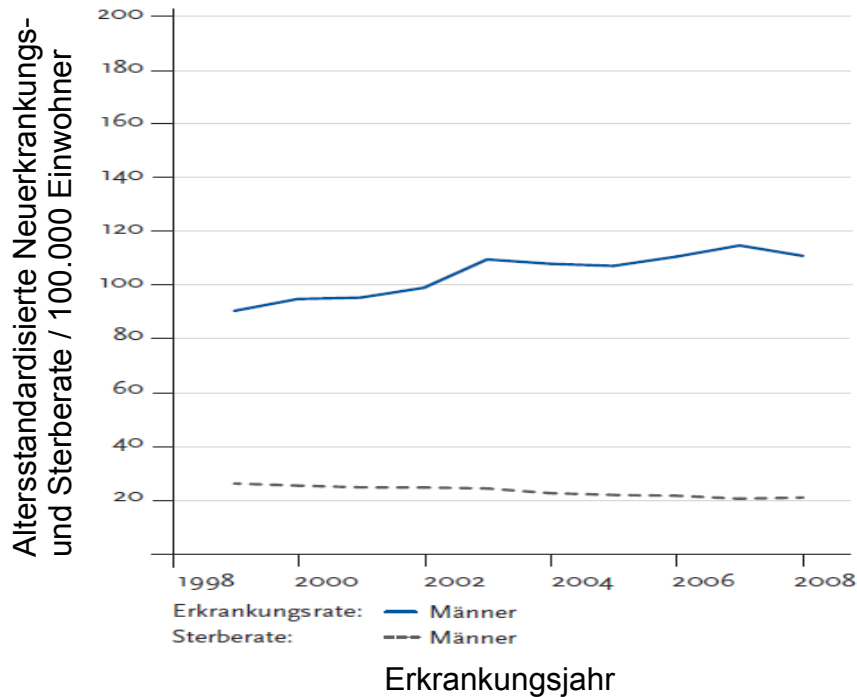


Abb. 1.1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten des Prostatakarzinoms in Deutschland in den Jahren 1999 bis 2008. Fälle pro 100000. Aus: [RKI2012]

weiterhin angestiegen (siehe Abbildung 1.1), was zum Teil durch verbesserte Früherkennungsdiagnostik (PSA) zu erklären ist. Dabei wurde ein Anstieg der Neuerkrankungen zwischen 50 und 69 Jahren registriert und ein Rückgang in der Altersgruppe über 75. Die altersstandardisierte Sterberate hingegen ist seit dem Jahr 1998 gefallen (Abbildung 1.1). Die Standardisierung bereinigt den Effekt der inhomogenen Alterstruktur in den einzelnen betrachteten Bevölkerungsgruppen. Aus dem Vergleich mehrerer solcher Gruppen werden Inzidenzen, bzw. Mortalitäten epidemiologisch ermittelt. Sämtliche Angaben beziehen sich auf 100.000 Einwohner pro Jahr.

Bislang konnte man dem Entstehen des Prostatakrebses keine kausale Ursache zuschreiben; nicht von der Hand zu weisen ist die Rolle des Testosterons, welches für das Wachstum des Prostatagewebes unmittelbar vonnöten ist. Eine familiäre Häufung ist ebenfalls

statistisch belegt, ohne dass man einen exakten Genlocus bislang identifizieren konnte. Risikofaktoren, abgesehen vom steigenden Alter, konnten ebenfalls noch nicht zuverlässig ermittelt werden. Unterschiedliche Inzidenzen in diversen ethnologischen Gruppen und regionale Häufungen, wie z. B. unter asiatischen Auswanderern in den USA lassen Rückschlüsse auf exogene Noxen zu. Der Einfluss hohem, regelmäßigem Alkoholkonsum gilt als sehr wahrscheinlich, desweiteren scheint die langjährige Einnahme von Vitamin E als Nahrungsergänzungsmittel das Risiko an Prostatakrebs zu erkranken, zu erhöhen. Die Prognose des Prostatakarzinoms hinsichtlich der absoluten<sup>2</sup> und relativen<sup>3</sup> 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland ist gut: Die relative Rate beträgt im Median 92 (87, 94)%, die absolute 77 (73, 80)% [RKI2012].

### 1.1.3 Therapeutische Konzepte

Die Therapie des Prostatakarzinoms ist stadienabhängig<sup>4</sup>. Gemäß Tabelle 1.2 werden die Stadien T1 – 2bN0M0 zusammengefasst als „lokal begrenzt“, sowie T3 – 4N0M0 als „lokal fortgeschritten“ und T1 – 4N+M+ als „fortgeschrittenes, bzw. metastasiertes Prostatakarzinom“.

Tab. 1.2: Therapieschemata des Prostatakarzinoms [Kauf2006]

Stadium	Bezeichnung	Therapie
T1 – 2bN0M0	lokal begrenzt	Prostatektomie, lokale Radiotherapie, Abwarten- des Beobachten
T3 – 4N0M0	lokal fortgeschritten	Radiotherapie und antiandrogene Behandlung (Orchidektomie und/oder Antiandrogene
T1 – 4N+M+	fortgeschritten,  bzw. metastasiert	Antiandrogene Behandlung mit/ohne Radiothe- rapie

<sup>2</sup>Absolutes Überleben 5 Jahre nach Diagnosestellung

<sup>3</sup>Berücksichtigt andere Todesursachen außer Krebs, im Vergleich zu einer altersentsprechenden Referenzgruppe ohne die Krebsdiagnose

<sup>4</sup>Zur TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms siehe z. Bsp. [Kauf2006].



Wie aus Tabelle 1.2 ersichtlich, stehen die Operation, bzw. die lokale Radiotherapie mit oder ohne antiandrogener Behandlung als Therapieansätze im Vordergrund. Die Chemotherapie spielt nur eine untergeordnete Rolle und wird ausschließlich mit palliativer Zielsetzung eingesetzt, wenn eine Hormonresistenz des Tumors gesichert und ein Progress der Grunderkrankung nachgewiesen ist.

Einen Sonderfall stellt das lokal begrenzte Karzinom dar: Es kann teilweise sehr günstig verlaufen, so dass der Patient zu Lebzeiten keinerlei Symptome verspürt, jedoch ebenso rasch und aggressiv wachsen. Ob und vor allem wie ein solches lokal begrenzte Karzinom behandelt werden soll, hängt vom prognostischen Risikoprofil des Patienten ab: Für Patienten mit lokal begrenztem Karzinom erfolgt bezüglich des Rezidivrisikos gemäß S3-Leitlinien [Urol2011] eine Einteilung in drei Risikogruppen (Tabelle 1.3), zwischen denen sich die Therapie nochmals feiner unterscheidet (abwartendes Beobachten, Operation, perkutane Bestrahlung, niedrig- bzw. hochdosierte interstitielle Bestrahlung, Kombinationsbehandlungen, etc). Die Therapiekonzepte der Radiotherapie an unterschiedlichen Zen-

Tab. 1.3: LOKAL BEGRENZTES Karzinom: Einteilung in Risikogruppen [Urol2011] bezüglich des Rezidivrisikos

Risiko	Kriterien
niedrig	PSA $\leq 10$ ng/ml, Gleason-Score $\leq 6$ , Stadien T1c, T2a
intermediär	10 ng/ml $<$ PSA $<$ 20 ng/ml ODER Gleason-Score 7 ODER Stadium T2b
hoch	PSA $\geq 20$ ng/ml ODER Gleason-Score $\geq 8$ ODER Stadien T2c, T3

tren unterscheiden sich hinsichtlich angewandter Technik (interstitielle und/oder perkutane Bestrahlung), Zeitschemata, Dosisverteilung und Indikationsstellung. Nach den GEC-ESTRO Empfehlungen<sup>5</sup> [Kova2004] profitieren vorallem Patienten mit intermediärem und hohem Risiko von der hier vorgestellten HDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Bestrahlung. Das am UKSH Campus Kiel gebräuchliche Kombinationsschema für diese Risikogruppen wird in Kapitel 2.1 beschrieben.

<sup>5</sup>Groupe Européen de Curiethérapie (GEC) und European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO)

## 1.2 Brachytherapie (BT)

### 1.2.1 Wirkung ionisierender Strahlung in Gewebe

Die in der Radioonkologie erwünschte biologische Wirkung ionisierender Strahlen geschieht vornehmlich an der DNA der Tumorzellen. Die durch den primären, physikalischen Vorgang der Strahlenabsorption eingebrachte Energie verändert die interne Struktur der Zelle und der DNA; man unterscheidet zwischen direkten und indirekten Strahlenschäden. Direkte Schäden treffen das DNA-Molekül unmittelbar, beim indirekten, dem häufigeren Vorgang, laufen zuvor verschiedene Zwischenreaktionen ab. Komplexe Kontrollprozesse innerhalb der Zelle erkennen solche Schäden und stoppen den Ablauf des Zellzyklus, um diese zu reparieren. Dabei unterscheidet man zwischen letalen und subletalen Schäden. Ist eine Reparatur nicht möglich, führt das zur Proliferationshemmung oder zum Zelltod. Für eine detailliertere Beschreibung der verschiedenen Arten der DNA-Schädigung und der einzelnen Reparaturprozesse sei auf die strahlenbiologische Literatur verwiesen, z.Bsp. [Kauf2006]. Verlieren proliferierende Zellen die Eigenschaft sich selbst ungebremst zu vermehren, nennt man dies reproduktiver Zelltod. Dieser stellt die Hauptwirkung ionisierender Röntgenstrahlung im Bereich therapeutischer Dosen dar. Die Strahlenwirkung ist dabei abhängig von der Zellzyklusphase, der intrazellulären Sauerstoffkonzentration, der Reparaturkapazität der Zelle, der Zellart und der Dosisleistung [Strn2010].

Das Überleben bestrahlter Zellen kann mathematisch durch ein linear-quadratisches Modell (LQ-Modell) beschrieben werden [Kell1974], in dem die Überlebensrate exponentiell gegen die Dosis aufgetragen wird. Dabei wird die Überlebenswahrscheinlichkeit  $S$  (SURVIVING FRACTION) in Abhängigkeit der eingebrachten Dosis durch folgende Funktion näherungsweise erfasst:

$$\ln S = -(\alpha D + \beta D^2). \quad (1.1)$$

$D$  ist in diesem Falle die Dosis in Gray [ $Gy$ ],  $\alpha$  [ $Gy^{-1}$ ] und  $\beta$  [ $Gy^{-2}$ ] zellspezifische Parameter. Klinische Relevanz hat im Besonderen der Quotient  $\alpha/\beta$  [ $Gy$ ], welcher unter anderem die Ausprägung der „Schulter“ beschreibt, die ein Maß für die Erholungskapazität der jeweiligen Zellen ist. Geringe  $\alpha/\beta$ -Werte ( $0.1 - 5 Gy$ ) gehen meist mit einem hohen Reparatonsvermögen einher (Hirn, Rückenmark, Niere, Lunge), entsprechend umgekehrt die Gewebe mit hohen  $\alpha/\beta$ -Werten ( $7 - 20 Gy$ ). Hierunter fallen die meisten malignen Tu-

moren, aber auch Schleimhäute und manche Epithelien. Der Quotient  $\alpha/\beta$  korreliert also mit der Einteilung in Akut- und Spätreaktionen und ist somit Grundlage des Fraktionierungskonzeptes. Kritische Organe und Normalgewebe profitieren nach Gleichung 1.1 von niedrigen Fraktionsdosen über einen längeren Zeitraum. Das in dieser Arbeit betrachtete Prostatakarzinom stellt mit seinem niedrigen  $\alpha/\beta$ -Verhältnis ( $3.1 \pm 0.5 \text{ Gy}$ , [Wang2003]) eine Ausnahme dar - hier müssen sehr hohe Strahlungsdosen in einem möglichst kleinem Volumen appliziert werden. Dafür eignet sich gerade die Brachytherapie, deren Grundkonzepte im folgenden Abschnitt erläutert werden.

### 1.2.2 Dosisleistungsbereiche und Radionuklide

Die Strahlenbehandlung in der Brachytherapie geschieht aus kurzer Distanz mittels ungeschlossener, radioaktiver Strahler. Kurze Distanz bedeutet, dass die verschriebene Dosis entweder direkt in das Tumorgewebe selbst (interstitiell) oder in einem geringen Abstand (per definitionem  $< 10 \text{ cm}$ ) an das Zielvolumen heran gebracht wird (intrakavitäre, intraluminale, intravasale Brachytherapie). Desweiteren existiert auch die Möglichkeit der Kontakt- bzw. Oberflächentherapie in der Dermatologie und der Ophthalmologie.

Vorteile der Brachytherapie gegenüber der perkutanen Bestrahlung liegen in der im vorangehenden Abschnitt bereits angesprochenen Möglichkeit, hohe Dosen im Zielvolumen zu applizieren, die aufgrund steiler Dosisgradienten mit einer relativ geringen Volumenbelastung des umliegenden gesunden Gewebes einhergehen. Man unterscheidet drei (vier) Dosisleistungsbereiche, wobei letzere als Variante gesehen wird:

- LDR (Low-Dose-Rate) mit einer Dosisleistungen von weniger als  $1 \text{ Gy/h}$ , meist als permanente Therapie
- MDR (Medium-Dose-Rate) mit Dosisleistungen von  $1 - 10 \text{ Gy/h}$
- HDR (High-Dose-Rate) mit Dosisleistungen von über  $10 \text{ Gy/h}$ , meist temporäre Therapie
- PDR (Pulsed-Dose-Rate) als Variante der HDR mit Dosisleistungen um  $0.5 - 1.0 \text{ Gy/h}$  über mehrere Stunden, bzw. Tage

Die in der Brachytherapie verwendeten Radionuklide sind meist kombinierte Beta-Gamma Strahler, wobei meist praktisch nur die Gammakomponente genutzt wird. Die primär emittierten Elektronen werden durch die Umhüllung des Strahlers abgeschirmt. Sie würden zudem aufgrund ihrer nur kurzen Reichweite zu lokalen Dosisüberhöhungen in Strahlerumgebung führen (Ausnahme: Oberflächen- bzw Kontakttherapie). Die physikalischen Eigenschaften der Nuklide obliegen bezüglich ihrer Energie, Halbwertszeit, spezifischen Aktivität, ihren Zerfallsprodukten und ihren Verarbeitungsmöglichkeiten gewissen Anforderungen [Strn2010], in Tabelle 1.4 sind die am häufigsten verwendeten Nuklide mit einer Auswahl einiger ihrer Eigenschaften aufgeführt. Für die Untersuchungen in dieser Arbeit wurde als Strahler ausschließlich Iridium-192 verwendet. Dieses Nuklid eignet sich

Tab. 1.4: Tabelle aus [Strn2010] Radionuklide und ihre Eigenschaften

Nuklid	Kürzel	Strahlung	$T_{1/2}$	$\bar{E}$ [MeV]
<i>Iridium – 192</i>	$^{192}\text{Ir}$	$\beta, \gamma$	73.8 d	0.36
<i>Caesium – 137</i>	$^{137}\text{Cs}$	$\beta, \gamma$	30.1 a	0.66
<i>Iod – 125</i>	$^{125}\text{I}$	char. Röntgen	59.49 d	0.028
<i>Cobalt – 60</i>	$^{60}\text{Co}$	$\beta, \gamma$	5.27 a	1.25

aufgrund seiner relativ langen Halbwertszeit von 73,8 Tagen (der Strahler kann mehrfach verwendet werden) und hoher spezifischer Aktivität besonders für die temporäre HDR-Therapie mittels automatischer Afterloading-Technik (2.1.2). Im Gegenzug wird das in Tabelle 1.4 ebenfalls aufgeführte Iod-125 vornehmlich für eine permanente LDR-Therapie verwendet, da es für den dauerhaften Verbleib im Körper durch seine kurze Halbwertszeit, die geringe spezifische Aktivität und Energie und daraus resultierender kürzerer Reichweite günstigere physikalische Eigenschaften aufweist.

### 1.2.3 Dosisberechnung und Dosisvisualisierung

Die Dosisverteilung im Körper der Patienten ergibt sich durch die räumliche und zeitliche Variation des Strahlers. Bei dem verwendeten Afterloading Verfahren (siehe Kapitel 2.1.2) sind die räumlichen Positionen durch die Implantationsnadeln vor dem Einbringen des Strahler bereits fix definiert. Die Variation der zeitliche Komponente liefert den Schlüssel zum Optimieren der errechneten Verteilung und wird ausführlich in Abschnitt (1.3) und Kapitel (2.2) diskutiert.

## TG43-Formalismus

Die Berechnung der dreidimensionalen Dosisverteilung am Computer entsteht bei mehreren Strahlern durch Überlagerung der Dosen der Einzelstrahler. Betrachtet man den realen Strahler näherungsweise als ideal, also nicht-ausgedehnt (punktförmig), so fällt die Dosisleistung mit dem Quadrat des Abstands von der Quelle ab. In dieser sogenannten Punktnäherung sind Prozesse der Absorption und Streuung nicht berücksichtigt, ebenso wenig die Abweichungen vom  $1/r^2$ -Verhalten in unmittelbarer Nähe des realen Strahlers aufgrund ihrer Ausdehnung (Anisotropie). Kommerzielle Planungssysteme berücksichtigen diese Korrekturfaktoren, die zweidimensionale Dosisverteilung wird nach dem Algorithmus der Task Group 43 der American Association of Physicists in Medicine (AAPM-TG43) berechnet [Nath1995], [Riva2004]. Dieser wird im Folgenden kurz vorgestellt und auch in dem in dieser Arbeit genutzten Planungsprogramm BrachyVision®<sup>6</sup> verwendet, auf das in Kapitel 2.1.3 eingegangen wird. Das Protokoll des TG43-Reports beinhaltet den Formalismus zur Dosisberechnung, als auch einen Datensatz mit Dosimetrieparametern, mit denen die Dosisberechnungen eines Brachytherapiestrahlers vereinheitlicht werden können. Abbildung 1.2 zeigt schematisch die geometrischen Verhältnisse eines  $^{192}\text{Ir}$ -Strahlers der HDR-Therapie in einer Ebene. Die zylindrische Quelle hat die Länge  $L$  und für die Dosisleistung  $\dot{D}(r, \theta)$  an einem beliebigen Punkt  $P(r, \theta)$  gilt:

$$\dot{D}(r, \theta) = S_K \times \Lambda \times \frac{G_L(r, \theta)}{G_L(r_0, \theta_0)} \times g_L(r) \times F(r, \theta). \quad (1.2)$$

Dabei sind  $S_K$  = Kenndosisleistung im Abstand  $d = 100 \text{ cm}$  von der Quelle und  $\Lambda$  = Dosisleistungskonstante. Die restlichen Faktoren sind Funktionen:  $G(r, \theta)$  die Geometriefunktion (z.Bsp. wie oben erwähnt  $1/r^2$  für eine Punktquelle),  $g(r)$  die radiale Dosisleistungsfunktion (beschreibt den Abfall der Dosisleistung mit dem Abstand von der Quelle aufgrund Streu- und Absorptionsprozessen im Gewebe) und  $F(r, \theta)$  ist die Anisotropiefunktion, die die Ausdehnung und Selbstabsorption der Quelle berücksichtigt. Für die Darstellung der dreidimensionalen Dosisverteilung muss zusätzlich die Ortskoordinate  $r$  von der jeweiligen Strahlerposition zu dem Punkt an dem die Dosis zu ermitteln ist, angegeben werden.

<sup>6</sup>Version 8.0 + Version 8.8, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA

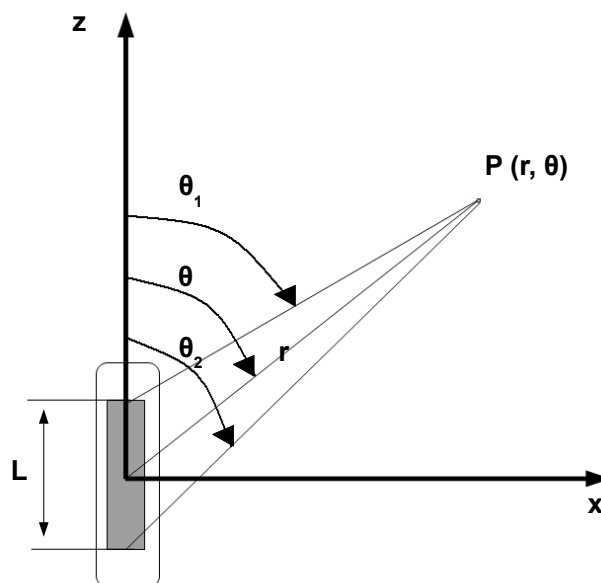


Abb. 1.2: Geometrische Definitionen des TG43 Formalismus. Das Zentrum der Aktivität der  $^{192}\text{Ir}$ -Strahler ist der Ursprung des Koordinatensystems. Der Punkt P, an dem die Dosis bestimmt werden soll liegt in Distanz  $r$  zum Ursprung und mit dem Winkel  $\theta$  zur Längsachse des Strahlers ( $z$ -Achse). Aufgrund der Zylindersymmetrie des Strahlers wurden Polarkoordinaten gewählt.

## Isodosen und Dosis-Volumen-Histogramme

Zur Visualisierung und Bewertung der berechneten Dosisverteilung werden hauptsächlich zwei Verfahren angewandt: Die Darstellung mittels Dosis-Volumen-Histogrammen (DVHs) und Isodosen, wie in Abbildung 1.3 dargestellt. Isodosen sind die Verbindungen zwischen Punkten gleicher Dosis. Sie sind vergleichbar mit Höhenlinien einer Landkarte und liefern zum einen Informationen über den Absolutwert der Dosis an einem Ort, als auch über ihren Verlauf über einen bestimmten Bereich [Melch2003]. Im oberen Teil von Abbildung 1.3 ist ein Beispiel einer Dosisdarstellung mittels Isodosen gezeigt. Das transrektale Ultraschallbild wurde mit den manuell eingezeichneten Konturen der anatomischen Strukturen Prostata, periphere Zone, Urethra und Rektum versehen, die Isodosen sind entsprechend der Legende im oberen linken Bildbereich dargestellt. Exemplarisch wurden die 15- und die 10-Gray-Isodosenlinie durch Pfeile hervorgehoben.

Die Dosis-Volumen-Beziehung eines jeden Volumens zu seiner Dosis in Gray wird für jede Schicht berechnet, woraus sich letztlich das dreidimensionale Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) ergibt, Abbildung 1.3, unten. Neben der qualitativen Analyse eines Plans, die durch die Darstellung der dreidimensionalen Dosisverteilung als Isodosen

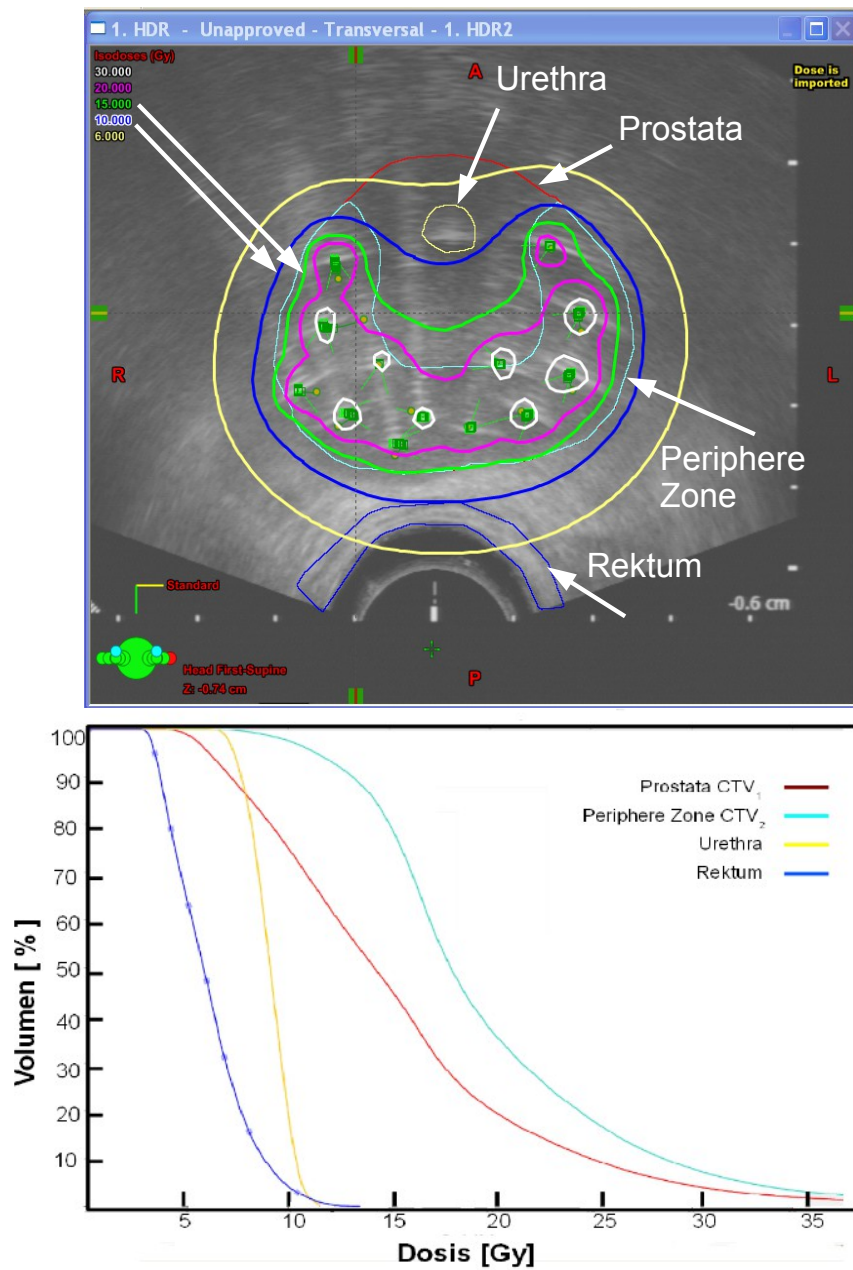


Abb. 1.3: OBEN: Darstellung der Dosisverteilung innerhalb der Prostata (rot) mittels Isodosen. Die Isodosen für 15 und 10 Gray sind exemplarisch durch Pfeile markiert, ebenso wie die Anatomie-repräsentierenden Linien. UNTEN: Dosis-Volumen-Histogramm der mittels TG43 berechneten Dosisverteilung.

möglich ist, stellen Dosis-Volumen-Histogramme ein quantitatives Werkzeug zur Beurteilung eines dreidimensionalen Bestrahlungsplans dar [Drzy1991]. Zwar enthält ein solches zweidimensionales Histogramm keine räumlichen Informationen mehr, ermöglicht aber einen direkten Vergleich zweier unterschiedlicher Pläne, macht Über- und Unterdosierungen an einem Organ oder Zielvolumen rasch sichtbar [Schl2005]. Zumeist werden sie als kumulative Histogramme dargestellt und zeigen den prozentualen Anteil einer Struktur, der mindestens eine bestimmte Dosis erhält. Die Dosis als auch das Volumen kann als Absolutwert oder in Prozent einer Referenzdosis, bzw. Absolutvolumen angegeben werden. Ein solches Histogramm der Isodosendarstellung ist im unteren Teil von Abbildung 1.3 zu sehen. Aufgetragen ist das relative Volumen zweier Zielvolumina ( $CTV_1$ ,  $CTV_2$ ) sowie das der Risikoorgane Urethra und Rektum gegen die absolut erhaltene Dosis in Gray.

### 1.3 Mathematische Dosisoptimierung für die HDR-BT des Prostatakarzinoms

Mit dem in Abschnitt 1.2.3 vorgestellten TG43-Formalismus wird eine Dosisverteilung berechnet - durch Variation ihrer zeitlichen Komponente (Liegezeiten des Strahlers an den vorbestimmten Positionen im Bereich einiger Sekunden) wird diese dahingehend optimiert, dass die Zielvolumina mit der verschriebenen Dosis ausgelastet und die Risikoorgane sowie das umliegende Gewebe bestmöglichst geschont werden<sup>7</sup>. Dies ist das Kernstück des Prozesses der BESTRAHLUNGSPLANUNG.

Standardverfahren in Kiel ist zur Zeit eine „manuelle“ Planung: Durch den Medizophysiker werden die Liegezeiten im Bestrahlungsplanungsprogramm variiert, bis die Dosisverteilung den therapeutischen Vorgaben bestmöglich entspricht. Obgleich mit dieser Technik aufgrund jahrelanger Erfahrung sehr gute klinische Ergebnisse erzielt wurden [Gala2002], sprechen gute Gründe für die Einführung eines mathematischen Optimierungsverfahrens zur Bestimmung der Liegezeiten des Strahlers: Das manuelle Verfahren ist stark vom Erfahrungsstand des Benutzers abhängig, daran orientiert sich insbesondere die Zeit, die für die Erstellung eines Bestrahlungsplans vonnöten ist (etwa 10 bis 15 Minuten). Desweiteren wird letztlich eine Dosisverteilung vom Strahlentherapeuten akzeptiert, die seinen therapeutischen Vorgaben entspricht - dies ist jedoch nur EINE mögliche

---

<sup>7</sup>Zur genauen Definition von Zielvolumina und Risikoorganen, siehe Kapitel 2.1.2



Variante der Liegezeitenverteilung aber es ist dabei nicht auszuschließen, dass weitere Varianten existieren, mit denen man zum einen die Risikoorgane noch weiter hätte schonen, oder umgekehrt die Dosis der Zielvolumina noch weiter hätte optimieren können. Der Ansatz der mathematischen Optimierung ist nun der, dass gewisse Anforderungen an die Dosisverteilung von Beginn an festgelegt werden und ein Computeralgorithmus innerhalb dieser Vorgaben benutzerunabhängig und rasch die bestmögliche Liegezeitenverteilung ermittelt. Diese ist bestenfalls maximal robust gegen systematische und statistische Ungenauigkeiten. Aufgrund dieses Perspektivwechsels in der Planungsdurchführung spricht man im Falle der algorithmengestützten Planung von `INVERSER PLANUNG`.

Bevor generell ein neues Verfahren in eine Klinikroutine integriert werden kann, muss es sorgfältig gegen den bereits bestehenden Standard geprüft werden. Die in den kommerziellen Planungsprogrammen für die inverse Planung implementierten Optimierungsalgorithmen sind allgemein konzipiert und repräsentieren nicht die an verschiedenen Behandlungszentren bestehenden unterschiedlichen Behandlungstechniken (unterschiedliche Geometrien der Strahlerpositionierung, Behandlungsschemata, Fraktionierungskonzepte, etc), so dass für jede Klinik und jede BT-Technik die inverse Planung individuell angepasst und evaluiert werden muss. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein solches mathematisches Optimierungsverfahren der Planungssoftware `BrachyVision`<sup>8</sup> für die an der Klinik für Strahlentherapie des UKSH Campus Kiel gebräuchlichen Verfahrensweisen in der HDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms aufbereitet und erstmals gegen den bestehenden Standard der manuellen Planung getestet. Dies geschah bezüglich der in der Literatur gängigen Gütekriterien, der Robustheit und der klinischen Anwendbarkeit. Das folgende Kapitel 2 stellt den generellen Behandlungsablauf, die Afterloadingtechnik und die beiden Planungsmodi vor und erläutert die Auswertekriterien. In Kapitel 3 werden die Ergebnisse gezeigt, welche dann in Kapitel 4 diskutiert werden.

Wichtig sei hier anzumerken, dass insbesondere dieses mathematische `DOSISOPTIMIERUNGS`verfahren zur (basierend auf dem in Kapitel 2.2 vorgestellten `Downhill-Simplex`-Verfahren) nicht mit dem `TG43-Formalismus` zur `DOSISSIMULATION` verwechselt werden darf. Optimierungsverfahren liefern die zeitliche Komponente der Strahlerposition, welche der `TG43-Formalismus` anschließend verwendet, um den daraus resultierenden physikalischen Dosisbeitrag zu berechnen.

---

<sup>8</sup>Version 8.8, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA

Ziel dieser Arbeit war es zu zeigen, inwiefern sich das mathematische Verfahren zur Dosisoptimierung bezüglich den Anforderungen der Klinik für Strahlentherapie am UKSH Campus Kiel eignet und ob es als neuer Standard in die klinische Routine eingeführt werden kann.

## 2. Material und Methoden

Ausgangspunkt dieser Arbeit war das Modul VOLUME OPTIMIZATION des Planungsprogramms BrachyVision® V.8.8 mit einem implementierten anatomiebasierten Optimierungsalgorithmus für die Liegezeiten des  $^{192}\text{Ir}$ -Strahlers. Für die Verwendung dieses Moduls in der klinischen Routine musste zunächst eine Umgebung (Template) von Randbedingungen geschaffen werden, innerhalb derer der Algorithmus für das gesamte Patientenkollektiv zu einer akzeptablen Lösung konvergieren konnte. Dies stellt kein triviales Problem dar, da die therapeutischen Vorgaben zwar konstant bleiben, die anatomischen Gegebenheiten und die daraus resultierende Anzahl der Liegeorten des Strahlers von Patient zu Patient variieren. Es ist klinisch nicht praktikabel zu Beginn einer jeden Planung individuelle Randbedingungen festzulegen - die nicht ausschließlich mit den klinischen Vorgaben gleichzusetzen sind - da dieser Vorgang sehr viel Zeit beansprucht. Erste Zielsetzung war es, eine allgemeingültige Umgebung von Start und Randbedingungen für den Algorithmus zu finden, von der aus es möglich sein würde, den therapeutischen Vorgaben der Dosisverteilung gerecht zu werden. In Abschnitt 2.2.4 wird dieses Template und sein Entstehungsprozess näher erläutert. Mit Hilfe der festgelegten allgemeingültigen Dosisconstraints wurden im Anschluß 38 Bestrahlungspläne von 20 Patienten mittels mathematischem Optimierungsverfahren des Planungsprogramms BrachyVision® berechnet.

Diese neu berechneten Pläne (und somit indirekt auch das erstellte Template) wurden anschließend retrospektiv mit den bereits vorhandenen, manuell erstellten Plänen verglichen und hinsichtlich ihrer klinischen Praktikabilität analysiert. Das Patientenkollektiv wurde im Jahr 2010 an der Klinik für Strahlentherapie des UKSH am Campus Kiel mittels perkutaner Radiotherapie (*External Beam Radiation Therapy*, EBRT) und kombinierter interstitieller HDR-Brachytherapie mit Afterloading Technik behandelt. Auswertekriterien waren Gütekriterien auf statistischer und dosimetrischer Basis<sup>1</sup> (2.3.1), Qualitätsindizes (2.3.2), klinische Relevanz (2.4) sowie Robustheit (2.3.3) bezüglich Ungenauigkeit in der Dosisapplikation. Desweiteren werden in diesem Kapitel die beiden verwendeten Planungsmodi aus Kapitel 1 hinsichtlich ihres Grundkonzeptes und ihrer tatsächlichen

---

<sup>1</sup>empfohlen 2004 von der GEC-ESTRO-EAU [Kova2004].

Anwendung beschrieben (2.1.3, 2.2). Zuvor erfolgt eine kurze Einführung in den klinischen Ablauf der Behandlung (2.1) und in die verwendete Technik des automatischen Nachladeverfahrens (2.1.2).

## 2.1 Behandlungsablauf und Technik der HDR-BT am UKSH Campus Kiel

Dieser Abschnitt liefert eine Zusammenfassung des zur Zeit praktizierten Behandlungsprotokolls der kurativen Behandlung des Prostata-CA am UKSH Campus Kiel mittels HDR-Brachytherapie und EBRT, wie in [Gala2002] eingehend beschrieben. Es schließt mit dem Erstellen des Bestrahlungsplans mittels manueller Planung ab. Auf den neuen Planungsmodus der inversen Planung wird im Anschluß in einem eigenständigen Abschnitt 2.2 eingegangen.

### 2.1.1 Formalia

Für Kombinationsbehandlung geeignet sind Patienten mit den Tumorstadien  $T1b$ – $T3bN0M0$  (T1b: Tumor als zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes; T3b: Kapseldurchbruch, ein- oder doppelseitig mit Infiltration der Samenblasen [Kauf2006]), beliebiger Gleason Score (1.1.1) und beliebiger initialer PSA-Spiegel. Nicht in Frage kommen Patienten, deren Prostatavolumen  $60\text{ cm}^3$  übersteigt und bei denen im transrektalen Ultraschall (TRUS) ein Abstand kleiner als  $5\text{ mm}$  zwischen Rektum und Prostata ermittelt wird. Desweiteren sollte die letzte chirurgische Intervention der Prostata, wie z.Bsp. Transurethrale Prostatektomie (TURP) mehr als 6 Monate zurückliegen, um das Risiko der Inkontinenz und schwere Spätschäden von gesundem Gewebe zu reduzieren. Weitere Kontraindikationen sind Infiltration des Tumors in den Sphinkter externus des Blasenhalses, Obstruktionen der Urethra, anatomische Abnormitäten, sowie Kontraindikationen für die Lagerung in Steinschnittlage oder der Anästhesie. Tabelle 2.1 fasst die genannten Kriterien nochmals zusammen. Die Patienten erhalten eine kumulative Dosis mittels perkutaner Bestrahlung ( $40\text{ Gy}$  Prostata mit Aufsättigung auf  $50\text{ Gy}$  im kleinen Becken bei  $2\text{ Gy/Tag}$ ) und kombinierter HDR-Brachytherapie ( $2 \times 15\text{ Gy}$  dosiert auf die periphere Zone) von insgesamt  $70\text{ Gy}$  über einen Zeitraum von 6 – 7 Wochen. Die

Tab. 2.1: Selektionskriterien für die kurative Kombinationstherapie

Einschlußkriterien	Ausschlußkriterien
Stadien T1b - T3b	Volumen $\geq 60 \text{ cm}^3$
Beliebiger Gleason Score	TURP innerhalb 6 Monate
Beliebiger PSA	Infiltration des Blasenhalses
Keine Fernmetastasen	Anatomische Abnormalitäten
	Schwerwiegende Obstruktionen der Urethra
	Abstand Rektum - Prostata $\leq 5 \text{ mm}$
	Steinschnittlage / Anästhesie nicht möglich

verschriebene Dosis einer HDR-Fraktion beträgt  $8,5 \text{ Gy}$  über die gesamte Prostata und  $15 \text{ Gy}$  über die periphere Zone. Der Abstand der beiden HDR-Fraktionen beträgt zwei Wochen. Das verwendete Radionuklid ist Iridium-192.

### 2.1.2 Prozedere

#### Bildakquisition und Nadelpositionierung

Der anästhesierte Patient (Spinal-, bzw Vollnarkose) wird in Steinschnittlage gelagert und mit einem Foley-Blasenkatheter versehen, über den ein Kontrastmittel in die Blase eingebracht wird. Eine, auf einer Steppereinheit geführte transrektale Ultraschallsonde (TRUS) wird eingeführt, siehe Abbildung 2.1. Diese ist in kranio-kaudaler Richtung des Patienten beweglich. Sie liefert horizontale und longitudinale Schnittbilder der Prostata und ihrer umliegenden Strukturen. Steppereinheit und Bestrahlungsplanungssystem sind

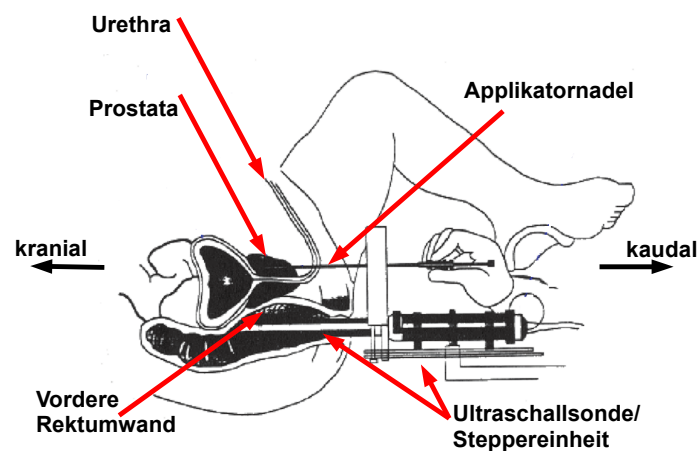


Abb. 2.1: Skizze des Implantationsvorgangs im Sagittalschnitt aus [Alte2006]. Markiert sind die im Rahmen dieser Arbeit relevanten anatomischen Strukturen, sowie die in kranio-kaudaler Richtung bewegliche Ultraschallsonde mit ihrer Steppereinheit und die Hohladelapplikatoren.

elektronisch miteinander gekoppelt - auf der Steppereinheit ist eine Lochschablone mit einem  $6 \times 6 \text{ cm}$ -Koordinatensystem befestigt, der Lochabstand beträgt  $3.3 \text{ mm}$  (3 Löcher pro  $\text{cm}$ ). Die Koordinaten der Lochschablone sind dem TRUS-Bild überlagert und definieren eine transversale XY-Ebene.

Gemäß des Prinzips des automatischen Nachladeverfahrens werden transperineal über die Lochschablone Applikatornadeln parallel in die Prostata eingebracht und unter Aussparung der mit Kontrastmittel gefüllten Urethra unter Ultraschallkontrolle bis an die basale Prostatakapsel vorgeschoben (Z-Richtung), siehe Abbildung 2.1. Die transversale Positionierung in der XY-Ebene erfolgt anhand des Koordinatensystems gemäß eines etablierten Schemas: Der in Kiel üblichen U-Form, siehe Abbildung 2.2.

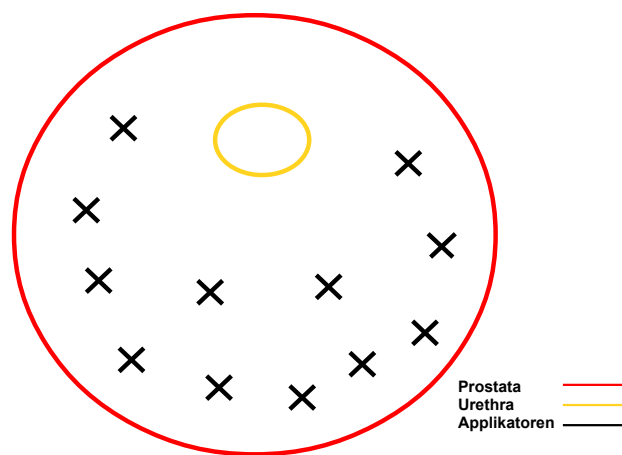


Abb. 2.2: Spickungsschema der Klinik für Strahlentherapie des UKSH

Diese Anordnung der Nadeln hat sich über Jahre erfolgreich bewährt [Gala2002], da sie die periphere Zone als Hauptlokalisationsort des Karzinoms und seine multifokalen Herde berücksichtigt, sowie kritische Organe (Urethra) ausspart.

In Kiel werden als Applikatoren im Median 12 Hohnadeln aus Metall mit geschlossenen Spitzen pro Behandlung (Spickung) verwendet, Abbildung 2.3 zeigt schematisch eine solche Nadel. Die Haltepositionen, an denen der  $^{192}\text{Ir}$ -Strahler zum Liegen kommt sind dunkelgrau markiert. Der Abstand zwischen zwei möglichen Quellenpositionen innerhalb einer Hohnadel beträgt  $5 \text{ mm}$  auf einer Länge von  $3 - 4 \text{ cm}$ , in Abhängigkeit von der Länge und Anatomie der zu behandelnden Prostata. Nach Implantation der Nadeln und der Definition einer Referenz-(Null-)ebene im Planungssystem Vitesse<sup>2</sup> werden schrittwei-

<sup>2</sup>Vitesse 2.5, Varian Medical Systems

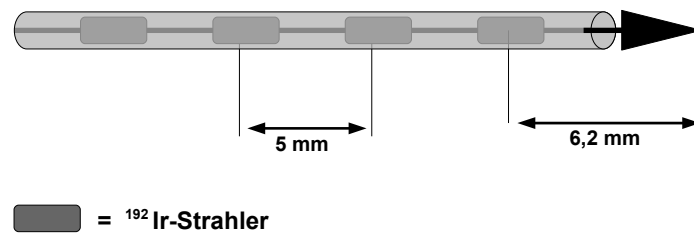


Abb. 2.3: Schema einer Applikatornadel. Der Abstand zwischen den Haltepositionen der Quelle beträgt 5 mm, der Abstand zwischen der Applikatorspitze und der ersten Quellenposition 6,2 mm, in Abhängigkeit des verwendeten Nadeltyps [Sieb2009].

se Bildsequenzen aufgenommen [Strn2010]. Wichtig für die Exaktheit des späteren Planes ist die genaue Definition der Lage der Applikatorspitzen, sowie die Berücksichtigung der Krümmung der einzelnen Applikatoren im Gewebe. Ebenfalls zu beachten ist, dass die Spitze der Nadel nicht mit der ersten Strahlerposition äquivalent ist, sondern dass diese sich 6,2 mm (abhängig vom verwendeten Nadeltyp) hinter der Nadelspitze befindet, siehe Abbildung 2.3 [Sieb2009].

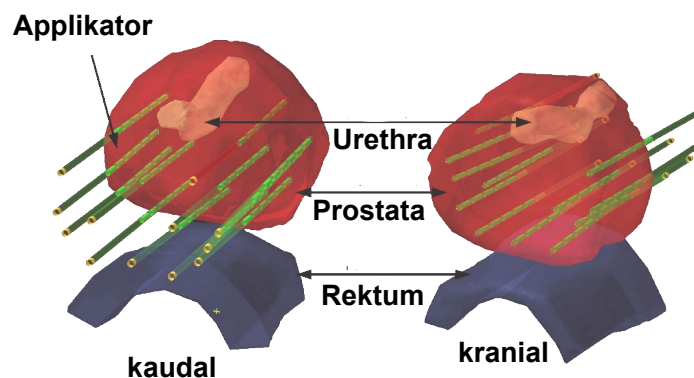


Abb. 2.4: Dreidimensionale Darstellung der gespickten Prostata in kaudaler (links) und kranialer Ansicht (rechts). Ebenfalls dreidimensional dargestellt sind die durch die Prostata verlaufende Urethra und das darunterliegende Rektum.

Abbildung 2.4 zeigt anschaulich eine dreidimensionale Darstellung einer gespickten Prostata von kaudal (links) und kranial (rechts). Man erkennt den durch die Prostata verlaufenden Teil der Urethra, sowie die vordere Wand des Rektums.

### Konturierung der anatomischen Strukturen

Sind die genauen Positionen der Applikatoren im Patienten bestimmt, werden die strahlentherapeutisch relevanten Strukturen im Planungsprogramm manuell konturiert. Abbildung 2.5 zeigt die Volumendefinition der interstitiellen Brachytherapie gemäß des Reports No 58, der International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU [Chas1997]). Relevant für diese Arbeit ist die Definition des Klinischen Zielvolumens (Clinical Target Volume, CTV), welches in der interstitiellen Brachytherapie per definitionem das GTV (Gross Tumor Volume) und die subklinischen, mikroskopischen Tumorreste enthält, die ebenfalls durch die Bestrahlung eliminiert werden sollen [Gala2002]. Es wurden zwei unterschiedliche Zielvolumina definiert, die Prostata als Ganzes ( $CTV_1$ ) und zusätzlich für die inverse Planung wurde  $CTV_2$  als die Einhüllende der Applikatorumgebung mit dem Radius  $r = 0.5 \text{ cm}$  aller Schichten innerhalb  $CTV_1$ , wie schematisch in Abbildung 2.6 gezeigt.

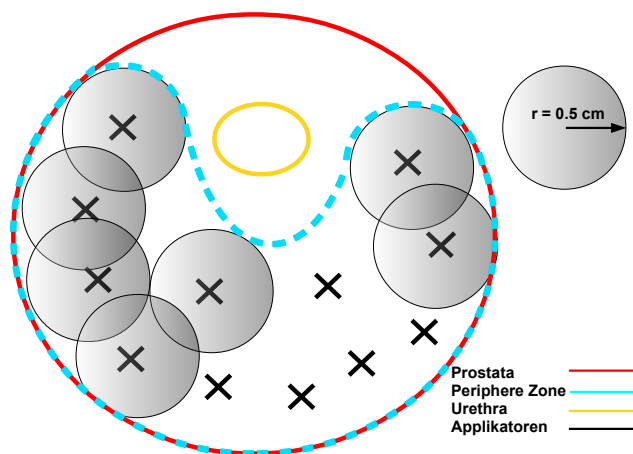
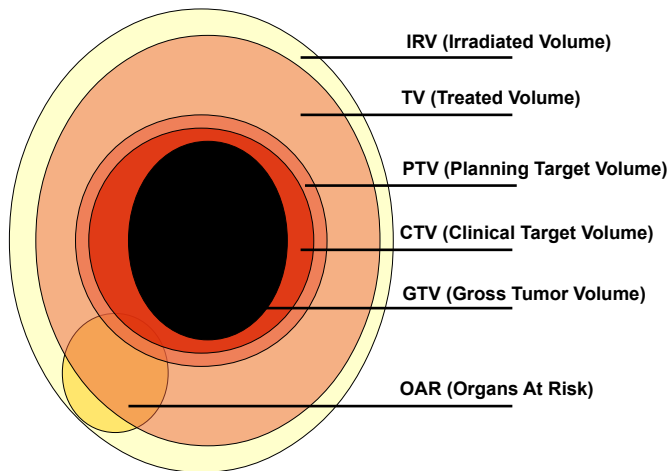


Abb. 2.6: Definition der Zielvolumina  $CTV_1$  und  $CTV_2$  für die inverse Planung

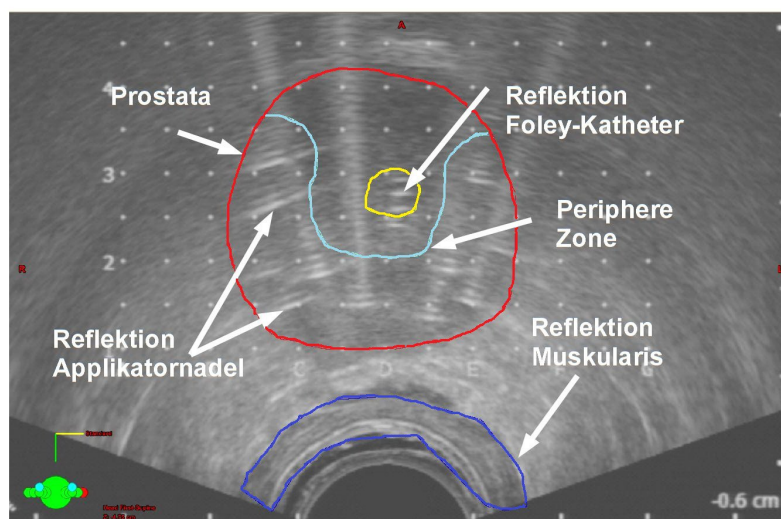
Das konturierte Planungszielvolumen (Planning Target Volume, PTV) ist in dieser Arbeit gleichzusetzen mit dem klinischen Zielvolumen:  $PTV = CTV$ . Im Folgenden wird die allgemeine Bezeichnung „Zielvolumen“, bzw. „CTV“ verwendet. Darüber hinaus wurden die Risikoorgane (Organs At Risk, OAR) konturiert: Rektum und Urethra. Im Falle





Volumina	Definition
GTV	Volumen, in dem mit diagnostischen Methoden Tumor einschl. lokoregionär befallener Lymphknoten oder Metastasen nachweisbar ist.
CTV	Volumen, das räumlich zusammenhängende onkologische Volumina umschließt, in denen ein bestimmtes radioonkologisches Behandlungsziel erreicht werden soll.
PTV	Volumen, das unter Berücksichtigung räumlicher Verlagerungen des CTV, von Größenänderungen des tumortragenden Organs oder Gewebes und der begrenzten Reproduzierbarkeit und Positionierungsgenauigkeit bei der Lagerung, Bestrahlung und Positionierung das CTV enthält.
TV	Volumen, das von derjenigen Isodosenfläche umschlossen ist, auf der die Energiedosis als ausreichend für das Erreichen des Behandlungszieles angesehen wird
IRV	Volumen im Körper, in dem durch eine Strahlenbehandlung als relevant erachtete Strahlenwirkungen induziert werden können.
OAR	Normalgewebe innerhalb des BSV, dessen Strahlenempfindlichkeit bzgl. des Behandlungszieles beachtet werden muß.

Abb. 2.5: Konzepte der Volumendefinition in der Strahlentherapie nach dem Report No 58 der ICRU [Chas1997]



Isodosen	Farbe	Struktur	Farbe
30 Gy	—	Prostata	—
20 Gy	—	Periphere Zone	—
15 Gy	—	Urethra	—
10 Gy	—	Rektum	—
6 Gy	—		—

Abb. 2.7: OBEN: Screenshot eines TRUS-Bild der Prostata im Transversalschnitt mit erfolgter Konturierung von  $CTV_1$ ,  $CTV_2$ , Urethra und Rektum. UNTEN: Universelles Farbschema für Isodosen und Organe

der Urethra orientiert man sich an der äußeren Kontur des mit Kontrastmittel gefüllten Foley-Katheters, als vordere Rektumwand wird die Muskularis unterhalb der Schleimhautschicht konturiert.

In der Tabelle aus Abbildung 2.7 ist das Farbschema für Isodosen und konturierte Organe aufgeführt, welches während der gesamten Arbeit beibehalten wird. Im oberen Teil ist ein TRUS-Bild der Prostata und ihrer Umgebung gezeigt, in dem die relevanten anatomischen Strukturen entsprechend der Tabelle farblich markiert sind. Ebenfalls erkennbar sind die Reflektionen der Applikatornadeln, sowie des Foley-Katheters. Mit dem Abschließen der Konturierung beginnt die intraoperative Planerstellung im Behandlungsraum.

### 2.1.3 Bestrahlungsplanung (manuelle Planung)

Abbildung 2.8 zeigt das Ergebnis einer manuell optimierten Dosisverteilung. Oben ist ein Horizontalschnitt durch die Prostata zu sehen, die Applikatoren sind dunkelgrün markiert

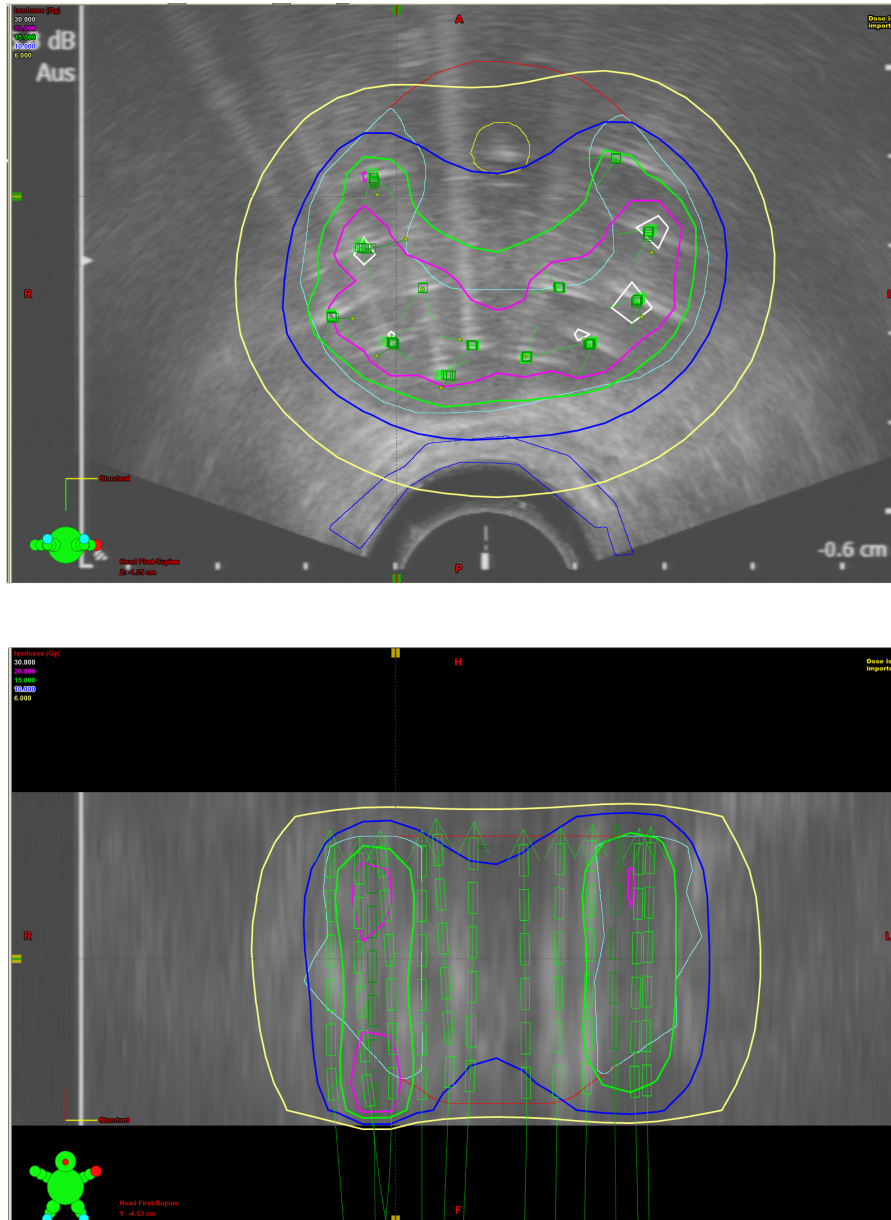


Abb. 2.8: OBEN:Transrektaler Ultraschall im Horizontalschnitt, die Prostata ist rot umrandet. Die Applikatoren (dunkelgrün) sind entsprechend der peripheren Zone (Cyan) ausgerichtet, fett markiert sind Urethra (gelb) und Rektum (dunkelblau). Isodosen entsprechend Tabelle in Abbildung 2.7. UNTEN:Transrektaler Ultraschall im Frontalschnitt. Zu sehen sind ebenfalls die Applikatoren in grün und die möglichen Positionen der Quelle (grüne Rechtecke), die Isodosen wie in Abbildung 2.7

und entsprechend der Anatomie der peripheren Zone platziert. Das untere Bild zeigt die Frontalansicht derselben Prostata. Man erkennt die Applikatoren im Längsschnitt und die möglichen Lageorte der Quelle als „Bäuche“ der Hohlneedeln, gemäß dem Schema aus Abbildung 2.3. Bildgebendes Verfahren ist der transrektale Ultraschall, das verwendete Programm BrachyVision®. Die beiden Zielvolumina  $CTV_1$  (rot) und  $CTV_2$  (cyan) sind konturiert, sowie die Risikoorgane Rektum (dunkelblau) und Urethra (gelb).

Die gezeigte Dosisverteilung ist das Ergebnis einer MANUELLEN ANPASSUNG der Liegezeiten des Strahlers (Im Bereich einiger Sekunden) an den jeweiligen Positionen. Grafik 2.9 demonstriert mittels Screenshot aus dem Planungsprogramm das Vorgehen der Planerstellung. Der Pfeil zeigt auf die Liegezeiten-Übersicht der Applikatoren, welche einen

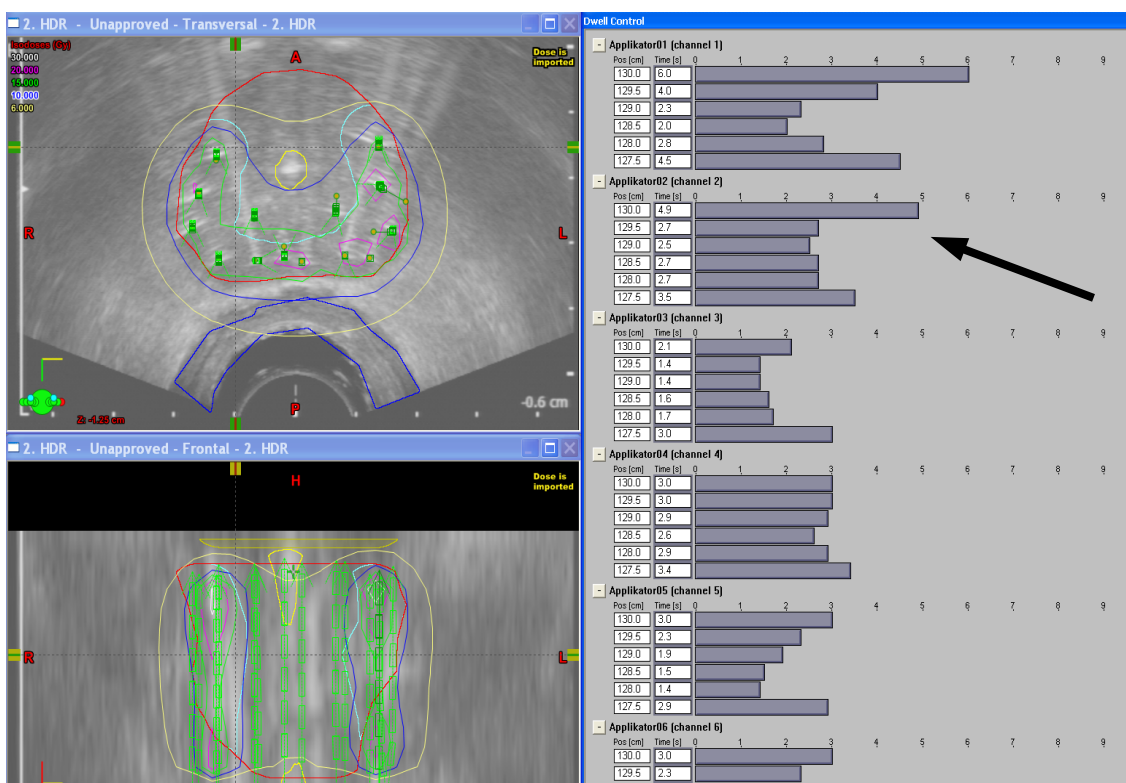


Abb. 2.9: Bildschirmansicht des Programmes BrachyVision®. Auf der rechten Seite des Bildes ist die Liegezeiten-Übersicht zu sehen, in der manuell die Liegezeiten an den einzelnen Positionen variiert werden können. Auf der linken Seite kann man den Einfluss der Liegezeiten auf die Dosisverteilung sofort einsehen, dargestellt ist hier die Prostata in der Horizontal- und der Frontalebene.

guten Überblick über die Verteilung der Haltezeiten liefert. Per Mausbewegung können die Zeiten variiert werden, bis die Dosisverteilung in der linken Hälfte der Abbildung den strahlentherapeutischen Anforderungen entspricht. Mittels der letztlich gewählten Liegezeiten liefert das TG43-Dosisberechnungsverfahren (Kapitel 1.2.3) die hier visualisierte

Dosisverteilung. Der Prozess der Lagezeitenanpassung, dauert je nach Komplexität der gegebenen Anatomie und der Erfahrung des Medizinphysikers etwa 10 – 15 Minuten. Der endgültige Plan wird schließlich mit dem Strahlentherapeuten diskutiert, bevor die Behandlung beginnt.

Die Strahlerquelle wird in einem Strahlenschutztresor innerhalb des Afterloaders<sup>3</sup> gelagert. Für den Zeitraum der Bestrahlung verlässt das medizinische Personal den Behandlungsraum. Der EINE Strahler des Afterloadinggerätes wird über flexible Schläuche (gesamte Ausfahrlänge des Strahlers beträgt 130 cm) welche mit den implantierten Applikatoren verbunden sind, an die vorbestimmte Haltepositionen, siehe Abbildung 2.3, gefahren und verweilt dort jeweils gemäß den durch die Bestrahlungsplanung festgelegten Zeiten. Nach dem Ablauf der Behandlung wird der Strahler automatisch in den Tresor zurückgezogen.

## 2.2 Inverse Planung

Das Konzept der inversen Planung legt umgekehrt zum vorherig geschilderten Planungsmodus die optimale Dosisverteilung von Beginn an fest. Diese wird durch die optimale Liegezeitenverteilung des Strahlers realisiert; diese Liegezeitenverteilung wird durch einen mathematischen Optimierungsalgorithmus generiert. Zunächst soll auf die Grundlagen der mathematischen Optimierung im Allgemeinen und das in BrachyVision® implementierte Optimierungsverfahren nach Nelder und Mead (Downhill-Simplex) eingegangen werden.

Das Problem der Rand- und Startbedingungen für den Optimierungsalgorithmus ist wie zu Beginn des Kapitels erwähnt, wichtiger Bestandteil der Fragestellung dieser Arbeit und wird daher im Anschluß an die allgemeingehaltene Beschreibung des mathematischen Grundprinzips ausführlich erläutert. Der Abschnitt schließt mit der Präsentation des verwendeten Planungsprogramms und dem Planungsablauf.

### 2.2.1 Grundlagen der mathematischen Optimierung

Das Gebiet der Optimierung ist Teil der Angewandten Mathematik, das klassische Optimierungsproblem wird im Allgemeinen durch drei Komponenten charakterisiert:

---

<sup>3</sup>Varian Medical Systems, Palo Alto, CA USA

1. Definition der unabhängigen Variablen  $x_n$
2. Formulierung der Zielfunktion  $f$ , die es zu minimieren gilt:

$$\min_{x \in \mathbb{R}^n} f(x) \quad \text{mit } f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R} \quad (2.1)$$

3. Formulierung der Randbedingungen, innerhalb derer sich die Lösung bewegen muss.

In diesem Falle stellen die Liegezeiten des Strahlers an den vorgegebenen Orten die unabhängigen Variablen aus 1. dar. Die Dosisverteilung entsteht durch eine Kombination aller möglichen Liegezeiten - Eine KOMBINATION repräsentiert daher EINE Variable  $x_n$ , daher wird diese zu einem Vektor  $\vec{x}_n$  mit der Dimension aller zur Verfügung stehenden Quellenpositionen  $n$ . Die im folgenden betrachtete Zielfunktion ist somit eine Vektorfunktion. Mit dem Formulieren der Zielfunktion wird die „optimale Dosisverteilung“ mathematisch beschrieben.

Man definiert zunächst eine bestmögliche, optimale Verteilung, den Idealzustand. Die augenblickliche Dosisverteilung wird mit diesem Idealzustand verglichen, die Abweichungen, bzw. Unterschiede werden als Abstand quantifiziert. Durch den Optimierungsprozess, d.h. durch die Anwendung des mathematischen Algorithmus<sup>7</sup>, sollen diese Unterschiede zwischen realer Verteilung und Idealverteilung möglichst immer kleiner werden [Schl2005]. Mathematisch liegt somit eine Abstandsbetrachtung vor, der Abstand zwischen zwei beliebigen Raumpunkten  $\vec{x}, \vec{y}$  ist im  $n$ -dimensionalen euklidischen Raum  $\mathbb{R}^n$  definiert durch:

$$d(\vec{x}, \vec{y}) := [(y_1 - x_1)^2 + \dots + (y_n - x_n)^2]^{1/2} \quad (2.2)$$

Für die optimale dreidimensionale Dosisverteilung ( $n = 3$ ) und ihren Abstand zur augenblicklichen Verteilung bedeutet dies, dass für die allgemeine parametrisierte Form der zu minimierenden Zielfunktion  $F_{optimal}(x, y, z)$  gilt:

$$F_{optimal}(x, y, z) = \frac{1}{J} \sum_J (D_{j,ist}(x, y, z) - D_{j,optimal}(x, y, z))^p \quad \text{mit } p = 2 \quad (2.3)$$

Summiert und normiert wird über die Gesamtzahl  $J$  der betrachteten Dosispunkte<sup>4</sup>,  $D_{j,optimal}(x, y, z)$  ist die optimale,  $D_{j,ist}(x, y, z)$  die augenblickliche Dosisverteilung. Von

<sup>4</sup>Zur Berechnung der Gesamtdosisverteilung siehe in Abschnitt 2.2.5 und Gleichung 2.9.

der Wahl des Faktors  $p$  ist die Art der Abstandsnorm<sup>5</sup> abhängig und davon wiederum das angewandte Lösungsverfahren, vor allem bei der Verwendung deterministischer Lösungsverfahren besitzt  $p$  den Wert 2 (Durch das Quadrieren vermeidet man negative (unphysikalische) Werte der Zielfunktion).

In der HDR-BT ist das Optimierungsproblem zumeist nicht nur auf eine einzige Zielvorgabe beschränkt. Die Lösung muss ferner gegenläufige Ziele miteinander vereinen: Die optimale Dosisauslastung der Zielvolumina, sowie die bestmögliche Schonung der Risikoorgane und ist somit MULTIKRITERIELL. Mathematisch kann die Formulierung des Optimierungsproblems durch verschiedene Konzepte geschehen, welche auf multiple Weisen miteinander kombiniert werden können [DeBo2011]: Dies sind zum einen Vorgaben für Mindestdosen in den Zielvolumina und Maximaldosen in den Risikoorganen [Alter2006], [Balt2009] mit oder ohne zusätzlichen Anforderung an Homogenität und Konformität [Citr2005] oder Güteindizes wie z. Bsp. an den Conformal Index COIN [Laha1999], siehe Kapitel 2.3.2. Weiterhin können auch Dosis-Volumen-Parameter aus DVHs Vorgaben für die Zielfunktion implizieren, indem bestimmte Volumenanteile einer Struktur mit gewissen Anforderungen an die erhaltene Dosis versehen werden [Laha2001]. Zuletzt kann auch die Verteilung der Liegezeiten selbst eine Zielvorgabe darstellen, indem man versucht ihre Breite zu minimieren, d.h. ihre Verteilung innerhalb eines Applikators oder aller Applikatoren untereinander zu homogenisieren und dadurch allzu lange Liegezeiten an einer Position zu vermeiden [Renn1990], [Balt2009].

### 2.2.2 Lösungsansatz mittels gewichteter Summen

Ein gebräuchlicher Ansatz für das multikriterielle Problem ist die Konvertierung der Gesamtzielfunktion  $f_{gesamt}$  in eine skalare, gewichtete Summendarstellung:

$$f_{gesamt}(\vec{x}) = \sum_{k=1}^M w_k \times f_k. \quad (2.4)$$

Die Parameter  $w_k$  stellen Wichtungsfaktoren dar, die klinische Gewichtung der einzelnen Zielvorgaben fließt in sie mit ein, die Verknüpfung ist aber nicht notwendigerweise linear [Balt2003]. Im Rahmen dieser Arbeit sind zunächst Zielvorgaben für vier Entitäten zu

---

<sup>5</sup>Zur mathematischen Definition der Norm sei auf die mathematische Literatur verwiesen, siehe z.Bsp.[Fisc2000].

betrachten: Vorgaben für  $CTV_1$ ,  $CTV_2$ , Urethra und Rektum. Die Gesamtfunktion  $f_{gesamt}$ , auch als „penalty function“ oder „score function“ bezeichnet, gibt einen skalaren Wert (Score) aus, unabhängig davon wieviele Optimierungsvorgaben existieren.

Den meisten Zielfunktionen die für Optimierungsprobleme in der Brachytherapie genutzt werden ist gemeinsam, dass sie die Verletzung der klinischen Vorgaben (z. Bsp. Dosiswerte ober- und unterhalb eines bestimmten Wertes) PENALISIEREN. Sie unterscheiden sich in der Wahl des Parameters  $p$  aus Gleichung 2.3 und ihrer Normierung [Laha2003]. Abbildung 2.10 soll das Konzept der Minimumsuche (Minimierung des Abstands der aktuellen Dosisverteilung vom Idealzustand) veranschaulichen. Die rote Kugel (Score) an der Startposition  $\vec{x}_0$  repräsentiert den Funktionswert der Zielfunktion  $f(\vec{x}_0)$ . Es wird nun in einer  $\epsilon$ -Umgebung von  $f(\vec{x}_0)$  nach Funktionswerten gesucht, die die Ungleichung  $f(\vec{x}_1) < f(\vec{x}_0)$  erfüllen. Der Parameter  $\epsilon$  stellt die im vorhinein definierte Schrittweite dar und muss sorgfältig gewählt sein, denn zu große aber auch zu kleine Werte können die Suche nach einem Minimum beliebig verlängern, möglicherweise auch verhindern. Bei Zielfunktionen mit multiplen lokalen Minima (siehe Abbildung 2.10) ist das Auffinden des globalen Optimums mit manchen Verfahrensweisen sogar nicht mehr möglich, da sie zwischen lokalen und globalen Minima nicht unterscheiden können (siehe hierzu Abschnitt 2.2.3). Wird aber ein passender Funktionswert  $f(\vec{x}_1)$  gefunden, ist das der neue Ausgangspunkt für die weitere Suche, bis im Umkreis der  $\epsilon$ -Umgebung keine kleineren Funktionswerte mehr auffindbar sind. Das Minimum  $f(x_{min}^{\vec{}})$  ist dann erreicht. Idealerweise ist es das globale Minimum der Zielfunktion. Der Vektor  $x_{min}^{\vec{}}$  repräsentiert in diesem Falle die optimale Verteilung der Liegezeiten des  $^{192}Ir$ -Strahler. Die x-Achse in Abbildung 2.10 stellt die Liegezeitenverteilungen dar: Jeder x-Wert steht für eine bestimmte Zeitenkombination  $\vec{x}_n$  aller möglichen Haltepositionen in allen Applikatoren.

Die Zielfunktion selbst ist beliebig dimensional, kann beliebigen Beschränkungen und Einschränkungen unterworfen sein, denn das Problem aus Gleichung 2.1 ist in den meisten Fällen weder linear noch analytisch lösbar. Die meisten Algorithmen für allgemeine Optimierungsprobleme sind numerische Verfahren. Diese werden eingesetzt, wenn für das vorliegende Problem keine explizite Lösung angegeben werden kann, oder wenn ihre Berechnung sehr zeitaufwendig ist. Gebräuchliche Optimierungsalgorithmen in der Brachytherapie verwenden zum einen einen statistischen Ansatz wie z.Bsp. Simulated Annealing [Alter2006], Harmony Search, evolutionäre Algorithmen [Laha1999], oder solche auf deter-



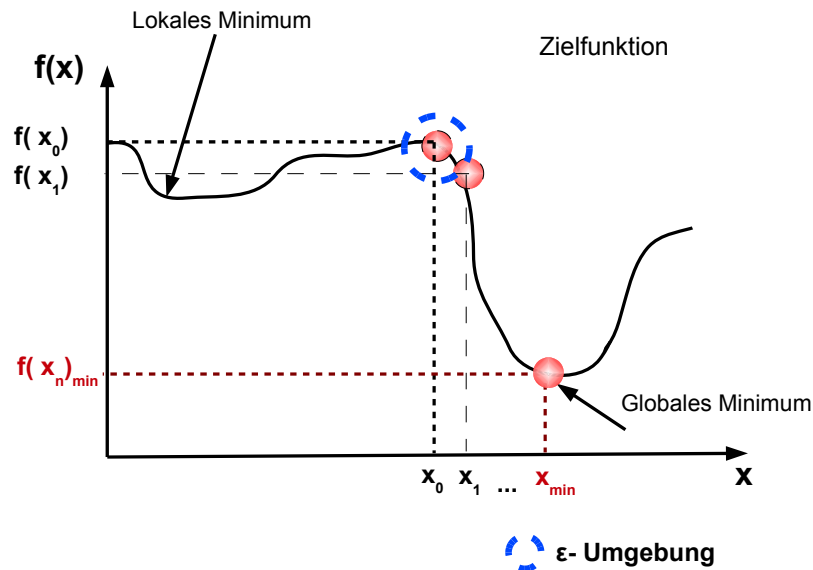


Abb. 2.10: Anschauliche Darstellung einer Minimumsuche. Der rote Ball steht für den Score der Zielfunktion, die Werte der x-Achse für eine bestimmte Zeitenkombination aller Haltepositionen. Iterativ wird innerhalb der Umgebung  $\epsilon$  nach immer kleineren Werten  $f(x_n)$  gesucht, bis schließlich das gesuchte Minimum  $f(x_{min})$  erreicht wird.

ministischer Basis, z.Bsp. Gradientenverfahren [Laha2003], bzw. nicht-gradientenbasierte Verfahren [Shwe2010]. Der in BrachyVision® verwendete Algorithmus zum Auffinden einer optimalen Dosisverteilung ist ein solches numerisches Verfahren, basierend auf der SIMPLEXMETHODE NACH NELDER UND MEAD.

### 2.2.3 Simplexmethode nach Nelder und Mead (Downhill-Simplex-Verfahren)

Das Downhill-Simplex-Verfahren, erstmalig 1965 präsentiert von John Nelder und Roger Mead [Neld1965], ist ein deterministisch-heuristisches<sup>6</sup> Iterationsverfahren zum Auffinden eines lokalen Minimum einer nichtlinearen Funktion mit mehreren Parametern. Es ist einzuordnen in die Gruppe der sogenannten Downhill-Verfahren, denen allen gemeinsam ist, dass sie, gemäß Abbildung 2.10 von einem Startpunkt  $\vec{x}_0$  aus lokal abwärts steigen, bis der Wert der Zielfunktion  $f(\vec{x})$  nicht mehr weiter minimiert werden kann.

Vorteil der Downhill-Simplex-Methode ist, dass sie ohne Ableitungen der nichtlinearen Zielfunktionen auskommt, deren Berechnung beliebig langwierig und manchmal auch

<sup>6</sup>Als HEURISTISCHE Verfahren werden in der mathematischen Optimierung Methoden bezeichnet, die besonders schnell und ohne großen Aufwand eine zulässige Lösung liefern.

nicht möglich ist. Grundbaustein dieser Methode ist das SIMPLEX, das einfachste Volumen im  $n$ -dimensionalen Raum der zu optimierenden Parameter, welches durch  $(n + 1)$ -Parameter aufgespannt wird. Mathematisch ist es definiert als die KONVEXE HÜLLE einer  $(n + 1)$ -dimensionalen Punktmenge (Eckpunkte des Simplex)  $\Delta = \{x_1, \dots, x_{n+1}\} \subset \mathbb{R}^n$  mit linear unabhängigen Kanten  $(x_2 - x_1, \dots, x_{n+1} - x_1)$ . Im Falle eines eindimensionalen Problems wäre das Simplex eine Strecke, im Falle eines zweidimensionalen Problems ein Dreieck. Der Algorithmus basiert auf einem Vergleich von Funktionswerten. Iterativ wird der schlechteste Punkt (schlechteste Ecke) des Simplex durch einen neuen ersetzt oder das Simplex um den besten Punkt (beste Ecke) zusammengezogen. Dadurch wird eine Folge von Simplexen erzeugt, deren Durchmesser immer kleiner wird, bis sie schließlich das gesuchte Minimum der Zielfunktion umschließen. Die Iteration sieht nun aus wie folgt:

1. Wähle ein Simplex  $S$  mit  $(n + 1)$  Ecken  $x_1, \dots, x_{n+1}$  für diese Eckpunkte betrachtet man nun die Zielfunktion und sortiert die Werte, so dass:

$$f(x_1) \leq f(x_2) \leq \dots \leq f(x_{n+1}) \quad (2.5)$$

2. Nun wird der Schwerpunkt  $\bar{x}$  der besten  $n$  Punkte berechnet:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (2.6)$$

3. Man reflektiert den schlechtesten Punkt  $x_{n+1}$  am Schwerpunkt  $\bar{x}$  und berechnet den Wert  $f_r$  der Zielfunktion am reflektierten Punkt  $x_\alpha$ . Hierbei ist  $\alpha$  der Reflexionskoeffizient:

$$x_{(n+1),reflektiert} \equiv x_\alpha = \bar{x} + \alpha(\bar{x} - x_{n+1}); f_r \equiv f(x_\alpha) \quad (2.7)$$

4. Nun wird der Funktionswert  $f_r$  betrachtet, wie er sich in die Reihe der sortierten Funktionswerte aus Ungleichung 2.5 einfügt. Es werden die Koeffizienten für Reflexion ( $\alpha$ ), Kontraktion ( $\beta$ ), und Expansion ( $\gamma$ ) definiert, für die gängigerweise die Sequenz  $(1, \frac{1}{2}, 2)$  verwendet wird. Unterschieden werden drei Fälle, die entsprechende Operationen nachsichziehen:

(a) Reflexion, wenn gilt:  $f(x_1) \leq f_r < f(x_n)$

(b) Expansion, wenn gilt:  $f_r < f(x_1)$

(c) Kontraktion<sup>7</sup>, wenn gilt:  $f(x_n) \leq f_r$

Ein Sonderfall ist die Operation „Shrink“, die aus der Operation Kontraktion resultieren kann.

Abbildung 2.11 veranschaulicht die Operationen aus 4 beispielhaft für ein zweidimensionales Problem mit dreidimensionalem Simplex. Die Iterationsschritte werden so lange

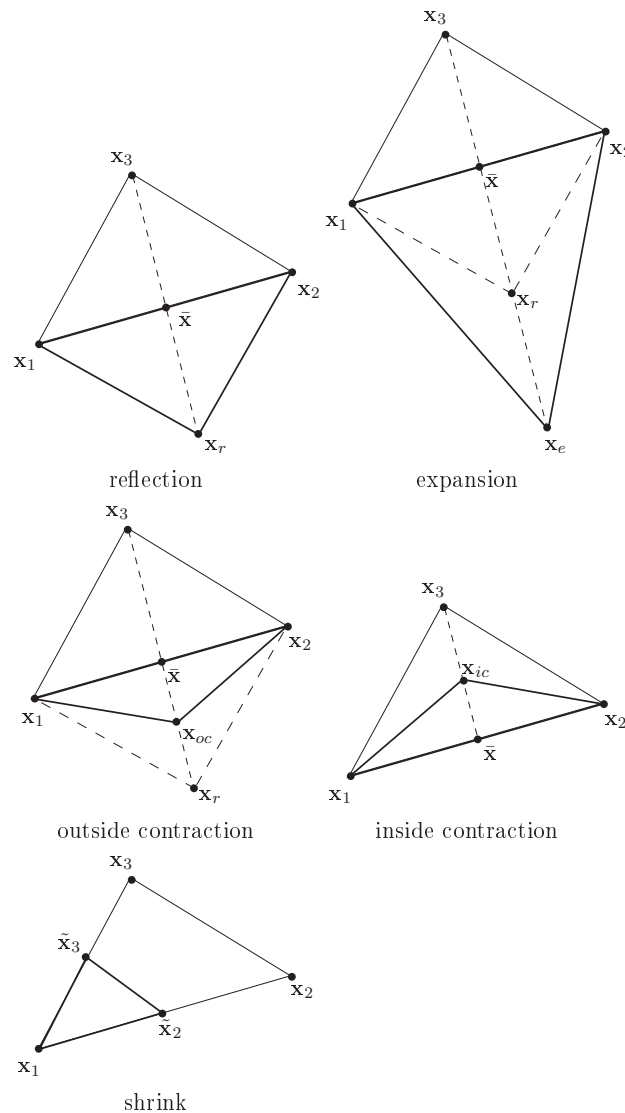


Abb. 2.11: Operationen Reflektion, Expansion, innere und äußere Kontraktion, sowie Shrink aus Unterpunkt 4 angewandt auf ein Simplex des  $\mathbb{R}^2$ , aus [Pulk2008]

weitergeführt bis die Abbruchkriterien erfüllt sind und bestenfalls die Konvergenz zum

<sup>7</sup>Die Operation Kontraktion wird nochmals unterteilt in eine innere und äußere Kontraktion, siehe Abbildung 2.11

gesuchten Minimum erfolgt ist. Die Abbruchkriterien sind von der Form:

$$|f(x_{n+1}) - f(x_1)| < \delta \quad (2.8)$$

Die Konstante  $\delta$  stellt eine im vorhinein festgelegte Toleranzgrenze dar. Zur detaillierten Formulierung des Startsimplex und Abbruchkriterien siehe z. Bsp. [Neld1965].

### Das Problem der lokalen Minima

Das Verfahren nach Nelder und Mead ist bis heute in seinen Varianten und Modifikationen eines der meistgenutzten Optimierungsverfahren der Statistik, den Ingenieurwissenschaften, der Physik und der Medizin [Pric2002], da es leicht zu implementieren ist und gute praktische Ergebnisse liefert. Dem Downhill-Simplex-Verfahren wird wegen seiner Gradientenunabhängigkeit eine große Robustheit zugesprochen und daher seine langsame Konvergenzgeschwindigkeit<sup>8</sup> in Kauf genommen. Für die ursprüngliche Variante von Nelder und Mead von 1969 existiert ebenso wie für andere Suchverfahren das Problem der lokalen Minima. Wie bereits oben erwähnt, kann der Algorithmus durch das Vergleichen von Funktionswerten in der  $\epsilon$ -Umgebung nicht unterscheiden, ob er sich in einem lokalen oder globalen Extrempunkt der Zielfunktion befindet. Streng genommen, ist mit einem solchen Suchverfahren nur möglich, dass vom Startpunkt aus gesehen nächstgelegene Extremum zu erreichen. Erweiterungen, bzw. Verbindungen<sup>9</sup> eines Nelder-Mead-Verfahrens mit anderen Verfahren, die lokale Minima prinzipiell wieder verlassen können (Genetische Algorithmen, Simulated Fast Annealing [Lessa2001], etc) können die Vorteile beider Verfahren effektiv für eine globale Optimierung miteinander verbinden [Chel2003]. Detailliertere Beschreibungen des Verfahrens von Nelder und Mead, seinen Varianten mit Vor- und Nachteilen, und zum Problem der globalen Optimierung etc, sei auf die vielfältige mathematische Literatur verwiesen, zum Beispiel [Toer1989] und [Walt1991]. Die genaue Implementierung des Downhill-Simplex Algorithmus in BrachyVision® bleiben nicht öffentlich zugängliche Information der Firma Varian.

---

<sup>8</sup>Nach [McKin1998], [Laga1998] blieb das ursprüngliche Verfahren einen generellen analytischen Konvergenzbeweis schuldig, [Pric2002] zeigte aber, dass durch bestimmte Modifikationen das Verfahren zur Konvergenz gebracht werden kann, auch an den Funktionsklassen, an denen es ursprünglich gescheitert war.

<sup>9</sup>Sogenante HYBRIDalgorithmen

### 2.2.4 Formulierung der Zielvorgaben in BrachyVision®

Die Ziel-, bzw. Optimierungsvorgaben und ihre Wichtungen innerhalb der Gesamtziel-funktion, sind die wichtigsten Schnittstellen zwischen der mathematisch optimalen Lösung und der klinischen Anwendbarkeit. Sind diese nicht sorgfältig genug durchdacht oder unvollständig formuliert, liefert der Algorithmus zwar ein mathematisches Optimum, dieses kann jedoch klinisch vollkommen unbrauchbar sein [Schl2005]. Im Allgemeinen spricht man von den Randbedingungen einer Optimierung (siehe Abschnitt 2.2.1), die der Algorithmus während der Suche nach einer Lösung keinesfalls verletzen darf. Sind, so wie im Falle der Brachytherapie, gegenläufige Ziele zu erfüllen, kann dies im schlechtesten Falle eine Lösung unmöglich machen. Man verzichtet daher im Allgemeinen auf derartige HARTE Randbedingungen<sup>10</sup> und formuliert diese „weich“ im Rahmen der Priorisierung  $w_k$  im Sinne von Gleichung 2.4 und als Penalisierung der Zielfunktion bei ihrer Verletzung. Im Folgenden bezieht sich die Terminologie auf solche WEICHE Randbedingungen.

Zwingend notwendig für den Einsatz des inversen Planungsmoduls in der Routine ist, dass die zeitaufwendige Prozedur der Festlegung der Optimierungskriterien nicht für jeden Patienten erneut geschehen muss. Ziel war es nun ein allgemeingültiges Template zu finden, mit dem es möglich ist gleichsam die Pläne aller Patienten zu erstellen und welches insbesondere klinisch verwertbare Ergebnisse liefert. Die therapeutischen Vorgaben für die HDR-Brachytherapie in Kiel sind in Tabelle 2.2 aufgeführt. Sie sind recht

Tab. 2.2: Therapeutische Vorgaben für einen HDR-Bestrahlungsplan am UKSH Campus Kiel

Struktur	Minimum/Maximum	Dosis
CTV1	min	8.5 Gy
CTV2	min	15 Gy
Urethra	max	10 Gy
Rektum	max	8 Gy

vage gefasst und repräsentieren damit auch das Problem, dass es Ärzten und Physikern sehr viel leichter fällt einen fertigen Plan als klinisch brauchbar oder unbrauchbar einzustufen, als im Vorfeld allgemeingültige Optimierungskriterien zu formulieren [Schl2005]. In BrachyVision® werden für jede Struktur Dosis-Volumen-Parameter (Kapitel 1.2.3) als Randbedingungen verwendet, welche in die Optimierung einfließen:

<sup>10</sup>Und spricht dann von UNCONSTRAINT Optimization

1. Maximal- bzw. Minimaldosis in Gray
2. Anteil des Volumens einer Struktur in Prozent, auf das sich 1. bezieht
3. Priorität  $P_k$ , mit der 1. berücksichtigt wird.

Die „wahren“ Werte der Priorität  $P_k$  sind a priori nicht bekannt, sie tragen den miteinander konkurrierenden Optimierungszielen der verschiedenen Strukturen Rechnung und fließen in die Wichtungsfaktoren  $w_k$  aus Gleichung 2.4 und somit in die Gesamtziel Funktion  $f_{gesamt}(\vec{x})$  mit ein. Weitere Eingabeparameter von BrachyVision® sind:

4. Maximale Verweildauer  $t_{max}$  pro Position
5. Homogenisierung der Liegezeiten in Prozent
6. Startbedingung für die Liegezeiten an allen Positionen

Die maximale Verweildauer darf nicht zu hoch gewählt werden, die Schwankungen der Liegezeiten untereinander hingegen sollen möglichst klein bleiben - der Parameter SMOOTH dient der Homogenisierung der Liegezeitenverteilung und kann in Prozent angegeben werden. Eine allzugroße Schwankung der Liegezeiten untereinander ist aus physikalischer Sicht unerwünscht; es wird eine möglichst homogene Verteilung angestrebt, da diese Fehldosierungen aufgrund von Positionierungsungenauigkeiten minimieren kann, siehe Abschnitt 2.3.3. Zuletzt ist noch die Formulierung einer Startbedingung notwendig, die Zeit, auf die alle Liegezeiten zum Zeitpunkt des Optimierungsbeginns gesetzt werden. Eine realistisch gewählte Startbedingung kann die Optimierungsdauer durchaus beschleunigen und zur Qualität der gefundenen Lösung beitragen, da nicht unbedingt von einem globalen<sup>11</sup> Konvergenzverhalten des Algorithmus ausgegangen werden kann. Um eine praktikable allgemeingültige Kombination von Randbedingungen definieren zu können, musste zunächst eine große Anzahl (200–300) Testpläne berechnet und analysiert werden, die dem Studium des Konvergenzverhaltens des Optimierungsalgorithmus dienen. Die Templateerstellung gliederte sich in mehrere größere Abschnitte, die teilweise fließend ineinander übergingen. Die jeweiligen Zwischenergebnisse werden in Kapitel 3 präsentiert.

---

<sup>11</sup> *Globale Konvergenz* bezeichnet die Eigenschaft eines Algorithmus, unabhängig von den Startvorgaben zu einer optimalen Lösung zu konvergieren, wobei hierbei keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob diese Lösung von lokaler oder globaler Natur ist.

## **Exakte Übernahme der klinischen Vorgaben**

Um einen Ausgangswert zu haben, wurden für eine zufällige Auswahl der zur Verfügung stehenden Patienten die exakten klinischen Vorgaben aus Tabelle 2.2 als Randbedingungen übernommen und die Dosisverteilungen berechnet und grob evaluiert. Volumenanteil (aus 2.) und Prioritäten (aus 3.) wurden auf 100% gesetzt.

## **Variation der Priorität und der Volumenanteile mit Minimal- und Maximaldosen**

Gemäß der Resultate aus dem vorangegangenen Abschnitt wurden nun in der nächsten Stufe die Wichtung der einzelnen Strukturen und die jeweiligen Volumenanteile variiert. Die höchste Priorität wurde dabei zunächst den Zielvolumina zugewiesen. Die Priorität der Risikoorgane wurde anschließend schrittweise angehoben, so dass die Auslastung der Prostata und der peripheren Zone noch zufriedenstellend verblieb. Dies geschah zunächst wieder für eine zufällige Auswahl von Patienten, bis generelle Tendenzen erkennbar waren. Dann wurde für einen zufällig ausgewählten Patienten die Randbedingungen iterativ soweit angepasst und erneut evaluiert, bis der berechnete Plan therapeutischen Maßstäben vollständig genügte. Von diesem Template ausgehend wurden solche Pläne für den nächsten Patienten berechnet und so fort.

## **Startbedingung, Homogenisierung**

Um die Robustheit zu maximieren, sollte die Liegezeitenverteilung eine möglichst kleine Schwankung aufweisen. Dafür wurde der Einfluss der Funktion SMOOTH auf eine Auswahl von Plänen analysiert. Die Variation der Startbedingung galt dem Ausschluss multipler lokaler Minima oder suboptimalen Lösungen, sowie einer Optimierung der Berechnungsdauer.

Nach Abschluß der Testphase, die das Berechnen der Testpläne nach dem aufgeführten Schema und der groben Analyse der daraus gewonnenen Ergebnisse, kam es schließlich zur Definition eines finalen Templates. Mit diesem einen Template wurden alle 38, klinisch sinnvolle Patientenpläne erstellt, die im Rahmen dieser Arbeit mit den ursprünglichen, manuellen Plänen nach den Kriterien aus den Abschnitten 2.3.1-2.3.3 verglichen und eva-

luidert wurden. Ebenso konnte mit diesem Template das Konzept der inversen Planung in der klinischen Routine getestet werden. Das verwendete Template und sein Erstellungsprozess wird zu Beginn von Kapitel 3 vorgestellt.

### 2.2.5 Visualisierung und Optimierungsablauf

Nach Festlegung der Randbedingungen und darauffolgend auch der Berechnung der Liegezeiten  $t_j$  gilt schließlich für die Berechnung der Gesamtdosisverteilung:

$$d_i = \sum_{j=1}^{N_d} t_j \tilde{d}_{ij} . \quad (2.9)$$

$d_i$  ist die Dosis am Punkt  $i$ ,  $t_j$  die Liegezeit der Position  $j$ ,  $N_d$  ist die Anzahl aller möglichen Liegepositionen.  $\tilde{d}_{ij}$  ist ein Matrixelement und enthält die dosimetrischen Parameter an der Stelle  $i$  bezüglich der Quellenposition  $j$ . Parameter dieser Matrix resultieren aus dem in Kapitel 1.2.3 vorgestellten TG43-Formalismus und sind programmintern gespeichert. Abbildung 2.12 zeigt eine Bildschirmansicht des BrachyVision®-Programmes, analog zu Abbildung 2.9 aus dem Abschnitt 2.1.3. Zu sehen ist das Eingabefeld des Moduls VOLUME OPTIMIZATION. Der schwarze Pfeil zeigt auf die Einstellung für die Randbedingungen. Darunter findet man die Einstellungen für den SMOOTH und die maximale Begrenzung der Liegezeit pro Halteposition. Im rechten Teil der Abbildung 2.12 ist das korrespondierende Dosis-Volumen-Histogramm zu sehen, in dem das relative Volumen der vier betrachteten Entitäten gegen die absolute Dosis in Gray aufgetragen ist. Die farbigen Kurven entsprechen den DVHs der Zielvolumina und Risikoorgane gemäß Tabelle 2.7.

Im unteren rechten Teil wird der Status des Optimierungsalgorithmus gezeigt, welcher in Abbildung 2.13 nochmals vergrößert dargestellt ist. Die Graphik 2.13 zeigt eine modifizierte Darstellung der unten gezeigten Liegezeiten-Übersicht, die schon im vorangegangenen Abschnitt der manuellen Bestrahlungsplanung gezeigt wurde. In „Volume Optimization“ sind die einzelnen Applikatornadeln in Spalten durch graphisch voneinander abgetrennte Blöcke repräsentiert, was durch die mittels roter Pfeile markierten und miteinander verbundenen Kästchen verdeutlicht wurde. Die Liegezeiten innerhalb der einzelnen Applikatoren sind durch die blauen Punkte dargestellt; ihre Position variiert entsprechend dem zugrundeliegenden Koordinatensystem (Abzisse: Applikatorposition, Ordinate: Lie-



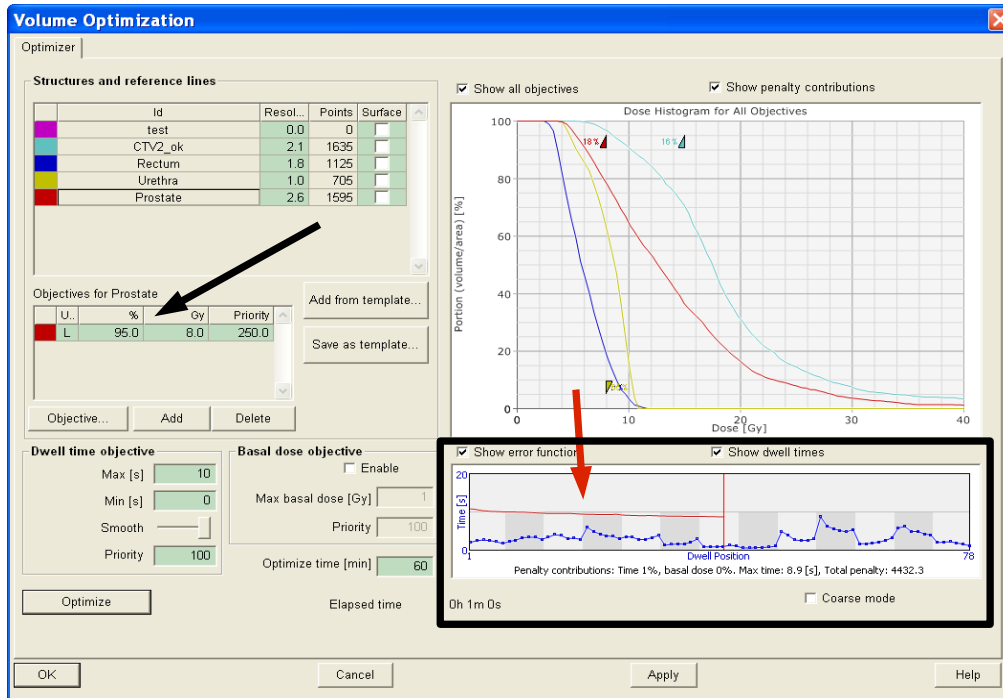


Abb. 2.12: Bildschirmfoto des BrachyVision® -Programms: Zu sehen ist das Panel des Moduls „Volume Optimization“, markiert sind die Einstellmöglichkeiten der Randbedingungen (schwarzer Pfeil, sowie das sich während der Liegezeitenoptimierung verändernde Dosis-Volumen-Histogramm, sowie die Anzeige der einzelnen Lagezeiten und der Score der Zielfunktion (penalty, roter Pfeil).

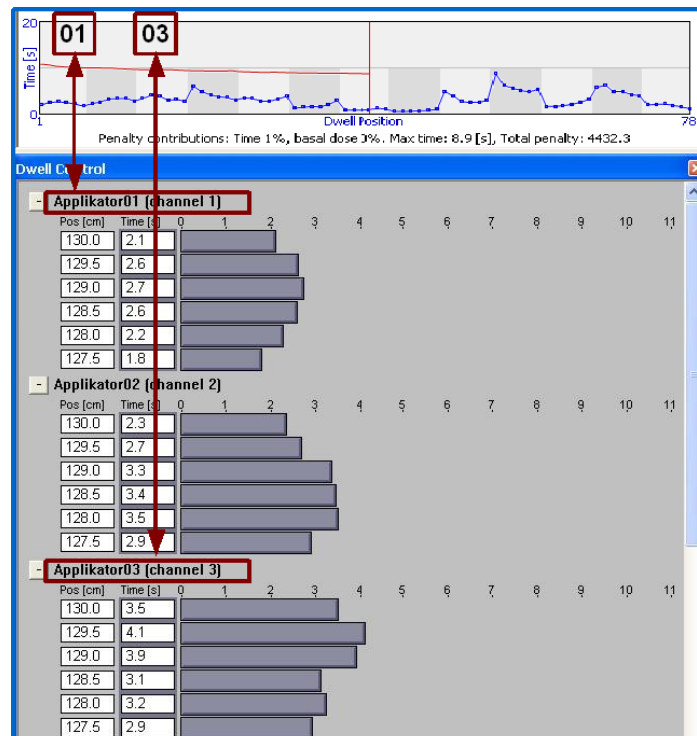


Abb. 2.13: Vergrößerte Darstellung der modifizierten Liegezeitendarstellung im Modul VOLUME OPTIMIZATION. Zum besseren Verständnis wird unten im Bild parallel die klassische Liegezeitenübersicht gezeigt.

gezeit in Sekunden). Die rote Kurve (hier: penalty) visualisiert den Score der Zielfunktion. Nach Abschluß der Rechenzeit gibt das Programm eine Liegezeitenverteilung an, aus der gemäß Gleichung 2.9 die Dosisverteilung berechnet wird.

## 2.3 Auswerteparameter

### 2.3.1 Dosimetrische und statistische Evaluation

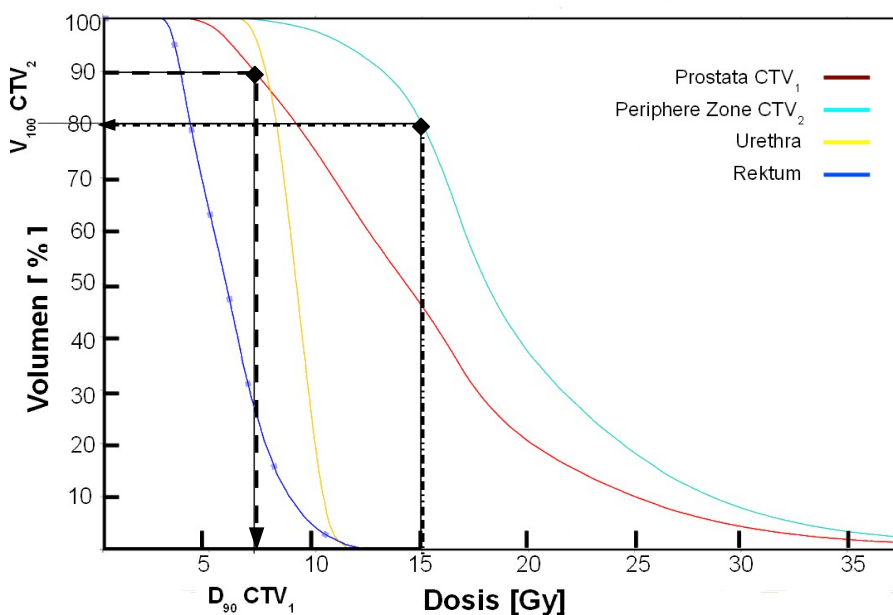


Abb. 2.14: Dosis-Volumen-Histogramm einer berechneten Dosisverteilung. Gezeigt ist der Dosisverlauf in den Volumina von Prostata, peripherer Zone, Urethra und Rektum. Die dosimetrischen Auswerteparameter  $D_{90}$  und  $V_{100}$  wurden graphisch verdeutlicht.

Sowohl die konventionellen, als auch die inversen Pläne wurden quantitativ mittels kumulativen Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) ausgewertet, jeweils erstellt durch das Planungsprogramm BrachyVision®. In Abbildung 2.14 ist das relative Volumen der beiden Zielvolumina  $CTV_1$  und  $CTV_2$ , als auch das der Risikoorgane Urethra und Rektum gegen die absolut erhaltene Dosis in Gray dargestellt. Folgenden Werte wurden daraus für alle Pläne entnommen:

- $V_{100}$ ,  $V_{150}$ ,  $V_{200}$  : Volumen des CTV, welches mit 100%, 150% und 200% der verschriebenen Dosis bestrahlt wurde
- $D_{90}$  und  $D_{100}$  : Minimale Dosis die auf 90, bzw 100% des CTV anfällt.
- Bezüglich der Risikoorgane Rektum und Urethra wurden für das Rektum abgelesen  $D_{2cc}$  : Dosis, die auf den am stärksten exponierten  $2cm^3$  des Rektums anfällt und für die Urethra  $D_{0.1cc}$ : Dosis, die auf den am stärksten exponierten  $0.1cm^3$  der Urethra anfällt, sowie  $D_1$ : Dosis, die auf 1% des Urethravolumens anfällt.

Statistisch wurden die oben genannten Parameter bezüglich Median, Minimum und Maximum ausgewertet. Für den direkten Vergleich der konventionellen und inversen Datensätze, wurde die Differenz der Werte aus der konventionellen und inversen Planung desselben Patienten gebildet und aus den Differenzen dieser Werte Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Eine Streuung der Werte um den Mittelwert Null bedeutet damit eine gute Vergleichbarkeit der beiden Methoden. Um die statistische Signifikanz weiter zu quantifizieren, wurden die Stichproben dem Rangsummentest von Mann und Whitney [Weis2005] unterzogen. Verwendet wurde dazu die Statistiksoftware „R“ für Linux. Analog zum  $t$ -Test wird ein  $p$ -Wert angegeben, mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0.05$ . Rangsummentests stellen eine Alternative für  $t$ -Lagetests zweier unverbundener Stichproben dar. Bei Mann und Whitney werden zwei Mediane miteinander verglichen. Eine normalverteilte Grundgesamtheit wird nicht vorausgesetzt, sondern nur eine ähnliche Verteilungsfunktion der Zufallsvariablen gefordert, was auf die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Daten zutrifft.

### 2.3.2 Qualitätsindizes

Die quantitative Bewertung eines Bestrahlungsplanes ist nicht trivial. Während der Planerstellung müssen gegenläufige Ziele miteinander vereinbart werden, nämlich die möglichst optimale Dosisauslastung des Tumors mit 100% der verschriebenen Dosis und die bestmögliche Schonung von Risikoorganen und umliegenden gesundem Gewebe. Hinzu kommen klinische, radiologische, geometrische und dosimetrische Parameter, die bei der Bewertung und letztlich auch bei der Auswahl von mehreren Optionen in die Überlegungen mit einbezogen werden müssen. Angesichts dieser Komplexität wäre es wünschenswert, all diese

Parameter zu einem einzigen globalen Index zusammenzufassen, der eine quantitative Aussage über die Qualität eines vorliegenden Planes machen kann [Feuv2006]. Für die Planung in der Brachytherapie gibt es verschiedene Ansätze. Im Rahmen dieser Arbeit wurden wie eingangs beschrieben, die Indizes COIN und DHI verwendet und ausgewertet. In diesem Abschnitt sollen sie kurz definiert und vorgestellt werden.

## COIN

[Balt1998] präsentierten erstmalig den Index COIN für die HDR-Brachytherapie. Er kann Werte zwischen 0 (schlecht) und 1 (optimal) annehmen und ist definiert durch:

$$COIN = \underbrace{\frac{CTV_{ref}}{CTV}}_{c_1} \times \underbrace{\frac{CTV_{ref}}{V_{ref}}}_{c_2} \times c_3, \text{ mit } c_3 = \prod_{i=1}^{N_{CS}} \left[ 1 - \frac{V_{CS_{ref,i}}}{V_{CS_i}} \right]. \quad (2.10)$$

Die Abkürzung  $V_{ref}$  steht für das gesamte Volumen, welches mit der Referenzdosis  $D_{ref}$  bestrahlt wird,  $CTV_{ref}$  hingegen für den Teil des CTV, welches mit  $D_{ref}$  bestrahlt wird. In Abbildung 2.15 sind die verschiedenen Volumina und Isodosen noch einmal anschaulich dargestellt. Der Koeffizient  $c_1$  ist ein Maß für die Dosisauslastung des Zielvolumens.

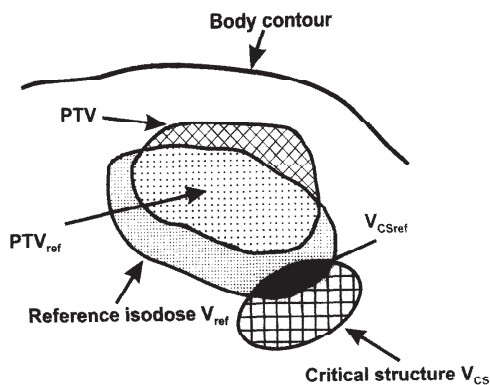


Abb. 2.15: Darstellung der in der Definition des COIN verwendeten Volumina. Aus [Balt1998].

Idealerweise ist  $c_1 = 1$ . Der Koeffizient  $c_2$  ist ein Maß dafür, wieviel Gewebe außerhalb des CTV mit der Referenzdosis bestrahlt wird. Idealerweise ist auch  $c_2 = 1$ . Im Koeffizienten  $c_3$  werden die Risikoorgane berücksichtigt, die Abkürzungen  $V_{CS_{ref,i}}$  steht für das Volumen des Risikoorgans, welches mit der Referenzdosis bestrahlt wird,  $V_{CS_i}$  ist

das Gesamtvolumen des Risikoorgans. Auch  $c_3$  strebt mit dem Grad der Protektion des Risikoorgans bezüglich der Referenzdosis gegen 1 [Feuv2006]. Der Term ist das Produkt aller Risikoorgane (Anzahl  $i = 1$  bis  $N_{CS}$ , in diesem Falle  $N_{CS} = 2$ ). Idealerweise kann der Faktor  $c_3$  vernachlässigt werden, da dieser nur relevant wird, wenn ein beträchtlicher Anteil des Risikoorgans mit der Referenzdosis bestrahlt wird.

## DHI

Der DHI [Wu1987] wurde 1987 erstmalig im Rahmen einer Arbeit an Iridium Seeds für die LDR-Brachytherapie des Mammakarzinoms formuliert:

$$DHI = 1 - \frac{V_{150}}{V_{100}}. \quad (2.11)$$

Hierbei sind  $V_{100,150}$  die Volumina, welche mit 100, bzw 150% der Referenzdosis bestrahlt wurden. Auch der DHI kann Werte zwischen schlechtenfalls 0 und bestmöglich 1 annehmen und quantifiziert somit die Homogenität der eingebrachten Dosis.

### 2.3.3 Fehlerbetrachtung und Planrobustheit

Fehlerbetrachtung in der Brachytherapie, die letztlich mit einer Unschärfe in der tatsächlich applizierten Dosis und ihrer Verteilung verknüpft ist, ist ein Feld aktueller Forschung, Unsicherheitsquellen zu identifizieren und zu quantifizieren eine anspruchsvolle Aufgabe [Kiri2011], [Lind2004]. In diesem Abschnitt soll zunächst ein kurzer Eindruck über die Komplexität des Fehlerproblems vermittelt werden und mit Überlegungen zur Robustheit der durch die im vorangegangenen Abschnitt vorgestellten Planungsmodi erstellten Pläne abschließen.

Jede Rechnung und jedes Experiment ist mit einer bestimmten Unschärfe oder Fehler behaftet. Unsicherheit kann als Konfidenzintervall interpretiert werden - in welchem der wahre (unbekannte) Wert einer zu bestimmenden Größe mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit anzutreffen ist [DeWe2011]. Die Komponenten, die zur Unschärfe eines Meßwertes führen, können in statistische (Typ A) und systematische (Typ B) Ungenauigkeiten eingeteilt werden. Es kann eine mittlere Ungenauigkeit (standard uncertainty)  $u$  angegeben werden, sowie eine damit korrelierende Standardabweichung  $\sigma$ . Kombinationen von A und

*B* Ungenauigkeiten verhalten sich zum Teil gemäß des Gaußschen Fehlerfortpflanzungsgesetzes [DeWe2011], [Boas2005]. Komponenten der Brachytherapie, die zur letztlichen Ungenauigkeit in den zuvor beschriebenen Dosis-Volumen-Histogrammen und somit den statistischen Parameter  $D_{90}$ ,  $D_{100}$  etc beitragen können, finden sich in der Dosimetrie, der Bildgebung, der Positionierung der Applikatornadeln, der Konturierung der anatomischen Strukturen und im Patienten selbst, durch die Änderung des Prostatavolumens/Form durch die implantierten Nadeln. Diese Unsicherheiten können zu einem negativen Effekt in der Qualität der Behandlung für den Patienten führen. Dies beinhaltet eine eventuelle Unterdosierung im Zielvolumen, oder eine Überdosierung im Bereich der Risikoorgane. Jede der aufgelisteten Komponenten trägt dabei Ungenauigkeiten vom Typ A und Typ B, ihre Wichtung für die Ungenauigkeit der dosimetrischen Parameter ist unterschiedlich. Die Bestimmung der Unsicherheitsquellen, die letztlich am stärksten ins Gewicht fallen, wird es der künftigen Forschung ermöglichen ihren Einfluss zu reduzieren und damit Qualität des Implantats und damit die eingebrachte Dosis zu optimieren.

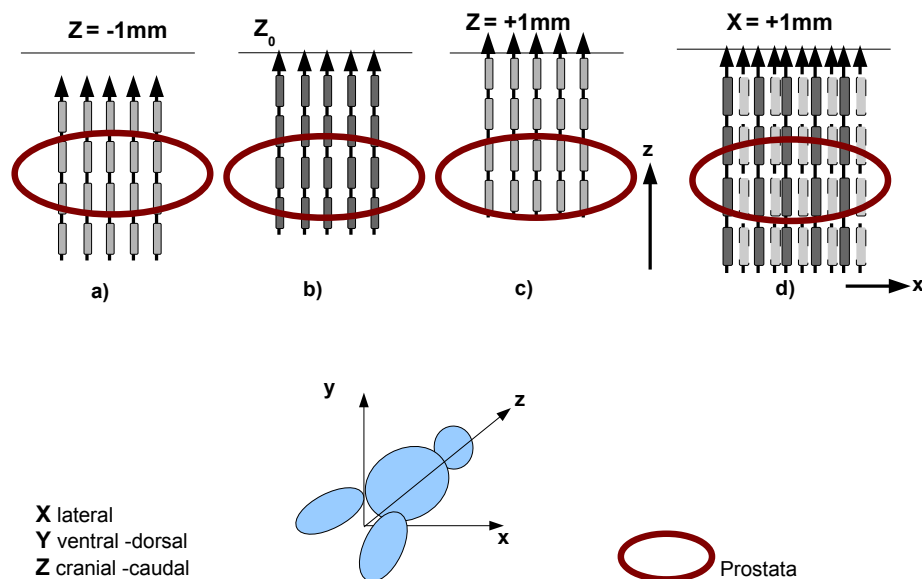


Abb. 2.16: Variationsschema für die Simulation von Positionierungsfehler. (a)-(c) Alle Applikatoren werden in  $y$ -Richtung um  $\pm 1 \text{ mm}$  verschoben. (d) Alle Applikatoren werden in  $x$ -Richtung um  $\pm 1 \text{ mm}$  verschoben. Die Verschiebung in  $y$ -Richtung ist aus Symmetriegründen nicht dargestellt.

Im Rahmen des Vergleiches zwischen der manuellen und der inversen Planung wurden nun qualitative Überlegungen bezüglich der Unsicherheiten der applizierten Dosis unternommen und die Robustheit beider Planungsmodi bezüglich unspezifischer Posi-

tionierungsungenauigkeiten der Strahlerpositionen an einem willkürlich gewählten Patienten untersucht. Hierzu wurde jeweils im zugehörigen manuell erstellten, als auch im invers berechneten Bestrahlungsplan dieses Patienten die Position ALLER Applikatornadeln zunächst in  $y$ -Richtung um 1  $mm$  verschoben, wie in Abbildung 2.16 gezeigt. Die zuvor manuell bestimmten, bzw. invers berechneten Liegezeiten der  $^{192}Ir$ -Strahler wurden konstant belassen und die Dosisverteilung nach der Verschiebung erneut ausgewertet und mit der aus der ursprünglichen Position verglichen. Dies geschah anschließend sukzessive für die  $x$ - und  $z$ -Richtung. Die Änderung der Applikatorpositionen geschah immer für alle Applikatoren gleichermaßen um 1  $mm$  in alle Raumrichtungen. Für die Dosisunsicherheit stellt dies jeweils den maximal ungünstigen Fall dar. Die Anzahl der Applikatoren in diesem Beispiel betrug 13. Der Einfluss dieser Ungenauigkeit wurde mittels der DVH-Parameter für beide Planungsmodi analysiert:  $D_{90}$ ,  $V_{100}$  für die Zielvolumina und mittels  $D_{2cc}$  für das Rektum und  $D_{01}$  für die Urethra. Die relative Abweichung wurde anhand der Dosis-Volumen-Daten gemäß Gleichung 2.12 berechnet:

$$\Delta D_{90}(\%) = \frac{|D_{90,neuePosition} - D_{90,original}|}{D_{90,original}} \times 100 \quad (2.12)$$

Hierbei ist  $D_{90,neuePosition}$  der neue Dosiswert nach dem Verschieben der Nadeln,  $D_{90,original}$  der Ursprungswert. Analoges gilt für die Werte  $V_{100}$ ,  $D_{2cc}$  und  $D_{01}$ . Die Größenordnung von 1  $mm$  korrespondiert mit der in der Literatur untersuchten Dimension der Positionsungenauigkeiten multiplen Ursprungs, so z. Bsp forderten [Nath1997] dies für die Lokalisation des Strahlers im Applikatorsystem selbst, oder [Yong2004] für Positionierungsungenauigkeit aufgrund Limitierungen der verwendeten Bildgebung.

## 2.4 Klinische Evaluation und Eignung in der Routine

Um die klinische Relevanz der invers erstellten Pläne einzuschätzen, wurde ein Fragebogen entworfen, anhand dessen die inversen Pläne direkt mit den jeweils konventionell erstellten Plänen desselben Patienten verglichen wurden. Es wurden 10 Patienten zufällig ausgewählt, die zu beurteilenden Kriterien waren:

- Gesamter Plan
- Konformität (Dosisauslastung der Zielvolumina  $CTV_{1,2}$ )

- Dosisbelastung der Risikoorgane Urethra und Rektum

Es war anzukreuzen, welcher Plan für die jeweilige Fragestellung die bessere Option darstellte. Es war dabei nicht erkenntlich, nach welcher Methode der Plan erstellt worden war, die jeweiligen Modi wurden blind mit  $a$  und  $b$  bezeichnet. Befragt wurden fünf brachytherapeutisch erfahrene Medizinphysiker und Strahlentherapeuten der Klinik für Strahlentherapie des UKSH Campus Kiel. Dabei unterlagen sie keinerlei zeitlicher Beschränkung und die Pläne wurden individuell bewertet, es fanden keine Absprachen statt.

Die Anwendbarkeit des im Brachyvision Programm implementierten Algorithmus und seinen speziellen Randbedingungen (Template) wurde am 18.07.2011 nach sorgfältiger Auswertung der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Parameter, zum ersten Mal bei einer HDR-BT getestet. Für einen HDR-Patienten wurde im Behandlungsraum parallel jeweils ein manueller und ein invers berechneter (originaler) Bestrahlungsplan erstellt, wobei der manuelle Plan als Back-up dafür dienen sollte, wenn durch den inversen Optimierungsalgorithmus keine klinisch akzeptable Dosisverteilung hätte ermittelt werden können. Für die inverse Planung wurden die in Tabelle 3.1 ermittelten Dosisconstraints verwendet und zusätzlich das zweite Planungszielvolumen  $CTV_2$  konturiert. Optimierungsdauer war durchweg 60 Sekunden. Die Ergebnisse hierzu werden ebenfalls in Kapitel 3.3 vorgestellt.



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeingültige Optimierungskriterien der inversen Planung

Tabelle 3.1 führt die Ergebnisse des Studiums der Optimierungsumgebung des Moduls VOLUME OPTIMIZATION aus BrachyVision® auf. Gezeigt sind die verwendeten Parameter der Punkte 1. – 6. aus Kapitel 2.2.4. Das folgende Template wurde für die Berechnung aller 38 inversen Patientenpläne, die im Rahmen dieser Arbeit zum Vergleich herangezogen wurden, verwendet. Die Wichtung 0 des Rektums mag zunächst verwundern, es

Tab. 3.1: Optimierungstemplate der durch BrachyVision® invers erstellten Pläne mit Start- und Randbedingungen für den implementierten Algorithmus. Betrachtet werden zwei Zielvolumina  $CTV_1$  und  $CTV_2$ , sowie zwei Risikoorgane (OAR) Urethra und Rektum.

Dosisconstraints	Minimum/Maximum	Anteil	Dosis	Wichtung
$CTV_1$	min	95%	8 Gy	250
$CTV_2$	min	95%	15 Gy	100
Urethra	max	5%	8 Gy	90
Rektum	max	5%	8 Gy	0

Smooth: 100%

Maximale Liegezeit pro Position: 10 s

Startbedingung: 3 s

hat sich jedoch während der Suche nach einem allgemeingültigen Template gezeigt, dass das Rektum durch zweierlei Aspekte bereits ausreichend vor Überdosierung geschützt ist: Durch die Nadelanordnung einerseits, sowie durch die Tatsache, dass mit dem Entfernen der transrektalen Ultraschallsonde vor Bestrahlungsbeginn die ventrale Rektumwand um etwa 1 cm nach dorsal absinkt und somit den realen Abstand zwischen Rektum und Prostata vergrößert. Daher kann in diesem Falle ohne spezielle Priorisierung ein besseres Endergebnis der Gesamtdosisverteilung erreicht werden. Es sei daran erinnert, dass die Wichtungsfaktoren, bzw. Prioritäten aus Tabelle 3.1 nicht einfach gleichzusetzen sind mit den Wichtungsfaktoren  $w_k$  aus Gleichung 2.4, die Zielfunktion des Rektums daher nicht automatisch Null wird.

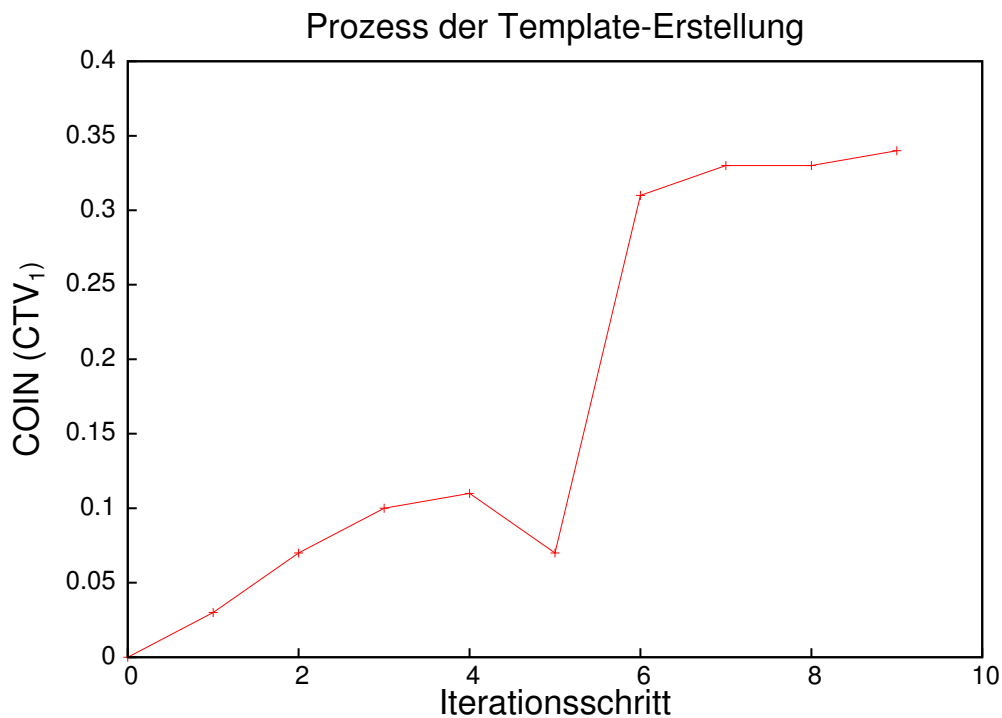


Abb. 3.1: Güteindex COIN bezüglich des  $CTV_1$  in Abhängigkeit der verschiedenen Iterationen im Rahmen der Templateerstellung gemäß Tabelle 3.2. Gezeigt sind hier zehn wichtige Iterationsschritte, wie in Kapitel 2.2.4 beschrieben. Im Verlauf wird die Steigung  $\Delta$  COIN flacher, Gegen Ende ändert sich der Wert des COINs nicht wesentlich, das Template wird belassen.

Tab. 3.2: Iterationsprozess der Templateerstellung. Angegeben sind die obigen Iterationen von den klinischen Vorgaben ausgehend bis zum finalen Template näher erläutert. Zur Quantifizierung wurde der COIN bezüglich des  $CTV_1$  (Prostata) verwendet.  $V_{CTV_{1,8.5}}$ ,  $V_{U_{8.5}}$ ,  $V_{R_{8.5}}$  sind die Volumenanteile von  $CTV_1$ , Urethra und Rektum, die mindestens mit der Referenzdosis bestrahlt wurden.  $V_{gesamt}$  ist das gesamte Volumen, welches mindestens mit der Referenzdosis bestrahlt wurde. Größten Einfluss auf die Güte hatte die Schonung der Urethra, hier im Faktor  $c_3$  des COIN. Referenzdosis ist 8.5 Gy.

Betrachtete Referenzdosis: 8.5 Gy; Volumina in [ $cm^3$ ]						
Iteration	Erläuterung	$V_{gesamt}$	$V_{CTV_{1,8.5}}$	$V_{R_{8.5}}$	$V_{U_{8.5}}$	COIN
0	Klinische Vorgaben	63.0	23.0	2.3	0.63	0.00
1	Variation Bezugsvolumina: OARs	36.0	20.0	0.05	0.6	0.03
2	Variation Bezugsvolumina: $CTV_{1,2}$	33.0	19.0	0.01	0.55	0.07
3	Variation Prioritäten	32.0	18.5	0.01	0.5	0.10
4	Variation Prioritäten	32.0	19.0	0.01	0.5	0.11
5	Variation Prioritäten	32.5	19.0	0.01	0.55	0.07
6	Toleranzdosis Urethra ↓ (8 Gy) +	25.5	16.0	0.01	0.2	0.31
	Minimaldosis Prostata ↓ (8 Gy)					
7	Variation Bezugsvolumina	26.0	16.0	0.01	0.15	0.33
8	Variation Smooth	26.0	16.0	0.01	0.16	0.33
9	finale Template	26.0	17.0	0.01	0.2	0.34

Um den Erstellungsprozess des Templates quantitativ und visuell zu veranschaulichen, wurde der Güteindex COIN für einzelne Iterationsschritte berechnet und in Abbildung 3.1 dargestellt. Exemplarisch sind in Abbildung 3.1 neun große Iterationsschritte von den klinischen Vorgaben 0 aus hin zum Zieltemplate 9 für EINEN Patienten gezeigt. Unter den Schritten 6 – 9 wird die Steigung der Kurve flacher, die Güte des Plans ändert sich nicht mehr wesentlich. Von weiteren Änderungen der Randbedingungen wird also abgesehen, der COIN bezüglich des  $CTV_1$  stellt sich als ein repräsentatives Instrument zur Darstellung des Optimierungsprozesses dar. Die zur Graphik 3.1 gehörige Tabelle 3.2 zeigt den Einfluss der Urethraschonung auf den Faktor  $c_3$  des COIN (siehe Gleichung 2.10):

$$c_3 = \prod_{i=1}^{N_{CS}} \left[ 1 - \frac{V_{CS_{ref,i}}}{V_{CS_i}} \right] = \left( 1 - \frac{V_{U_{8.5}}}{V_U} \right) \times \left( 1 - \frac{V_{R_{8.5}}}{V_R} \right) \quad (3.1)$$

Hierbei ist  $i = 2$  die Anzahl der betrachteten Risikoorgane,  $V_{CS_{ref,i}} = V_{U_{8.5}}$  bzw.  $V_{R_{8.5}}$  das Volumen von Urethra, bzw. Rektum, welches mindestens mit der Referenzdosis ( $= 8.5 Gy$ ) bestrahlt wird.  $V_{CS_i} = V_U$  bzw.  $V_R$  das Volumen von Urethra, bzw. Rektum.  $V_{gesamt}$  in Tabelle 3.2 bezieht sich auf das gesamte Gewebe, welches mindestens die Referenzdosis erhält. Der Beitrag des Rektums ( $\frac{V_{R_{8.5}}}{V_R}$ ) in  $c_3$  strebt im Laufe der Iteration gegen 0 und ist schließlich vernachlässigbar klein ( $\Rightarrow c_{3,Rektum} \rightarrow 1$ ). Das Herabsetzen der Toleranz, bzw. Minimaldosen für Urethra und  $CTV_1$  im Template ist auf die spezielle Geometrie der Nadelanordnung zurückzuführen (siehe dazu Kapitel 4). Erst ihre Berücksichtigung führte zu praktikablen Bestrahlungsplänen und in Graphik 3.1 zu einer sichtlichen Erhöhung des Güteindex COIN im Iterationsschritt 6.

Da die Randbedingungen universell verwendbar sein sollten, wurden die einzelnen Iterationsschritte tatsächlich nicht nur bei einem, sondern bei einer hinreichend großen Auswahl an zur Verfügung stehender Patienten angewandt und variiert. Die DVHs der klinischen Vorgaben des Schrittes 0 und des finalen Templates 9 sind in Abbildung 3.2 beispielhaft für zwei verschiedene Patienten gezeigt. Aufgetragen ist das relative Volumen der vier betrachteten Strukturen  $CTV_1$ ,  $CTV_2$ , Urethra und Rektum gegen die absolute Dosis in Gray. Die gestrichelten Linien repräsentieren Iterationsschritt 0, die durchgezogenen Iterationsschritt 9. Die jeweilige Änderung der DVHs ist mit farblich entsprechenden Pfeilen markiert, die Abbildung zeigt desweiteren die Flexibilität der Zielfunktion durch Anpassen der Dosisconstraints. Ein weiterer zu optimierender Parameter war die Funk-

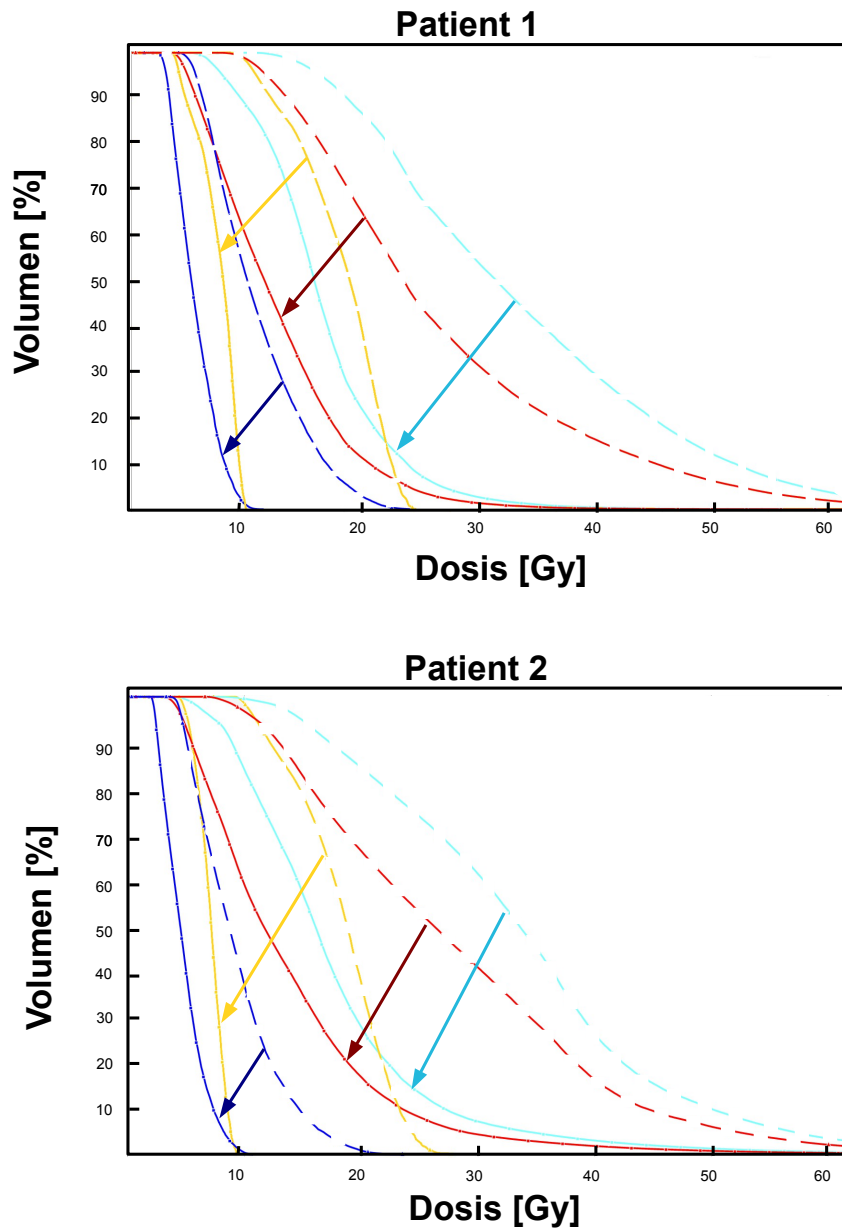


Abb. 3.2: DVH-Darstellung der Templateerstellung für zwei zufällig ausgewählte Patienten (1 und 2). Dargestellt sind die DVHs unter Verwendung der klinischen Vorgaben aus Tabelle 2.2 (gestrichelt) und des finalen Templates (durchgezogene Linien), die jeweilige Verschiebung der DVHs der einzelnen Strukturen ist durch Pfeile angedeutet, Farbauswahl gemäß Tabelle 2.7.

tion Smooth, zur Homogenisierung der Liegezeiten untereinander. Abbildung 3.3 zeigt drei Bildschirmansichten *a)*-*c)* aus BrachyVision®. Dargestellt sind die unterschiedlichen Verteilungen der Liegezeiten für EIN Template mit Smooth = 0 (*a)*), 50 (*b)*) und 100% (*c)*). In *a)* sind die Schwankungen der Zeiten untereinander erheblich, zwischen *b)* und *c)* die

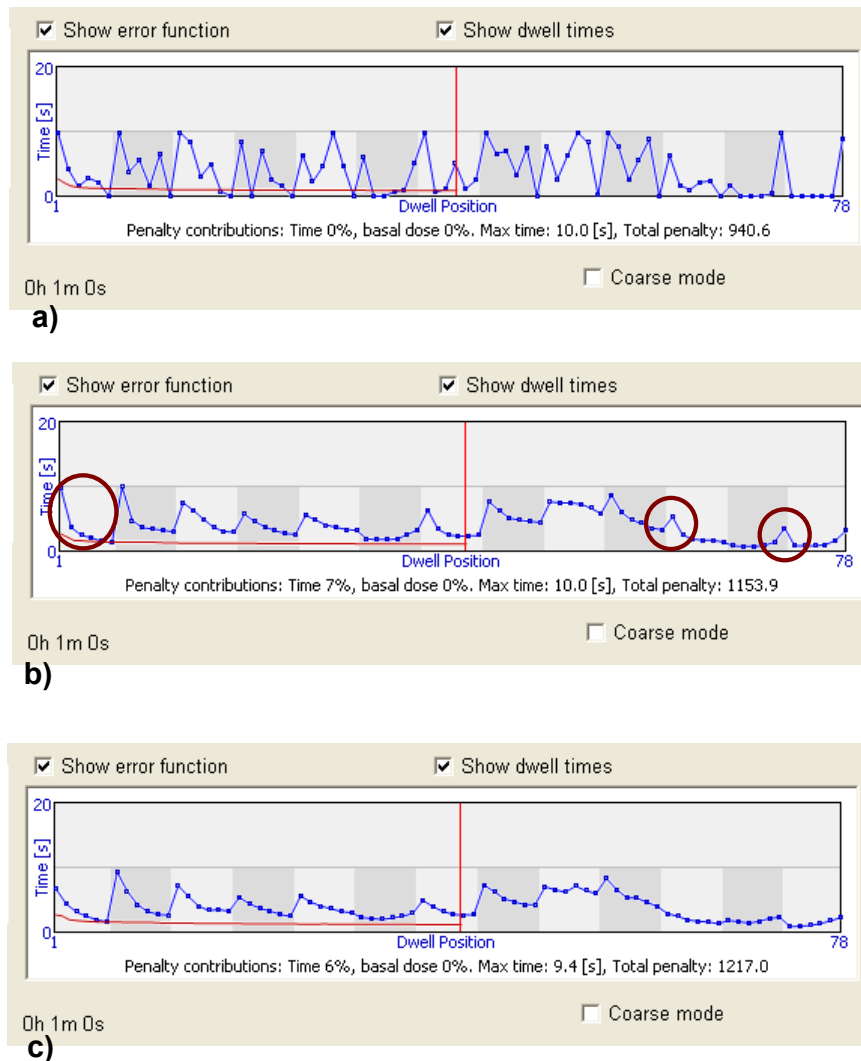


Abb. 3.3: Homogenisierung der Lagezeiten mittels der Funktion SMOOTH. Gezeigt sind Fälle für SMOOTH = 0 (*a)*), 50 (*b)*) und 100% (*c)*). Mit roten Kreisen markiert sind die markantesten Abweichung zwischen SMOOTH 50% und SMOOTH 100%.

Unterschiede wesentlich geringer, die Funktion nähert sich asymptotisch ihrem Optimum. Im finalen Template wurde SMOOTH stets auf 100 Prozent gesetzt. Das Problem der Inhomogenitäten wird ebenfalls in Kapitel 4 aufgegriffen. Als maximale Liegezeit pro Position

wurde 10 Sekunden eingestellt. Eine strengere Einstellung wäre zwar durchaus möglich, begrenzt aber die Optimierungsmöglichkeiten des Algorithmus' zusätzlich. Zuletzt ist in Tabelle 3.1 die Startbedingung aufgeführt (Ausgangspunkt  $\vec{x}_0$  der roten Kugel aus Abbildung 2.10), für die sich ein Wert von 3 Sekunden praktikabel gezeigt hat.

### 3.2 Auswertung und Analyse beider Planungsmodi

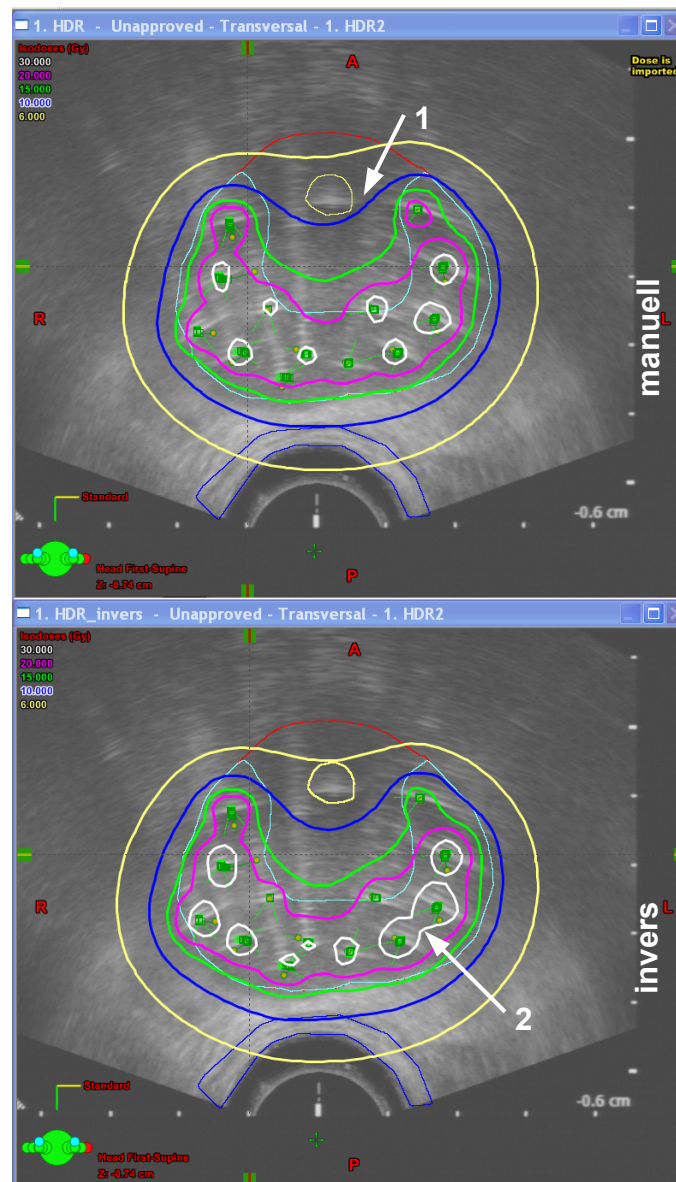


Abb. 3.4: Typischer Bestrahlungsplan der HDR-BT in Isodosendarstellung, Horizontalschnitt. OBEN: Ergebnis der konventionellen Planung. UNTEN: Inverse Planung. Eingezeichnete Konturen und Isodosen gemäß Tabelle 2.7.

Der obere Teil von Abbildung 3.4 zeigt eine, für das Spickungsschema der HDR-Therapie des Prostatakarzinoms am UKSH Campus Kiel, typische Dosisverteilung. Dar-

gestellt ist ein Horizontalschnitt. Die Optimierung der Dosis im oberen Teil von Abbildung 3.4 geschah manuell, im unteren Teil wurde sie mittels der Randbedingungen aus Tabelle 3.1 invers berechnet. Die Planungszielvolumina  $CTV_1$  und  $CTV_2$ , sowie die Risikoorgane Rektum und Urethra sind gemäß des Farbschemas aus Tabelle der Abbildung 2.7 in Kapitel 2 konturiert. Die Dosisverteilungen ähneln einander sichtlich in Aussehen und Form, prinzipielle Unterschiede sind jedoch bereits in diesem repräsentativen Beispiel zu erkennen: Die manuelle Planung (oben) erreicht eine etwas bessere Auslastung des Planungszielvolumens  $CTV_2$ , die jedoch mit einer höheren Strahlenbelastung der Urethra (Pfeil 1) einhergeht, was man auch an den Verläufen der gelben und cyanblauen Kurven im zugehörigen Dosis-Volumen-Histogramm (Abbildung 3.5) erkennt. Im unteren Teil des Schnittbildes von Abbildung 3.4 fällt desweiteren ein Konfluieren der 30 Gy-Isodosen (Pfeil 2) einzelner Applikatoren auf. Diese Dosis Spitzen (Hot Spots) werden in der manuellen Planung gezielt vermieden. Abbildung 3.5 zeigt die Dosis-Volumen-Histogramme

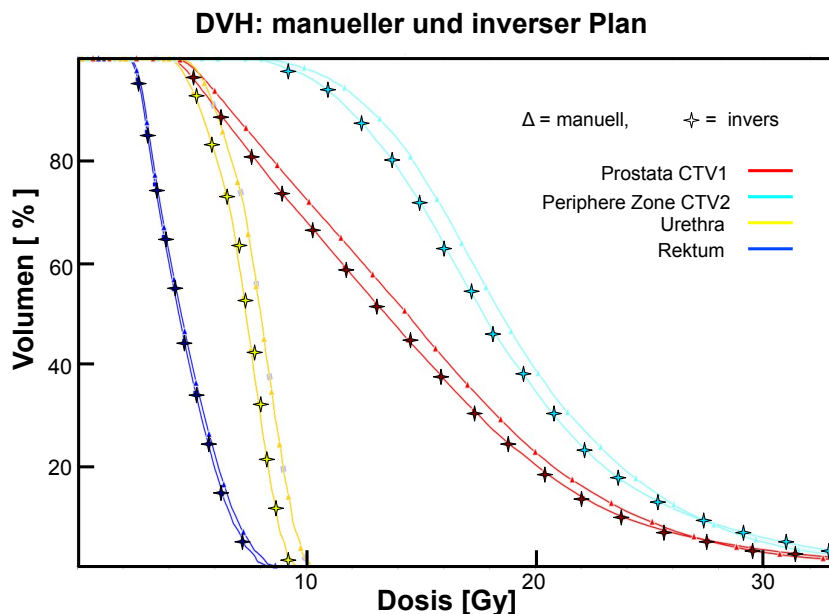


Abb. 3.5: Dosis-Volumen-Histogramm für beide Planungsmodi im Vergleich: Manuell ( $\Delta$ ), invers ( $\star$ ). Gezeigt ist der Verlauf der CTVs und der OARs.

des Patienten aus Abbildung 3.4 für beide Planungsmodi. Aufgetragen sind jeweils die verschiedenen relativen Volumina von  $CTV_1$ ,  $CTV_2$ , Urethra und Rektum gegen die absolute Dosis in Gray [Gy].

### 3.2.1 Dosis-Volumen Parameter für Zielvolumina und Risikoorgane

Die Abbildungen 3.6-3.8 zeigen die Werte der Parameter  $D_{90}$  in der Einheit *Gray* und  $V_{100}$  in % für alle betrachteten 38 Pläne. Die beiden oberen Graphen in Abbildung 3.6 beziehen sich auf die periphere Zone ( $CTV_2$ ), die beiden unteren auf die gesamte Prostata ( $CTV_1$ ). Es zeigt sich für beide Planungsmodi gute Übereinstimmung sowohl in den Extremwerten, als auch für den Parameter  $V_{100}$  (siehe Abbildungen 3.7 und 3.8). Die Werte der manuellen Planung werden in allen folgenden Abbildungen in schwarz, die Werte der inversen Planung in rot dargestellt.

Tab. 3.3: DVH-Parameter bezüglich  $CTV_1$  und  $CTV_2$ , jeweils für konventionelle und inverse Planung. Angegeben sind relative und absolute Volumina  $V_{100}$ ,  $V_{150}$  und  $V_{200}$  (Median, Min, Max), der Mittelwert ( $\delta$ ) der Differenzen zwischen inverser und konventioneller Planung und dessen Standardabweichung, sowie Werte für  $D_{90}$  und  $D_{100}$ .

<b>CTV<sub>1</sub></b>	Konventionell	Invers	$\Delta$	p-Wert
$V_{100}$ [%]	71.97 (33.93, 87.68)	70.54 (43.11, 81.92)	-0.16 (10.22)	0.51
$V_{150}$ [%]	49.86 (16.38, 71.25)	48.37 (26.41, 64.26)	0.36 (8.03)	0.99
$V_{200}$ [%]	29.83 (6.97, 50.85)	29.87 (17.09, 45.24)	0.87 (7.36)	0.80
$V_{100}$ [ $cm^3$ ]	20.09 (6.52, 43.14)	19.79 (6.66, 45.21)	0.31 (2.87)	0.98
$V_{150}$ [ $cm^3$ ]	14.18 (3.22, 32.55)	14.08 (4.08, 33.75)	0.22 (2.42)	0.95
$V_{200}$ [ $cm^3$ ]	9.03 (1.37, 21.50)	8.68 (2.64, 23.62)	0.40 (2.41)	0.73
$D_{90}$ [Gy]	5.62 (3.36, 7.90)	5.63 (3.62, 6.81)	0.09 (0.93)	0.67
$D_{100}$ [Gy]	3.17 (2.01, 4.80)	3.27 (2.09, 4.21)	0.04 (0.55)	0.83
<b>CTV<sub>2</sub></b>	Konventionell	Invers	$\Delta$	p-Wert
$V_{100}$ [%]	68.70 (22.19, 85.74)	70.50 (38.65, 86.88)	1.28 (10.15)	0.52
$V_{150}$ [%]	23.35 (4.61, 42.77)	25.06 (15.40, 54.95)	4.96 (11.84)	0.05
$V_{200}$ [%]	5.76 (1.18, 13.41)	8.14 (1.91, 32.26)	3.89 (6.73)	< 0.01
$V_{100}$ [ $cm^3$ ]	10.67 (2.07, 24.24)	10.38 (2.98, 24.83)	0.15 (1.52)	0.63
$V_{150}$ [ $cm^3$ ]	3.44 (0.43, 8.79)	3.55 (1.48, 11.71)	0.73 (1.94)	0.07
$V_{200}$ [ $cm^3$ ]	0.75 (0.11, 2.22)	1.12 (0.26, 4.78)	0.57 (1.04)	< 0.01
$D_{90}$ [Gy]	11.03 (3.58, 14.13)	10.89 (4.28, 14.30)	0.36 (1.76)	0.38
$D_{100}$ [Gy]	5.17 (2.25, 8.29)	5.20 (2.38, 7.52)	0.08 (1.06)	0.73

In Tabelle 3.3 sind die, mittels Dosis-Volumen-Histogramme ermittelten Parameter für  $CTV_1$  und  $CTV_2$  aufgeführt. Angegeben sind jeweils für manuelle und inverse Planung Median, Minimum und Maximum, der Mittelwert der Differenzen aus konventioneller und inverser Planung für jeweils gleiche Patienten und deren Standardabweichung. Zur statistischen Quantifizierung der Gleichwertigkeit der Dosisverteilung beider Verfahren dient die



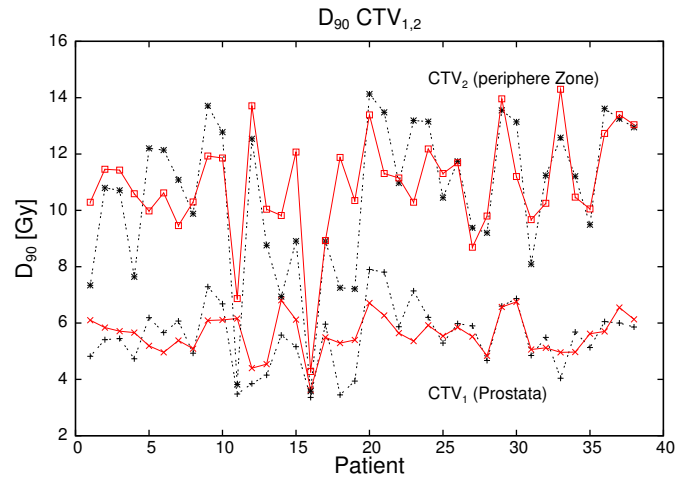


Abb. 3.6: Graphischer Vergleich des Parameters  $D_{90}$  in [Gy] für  $CTV_1$  und  $CTV_2$ . Die gestrichelte Linie repräsentiert die Werte der konventionellen, die rote Linie die Werte der inversen Pläne. Die oberen Linien beziehen sich auf  $CTV_2$ , die beiden unteren auf  $CTV_1$ .

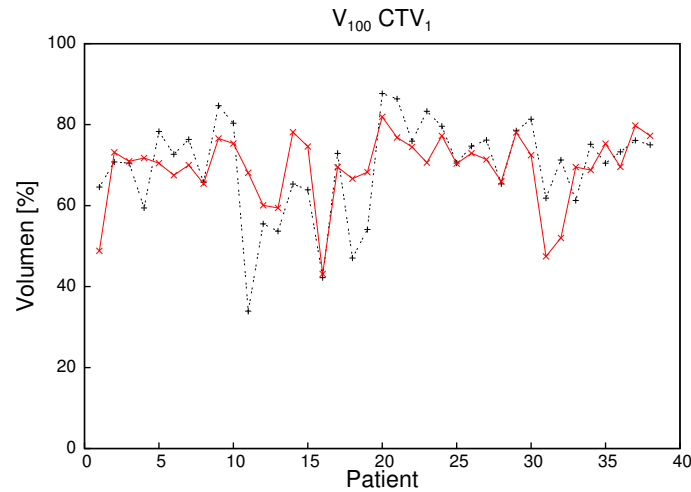


Abb. 3.7: Graphischer Vergleich des Parameters  $V_{100}$  in % des  $V_{gesamt}$  von  $CTV_1$  für die gesamte Prostata. Die gestrichelte Linie repräsentiert die Werte der konventionellen, die rote Linie die Werte der invers geplanten Pläne.

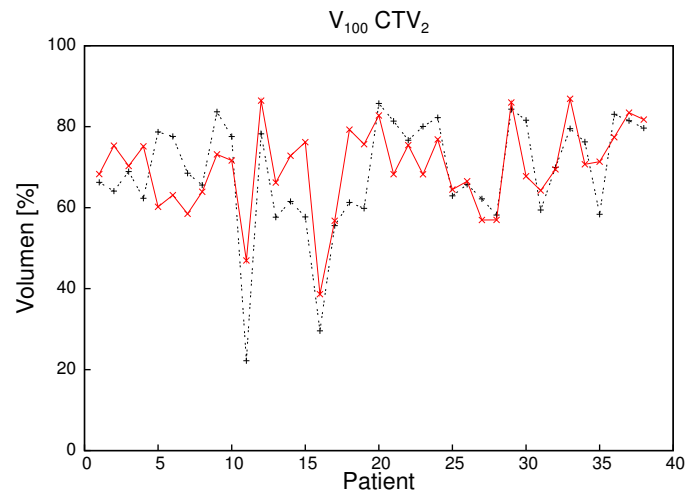


Abb. 3.8: Graphischer Vergleich des Parameters  $V_{100}$  in % des  $V_{gesamt}$  von  $CTV_2$ , die periphere Zone. Die gestrichelte Linie repräsentiert die Werte der konventionellen, die rote Linie die Werte der invers geplanten Pläne.

Angabe des  $p$ -Wertes, welcher mittels des Mann-Whitney Rangsummen-Tests (Kapitel 2.3.1) berechnet wurde. Statistisch signifikant werden die Unterschiede ab  $p \leq 0.05$ . Abbildung 3.9 zeigt die Mediane der in Kapitel 2.3.1 beschriebenen dosimetrischen Parameter für manuelle und inverse Planung als vergleichendes Histogramm. Aus den beiden Tabellen und dem Histogrammen 3.9 geht hervor, dass unter dosimetrischen Gesichtspunkten beide Planungsmodi als gleichwertig anzusehen sind.

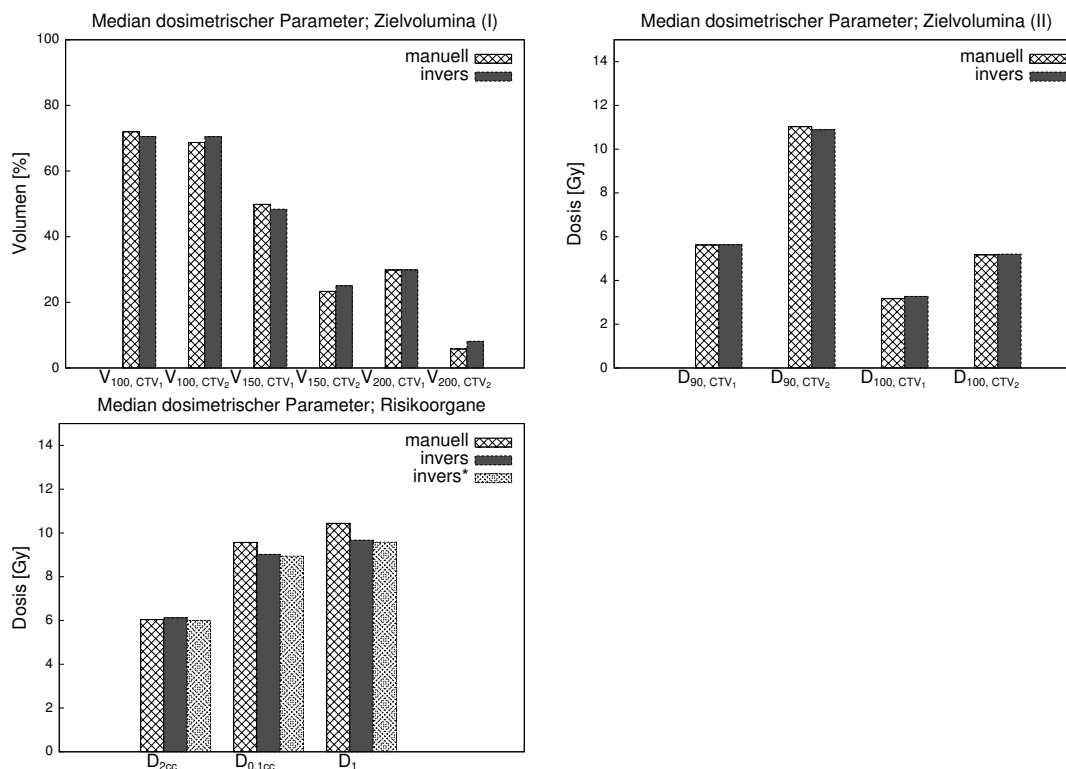


Abb. 3.9: OBEN:Mediane der Parameter  $V_{100}$ ,  $V_{150}$ ,  $V_{200}$ ,  $D_{90}$  und  $D_{100}$  für beide Planungszielvolumina für manuelle und inverse Planung im Vergleich. UNTEN:Mediane der Parameter  $D_{2cc}$  (Rektum) und  $D_1$ ,  $D_{0.1cc}$  (Urethra) für beide Planungszielvolumina für manuelle und inverse Planung, sowie inverse Planung (\*) ohne Patienten 11, 18, 19 und 35.

Auch die dosimetrischen Parameter der Risikoorgane beider Modi stimmen gut überein; Abbildung 3.10 zeigt die einzelnen DVH-Parameter für Rektum und Urethra. Ihre Mediane, Minima, Maxima und  $p$ -Werte sind in den Tabellen 3.4 und 3.5 aufgeführt. Der untere Teil von Abbildung 3.9 zeigt die Mediane im Histogramm. Statistisch signifikant sind die Dosisreduktionen in der inversen Planung mit  $p$ -Werten  $\leq 0.05$  nach Mann und Whitney in Tabelle 3.5. Tabelle 3.4 wurde dahingehend modifiziert, dass einige Patienten aufgrund Mängel in der Konturierung nicht mehr in die Berechnung des Medians einbezogen wurden: Patienten 12, 18 und 19 für  $D_{2cc}$  aus Abbildung 3.10 und Patienten 11, 18, 19 und 35 für  $D_{0.1cc}$  und  $D_1$  (siehe Tabelle 3.5)

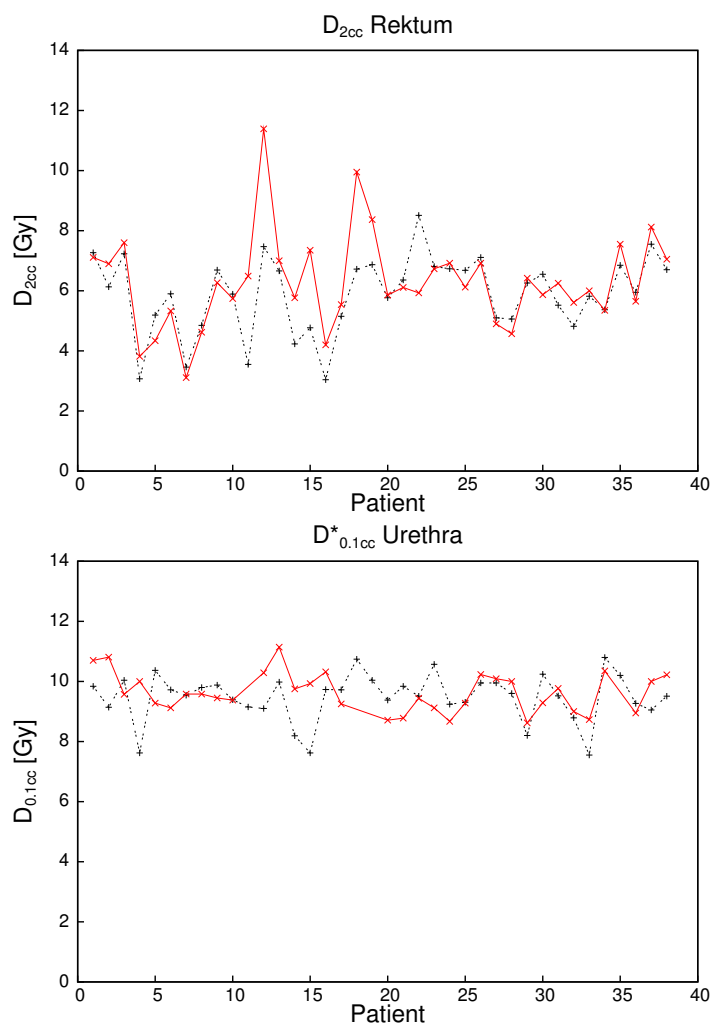


Abb. 3.10: Verlauf des Parameters  $D_{2cc}$  des Rektums, bzw.  $D_{0.1cc}^*$  der Urethra beider Planungsmodi. Die rote Linie repräsentiert die inverse Planung. Der Verlauf des Parameters  $D_{0.1cc}^*$  enthält nicht die Werte der Patienten 11, 18, 19 und 35.

Tab. 3.4: DVH-Parameter bezüglich der Risikoorgane (OAR) Rektum und Urethra.  $D_{2cc}$ : Dosis des höchstbelasteten Volumens von  $0.2cm^3$  des Rektums;  $D_{0.1cc}$ : Dosis des höchstbelasteten Volumens von  $0.1cm^3$  der Urethra;  $D_1$ : Minimaldosis, die auf 1% der Urethra anfällt.

OAR	Konventionell	Invers	$\Delta$	p-Wert
Rektum $D_{2cc}$ [Gy]	6.04 (3.04, 8.51)	6.12 (3.11, 11.39)	0.40 (1.21)	0.09
Urethra $D_{0.1cc}$ [Gy]	9.57 (7.55, 10.80)	9.02 (7.95, 14.41)	0.00 (1.55)	0.34
Urethra $D_1$ [Gy]	10.44 (8.27, 11.40)	9.67 (8.62, 16.01)	-0.03 (1.70)	0.34

Tab. 3.5: DVH-Parameter bezüglich der Risikoorgane Rektum und Urethra unter Nicht-Berücksichtigung einzelner Patientendaten.  $D_{2cc}$ : Dosis des höchstbelasteten Volumens von  $0.2cm^3$  des Rektums;  $D_{0.1cc}$ : Dosis des höchstbelasteten Volumens von  $0.1cm^3$  der Urethra;  $D_1$ : Minimaldosis, die auf 1% der Urethra anfällt.

OAR	Konventionell	Invers*	$\Delta^*$	p-Wert*
Rektum $D_{2cc}$ [Gy]	6.04 (3.04, 8.51)	6.00 (3.11, 8.12)	0.19 (0.95)	0.32
Urethra $D_{0.1cc}$ [Gy]	9.57 (7.55, 10.80)	8.94 (7.95, 10.54)	-0.42 (0.91)	< 0.01
Urethra $D_1$ [Gy]	10.44 (8.27, 11.40)	9.58 (8.62, 11.14)	-0.49 (1.00)	< 0.01

### 3.2.2 Qualitätsindizes

Tabelle 3.6 zeigt, dass die Werte für die Qualitätsindizes COIN und DHI kleiner sind als der optimale Wert von 1, sichtlich besser sind hierbei die Ergebnisse von  $CTV_2$  gegenüber denen von  $CTV_1$ . Die Gründe hierzu liegen in der Definition der Güteindizes selbst und werden in Kapitel 4 ausführlich diskutiert. Hinsichtlich des Vergleichs der beiden Planungsmodi sind die einzelnen Unterschiede nur für den DHI von  $CTV_2$  statistisch signifikant auf einem 5%-Niveau. Abbildung 3.11 stellt die einzelnen Werte der 38 Patienten graphisch dar. Man erkennt sehr gut, dass auch hier die Werte für konventionelle und inverse Planung auch in den Extremwerten nahezu konform niedrig sind.

Tab. 3.6: Qualitätsindizes COIN und DHI für  $CTV_1$  und  $CTV_2$  nach Definition aus Kapitel 2.10.

$CTV_1$	Konventionell	Invers	$\Delta$	p-Wert
COIN	0.26 (0.10, 0.41)	0.30 (0.03, 0.43)	0.03 (0.11)	0.17
DHI	0.31 (0.19, 0.52)	0.32 (0.08, 0.40)	-0.01 (0.07)	0.86
$CTV_2$				
COIN	0.54 (0.06, 0.72)	0.52 (0.11, 0.67)	0.00 (0.05)	0.86
DHI	0.66 (0.50, 0.84)	0.64 (0.25, 0.74)	-0.07 (0.13)	< 0.01

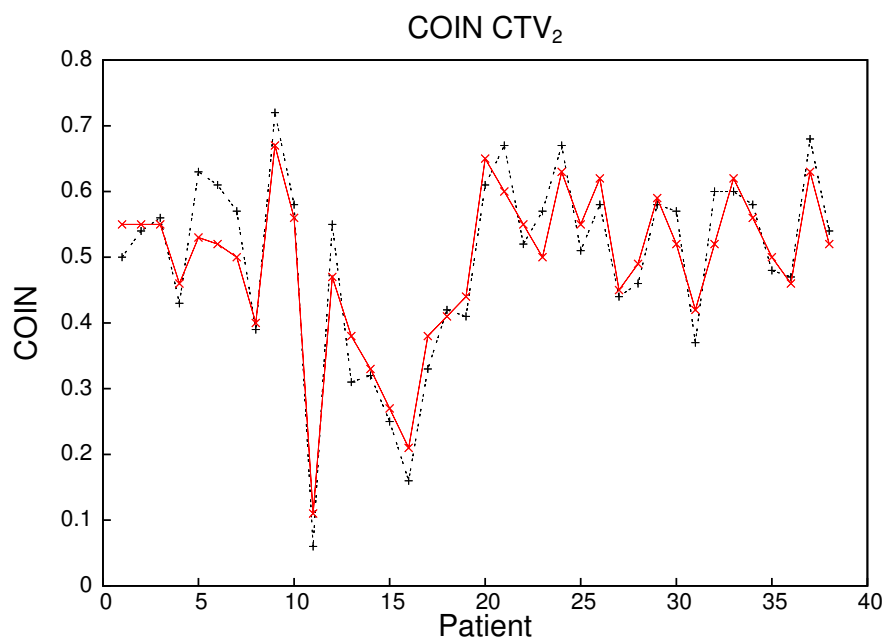


Abb. 3.11: Qualitätsindizes COIN für das Planungszielvolumen  $CTV_2$ . Die rote Linie repräsentiert die inverse Planung.

### 3.2.3 Planrobustheit

Abbildung 3.12 zeigt den Betrag der mittleren prozentualen Abweichung der dosimetrischen Parameter in den drei Raumrichtungen als Histogramm. Die Abweichung in  $y$ -Richtung (ventro-dorsal) ist mit Abstand die größte; zwischen beiden Planungsmodi gibt es keine weitreichende Divergenzen.

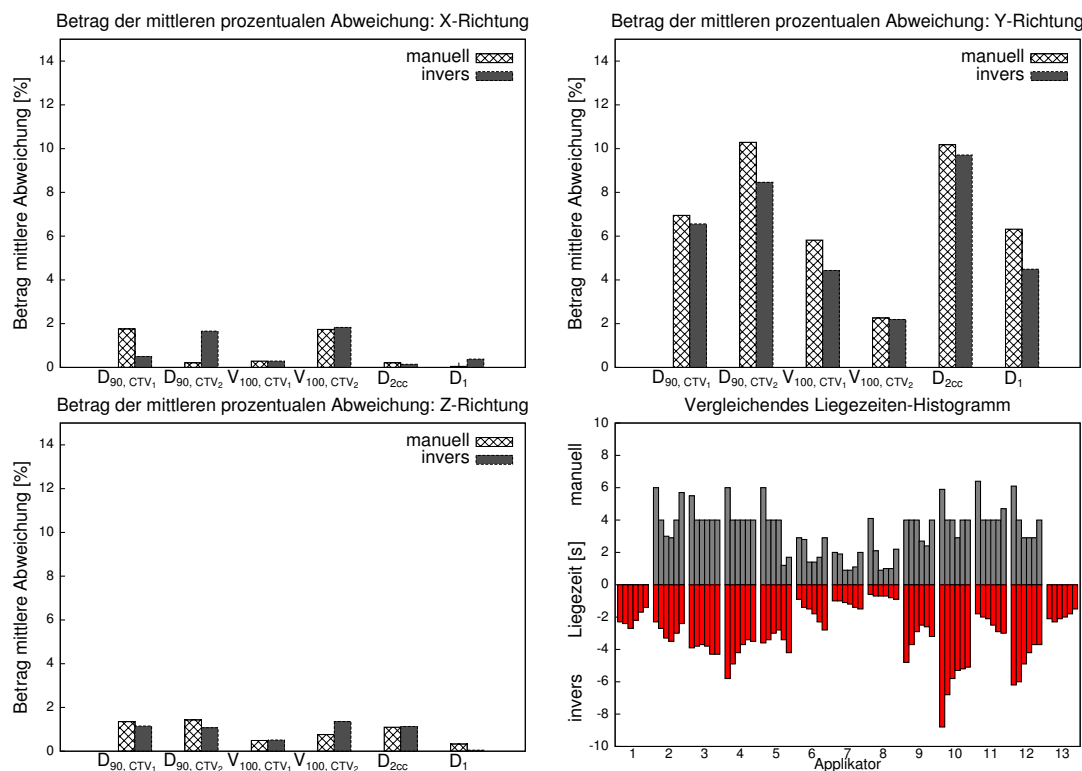


Abb. 3.12: Mittlere prozentuale Abweichung dosimetrischer Parameter in den drei Raumrichtungen  $x, y, z$ . UNTEN RECHTS: Vergleichendes Liegezeiten-Histogramm des manuellen und des inversen Plans.

In Tabelle 3.7 sind die relativen Abweichungen der dosimetrischen Parameter  $D_{90}$  und  $V_{100}$  für die Zielvolumina  $CTV_1$  und  $CTV_2$  angegeben, in Tabelle 3.8 die der Parameter  $D_{2cc}$  für Rektum und  $D_1$  für die Urethra. Die Berechnung erfolgte getrennt für alle drei Raumrichtungen ( $x, y, z$ ). Simuliert wurde jeweils eine Positionierungsungenauigkeit für  $\pm 1\text{ mm}$ , sowohl für manuell erstellte, als auch invers berechnete Pläne. Abbildung 3.13 stellt den Verlauf der Unschärfe der applizierten Dosis über den gesamten Dosis-Volumen-Bereich am Beispiel der Urethra dar. Eingezeichnet sind die jeweiligen Abweichungen als Fehlerbalken für jede Raumrichtung für die manuelle, sowie für die inverse Planung. Die Liegezeiten des Strahlers blieben in beiden Planungsmodi für die Simulation der Positionierungsungenauigkeit unverändert. Ihre Verteilung, dargestellt als Vergleich rechts unten in Abbildung 3.12, ist jedoch der maßgebliche Faktor am Zustandekommen der letztlich

Tab. 3.7: Planrobustheit für das Zielvolumen  $CTV_1$ . Angegeben sind die Abweichungen in % vom jeweiligen Originalwert mit  $x, y, z = 0 \text{ mm}$ . Die Raumrichtungen wurden jeweils einzeln variiert.

<b><math>CTV_1</math></b>	manuell		invers	
	+1 mm	-1 mm	+1 mm	-1 mm
$D_{90}$				
x (links u. rechts)	2.07	1.45	0.66	0.33
y (ventral u. dorsal)	8.71	5.19	6.56	6.56
z (cranial u. caudal)	0.83	1.87	1.48	0.82
$V_{100}$				
x (links u. rechts)	0.30	0.28	0.20	0.37
y (ventral u. dorsal)	5.59	6.05	4.30	4.55
z (cranial u. caudal)	0.97	0.01	0.74	0.27

<b><math>CTV_2</math></b>	manuell		invers	
	+1 mm	-1 mm	+1 mm	-1 mm
$D_{90}$				
x (links u. rechts)	0.14	0.27	3.21	0.10
y (ventral u. dorsal)	11.17	9.40	7.39	9.62
z (cranial u. caudal)	1.77	1.09	1.85	0.29
$V_{100}$				
x (links u. rechts)	2.28	1.19	2.73	0.93
y (ventral u. dorsal)	0.00	4.52	0.34	4.04
z (cranial u. caudal)	0.70	0.82	0.58	2.13

Tab. 3.8: Planrobustheit für die Risikoorgane Rektum  $D_{2cc}$  und Urethra  $D_1$ . Angegeben sind die Abweichungen in [%] vom Originalwert mit  $x, y, z = 0 \text{ mm}$ . Die Raumrichtungen wurden jeweils einzeln variiert.

<b>Rektum/Urethra</b>	manuell		invers	
	+1 mm	-1 mm	+1 mm	-1 mm
$D_{2cc}$				
x (links u. rechts)	0.14	0.28	0.14	0.14
y (ventral u. dorsal)	8.94	11.42	8.72	10.69
z (cranial u. caudal)	0.96	1.24	0.98	1.27
$D_1$				
x (links u. rechts)	0.09	0.00	0.19	0.56
y (ventral u. dorsal)	6.60	6.04	4.86	4.11
z (cranial u. caudal)	0.65	0.00	0.00	0.09

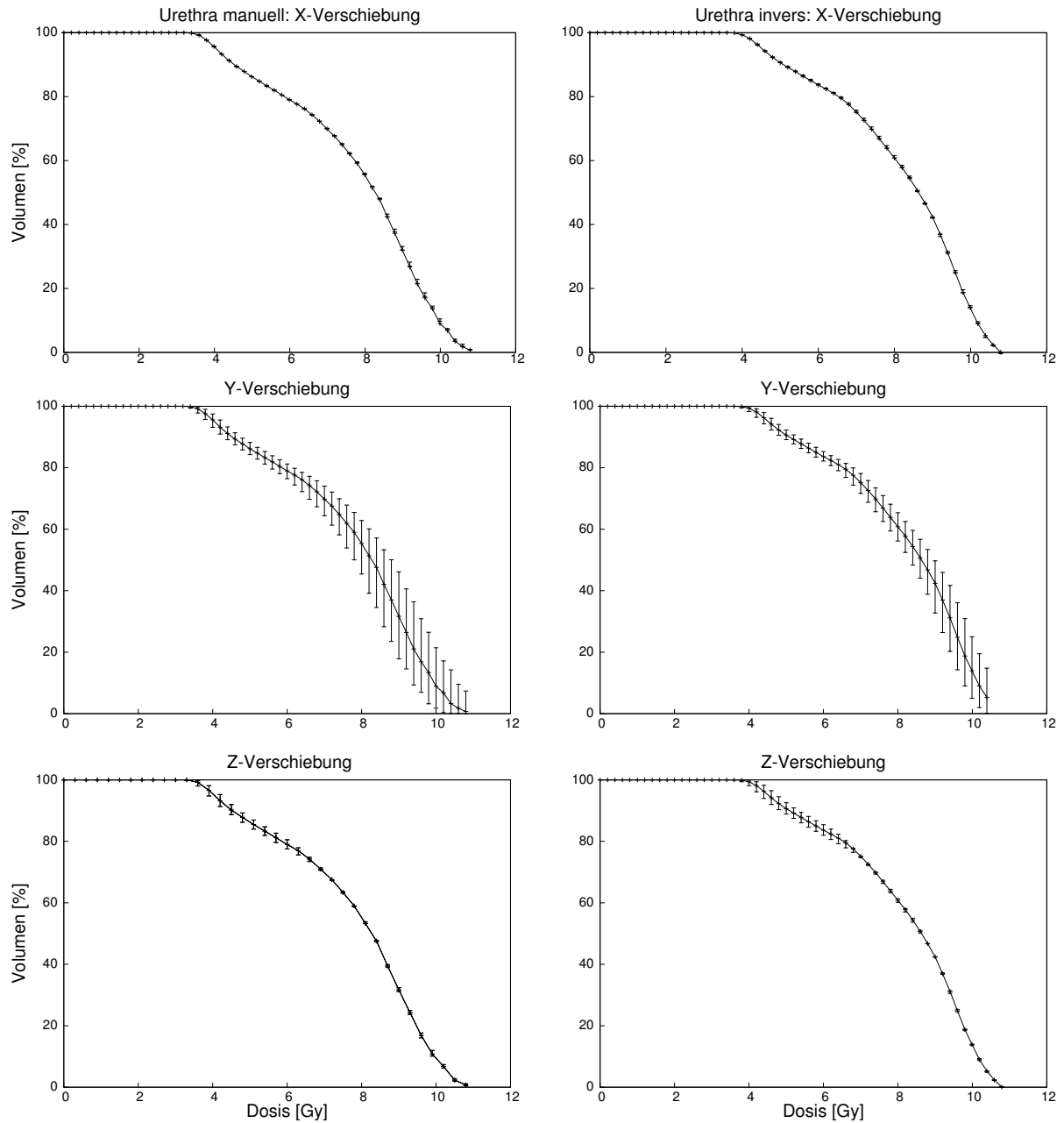


Abb. 3.13: Simulation der Positionierungsungenauigkeiten  $\pm 1 \text{ mm}$  in X,Y,Z-Richtung. Betrachtetes Risikoorgan ist die Urethra, zur Darstellung der Positionierungsungenauigkeiten wurden Fehlerbalken in Relation zum ursprünglichen Dosis-Volumen-Histogramm gewählt. LINKS: Ungenauigkeiten im manuell erstellten Bestrahlungsplan. RECHTS: Ungenauigkeiten im inversen Planungsmodus.

Unschärfe. Sehr lange Liegezeiten oder unregelmäßige Verteilung in den Verweilzeiten erhöhen die Anfälligkeit und das Ausmaß der Unschärfe in der applizierten Dosis (siehe Kapitel 2). Das „Glätten“ der Liegezeitenverteilung der inversen Planung übernimmt die Funktion SMOOTH im BrachyVision® -Programm, in der manuellen Planung geschieht dies nach Augenmaß.

### 3.3 Anwendung der inversen Planung

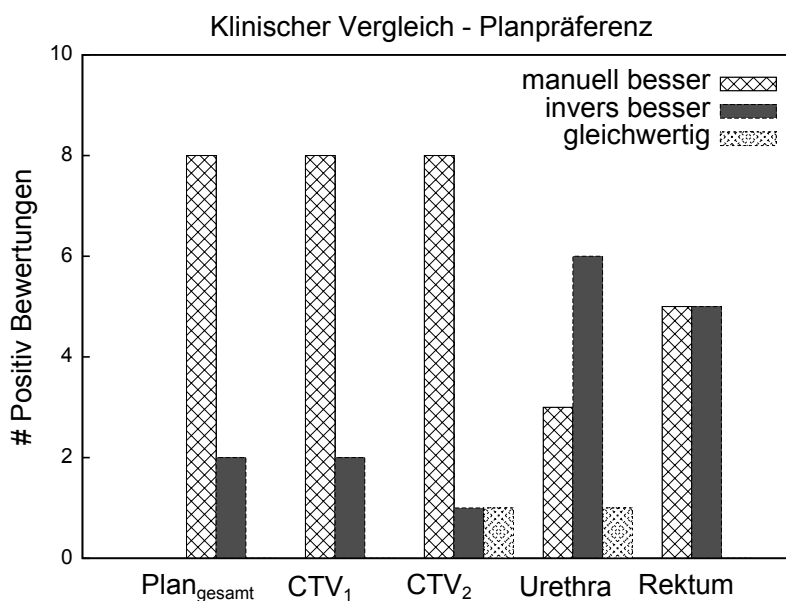


Abb. 3.14: Präferenzverteilung der beiden Planungsmodi hinsichtlich der Kriterien „Besserer Gesamtplan“, „Dosisauslastung Zielvolumina“ und „Schonung Risikoorgane“. Insgesamt wurden die Pläne von 10 Patienten in beiden Planungsmodi betrachtet, bewertet wurden sie von je fünf brachytherapeutisch erfahrenen Ärzten und Medizinphysikern der Klinik für Strahlentherapie am UKSH Campus Kiel.

Grafik 3.14 zeigt die Auswertung des klinischen Vergleichs, den jeweils fünf Strahlentherapeuten und Medizinphysiker der Klinik für Strahlentherapie am UKSH unternommen hatten. Verblindet bewertet wurden von zehn zufällig ausgewählten Patienten die Bestrahlungspläne beider Planungsmodi hinsichtlich der in Kapitel 2.4 aufgeführten Kriterien. Die Präferenzen für den jeweiligen Typus (a,b) pro Kriterium wurden aufsummiert und in Graphik 3.14 als Histogramm, aufgeschlüsselt in manuellen und inversen Planungsmodus, dargestellt.

Graphik 3.15 zeigt beispielhaft ein Resultat aus der ersten klinischen Anwendung vom 18.07.2011. Der Optimierungsalgorithmus und das vorgestellte Template aus 3.1 lieferte eine Dosisverteilung, die nach wenigen manuellen Adaptionen vom anwesenden Strah-



lenthérapeuten als akzeptabel eingestuft und zur Behandlung des Patienten verwendet wurde. Der Behandlungsplan stellt damit einen MODIFIZIERT INVERSEN Plan dar. Um einen Eindruck der Dimension der manuellen Modifikationen zu vermitteln, zeigen die Grafiken 3.15-3.17 jeweils den originalen (inversen) und den endgültigen (modifiziert inversen) Therapieplan im Vergleich. Konform mit den Untersuchungen im Rahmen dieser

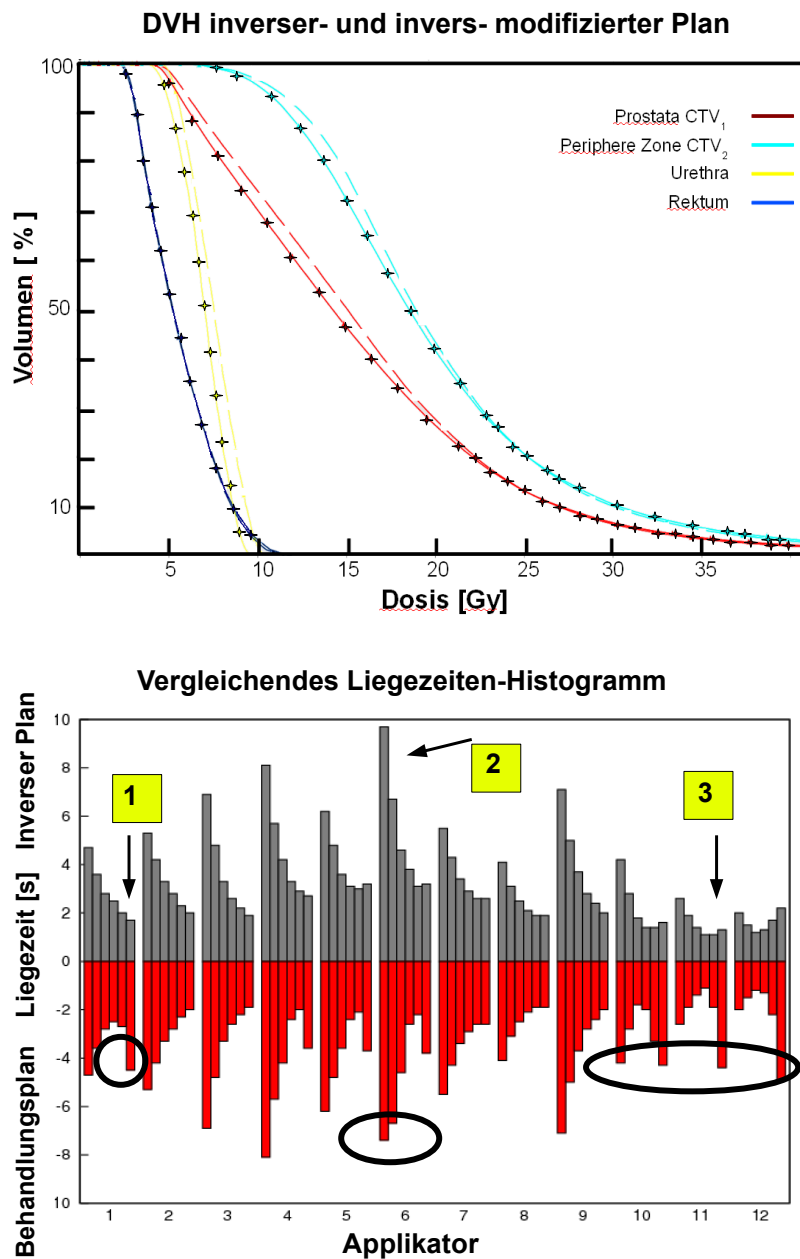


Abb. 3.15: OBEN: Dosis-Volumen-Histogramm des inversen (6) und des modifizierten inversen Plans (gestrichelt) im Vergleich; UNTEN: Zugehörige Liegezeitenhistogramm des originalen Plan (grau) und des modifizierten Plan (rot)

Arbeit zeigt Abbildung 3.15 im Dosis-Volumen-Histogramm die Art der manuellen Modifikationen am inversen Plan: Eine stärkere Auslastung der Zielvolumina ist erwünscht,

geht aber zu Lasten einer größeren urethralen Dosis. Der untere Teil von Abbildung 3.15 zeigt ein vergleichendes Liegezeitenhistogramm der beiden Pläne: Inverser Plan (grau) und Modifiziert inverser Plan (rot). Markiert sind drei charakteristische Änderungen:

1. Erhöhung der Dosis im ventro-caudalen Bereich der Zielvolumina
2. Homogenisierung der Liegezeiten, Vermeidung einzelner langer Verweildauern
3. Erhöhung der Dosis im gesamten ventralen Bereich der Zielvolumina, dadurch ebenfalls Erhöhung der urethralen Dosis

Im Differenzbild 3.16 wurden die Dosen des modifiziert inversen Plans vom inversen Plan abgezogen. Gezeigt ist die Prostata als  $CTV_1$  und die periphere Zone als  $CTV_2$  im Transversalschnitt. Negative Dosiswerte (höhere Dosen des Therapieplans) sind farblich magenta bis cyan codiert, positive Dosiswerte (höhere Dosen des originalen Plans) grün bis rot. Im Falle des gezeigten Beispiels war die rektale Dosis des originalen Plans in dieser Schicht zwischen 0 und 2.5 Gy höher, die der ventralen Applikatoren um bis zu 5 Gy niedriger.

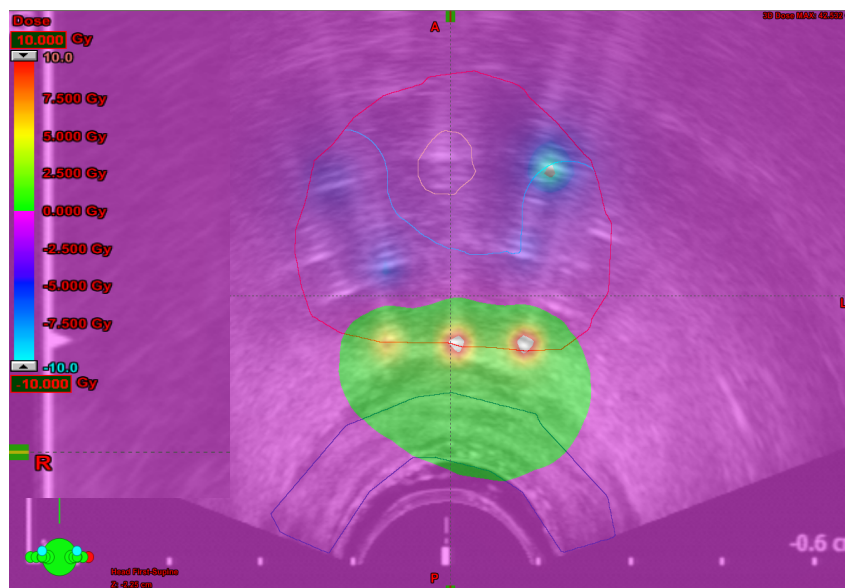


Abb. 3.16: Differenzbild des Therapieplans und des original inversen Plans

Die Verhältnisse am unteren, apikalen Pol der Prostata sind in Abbildung 3.17 dargestellt, gezeigt sind vergleichende Schnitte in transversaler Ebene. Die Bestrahlungsdauer der im Rahmen dieser Arbeit betrachteten 38 Pläne lag im Median bei 238.85 (114; 365.1) Sekunden für die manuelle Planung und bei 238.25 (128.2; 391.2) Sekunden für die inverse

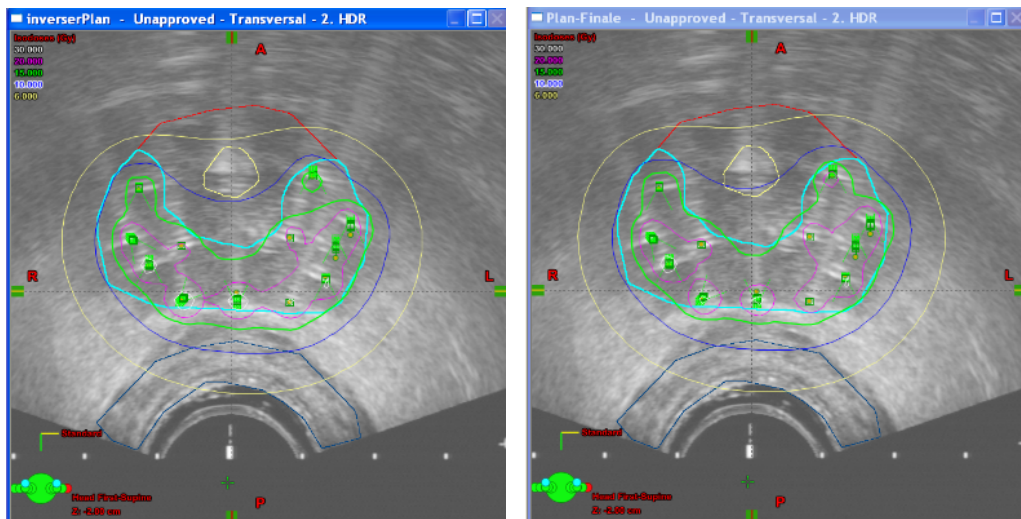


Abb. 3.17: Vergleichende Schnittbilder auf der Höhe des unteren, apikalen Pols der Prostata. LINKS: Original inverser Plan im Transversalschnitt. RECHTS: Modifiziert inverser Plan im Transversalschnitt.

Planung. In Klammern angegeben sind jeweils Minimum und Maximum, die Bestrahlungszeit ist abhängig von der Aktivität des Strahlers und dem Prostatavolumen aber nicht vom verwendeten Planungsmodus (p-Wert nach Mann und Whitney für die Unterscheidbarkeit der Mediane: 0.175; Unterschiede nicht statistisch signifikant).



## 4. Diskussion und Ausblick

Fragestellung dieser Arbeit war die Prüfung der Eignung des inversen Planungskonzeptes für die HDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms am UKSH Campus Kiel. Voraussetzung für die Einführung als neue klinische Routine war dabei die Erzeugung einer qualitativ mindestens gleichwertigen Dosisverteilung durch den Optimierungsalgorithmus und die Möglichkeit der praktischen Realisierbarkeit durch ein allgemeingültiges Template, welches den Algorithmus nicht an der Variabilität von Patientenanatomien scheitern lässt. Goldstandard war das am UKSH Campus Kiel etablierte Behandlungs- und Planungsschema nach [Gala2002].

Aus den in Kapitel 3 vorgestellten Tabellen und Abbildungen geht hervor, dass dies grundsätzlich mit dem im verwendeten Programm BrachyVision® integrierten anatomie-basierten Optimierungsalgorithmus und den speziell gewählten Randbedingungen (Dosis-constraints aus Tabelle 3.1) gelungen ist. Die Praktikabilität wurde erfolgreich getestet. Im Folgenden sollen die einzelnen Ergebnisse im Kontext diskutiert und interpretiert werden und ein kurzer Ausblick auf künftige Verfahrensweisen gegeben werden.

### 4.1 Dosisauslastung und Dosisreduktion

Im klinischen Alltag wird die Güte eines vorliegenden Bestrahlungsplanes an den Kriterien der Dosisauslastung des Planungszielvolumens und der Schonung der Risikoorgane bemessen. Nach Analyse der in Kapitel 3 gezeigten Tabelle 3.3 zeigt sich die Tendenz der inversen Planung zu geringfügig niedrigeren Werten von  $V_{100}$  des  $CTV_1$ , demjenigen Anteil des Planungszielvolumens  $CTV_1$ , welcher 100% der Referenzdosis erhalten soll. Die Unterschiede in den Medianen der einzelnen Plänen sind jedoch nach Mann und Whitney nicht statistisch signifikant. Sie erklären sich vor allem durch die Aussparung der Urethra und deren durch die Randbedingungen des Optimierungsalgorithmus gewählte Priorität. Es ist hier durchaus sinnvoll nach Erstellen eines Planes individuell zu entscheiden, wieviel zusätzliche Dosis in der Urethra zu tolerieren ist, wenn man die Dosisauslastung der Zielvolumina erhöhen möchte, siehe Abschnitt 4.5.

Statistisch relevant hingegen sind die Unterschiede in den Werten für  $V_{200}$  in  $CTV_2$ , hier liefert die mathematische Optimierung wesentlich höhere Werte als die manuelle. Eine hohe Dosisauslastung in den Zielvolumina ist zwar durchaus erwünscht aber nicht unbedingt als sogenannte „Hot Spots“, also hohe Konzentrationen von Dosis auf kleinen Volumina. Im unteren Teil von Abbildung 3.4 kann man erkennen, dass die Linien der 30 Gy-Isodosen im inversen Planungsbild konfluieren. Ein solches Zusammenfließen über die 20 Gy-Linie hinaus versucht man in der manuellen Planung konsequent zu vermeiden. Diese Hochdosisspitzen hängen mit der Verteilung der Liegezeiten des Strahlers an den vorgegebenen Positionen innerhalb der einzelnen Hohlnadeln zusammen. Je homogener diese Zeiten verteilt sind, desto geringer wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten unerwarteter Hot Spots. [Trnk2010] diskutierten für beide ihrer verwendeten inversen Planungsalgorithmen HIPO (Hybrid Inverse Treatment Planning and Optimization [Kara2005]) und IPSA (Inverse Planning Simulated Annealing [Lessa2002],[Dewi2005]) das Problem der auftretenden Hot Spots und betonten erneut die Notwendigkeit zusätzliche Parameter zur Homogenisierung der Liegezeitenverteilung in die Optimierungsalgorithmen zu integrieren. Die „Smooth“-Funktion des hier verwendeten BrachyVision® -Algorithmus' soll der Homogenisierung dienen und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hochdosisspitzen verringern. Vollkommen vermeiden kann sie diese bislang jedoch nicht, obwohl für alle invers erstellten Dosisverteilungen ein maximaler SMOOTH von 100% verwendet wurde.

Die Güte der berechneten Dosisoptimierung ist bei der inversen Planung wesentlich abhängiger von der Sorgfalt der konturierten Strukturen und dem tatsächlichen Ablauf der Spickung. Folgende TRUS-Bilder der Abbildungen 4.1-4.3 veranschaulichen in extremen Ausmaß die Grenzen einer mathematischen Optimierung und auch des Templates, und erklären, was in Einzelfällen zu wesentlichen Überhöhungen der dosimetrischen Parameter  $D_{2cc}$  und  $D_{0.1cc}$  aus der Tabelle 3.4 führen kann. Wie man im Frontal-, bzw Sagittalschnitt sieht, reichen die gespickten Applikatoren nicht bis zum basalen Pol der Prostatakantur. Dadurch wird durch die höhere Priorität der Planungszielvolumina im Optimierungsalgorithmus die Liegezeiten der Quelle in den Hohlnadeln um die Urethra herum wesentlich verlängert, um auch im oberen, basalen Teil der Prostata eine möglichst gute Dosisauslastung zu erreichen. Dies geschieht zu Lasten der Urethra. Eine solche Situation kann zum einen durch ungewollte Bewegung des Patienten, oder aber auch indirekt durch eine ungenaue Konturierung entstehen. Die manuelle Optimierung kann auf solche

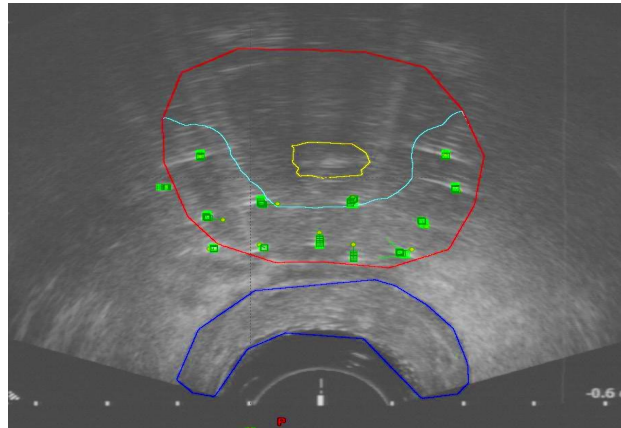


Abb. 4.1: TRUS-Bild Prostata im Horizontalschnitt. Konturiert sind Prostata (rot), Urethra (gelb), Rektum (dunkelblau).

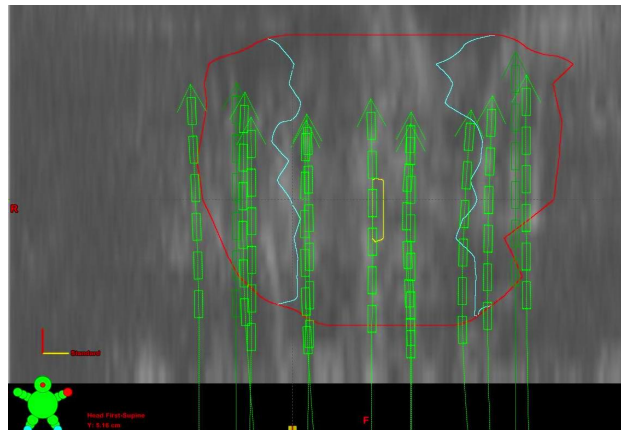


Abb. 4.2: TRUS-Bild Prostata im Frontalschnitt. Die Hohlnadelapplikatoren (dunkelgrün) reichen nicht bis zum basalen Pol der Prostata.

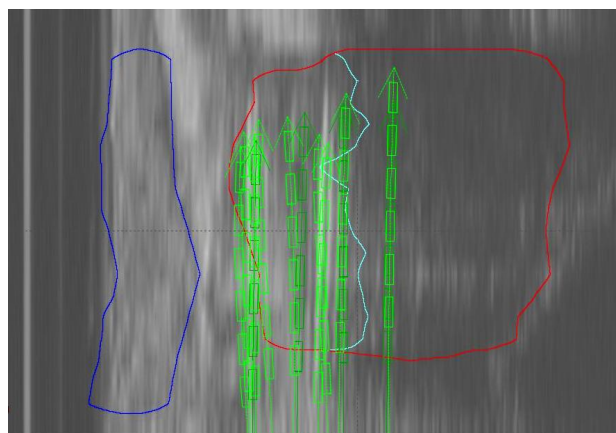


Abb. 4.3: TRUS-Bild Prostata im Sagittalschnitt. Weiter Verlauf der Rektumkonturierung nach ventral.

Situationen direkt reagieren - in diesem konkreten Beispiel etwa auf die Dosisauslastung der basalen Teile der KONTURIERUNG (abzugrenzen von der tatsächlichen Struktur) zu verzichten. Selbiges gilt für das Rektum, wo Teile der Konturierung über die vulnerable Schleimhaut hinausgehen. Eine „unechte“ Vergrößerung des Risikoorgans führt in diesem Falle direkt zu einer Überdosierung durch inverse Planung. Solche Fälle, wie in den Abbildungen 4.1-4.3 gezeigt, werden einen inversen Planungsalgorithmus immer vor ähnliche Probleme stellen, eine allgemeingültige Optimierungsumgebung benötigt hinsichtlich der Konturierung ein hohes Maß an Exaktheit. Es ist daher weiterhin angezeigt, auch die inversen Pläne weiterhin manuell „nachzujustieren“ und die inverse Planung als sehr guten Ausgangspunkt für eine optimale Dosisverteilung in der interstitiellen Brachytherapie zu sehen, siehe hierzu Abschnitt 4.5. Das Konturierungsproblem soll in Abschnitt 4.4 nochmal aufgegriffen werden.

Bei der Dosisreduktion in den Risikoorganen legt Tabelle 3.5 nahe, dass die inverse Planung hier prinzipiell sehr gute Ergebnisse liefern kann - nicht nur die Mediane weisen, unter Berücksichtigung einer exakten Konturierung (Tabelle 3.5), statistisch signifikant geringere Werte auf als bei der konventionellen Planung, auch die Streuung der Werte selbst. Weniger Dosis bedeutet augenscheinlich weniger Spätfolgen aber zu welchem Grad und welches Maß an Dosisreduktion ist notwendig, um einen toxischen Effekt zu verhindern oder zu reduzieren? Aufgrund der breiten Vielfalt angewandter Behandlungs- und Zeitschemata an unterschiedlichen Zentren ist es sehr schwierig einen quantitativen Zusammenhang zwischen der auf die Risikoorgane angefallenen Dosis und dem späteren Auftreten und Schweregrad von Spätfolgen herzustellen [Boel2007]. Universelle Toleranzdosen und Bewertungsschemata der Risikoorgane existieren nicht. Bestimmt wird die dort applizierte Dosis teilweise über Referenzpunkte innerhalb der kritischen Struktur [Edmu1995], teilweise über den Maximalwert der dort anfallenden Dosis [Strom1995] und teilweise über Dosis-Volumen-Parameter. Die in dieser Arbeit verwendeten Parameter  $D_{2cc}$ ,  $D_1$  und  $D_{0.1cc}$  wurden 2004 von der GEC-ESTRO-EAU zur Quantifizierung der Dosen an Risikoorganen empfohlen [Kova2004].

Die am häufigsten auftretenden toxischen Effekte stellen im Urogenitalsystem Harnverhalt und Harninkontinenz, sowie erektile Dysfunktion dar. Im Bereich der bestrahlten vorderen Rektumwand kann es zu Proktitis, Blutungen, chronischen Entzündungen und Durchfällen, sowie Stuhlinkontinenz kommen. Erfreulicherweise jedoch ist die Rate an



schweren toxischen Spätfolgen (Grad  $\geq 3$ ) nach HDR-Therapie niedrig. Tabelle 4.1 führt einige Studien bezüglich rektaler (GI) und urogenitaler (GU) Komplikationen nach HDR-BT auf. Die Einteilung der Toxizität in die Grade 1 – 4 erfolgte gemäß den Kriterien der Radiation Therapy Oncology Group (**RTOG**). [Pink2005] untersuchten den Zusammen-

Tab. 4.1: In der Literatur beschriebene akute und chronische GI und GU Toxizität nach EBRT+HDR-BT Boost. Keine Angabe „k.A.“ bezieht sich darauf, dass die entsprechende Entität nicht untersucht wurde, - bedeutet, dass dieser Schweregrad mit einbezogen, aber nicht aufgetreten ist.

Gastrointestinale Schäden	Grad 1 – 2		Grad $\geq 3$		Anzahl Patienten
	akut	chronisch	akut	chronisch	
[Mahm2005]	4.6%	4.6%	-	-	44
[Dege2005]	k.A.	k.A.	11%	k.A.	442
[Ghil2006]	34%	10%	2%	1%	421
[Gala2002]	k.A.	16,6%	k.A.	4,1%	144

Urogenitale Schäden	Grad 1 – 2		Grad $\geq 3$		Anzahl Patienten
	akut	chronisch	akut	chronisch	
[Mahm2005]	34.1%	11.4%	2.3%	-	44
[Ishi2008]	12%	16%	6%	12%	100
[Ghil2006]	52%	29%	7%	11%	421
[Gala2002]	k.A.	16,7%	k.A.	2.08%	144

hang zwischen Dosis-Volumen-Parametern und Spätfolgen an Risikoorganen. Zugrundeliegendes Behandlungsschema war eine EBRT bis zu 50.4 Gy und eine zweimalige HDR-Brachytherapie als Boost zu 18 Gy in zwei Fraktionen. Zur Minimierung von Folgeschäden an den Risikoorganen empfahlen sie ein Maximum für den Parameter  $D_1$  der Urethra von  $\leq 15$  Gy und  $D_1$  des Rektums von  $\leq 6$  Gy. Das ist für beide der in dieser Arbeit verglichenen Planungsmodi der Fall. Mittels inverser Planung konnte der Median der auf 1% des intraprostatrischen Urethravolumens anfallende Dosis nach Tabelle 3.5 um 8.24% reduziert werden. [Ishi2008] zeigten, dass zwischen den beiden Patientengruppen mit chronischer urologischer Toxizität Grad 2 und chronischer Toxizität Grad 3, Unterschiede in den Parametern  $D_{70}$ , bzw  $D_{80}$  der Urethra von 4.55% bzw 5.12% statistisch signifikant waren (Mediane  $D_{70,Grad\ 2} = 7.25$  Gy vs  $D_{70,Grad\ 3} = 7.59$  Gy; Mediane  $D_{80,Grad\ 2} = 6.78$  Gy vs  $D_{80,Grad\ 3} = 7.14$  Gy, [Ishi2008]). Quantifizieren lassen sich solche Voraussagen jedoch nur für ein spezielles Behandlungsprotokoll und einen bestimmten Satz von Evaluationsparametern. Künftig wäre eine solche Untersuchung der Korrelation der dosimetrischen Parameter der GEC/ESTRO-EAU mit der Auftretenswahrscheinlichkeit der akuten und chronischen Toxizität und ihrem Schweregrad von Interesse. Die im Rahmen dieser Arbeit

erhobenen Daten der manuellen und der inversen Planung lassen sich bezüglich langfristiger Toxizitätsuntersuchungen erweitern und eignen sich für weiterführende retrospektive, sowie prospektive Studien, ob mittels inverser Planung langfristig das Auftreten und der Schweregrad der unerwünschten Nebenwirkungen an Risikoorganen in Korrelation mit den dosimetrischen Parametern der GEC/ESTRO-EAU um ein statistisch signifikantes Maß gesenkt werden kann.

In Bezug auf das erstellte Template mit den in dieser Arbeit verwendeten Optimierungskriterien sind nach obigen Betrachtungen zu Dosisauslastung- und Reduktion Prioritätenverschiebungen möglich. Nach [Gala2002], die in einer prospektiven, sich über acht Jahre erstreckenden Studie zum Behandlungserfolg nach elektiver HDR-BT am Campus Kiel 144 Patienten nach dem in Kapitel 2 vorgestellten Behandlungskonzept mittels manueller Bestrahlungsplanung untersuchten, war und ist das Ergebnis mehr als zufriedenstellend. Die Gesamtüberlebensrate nach acht Jahren betrug 72.5%, das tumorfreie Überleben 82.6% (Einschlusskriterien gemäß Tabelle 2.1). Die beobachteten gastrointestinalen und genitourinalen Toxizitäten sind in Tabelle 4.1 aufgeführt. Vergleicht man diese Werte mit anderen Studien, respektive Behandlungsschemata für Hochrisikopatienten der Risikogruppe 3 aus Tabelle 1.3, dann zeigt sich für die 5-Jahresrate des biochemisch tumorfreien Überlebens (bNED=biochemical non-evidence-of-disease) ein Wert von 68%, was sich gut an vergleichbare Studien (Behandlungsschemata) anlehnt, z.Bsp. [Mart2000] mit bNed (5 Jahre) = 72%. Durch entsprechende Verschiebung der Prioritäten im Optimierungstemplate kann die Dosis in den Zielvolumina durch Herabstufung der Wichtungen für Urethra und Rektum weiter gesteigert werden, bis die anfallende Dosis der Risikoorgane derer aus den konventionell erstellten Plänen entspricht. [Kolk2004] untersuchten mehrere Optimierungsmethoden bezüglich ihrer dosimetrischen Parameter und Konformität. Sie konnten im Rahmen ihrer Studie den Anteil der Zielvolumenabdeckung von ursprünglich 53 ( $\pm 11$ )% nach inverser Planung auf 74 ( $\pm 8$ )% nach sogenannter DYNAMISCH INVERSEN Planung (tuned-inverse-planning) mittels variabler Dosisconstraints für die Urethra auf das Maß des verwendeten Standards anheben. Es ist nun zu untersuchen, ob die Raten für bNED für Hochrisikogruppen in Abhängigkeit einer gesteigerten Dosisauslastung statistisch signifikant gesenkt werden können oder ob die Vorteile einer geringeren Dosisbelastung der Risikoorgane im langfristigen Verlauf überwiegen.

## 4.2 Quantitative Analyse

Zur quantitativen Analyse wurden für beide Zielvolumina  $CTV_1$  und  $CTV_2$  die Qualitätsindizes COIN und DHI berechnet, siehe Kapitel 2.3.2. Tabelle 4.2 zeigt eine Übersicht dieser Indizes aus Studien, die sich auf die HDR-Therapie des Prostatakarzinoms beziehen. Die Werte aus der konventionellen Planung dieser Arbeit sind unten aufgeführt, die aus der inversen Planung dahinter in Klammern. Die Berechnung erfolgte getrennt für beide Zielvolumina - gerade der COIN bezieht zwar mehrere Risikoorgane mit ein, aber jeweils nur eine Referenzdosis. Die Quantifizierung eines Planungskonzeptes mit zwei Zielvolumina mittels der klassischen Güteindizes und deren Einordnung ist daher nicht ohne zusätzliche Überlegungen möglich. Im Vergleich mit den Werten aus der Literatur ist es

Tab. 4.2: Literaturvergleich der Qualitätsindizes COIN und DHI in der HDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms. Die Werte aus dieser Arbeit sind die jeweiligen Mediane beider Planungsmodi, die Werte der inversen Planung stehen in Klammern.

Referenz	DHI	COIN	# Patienten
[Kini1999]	0.8	-	20
[Sumi2006]	0.33 – 0.62	0.72 – 0.84	10
[Jaco2008]	0.65	0.81	20
[Froe2010]	0.6	0.66	174
[Kolk2004]	-	0.73 – 0.77	6
Diese Arbeit			
$CTV_1$	0.31 (0.32)	0.26 (0.30)	38
$CTV_2$	0.66 (0.64)	0.54 (0.52)	38

sinnvoll, zunächst die Güteindizes bezüglich des  $CTV_1$  zu betrachten, speziell den COIN. Es sei an die Definition des COIN aus Kapitel 2.3.2 erinnert und zunächst nur das Zielvolumen betrachtet - die Komponente  $c_1$  als Maß für die Dosisauslastung des Zielvolumens, wieviel Gewebe außerhalb des CTV mit der Referenzdosis bestrahlt wird, wird mit dem Faktor  $c_2$  beschrieben - beide sind idealerweise gleich 1. Die Mediane beider Faktoren sind in Tabelle 4.3 explizit aufgeführt. Da in dieser Arbeit innerhalb des Zielvolumens  $CTV_1$  ein zweites Zielvolumen (periphere Zone,  $CTV_2$ ) mit einer höheren Referenzdosis definiert wurde, ist ein hoher Wert für  $c_1$  zu erwarten, wie in Tabelle 4.3 zu sehen ist und ein verhältnismäßig schlechterer Wert für  $c_2$ , da durch die höhere (fast doppelt so hohe) Referenzdosis im zweiten Zielvolumen das umliegende Gewebe wesentlich mehr Dosis erhält, als es bei einer konformalen Bestrahlung der Prostata als einziges Zielvolumen

Tab. 4.3: Faktoren  $c_1$ ,  $c_2$  und  $c_3$  zur Berechnung des COIN. Angegeben sind die Mediane für die konventionelle Planung und die Werte der inversen Planung in Klammern.

Faktor	$c_1 = \frac{CTV_{ref}}{CTV}$	$c_2 = \frac{CTV_{ref}}{V_{ref}}$	$c_3 = \prod_{i=1}^{N_{CS}} \left[ 1 - \frac{V_{CS_{ref,i}}}{V_{CS_i}} \right]$
$CTV_1$	0.72 (0.71)	0.59 (0.57)	0.66 (0.79)
$CTV_2$	0.69 (0.71)	0.71 (0.73)	1 (1)

mit 8.5 Gy der Fall gewesen wäre (bezüglich des Überlagerungsproblems siehe Abschnitt 4.3). Im Falle des  $CTV_1$  kommt in der Berechnung des COIN auch der Faktor  $c_3$  zum Tragen, gerade auch im Rahmen der Templateerstellung konnte mittels Graphik 3.1 gezeigt werden, wie groß der Einfluss der Risikoorgane auf die Plangüte ist, wenn Referenz- und Toleranzdosen fast gleich sind [Feuv2006]. Während sich die Faktoren  $c_1$  und  $c_2$  beider Planungsmodi die Waage halten, schneidet die inverse Planung bezüglich  $c_3$  und somit des COIN wie zu erwarten wesentlich besser ab, da sie die Risikoorgane deutlich besser schont. Doch nicht nur die reine Definition eines zweiten Zielvolumens trägt zu den vergleichsweise niedrigen COIN und DHI Werten bezüglich des  $CTV_1$  bei, sondern auch die spezielle, auf die periphere Zone konzentrierte Nadelanordnung gemäß Abbildung 2.2 aus Kapitel 2.1.2. Die in Tabelle 4.2 aufgeführten Referenzen verwendeten als Zielvolumen ausschließlich die Prostata als Ganzes mit einer homogenen Verteilung der Applikatornadeln und somit der Quellenpositionen. Betrachtet man nun das  $CTV_1$  allein, führt das Kieler Anordnungsschema zur randständigen Dosisüberhöhung von  $CTV_1$ . Das fließt vor allem in den zweiten betrachteten Index, den DHI mit ein; aus der Definition des DHI aus Kapitel 2.3.2:  $DHI = 1 - \frac{V_{150}}{V_{100}}$  ist ein Wert weit unter 1 daher nicht verwunderlich. Im Falle von  $CTV_2$  ist das Maß an erreichter Homogenität gemäß DHI mit den angegebenen Studien gut vergleichbar. Diese Nadelanordnung berücksichtigt die Geometrie von  $CTV_2$  wesentlich besser, als von  $CTV_1$  - die Dosisverteilung innerhalb  $CTV_2$  ist somit wesentlich homogener und Dosisüberhöhungseffekte treten in diesem Falle nur begrenzt auf. Allerdings ist hier insgesamt zu sehen, dass sowohl in dieser Arbeit, als auch in den Studien aus Tabelle 4.2 die meisten DHIs weit unter ihrem Optimum von 1 liegen. Dies liegt nach [Balt1998] an der Grundidee des von [Wu1987] definierten Index selbst: Es wird argumentiert, dass Inhomogenitäten der Brachytherapie, speziell der HDR-Brachytherapie, intrinsisch sind. Daher sei die Homogenität einer Dosisverteilung zwar ein erwünschtes aber kein alleiniges Maß für die objektive Qualität eines Plans. Die meisten Indizes, so auch der DHI, wurden ursprünglich für die Bewertung von LDR-Plänen entwickelt. In der LDR-Therapie arbei-

tet man mit wesentlich mehr „Punktquellen“ als in der HDR-Therapie - die Anzahl der implementierten Seeds übersteigt die der eingebrachten Hohlnadeln meist um ein vielfaches. Dadurch kann natürlich ein höheres Maß an Homogenität erreicht werden. Der COIN wurde von [Balt1998] schließlich speziell für die HDR-Therapie mit Iridiumstrahlern entwickelt und ist der einzige Index der Konformität, welcher umliegendes Gewebe und Risikoorgane zusammen betrachtet. Für das  $CTV_2$  dieser Arbeit sind die Werte des COINs bis zu 50 % höher als für  $CTV_1$ . Der Anstieg des Parameters  $c_2$  von 0.59, bzw 0.57 auf 0.71 im Index COIN ist ein quantitativer Ausdruck dafür, dass das von der Referenzdosis umschlossene Volumen und das Planungszielvolumen sich zu einem höheren Grad überlagern. Der Faktor  $c_3$  spielt für das hier definierte  $CTV_2$  keine Rolle, kein signifikanter Anteil eines Risikoorgan erhält diese Dosis,  $c_3$  ist 1. Für die erhobenen Werte im Rahmen dieser Arbeit ergeben sich für kein betrachtetes Gütekriterium große Abweichungen der beiden Planungsmodi untereinander.

### 4.3 Überlagerungsfreie Definition der Zielvolumina

Das Überlagerungsproblem kommt durchaus nicht nur bei der Diskussion des COINs zum Tragen, sondern stellt sich ebenso bei der Verwendung eines Algorithmus' zur Dosisoptimierung und der Festlegung der Optimierungskriterien. Multikriterielle Optimierung vereint meist gegenläufige Ziele, sowie auch hier im Rahmen der Zielvolumenauslastung und Risikoorganschonung, der Effekt aber von gegenläufigen Zielen im gleichen Volumen ( $CTV_2$  in  $CTV_1$ ) ist jedoch nicht vollkommen geklärt. Desweiteren liegt auch die Urethra als Risikoorgan in  $CTV_1$ , in der Literatur wird im Rahmen anatomiebasierter Optimierungsalgorithmen auf eine Trennung der Strukturen (Subtraktion des  $CTV_2$  und der Urethra von  $CTV_1$ ) voneinander weitestgehend verzichtet [Lessa2002], [Chow2004], [Jaco2008] und die Optimierung, wie auch in dieser Arbeit mittels Dosisconstraints für die Zielfunktion gesteuert. Es existieren keine einheitlichen Kriterien bezüglich der Überlagerungssituation, fraglich ist inwieweit eine Separierung der Strukturen das Auffinden einer optimalen Lösung unterstützt, bzw. beschleunigt. Im Rahmen der Intensitätsmodulierten Bestrahlungsplanung (IMRT) in der perkutanen Radiatio, wo sich dieselbe Problematik stellt, wurde daher unter anderem die Einführung von Abständen (Gaps) zwischen den sich überlappenden Strukturen diskutiert [Hilb2001], sowie die Einführung neuer, soge-

nannter Hilfsvolumina [Song2006]. [Suzu2004] verglichen in einer Studie Optimierungsmethoden basierend auf überlappenden, bzw. nicht-überlappenden Strukturen und ihrer Dosisconstraints, konnten aber keinen signifikanten Unterschied in den Ergebnissen beider Verfahren feststellen.

Im Rahmen dieser Arbeit kann das Überlagerungsproblem nicht angegangen werden. Qualitative Untersuchungen zeigten, dass zumindest das hier verwendete Template 3.1 nicht auf die separierte Situation getrennter Zielvolumina angewendet werden kann, dafür müssten neue Randbedingungen gefunden werden. Inwieweit der separierte Ansatz für die inverse Dosisoptimierung der HDR-BT des Prostatakarzinoms praktikabel ist, verbleibt Gegenstand weiterer expliziter Studien.

#### 4.4 Einfluss von Positionierungsungenauigkeiten auf die applizierte Dosis

Es wurde ein Patient zufällig ausgewählt und mit einer Variation aller Applikatornadeln im Gesamten wurde der Effekt der Ungenauigkeit der Positionierung und somit der Lageorte der  $^{192}\text{Ir}$ -Strahler sowohl für die manuelle, als auch die inverse Planung simuliert. Die angenommene Ungenauigkeit der Applikator- und somit der Quellenposition wurde auf 1 mm abgeschätzt [Nath1997], untersucht wurde für beide Planungsmodi die Unsicherheit aller drei Raumrichtungen.

Abbildung 3.12 zeigt, dass das manuelle und das inverse Verfahren im betrachteten Fall in ihrer Robustheit gut vergleichbar sind. Beide Verfahren zeigen die größte Abweichung aller betrachteten dosimetrischen Parameter ( $D_{90,CTV_{1,2}}$ ,  $V_{100,CTV_{1,2}}$ ,  $D_{2cc}$  (Rektum),  $D_1$ (Urethra)) bei Variation der Applikatoren in  $y$ -Richtung (ventral-dorsal). Die Ursachen hierfür sind als komplex anzunehmen, in die Überlegung einbezogen werden müssen insbesondere:

- Symmetrie der Nadelanordnung
- Patientenanatomie
- Belegung der einzelnen Applikatoren
- Homogenität der Liegezeitenverteilung

Die Symmetriebetrachtung der Nadelanordnung als Ganzes ergibt den geringsten Grad für Bewegung in  $y$ -Richtung - die dreidimensionale U-Form ist bezüglich der  $X$ -EBENE( $b$ ) nicht ebenensymmetrisch, wie in Abbildung 4.4 schematisch gezeigt ist. Ebenensymmetrie findet sich für kleine Bewegungen in den Raumrichtungen  $x$  und  $z$  (Abbildung 4.4  $a$ ) +  $c$ )).

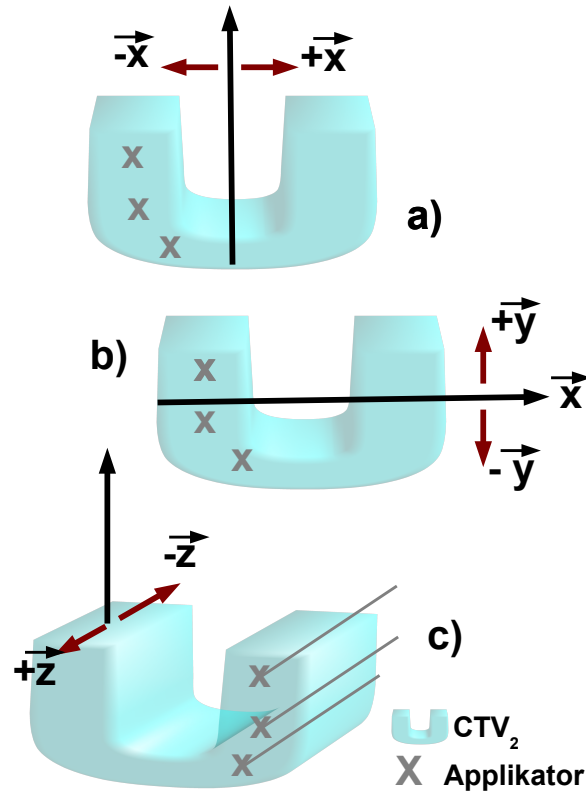


Abb. 4.4: Symmetriebetrachtung der Nadelanordnung und ihr Einfluss auf die mittlere prozentuale Abweichung der Dosis vom Originalwert bei kleinen Verschiebungen. Der geringste Symmetriegrad, sowie umgekehrt die größte mittlere Dosisabweichung findet sich bezüglich der  $X$ -Ebene,  $b$ ).

Beim Bewegen der Nadeln entlang der  $y$ -Achse nach unten (dorsal) erhöht sich desweiteren aufgrund der unpaaren Anatomie die absolute Rektumdosis, sowie umgekehrt bei der Bewegung nach oben (ventral) die absolute Dosis der Urethra. Insbesondere das Rektum ist bezüglich Änderungen der beiden anderen Raumrichtungen nahe zu gar nicht betroffen (Abbildung 3.12, linke Seite). Über die Geometrie der Nadelanordnung und die Anatomie hinaus, sind die Applikatoren untereinander nicht austauschbar. Sie sind unterschiedlich „belegt“ mit unterschiedlichen Liegezeiten, bezüglich der Robustheit ist die Homogenität der Liegezeitenverteilung entscheidend, und zwar zwischen den Hohlnadeln untereinander, sowie innerhalb eines einzelnen Applikator selbst. Im rechten unteren Teil von Abbildung 3.12 ist das vergleichende Liegezeitenhistogramm gezeigt, woraus man

entnimmt, dass im Falle der inversen Planung mehr Applikatoren verwendet wurden und somit die Liegezeit pro einzelnen Applikator größtenteils verringert werden konnte.

In  $x$ - und  $z$ -Richtung weisen die Parameter vergleichbare relative Fehler von unter 2% auf. Es ergeben sich für dieses Beispiel auch keinerlei gravierende Unterschiede der beiden Planungsmodi untereinander, statistische Berechnungen hinsichtlich solcher Unterschiede sind für ein einzelndes Beispiel obsolet. Die Größenordnung der relativen Fehler jedoch fügen sich in den Rahmen vorangegangener, wesentlich umfassenderen Studien. In den Untersuchungen von [Yong2004], die Positionierungsungenauigkeiten aufgrund der Schichtdicke des zur Bildgebung verwendeten Computertomographen von 3 mm zugrunde gelegt hatten, wurde für die Extremfälle der Nadelabweichung der  $z$ -Richtung für alle Nadeln im Gesamten um 3 mm eine mittlere prozentuale Dosisabweichung in den festgelegten Dosispunkten von 5% beobachtet. [Mili2011] zeigten für die Variation der Nadelpositionen der Größenordnung  $\leq 1.5$  mm eine Abnahme der Mediane der Zielvolumenparameter  $D_{90}$ ,  $V_{100}$  und  $V_{200}$  um 2.3%, 1.4%, bzw 0.4%, alle Unterschiede waren statistisch signifikant auf einem 5%-Niveau.

Obwohl größentechnisch gut vergleichbar, liefert die qualitative Betrachtung eines einzelnen Patienten keine Aussage über die generelle Robustheit der betrachteten Pläne. Solche Überlegungen gehen weit über den Rahmen dieser Arbeit hinaus und es bieten sich auch diesbezüglich Themenstellungen für weitere Untersuchungen.

## 4.5 Klinische Aspekte

Die Auswertung des klinischen Vergleichs aus 3.3 spiegelt die Betrachtungen zu Dosisauslastung und Reduktion gut wieder. Nach Abbildung 3.14 wurde die Dosisreduktion der inversen Planung an den Risikoorganen durchweg besser oder gleichwertig bewertet, der manuelle Plan in seiner Gesamtheit jedoch vorgezogen. Für die Bewertung eines Bestrahlungsplans steht zunächst die optimale Dosisauslastung des Tumorgebietes im Vordergrund. In der inversen Planung kann dies primär durch Anpassung der Prioritäten der Dosisconstraints geschehen und sekundär nach Planerstellung durch Feinanpassung der berechneten Liegezeiten durch den Medizinphysiker oder den Strahlentherapeuten. Alle inversen Pläne wurden binnen 60 Sekunden erstellt, auch mit einer Nachjustierung/manueller Optimierung des Plans ist der Faktor der Zeitersparnis enorm.



Konventionelle Planung benötigt je nach Erfahrung des Planers und individuellen anatomischen Gegebenheiten des Patienten 10 bis 15 Minuten. Dieses Zeitersparnis ist bei weitem nicht nur ausschließlich logistischer Relevanz im klinischen Alltag, sondern trägt erheblich zur Qualität der durchgeführten Behandlung bei. Abgesehen von dem Profitieren der Patienten von einer kürzeren Narkosedauer, konnten [Mili2011] auch einen statistisch relevanten negativen Zusammenhang zwischen wachsender Zeitspanne der primärer Bildgebung bis zur letzten Bestrahlung und der Planqualität zeigen, unter anderem ausgedrückt durch den Abfall der Dosis-Volumen-Parameter gemäß GEC/ESTRO-EAU [Kova2004]. Sie untersuchten den Einfluss der Patientenbewegung und die sich durch die eingebrachten Applikatoren ändernden anatomischen Gegebenheiten des Prostatagewebes zu unterschiedlichen Zeitpunkten: Vor dem Einbringen der Nadeln, im Planungsvorgang selbst und unmittelbar danach. Im Verlauf zeigte sich eine Abnahme der Mediane der Zielvolumenparameter, wie in Abschnitt 4.4 aufgeführt und des Güteindex COIN um 0.3%, ebenfalls signifikant auf einem 5% Niveau. Die betrachtete Gesamtzeit zwischen primärer Bildgebung und Bestrahlungsbeginn lag bei  $51.2 \pm 7.1$  Minuten und entspricht damit den Gegebenheiten mittels manueller Planung am UKSH Campus Kiel. Die manuellen Modifikationen der Liegezeiten sind zeitlich nicht aufwendig und dauern nicht viel länger als die Berechnung des inversen Plans selbst (3.15, rechts). Die Anzahl der Modifikationen ist gering und verbessert das Resultat bezüglich der Dosisauslastung ( $V_{100}$ ) von  $CTV_2$  um circa 7%, wenngleich zu Lasten der Urethra (Abbildung 3.15, links).

Ähnliche Ergebnisse erzielten auch [Kolk2004] mit graphischer Modulation der inversen Planung: Anheben der Zielvolumenauslastung von  $74 (\pm 8)\%$  auf  $90 (\pm 3)\%$  unter konstant gehaltener urethraler Dosis. Die Abbildung 4.5 zeigt inwiefern die finale manuelle Nachjustierung die Qualität der berechneten Pläne verbessern kann. Dargestellt sind die Werte für die Dosisabdeckung des Zielvolumens für sechs betrachtete Patienten als Funktion des verwendeten Optimierungsschemas. [Kolk2004] verglichen Graphische Optimierung (GO), standardisierte inverse Optimierung<sup>1</sup> (SIO), dynamisch inverse Optimierung (TIO) und dynamische Optimierung mit nachfolgender graphischer Optimierung (GOTIO) miteinander. Auch sie konnten zeigen, dass die Funktionalität mathematisch gestützter Optimierung der manuellen Planung mindestens gleichwertig ist, bezüglich der Konformität und der Risikoorganschonung sogar besser. Die in Abschnitt 4.5 diskutierten Vorteile der Zeiterspar-

---

<sup>1</sup>mittels anatomiebasierten inversen Planungsalgorithmus PLATO BPS 14.2

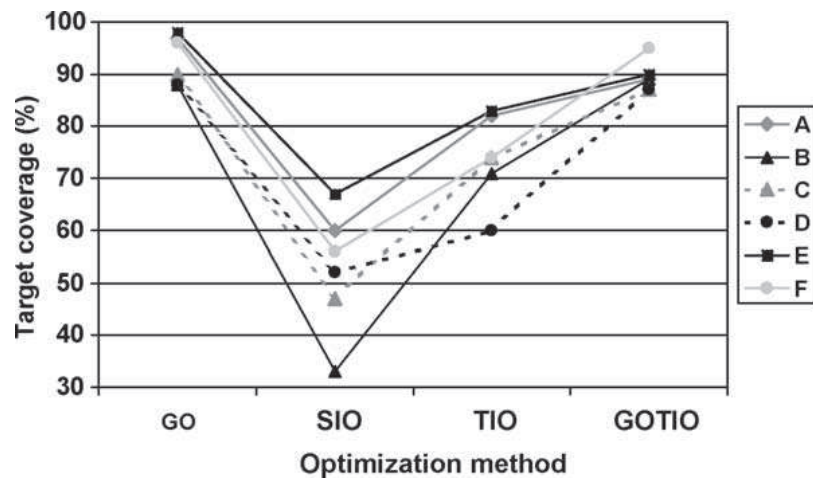


Abb. 4.5: Dosisauslastung Zielvolumen für sechs Patienten (A-F) als Funktion des Optimierungsverfahren aus [Kolk2004]: Graphische Optimierung (GO), standardisierte inverse Optimierung (SIO), dynamisch inverse Optimierung (TIO) und modifizierte dynamisch-inverse Optimierung (GOTIO).

nis verliert durch die wenigen manuellen Modifikationen nicht an Gewicht, vor allem die Reproduzierbarkeit und die Benutzerunabhängigkeit der Plangüte mittels der in Tabelle 3.1 aus Kapitel 2.2 aufgeführten Rand- und Startbedingungen der mathematischen Optimierung, speziell mit im Rahmen dieser Arbeit verwendeten BrachyVision® -Algorithmus ist ausschlaggebendes Element dafür, dass künftig die inverse Planung als Standardverfahren zur Bestrahlungsplanung der HDR-Brachytherapie der Prostata in Kiel eingeführt werden soll.

## 5. Zusammenfassung

Gegenstand dieser Arbeit war die Untersuchung eines mathematischen Optimierungskonzeptes der Bestrahlungsplanung für die Eignung als neue klinische Routine in der HDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms am UKSH Campus Kiel. Zugrundeliegende Computersoftware war das Modul VOLUME OPTIMIZATION des Planungsprogramms BrachyVision® (V.8.8) der Firma Varian, mit Hilfe dessen, nach vorangegangenem sorgfältigem Studium des Optimierungsalgorithmus' und der benötigten Optimierungskriterien, Bestrahlungspläne von bereits behandelten Patienten neu berechnet wurden. Dabei stellte die Festlegung der Optimierungskriterien einen ersten Schwerpunkt dar, da die implementierten Algorithmen allgemein konzipiert sind und nicht die unterschiedlichen Planungsroutinen an den verschiedenen Kliniken berücksichtigen. Es wurde eine Optimierungsumgebung geschaffen, die für weitgehend alle Patientenanatomien klinisch verwertbare Ergebnisse liefert. Die berechneten Pläne wurden im Anschluss retrospektiv mit den vorhandenen, manuell optimierten Behandlungsplänen verglichen. Gezeigt werden konnte die Gleichwertigkeit beider Planungsmodi bezüglich dosimetrischer Parameter und bezüglich quantitativer Gütekriterien. Die mathematisch optimierten Pläne erreichten eine vergleichbar gute Auslastung der beiden Zielvolumina Prostata und periphere Zone und zeigten zusätzlich eine signifikant bessere Schonung der Risikoorgane Urethra und Rektum. Es wäre somit durchaus möglich die Dosis mittels mathematischer Optimierung in den Zielvolumina noch weiter zu eskalieren ohne die Risikoorgane, im Vergleich zur konventionellen Planung, höher zu belasten. Die mathematische Optimierung zeigte sich weiterhin gleichwertig in Robustheit gegenüber Ungenauigkeiten der Dosisapplikation. Ein Anwendungsversuch in der Praxis zeigte nach ausgiebiger Prüfung der neuen Methode gegen den bisherigen Standard deutliche Überlegenheit in zeitlichem Aufwand und Reproduzierbarkeit. Nach nur wenigen manuellen Modifikationen konnte der berechnete Plan mit den gewählten Optimierungskriterien als Therapieplan am Patienten eingesetzt werden. Künftig soll die mathematische Optimierung als neuer Standard der Bestrahlungsplanung der HDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms in Kiel eingesetzt werden.



## Literaturverzeichnis

- [Alte2006] Alterovitz R. (2006): Planning and Optimization Algorithms for Image-Guided Medical Procedures, Dissertation, Faculty of Engineering - Industrial Rengineering and Operations Research, University of California, Berkeley
- [Alter2006] Alterovitz R., Lessard E., Pouliot J., Hsu I.-C. J., O'Brien J. F., Goldberg K. (2006): Optimization of HDR brachytherapy dose distributions using linear programming with penalty costs. *Medical Physics* 33(11), 4012-4019.
- [Balt1998] Baltas D., Kolotas C., Geramani K., Mould R., Ioannidis G., Kekchidi M., Zamboglou N. (1998): A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 40(2), 515-524
- [Balt2003] Baltas D., Lahans M., Zamboglou N. (2003): A hybrid evolutionary algorithm for multiobjective anatomy based dose optimization in HDR-brachytherapy, *Physics in Medicine and Biology* 48, 399-415
- [Balt2009] Baltas D., Katsilieri Z., Kefala V., Papaioannou S., Karabis A., Mavroidis P., Zamboglou N. (2009): Influence of modulation restriction in inverse optimization with HIPO of prostate implants on plan quality: Analysis using dosimetric and radiobiological indices. *Proceedings of the 11th International Congress of the IUPESM (World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering)* 25 (1), 283-286, doi: 10.1007/978-3-642-03474-9 81
- [Boas2005] Boas, M.L. (2005): *Mathematical Methods in Physical Sciences*, third edition, John Wiley and Sons Inc, New Jersey
- [Boec2004] Böcker, Denk und Heitz (2004): *Pathologie*, Urban & Fischer (Elsevier) Verlag München
- [Boel2007] Bölling T., Moustakis C., Elsayed H., Müller S., Weining C., Reinartz G., Ernst I., Willich N., Könemann S. (2007): Rectum dose reduction and individual

treatment plan optimization for high-dose-rate prostate brachytherapy, *Brachytherapy* 6, 280-295

[Boyd2004] Boyd S., Vandenberghe L. (2004): *Convex Optimization*, Cambridge University Press 2004, UK

[Chas1997] Chassagne D, Dutreix A., Ash D., et al ICRU Report No 58 (1997): *Dose and Volume Specification for Reporting Interstitial Therapy*, Washington, DC; International Commission on Radiation Units and Measurements

[Citr2005] Citrin D., Ning H., Guion P., Li G., Susil R. C., Miller R. W., Lessard E., Pouliot J. (2005): Inverse treatment planning based on MRI for HDR prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 61(4), 1267-1275

[Chow2004] Chow J., Hsu J., Lessard E., Weinberg V., Pouliot J. (2004): Comparison of inverse planning simulated annealing and geometrical optimization for prostate high-dose-rate brachytherapy, *Brachytherapy* 3, 147-152

[Chel2003] Chelouah R., Siarry P. (2003): Genetic and Nelder-Mead algorithms hybridized for a more accurate global optimization of continuous multimodal functions, *European Journal of Operational Research* 148,2: 335-348

[DeBo2011] DeBoeck L., Belien J., Egyed W. (2011) Dose optimization in HDR-brachytherapy: A literature review of quantitative models, *HUB Research Papers* 2011/32, Economics&Management

[Dege2005] Deger S., Boehmer D., Roigas J. (2005): High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer, *European Urology* 2005 47, 441-448

[DeWe2011] DeWerd L., Ibbot G., Mitch M., Rivard M., Stump K., Thomadsen B., Venselaar J. (2011): A dosimetric uncertainty analysis for photon-emitting brachytherapy sources: Report of AAPM Task Group No. 138 and GEC-ESTRO, *Medical Physics* 38(2)

- 
- [Dewi2005] Dewitt KD, Hsu IC, Speight J. (2005): 3D inverse treatment planning for the tandem and ovoid applicator in cervical cancer, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 63, 1270-1274
- [Drzy1991] Drzymala RE, Mohan R., Brewster L., Chu J., Goitein M., Harms W., Urie M. (1991): Dose-Volume-Histograms, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 21, 71-78
- [Edmu1995] Edmundsen GK., Yan D., Martinez A. (1995): Intraoperative optimization of needle placement and dwell times for conformal prostate brachytherapy, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 27, 1257-1263
- [Feuv2006] Feuvret L., Noel G., Mazon J-J., Bey P. (2006): Conformity Index: A Review, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 64, 333-342
- [Fisc2000] Fischer G.(2000): *Lineare Algebra*, Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft, Wiesbaden
- [Froe2010] Fröhlich G., Agoston P., Lövey J., Somogy A., Fodor J., Polgar C., Major, T. (2010): Dosimetric evaluation of high-dose-rate interstitial brachytherapy boost treatments for localized prostate cancer *Strahlentherapie Onkologie* 186(7), 388-95
- [Gala2002] Galalae R., Kovacs G., Schultze J., Loch T., Rzehak P., Wilhelm R., Bertermann H., Buschbeck B., Kohr P., Kimmig B. (2002): Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 52, 81-90
- [Ghil2006] Ghilezan M., Kestin L., Gustafson G. (2006): A comprehensive toxicity analysis of 1232 prostate cancer patients treated with pelvic external beam radiotherapy (EBRT) with high-dose-rate (HDR) brachytherapy boost, adaptive EBRT (ART), or brachytherapy alone (BT), *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 66(Suppl.3), 60
- [Hilb2001] Hilbig M., Hanne R., Kne schurek P., Wilkens J., Zimmermann F., Schweikard A. (2001): Inverse radiotherapy treatment planning for intensity-modulated be-

- ams using the linear programming method, CARS 2001, Elsevier Science B. V., 447-482
- [Ishi2008] Ishiyama H., Kitano M., Satoh T., Kotani S., Uemae M., Hayakawa K. (2009): Genitourinary toxicity after high dose rate (HDR)brachytherapy combined with hypofractionated external beam radiotherapy for localized prostate cancer: An analysis to determine the correlation between dose-volume histogram parameters in HDR-brachytherapy and severity of toxicity, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 75, 23-28
- [Jaco2008] Jacob D., Raben A., Sarkar A. et al (2008): Anatomy based inverse planning simulated annealing optimization in high-dose-rate brachytherapy: significant dosimetric advantage over the optimization techniques, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 72, 820-827
- [Kara2005] Karabis A., Giannouli S., Baltas D. (2005): HIPO: A hybrid inverse treatment planning optimization algorithm in HDR brachytherapy, *Radiotherapy Oncology* 76(Suppl.2), S29
- [Kauf2006] Kauffmann G.W., Moser E., Sauer R. (2006): *Radiologie*, Urban & Fischer (Elsevier) Verlag München
- [Kell1974] Kellerer A., Rossi, H. (1974): The theory of dual radiation action, *Current topics in radiation research* 8, 85-158
- [Kini1999] Kini VR., Edmundson GK, Vincini FA et al (1999): Use of three dimensional radiation therapy planning tools and intraoperative ultrasound to evaluate high-dose-rate brachytherapy implants, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 43, 571-578
- [Kiri2011] Kirisits C., Rivard M., Ballester F., Baltas D., de Brabandere M., Hellebust T., van der Laarse R., Major T., Niatsetski Y., Papagianni P., Perez-Calatayud P., Rijnders A., Tanderup K., Siebert F.A.(2011): Dosimetric Uncertainties in the Practice of Clinical Brachytherapy, *Brachytherapy* 10(Suppl.1), S32-S33



- 
- [Kolk2004] Kolkman-Deurloo I.-K., Deleye X., Jansen P.P., Koper P. (2004): Anatomy based inverse planning in HDR prostate brachytherapy, *Radiotherapy and Oncology* 73, 73-77
- [Kova2004] Kovács G., Pötter R., Loch T. et al (2004): GEC-ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer, *Radiation and Oncology* 74, 137-148
- [Laga1998] Lagarias JC, Reeds J.A., Wright M.H., Wright P.E. (1998): Convergence Properties of the Nelder-Mead Simplex in Low Dimensions, *SIAM Journal of Optimization* 9, 112-147
- [Laha1999] Lahanas M., Baltas D., Zamboglou N. (1999): Anatomy-based three dimensional dose optimization in brachytherapy using multiobjective genetic algorithms. *Medical Physics* 26(9), 1904-1918.
- [Laha2003] Lahanas M., Baltas D., Giannouli S. (2003): Global convergence analysis of fast multiobjective gradient-based dose optimization algorithms for high-dose-rate brachytherapy, *Physics in Medicine and Biology* 48, 599-617.
- [Laha2001] Lahanas M., Milickovic N., Papagiannopoulou M., Karouzakis K., Baltas D., Zamboglou N. (2001): Application of a hybrid version of NSGA-II for multiobjective dose optimization in brachytherapy. *Proceedings of Evolutionary Methods for Design, Optimization and Control with Applications to Industrial Problems*
- [Lessa2001] Lessard E., Pouliot J (2001): Inverse planning anatomy-based dose optimization for HDR-brachytherapy of the prostate using fast simulated annealing algorithm and dedicated objective function, *Medical Physics* 28(5), 773
- [Lessa2002] Lessard E., Hsu IC., Pouliot J. (2002): Inverse planning for interstitial gynecologic template brachytherapy: truly anatomy-based planning, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 54, 1243-1251
- [Lind2004] Lindsay P. (2004): Modeling uncertainties in the delivery and evaluation of prostate brachytherapy implants; *Medical Physics* 31 (1)
- [Mart2000] Martinez AA., Pataki I., Stromberg JS et al (2000): Interim report of image guided conformal high dose rate brachytherapy for patients with unfavourable

- prostate cancer: the William Beaumont phase II dose escalation trial, *Physics in Medicine and Biology* 47, 343-352
- [Mahm2005] Mahmoudieh A., Tremblay C., Beaulieu L., Lachance B., Harel F., Lessard E., Pouliot J., Vigneault E. (2005): Anatomy-based inverse planning dose optimization in HDR prostate implant: A toxicity study, *Radiotherapy and Oncology* 75, 318-324
- [McKin1998] McKinnon K. (1998): Convergence of the Nelder-Mead Simplex Method to a Nonstationary Point, *SIAM Journal of Optimization* 9, 148-158
- [Melch2003] Melchert, C. (2003): Die Dosisverteilung einer radioaktiven Punktquelle in einem endlichen Phantom, Dissertation, Fachbereich Physik, Universität Hamburg
- [Mili2011] Milickovic N., Mavroidis P., Tselis N., Nikolova I., Katsilieri Z., Kefala V., Zamboglou N., Baltas D. (2011): 4D analysis of influence of patient movement and anatomy alteration on the quality of 3D U/S-based prostate HDR brachytherapy treatment delivery, *Medical Physics* 3(9)
- [Nath1995] Nath R., Anderson L.L., Luxton G., Weaver K.A., Williamson J.F., Meigooni A.S. (1995): Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43; *Medical Physics* 22, 209-234
- [Nath1997] Nath R., Anderson L.L., Meli J., Olch A., Stitt J., Williamson J. (1997): Code of practice for brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 56, *Medical Physics* 31(9)
- [Neld1965] Nelder, J.A., Mead R. (1965): A simplex Method for Function Minimization, *Computer Journal* 7, 308-313
- [Pink2005] Pinkawa M., Fishedick K., Treusacher P, Asadpour B., Gagel B., Piroth M., Borchers H., Jakse G., Eble M. (2006): Dose-volume impact in high-dose-rate Iridium-192 brachytherapy as a boost to external beam radiotherapy for localized prostate cancer - a phase II study, *Radiotherapy and Oncology* 78, 41-46

- 
- [Pric2002] Price J.C., Coope I.D., Byatt D. (2002): A convergent variant of the Nelder Mead algorithm, *Journal of Optimization Theory and Applications* 113(1), 5-19
- [Pulk2008] Pulkkinen S. (2008): A Review of Methods for Unconstrained Optimization: Theory, Implementation and Testing; Master Thesis, Department of Mathematics and Statistics, University of Helsinki
- [Renn1990] Renner W. D., O'Conner T. P., Bermudez N. M. (1990): An algorithm for generation of implant plans for high-dose-rate irradiators, *Medical Physics* 17, 35-40.
- [Riva2004] Rivard M., Coursey B., DeWerd L., Hanson W., Huq M., Ibbot G., Mitch M., Nath R., Williamson J. (2004): Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations, *Medical Physics* 31(3)
- [RKI2012] Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (2012): Krebs in Deutschland 2007/2008, Häufigkeiten und Trends, Deutsche Nationalbibliografie Westkreuzverlag, Berlin
- [Schl2005] Schlegel W., Bortfeld T, Grosu A.-L. (2005): *New Technologies of Radiation Oncology*, Springer Verlag Heidelberg
- [Shwe2010] Shwetha B., Ravikumar M., Katke A., Supe S. S., Giri G. V., Ramanand N., Pasha T. (2010): Dosimetric comparison of various optimization techniques for high dose rate brachytherapy of interstitial cervix implants. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 11(3), 225-230.
- [Sieb2009] Siebert F.-A., Hirt M., Niehoff P., Kovács G. (2009): Imaging of implant needles for real-time HDR-brachytherapy prostate treatment using biplane ultrasound transducers, *Medical Physics* 36, 3406-2412
- [Song2006] Song Y. (2006): Inter Modality Variation in Gross Tumor Delineation in FDG-PET Guided Treatment Planning for Lung Cancer, Proceedings of the 28 IEEE, EMBS Annual International Conference New York City, USA, Aug 30 - Sept 3, 2006

- [Strn2010] Strnad V., Pötter R., Kovacs G. (2010): Praktisches Handbuch der Brachytherapie, 2.Auflage UNI-MED Verlag, Bremen
- [Strom1995] Stromberg J., Martinez A, Gonzales J. (1995): Ultrasound-guided high dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 33, 161-71
- [Sumi2006] Sumida I., Shiomi H., Yoshioka V. et al (2006): Optimization of dose distribution for HDR brachytherapy of the prostata using attraction-repulsion model, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 64, 643-9
- [Suzu2004] Suzuki M., Nakamatsu K., Kanamori S., Okajima K., Okumura M., Nishimura Y. (2004): Comparism of outcomes between overlapping structure-based and non-overlapping structure-based optimization for simultaneous integrated boost IMRT malignant gliomas, International Journal of Clinical Oncology 9(6), 491-497
- [Toer1989] Törn A., Zhilinskas A. (1989): Global Optimization, Springer Verlag Berlin 1989
- [Trnk2010] Trnkovß P., Baltas D., Karabis A., Stock M., Dimopoulos J., Georg D., Pötter R., Kirisitis C. (2010): A detailed dosimetric comparison between manual and inverse plans in HDR intracavitary/interstitial cervical cancer brachytherpay, Journal of Contemopary Brachytherapy 2(4), 163-170
- [Urol2011] Deutsche Gesellschaft für Urologie (2011): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms V.1.03 - März 2011, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Düsseldorf
- [Walt1991] Walters F.H., Parker L.R., Morgan S.L., Deming S.N. (1991): Sequential Simplex Optimization, CRC Press, Inc Boca Raton, Fl., USA
- [Wang2003] Wang J.Z., Guerrero M., Allen Li X. (2003): How low is the  $\alpha/\beta$  ratio for prostate cancer? International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 55, 194-203

- 
- [Weis2005] Weiß C. (2005): Basiswissen Medizinische Statistik, Springer Medizin Verlag Heidelberg
- [Wu1987] Wu, A., Ulin K., Sternick E.S. (1987): A dose homogeneity index for evaluating  $^{192}\text{Ir}$  interstitial breast implants, *Medical Physics* 15(1), 104-7
- [Yong2004] Yongbok K., Hsu I., Lessard E., Pouliot J. (2004): Dose uncertainty due to computed tomography (CT) slice thickness in CT-based high dose rate brachytherapy of the prostate cancer, *Medical Physics* 31(9)



## A. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich ein Dankeschön aussprechen an alle diejenigen, die mich während der Arbeit an meiner Dissertation auf multiple Arten und Weisen unterstützt und zum erfolgreichen Gelingen beigetragen haben, insbesondere:

- Meinem Betreuer PD DR. RER. NAT. F.-A. SIEBERT danke ich sehr herzlich für die interessante Fragestellung und die immerwährend freundliche und geduldige Betreuung durch den gesamten Erstellungsprozess dieser Arbeit hindurch. Die Zeit an der Strahlenklinik Kiel hat mir viel von der Freude und Begeisterung für Physik und Mathematik aus meinem ersten Studium zurückgegeben, wodurch die Verknüpfung der beiden Fächer nochmals lebendiger geworden ist.
- Dank geht auch an die jeweils fünf Ärzte und Medizinphysiker, die sich dem klinischen Fragebogen aus dieser Arbeit angenommen, und sich durch eine Menge Papier gearbeitet haben: NADINE ARPE, GUNNAR BOCKELMANN, KATHARINA GIBAS, PETER NIEHOFF, MILIZA REUTEMANN, sowie FRANK-ANDRÉ SIEBERT, MARKUS HIRT, NIELS GÖTTING, DIRK NEUMANN und SUSANN BOHN.
- Den Ärzten der Klinik für Strahlentherapie in Kiel, die mich während meinen Famulatur- und PJ-Zeit in der Brachytherapie immer wieder nett empfangen haben und nie müde wurden meine Fragen zu beantworten.
- Den Mitarbeiter der Medizinphysik der Klinik für Strahlentherapie in Kiel, insbesondere SUSANN BOHN, DIRK NEUMANN und VOLKER KNEISEL, die dem Arbeitssalltag in den Räumlichkeiten der Planung ganz besonderen Humor verliehen haben. Ich war immer sehr gerne da!
- All denjenigen, die mir meine gewünschten Paper gemailt haben - aufgrund der breiten Streuung war Literatur zu jeder Tages- und Nachtzeit verfügbar. Danke nach Hamburg, Bremen, Kiel, Tübingen und Ann Arbour, Michigan.
- Meinen Freunden im hohen Norden, sowie im tiefen Süden des Landes. Die Zweitteilung war nicht immer einfach und es wurden meinerseits beachtlich viele Bahn-

und Flugmeilen gesammelt - mit ausreichend Zeit dabei immer wieder ein nützliches Paper zu lesen...

Zuletzt danke ich meinen Eltern Gabriele und Hans-Udo Wolf, die sich zu keinem Zeitpunkt wohl hätten träumen mögen, ihre Tochter würde nach dem Abitur die nächsten 11 Jahre an der Universität verbringen. Für meine Wünsche und Vorstellungen erfahre ich von ihrer Seite immer Unterstützung und auch so manch benötigten Motivationsschub. Ohne sie wäre das Medizinstudium nicht machbar gewesen, und ich bin sehr dankbar die Möglichkeit bekommen zu haben mich mit meinem künftigen Beruf hundertprozentig am richtigen Platz zu wissen. Auch ich kann felsenfest versprechen: Ich werde nun einer geregelten Arbeit nachgehen und werde kein drittes Studium oder weitere Dissertation beginnen!



## B. Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN

Sabine Charlotte Wolf  
★ 21.09.1981 in Saarbrücken  
Familienstand: ledig

### BERUFLICHE TÄTIGKEIT

**2013**            **Assistenzärztin für Hämatologie und internistische Onkologie**  
III. Medizinische Klinik  
Universitätsmedizin Mainz

### STUDIUM- UND SCHULBILDUNG

**2006-2012**    **Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-**  
**Universität zu Kiel**

2012            2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
2011-2012    Praktisches Jahr  
                  Universitätsklinikum Schleswig-Holstein: Radiologie (Wahlfach)  
                  Klinikum Itzehoe: Innere Medizin  
                  Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne, GB: Chirurgie  
2008            1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

**2000-2006**    **Studium der Physik an der Ruprecht-Karls-Universität Hei-**  
**delberg**

2006            Diplomprüfung im Fach Physik  
2005-2006    Diplomarbeit am Kirchhoff-Institut für Physik, Lehrstuhl Prof. C.Enss  
2003            Vordiplomprüfung im Fach Physik

**2000**            **Abitur am Illtalgymnasium Illingen Saar**  
1997-1998    Central Valley High-School, Spokane Washington, USA

## PUBLIKATIONEN

S.Wolf, G.Bockelmann, F.A.Siebert (2012): Inverse planning of conformal HDR-prostate brachytherapy boost technique using two CTVs, *Radiotherapy and Oncology* **103(Suppl. 2)**, S134

F.A.Siebert, S.Wolf, G.Kovacs (2012): Dosimetry for HDR head and neck brachytherapy patients using a grid-based boltzmann solver, *Radiotherapy and Oncology* Volume **103(Suppl. 2)**, S58