

Fakultät für Medizin  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktorin: Prof. Dr. Stephanie E. Combs)

**Untersuchung und Vergleich von zeitsparenden auf 4D-CT  
basierenden Methoden zur Zielvolumenbestimmung von  
Lungentumoren zur Bestrahlungsplanung mittels Konturierung**

Moritz Wiegandt

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktors der Medizin**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel  
Prüfende der Dissertation: 1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs  
2. apl. Prof. Dr. Jochen Gaa

Die Dissertation wurde am 26.04.2019 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 05.11.2019  
angenommen.

Doktormutter: Prof. Dr. Stephanie E. Combs

Dekan: Prof. Dr. Peter Henningsen

Betreuer: Dr. Markus Oechsner

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Theoretischer Hintergrund.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Lungentumoren .....</b>	<b>3</b>
2.1.1 Staging .....	4
<b>2.2 Bestrahlung von Lungentumoren.....</b>	<b>6</b>
2.2.1 Körperstereotaxie .....	6
2.2.2 Intrafraktionelle Bewegungen .....	8
2.2.3 Interfraktionelle Bewegungen .....	9
2.2.4 Computertomographie.....	10
2.2.5 Langsames 3D-CT .....	11
2.2.6 4D-CT .....	12
2.2.7 Cone-Beam-CT .....	13
<b>2.3 Zielvolumina.....</b>	<b>15</b>
<b>2.4 Fensterung.....</b>	<b>18</b>
<b>3 Fragestellung .....</b>	<b>19</b>
<b>4 Material und Methoden.....</b>	<b>21</b>
<b>4.1 Patientenkollektiv .....</b>	<b>21</b>
<b>4.2 Lagebeschreibung.....</b>	<b>21</b>
<b>4.3 Volumenbestimmung mittels Konturierung.....</b>	<b>21</b>
4.3.1 4D-CT .....	21
4.3.2 MIP .....	23
4.3.3 AIP .....	24
4.3.4 Projektionen aus zwei Phasen .....	25
4.3.5 Cone-Beam-CT .....	26
4.3.6 Planungs-CT.....	26
<b>4.4 Covervolumina.....</b>	<b>27</b>
<b>4.5 Conformity Index .....</b>	<b>27</b>
<b>4.6 Abstände .....</b>	<b>30</b>
<b>4.7 Datenauswertung und Statistik.....</b>	<b>31</b>

<b>5</b>	<b>Ergebnisse und Analyse</b>	<b>32</b>
5.1	Patientenkollektiv	32
5.2	Tumervolumina	33
5.3	Covervolumina	35
5.4	Conformity Index	37
5.4.1	Allgemeiner Vergleich der unterschiedlichen Methoden	37
5.4.2	Vergleich der Aufteilung auf die Lungenflügel	38
5.4.3	Vergleich der Aufteilung auf die Lungenlappen	38
5.4.4	Vergleich unter Berücksichtigung der TumorgroÙe	38
5.4.5	Vergleich unter Berücksichtigung der Anatomie	40
5.5	Abstandsmessungen	42
5.5.1	Abstände $ITV_{4D-CT} - ITV_{MIP}$	42
5.5.2	Abstände $ITV_{4D-CT} - ITV_{AIP}$	45
5.5.3	Vergleich der beiden Abstandsmessungen	48
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>49</b>
6.1	4D-CT	49
6.2	MIP	50
6.3	AIP	53
6.4	MIP aus zwei Phasen	54
6.5	Planungs-CT	55
6.6	Cone-Beam-CT	56
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>58</b>
7.1	Deutsch	58
7.2	Englisch	61
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>63</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>10</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>74</b>
<b>11</b>	<b>Anhang</b>	<b>76</b>
11.1	Patientendaten - Datentabelle mit allen gemessenen Volumina und Lagebeschreibung	76
11.2	Patientendaten - Datentabelle mit allen Covervolumina	77
<b>12</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>79</b>
<b>13</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>81</b>

## Abkürzungsverzeichnis

4D-CT	<i>Vierdimensionale Computertomographie</i>
AIP	<i>Average Intensity Projection</i>
CBCT	<i>Cone-Beam Computertomographie</i>
CI	<i>Conformity Index</i>
cm <sup>3</sup>	<i>Kubikzentimeter</i>
CN	<i>Conformity Number</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTV	<i>Clinical Target Volume</i>
CV	<i>Covervolumen</i>
DALYs	<i>Disease-Adjusted Life Years</i>
EBUS	<i>Endobronchialer Ultraschall</i>
EUS	<i>Endoskopischer Ultraschall</i>
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i>
HU	<i>Hounsfield-Unit</i>
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i>
IGRT	<i>Image-Guided Radiotherapy</i>
IM	<i>Internal Margin</i>
ITV	<i>Internal Target Volume</i>
li	<i>Links</i>
MIP	<i>Maximum Intensity Projection</i>
ML	<i>Mittellappen</i>
mm	<i>Millimeter, Millimeter</i>
N	<i>Anzahl</i>
NSCLC	<i>Non-small Cell Lung Cancer</i>
OL	<i>Oberlappen</i>
PCT	<i>Planungs-Computertomographie</i>
PET	<i>Positronen-Emissions-Tomographie</i>
PTV	<i>Planning Target Volume</i>

re ..... *Rechts*  
SBRT..... *Stereotactic Body Radiotherapy*  
SCLC..... *Small Cell Lung Cancer*  
SD ..... *Standardabweichung*  
SM..... *Setup Margin*  
TV..... *Target Volume*  
UL..... *Unterlappen*  
V ..... *Volumen*  
V\_RI ..... *Reference Isodose Volume*  
WL..... *Window Level*  
WW ..... *Window Width*

# 1 Einleitung

Bei der Behandlung von Lungentumoren spielt neben chirurgischer Intervention und Chemotherapie die Strahlentherapie eine wesentliche Rolle. Gebraucht wird sie sowohl ergänzend bei kurativen Behandlungen, als auch bei palliativen Situationen. Hierbei kommt es durch den Einsatz von ionisierender Strahlung zur Zerstörung von Zellen und Hemmung der Zellteilung mit dem Ziel die TumorgroÙe zu minimieren. Die Bestrahlung erfolgt meist fraktioniert, wobei die Gesamtdosis auf jeweilige Einzeldosen aufgeteilt wird. Durch den Einsatz der ionisierenden Strahlung kann es in den umliegenden Geweben und Organen zu chronischen Strahlenschäden, wie beispielsweise fibrotischen Veränderungen, Blutbildungsstörungen und Funktionsminderung von Organen kommen. Eine Herausforderung stellt die Wahl der richtigen Strahlungsdosis dar. So muss diese hoch genug sein, um den Tumor zu eliminieren ohne dabei zu starke Nebenwirkungen zu verursachen. Um das Tumorgewebe adäquat bestrahlen zu können, ist es notwendig, das exakte Volumen des Tumors und dessen Lokalisation mittels bildgebender Verfahren zu bestimmen.

Standardmäßig kommt hierbei die Computertomographie (CT) zum Einsatz, im Speziellen die vierdimensionale Computertomographie (4D-CT). Dazu werden mehrere CT-Aufnahmen über eine gewisse Zeitspanne generiert, sodass neben dem dreidimensionalen Bild zusätzlich Informationen zum zeitlichen Verlauf der Tumorbewegung gewonnen werden. Das langsame CT stellt im Gegensatz zum 4D-CT eine Gesamtabbildung über eine längere Aufnahmezeit dar. Daher lassen sich über die Tumorbewegung und deren Ausmaß keine adäquaten Aussagen treffen. Nach aktuellem Stand kann das Tumolvolumen mithilfe des 4D-CT am genauesten bestimmt werden. Bei dieser Methode wird in mehreren einzelnen CTs, in jeweils jeder Schicht, der Tumor eingezeichnet und ein gesamtes Volumen generiert. Diese Art des Einzeichnens des Tumolvolumens bezeichnet man als Konturierung. Der damit verbundene Prozess ist ein essentieller Teil der Bestrahlungsplanung und hat großen Einfluss auf den Erfolg und die Qualität der Bestrahlung. Die Tumolvolumenbestimmung mittels 4D-CT stellt jedoch eine sehr zeitaufwändige Methode dar.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, weitere Methoden zur Volumenbestimmung in der Bestrahlungsplanung von Lungentumoren zu untersuchen und auf ihre Tauglichkeit als zeitsparende Alternative im klinischen Alltag zu testen. Deshalb wird zunächst ein Überblick zum theoretischen Hintergrund dargeboten und die entscheidenden Fragestellungen dieser Arbeit werden aufgeführt. Der zweite Teil beschreibt, wie die Alternativen zur Tumolvolumenbestimmung methodisch untersucht und welche Erhebungsinstrumente dazu genutzt wurden. Anschließend folgt die Präsentation der Ergebnisse. Den Abschluss der Arbeit bildet eine Diskussion, in der die Ergebnisse zusammengefasst, methodisch reflektiert und deren praktische Relevanz evaluiert werden.



## 2 Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Lungentumoren

Weltweit sind Krebserkrankungen die zweithäufigste Todesursache und forderten im Jahr 2015 ca. 8,7 Millionen Leben. 1,6 Millionen Todesfälle gehen allein auf Lungenkrebs zurück und machen damit den größten Anteil aller Krebserkrankungen aus. Jährlich erhalten ca. 1,8 Millionen Menschen die Diagnose Lungenkrebs. Das macht die Erkrankung nach Prostata- und Brustkrebs zur dritthäufigsten malignen Tumorerkrankung. Mithilfe von *Disease-Adjusted Life Years* (DALYs), einem Instrument das den Einfluss verschiedener Erkrankungen auf die Gesellschaft in verlorenen Lebensjahren misst, lässt sich der Gesundheitsverlust, der durch eine Krankheit verursacht wird, quantifizieren.

Von 208,3 Millionen DAYLs, verursacht durch alle Krebsarten, lassen sich 25,9 Millionen auf Lungenkrebs zurückführen (Fitzmaurice et al., 2017).

Man unterteilt Lungenkrebs histologisch in das Kleinzellige (SCLC) und das Nicht-Kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC). Als Behandlungsoption bietet sich neben der chirurgischen Intervention und der Chemotherapie die Strahlentherapie an. Welche Behandlung bei welchem Patienten angewandt wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie beispielsweise der Tumorlokalisierung und dem Tumorstadium. Bei ca. 70 % der Patienten ist bereits zum Diagnosezeitpunkt ein fortgeschrittenes Tumorstadium (3 bzw. 4) erreicht (Lemjabbar-Alaoui et al., 2015). Patienten mit einem NSCLC, die eine operative Therapie ablehnen oder nicht-operable Tumoren aufweisen, werden durch primäre Strahlentherapie (Radiotherapie) oder stereotaktische Radiotherapie (siehe Kapitel 2.2.1) behandelt. Ebenso kommt die Bestrahlung bei palliativen Situationen zum Einsatz.

Etwas mehr als die Hälfte aller Lungenkrebspatienten besitzen entweder initial oder im Laufe ihrer Erkrankung eine Indikation zur Strahlentherapie (Tyldesley et al., 2001). Anders als bei der operativen Versorgung oder der Chemotherapie ist man beim Applizieren von ionisierenden Strahlen auf eine exakte externe Lokalisation des Tumors angewiesen. Hinderlich sind interne Bewegungen und

Unsicherheiten, die durch physiologische Prozesse, wie zum Beispiel die Atmung, entstehen können. Deshalb ist eine möglichst genaue Bildgebung im Vorfeld der Behandlung nötig. Abhängig von der Lage im Brustkorb lassen sich gewisse Aussagen über die wahrscheinliche Bewegung des Tumors treffen. Bei gleichmäßiger, konstanter Atmung ergibt sich oftmals ein elliptisches Bewegungsmuster. Möglichst exakt lässt sich die Bewegung des Tumors nach erfolgter Bildgebung des Thorax beschreiben. Hierbei kommt standardmäßig die vierdimensionale Computertomographie zum Einsatz (siehe Kapitel 2.2.6). Durch diese Methode lassen sich in den drei räumlichen Ebenen die Bewegungen des Tumors zwischen den unterschiedlichen Zeitpunkten nachverfolgen und quantifizieren.

### **2.1.1 Staging**

Lungenkrebserkrankungen umfassen eine heterogene Gruppe von Tumoren. Daher ist eine allgemein gültige Stadieneinteilung wesentlicher Bestandteil der Diagnostik bei Lungenkrebspatienten. Dieses sogenannte *Staging* stellt eine Entscheidungshilfe bei der richtigen Wahl des Therapiekonzepts dar. Es ermöglicht eine ungefähre Prognose sowohl zum Krankheitsverlauf als auch für die Überlebenswahrscheinlichkeit. Zudem ist das Staging ein international gültiges Instrument, welches den Austausch zwischen verschiedenen Behandlungszentren erleichtert (Lemjabbar-Alaoui et al., 2015). Zu einem vollständigen Staging gehört eine kontrastmittelgestützte CT-Aufnahme des Oberkörpers mitsamt dem oberen Abdomen. Zusätzlich wird eine PET-CT-Aufnahme des gesamten Körpers empfohlen, sowie Ultraschallaufnahmen von suspekten Lymphknotenregionen (EUS) und des Bronchialsystems (EBUS) (Guckenberger et al., 2014).

Die TNM-Stadieneinteilung der Bronchialkarzinome erfolgt nach den Kriterien der IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) 2017. Hierbei beschreibt die T-Kategorie die Größe und das Ausmaß des Tumors. Anhand der N-Kategorie lässt sich nachvollziehen, ob Lymphknoten befallen

sind. Die M-Kategorie beschreibt, ob bereits Fernmetastasen vorhanden sind (Chansky et al., 2017).

Mithilfe der deskriptiven TNM-Klassifikation können die in unterschiedlichsten Kombinationen vorliegenden Befunde in Tumorstadien eingeteilt werden. Die Tumorstadien geben Aufschluss über die zu erwartende Prognose und haben wesentlichen Einfluss auf den Entscheidungsprozess, ob eine Bestrahlung als therapeutische Option sinnvoll ist. Außerdem ist die Qualität des Stagings von der Qualität der Bildgebung abhängig (siehe Kapitel 2.2.3) (Burnet et al. 2004).

## **2.2 Bestrahlung von Lungentumoren**

Viele Lungenkrebspatienten besitzen aufgrund ihrer gesundheitlichen Verfassung oder dem fortgeschrittenem Stadium ihrer Krebserkrankung Kontraindikationen für eine operative Therapie (Raz et al., 2007). Eine hohe Zahl von Betroffenen erhalten daher im Verlauf ihrer Erkrankung eine Strahlentherapeutische Behandlung (Tyldesley et al., 2001).

Die Strahlentherapie wird sowohl beim nicht-kleinzelligen als auch beim kleinzelligen Lungenkarzinom als therapeutische Option genutzt. Beim NSCLC kommt die alleinige Bestrahlung in den Stadien 1 und 2 bei inoperablen Situationen zum Einsatz. Außerdem können operierte Patienten bei inkompletter Resektion nachbestrahlt werden. Ab dem Stadium 3 wird eine kombinierte Radiochemotherapie standardmäßig durchgeführt. Zusätzlich kann ab dem Stadium 3 eine prophylaktische Schädelbestrahlung durchgeführt werden, um das Auftreten von zerebralen Metastasen zu verhindern (Griesinger et al., 2017).

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom in frühen Stadien erfolgt meist eine Radiochemotherapie. In fortgeschrittenen Stadien kommt vor allem eine medikamentöse Therapie zum Einsatz. Je nach Stadium und Vorhandensein von zerebralen Metastasen kann eine Schädelbestrahlung erwogen werden (Wolf et al., 2017).

### **2.2.1 Körperstereotaxie**

Die stereotaktische Bestrahlung ist eine Form der externen Strahlentherapie, bei der die ionisierenden Strahlen von außen durch die Haut appliziert werden. Dabei werden hohe Strahlendosen in einer oder in wenigen Sitzungen verabreicht. Bei dieser Hochpräzisionsstrahlentherapie kann zwischen unterschiedlichen Bestrahlungsdosen differenziert werden. Um diese Methode adäquat durchzuführen, ist eine bildgeführte Technologie notwendig. Hierbei hat sich die vierdimensionale Computertomographie (siehe Kapitel 2.2.6) etabliert. Auf Basis dieser Bildgebung ist eine möglichst exakte

Tumorvolumendefinition essentiell. Dabei muss die durch die Atmung produzierte Tumorbewegung berücksichtigt werden. Ebenso wichtig ist es, die Lagerung des Patienten möglichst genau zu reproduzieren, um in den unterschiedlichen Sitzungen identische Bedingungen für die Bestrahlung zu schaffen. Zusätzlich wird vor jeder Bestrahlung eine Bildgebung durchgeführt, um minimal auftretende Abweichungen in der Patientenlagerung oder Anatomie zu identifizieren und gegebenenfalls zu korrigieren.

Stereotaktische Bestrahlung im Thorax und Abdomen werden auch als *Stereotactic Body Radiotherapy* (SBRT) bezeichnet. Im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie erfordert die SBRT ein höheres Maß an Qualitätssicherung mitsamt exaktem Tumorstaging und Management der intrafraktionellen Bewegungen (siehe Kapitel 2.2.2) (Guckenberger et al., 2014). Studien haben die Überlegenheit der SBRT gegenüber der konventionellen Bestrahlung bei älteren Patienten mit NSCLC im Stadium 1 gezeigt (Palma et al., 2010; Shirvani et al., 2012). Ist die Lebenserwartung der erkrankten Patienten hoch genug, wird die Anwendung der SBRT empfohlen. Zudem sollten auch inoperable Patienten eine SBRT erhalten (Guckenberger et al., 2014).

In einer Studie von 2015 wurden 39 Patienten, die man mittels SBRT behandelte, hinsichtlich ihrer Lebensqualität untersucht. Dies wurde in Abständen von wenigen Monaten bis fünf Jahre nach Abschluss der Therapie regelmäßig evaluiert. Bei initialer Besserung der Gesundheit konnte die Lebensqualität allgemein aufrechterhalten werden. Das Auftreten von respiratorischen Krankheitssymptomen wie Dyspnoe und Husten nahm dabei in den ersten zwei Jahren nicht zu. Nach eineinhalb Jahren wurden jedoch verschlechterte Gesundheitszustände beobachtet (Ubels et al., 2015). Zudem stellte man fest, dass sich nach der Anwendung der SBRT das psychische Befinden der behandelten Patienten besserte (Mathieu et al., 2015; Ubels et al., 2015).

## 2.2.2 Intrafraktionelle Bewegungen

Treten während einer Bestrahlungssitzung (Fraktion) Bewegungen von Organen und damit einhergehend Bewegungen der Tumormasse auf, so spricht man von intrafraktionellen Organ- bzw. Tumorbewegungen. Diese Problematik stellt in vielen Situationen der Strahlentherapie eine große Herausforderung dar. Betroffen von intrafraktionellen Bewegungen sind hauptsächlich Tumoren der Lunge, aber auch viele andere Tumorerkrankungen, vornehmlich im Thorax und Abdomen. Ursachen hierfür können beispielsweise eine unsachgemäße Lagerung des Patienten oder unberechenbare Bewegungen bei der Bestrahlung sein. Diese Unsicherheiten sind jedoch zu vermeiden und stellen Ausnahmefälle dar. Allerdings sind physiologische und periodische Bewegungen des Patienten, wie Atmung und Herzschlag, nicht gänzlich auszuschalten (Rietzel et al., 2005). Hinzu kommt die Tatsache, dass die Tumorgöße und Morphologie variabel sind und sich auch in Abhängigkeit von dem Fortschritt der Bestrahlung verändern (P. J. Keall et al., 2006).

Besonders die Bestrahlung von Lungentumoren wird durch die Respiration als Eigenbewegung erschwert (Huntzinger et al., 2006). Die Atmung unterliegt dabei keinen generell anwendbaren Mustern und ist von diversen Variablen wie beispielsweise der Atemtiefe, der Atemfrequenz und eventuell vorherrschenden pulmonalen Vorerkrankungen abhängig (P. J. Keall et al., 2006).

Betrachtet man das Ausmaß der Bewegung von Lungentumoren während periodischer und ruhiger Atmung, so ergaben sich in verschiedenen Studien Bewegungsausmaße von wenigen Millimetern bis hin zu Amplituden von 1-2 cm. Die Bewegungen wurden dabei in medial-lateraler, kranial-kaudaler und ventral-dorsaler Richtung registriert. Neben der respiratorisch bedingten Bewegung zeigten sich Herzbewegungen als weiterer entscheidender Einflussfaktor für die Tumorbewegungen (Ekberg et al., 1998; Langen & Jones, 2001).

Hinzu kommt, dass eine CT-Bildgebung zur Bestrahlungsplanung von Tumorerkrankungen nur eine Momentaufnahme des Tumors, also ein Abbild ohne zeitliche Dimension, dargestellt. Um bei der Bestrahlung des Tumors möglichst kein malignes Gewebe auszusparen, scheint es sinnvoll, die intrafraktionelle Tumorbewegung in die Bestrahlungsplanung miteinzubeziehen.

Dabei wird eine Erweiterung des zu bestrahlenden Volumens in Kauf genommen. Dies führt zwangsläufig zu einer vermehrten Strahlenbelastung von gesundem Gewebe (P. J. Keall et al., 2006). Ziel einer jeden Strahlentherapie sollte es jedoch sein, das maligne Gewebe möglichst komplett zu eliminieren, ohne dabei gesundes und tumorfreies Gewebe durch die Bestrahlung zu belasten (Huntzinger et al., 2006).

Um die intrafraktionellen Bewegungen einzukalkulieren, sollte die Anatomie des Tumorgewebes möglichst genau abgebildet werden. Dazu werden mehrere Methoden angewandt. Sie ermöglichen die Darstellung eines Abbilds des gesamten Bewegungsausmaßes. Wie sich die Methoden voneinander unterscheiden soll im Folgenden kurz erläutert werden.

Eine Methode ist das langsame CT, bei der die Scanzeit die Atemzykluszeit übersteigt und somit die gesamte Tumorbewegung darstellen kann (Chinneck, McJury, & Hounsell, 2010). Eine weitere Methode zur Abbildung des Bewegungsausmaßes ist das Anfertigen von zwei Computertomographie-Aufnahmen bei jeweils maximaler Ein- bzw. Ausatmung in Atemanhaltetechnik mit anschließender Bildfusionierung. Mithilfe dieser beiden Techniken wird versucht, zusätzlich zur dreidimensionalen Momentaufnahme, Informationen über den zeitlichen Verlauf der Tumorbewegung einzukalkulieren. Realisiert wird dies durch eine langsame Aufnahmetechnik bzw. durch die Fusion mehrerer Bilder. Am besten wird die Tumorbewegung jedoch durch die vierdimensionale Computertomographie dargestellt (P. J. Keall et al., 2006). Die Rekonstruktion von mehreren zeitlich aufeinanderfolgenden Computertomographie-Aufnahmen liefert zeitgenaue Informationen zur Lokalisation der zu bestrahlenden Masse (siehe Kapitel 2.2.6).

### **2.2.3 Interfraktionelle Bewegungen**

Neben den intrafraktionellen Bewegungen, die ein Problem während einer Fraktion darstellen, gibt es auch interfraktionelle Unsicherheiten. Zwischen den jeweiligen Fraktionen kann sich dabei die Größe und Position des Tumors von Tag zu Tag ändern. Ebenso kann es durch die Bestrahlung zu Veränderungen

der Lungenbelüftung und Ergüssen kommen (Langen and Jones 2001; Wannemacher, Wenz and Debus 2013). Dabei variiert die interfraktionelle Bewegung stark in Abhängigkeit von der Tumorbewegung (Ueki et al., 2014). Um diese Unsicherheit so gut wie möglich erfassen zu können, werden bildgebende Verfahren eingesetzt. Die Bestrahlungsplanung erfordert zunächst die Aufnahme eines Planungs-CTs (PCT, siehe Kapitel 2.2.5). Am jeweiligen Bestrahlungstag kann eine weitere CT-Aufnahme erfolgen, die mit dem Planungs-CT abgeglichen wird. Dieser Vergleich liefert Informationen über interfraktionelle Unsicherheiten und ermöglicht es dem strahlentherapeutischen Team, vor der Bestrahlung eventuell notwendige Lagekorrekturen vorzunehmen. Diese Art von Strahlentherapie nennt man „bildgeführt“ oder *Image-Guided Radiotherapy* (IGRT). Zum Einsatz kommt hier neben Sonographie- und Röntgenaufnahmen hauptsächlich die Computertomographie (Wannemacher, Wenz and Debus 2013).

#### **2.2.4 Computertomographie**

Die Computertomographie ist ein Röntgenverfahren, bei dem das zu untersuchende Objekt aus bis zu 1000 unterschiedlichen Positionen durch eine rotierende Strahlenquelle bestrahlt wird. Die aus Photonen bestehende Röntgenstrahlung wird auf ihrem Weg durch den Körper, abhängig von der Dichte des Materials, mehr oder weniger stark abgeschwächt und verliert Energie. Gegenüber der Strahlenquelle befindet sich ein Detektor, der die durchgelassenen Photonen quantifiziert und in ein elektrisches Signal zur Weiterverarbeitung umwandelt. Die Liege mit dem bestrahlten Körper bewegt sich kontinuierlich durch den Tomographen, bis der zu untersuchende Bereich abgescannt ist. Die Röntgendetektoren rotieren dabei sehr schnell um den Patienten. Es entstehen viele geschichtete Transversalschnitte, die in ihrer Gesamtheit ein dreidimensionales Bild ergeben (Alkadhi, 2011). Durch die computergesteuerte Bildrekonstruktion entsteht ein aus dreidimensionalen Bildpunkten (Voxel) bestehendes Abbild. Ein solcher Voxel beinhaltet Informationen zur erfolgten Strahlungsabsorption und wird mithilfe von



Hounsfield-Einheiten (Hounsfield-Units, HU) dargestellt. Die Hounsfield-Skala ist dimensionslos und enthält Werte zwischen -1024 und 3071, die in Relation zum Schwächungswert von Wasser (0 HU) stehen. Dargestellt werden die resultierenden Dichtewerte in Graustufen. Besitzen demnach benachbarte Strukturen ähnliche Absorptionseigenschaften, so haben sie nah beieinanderliegende Hounsfield-Werte und sind aufgrund ähnlicher Grauwerte schwer zu differenzieren (Reiser, Kuhn, Debus et al., 2017).

Analog zum jeweils relevanten Dichtebereich lassen sich CT-Bilder in verschiedenen Fenstern betrachten. Hierbei ordnet man dem Bild eine HU-Weite und ein HU-Zentrum zu. Dichtewerte oberhalb und unterhalb dieses Fensters werden weiß bzw. schwarz dargestellt. Diese Vorgehensweise ermöglicht eine adäquate und kontrastreiche Darstellung des Bildes für den Betrachter (siehe Kapitel 2.4) (Alkadhi, 2011).

### **2.2.5 Langsames 3D-CT**

Computertomographieaufnahmen können je nach Indikation und Fragestellung mit unterschiedlichen Aufnahmeparametern generiert werden. Das bereits angesprochene Planungs-CT, welches im Rahmen der Bestrahlungsplanung angefertigt wird, entsteht durch die sogenannte langsame Computertomographie (*slow CT*). Ein langsames CT unterscheidet sich vom herkömmlichen CT durch eine längere Aufnahmezeit. Das Ziel hierbei ist es, die intrafraktionellen Bewegungen, die während einer Bestrahlungsfraction auftreten, zu erfassen. Im Rahmen dieser Bildgebung kann der Patient frei atmen. Jedoch kommt es durch die lange Aufnahmezeit oftmals zu Artefakten insbesondere in tumornahen Gebieten (Chinneck et al., 2010). Zudem zeigte sich, dass die alleinige Bestrahlungsplanung auf Basis langsamer CT-Aufnahmen zu einer Unterrepräsentation des Tumorgewebes und zu einer erhöhten Strahlenbelastung des umliegenden Gewebes führen kann (Mori et al., 2006).

## 2.2.6 4D-CT

Wie bereits in Kapitel 2.2.2 dargestellt, hat die Atmung einen großen Einfluss auf die Strahlentherapie, insbesondere bei der Bestrahlung der Lunge. Die durch Ein- und Ausatmung verursachten Bewegungen können zu signifikanten Fehlern bei der Tumorlokalisierung und folglich der Dosisbestimmung führen. In der konventionellen Computertomographie führt die Atembewegung oftmals zu verschwommenen und artefaktreichen Aufnahmen. Die Detektion von atmungsbedingten Ungenauigkeiten für die Bestrahlungsplanung wird dadurch erschwert. Ziel sollte es deshalb sein, die Tumorbewegung möglichst präzise in den Planungsprozess einzubeziehen (Rietzel, Pan and Chen 2005).

Um die atemabhängige Tumorbewegung zu ermitteln, sind zusätzliche Informationen über die Abfolge der Lokalisation des Tumors nötig. Es wird eine Auskunft über die zeitliche Dimension benötigt. (Huntzinger et al., 2006; P. Keall, 2004)

Bei der vierdimensionalen Computertomographie wird zusätzlich zum CT-Bild die Atmung des Patienten registriert. Eine Möglichkeit zur Aufzeichnung einer solchen Atemkurve ist es, eine sich atemsynchron mitbewegende Box auf den Bauch des Patienten zu positionieren. Sie dient als Reflektor für eine sich am Fußende befindende Infrarotkamera.

Mithilfe der parallel zum CT aufgenommenen Atemkurve werden die registrierten Daten zeitlich sortiert. Dadurch können die entstehenden CT-Bilder dem jeweiligen Zeitpunkt der Atmung zugeordnet werden. Aus den sortierten Daten werden anschließend mehrere 3D-CTs rekonstruiert, welche die Anatomie des Patienten in der entsprechenden Atemphase darstellt. Für die vorliegende Arbeit lagen ausschließlich 4D-CT-Datensätze mit jeweils 10 einzelnen CTs vor. Anstatt eines dreidimensionalen Bildes erhält man einen dynamischen Datensatz, der wesentlich mehr Informationen liefert (siehe Abbildung 4). Dies ermöglicht weitere diagnostische oder therapeutische Schritte. Unter Einbezug und Fusionierung aller bestimmten Zielvolumina (siehe 2.3) entsteht ein Gesamtvolumen, welches das komplette Bewegungsausmaß des Tumors widerspiegelt (Rietzel, Pan and Chen 2005).

Mithilfe der 4D-CT-Technik zeigen sich insgesamt deutlich weniger Bewegungsartefakte als bei der herkömmlichen Computertomographie. Durch

die vierdimensionalen Datensätze lässt sich die Bestrahlung wesentlich genauer planen. Dies ist vor allem bei der Behandlung von Lungentumoren relevant, da hier die Organbewegungen einen entscheidenden Einfluss auf die Genauigkeit und das Outcome der Strahlentherapie haben (Vedam et al., 2003). Zudem zeigte sich die Überlegenheit der Zielvolumenbestimmung mittels 4D-CT gegenüber der herkömmlichen Computertomographie. Dies offenbarte sich besonders bei Tumoren, die einer starken Organbewegung ausgesetzt waren (Hof et al., 2009).

Neben der erhöhten Strahlenexposition für den Patienten, welche die Aufnahme eines 4D-CTs mit sich zieht, erfordert die Bestrahlungsplanung durch das Aufkommen und Bearbeiten einer immensen Datenmenge wesentlich mehr Zeit (Muirhead et al., 2008; Underberg et al., 2004).

### **2.2.7 Cone-Beam-CT**

Die *Cone-Beam-Computertomographie* (CBCT) ist ein wichtiges Werkzeug zur Patientenpositionierung und wesentlicher Bestandteil der IGRT. Dabei ist heutzutage ein Bildgebungssystem häufig in das Bestrahlungsgerät integriert (Boda-Heggemann et al., 2011). Mithilfe regelmäßiger CBCT-Aufnahmen vor jeder Bestrahlungsfraktion kann festgestellt werden, ob sich Volumen und Lokalisation des Tumors geändert haben. Ebenso können intrathorakale Pathologien, wie beispielsweise Atelektasen und Ergüsse, sowie eine Progression oder Regression des Tumors nachgewiesen werden. Solche Befunde lassen sich mittels CBCT bei mehr als Dreiviertel der Patienten im Verlauf der Strahlentherapie nachweisen (Elsayad et al., 2016; Knap et al., 2010).

Das CBCT unterscheidet sich vom klassischen CT dadurch, dass es einen kegelförmigen Strahl (cone-beam) nutzt. Zudem stellt der Detektor des CBCTs eine Fläche dar (zweidimensional). Bei einem herkömmlichen CT sind die Detektoren linienförmig (eindimensional) angeordnet. Somit kann durch eine einzige Rotation des Bildgebungssystems, bei welcher der Patient nicht bewegt werden muss, eine dreidimensionale CT-Aufnahme rekonstruiert werden

(Kumar et al., 2015). Anschließend kann mithilfe einer Bildregistrierungssoftware die CBCT-Aufnahme mit dem Planungs-CT übereinandergelegt und abgeglichen werden, um interfraktionelle Änderungen nachzuvollziehen. Da im Laufe der verschiedenen Fraktionen der Strahlentherapie häufig CBCT-Aufnahmen erfolgen, ist es von Vorteil, dass die Strahlenbelastung beim CBCT deutlich geringer ist als bei der herkömmlichen Computertomographie (Li, 2013).

Das CBCT produziert jedoch häufig durch eine relativ lange Aufnahmezeit Artefakte und liefert, bedingt durch einen großen Anteil an Streustrahlung, eine niedrigere Bildqualität im Vergleich zu anderen CT-Aufnahmen. Dieser Effekt zeigt sich insbesondere bei Aufnahmen des Thorax (Lechuga & Weidlich, 2016; Schulze et al., 2011).

## 2.3 Zielvolumina

Für die Strahlentherapie gibt es von der ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) eine Serie von Berichten, in denen die für die Bestrahlungsplanung wichtigen klinischen Volumina international geltend definiert werden. Die ursprüngliche Definition entstammt dem ICRU-Report 50 aus dem Jahre 1993. Im ICRU-Report 62 von 1999 wurde der Bericht um weitere Informationen über definierte Ränder zur Einkalkulierung von Tumorbewegungen ergänzt (Berthelsen et al., 2007; Jones, 1994). Diese Standards sind die Grundlage für eine einheitliche Behandlungsplanung, welche eine Vergleichbarkeit von Therapieresultaten gewährleistet (Burnet et al., 2004). In der Abbildung 1 ist ein Überblick über die verschiedenen Zielvolumina dargestellt.

### ***Gross Tumor Volume***

Das Gross Tumor Volume (GTV) ist das Volumen des Tumors, welches durch diagnostische Methoden sichtbar gemacht und dargestellt wird. Es beinhaltet den Primärtumor, Lymphknoten, befallene Lymphabflusswege und Metastasen. Das GTV unterscheidet sich von den anderen therapeutisch wichtigen Volumina durch seine hohe Tumorzelldichte, was sich auch in der benötigten Strahlendosis widerspiegelt. In der Strahlentherapie hat das GTV bei der Planung von Behandlungen einen hohen Stellenwert, da jeder Tumor vor Therapiebeginn bestimmt werden muss. Diesbezüglich ist die Bildqualität für die Bestimmung der Volumina limitierend.

### ***Clinical Target Volume***

Das Clinical Target Volume (CTV) beinhaltet das GTV und zusätzlich einen Rand für subklinisches Tumorgewebe. Dieses Volumen muss therapiert werden, um eine Heilung des pathologisch veränderten Gewebes zu erreichen. Die Tumordichte ist hierbei geringer als beim GTV mit der Konsequenz, dass auch die benötigte Strahlendosis geringer ist. Problematisch bei der Bestimmung des CTV ist die Definition des Randes, welcher durch die Bildgebung nicht eindeutig darzustellen ist. Hierbei wird klinische Erfahrung zur

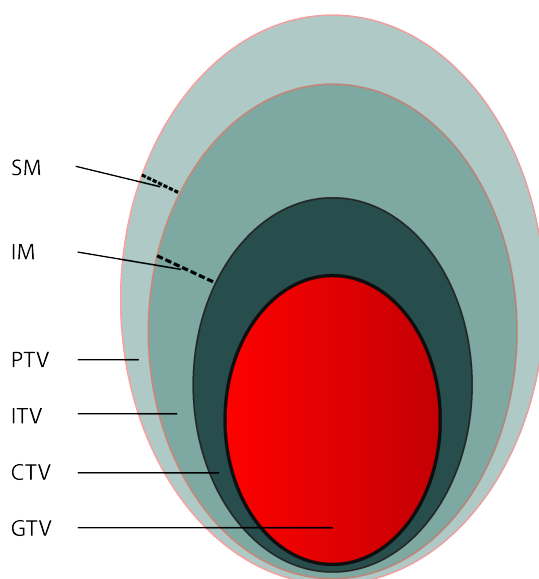
Einschätzung der Ausbreitung der subklinischen Tumormasse benötigt. Es handelt sich hier weniger um das Ausnutzen der Bildgebung, sondern um das auf Erfahrung beruhende Anwenden von standardisierten Rändern. Um die maximale Ausbreitung der Tumormasse in das CTV einzuschließen, sollte die Größe des Randes ausreichend groß sein.

### ***Internal Target Volume***

Zusätzliche interne Unsicherheiten bzw. schwer kontrollierbare physiologische Prozesse, wie die atemabhängigen oder pulssynchronen Bewegungen des Tumors im Körper und Füllzustände von Organen, werden durch das Internal Target Volume (ITV) beschrieben (siehe Abbildung 2). Somit lässt sich das ITV durch das CTV und einen zusätzlichen inneren Saum (Internal Margin, IM) definieren.

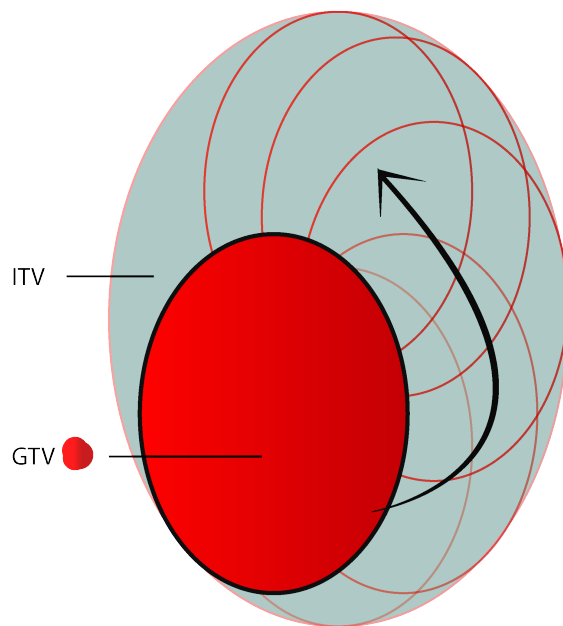
### ***Planning Target Volume***

Das eigentliche Zielvolumen der Bestrahlung ist das Planning Target Volume (PTV). Dazu werden sämtliche externe Variablen, wie beispielsweise die Lagerungsunsicherheit, einbezogen, um zu garantieren, dass die eingesetzte Strahlendosis das CTV erreicht. Hierbei wird ein weiterer Saum (Setup Margin, SM) angerechnet um diese Unsicherheit einzukalkulieren.



*Abbildung 1: Darstellung der verschiedenen Zielvolumina. In Abhängigkeit des GTV werden die anderen Volumina definiert und Unsicherheiten in die Bestrahlungsplanung einkalkuliert.*

In den einzelnen Atemphasen des 4D-CTs wurde jeweils das GTV als Momentaufnahme des Tumors an einer Position bestimmt. Anschließend wurde aus allen GTVs ein Gesamtvolumen generiert, das alle Tumorbewegungen widerspiegelt und somit dem ITV des Tumors entspricht ( $ITV_{4D-CT}$ ) (siehe Abbildung 2).



*Abbildung 2: Modell zum ITV: Das GTV bewegt sich je nach Atemmuster auf einer bestimmten Bahn und definiert somit das ITV.*

Die Genauigkeit bei der Bestimmung der GTVs ist dabei stark abhängig von der klinischen Erfahrung des planenden Mediziners (Fotina et al., 2012; Roach et al., 1996). Zudem ist die Qualität der Bildgebung maßgeblich und sollte Form und Aussehen des Tumors bestmöglich darstellen. Weiterhin wird ein zusätzlicher Nutzen durch den Einbezug von MRT-Aufnahmen diskutiert (Weltens et al., 2001).

## 2.4 Fensterung

Ein CT-Bild wird in Grauwerten dargestellt, welche durch die Hounsfield-Einheiten bestimmt werden. Die Hounsfield Skala basiert auf den Werten -1000 HU für Luft und 0 HU für Wasser. Entsprechend erhalten andere Gewebestrukturen, abhängig von Wasser- und Luftgehalt, Werte zwischen -1000 und +1000 HU. In der belüfteten Lunge kommen Werte zwischen -1000 und -500 HU vor. Im Binde- bzw. Fettgewebe reichen die Werte von 80 bis -50 HU und im parenchymatösen Gewebe von 90 bis 10 HU. Die Dichte von Lungentumoren liegt zwischen 0 und +60 HU. Um das Tumorgewebe bestimmen zu können, ist die sichere Abgrenzung vom umliegenden gesunden Gewebe eine Grundvoraussetzung. Das menschliche Auge ist jedoch nicht in der Lage, beliebig viele Graustufen zu unterscheiden. Daher betrachtet man CT-Aufnahmen in unterschiedlichen Fenstern. Hierbei wird ein relevanter Dichtebereich definiert, in dem nur die zu untersuchenden Strukturen dargestellt sind und ein kontrastreiches Bild entsteht. Es werden dabei standardisierte Fensterungen wie beispielsweise das Lungenfenster genutzt, je nachdem welche Strukturen für die Untersuchung von Interesse sind. Die Fensterung wird mithilfe der Fensterbreite (Window Width, WW) und des Fensterzentrums (Window Level, WL) definiert. Werte ober- und unterhalb der Fenstergrenzen stellen sich weiß bzw. schwarz dar (Alkadhi, 2011). Das klassische Lungenfenster mit einer Fensterweite von ca. 1200 HU und einem Fensterzentrum von ca. -600 HU zeigte sich laut Harris et al. als überlegen gegenüber anderen Fenstern bei der Detektion von unterschiedlichen Knoten im Lungengewebe. Die Wahl des Fensters hat hierbei einen erheblichen Einfluss auf die Größen- und Volumenbestimmung von Raumforderungen der Lunge (Harris et al., 1993).

Es wird empfohlen, auch nach Auswahl eines Fensters dieses auf seine Darstellungsqualität zu untersuchen und gegebenenfalls anzupassen (Borm et al., 2014). Zudem sollte, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, während des Konturierungsprozesses die Fensterung beibehalten werden (Dalah, Nisbet and Bradley 2010).



### 3 Fragestellung

Die Nutzung der vierdimensionalen Computertomographie ist nach aktuellem Forschungsstand das genaueste Verfahren für die Planung der Bestrahlung bei Lungenkrebspatienten. Angesichts der Tatsache, dass es ein sehr zeitaufwändiger Prozess ist, in mehreren einzelnen Phasen-CTs des 4D-CT den Tumor zu konturieren, sollten alternative Methoden zur Tumolvolumenbestimmung betrachtet und evaluiert werden. Die vorliegende Arbeit vergleicht verschiedene Methoden, um das Tumolvolumen mitsamt seiner Bewegung zu bestimmen.

Zudem soll evaluiert werden, ob eventuell auftretende Defizite in der Tumolvolumenbestimmung durch die alternativen Methoden durch einen standardisiert einkalkulierten Sicherheitsraum ausgeglichen werden können.

In der Literatur lassen sich bisher nur wenige Studien finden, die zeitsparende Alternativen zur Tumolvolumenbestimmung mittels 4D-CT in der Bestrahlungsplanung untersuchen (Bradley et al., 2006; Ezhil et al., 2009). Zudem fehlen fundierte Hinweise zu möglicherweise vorhandenen Vorteilen oder Defiziten einzelner Methoden. Dies greift die vorliegende Arbeit auf und untersucht zudem den Einfluss der Lokalisation und Größe der Tumoren auf die Volumenbestimmung. Ein Patientenkollektiv von 50 Lungenkrebspatienten, bei denen jeder Tumor in seiner Ausdehnung und Lage beschrieben und dessen Tumolvolumen mithilfe von sieben Methoden bestimmt wurde, bildet dabei die Grundlage.

Zwar wurden einzelne Methoden, wie die Integration von Intensitätsprojektionen (siehe Kapitel 4.3) oder von, vornehmlich für die Lagerungskontrolle relevanten, Cone-Beam-CTs in die Bestrahlungsplanung diskutiert und analysiert. Jedoch erfolgten diese Forschungsarbeiten an relativ kleinen Patientenstichproben im Vergleich zur vorliegenden Arbeit (Muirhead et al., 2008; Underberg et al., 2005).

Eine optimierte Volumenbestimmung von sich bewegenden Lungentumoren könnte sich zeit- und kostensparend im Klinikalltag und auf entsprechende Arbeitsprozesse auswirken. Die vorliegende Arbeit soll diesbezüglich einen

wissenschaftlichen Beitrag zur Untersuchung von Methoden zur Volumenbestimmung von Lungentumoren leisten.

Ziel der Arbeit ist es, Antworten auf folgende Fragestellungen zu finden:

- 1. Welche Methode der Tumorzvolumenbestimmung liefert im Vergleich zur 4D-CT-Methode die besten Ergebnisse?**
- 2. Gibt es, je nach Lokalisation des Tumors, unterschiedlich geeignete Verfahren zur Tumorzvolumenbestimmung?**
- 3. Welchen Einfluss haben die umliegenden Strukturen und Organe auf die Tumorzvolumenbestimmung?**
- 4. Welchen Einfluss hat die Tumorzgröße auf die Tumorzvolumenbestimmung?**
- 5. Wie müssten standardisierte Ränder beschaffen sein, um alternative Methoden der Tumorzvolumenbestimmung im klinischen Alltag zu etablieren?**

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Patientenkollektiv**

In die Untersuchung der vorliegenden Arbeit wurden 50 Patienten mit Lungentumoren und vorhandenen 4D-CT-Aufnahmen mit jeweils 10 Phasen einbezogen. Dabei wurde auf eine gleiche Verteilung auf beide Lungenflügel und die Einbeziehung von Tumoren unterschiedlichster Morphologie geachtet. Zur Auswertung standen außerdem Planungs-CTs und Cone-Beam-CTs zur Verfügung.

### **4.2 Lagebeschreibung**

Die Tumoren wurden im CT gesichtet und nach ihrer Lage beschrieben, wobei sie in linken oder rechten Lungenflügel bzw. oberen, mittleren oder unteren Lungenlappen (OL, ML, UL) gruppiert wurden. Außerdem wurde beschrieben, ob sich die Tumoren in der Nähe von Nachbarorganen wie Herz, Leber oder Magen befanden (<1 cm Abstand). Zusätzlich wurde festgehalten, welche Tumoren in Rippen- oder Hilusnähe waren. Weiterhin erfolgten Ausmessungen der Tumoren und eine Gruppierung anhand des maximalen Durchmessers wurde durchgeführt.

### **4.3 Volumenbestimmung mittels Konturierung**

#### **4.3.1 4D-CT**

Auf die Lagebeschreibung folgte die Volumenbestimmung und Ausmessung der Lungentumoren mithilfe des Eclipse Treatment Planning System 10.0 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). Die Konturierung erfolgte standardisiert

bei einer Fensterweite von 1200 HU und einem Fensterzentrum von -600 HU. Zu Beginn wurde der größte Durchmesser des Tumors manuell mit einem Lineal-Werkzeug der Planungssoftware gemessen.

Die Bestimmung der Tumorumfänge erfolgte mittels Konturierung. Hierbei wird mithilfe eines Pinsel-Werkzeuges des Planungssystems in jeder Transversalschicht eines CTs das sichtbare Tumorgewebe eingezeichnet (siehe Abbildung 3). Nachdem in jeder Schicht, in der Tumorgewebe ersichtlich war, konturiert wurde, generierte sich ein Volumen. Bei der Konturierung wurde somit das GTV bestimmt.

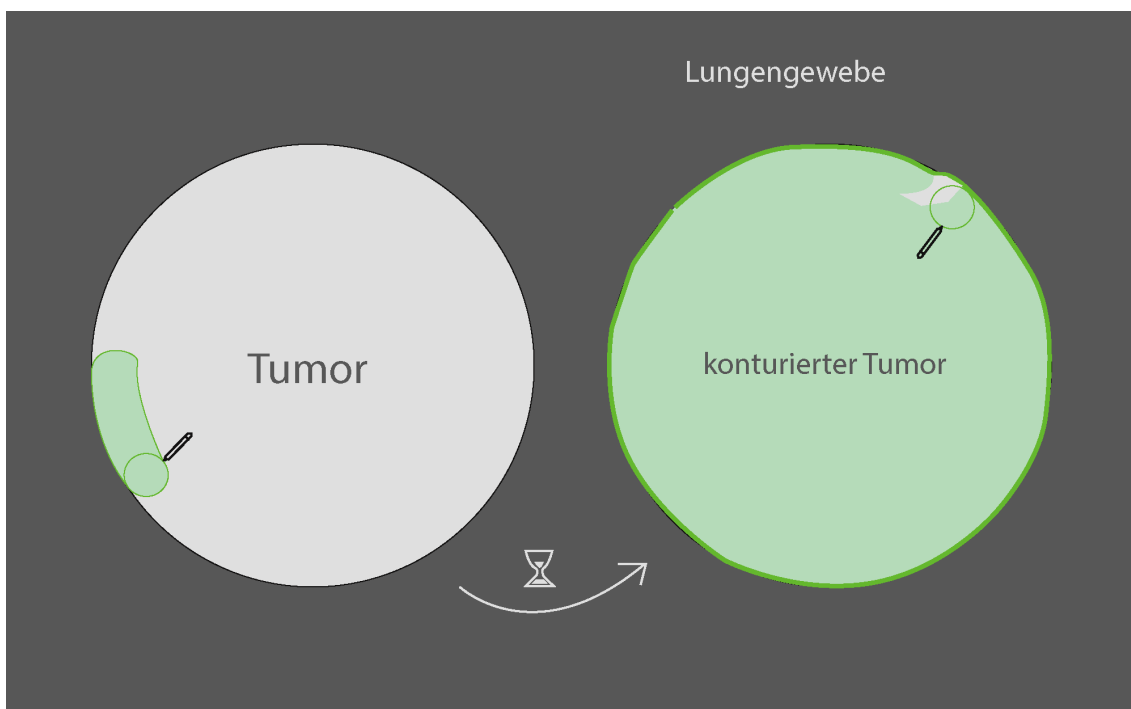


Abbildung 3: Prinzip des Konturierens: Mittels eines Werkzeuges wird der sichtbare Tumor in jeder CT-Schicht eingezeichnet.

Die erste Methode, die untersucht wurde, war die Tumorumfängebestimmung mittels 4D-CT. Hierbei wurde in jedem der zehn Phasen-CTs ein GTV konturiert. Das Gesamtvolumen aus allen GTVs wurde mithilfe einer Funktion der Planungssoftware (boolean operators) zusammengefügt und beschreibt durch Einbezug der atemabhängigen Bewegungen das ITV des Tumors ( $ITV_{4D-CT}$ ). Die Schichtdicke der 4D-CTs betrug hierbei 2,1 mm.

### 4.3.2 MIP

Nach der Volumenbestimmung und Ausmessung der Tumoren folgte die Erstellung von Maximumintensitätsprojektionen (Maximum Intensity Projection, MIP) der 4D-CTs durch die Planungssoftware. Bei dieser Methode werden mehrdimensionale Daten, wie beispielsweise das 4D-CT (ein Datensatz bestehend aus mehreren einzelnen dreidimensionalen CTs) in eine dreidimensionale Projektion umgewandelt. Dies geschieht am Beispiel des 4D-CTs für jede einzelne Schicht in jedem CT. Entlang der Projektionsrichtung wird der Voxel mit der maximalen Intensität in der entsprechenden Schicht aus allen CTs ausgewählt (siehe Abbildung 4). Die Abbildung 5 veranschaulicht das Prinzip der MIP grafisch durch drei Zahlenreihen, in denen jeweils in horizontaler Richtung der maximale Wert ausgewählt wird. Dem gleichen Prinzip unterliegt auch die Generierung eines MIP-Bildes im CT mit dem Unterschied, dass zehn Bilder, statt drei Zahlenreihen, auf ein Bild reduziert werden.

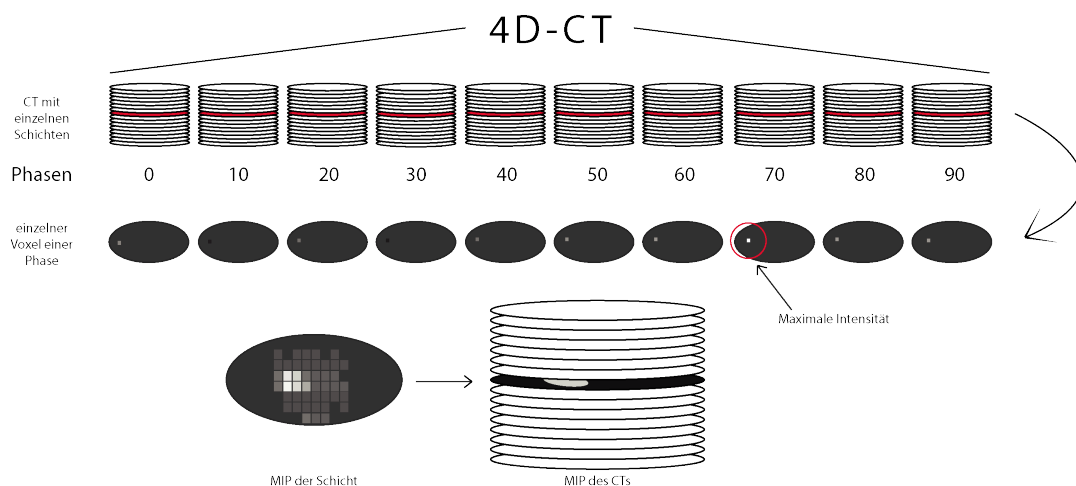


Abbildung 4: Darstellung des Prinzips des 4D-CTs mit zehn Phasen von 0 - 100. In jeder entsprechenden Schicht werden die einzelnen Voxel miteinander verglichen. Dabei wird der Bildpunkt mit der maximalen Intensität ausgewählt. Dieses Prinzip wird für jeden Voxel in allen Schichten der CTs angewandt und es entsteht eine Maximumintensitätsprojektion des 4D-CTs.

Innerhalb der neu entstanden MIP-CTs wurde wiederum mittels Konturierung ein Volumen bestimmt. Hierbei entsteht ebenfalls ein ITV, da die Projektion auf

dem 4D-CT beruht und die Tumorbewegung während des Atemzyklus dabei mit repräsentiert wird. Das ermittelte Volumen wurde als  $ITV_{MIP}$  definiert.

1	5	6	6
9	4	2	9
9	5	7	9

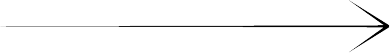


Abbildung 5: MIP-Zahlen-Modell. Zur Veranschaulichung dient ein neunteiliges Zahlengitter, bei welchem jeweils in horizontaler Richtung die maximale Ziffer ausgewählt wird. Es entsteht eine neue Zahlenreihe, die Informationen über das Zahlengitter beinhaltet.

#### 4.3.3 AIP

Als nächstes wurde eine Durchschnittsintensitätsprojektion (Average Intensity Projection, AIP) der 4D-CTs generiert. Vergleichbar zur MIP stellt die AIP eine Methode dar, mehrdimensionale Daten zu reduzieren. Die Abbildung 6 stellt dies analog zum MIP-Modell mithilfe von Ziffern dar. Ebenfalls am Beispiel des 4D-CTs erklärt, wird aus allen entsprechenden Schichten der zehn CTs eine neue Schicht mit Voxeln der durchschnittlichen Intensität generiert.

Nach der Erstellung der AIP-CTs wurde ebenfalls das ITV mittels Konturierung bestimmt und als  $ITV_{AIP}$  definiert.

1	5	6	4
9	4	2	5
9	5	7	7

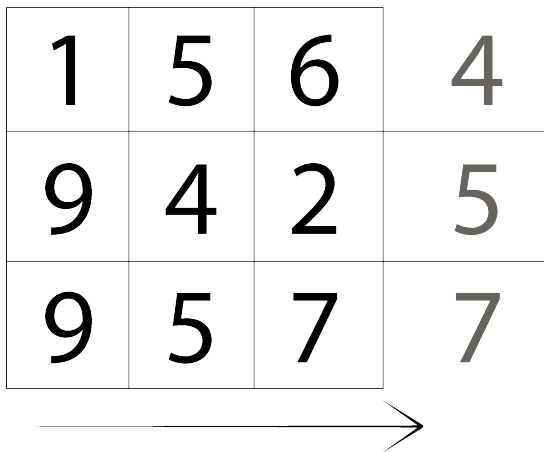


Abbildung 6: AIP-Zahlen-Modell. Zur Veranschaulichung dient ein neunteiliges Zahlengitter, bei der jeweils in horizontaler Richtung ein Durchschnittswert berechnet wird. Es entsteht eine neue Zahlenreihe, die Informationen über das Zahlengitter beinhaltet.

#### 4.3.4 Projektionen aus zwei Phasen

Um eine MIP aus den Phasen der maximalen und minimalen Lungenvolumen zu erstellen, wurde die Lungenkapazität in den unterschiedlichen Phasen des 4D-CTs mit der Planungssoftware bestimmt.

Außerdem wurde eine MIP aus den Phasen 0 und 50 des 4D-CTs generiert. Der wissenschaftlichen Überlegung nach spiegeln die erste Aufnahme (Phase 0) und die mittlere Aufnahme (Phase 50) des 4D-CTs die Patientenpositionen bei minimaler bzw. maximaler Auslenkung der sich atemsynchron mitbewegenden Box wider. Dabei ist ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Auslenkung und dem Lungenvolumen anzunehmen (siehe Abbildung 7). Vergleicht man die beiden Projektionen, kann zusätzlich untersucht werden, ob der standardmäßige Einsatz einer MIP aus zwei definierten Phasen (0 und 50) den Zuständen bei maximaler Inspiration bzw. Expiration entspricht. Die daraus konturierten Volumina wurden als  $ITV_{0\_50}$  und  $ITV_{max\_min}$  definiert.

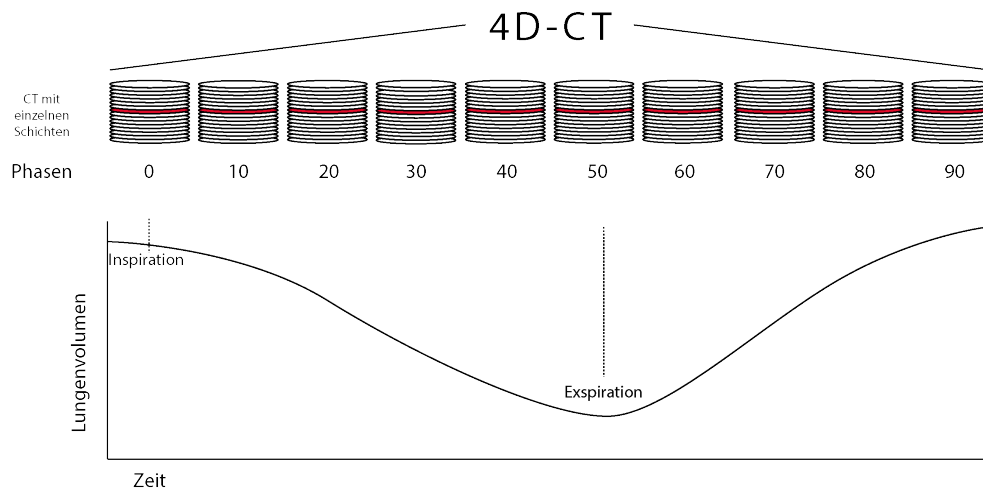


Abbildung 7: Modell des 4D-CTs mit parallel registrierter Atemverlaufskurve. Das Lungenvolumen ist bei der maximalen Inspiration am größten und bei der maximalen Expiration am geringsten. Diese Maximalzustände entsprechen ca. den Abbildungen in den CTs der Phasen 0 und 50.

#### 4.3.5 Cone-Beam-CT

Außerdem wurde das Tumolvolumen in den Cone-Beam-CT-Aufnahmen konturiert und als  $ITV_{CBCT}$  definiert. Die Schichtdicke bei den CBCT-Aufnahmen betrug 1,0 bzw. 2,0 mm. Bei einem Patienten war keine CBCT-Aufnahme vorhanden.

#### 4.3.6 Planungs-CT

Zudem erfolgte eine Tumolvolumenbestimmung mithilfe des Planungs-CTs. Da durch diese Methode nicht das gesamte Bewegungsausmaß des Tumors abgebildet wird, waren im Planungs-CT geringere Volumina zu erwarten. Folglich ermittelt die Tumolvolumenbestimmung durch diese Methode GTVs. Die Schichtdicke der Planungs-CTs betrug 3,0 mm. Das hier ermittelte Volumen wurde als  $GTV_{PCT}$  beschrieben.



## 4.4 Covervolumina

Das 4D-CT, als aktueller Goldstandard zur Bestimmung des ITVs für die Bestrahlungsplanung bei Lungentumoren, wurde mit den vorgestellten alternativen Methoden verglichen. Hierzu wurden jeweils Volumina (Covervolumina) erstellt, die das gemeinsame Volumen aus den ITVs der 4D-CTs und den Volumina der alternativen Methoden ( $ITV_{alt}$ ) widerspiegeln (siehe Abbildung 8)

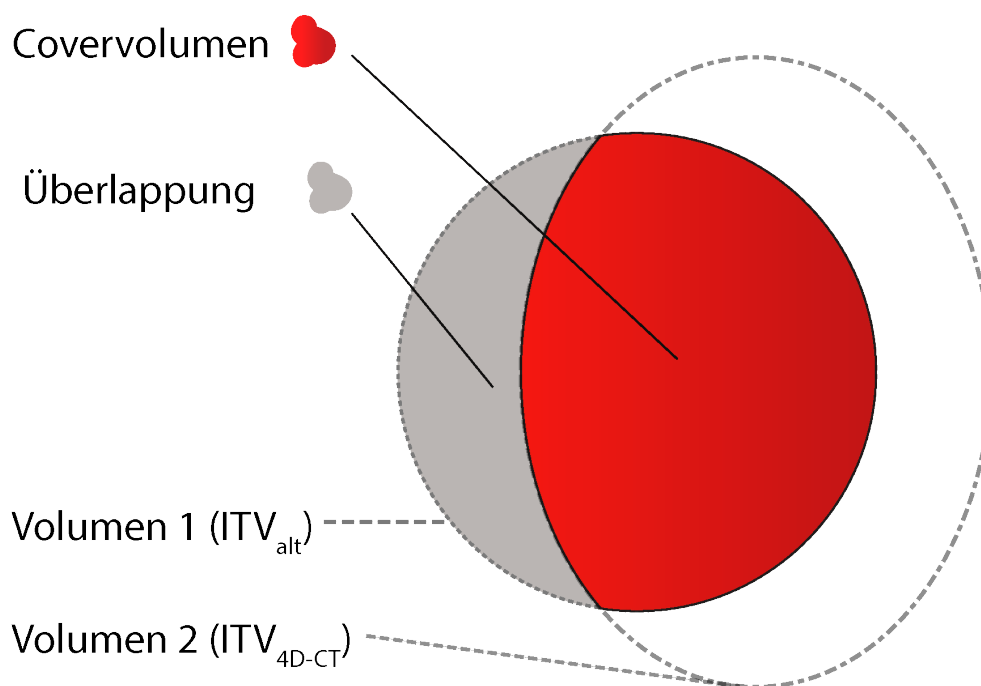


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Überschneidung von  $ITV_{4D-CT}$  und dem  $ITV$  der alternativen Methoden ( $ITV_{alt}$ ). Das gemeinsame Volumen ist rot markiert und stellt das „Covervolumen“ dar. Grau gefüllt ist der Anteil des  $ITV_{alt}$ , welches das  $ITV_{4D-CT}$  überlappt.

## 4.5 Conformity Index

Um in der modernen Strahlentherapie unterschiedliche Methoden zur Volumenbestimmung zu vergleichen, können Verfahren genutzt werden, die ursprünglich aus dem Bereich der Beurteilung von Bestrahlungsplänen

stammen. So wird das bestrahlte Feld und dessen Auslastung in Bezug auf die zu applizierende Strahlendosis untersucht. Ziel dabei ist es, eine möglichst hohe Konformität zu erreichen, also eine Übereinstimmung von Bestrahlungsvolumen und Zielvolumen, um umliegendes Gewebe zu schützen und möglichst ausschließlich Tumorgewebe zu bestrahlen.

Entsprechende Methoden sind Konformitätsindices (Conformity Indices). Sie stellen mathematisch errechnete Parameter dar, welche die Bestrahlungsauslastung von Zielvolumina widerspiegeln. Analog zur Beurteilung von Bestrahlungsplänen können in die beschriebenen Indices alternativ dem Vergleich unterschiedlicher Methoden zur Volumenbestimmung von Tumoren dienen. Ziel dabei ist es, mittels eines numerischen Wertes eine Aussage über die Konformität zweier Volumina zu treffen. Somit wird das durch eine alternative Methode konturierte Volumen mit dem mittels Goldstandard bestimmten „echten Tumolvolumen“ verglichen. Eine hohe Konformität bedeutet dabei neben der Deckungsgleichheit auch die Übereinstimmung der Lokalisation (Feuvret et al., 2006).

Der in der vorliegenden Arbeit genutzte Index ist die von Van't Riet beschriebene „Conformity Number“ (CN). Diese Zahl wird mithilfe der Formel 1 berechnet und lässt sich in dieser Arbeit durch eine Adjustierung der Variablen als Formel 2 anwenden.

$$CN = \frac{TV_{RI}}{TV} \times \frac{TV_{RI}}{V_{RI}}$$

*Formel 1: Conformity Number von Van't Riet*

↓

$$CI = \frac{CV}{ITV_{4D-CT}} \times \frac{CV}{ITV_{alt}}$$

*Formel 2: Conformity Index dieser Arbeit*

$TV$  steht dabei für das aus der Bestrahlungsplanung hervorgehende Zielvolumen (Target Volume), das dem  $ITV_{4D-CT}$  entspricht.  $V_{RI}$  (Reference Isodose Volume) ist als das Volumen, welches in der Bestrahlungsplanung mit einer bestimmten Strahlendosis bestrahlt wird. Die in dieser Arbeit zu vergleichenden alternativen Methoden entsprechen in Van Riet's Formel dem

$V_{RI}$  und werden als  $ITV_{alt}$  definiert.  $TV_{RI}$  ist das Schnittvolumen von  $TV$  und  $V_{RI}$  und entspricht dem Covervolumen ( $CV$ ) (siehe Kapitel 4.4). Der erste Bruch der Formel setzt das Schnittvolumen von  $ITV_{4D-CT}$  und  $ITV_{alt}$  in Relation zum Zielvolumen und definiert die Qualität der Abdeckung durch die alternative Methode. Es wird bestimmt, wieviel Prozent des Zielvolumens durch die alternative Methode abgedeckt werden. Der zweite Teil der Formel 2 beschreibt das Verhältnis vom Schnittvolumen und dem Volumen der alternativen Methode. Die Abbildung 9 präsentiert einen Ausschnitt an möglichen Konstellationen und die daraus resultierenden Conformity Indices.

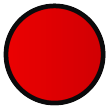
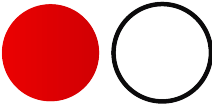


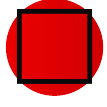
a		1
b		0
c		0,5
d		0,25
e		0,8

Abbildung 9: Auflistung einiger Conformity Indices Konstellationen. Hierbei ist das zu erfassende Tumolvolumen ( $ITV_{4D-CT}$ ) rot markiert. Das  $ITV_{alt}$  ist durch einen schwarzen Rahmen dargestellt. (a) zeigt eine optimale Konformität. (b) stellt dar, dass trotz identischer Volumina keine Konformität gegeben ist. (c), (d) und (e) zeigen weitere mögliche Situationen.

Im optimalen Fall wären alle Volumina identisch, sodass sich ein Conformity Index ( $CI$ ) von 1 ergäbe, wie in Abbildung 9 (a) deutlich wird. Demnach wäre die zu untersuchende Methode äquivalent zur 4D-CT-Methode. Ein Wert nahe 0 deutet auf eine unzureichende Konformität hin, wie es in Abbildung 9 (b) zu sehen ist (Riet et al., 1997).

## 4.6 Abstände

Um einzuschätzen, wie sich die unterschiedlichen Volumina in ihrer Lokalisation unterscheiden, wurde jeweils der größte kaudale, kraniale, laterale, mediale, dorsale und ventrale Abstand zwischen den mittels MIP bzw. AIP bestimmten ITVs zu den ITVs des 4D-CTs bestimmt. Das Ziel dieser Messungen war es herauszufinden, ob durch einen standardisiert angewandten Sicherheitsaum eine gute Übereinstimmung mit den ITVs des 4D-CTs erzielt werden kann. In jeder Richtung wurde der Abstand zwischen  $ITV_{4D-CT}$  und  $ITV_{MIP}$  bzw.  $ITV_{AIP}$  bestimmt. Bei positiven Werten überragt das 4D-CT-Volumen, bei negativen Werten ist das MIP- bzw. AIP-Volumen in der jeweiligen Ebene ausgedehnter. Zur Veranschaulichung dient die Abbildung 10, wobei die Volumina vereinfacht als zweidimensionale Ebene dargestellt sind. Nimmt man an, dass die blaue Fläche das Tumervolumen des 4D-CTs widerspiegelt und die rote Fläche beispielsweise das Tumervolumen der MIP, ergeben sich positive Messwerte für den kranialen, kaudalen und medialen Abstand. Da das MIP-Volumen weiter lateral liegt, ergibt sich ein negativer Wert für den lateralen Abstand.

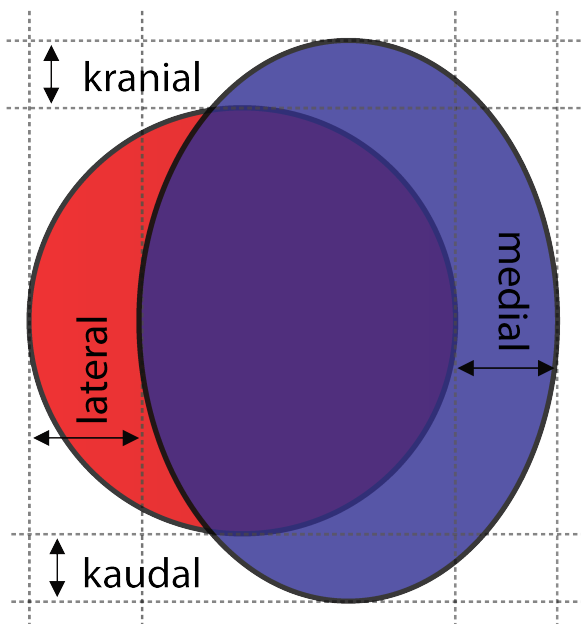


Abbildung 10: Modell zu den Abstandsmessungen zwischen zwei ITVs

## 4.7 Datenauswertung und Statistik

Für die statistischen Analysen der vorliegenden Arbeit wurde das Programm *IMB SPSS Statistics Version 20* genutzt. Die entsprechenden Daten wurden initial in eine Excel-Tabelle eingetragen und verwaltet. Die Untersuchungen von signifikanten Unterschieden bei der Volumenberechnung erfolgten mithilfe des Wilcoxon-Tests. Außerdem wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt, um auf signifikante Unterschiede zwischen Tumorgruppen, sortiert nach der Nähe zu benachbarten Organen, zu testen. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant festgelegt.

## 5 Ergebnisse und Analyse

### 5.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende Arbeit wurden Daten von 30 Männern und 20 Frauen einbezogen. Unter den 50 untersuchten Tumoren befanden sich 22 im linken und 28 im rechten Lungenflügel. Bei 15 Patienten befand sich der Tumor im Unterlappen, bei 23 im Oberlappen und bei 12 im Mittellappen (siehe Abbildung 11).

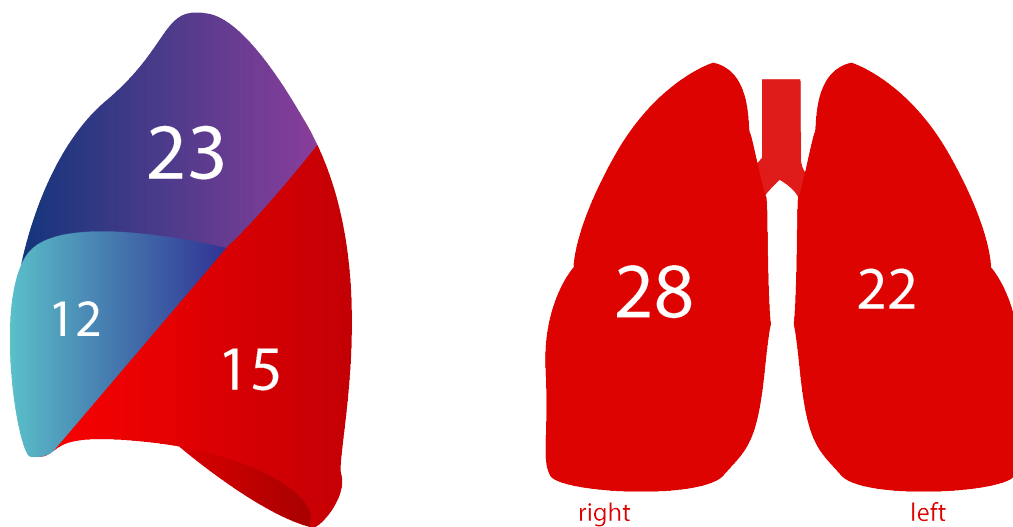


Abbildung 11: Modell zur Verteilung der Lungentumoren auf die Lungenflügel und Lungenlappen

Die maximale Ausdehnung der Tumoren lag zwischen 1,1 und 7,0 cm. Anhand der berechneten Durchmesser erfolgte eine Einteilung der Tumoren in „kleine Tumoren“ (bis 2,5 cm Durchmesser), „mittlere Tumoren“ (ab 2,5 bis 5 cm) und „große Tumoren“ (ab 5 cm Durchmesser). Diese Gruppierungen wurden für spätere Auswertungen bezüglich des Einflusses der Tumorgöße auf die Volumenbestimmung genutzt. Zudem wurde eine Lagebeschreibung durchgeführt, bei der sowohl die Nähe zu den anliegenden Organen (z.B. Leber und Magen) als auch zu umliegenden Strukturen (z.B. Rippen und Hilus) beschrieben wurde (siehe Abbildung 12). Bei 18 Patienten befand sich der Tumor in unmittelbarer Nähe zu den Rippen. Zwei Patienten besaßen

Tumormasse mit Kontakt zur Leber. Ebenso waren zwei Tumoren mit dem Magen in Verbindung. Fünf Patienten besaßen Tumorgewebe, welches dem Herz nahe war oder dieses infiltrierte. Bei 15 Patienten lag der Tumor nahe dem Lungenhilus, teilweise mit Einsprossungen von Gefäßen. 13 Tumoren waren nicht in unmittelbarer Nähe zu Organen oder Geweben und wurden als „frei“ deklariert.

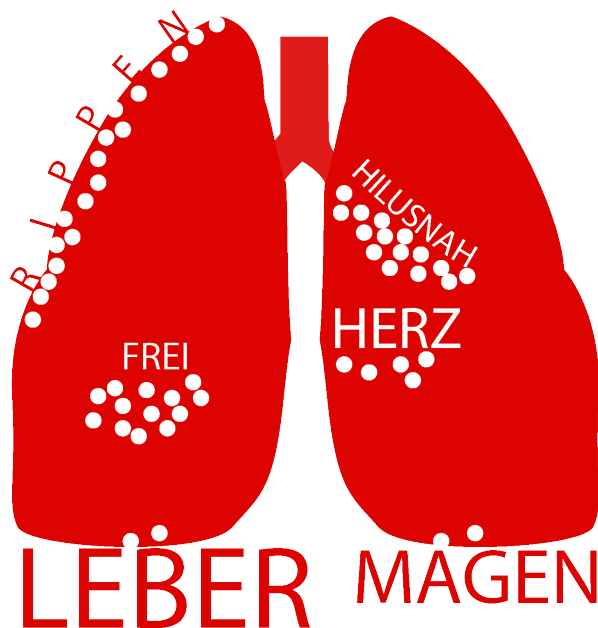


Abbildung 12: Modell zur Verteilung der Lungentumoren. Hier werden die Lageverhältnisse der Tumoren dargestellt, die sich in unmittelbarer Nachbarschaft zu relevanten Organen oder anatomischen Strukturen befinden.

## 5.2 Tumorumina

Bei jedem Patienten wurde das Volumen der Lungentumoren mit sieben unterschiedlichen Methoden bestimmt (siehe Anhang, Tabelle 15).

Für das ITV der 4D-CT Methode wurde aus den zehn einzelnen Phasen jeweils ein GTV mittels Konturierung ermittelt und anschließend zum  $ITV_{4D-CT}$  summiert. Einen Überblick der entsprechenden Messungen gibt Tabelle 1. Im

Durchschnitt wurde ein Volumen von  $27,6 \text{ cm}^3$ , mit Werten von  $1,8$  bis  $171,1 \text{ cm}^3$  ermittelt. Mit der 4D-CT-Methode wurden im Vergleich zu allen anderen Methoden signifikant größere Volumina ( $p < 0,01$ ) berechnet.

Bei der Konturierung der ITVs, die mithilfe der MIP entstanden, ergab sich ein Mittelwert von  $21,0 \text{ cm}^3$ , mit Werten von  $1,1$  bis  $147,0 \text{ cm}^3$ . Die  $\text{ITVs}_{\text{MIP}}$  waren signifikant kleiner als die  $\text{ITVs}_{4\text{D-CT}}$  ( $p < 0,01$ ), jedoch signifikant größer als die Volumina der restlichen Methoden ( $p < 0,01$ )

Die Durchschnittsgrößen der AIP Werte beliefen sich auf  $19,2 \text{ cm}^3$ , mit einer Spannweite von  $0,7$  bis  $139,8 \text{ cm}^3$ . Die AIP-Volumina waren signifikant kleiner als die  $\text{ITVs}_{4\text{D-CT}}$  und  $\text{ITVs}_{\text{MIP}}$  ( $p < 0,01$ ). Sie unterschieden sich nicht signifikant von den Volumina der restlichen Methoden ( $p = 0,07 - 0,92$ ).

Bei der Konturierung des aus den zwei Phasen 0 und 50 des 4D-CT bestehenden  $\text{ITV}_{0\_50}$  ergab sich im Mittel ein Wert von  $18,8 \text{ cm}^3$  mit Werten von  $0,8$  bis  $145,6 \text{ cm}^3$ . Es zeigten sich signifikante Unterschiede im Vergleich zu den ITVs der 4D-CT- und der MIP-Methode ( $p < 0,01$ ).

Analog dazu erhielt man bei der MIP, generiert aus den Phasen der maximalen und minimalen Lungenbelüftung, einen Mittelwert von  $19,0 \text{ cm}^3$  und eine Spannweite von  $0,8$  bis  $141,2 \text{ cm}^3$ . Das durchschnittliche  $\text{ITV}_{\text{max\_min}}$  war signifikant größer als die Volumina die mittels Planungs-CT ermittelt wurden ( $p = 0,01$ ) und signifikant kleiner als das  $\text{ITV}_{4\text{D-CT}}$  sowie  $\text{ITV}_{\text{MIP}}$ .

Mittels Planungs-CT, das ein GTV repräsentiert, ergab sich ein gemitteltes Volumen von  $17,8 \text{ cm}^3$ . Die entsprechenden Werte lagen zwischen  $0,6$  bis  $119,0 \text{ cm}^3$ . Neben den ITVs von 4D-CT und MIP ( $p < 0,01$ ), waren auch das  $\text{ITV}_{\text{AIP}}$  und das  $\text{ITV}_{\text{max\_min}}$  ( $p = 0,01$ ) signifikant größer als das  $\text{GTV}_{\text{PTV}}$ .

Außerdem wurde das Volumen mittels Cone-Beam-CT ermittelt. Der entsprechende Mittelwert ergab  $18,9 \text{ cm}^3$  mit einer Streuung von  $0,6$  bis  $132,1 \text{ cm}^3$ . Wie bereits in vorherigen Berechnungen dieser Arbeit zeigten sich  $\text{ITV}_{4\text{D-CT}}$  und das  $\text{ITV}_{\text{MIP}}$  signifikant größer als das  $\text{ITV}_{\text{CBCT}}$  ( $p < 0,01$ ).



<b>Methode</b>	<b>N</b>	<b>Minimum</b> [cm <sup>3</sup> ]	<b>Maximum</b> [cm <sup>3</sup> ]	<b>Mittelwerte ± SD</b> [cm <sup>3</sup> ]
<i>ITV<sub>4D-CT</sub></i>	50	1,8	171,1	27,6 ± 36,3
<i>ITV<sub>MIP</sub></i>	50	1,1	147,0	21,0 ± 29,7
<i>ITV<sub>AIP</sub></i>	50	0,7	139,8	19,2 ± 27,7
<i>GTV<sub>PCT</sub></i>	50	0,6	119,0	17,8 ± 24,7
<i>ITV<sub>CBCT</sub></i>	49	0,6	132,1	18,9 ± 26,6
<i>ITV<sub>0_50</sub></i>	50	0,8	145,6	18,8 ± 28,5
<i>ITV<sub>max_min</sub></i>	50	0,8	141,2	19,0 ± 28,1

Tabelle 1: Überblick über die Zielvolumina der unterschiedlichen Methoden. SD=Standardabweichung

### 5.3 Covervolumina

Bei der Untersuchung von Überschneidungen der untersuchten ITV-Volumina mit dem ITV des 4D-CTs ergaben sich Werte (siehe Anhang, Tabelle 16), welche in Tabelle 2 überblicksartig dargestellt wurden. Die mittels MIP konturierten Volumina lagen achtmal gänzlich innerhalb des *ITV<sub>4D-CT</sub>*. Das Covervolumen war in diesem Fall identisch mit dem *ITV<sub>MIP</sub>*. In 42 Fällen überlappten sich die beiden ITVs. Von diesen Überlappungen beinhalteten 33 lediglich ein Volumen von  $\leq 0,5 \text{ cm}^3$ . In sechs Fällen war die Abweichung größer als  $1,0 \text{ cm}^3$ . Im Durchschnitt lag die Überlappung bei  $0,4 \text{ cm}^3$ .

Die durch die AIP generierten Volumina lagen 17 Mal komplett innerhalb des 4D-CT ITVs. Bei 33 Patienten überlappten sie sich. Darunter beinhalteten 26 Überlappungen ein Volumen  $\leq 0,5 \text{ cm}^3$ . Die Überlappung betrug bei drei Fällen  $\geq 1,0 \text{ cm}^3$ . Im Mittel zeigte sich bezüglich der Überlappung zwischen ITV der AIP-Methode und dem ITV des 4D-CT ein Volumen von  $0,2 \text{ cm}^3$ .

Die aus zwei Phasen mittels MIP erzeugten CTs erzielten ähnliche Werte wie die AIP-Methode. 33 bzw. 34 von je 50 ermittelten Volumina überlappten sich. 17 und 16 Volumina befanden sich in ihrer vollen Ausdehnung innerhalb des ITV des 4D-CT. 24 bzw. 27 Überlappungen beinhalteten Volumina von  $0,5 \text{ cm}^3$  oder weniger und sechs bzw. fünf Mal war die Abweichung größer als  $1,0 \text{ cm}^3$ .

Durchschnittlich überlappten die Volumina der MIPs aus zwei Phasen das  $ITV_{4D-CT}$  mit einem Volumen von  $0,3 \text{ cm}^3$ .

Beim Planungs-CT ergaben sich weniger Überlappungen als bei den anderen Methoden. In 22 Fällen befand sich das mittels Planungs-CT ermittelte Volumen gänzlich im ITV des 4D-CT, 16 von 28 Überlappungen wichen mit unter  $0,5 \text{ cm}^3$  kaum ab. Jedoch gab es auch neun Überlagerungen, die sich mit  $\geq 1 \text{ cm}^3$  recht deutlich unterschieden. Im Mittel betrug die Überlappung  $0,4 \text{ cm}^3$ .

	$ITV_{MIP}$	$ITV_{AIP}$	$GTV_{PCT}$	$ITV_{0_50}$	$ITV_{max\_min}$
<i>Überschneidungen</i>	42	33	28	34	33
<i>Starke Abweichung (<math>\geq 1 \text{ cm}^3</math>)</i>	6	3	9	5	6
<i>Kaum Abweichung (<math>\leq 0,5 &gt; 0 \text{ cm}^3</math>)</i>	33	26	16	27	24
<i>Covervolumen identisch</i>	8	17	22	16	17

Tabelle 2: Überblick über die Überschneidungen und Covervolumina bei den verschiedenen Methoden.

Das ermittelte Covervolumen ( $CV$ ) definiert in Bezug auf das  $ITV_{4D-CT}$ , wieviel Prozent des zu erfassenden Volumens durch die jeweiligen Methoden abgedeckt werden (siehe Tabelle 3).

$$Abdeckung \text{ in } \% = \frac{CV}{ITV_{4D-CT}} \times 100$$

Formel 3: Abdeckung in Prozent

Anhand der statistischen Berechnungen durch den Wilcoxon-Test zeigten sich für die MIP-Methode signifikant höhere Prozentzahlen im Vergleich zu den restlichen Methoden ( $p < 0,01$ ). Im Mittel deckte das ITV der MIPs 71 % des  $ITV_{4D-CT}$  ab. Die Planungs-CT-Variante stellte im Gegensatz dazu nur 58 % des zu ermittelnden Volumens dar und generierte somit eine signifikant geringere Abdeckung als alle anderen Methoden ( $p = 0,00-0,03$ ).

<b>Methode</b>	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert ± SD</b>
		[%]	[%]	[%]
<i>ITV<sub>MIP</sub></i>	50	32	93	71 ± 14
<i>ITV<sub>AIP</sub></i>	50	31	85	64 ± 13
<i>GTV<sub>PCT</sub></i>	50	17	85	58 ± 14
<i>ITV<sub>0_50</sub></i>	50	15	85	62 ± 16
<i>ITV<sub>max_min</sub></i>	50	15	89	62 ± 16

Tabelle 3: Übersicht über die Covervolumina der unterschiedlichen Methoden in Relation zum *ITV<sub>4D-CT</sub>*.

## 5.4 Conformity Index

### 5.4.1 Allgemeiner Vergleich der unterschiedlichen Methoden

Bei der Berechnung der Konformitätsindizes als Maß für die Deckungsgleichheit und Übereinstimmung zwischen den zu untersuchenden Methoden und dem Goldstandard lieferte die MIP insgesamt die größten Werte, mit einem Mittelwert von 0,69 (siehe Tabelle 4). Volumina, die durch AIP ermittelt wurden, erzielten durchschnittlich einen Wert von 0,63. Die aus zwei Phasen generierten MIPs ergaben jeweils einen Mittelwert von 0,60. Für das Planungs-CT wurde ein Mittelwert von 0,56 berechnet.

<b>Methode</b>	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert ± SD</b>
<i>ITV<sub>MIP</sub></i>	50	0,29	0,87	0,69 ± 0,13
<i>ITV<sub>AIP</sub></i>	50	0,31	0,85	0,63 ± 0,12
<i>GTV<sub>PCT</sub></i>	50	0,19	0,78	0,56 ± 0,13
<i>ITV<sub>0_50</sub></i>	50	0,14	0,83	0,60 ± 0,15
<i>ITV<sub>max_min</sub></i>	50	0,14	0,81	0,60 ± 0,16

Tabelle 4: Überblick über die durchschnittlichen Conformity Indices der verschiedenen Methoden.

#### **5.4.2 Vergleich der Aufteilung auf die Lungenflügel**

Unter Berücksichtigung der Lage der Tumoren erzielte die MIP sowohl im rechten als auch im linken Lungenflügel die höchsten Indexwerte mit 0,71 und 0,66. Die AIP erreichte mit 0,64 und 0,61 geringere Werte. Für die übrigen Methoden ergaben sich Werte von 0,61 bis 0,55 (siehe Tabelle 7).

#### **5.4.3 Vergleich der Aufteilung auf die Lungenlappen**

Betrachtet man die exakte Position der Tumoren in den Lungenlappen, lässt sich feststellen, dass Tumoren des unteren Lungenlappens in jeder untersuchten Methode die niedrigsten Indices erreichten. Die MIP generierte durchschnittlich einen Wert von 0,62. Die AIP wies einen Wert von 0,59 auf. Für das das Planungs-CT ergab sich ein Wert 0,55. Die Zwei-Phasen MIPs führten jeweils zu Werten von 0,51 und 0,50. Im oberen und mittleren Lungenlappen ließen sich deutlich höhere Ergebnisse in allen Methoden feststellen. Die MIP erreichte im oberen und mittleren Lappen Durchschnittswerte von 0,71 und 0,72. Werte von je 0,64 wurden in beiden Lappen durch die AIP erzielt. Ähnliche Werte generierten die Zwei-Phasen MIPs mit je 0,65 für den oberen und je 0,63 für den mittleren Lungenlappen. Das Planungs-CT führte zu Werten von 0,58 und 0,55. Einen Überblick der Werte liefert Tabelle 7.

#### **5.4.4 Vergleich unter Berücksichtigung der Tumorgöße**

Zudem wurden die Conformity Indices von kleinen Tumoren mit einem Durchmesser von bis zu 2,5 cm und großen Tumoren mit einer Ausdehnung von mindestens 5,0 cm verglichen. Hierbei zeigte sich, dass die Tumorgöße einen starken Einfluss auf die Bestimmung der Conformity Indices hat (siehe Tabelle 5). Die AIP-, PCT- und die Zwei-Phasen-MIP-Methoden ermittelten bei kleineren Tumoren bis zu 2,5 cm Durchmesser signifikant größere Conformity

Indices ( $p=0,00-0,02$ ). Bei der MIP-Variante war der Einfluss bei einem  $p$ -Wert von 0,07 knapp nicht signifikant.

Zudem war eine positive Korrelation zwischen der TumorgroÙe (gröÙter Durchmesser) und den Conformity Indices aller Methoden mittels Korrelationskoeffizient nach Pearson nachzuweisen (siehe Abbildung 13 und Tabelle 6)

### Mann-Whitney-U-Test

	MIP	AIP	PCT	0_50	max_min
<i>p</i> -Wert	,070	,003	,019	,014	,007

Tabelle 5: Der Einfluss der TumorgroÙe auf die generierten Conformity Indices der verschiedenen Methoden

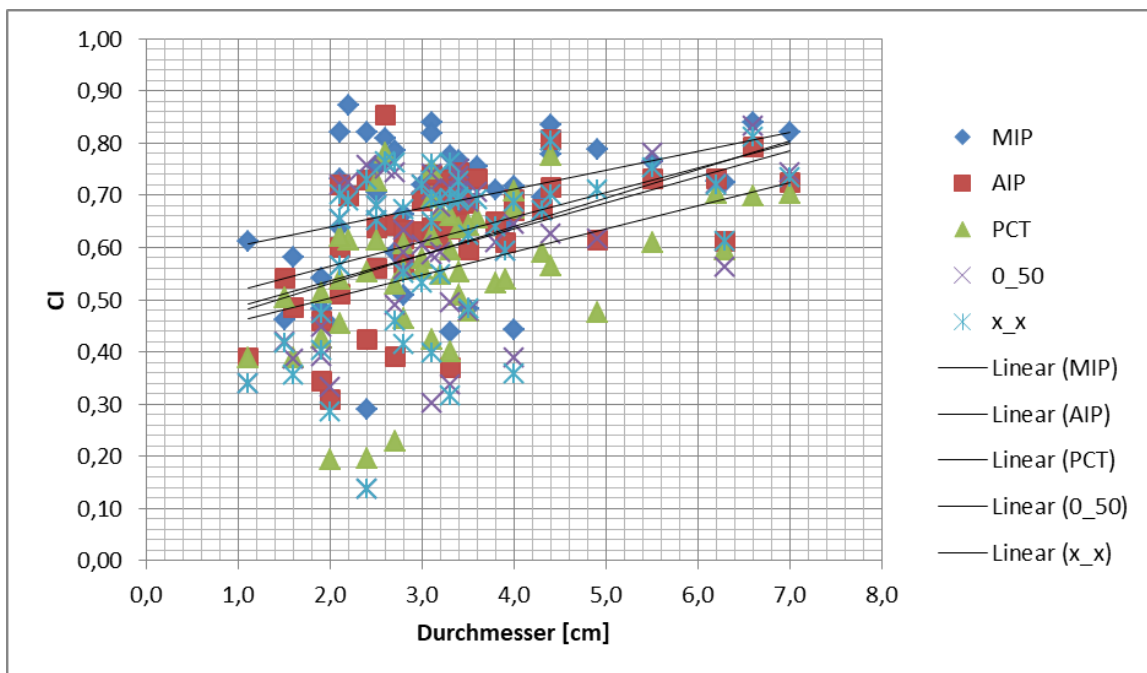


Abbildung 13: Abhängigkeit der Conformity Indices aller untersuchter Methoden von der TumorgroÙe

### Korrelationskoeffizient nach Pearson

		MIP	AIP	PCT	0_50	max_min
TumorgroÙe	Pearson Korrelation	,362	,498	,426	,416	,452
	Signifikanz	,010	,000	,002	,003	,001
	N	50	50	50	50	50

Tabelle 6: Korrelation zwischen Tumordurchmesser und Conformity Indices aller Methoden (Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant)

### 5.4.5 Vergleich unter Berücksichtigung der Anatomie

Bezüglich des Einflusses der anatomischen Verhältnisse auf die Konformität fällt auf, dass die MIP mit einem Mittelwert von 0,76 die höchsten Werte für Tumoren liefert, die sich nicht in unmittelbarer Nähe zu anderen Organen oder Rippen befinden (siehe Tabelle 7 bzw. Abbildung 14). Für die AIP wurde mit 0,67 der zweithöchste Mittelwert berechnet. Die aus zwei Phasen generierten MIPs führten jeweils zu Werten von 0,66. Der Mittelwert des Planungs-CTs betrug 0,60.

Mittels MIP erhielt man für Tumoren, die rippennah bzw. hilusnah liegen, die höchsten Werte mit 0,68 bzw. 0,67. Die AIP lieferte Indices von 0,65 und 0,58. Werte zwischen 0,51 und 0,62 ließen sich für die restlichen Methoden ermitteln. Für Tumoren, die an Leber und Magen grenzen, ergab die MIP-Methode Werte von 0,40 und 0,46. Werte mit Indices zwischen 0,28 - 0,43 erzielten die MIPs aus zwei Phasen. Die Mittelwerte der mittels AIP generierten Indices lagen für Lebertumoren bei 0,52 und für Magentumoren bei 0,68. Tumorumfängen in Magennähe wurden mittels Planungs-CT mit einer Konformität von 0,67 ermittelt. Lebernahe Tumorumfänge wurden durch dieselbe Methode mit einem durchschnittlichen Index von 0,40 bestimmt.

Für herznahe Tumoren konnten durch die unterschiedlichen Methoden Indices zwischen 0,75 und 0,73 ermittelt werden. Das Planungs-CT lieferte für Tumoren in Herznähe einen Wert von 0,66.

<b>Lage</b>	<b>ITV<sub>MIP</sub></b>	<b>ITV<sub>AIP</sub></b>	<b>GTV<sub>PCT</sub></b>	<b>ITV<sub>0_50</sub></b>	<b>ITV<sub>max-min</sub></b>
<i>Insgesamt</i>	0,69	0,63	0,56	0,60	0,60
<i>Rechts</i>	0,71	0,64	0,55	0,61	0,61
<i>Links</i>	0,66	0,61	0,57	0,59	0,59
<i>OL</i>	0,71	0,64	0,58	0,65	0,65
<i>ML</i>	0,72	0,64	0,55	0,63	0,63
<i>UL</i>	0,62	0,59	0,55	0,50	0,51
<i>OL rechts</i>	0,72	0,64	0,56	0,66	0,64
<i>ML rechts</i>	0,72	0,64	0,55	0,63	0,63
<i>UL rechts</i>	0,66	0,64	0,56	0,52	0,55

<i>OL links</i>	0,71	0,65	0,59	0,65	0,65
<i>UL links</i>	0,58	0,55	0,54	0,48	0,48
<i>Rippen</i>	0,68	0,65	0,60	0,61	0,62
<i>Hilus</i>	0,67	0,58	0,51	0,59	0,58
<i>Leber</i>	0,40	0,52	0,40	0,35	0,28
<i>Magen</i>	0,46	0,68	0,67	0,43	0,42
<i>Frei</i>	0,76	0,67	0,60	0,66	0,66
<i>Herz</i>	0,75	0,73	0,66	0,74	0,73

Tabelle 7: Überblick über die durchschnittlichen Conformity Indices in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

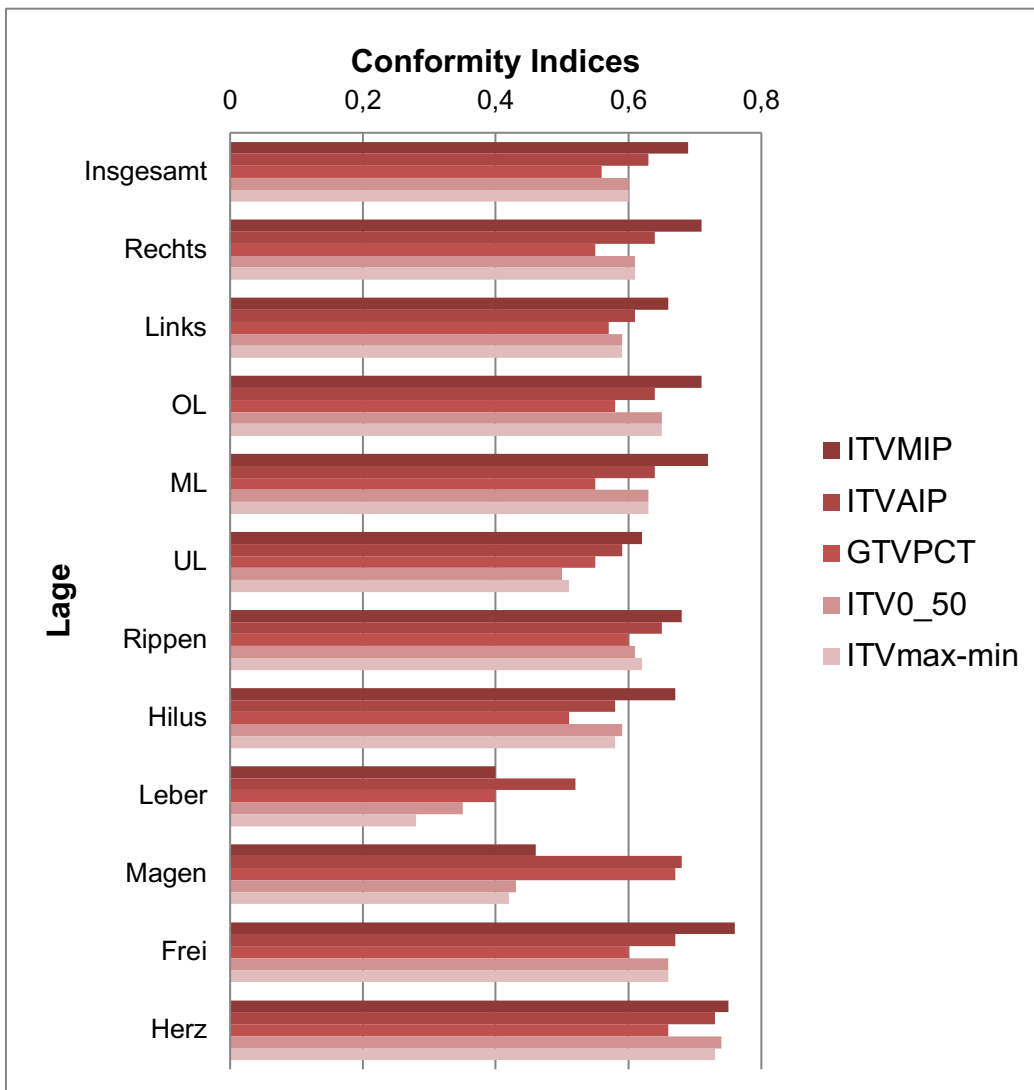


Abbildung 14: Darstellung der Conformity Indices in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Die anatomische Nähe zu den Rippen hatte bei keiner Methode einen signifikanten Einfluss auf den Conformity Index. Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass das Planungs-CT Tumoren im Hilusbereich mit signifikant kleineren Indices darstellte als anders lokalisierte Tumoren ( $p=0,04$ ). Bei lebernahen Tumoren resultierten sowohl die MIP-Aufnahmen aus allen zehn Phasen ( $p=0,04$ ) als auch die MIP-Aufnahmen aus den zwei extremen Phasen ( $p=0,04$ ) in signifikant kleineren Conformity Indices. Ähnliche Befunde ergaben sich für magennahe Tumoren, bei denen die MIP-Methode eine signifikant niedrigere Konformität im Vergleich zu andernorts lokalisierten Tumoren präsentierte ( $p=0,04$ ). Für herznahe Tumoren ergaben sich bei der MIP aus den Phasen 0 und 50 signifikant kleinere Conformity Indices ( $p=0,02$ ). Bei der MIP aus allen Phasen zeigte sich zudem, dass Tumoren ohne unmittelbare Nähe zu anderen Organen oder Strukturen, signifikant bessere Ergebnisse erzielten ( $p=0,02$ ).

## **5.5 Abstandsmessungen**

### **5.5.1 Abstände $ITV_{4D-CT}$ - $ITV_{MIP}$**

#### ***Medial-Lateral***

Bei der Auswertung der Abstandsmessungen zwischen den ermittelten Tumolvolumina von 4D-CT und MIP zeigten sich in medialer und lateraler Ausrichtung gemittelte Werte von 0,14 cm und 0,13 cm (siehe Tabelle 8). Tumoren im linken und rechten Lungenflügel unterschieden sich in ihrer medialen und lateralen Ausdehnung bei Werten von 0,14 cm bis 0,13 cm kaum voneinander. Die medialen und lateralen Abstände von Oberlappentumoren, Tumoren des Mittellappens und Unterlappentumoren wiesen Unterschiede von 0,12 cm bis 0,15 cm auf.



### ***Ventral-Dorsal***

Die Mittelwerte der ventralen bzw. dorsalen Abstandsmessungen betragen 0,15 cm und 0,13 cm. Im Vergleich von links und rechts lokalisierten Tumoren ergaben sich in ventral-dorsaler Ausrichtung Abstände von 0,12 cm bis 0,16 cm. Die größten Abstände zeigten sich in ventraler Ausdehnung im Unterlappen bei einem Mittelwert von 0,18 cm. Die restlichen Abstandsmessungen bezüglich der Lappenlokalisation bewegten sich zwischen 0,12 cm und 0,16 cm.

### ***Kranial-Kaudal***

Die im Mittel kleinsten Abstände zwischen 4D-CT-Volumina und MIP-Volumina ergaben sich kranial bei einem Wert von 0,08 cm. Die durchschnittlich gemessenen kranialen Abstände der Mittellappentumoren betragen 0,05 cm. Im Ober- sowie Unterlappen ergaben sich Werte von 0,10 cm und 0,08 cm. Die Werte der kaudalen Abstandsmessungen betragen im Mittel 0,19 cm, wobei sich im linken Lungenflügel Ergebnisse von 0,24 cm und rechts 0,15 cm ergaben. Außerdem fiel im Unterlappenbereich ein Durchschnittswert von 0,44 cm auf. Bei Ober- sowie Mittellappenwerten betrug der gemittelte Wert 0,08 cm.

<b>Lage</b>	<b>Kranial</b>	<b>Kaudal</b>	<b>Medial</b>	<b>Lateral</b>	<b>Ventral</b>	<b>Dorsal</b>
	[cm]	[cm]	[cm]	[cm]	[cm]	[cm]
<i>Insgesamt</i>	0,08	0,19	0,14	0,13	0,15	0,13
<i>Rechts</i>	0,07	0,15	0,14	0,13	0,14	0,14
<i>Links</i>	0,10	0,24	0,13	0,13	0,16	0,12
<i>OL</i>	0,10	0,08	0,14	0,12	0,13	0,12
<i>ML</i>	0,05	0,08	0,13	0,15	0,16	0,16
<i>UL</i>	0,08	0,44	0,14	0,13	0,18	0,15
<i>Rippen</i>	0,13	0,22	0,14	0,11	0,15	0,12
<i>Hilus</i>	0,07	0,09	0,15	0,17	0,17	0,16
<i>Leber</i>	-0,08	1,23	0,05	0,00	0,05	0,10
<i>Magen</i>	-0,08	1,65	0,15	0,15	0,33	0,05
<i>Frei</i>	0,05	0,07	0,11	0,13	0,14	0,12
<i>Herz</i>	0,10	0,13	0,17	0,17	0,23	0,20

*Tabelle 8: Überblick über die durchschnittlichen Abstandsmessungen zwischen dem ITV<sub>4D-CT</sub> und dem ITV<sub>MIP</sub> in Abhängigkeit der Tumorkalisation*

### ***Einfluss der anliegenden Organe***

Bezüglich der Abstandsmessungen wurde die unmittelbare Nähe zu angrenzenden Organen in die Betrachtung einbezogen. Dabei zeigte sich, dass Tumoren in Rippennähe Abstände von 0,11 cm bis 0,22 cm aufwiesen. Bei hilusnahen und freiliegenden Tumoren betragen die Abstände 0,05 cm bis 0,17 cm. Tumoren nahe des Herzens zeigten Abstände von 0,10 cm bis 0,23 cm. Bei den Tumoren in der Nähe von Leber und Magen fanden sich medial, lateral, ventral und dorsal durchschnittlich Abstände bis 0,33 cm. Die MIP-Volumina überragten die 4D-CT-Volumina, aufgrund der kranialen Durchschnittswerte im negativen Bereich, im Mittel um 0,08 cm. Kaudale Abstandsmessungen bei Tumoren in Leber- und Magennähe wiesen Werte von 1,23 cm und 1,65 cm auf.

Um die Abstände der Tumorumina in Abhängigkeit der Tumorlokalisation statistisch zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Diesbezüglich zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Tumoren des Ober- bzw. Mittellappens und Tumoren der Unterlappen. Hilusnahe Tumoren ermittelten lateral einen signifikant höheren Abstand als anders lokalisierte Tumoren ( $p=0,02$ ). Befinden sich die Tumoren in der Nähe der Leber, so wiesen sie signifikant höhere kaudale und signifikant kleinere Abstände in lateraler Richtung auf ( $p= 0,02$ ). Bei den Tumoren in der Magengegend ergaben sich im Vergleich zu anders lokalisierten Tumoren signifikant höhere Abstände in kaudaler Richtung ( $p= 0,02$ ).

### ***Einfluss des Tumordurchmessers***

Zusätzlich wurde der Einfluss des Tumordurchmessers auf die resultierenden Abstandsmessungen statistisch untersucht (siehe Tabelle 9). Dazu wurden Tumoren mit einem Durchmesser bis 2,5 cm und Tumoren mit einer Ausprägung größer als 5 cm verglichen. Es zeigte sich, dass kleine Tumoren signifikant geringere laterale, ventrale und dorsale Abstände generieren als große Tumoren ( $p=0,00 - 0,01$ ).

### Mann-Whitney-U-Test

	kranial	kaudal	medial	lateral	ventral	dorsal
<i>p</i> -Wert	,504	,923	,214	,004	,002	,005

Tabelle 9: Einfluss des Tumordurchmessers auf die Abstandsmessungen zwischen dem  $ITV_{4D-CT}$  und dem  $ITV_{MIP}$

### Vergleich der Abstände untereinander

Zudem fiel auf, dass die kranialen Abstände allgemein signifikant kleiner waren als die lateralen, medialen, ventralen und dorsalen Abstände ( $p < 0,05$ ). Signifikant war außerdem der Unterschied zwischen den ventralen und dorsalen Abständen ( $p = 0,03$ ) (siehe Tabelle 10).

### Wilcoxon-Test

	kaudal - kranial	medial - kranial	lateral - kranial	ventral - kranial	dorsal - kranial	ventral - lateral
<i>p</i> -Wert	,513	,015	,033	,005	,015	,031

Tabelle 10: Überblick über die Unterschiede der Abstandsmessungen der jeweiligen Richtungen zwischen dem  $ITV_{4D-CT}$  und dem  $ITV_{MIP}$

### 5.5.2 Abstände $ITV_{4D-CT}$ - $ITV_{AIP}$

Zusätzlich zu den Abstandsmessungen zwischen 4D-CT-Volumina und MIP-Volumina wurden die Abstände zwischen 4D-CT-Volumina und AIP-Volumina ermittelt. Im Durchschnitt ergaben die Abstandsmessungen in jeder Richtung zwischen 0,13 cm und 0,18 cm.

#### Medial-Lateral

Tumoren im linken und rechten Lungenflügel unterschieden sich bei Werten von 0,15 cm bis 0,18 cm in ihrer medialen und lateralen Ausdehnung kaum. Betrachtet man die Zugehörigkeit zu den einzelnen Lungenlappen, so bewegten sich die medialen und lateralen Abstände zwischen 0,13 cm und 0,20 cm.

### ***Ventral-Dorsal***

In der ventralen und dorsalen Abstandsmessung ergaben sich für links und rechts lokalisierte Tumoren Werte von 0,17 cm bis 0,19 cm. Bei Ober-, Mittel- sowie Unterlappentumoren zeigten sich Abstände von 0,16 cm bis 0,20 cm.

### ***Kranial-Kaudal***

Die kranialen Abstände der rechtsseitigen Tumoren lagen bei 0,10 cm, die der linksseitigen Tumoren bei 0,16 cm. Die kaudalen Messungen ergaben rechtsseitig 0,15 cm und linksseitig 0,18 cm. Bei der Betrachtung der Lappenzugehörigkeit zeigten sich Werte von 0,10 cm bis 0,14 cm für Ober- und Mittellappen bei kranialer und kaudaler Abstandsmessung. Bei Tumoren der Unterlappen, zeigten sich kraniale Abstände von durchschnittlich 0,13 cm und kaudal Werte von 0,25 cm.

### ***Einfluss der anliegenden Organe***

Unter Berücksichtigung der anliegenden Organe, bewegten sich die Abstände bei Tumoren in Rippennähe zwischen 0,13 cm und 0,18 cm. Hilusnahe und freiliegende Tumoren ermittelten Werte von 0,13 cm bis 0,20 cm. Herznahe Tumoren zeigten ventral und dorsal jeweils Abstände von durchschnittlich 0,23 cm. Bei der Untersuchung der lebernahen Tumoren bewegten sich kaudale, laterale und dorsale Abstände zwischen 0,28 cm und 0,33 cm. Zudem zeigten sich ventral und medial Abstände von 0,08 cm und 0,10 cm. Kranial überragten die AIP-Volumina die 4D-CT-Volumina im Durchschnitt um 0,08 cm. Für Tumoren in der Nähe des Magens ergaben sich ventrale und dorsale Abstandsmessungen von 0,13 cm und 0,15 cm. Medial und lateral zeigten sich hier Werte von 0,23 cm und 0,20 cm. Kranial ergab sich bei magennahen Tumoren durchschnittlich kein Abstand, kaudal erhielt man einen Durchschnittswert von 0,38 cm.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Tumoren des Ober- bzw. Mittellappens und denen der Unterlappen.

Die Rippen-, Hilus-, Herz- sowie Magennähe hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Abstandsmessungen. Bei Tumoren in Lebernähe zeigten sich bei den kranialen und medialen Abstandsmessungen signifikant kleinere Abstände als bei anders gelegenen Tumoren ( $p=0,04$ ). Verglichen mit anderen

Tumorlokalisationen waren die kaudalen Abstandsmessungen bei lebernahen Tumoren jedoch signifikant größer ( $p=0,04$ ).

<b>Lage</b>	<b>Kranial</b>	<b>Kaudal</b>	<b>Medial</b>	<b>Lateral</b>	<b>Ventral</b>	<b>Dorsal</b>
	[cm]	[cm]	[cm]	[cm]	[cm]	[cm]
<i>Insgesamt</i>	0,13	0,16	0,17	0,16	0,17	0,18
<i>Rechts</i>	0,10	0,15	0,16	0,18	0,18	0,19
<i>Links</i>	0,16	0,18	0,18	0,15	0,17	0,17
<i>OL</i>	0,13	0,14	0,16	0,13	0,16	0,17
<i>ML</i>	0,12	0,10	0,17	0,18	0,18	0,18
<i>UL</i>	0,13	0,25	0,18	0,20	0,19	0,20
<i>Rippen</i>	0,13	0,18	0,17	0,13	0,17	0,16
<i>Hilus</i>	0,14	0,14	0,19	0,19	0,20	0,20
<i>Leber</i>	-0,08	0,33	0,10	0,28	0,08	0,30
<i>Magen</i>	0,00	0,38	0,23	0,20	0,15	0,13
<i>frei</i>	0,13	0,13	0,15	0,16	0,16	0,17
<i>Herz</i>	0,10	0,17	0,18	0,17	0,23	0,23

Tabelle 11: Überblick über die durchschnittlichen Abstandsmessungen zwischen dem  $ITV_{4D-CT}$  und dem  $ITV_{AIP}$  in Abhängigkeit der Tumorlokalisation

### **Einfluss des Tumordurchmessers**

Bei der Untersuchung des Einflusses der Tumordurchmesser auf die Abstandsmessungen zeigte sich, dass kleine Tumoren signifikant geringere laterale, ventrale und dorsale Abmessungen generieren als große Tumoren ( $p<0,01$ ) (siehe Tabelle 12).

#### **Mann-Whitney-U-Test**

	<b>kranial</b>	<b>kaudal</b>	<b>medial</b>	<b>lateral</b>	<b>ventral</b>	<b>dorsal</b>
<b>p-Wert</b>	,687	,754	,107	,007	,001	,001

Tabelle 12: Einfluss des Tumordurchmessers auf die Abstandsmessungen zwischen dem  $ITV_{4D-CT}$  und dem  $ITV_{AIP}$

### **Vergleich der Abstände untereinander**

Bei der Betrachtung der allgemeinen Unterschiede zwischen den Messungen zeigten sich im Wilcoxon-Test bei den kranialen Abmessungen signifikant

kleinere Werte als bei den medialen, ventralen und dorsalen Abmessungen (p=0,01-0,04) (siehe Tabelle 13).

#### Wilcoxon-Test

	kaudal - kranial	medial - kranial	lateral - kranial	ventral - kranial	dorsal - kranial
<i>p</i> -Wert	,193	,017	,110	,009	,035

Tabelle 13: Überblick über die Unterschiede der Abstandsmessungen der jeweiligen Richtungen zwischen dem  $ITV_{4D-CT}$  und dem  $ITV_{AIP}$

### 5.5.3 Vergleich der beiden Abstandsmessungen

Bei dem statistischen Vergleich zwischen den jeweiligen Abstandsmessungen untereinander, zeigten die 4D-CT-MIP-Abstände in kranialer, medialer, lateraler, ventraler und dorsaler Richtung signifikant kleinere Messwerte als die 4D-CT-AIP-Abstände ( $p < 0,01$ ) (siehe Tabelle 14). Kaudal zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messungen.

#### Wilcoxon-Test

	kranial	kaudal	medial	lateral	ventral	dorsal
<i>p</i> -Wert	,003	,116	,000	,000	,002	,000

Tabelle 14: Wilcoxon-Test auf Unterschiede zwischen den Abstandsmessungen von 4D-CT-MIP und 4D-CT-AIP

## 6 Diskussion

### 6.1 4D-CT

Lungenkrebspatienten mit inoperablen Befunden bleibt oftmals nur die Bestrahlung als therapeutische Option. Hierbei stellt die SBRT eine sichere und effektive Methode dar (McGarry et al., 2005).

Der Erfolg der Strahlentherapie als „externe Methode“ ist dabei von einer möglichst exakten Bestrahlungsplanung abhängig. Bildgebende Verfahren wie die Computertomographie stellen die Größe und Morphologie des zu behandelnden Tumors als Momentaufnahme gut dar und haben ihren festen Platz in der Diagnostik und dem Staging von Lungentumoren. Während einer Bestrahlung und zwischen den verschiedenen Fraktionen kommt erschwerend hinzu, dass der Tumor durch intrafraktionelle und interfraktionelle Unsicherheiten seine Position ändert bzw. Schwankungen unterliegt. Um den zeitlichen Verlauf der Tumorbewegung in Abhängigkeit von der Atmung des Patienten zu verfolgen, nutzt man in der Bestrahlungsplanung die Aufnahmen von vierdimensionaler Computertomographie. Dies ermöglicht es den Strahlenmedizinern, Patienten während ihrer normalen Atmung zu bestrahlen. Hierzu werden Zielvolumina im Planungsprozess durch Konturierung definiert. Von besonderem Interesse ist dabei das Internal Target Volume, was atemabhängige Bewegungen des zu bestrahlenden Tumors miteinschließt.

Den aktuellen Goldstandard für die Bestimmung des IVTs des zu bestrahlenden Tumors bildet das Konturieren von mehreren einzelnen GTVs des 4D-CTs mit anschließender Fusionierung (De Ruyscher et al., 2010; Slotman, Lagerwaard and Senan, 2006). Diese Methode liefert genaue Volumina und hat sich im klinischen Alltag bewährt (Moorrees & Bezak, 2012; Nakamura et al., 2008; Rietzel, Chen, et al., 2005; Rodríguez-Romero & Castro-Tejero, 2014). Der große Nachteil der Volumenbestimmung mittels 4D-CT ist der zeitaufwändige Prozess der Konturierung (Jang et al., 2015). Zudem kann es bei verstärkter Tumorbewegung zu fehlerhaften, unterrepräsentierenden Volumina kommen (Clements et al., 2013). Weiterhin können sich Artefakte bei der

vierdimensionalen Computertomographie zeigen, auch wenn die Atmung regulär und reguliert abläuft (Watkins et al., 2010).

In der vorliegenden Arbeit wurde das 4D-CT als Referenzmethode gewählt und mit alternativen Verfahren der Tumolvolumenbestimmung hinsichtlich ihrer Güte und Qualität verglichen.

## **6.2 MIP**

Das Konturieren mithilfe der Maximumintensitätsprojektion als zeitsparende Methode gilt nach aktuellem Forschungsstand als verlässliches Instrument zur Bestimmung des ITV bei Lungentumoren des Stadiums 1 (Underberg et al., 2005). Bezüglich der Konturierung des ITVs mithilfe der MIP lassen sich in der Literatur zeitliche Angaben von unter zehn Minuten pro Zielvolumenbestimmung finden. Die Bestimmung des Tumolvolumens durch das 4D-CT erfordert dahingegen ein Vielfaches an Zeit (Slotman, Lagerwaard and Senan 2006).

Bei größeren Tumoren gibt es jedoch Zweifel an der Gleichwertigkeit der MIP-Methode, weshalb eine Überlegenheit der Volumenbestimmung mittels 4D-CT anzunehmen ist (Ezhil et al., 2009; Muirhead et al., 2008). Muirhead et al. untersuchten die Überlappung des ITVs, welches ausschließlich mittels 4D-CT bestimmt wurde und dem ITV das mittels MIP generiert wurde. Dabei stellten sie fest, dass mithilfe der MIP im Mittel 19,0 % des 4D-CT-Volumens nicht abgedeckt wurden. Ezhil et al. beschrieben, dass auch Tumoren des Stadiums 1 durch den Einsatz der MIP signifikant kleiner dargestellt werden als durch das 4D-CT. Dass das Durchschnittsausmaß der Bewegung des Tumors durch die Anwendung von MIPs erfasst werden kann, zeigen Studien von Harada et al. Dabei wird jedoch die maximale bzw. minimale Bewegungsamplitude unterrepräsentiert und ein zu kleines Volumen generiert (Harada et al., 2016). Neben der Bewegungsamplitude, muss das Bewegungsmuster der Lunge betrachtet werden. Tumoren, die sich periodisch bzw. regulär bewegen, können mithilfe der MIP adäquat abgebildet werden. Findet eine unregelmäßige bzw. irreguläre Tumorbewegung statt, so wird das Tumolvolumen durch die MIP unterrepräsentiert (Park et al., 2009).



In der vorliegenden Arbeit bildete die MIP-Methode signifikant kleinere Volumina ab als die 4D-CT-Variante. 29 % des zu ermittelnden  $ITV_{4D-CT}$  konnten dabei nicht durch die MIP-Variante abgedeckt werden. Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit jedoch verdeutlichen, generierte die MIP-Methode die größten Volumina unter den alternativen Methoden. Bei der Betrachtung des Conformity Index erzielte die MIP-Methode die besten Werte. Es ist anzunehmen, dass eine alleinige Anwendung der MIP, als Alternative zur Volumenbestimmung mittels 4D-CT, die Wahrscheinlichkeit einer Unterrepräsentierung des Tumors erhöht. Zudem birgt das Konturieren mittels MIP das Risiko, Tumoren der Unterlappen, die sich unmittelbarer Nähe zu benachbarten Organen befinden, unpräzise abzubilden. Hierbei kommt es durch die ungenaue Darstellung des Tumorgewebes im Vergleich zu anliegenden Organen zu Qualitätsverlusten in der Darstellung. Besonders freiliegende und mittig positionierte Tumoren erzielen deutlich bessere Ergebnisse als leber- und magennahe Tumoren, sowohl in Bezug auf die Conformity Indices, als auch auf die Covervolumina. Deutliche Kontraste im CT-Bild lassen sich bei hellen, relativ dicht strukturierten Tumoren, die von dunklem Lungengewebe umgeben sind, erkennen (Slotman, Lagerwaard and Senan, 2006). Dies ist jedoch nicht der Fall bei Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe zu anderen dichten Strukturen befinden oder sogar direkten Kontakt zu solchen haben. Es lässt sich dabei nicht eindeutig unterscheiden, welcher Voxel zu welcher Struktur gehört. Hier zeigt sich eine entscheidende Schwäche der MIP. Daher stellt, besonders bei weit kaudal liegenden Tumoren, die MIP als eigenständige Methode keine gleichwerte Alternative zum 4D-CT bei der Bestrahlungsplanung dar.

Zur Evaluierung, in welcher Richtung diese Methode Defizite aufweist, wurden die Abstände zu den jeweiligen  $ITV_{4D-CT}$  gemessen. Die kranialen Abstände waren im Mittel am geringsten und signifikant kleiner als die medialen, lateralen, dorsalen und ventralen Messungen. Dies lässt sich zum einen dadurch erklären, dass in der transversalen Schichtung des CTs konturiert wurde. Hierbei kommt eine bestimmte Schichtdicke zum Tragen. Zwischen zwei Schichten liegt ein Bereich der durch das CT nicht abgedeckt wird. Wäre dies nicht der Fall, würden unendlich viele Schichten zur Darstellung des Zielgebiets benötigt werden. Die Computertomographie erfährt hierdurch eine Limitierung in

der Bestrahlungsplanung. Die MIP basiert auf dem 4D-CT und dementsprechend ist die Schichtdicke identisch. Die Entscheidung, ob in einer weiter kranial liegenden Schicht noch Tumorgewebe erkennbar ist und in die Planung einbezogen wird, hat somit einen großen Einfluss auf die Volumenberechnung. Zum anderen lassen sich die niedrigen kranialen Abstände dadurch erklären, dass kranial der Tumoren meist keine, der Konturierung hinderlichen, Strukturen bzw. Organe liegen.

Bei den kaudalen Abstandsmessungen zeigten sich, außer bei Tumoren in direkter Nähe zu Leber oder Magen, relativ geringe Werte. Es lässt sich argumentieren, dass das Konturieren in der Transversalschicht einen relevanten Einfluss hat. Die Beeinträchtigung durch die kaudal anliegenden Organe war in den Messungen ersichtlich und äußerte sich statistisch in signifikant größeren Abstandswerten.

Die medialen, lateralen, dorsalen sowie ventralen Abstände zeigten untereinander keine signifikanten Unterschiede und bewegten sich durchschnittlich um Werte von 0,13 - 0,15 cm. Zudem ergaben sich für lebernahe Tumoren sogar signifikant geringere laterale Abstände als andernorts lokalisierte Tumoren. Die Nähe zu Herz und Rippen scheint keinen entscheidenden Einfluss auf die Abstandsmessungen zu haben.

Aufgrund dieser Ergebnisse lässt sich resümieren, dass das Konturieren auf Basis der MIP aus dem 4D-CT allein keine gleichwertige Alternative zur Bestrahlungsplanung und ITV-Bestimmung darstellt. Jedoch kann ein Einbezug eines standardisierten Randes von ca. 0,13 - 0,15 cm in der Transversalebene erwogen werden. Dadurch können Defizite, die sich in den lateralen, medialen, dorsalen und ventralen Abstandsmessungen zeigten, ausgeglichen werden. Kaudal und kranial wäre ein zusätzlicher Saum von 0,1 cm angemessen. Bei leber- und magennahen Tumoren stellte sich die MIP-Methode als nicht zuverlässig dar und lieferte deutlich geringere Volumina als die 4D-CT-Methode. Sie wies außerdem eine sehr niedrige Konformität auf und führte zu deutlichen Abweichungen bei den Abstandsmessungen.

## 6.3 AIP

Die Durchschnittsintensitätsprojektion gilt als akzeptable Methode, um das Tumolvolumen für die Dosisberechnung zu bestimmen (Ohira et al., 2016). Allerdings zeigte sich eine Überlegenheit der MIP gegenüber der AIP bei Lungentumoren im Stadium 1 (Bradley et al., 2006). Befinden sich Tumoren in unmittelbarer Nachbarschaft zu dichtem Gewebe, wie beispielsweise in Leber oder Magennähe, so scheint jedoch die AIP der MIP überlegen zu sein und stellt die bessere Alternative zur Bestrahlungsplanung dar (Tian et al., 2012). Neben der MIP wird auch die AIP deutlich durch das Vorhandensein von irregulären Atemmustern beeinflusst und führt mitunter zu großen Ungenauigkeiten (Cai, Read and Sheng, 2008; Huang et al., 2010).

In der vorliegenden Arbeit ermittelte die AIP-Methode grundsätzlich die zweitgrößten Volumina und repräsentierte die zweitbeste Konformität nach der MIP-Methode. Durchschnittlich wurden mit der AIP 36 % der zu ermittelnden 4D-CT Volumina nicht abgedeckt. Somit zeigt sich eine deutliche Unterrepräsentanz des Tumolvolumens in der Bestrahlungsplanung durch die Nutzung der AIP. Betrachtet man die Lokalisationen der Tumoren, wird deutlich, dass die MIP-Methode signifikant bessere Conformity Indices bei freiliegenden, rippennahen und hilusnahen Tumoren lieferte als die AIP. Jedoch fällt auf, dass die AIP-Methode bei allen Tumoren in Leber- und Magennähe zu besseren Conformity Indices führte als die MIP-Methode. Es ließen sich jedoch diesbezüglich keine statistischen Signifikanzen ( $p = 0,07$ ) nachweisen.

Bei der Betrachtung der Abstandsmessungen wurden allgemein kranial die geringsten Abstände zu den ITVs der 4D-CTs gemessen. Sie waren zudem signifikant geringer als die medialen, ventralen und dorsalen Abstände. Analog zu den Ergebnissen bei der MIP lässt sich auch bei der AIP argumentieren, dass sich kranial keine Organe befinden, welche die Konturierung erschwerend beeinflussen. Zudem sei auch hier erwähnt, dass in der Transversalschicht konturiert wurde und somit die Schichtdicke zum Tragen kommt. Zwischen den medialen, lateralen, dorsalen und ventralen Abstandsmessungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Abstände beliefen sich durchschnittlich auf Werte von 0,16 - 0,18 cm.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die AIP-Methode zur Tumolvolumenbestimmung bei Lungenkrebspatienten in der Bestrahlungsplanung keine gleichwertige Alternative zur 4D-CT-Methode darstellt. Es wird deutlich, dass das Konturieren auf Basis der AIP zu einer Unterrepräsentation des Tumolvolumens führt. Durch die Abstandsmessungen zu dem ITV des 4D-CT zeigt sich jedoch, dass dieses Defizit durch Anwendung eines standardisierten Saumes von ca. 0,16 - 0,18 cm in der Transversalebene ausgeglichen werden könnte. Kranial ist sogar ein kleinerer Rand ausreichend. Diese Schlussfolgerung trifft jedoch nicht auf Tumoren in Lebernähe zu. Dort zeigten sich signifikant größere kaudale Abstände als bei anders lokalisierten Tumoren. Die AIP-Methode ermittelte bei Tumoren in der Nähe von Magen und Leber größere Conformity Indices und geringere Abstandswerte zu den Volumina der 4D-CTs als die MIP-Methode. Jedoch liefert auch das Konturieren mithilfe der AIP keine Ergebnisse, welche den Einsatz der Methode im klinischen Alltag bei Tumoren in Leber- und Magennähe rechtfertigen.

#### **6.4 MIP aus zwei Phasen**

Bei Tumoren mit geringem Bewegungsumfang stellt die Tumolvolumenbestimmung in den zwei 4D-CT-Phasen der maximalen Inspiration bzw. Expiration eine sinnvolle Alternative dar (Loo, Kavanagh and Meyer, 2011). Jang et al. postulierten, dass sich das von ihnen untersuchte ITV aus maximaler Inspiration und Expiration nicht signifikant von dem ITV aus allen zehn Phasen unterscheidet. Mithilfe dieser Methode lassen sich die Tumorbewegungen adäquat darstellen, weshalb sie selbst bei sehr kleinen und mobilen Tumoren zum Einsatz kommen kann (Jang et al., 2015). Rietzel et al. untersuchten die Konformität zwischen den Zielvolumina, die aus den zwei extremen Phasen generiert wurden und jenen, die aus allen zehn Phasen des 4D-CTs entstammten. Hierbei ergab sich eine Überlappung von 93,7 % (Rietzel et al., 2006). Bezüglich des Nutzens der MIP aus Aufnahmen bei maximaler Inspiration und maximaler Expiration gilt es in der Literatur allerdings als Nachteil, dass im Falle von relativ kleinen und sich stark bewegenden Tumoren

die Bewegungsamplitude sehr groß sein kann. Dies hat zur Folge, dass eine zusätzliche CT-Aufnahme aus dem mittleren Bewegungsspektrum einbezogen werden sollte. Zudem lässt sich der genaue Bewegungsumfang nicht nachvollziehen (Slotman, Lagerwaard and Senan 2006). Ezhil et al. zeigten, dass die auf zwei Phasen basierende Variante der Tumolvolumenbestimmung zu einer Unterrepräsentation des Zielvolumens führen kann (Ezhil et al., 2009). Sowohl das Konturieren der Zielvolumina mithilfe einer MIP aus den Phasen der maximalen und minimalen Lungenbelüftung als auch die Volumenbestimmung aus den Phasen 0 und 50 generierte signifikant kleinere Volumina als das MIP aus allen Phasen. Hinzu kommt, dass durch die Anwendung der beiden Methoden jeweils 38 % des  $ITV_{4D-CT}$  nicht abgedeckt wurden. Die beiden MIPs aus jeweils zwei Phasen unterschieden sich nicht signifikant. Zudem sei erwähnt, dass in nur 12 % der Fälle die Phasen 0 und 50 den maximalen und minimalen Lungenbelüftungsverhältnissen entsprachen. Ein standardisierter Einsatz einer MIP aus diesen beiden Phasen ist somit nicht gleichbedeutend mit einer MIP aus zwei extremen Phasen. Die Auswahl der Phasen der maximalen bzw. minimalen Belüftung erfordert zudem eine Berechnung des Lungenvolumens in jeder Phase des 4D-CTs mithilfe des Planungssystems, was wiederum einen zeitaufwändigen Prozess darstellt. Des Weiteren ist für die Erstellung von MIPs aus zwei Phasen die Anfertigung eines 4D-CTs notwendig. Aus diesem kann ohne Mehraufwand eine MIP aus allen Phasen erstellt werden, welche wiederum signifikant bessere Ergebnisse lieferte (siehe Kapitel 6.2). Ein standardisierter Einsatz dieser Methoden als Alternative zur 4D-CT-Variante in der Bestrahlungsplanung ist somit nicht zu empfehlen.

## **6.5 Planungs-CT**

Mithilfe des Planungs-CTs lässt sich ein GTV bestimmen (Bowden et al., 2002). In der Literatur finden sich Hinweise, dass Konturierungen in Planungs-CTs wesentlich kleinere Volumina generieren als in 4D-CTs. Dies gilt im Besonderen für Tumoren, die starken Bewegungen unterliegen (Slotman, Lagerwaard and

Senan, 2006). Borm et al. empfehlen bei der Nutzung des Planungs-CTs die Einkalkulierung eines zusätzlichen Randes von bis zu 5,4 mm, um dem Volumen, das mittels 4D-CT bestimmt wird, zu entsprechen. Dabei stellt sich die Konturierung bei stark mobilen Tumoren als besonders fehleranfällig dar (Borm et al., 2014).

Um atemabhängige Bewegungen mitabbilden zu können, kommt im klinischen Alltag teilweise ein langsames Planungs-CT zum Einsatz. Da durch diese Aufnahme nicht das volle Bewegungsausmaß des Tumors dargestellt wird, lässt sich kein ITV generieren. Dies erklärt auch, warum die PCT-Methode die im Durchschnitt niedrigsten Volumina mit den geringsten Conformity Indices produziert. Zudem werden nur 58 % des  $ITV_{4D-CT}$  durch das PCT-Volumen abgedeckt. Weiterhin ist die relativ hohe Schichtdicke ein qualitätslimitierender Faktor. Zwischen zwei Schichten liegt dementsprechend ein gewisser „Totraum“, der durch die CT-Aufnahme nicht abgebildet wird. Durch den Abstand von drei Millimetern zwischen zwei Schichten ist es möglich, dass entscheidende anatomische Gegebenheiten nicht dargestellt werden. Mitunter besteht sogar die Gefahr sehr kleine Tumoren zu übersehen. Das Planungs-CT stellt somit keine Alternative für die Konturierung von Lungentumoren in der Bestrahlungsplanung dar.

## **6.6 Cone-Beam-CT**

Bezüglich des Cone-Beam-CTs belegt die aktuelle Forschungsliteratur, dass Tumoren mit großen Bewegungsamplituden schlechte Ergebnisse hinsichtlich der Volumenbestimmung generieren. Es wird beschrieben, dass es durch das Konturieren mittels CBCT zur Unterrepräsentierung des ITVs kommt, wobei bis zu 30% des zu ermittelnden Tumorumfanges nicht dargestellt werden. Durch die Anwendung eines regulären Atemmusters konnte dieser Effekt jedoch teilweise korrigiert werden. Zudem stellte sich das kraniale Ende des Tumors besser dar als das kaudale, bei dem sich eine ausgeprägte Unschärfe zeigte (Clements et al., 2013). Auch Vergalaso et al. beschrieben, dass es durch die fehlende Information über die Tumorbewegung zu einer Unterrepräsentierung

des ITV kommt (Vergalasova, Maurer and Yin 2011). In einer Studie von Wang et al. fand man heraus, dass das CBCT mit der MIP des 4D-CTs in Bezug auf die Bestrahlungsplanung vergleichbar ist. Dies setzt jedoch ein sinusförmiges und reguläres Bewegungsmuster voraus (Wang et al., 2013). Liu et al. hingegen postulierten, dass das CBCT eine unzureichende Qualität für eine Bestrahlungsplanung liefert (Liu et al., 2013).

Die niedrige Bildqualität erschwerte die Konturierung und es zeigte sich in den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit eine Unterrepräsentierung der Tumorvolumina. Bedingt durch eine fehlende CBCT-Aufnahme eines Patienten und den erschwerten Konturierungsprozess, wurde nach den unzureichenden Ergebnissen bei der ITV-Bestimmung auf eine weitere Evaluierung dieser Methode verzichtet. Die Befunde der vorliegenden Arbeit lassen den Schluss zu, dass das Konturieren mittels CBCT keine Alternative für die Bestimmung der ITVs in der Bestrahlungsplanung darstellt.

## 7 Zusammenfassung

### 7.1 Deutsch

#### *Einleitung*

Die Anwendung von vierdimensionaler Computertomographie ermöglicht in der Bestrahlungsplanung bei Lungenkrebspatienten eine genaue Definition des Zielvolumens. Die intra- und interfraktionellen Unsicherheiten werden dabei im Zusammenspiel mit der SBRT adäquat einkalkuliert. Im klinischen Alltag stellt das Arbeitsvolumen bzw. der Zeitaufwand, mit welchem die Konturierung von mehreren einzelnen CTs verbunden ist, eine besondere Herausforderung dar. In der Literatur finden sich bereits Bestrebungen, Methoden zu finden, die eine ähnliche Qualität in der Zielvolumenbestimmung liefern und dabei weniger zeitaufwändig sind. Diese Arbeit hat die Zielsetzung, eindeutige Aussagen bezüglich eventuell relevanter auf 4D-CT basierender Methoden zur Zielvolumenbestimmung bei Lungentumoren treffen zu können. Zu diesem Zweck werden sieben unterschiedliche Methoden für die Zielvolumenbestimmung von Tumoren verglichen. Um eine relevante Unterrepräsentation des Tumorgewebes in der Bestrahlungsplanung zu vermeiden, soll erwogen werden, ob es sinnvoll ist einen standardisierten Saum einzukalkulieren. Außerdem wird beurteilt, inwieweit benachbarte Organe und die Tumorgöße einen Einfluss auf die Tumolvolumenbestimmung mittels der alternativen Methoden haben.

#### *Material und Methoden*

50 4D-CTs von Lungenkrebspatienten wurden für diese Studie ausgewählt. Für jeden Patienten wurde das GTV in jeder Phase des 4D-CTs bestimmt und zu einem ITV fusioniert. Anschließend wurden MIP sowie AIP aus allen Phasen des 4D-CTs generiert und ebenfalls deren ITV bestimmt. Zudem erstellte man jeweils MIPs aus den Phasen der maximalen und minimalen Lungenbelüftung sowie den Phasen 0 und 50 (erstes und sechstes CT des Datensatzes). Ebenso wurden Cone-Beam-CT und Planungs-CT-Aufnahmen einbezogen und zur Tumolvolumenbestimmung herangezogen. Jede Methode wurde



hinsichtlich der generierten Volumina mithilfe von Konformitätsindices verglichen. Durch diese Indices konnten Aussagen bezüglich der Überlappung und zu Qualitätsunterschieden getroffen werden. Des Weiteren wurden die Abstände zwischen den ITVs, die mittels 4D-CT bestimmt wurden, und denen aus MIP bzw. AIP in kranialer, kaudaler, medialer, lateraler, dorsaler und ventraler Richtung gemessen.

### *Ergebnisse*

Nahezu jedes ITV, welches durch die alternativen Methoden berechnet wurde, konnte gänzlich durch das ITV des 4D-CT abgedeckt werden. Unter den untersuchten Methoden ermittelte die MIP insgesamt die höchste Konformität mit der 4D-CT-Methode. Die Lokalisation des Tumors hatte dabei einen relevanten Einfluss, da frei liegende Tumoren signifikant höhere Indices generierten, als Tumoren in Leber- und Magennähe. Diese Korrelationsbefunde zeigten sich insbesondere bei der MIP. Die Abstände zwischen den ITVs von AIP bzw. MIP und dem 4D-CT bewegten sich in der transversalen Ebene in jeder Richtung im Bereich von 1-2 mm. Eine Ausnahme stellten die kranialen Abstände dar, wobei sich die Abstände im Mittel auf unter einen Millimeter beliefen. Kaudal zeigten sich, besonders bei Tumoren in Leber- und Magennähe signifikant größere Abstände. Bei kleineren Tumoren bis 2,5 cm Durchmesser zeigten sich signifikant geringere Abstandsmessungen als bei großen Tumoren (ab 5 cm Durchmesser).

### *Schlussfolgerung*

Keine der untersuchten alternativen Methoden zur Tumolvolumenbestimmung bei Lungenkrebspatienten stellt eine gleichwertige Option zur 4D-CT-Methode dar. Die Nutzung einer Alternative zur Tumolvolumenbestimmung würde zu einer Unterrepräsentierung des Tumors bei der Bestrahlung führen. Vielmehr sollte die Wahl der Methode in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung und Tumorgröße erfolgen. Die Volumenbestimmung mittels MIP ist keine geeignete Methode, wenn sich das Tumorgewebe in der Bildgebung in unmittelbarer Nähe zu kaudal anliegenden Organen befindet. In solchen Fällen ist die 4D-CT-Methode die überlegene Option. Das Konturieren von freiliegenden Lungentumoren mithilfe von MIP oder AIP und einem zusätzlichen Einbezug

eines standardisierten Saumes von 1-2 mm in transversaler Ebene könnte zu einer relevanten Zeiteinsparung in der Bestrahlungsplanung führen.

## 7.2 Englisch

### *Introduction*

The use of four-dimensional computed tomography is currently state of the art for radiotherapy planning and tumour volume contouring for lung cancer. Given the fact that outlining up to ten single CTs is extremely time-consuming, different methods that are based on 4D-CT should be compared and evaluated. This study demonstrates other methods for outlining CT's and tests their effectiveness.

To prevent under-treatment by using only the probably to small volumes for planning, what should be the margin set around the outlined tumour volume and how can the varieties be explained. Despite several methods as MIP or AIP have been discussed and analysed, no study with this amount of data in which all have been compared and evaluated has been published.

### *Material and Methods*

50 four-dimensional CTs (4D-CT) of patients with any kind of lung cancer have been selected. For each patient the gross-tumour-volume (GTV) in every CT of the 4D-CT was delineated and merged to one total ITV of the whole tumour. Maximum (MIP) and average (AIP) intensity protocol CTs were generated out of all phases as well as out of the two extreme phases regarding the lung volume and the ITVs were delineated. Additionally, cone-beam CT and planning CT were included and their ITVs were identified. Each method and its volumes were compared with the 4D-CT data with the help of conformity indices which were generated. Through the use of a Conformity Index, statements regarding the overlap and quality differences between the different methods could be made. Further the distances between delineated ITVs from four-dimensional CT and MIP/AIP were measured in every spatial direction.

### *Results*

Almost every delineated ITV identified by the different methods was completely covered by the four-dimensional CT. Among the tested methods, the MIP delivered the best results, regarding the Conformity-Index. The position of the

tumour is determining, since tumours located free without anatomical proximity achieved much better results than tumours located next to the liver or stomach. This correlation can notably be seen using the MIP and states a massive drawback, therefore the MIP is probably not the proper method in cases where tumour tissue overlaps with organs and using 4D-CT should be considered as the better option. The distances between the ITVs delineated with the investigated methods (MIP and AIP) and the four-dimensional CT were axially (lateral, medial, ventral, dorsal) in every direction about 1-2 mm. An exception was the cranial and caudal difference between the ITVs, taking into account that the anatomical proximity such as liver and stomach affect the delineation as already stated.

### *Conclusions*

The strict use of other methods than the four-dimensional CT could lead to an under-treatment of the disease. As a result, the choice of method should depend on the localization the tumour. Outlining with the use of MIP or AIP and additionally add a margin in axial plain of 1-2 mm could help reducing the workload in target delineation.

## 8 Literaturverzeichnis

- Alkadhi, H. (2011). *Wie funktioniert CT?: eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie*. Springer.
- Berthelsen, A. K., Dobbs, J., Kjellén, E., Landberg, T., Möller, T. R., Nilsson, P., ... Wambersie, A. (2007). What's new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice? *Cancer Imaging*, 7(1), 104–116. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2007.0013>
- Boda-Heggemann, J., Lohr, F., Wenz, F., Flentje, M., & Guckenberger, M. (2011). kV Cone-Beam CT-Based IGRT. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 187(5), 284–291. <https://doi.org/10.1007/s00066-011-2236-4>
- Borm, K. J., Oechsner, M., Wilkens, J. J., Berndt, J., Molls, M., Geinitz, H., & Duma, M. N. (2014). The impact of CT window settings on the contouring of a moving target: A phantom study. *Clinical Radiology*, 69(8), e331-6. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.03.006>
- Bowden, P., Fisher, R., Mac Manus, M., Wirth, A., Duchesne, G., Millward, M., ... Ball, D. (2002). Measurement of lung tumor volumes using three-dimensional computer planning software. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 53(3), 566–573. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062598>
- Bradley, J. D., Nofal, A. N., El Naqa, I. M., Lu, W., Liu, J., Hubenschmidt, J., ... Khullar, D. (2006). Comparison of helical, maximum intensity projection (MIP), and averaged intensity (AI) 4D CT imaging for stereotactic body radiation therapy (SBRT) planning in lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 81(3), 264–268. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.10.009>
- Burnet, N. G., Thomas, S. J., Burton, K. E., & Jefferies, S. J. (2004). Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*, 4(2), 153–161. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2004.0054>
- Cai, J., Read, P. W., & Sheng, K. (2008). The effect of respiratory motion variability and tumor size on the accuracy of average intensity projection from four-dimensional computed tomography: An investigation based on

- dynamic MRI. *Medical Physics*, 35(11), 4974–4981.  
<https://doi.org/10.1118/1.2982245>
- Chansky, K., Detterbeck, F. C., Nicholson, A. G., Rusch, V. W., Vallières, E., Groome, P., ... Yokoi, K. (2017). The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 12(7), 1109–1121.  
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.011>
- Chinneck, C. D., McJury, M., & Hounsell, A. R. (2010). The potential for undertaking slow CT using a modern CT scanner. *British Journal of Radiology*, 83(992), 687–693. <https://doi.org/10.1259/bjr/31551018>
- Clements, N., Kron, T., Franich, R., Dunn, L., Roxby, P., Aarons, Y., ... Ball, D. (2013). The effect of irregular breathing patterns on internal target volumes in four-dimensional CT and cone-beam CT images in the context of stereotactic lung radiotherapy. *Medical Physics*, 40(2), 021904.  
<https://doi.org/10.1118/1.4773310>
- Dalah, E. Z., Nisbet, A., & Bradley, D. (2010). Effect of window level on target volume delineation in treatment planning. *Applied Radiation and Isotopes*, 68(4–5), 602–604. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.09.007>
- De Ruyscher, D., Faivre-Finn, C., Nestle, U., Hurkmans, C. W., Le Péchoux, C., Price, A., & Senan, S. (2010). European organisation for research and treatment of cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(36), 5301–5310. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.3271>
- Ekberg, L., Holmberg, O., Wittgren, L., Bjelkengren, G., & Landberg, T. (1998). What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 48(1), 71–77. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9756174>
- Elsayad, K., Kriz, J., Reinartz, G., Scobioala, S., Ernst, I., Haverkamp, U., & Eich, H. T. (2016). Cone-beam CT-guided radiotherapy in the management of lung cancer. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 192(2), 83–91.  
<https://doi.org/10.1007/s00066-015-0927-y>

- Ezhil, M., Vedam, S., Balter, P., Choi, B., Mirkovic, D., Starkschall, G., & Chang, J. Y. (2009). Determination of patient-specific internal gross tumor volumes for lung cancer using four-dimensional computed tomography. *Radiation Oncology (London, England)*, 4, 4. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-4-4>
- Feuvret, L., Noël, G., Mazon, J. J., & Bey, P. (2006). Conformity index: A review. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 64(2), 333–342. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.09.028>
- Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R. M., Barregard, L., Bhutta, Z. A., Brenner, H., ... Naghavi, M. (2017). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncology*, 3(4), 524. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
- Fotina, I., Lütgendorf-Caucig, C., Stock, M., Pötter, R., & Georg, D. (2012). Critical discussion of evaluation parameters for inter-observer variability in target definition for radiation therapy. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 188(2), 160–167. <https://doi.org/10.1007/s00066-011-0027-6>
- Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., Gautschi, O., Hilbe, W., Hoffmann, H., ... Wörmann, B. (2017). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Retrieved from [www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)
- Guckenberger, M., Andratschke, N., Alheit, H., Holy, R., Moustakis, C., Nestle, U., & Sauer, O. (2014). Definition of stereotactic body radiotherapy: Principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 190(1), 26–33. <https://doi.org/10.1007/s00066-013-0450-y>
- Harada, K., Katoh, N., Suzuki, R., Ito, Y. M., Shimizu, S., Onimaru, R., ... Shirato, H. (2016). Evaluation of the motion of lung tumors during stereotactic body radiation therapy (SBRT) with four-dimensional computed tomography (4DCT) using real-time tumor-tracking radiotherapy system (TRT). *Physica Medica*, 32(2), 305–311. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.10.093>
- Harris, K. M., Adams, H., Lloyd, D. C., & Harvey, D. J. (1993). The effect on apparent size of simulated pulmonary nodules of using three standard CT window settings. *Clinical Radiology*, 47(4), 241–244. [https://doi.org/10.1016/S0009-9260\(05\)81130-4](https://doi.org/10.1016/S0009-9260(05)81130-4)

- Hof, H., Rhein, B., Haering, P., Kopp-Schneider, A., Debus, J., & Herfarth, K. (2009). 4D-CT-based target volume definition in stereotactic radiotherapy of lung tumours: Comparison with a conventional technique using individual margins. *Radiotherapy and Oncology*, 93(3), 419–423. <https://doi.org/10.1016/J.RADONC.2009.08.040>
- Huang, L., Park, K., Boike, T., Lee, P., Papiez, L., Solberg, T., ... Timmerman, R. D. (2010). A study on the dosimetric accuracy of treatment planning for stereotactic body radiation therapy of lung cancer using average and maximum intensity projection images. *Radiotherapy and Oncology*, 96(1), 48–54. <https://doi.org/10.1016/J.RADONC.2010.04.003>
- Huntzinger, C., Munro, P., Johnson, S., Miettinen, M., Zankowski, C., Ahlstrom, G., ... Stark, R. (2006). Dynamic targeting image-guided radiotherapy. *Medical Dosimetry*, 31(2), 113–125. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2005.12.014>
- Jang, S. S., Huh, G. J., Park, S. Y., Yang, P. S., & Cho, E. (2015). Usefulness of target delineation based on the two extreme phases of a four-dimensional computed tomography scan in stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Thoracic Cancer*, 6(3), 239–246. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12170>
- Jones, D. (1994). ICRU Report 50-Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. *Medical Physics*, 21(6), 833–834. <https://doi.org/10.1118/1.597396>
- Keall, P. (2004). 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Seminars in Radiation Oncology*, 14(1), 81–90. <https://doi.org/10.1053/J.SEMRADONC.2003.10.006>
- Keall, P. J., Mageras, G. S., Balter, J. M., Emery, R. S., Forster, K. M., Jiang, S. B., ... Yorke, E. (2006). The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Medical Physics*, 33(10), 3874–3900. <https://doi.org/10.1118/1.2349696>
- Knap, M. M., Hoffmann, L., Nordmark, M., & Vestergaard, A. (2010). Daily cone-beam computed tomography used to determine tumour shrinkage and localisation in lung cancer patients. *Acta Oncologica*, 49(7), 1077–1084. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2010.498434>
- Kumar, M., Shanavas, M., Sidappa, A., & Kiran, M. (2015). Cone beam



- computed tomography - know its secrets. *Journal of International Oral Health: JIOH*, 7(2), 64–68. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25859112>
- Langen, K. M., & Jones, D. T. L. (2001). Organ motion and its management. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 50(1), 265–278. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01453-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01453-5)
- Lechuga, L., & Weidlich, G. A. (2016). Cone Beam CT vs. Fan Beam CT: A Comparison of Image Quality and Dose Delivered Between Two Differing CT Imaging Modalities. *Cureus*, 8(9), e778. <https://doi.org/10.7759/cureus.778>
- Lemjabbar-Alaoui, H., Hassan, O. U., Yang, Y.-W., & Buchanan, P. (2015). Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1856(2), 189–210. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.08.002>
- Li, G. (2013). Patient radiation dose and protection from cone-beam computed tomography. *Imaging Science in Dentistry*, 43(2), 63–69. <https://doi.org/10.5624/isd.2013.43.2.63>
- Liu, H. W., Khan, R., D'Ambrosi, R., Krobutschek, K., Nugent, Z., & Lau, H. (2013). The influence of target and patient characteristics on the volume obtained from cone beam CT in lung stereotactic body radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology*, 106(3), 312–316. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.01.001>
- Loo, B. W., Kavanagh, B. D., & Meyer, J. L. (2011). Motion management and image guidance for thoracic tumor radiotherapy: Clinical treatment programs. *IMRT, IGRT, SBRT: Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy: Second Edition*, 43, 271–291. <https://doi.org/10.1159/000322451>
- Mathieu, D., Campeau, M.-P., Bahig, H., Larrivée, S., Vu, T., Lambert, L., ... Fillion, E. (2015). Long-term quality of life in early-stage non-small cell lung cancer patients treated with robotic stereotactic ablative radiation therapy. *Practical Radiation Oncology*, 5(4), e365–e373. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2014.12.002>
- McGarry, R. C., Papiez, L., Williams, M., Whitford, T., & Timmerman, R. D. (2005). Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *International Journal of Radiation Oncology*,

- Biology, Physics, 63(4), 1010–1015.*  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.03.073>
- Moorrees, J., & Bezak, E. (2012). Four dimensional radiotherapy: A review of current technologies and modalities. *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine, 35(4)*, 399–406. <https://doi.org/10.1007/s13246-012-0178-5>
- Mori, S., Kanematsu, N., Mizuno, H., Sunaoka, M., & Endo, M. (2006). Physical evaluation of CT scan methods for radiation therapy planning: comparison of fast, slow and gating scan using the 256-detector row CT scanner. *Physics in Medicine and Biology, 51(3)*, 587–600. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/3/008>
- Muirhead, R., McNee, S. G., Featherstone, C., Moore, K., & Muscat, S. (2008). Use of Maximum Intensity Projections (MIPs) for target outlining in 4DCT radiotherapy planning. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 3(12)*, 1433–1438. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31818e5db7>
- Nakamura, M., Narita, Y., Matsuo, Y., Narabayashi, M., Nakata, M., Yano, S., ... Hiraoka, M. (2008). Geometrical differences in target volumes between slow CT and 4D CT imaging in stereotactic body radiotherapy for lung tumors in the upper and middle lobe. *Medical Physics, 35(9)*, 4142–4148. <https://doi.org/10.1118/1.2968096>
- Ohira, S., Ueda, Y., Hashimoto, M., Miyazaki, M., Isono, M., Kamikaseda, H., ... Teshima, T. (2016). VMAT-SBRT planning based on an average intensity projection for lung tumors located in close proximity to the diaphragm: A phantom and clinical validity study. *Journal of Radiation Research, 57(1)*, 91–97. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrv058>
- Palma, D., Visser, O., Lagerwaard, F. J., Belderbos, J., Slotman, B. J., & Senan, S. (2010). Impact of Introducing Stereotactic Lung Radiotherapy for Elderly Patients With Stage I Non–Small-Cell Lung Cancer: A Population-Based Time-Trend Analysis. *Journal of Clinical Oncology, 28(35)*, 5153–5159. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.0731>
- Park, K., Huang, L., Gagne, H., & Papiez, L. (2009). Do Maximum Intensity Projection Images Truly Capture Tumor Motion? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 73(2)*, 618–625.

- <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.008>
- Raz, D. J., Zell, J. A., Ou, S.-H. I., Gandara, D. R., Anton-Culver, H., & Jablons, D. M. (2007). Natural History of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*, 132(1), 193–199. <https://doi.org/10.1378/chest.06-3096>
- Reiser, M. 1948-, Kuhn, F.-P., Debus, J. 1964-, & Bartenstein, P. (2017). *Radiologie*. Retrieved from <https://www.thieme.de/shop/Radiologie/Reiser-Kuhn-Debus-Duale-Reihe-Radiologie-9783131253248/p/000000000149550104;jsessionid=8ABC2D6580623467ED2A204CD4317335.a1>
- Riet, A. V. t, Mak, A. C. A., Moerland, M. A., Elders, L. H., & Van Der Zee, W. (1997). A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: Application to the prostate. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 37(3), 731–736. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(96\)00601-3](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00601-3)
- Rietzel, E., Chen, G. T. Y., Choi, N. C., & Willet, C. G. (2005). Four-dimensional image-based treatment planning: Target volume segmentation and dose calculation in the presence of respiratory motion. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 61(5), 1535–1550. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.11.037>
- Rietzel, E., Liu, A. K., Doppke, K. P., Wolfgang, J. A., Chen, A. B., Chen, G. T. Y., & Choi, N. C. (2006). Design of 4D treatment planning target volumes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 66(1), 287–295. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.05.024>
- Rietzel, E., Pan, T., & Chen, G. T. (2005). Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol. *Med Phys*, 32(4), 874–889. <https://doi.org/10.1118/1.1869852>
- Roach, M., Faillace-Akazawa, P., Malfatti, C., Holland, J., & Hricak, H. (1996). Prostate volumes defined by magnetic resonance imaging and computerized tomographic scans for three-dimensional conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*, 35(5), 1011–1018. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(96\)00232-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(96)00232-5)
- Rodríguez-Romero, R., & Castro-Tejero, P. (2014). The influence of respiratory motion on CT image volume definition. *Medical Physics*, 41(4), 041701. <https://doi.org/10.1118/1.4866889>

- Schulze, R., Heil, U., Gross, D., Bruellmann, D. D., Dranischnikow, E., Schwanecke, U., & Schoemer, E. (2011). Artefacts in CBCT: a review. *Dento Maxillo Facial Radiology*, 40(5), 265–273. <https://doi.org/10.1259/dmfr/30642039>
- Shirvani, S. M., Jiang, J., Chang, J. Y., Welsh, J. W., Gomez, D. R., Swisher, S., ... Smith, B. D. (2012). Comparative Effectiveness of 5 Treatment Strategies for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer in the Elderly. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*, 84(5), 1060–1070. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.07.2354>
- Slotman, B. J., Lagerwaard, F. J., & Senan, S. (2006). 4D imaging for target definition in stereotactic radiotherapy for lung cancer. *Acta Oncologica*, 45(7), 966–972. <https://doi.org/10.1080/02841860600902817>
- Tian, Y., Wang, Z., Ge, H., Zhang, T., Cai, J., Kelsey, C., ... Yin, F.-F. (2012). Dosimetric comparison of treatment plans based on free breathing, maximum, and average intensity projection CTs for lung cancer SBRT. *Medical Physics*, 39(5), 2754–2760. <https://doi.org/10.1118/1.4705353>
- Tyldesley, S., Boyd, C., Schulze, K., Math, M., Walker, H., & Mackillop, W. J. (2001). Estimating the Need for Radiotherapy for Lung Cancer. *Acta Oncologica*, 40(4), 973–985.
- Ubels, R. J., Mokhles, S., Andrinopoulou, E. R., Braat, C., van der Voort van Zyp, N. C., Aluwini, S., ... Nuyttens, J. J. (2015). Quality of life during 5 years after stereotactic radiotherapy in stage I non-small cell lung cancer. *Radiation Oncology (London, England)*, 10(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0405-9>
- Ueki, N., Matsuo, Y., Nakamura, M., Mukumoto, N., Iizuka, Y., Miyabe, Y., ... Hiraoka, M. (2014). Intra- and interfractional variations in geometric arrangement between lung tumours and implanted markers. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 110(3), 523–528. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.01.014>
- Underberg, R. W. M., Lagerwaard, F. J., Cuijpers, J. P., Slotman, B. J., Van Sörnsen De Koste, J. R., & Senan, S. (2004). Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 60(4), 1283–

1290. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.07.665>
- Underberg, R. W. M., Lagerwaard, F. J., Slotman, B. J., Cuijpers, J. P., & Senan, S. (2005). Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 63(1), 253–260. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.05.045>
- Vedam, S. S., Keall, P. J., Kini, V. R., Mostafavi, H., Shukla, H. P., & Mohan, R. (2003). Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal. *Physics in Medicine and Biology*, 48(1), 45–62. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/48/1/304>
- Vergalasova, I., Maurer, J., & Yin, F.-F. (2011). Potential underestimation of the internal target volume (ITV) from free-breathing CBCT. *Medical Physics*, 38(8), 4689–4699. <https://doi.org/10.1118/1.3613153>
- Wang, L., Chen, X., Lin, M.-H., Xue, J., Lin, T., Fan, J., ... Ma, C. M. (2013). Evaluation of the cone beam CT for internal target volume localization in lung stereotactic radiotherapy in comparison with 4D MIP images. *Medical Physics*, 40(11), 111709. <https://doi.org/10.1118/1.4823785>
- Wannenmacher, M., Wenz, F., & Debus, J. (2013). *Strahlentherapie*. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-88305-0>
- Watkins, W. T., Li, R., Lewis, J., Park, J. C., Sandhu, A., Jiang, S. B., & Song, W. Y. (2010). Patient-specific motion artifacts in 4DCT. *Medical Physics*, 37(6Part1), 2855–2861. <https://doi.org/10.1118/1.3432615>
- Weltens, C., Menten, J., Feron, M., Bellon, E., Demaerel, P., Maes, F., ... van der Schueren, E. (2001). Interobserver variations in gross tumor volume delineation of brain tumors on computed tomography and impact of magnetic resonance imaging. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 60(1), 49–59. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(01\)00371-1](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(01)00371-1)
- Wolf, M., Eberhardt, W., Früh, M., Gautschi, O., Griesinger, F., Hilbe, W., ... Wörmann, B. J. (2017). Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). *Onkopedia Leitlinien*.

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der verschiedenen Zielvolumina. In Abhängigkeit des GTV werden die anderen Volumina definiert und Unsicherheiten in die Bestrahlungsplanung einkalkuliert. ....	16
Abbildung 2: Modell zum ITV: Das GTV bewegt sich je nach Atemmuster auf einer bestimmten Bahn und definiert somit das ITV. ....	17
Abbildung 3: Prinzip des Konturierens: Mittels eines Werkzeuges wird der sichtbare Tumor in jeder CT-Schicht eingezeichnet. ....	22
Abbildung 4: Darstellung des Prinzips des 4D-CTs mit zehn Phasen von 0 - 100. In jeder entsprechenden Schicht werden die einzelnen Voxel miteinander verglichen. Dabei wird der Bildpunkt mit der maximalen Intensität ausgewählt. Dieses Prinzip wird für jeden Voxel in allen Schichten der CTs angewandt und es entsteht eine Maximumintensitätsprojektion des 4D-CTs. ....	23
Abbildung 5: MIP-Zahlen-Modell. Zur Veranschaulichung dient ein neunteiliges Zahlengitter, bei welchem jeweils in horizontaler Richtung die maximale Ziffer ausgewählt wird. Es entsteht eine neue Zahlenreihe, die Informationen über das Zahlengitter beinhaltet. ....	24
Abbildung 6: AIP-Zahlen-Modell. Zur Veranschaulichung dient ein neunteiliges Zahlengitter, bei der jeweils in horizontaler Richtung ein Durchschnittswert berechnet wird. Es entsteht eine neue Zahlenreihe, die Informationen über das Zahlengitter beinhaltet. ....	25
Abbildung 7: Modell des 4D-CTs mit parallel registrierter Atemverlaufskurve. Das Lungenvolumen ist bei der maximalen Inspiration am größten und bei der maximalen Expiration am geringsten. Diese Maximalzustände entsprechen ca. den Abbildungen in den CTs der Phasen 0 und 50. ....	26
Abbildung 8: Schematische Darstellung der Überschneidung von $ITV_{4D-CT}$ und dem ITV der alternativen Methoden ( $ITV_{alt}$ ). Das gemeinsame Volumen ist rot markiert und stellt das „Covervolumen“ dar. Grau gefüllt ist der Anteil des $ITV_{alt}$ , welches das $ITV_{4D-CT}$ überlappt. ....	27
Abbildung 9: Auflistung einiger Conformity Indices Konstellationen. Hierbei ist das zu erfassende Tumolvolumen ( $ITV_{4D-CT}$ ) rot markiert. Das $ITV_{alt}$ ist	

durch einen schwarzen Rahmen dargestellt. (a) zeigt eine optimale Konformität. (b) stellt dar, dass trotz identischer Volumina keine Konformität gegeben ist. (c), (d) und (e) zeigen weitere mögliche Situationen..... 29

Abbildung 10: Modell zu den Abstandsmessungen zwischen zwei ITVs..... 30

Abbildung 11: Modell zur Verteilung der Lungentumoren auf die Lungenflügel und Lungenlappen ..... 32

Abbildung 12: Modell zur Verteilung der Lungentumoren. Hier werden die Lageverhältnisse der Tumoren dargestellt, die sich in unmittelbarer Nachbarschaft zu relevanten Organen oder anatomischen Strukturen befinden..... 33

Abbildung 13: Abhängigkeit der Conformity Indices aller untersuchter Methoden von der Tumorgroße ..... 39

Abbildung 14: Darstellung der Conformity Indices in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... 41

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über die Zielvolumina der unterschiedlichen Methoden. SD=Standardabweichung .....	35
Tabelle 2: Überblick über die Überschneidungen und Covervolumina bei den verschiedenen Methoden. ....	36
Tabelle 3: Übersicht über die Covervolumina der unterschiedlichen Methoden in Relation zum $ITV_{4D-CT}$ . ....	37
Tabelle 4: Überblick über die durchschnittlichen Conformity Indices der verschiedenen Methoden. ....	37
Tabelle 5: Der Einfluss der Tumorgroße auf die generierten Conformity Indices der verschiedenen Methoden .....	39
Tabelle 6: Korrelation zwischen Tumordurchmesser und Conformity Indices aller Methoden (Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant)	39
Tabelle 7: Überblick über die durchschnittlichen Conformity Indices in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung.....	41
Tabelle 8: Überblick über die durchschnittlichen Abstandsmessungen zwischen dem $ITV_{4D-CT}$ und dem $ITV_{MIP}$ in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung.....	43
Tabelle 9: Einfluss des Tumordurchmessers auf die Abstandsmessungen zwischen dem $ITV_{4D-CT}$ und dem $ITV_{MIP}$ .....	45
Tabelle 10: Überblick über die Unterschiede der Abstandsmessungen der jeweiligen Richtungen zwischen dem $ITV_{4D-CT}$ und dem $ITV_{MIP}$ .....	45
Tabelle 11: Überblick über die durchschnittlichen Abstandsmessungen zwischen dem $ITV_{4D-CT}$ und dem $ITV_{AIP}$ in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung.....	47
Tabelle 12: Einfluss des Tumordurchmessers auf die Abstandsmessungen zwischen dem $ITV_{4D-CT}$ und dem $ITV_{AIP}$ .....	47
Tabelle 13: Überblick über die Unterschiede der Abstandsmessungen der jeweiligen Richtungen zwischen dem $ITV_{4D-CT}$ und dem $ITV_{AIP}$ .....	48
Tabelle 14: Wilcoxon-Test auf Unterschiede zwischen den Abstandsmessungen von 4D-CT-MIP und 4D-CT-AIP .....	48
Tabelle 15: Datentabelle mit allen einbezogenen Patienten (Nr. 1-50), Beschreibung der Tumorlokalisierung (re= rechter Lungenflügel; li= linker	



Lungenflügel; OL= Oberlappen; ML= Mittellappen; UL= Unterlappen),  
Ausmessung des größten Tumordurchmessers in der Transversalebene,  
Tumolvolumenbestimmung mit den sieben Methoden und anatomischen  
Nachbarschaftsbeziehungen ..... 77  
Tabelle 16: Tabelle mit allen Covervolumina der unterschiedlichen Methoden 78

# 11 Anhang

## 11.1 Patientendaten - Datentabelle mit allen gemessenen Volumina und Lagebeschreibung

Nr.	Ort	Lappen	Durchmesser [cm]	ITV <sub>4D-CT</sub> [cm <sup>3</sup> ]	ITV <sub>MIP</sub> [cm <sup>3</sup> ]	ITV <sub>AIP</sub> [cm <sup>3</sup> ]	ITV <sub>PCT</sub> [cm <sup>3</sup> ]	ITV <sub>CBCT</sub> [cm <sup>3</sup> ]	ITV <sub>0_50</sub> [cm <sup>3</sup> ]	ITV <sub>max_min</sub> [cm <sup>3</sup> ]	Rippen	Hilus	Leber	Magen	frei	Herz
1	re	UL	5,5	123,1	95,5	90,3	75,4	73,5	97,4	93,2					x	
2	re	OL	2,4	4,7	4,8	4,0	2,8	3,5	4,5	4,0	x					
3	re	ML	3,4	12,7	10,7	10,6	8,5	6,8	10,5	10,4		x				
4	re	UL	2,8	22,1	12,6	14,2	15,7	14,5	13,1	10,7			x			
5	li	OL	3,2	11,3	12,4	9,2	7,9	7,9	10,6	10,6	x					
6	li	OL	2,7	11,7	9,2	7,5	5,8	7,5	8,7	9,1					x	
7	re	ML	2,8	9,8	6,7	6,2	6,9	6,3	6,2	6,6					x	
8	re	UL	4,4	36,6	35,2	31,1	34,1	30,8	31,0	35,7		x				x
9	li	OL	2,8	15,6	9,8	8,9	8,5	8,2	9,4	8,8		x				
10	re	ML	7,0	139,5	115,4	101,4	97,4	103,4	103,9	102,7		x				
11	re	ML	4,9	35,4	29,1	22,9	25,9	34,3	22,0	25,9		x				
12	re	ML	3,4	12,5	10,1	8,7	6,5	7,4	9,4	8,7					x	
13	li	OL	3,5	18,5	18,0	11,8	10,2	11,9	15,2	14,2		x				x
14	re	ML	2,2	8,3	8,2	6,0	7,3	6,7	6,4	6,5					x	
15	li	UL	4,0	34,8	16,2	23,5	24,4	12,0	13,7	13,8	x			x		
16	li	UL	3,1	19,2	16,9	14,1	15,2	16,4	14,6	15,0	x					
17	li	UL	3,3	32,0	14,0	11,8	13,6	16,6	10,8	10,1		x				
18	li	OL	6,3	102,8	75,0	63,1	61,3	68,1	57,9	63,0	x					
19	li	UL	1,1	1,8	1,1	0,7	0,7	1,0	0,8	0,8					x	
20	re	UL	3,1	32,7	24,8	21,0	15,6	23,2	10,1	13,0						
21	li	OL	2,5	7,5	5,3	4,2	4,6	4,2	5,1	5,1	x					
22	re	OL	3,4	11,6	8,4	7,5	7,0	8,1	8,4	8,0	x					
23	li	OL	3,0	12,5	9,4	8,8	8,2	8,1	9,4	9,4	x					
24	re	ML	3,6	21,8	19,5	17,9	17,9	17,9	17,9	17,0		x				
25	li	OL	4,3	56,0	39,2	39,1	33,5	29,4	37,7	37,8						x
26	li	OL	2,1	5,2	4,0	3,7	3,0	4,2	3,4	3,4		x				
27	re	OL	6,2	92,1	69,8	69,5	67,2	67,3	69,0	69,3	x					x
28	li	UL	3,5	23,5	12,3	16,9	21,7	20,5	11,4	12,1	x			x		
29	re	OL	3,0	11,1	8,6	7,4	5,6	10,2	7,3	6,3	x					
30	re	ML	4,4	55,1	43,7	39,4	29,5	34,4	34,7	39,0		x			x	
31	re	ML	3,8	20,0	14,8	13,6	9,8	14,3	12,6	13,2		x				
32	re	UL	2,4	6,6	2,3	3,0	1,3	0,6	1,1	1,1			x			
33	re	OL	3,3	14,3	11,3	10,2	8,9	9,2	10,4	10,9	x					
34	li	OL	2,6	6,8	5,7	5,8	5,9	3,9	5,1	5,2					x	
35	li	UL	1,9	7,4	4,2	3,4	3,6	1,2	3,7	3,7		x				
36	li	OL	2,5	6,9	5,4	4,4	5,4	4,7	4,5	4,5					x	
37	re	UL	3,1	18,8	14,3	12,2	12,1	11,9	11,0	12,4					x	

38	li	OL	1,5	2,4	1,3	1,3	1,4	2,2	1,2	1,0	x					
39	re	ML	3,2	14,6	10,6	9,2	9,6	8,6	9,0	8,2					x	
40	re	ML	1,6	3,1	2,0	1,5	1,4	0,9	1,2	1,1		x				
41	li	OL	3,9	32,7	21,2	20,1	18,6	17,9	19,6	19,6	x					
42	li	UL	4,0	25,5	19,3	18,4	17,4	22,6	17,0	18,1	x					
43	li	OL	3,1	14,2	12,4	10,7	9,7	9,2	10,3	10,2					x	
44	re	ML	1,9	8,7	4,2	3,0	3,5	2,3	3,4	3,5		x				
45	re	OL	6,6	171,1	147,0	139,8	119,0	132,1	145,6	141,2	x					x
46	re	UL	3,3	18,6	14,2	12,0	12,1	11,5	9,2	13,1	x					
47	re	OL	2,1	5,0	4,1	3,6	2,9	fehlt	3,6	3,5					x	
48	li	UL	2,7	10,0	5,9	3,9	2,3	3,7	4,9	4,6		x				
49	re	OL	2,1	5,5	3,7	3,0	2,3	2,4	3,1	3,1						
50	re	OL	2,0	4,2	1,9	1,3	0,6	0,7	1,4	1,2	x					

*Tabelle 15: Datentabelle mit allen einbezogenen Patienten (Nr. 1-50), Beschreibung der Tumorlokalisation (re= rechter Lungenflügel; li= linker Lungenflügel; OL= Oberlappen; ML= Mittellappen; UL= Unterlappen), Ausmessung des größten Tumordurchmessers in der Transversalebene, Tumolvolumenbestimmung mit den sieben Methoden und anatomischen Nachbarschaftsbeziehungen*

## 11.2 Patientendaten - Datentabelle mit allen Covervolumina

Nr.	CV <sub>MIP</sub> [cm <sup>3</sup> ]	CV <sub>AIP</sub> [cm <sup>3</sup> ]	CV <sub>PCT</sub> [cm <sup>3</sup> ]	CV <sub>0_50</sub> [cm <sup>3</sup> ]	CV <sub>max_min</sub> [cm <sup>3</sup> ]
1	94,8	90,1	75,2	96,80	92,9
2	4,3	3,7	2,7	4,00	3,7
3	10,2	10	7,4	10,00	9,8
4	11,9	13,9	14,5	12,70	9,9
5	10,1	8,7	7	9,00	9,1
6	9,2	7,5	6	8,70	9
7	6,6	6,2	5,6	6,20	6,6
8	32,8	30,3	31,1	30,20	32,4
9	9,6	8,9	8,6	9,30	8,7
10	115	101,3	97,8	103,80	102,6
11	28,5	22,3	20,9	21,90	25,5
12	9,8	8,6	6,7	9,30	8,7
13	15,5	11,4	9,5	13,90	12,8
14	7,7	5,9	6,1	6,20	6,1
15	15,8	23,4	24,5	13,60	13,1
16	16,5	14	14,8	14,40	14,8
17	14	11,8	13,2	10,80	10,1
18	74,7	63	61,2	57,90	62,9
19	1,1	0,7	0,7	0,70	0,7
20	24,6	20,6	14,7	10,00	13
21	5,3	4,2	4,6	5,10	5,1
22	8,3	7,5	7,2	8,30	8
23	9,2	8,7	7,7	9,20	9,2
24	17,9	16,9	16	16,60	16
25	39,1	38,4	33,3	37,60	37,7

26	3,9	3,4	2,9	3,40	3,4
27	68,3	68,4	66	67,70	67,8
28	11,8	16,5	18,1	11,30	11,7
29	8,2	7,2	5,9	7,00	6,1
30	43,3	39,4	30,3	34,60	38,8
31	14,5	13,3	10,2	12,40	13
32	2,1	2,9	1,3	1,00	1
33	11,2	10,1	8,7	10,30	10,9
34	5,6	5,8	5,6	5,10	5,2
35	4,1	3,4	3,7	3,50	3,6
36	5,3	4,4	5,2	4,50	4,5
37	14	12,1	11,9	11,00	12,3
38	1,2	1,3	1,3	1,10	1
39	10,4	9,1	9,7	8,80	8,1
40	1,9	1,5	1,3	1,20	1,1
41	21,1	20	18,1	19,50	19,5
42	18,8	18	17,3	16,70	17,8
43	12	10,6	9,8	10,20	10
44	4,2	3	3,6	3,40	3,5
45	145,4	137,7	119,2	144,10	139,9
46	14	11,9	12,2	9,20	13
47	4,1	3,6	3	3,60	3,5
48	5,9	3,9	2,3	4,90	4,6
49	3,6	2,9	2,4	3,10	3,1
50	1,9	1,3	0,7	1,40	1,2

*Tabelle 16: Tabelle mit allen Covervolumina der unterschiedlichen Methoden*

## 13 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Moritz Wiegandt, geboren am 19.07.1992, erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung der Fakultät für Medizin der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

„Untersuchung und Vergleich von zeitsparenden auf 4D-CT basierenden Methoden zur Zielvolumenbestimmung von Lungentumoren zur Bestrahlungsplanung mittels Konturierung“

in der medizinischen Fakultät am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie unter der Anleitung und Betreuung durch: Frau Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 und 7 Satz 2 angebotenen Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt. Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt. Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert. Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich einverstanden.

Jena, den 01.04.2019

Moritz Wiegandt