

Radiobiologische Modellierung inhomogener Radiosensitivitätsverteilungen und intrafraktioneller Bewegung: Einfluss auf die Tumor-Kontroll-Wahrscheinlichkeit von Prostata-IMRT-Plänen mit simultan integriertem Boost



B. Thomann^{1,2,3}, I. Sachpazidis^{1,2,3}, K. Koubar^{1,2,3}, C. Zamboglou^{2,3,4}, P. Mavroidis⁵, R. Wiehle^{1,2,3}, A.-L. Grosu^{2,3,4}, D. Baltas^{1,2,3}

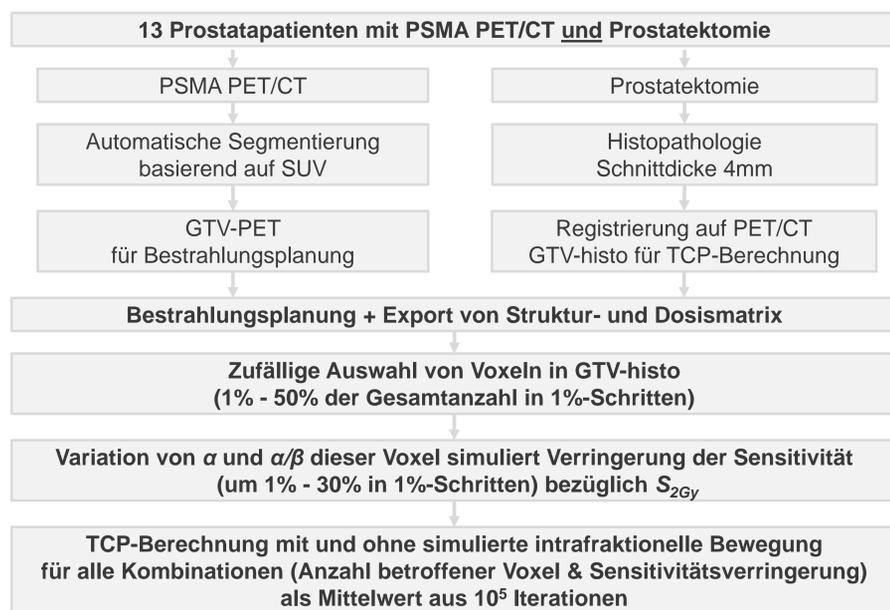
1: Abteilung für Medizinische Physik, Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg. 2: Medizinische Fakultät, Universität Freiburg. 3: Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Freiburg, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). 4: Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg. 5: Abteilung für Radioonkologie, Universität North Carolina at Chapel Hill, USA.

Email: benedikt.thomann@uniklinik-freiburg.de

Zielsetzung

Untersuchung des Einflusses inhomogener Radiosensitivitätsverteilungen und intrafraktioneller Bewegung auf die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) von IMRT-Plänen mit simultan integriertem Boost (SIB) auf PSMA-PET/CT-definierte Boostvolumen bei Prostatakarzinomen und somit Evaluation der Robustheit dieser Pläne.

Material und Methoden



- Patienten¹⁻⁴**
 13 Patienten mit PSMA PET/CT und anschließender Prostatektomie
- Dosisprotokoll (FLAME-Studie)⁵**
 77 Gy auf gesamte Prostata, bis zu 95 Gy auf PTV-PET als SIB, 2.2 Gy pro Fraktion, 35 Fraktionen
- TCP-Berechnung³**
 Linear-Quadratisches (LQ) Modell mit Poisson-Verteilung
- Radiosensitivität**
 Ausgangsniveau wird definiert durch Kalibrierung der LQ-Parameter α und α/β , sodass die mittlere TCP über alle Patienten für eine uniforme Dosis von 77 Gy 70% beträgt ($\alpha = 0.1335 \text{ Gy}^{-1}$, $\alpha/\beta = 1.93 \text{ Gy}$, $\rho = 2.8 \cdot 10^8 \text{ Zellen/cm}^3$). Verringerungen dieses Ausgangsniveaus werden durch Erhöhung der Zellüberlebenswahrscheinlichkeit S_{2Gy} für Fraktionen von 2 Gy simuliert, indem α und α/β für zufällig ausgewählte Anteile von Voxeln im Tumor variiert werden.
- Intrafraktionelle Bewegung⁶**
 Prostatabewegungen von bis zu 3 mm (anterior-posterior und kranial-kaudal) bzw. 1 mm (links-rechts) werden simuliert durch asymmetrische 3D-Gaußfilterung der Dosismatrix.

Ergebnisse

- Es ist eine rapide Abnahme der TCP innerhalb eines kleinen Bereiches von Radiosensitivitätsverringerungen zu beobachten (Fig. 1).
- Bereits moderate Verringerungen der Radiosensitivität (15%) für sehr wenige Voxel (10%) können die TCP signifikant senken (Tab. 1).
- Intrafraktionelle Bewegung hat im Durchschnitt lediglich einen geringen Einfluss auf die TCP und kann diese im Falle durchschnittlicher Radiosensitivität sogar erhöhen, wenn der Tumor nicht vollständig vom PET-definierten SIB-Volumen erfasst wird (Fig. 2, Tab. 1). In diesen Fällen liegen die Voxel mit Dosiswerten nahe D_{min} außerhalb des SIBs, aber innerhalb des Dosisplateaus der Prostata. Aufgrund des Plateaus reduzieren Bewegungen vom SIB weg die Dosis dieser Voxel nur wenig bis gar nicht – Bewegungen zum SIB hin hingegen erhöhen die Dosis (D_{min}). Da D_{min} der entscheidendste Dosiswert für die TCP-Berechnung ist, ist eine TCP-Erhöhung durch intrafraktionelle Bewegung also durchaus plausibel.
- Abweichungen zwischen SIB- und Tumor-Volumen reduzieren die TCP deutlich (Tab. 1), insbesondere für Tumoren mit niedriger Radiosensitivität. Die Maximierung der Bildgebungssensitivität (Tumorabdeckung durch SIB) ist daher essenziell für eine robuste Therapie. Eine Möglichkeit, die Tumorabdeckung zu erhöhen, besteht beispielsweise im kombinierten Einsatz von PET und multiparametrischer MRT zur Identifizierung des Tumolvolumens.

Fig. 1 Mittlere TCP-Ergebnisse der 13 Fälle für das Ausgangsniveau nach jeweiliger Normierung auf 100% TCP (ohne intrafraktionelle Bewegung).

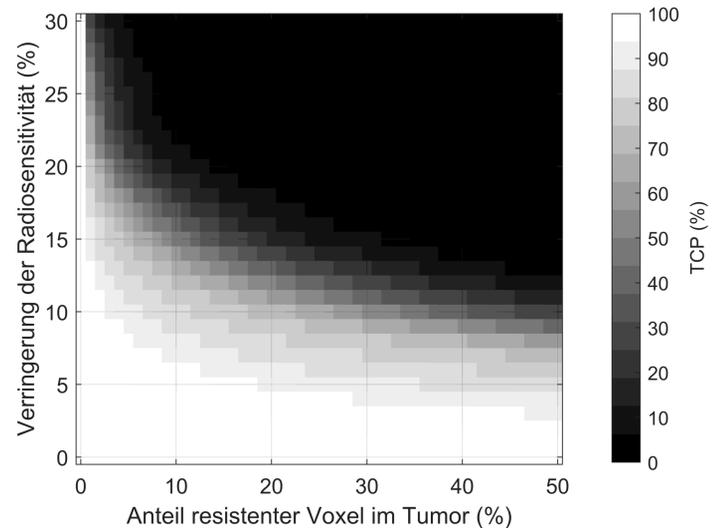
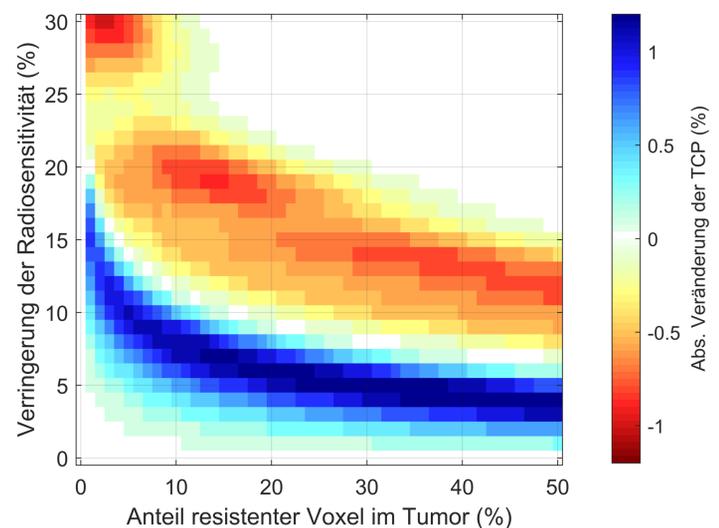


Fig. 2 Einfluss intrafraktioneller Bewegung auf die TCP (aus Fig. 1).



Tab. 1 Repräsentative Parameter und Ergebnisse der 13 Fälle.

Fall	Volumen GTV-histo (cm ³)	Volumen PTV-SIB (cm ³)	Sensitivität der PET Bildgebung	TCP Ausgangsniveau	TCP abs. Effekt** der Bewegung	TCP rel. Effekt** der Radiosensitivität*
1	22.2	37.8	82%	70%	+7%	-100%
2	17.5	43.1	94%	100%	-	-86%
3	13.7	15.7	69%	79%	+8%	-100%
4	5.8	30.6	91%	100%	-	-81%
5	5.5	26.0	100%	100%	-	-59%
6	4.5	19.6	83%	100%	-	-55%
7	2.2	24.9	84%	100%	-	-21%
8	1.8	8.5	73%	98%	-	-83%
9	1.6	8.6	100%	100%	-	-23%
10	1.5	16.8	94%	100%	-	-20%
11	1.1	13.6	90%	100%	-	-29%
12	0.4	21.9	100%	100%	-	-5%
13	0.3	20.5	100%	100%	-	-5%
Mean	6.0	22.1	89%	96%	+1.2%	-51%

* Exemplarische Radiosensitivität: 15% Reduktion für 10% der Voxel.

** Effekt angegeben bezüglich der TCP für das Ausgangsniveau.

1. Thomann, B., et al., Influence of inhomogeneous radiosensitivity distributions and intrafractional organ movement on the tumour control probability of focused IMRT in prostate cancer. Radiotherapy and Oncology, 2018, in press: doi.org/10.1016/j.radonc.2018.02.006
 2. Zamboglou, C., et al., Comparison of (68)Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT and multiparametric MRI for gross tumour volume detection in patients with primary prostate cancer based on slice by slice comparison with histopathology. Theranostics, 2017, 7(1): p. 228-237.
 3. Zamboglou, C., et al., Evaluation of intensity modulated radiation therapy dose painting for localized prostate cancer using (68)Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT: A planning study based on histopathology reference. Radiotherapy and Oncology, 2017, 123(3): p. 472-477.
 4. Zamboglou, C., et al., (68)Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT Versus Histopathology in Primary Localized Prostate Cancer: A Voxel-Wise Comparison. Theranostics, 2016, 6(10): p. 1619-1628.
 5. Lips, I.M., et al., Single blind randomized Phase III trial to investigate the benefit of a focal lesion ablative microboost in prostate cancer (FLAME-trial): study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 2011, 12: p. 255-255.
 6. McCarter S.D. and Beckham W.A., Evaluation of the validity of a convolution method for incorporating tumour movement and set-up variations into the radiotherapy treatment planning system. Phys Med Biol, 2000, 45(4): p. 923-31.