

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

A novel voxel based homogeneity index: rationale and clinical
implications for whole-brain radiation therapy

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Henry Thieme

aus Herne

Datum der Promotion: 23.06.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Formelverzeichnis

Abstract/Abstrakt

Einleitung	1
1.1 Problemstellung	1
1.2 Mögliche Lösungsansätze.....	2
1.3 Zielsetzung dieser Arbeit.....	2
1.4 Gliederung	3
2 Grundlagen.....	4
2.1 Radiobiologische Grundlagen	4
2.1.1 Dosis-Wirkungsbeziehung und Linearquadratisches Modell	6
2.1.2 Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP)	7
2.1.3 Voxel-basiertes TCP Modell	8
2.2 Ganzhirn-Radiatio (WBRT)	9
2.2.1 Therapeutische WBRT	9
2.2.2 Prophylaktische WBRT.....	10
2.3 Homogenitätsindices (HIs).....	10
2.3.1 RTOG HI und RTOG Coverage.....	10
2.3.2 Wu und ICRU HI	12
2.3.3 Moderate und Radical Dose HI.....	13
2.3.4 Sigma-Index	15
3 Methode und Materialien.....	16
3.1 Voxel-basierter Homogenitätsindex (VHI)	16

3.2	Algorithmus zur Berechnung des VHI	18
3.3	Patientenkollektiv	20
4	Ergebnisse	21
4.1	Vergleich der HIs.....	21
4.2	Outcome der Patienten nach Unterdosierung der WBRT	23
5	Diskussion.....	26
6	Zusammenfassung und Ausblick	28
6.1	Ausblick.....	29
7	Literaturverzeichnis	30
	Eidesstattliche Versicherung	33
	Auszug aus der Journal Summary List.....	34
	Publikation	39
	Appendix A der Publikation.....	46
	Appendix B der Publikation.....	48
	Lebenslauf.....	50
	Danksagung.....	53

Abkürzungsverzeichnis

95%CI	95% Konfidenzintervall (95% confidence interval)
α	Gewebespezifische Konstante und lineare Komponente im LQ-Modell
β	Gewebespezifische Konstante und quadratische Komponente im LQ-Modell
μ	Erwartungswert der Poissonverteilung
CNS PFS	Intrakranielles progressionsfreies Überleben (central nervous system progression free survival)
<i>Coverage</i>	RTOG Coverage
D	Applizierte Dosis
$D(x, y, z)$	Dosis im Punkt mit den Koordinaten x, y, z
d_i	Dosis im i. Voxel
D_{max}	Dosismaximum im PTV
D_{mean}	Durchschnittliche Dosis im PTV
D_{min}	Dosisminimum im PTV
DNA	Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonucleic acid)
DSB	Doppelstrangbruch (double strand break)
DS-GPA	Diagnosis Specific Graded Prognostic Assessment
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
D_x	Dosis, die noch x Prozent des Volumens des PTVs abdeckt
Gy	Gray
$H(x)$	Heaviside step function
HI	Homogenitätsindex
HI_{ICRU}	ICRU HI
$HI_{Moderate}$	Moderate Dose HI
$HI_{Radical}$	Radical Dose HI
HI_{RTOG}	RTOG HI
HI_{SIGMA}	Sigma-Index
HI_{WU}	Wu HI
HPV	Humanes Papillomavirus

HR	Hazard Ratio
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (intensity-modulated radiation therapy)
KPS	Karnofsky Index (Karnofsky Performance Score)
k	Proportionalitätskonstante ($=10^4$)
LQ Modell	Linearquadratische Modell
MeV	Megelektronenvolt
N	Anzahl der Fraktionen
\tilde{N}	Durchschnittliche Anzahl von überlebenden Tumorzellen
N	Anzahl der Tumorzellen
NTCP	Normalgewebekomplikationswahrscheinlichkeit (normal tissue complication probability)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
P	Wahrscheinlichkeit für das Überleben von Tumorzellen
PD	Verschriebene Dosis (prescribed dose)
PTV	Planning target volume
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
S	Anteil der überlebenden Zellen
SRS	Stereotaktische Bestrahlung (stereotactic radiosurgery)
SSB	Einzelstrangbruch (single strand break)
TCP	Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (tumor control probability)
TV	Gesamtvolumen des PTV
VCP	Voxel control probability
VHI	Voxel-basierter Homogenitätsindex (voxel-based homogeneity index)
$VHI_{Overdosage}$	Überdosierungsanteil des VHI
$VHI_{Underdosage}$	Unterdosierungsanteil des VHI
v_i	Volumen des i. Volumenelements
WBRT	Ganzhirn-Radiatio (whole brain radiation therapy)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Beschreibung	Seite
Abbildung 1	Effekte von Photonenstrahlung auf die DNA einer menschlichen Zelle.	5
Abbildung 2	Dosis-Wirkungs-Kurve für Zusammenhang zwischen applizierter Strahlungs-dosis und Überlebensrate S.	6
Abbildung 3	Graphischer Zusammenhang zwischen der TCP und der applizierten Dosis.	8
Abbildung 4	Funktionsprinzip des RTOG HI.	11
Abbildung 5	Beispiele für verschiedene Dosisverteilungen und identischen Score beim RTOG HI.	12
Abbildung 6	Funktionsprinzip des Wu HI.	13
Abbildung 7	Funktionsprinzip der Moderate und Radical Dose HIs.	14
Abbildung 8	Funktionsprinzip des Sigma-Index.	15
Abbildung 9	Funktionsprinzip des VHI.	17
Abbildung 10	Codefragment zur Berechnung des VHI.	18
Abbildung 11	Codefragment zur Berechnung von $VHI_{\text{Underdosage}}$.	19
Abbildung 12	Sensitivität für Inhomogenität vom RTOG HI, ICRU HI und VHI.	22
Abbildung 13	Unterschiede im OS und CNS PFS nach Unterdosierung bei Patienten, die eine WBRT mit ≥ 30 Gy erhielten.	24- 25

Formelverzeichnis

Formel	Beschreibung	Seite
Formel 1	Formel des LQ Modells.	6
Formel 2	Berechnung der durchschnittlichen Anzahl von überlebenden Zellen bei fraktionierter Bestrahlung.	7
Formel 3	Poissonverteilung.	7
Formel 4	Berechnung der TCP bei homogener Dosis und konstanten α , β Werten.	7
Formel 5	Berechnung der TCP bei homogener Dosis und konstanten α , β Werten.	7
Formel 6	Formel der TCP beim voxel-basierten TCP Modell.	8
Formel 7	Formel des RTOG HIs.	10
Formel 8	Formel der RTOG Coverage.	11
Formel 9	Formel des Wu HIs.	12
Formel 10	Formel des ICRU HIs.	12
Formel 11	Formel des Moderate HIs.	13
Formel 12	Formel des Radial HIs.	13
Formel 13	Formel des Sigma-Index.	15
Formel 14	Formel des VHIs.	16
Formel 15	Formel des Unterdosierungsanteils des VHIs.	17
Formel 16	Formel des Überdosierungsanteils des VHIs.	17
Formel 17	Der VHI als Summe aus Unterdosierungs- und Überdosierungsanteil.	18
Formel 18	Zusammenhang zwischen VHI und TCP.	18

Abstract

A homogeneity index (HI) is an objective measure for the uniformity of a dose distribution within a given target volume in radiotherapy (RT). The calculation of conventional HIs is based on a limited number of dose volume histogram (DVH) data points which leads to assignment of the same score to RT plans with different homogeneity. This implies a fundamental drawback of DVH-based indices. A voxel-based homogeneity index (VHI) is proposed which aims to improve the sensitivity for homogeneity by utilizing the entire information present in the three-dimensional dose distribution. Properties of conventional HIs are conserved by the VHI. The score is dimensionless; its value is 0 for ideal homogeneity and increases continuously with higher inhomogeneity, therefore allowing for objective comparison of RT plans of different patients. At the same time it has novel properties like the ability to decide to which extent under- or overdosage contribute to inhomogeneity. Sensitivity of VHI was compared with conventional HIs by evaluating whole brain radiation therapy (WBRT) (n=770) RT treatment plans. A mathematical proof was formulated demonstrating the connection between VHI and tumor control probability. For clinical validation radiation underdosage as assessed by the new index was correlated with treatment outcomes of patients who underwent therapeutic WBRT (n=430). Kaplan-Meier-methods and multivariable Cox-regression analysis were used to compare overall survival (OS) and central nervous system progression free survival (CNS PFS) for different levels of underdosage (Low/Intermediate/High Underdosage). A significantly lower OS and CNS PFS were observed for higher levels of $VHI_{Underdosage}$, particularly in patients with good performance status (Karnofsky-Index > 70%). In this patient group median OS was 7.63 months in the Low Underdosage group, 7.76 months in the Intermediate Underdosage group and 3.78 months in the High Underdosage group (n=142, unadjusted HR=1.369 95%CI [1.089,1.721], Log rank test for trend P=0.007). VHI has a higher sensitivity to assess inhomogeneity than conventional HIs. First clinical implications were found in terms of compromised OS and CNS PFS for WBRT with higher levels of underdosage in the target volume as assessed by the new index.

Abstrakt

Ein Homogenitätsindex (HI) ist ein objektives Maß für die Dosisinhomogenität im Zielvolumen eines Bestrahlungsplans. Bei der Berechnung von konventionellen HIs werden nur wenige Datenpunkte des Dosis-Volumen-Histogramms (DVH) herangezogen, was dazu führt, dass Bestrahlungspläne mit unterschiedlicher Homogenität einen identischen Score erhalten. Dies weist auf einen fundamentalen Nachteil von DVH-basierten Indices hin. In dieser Arbeit wird ein voxel-basierter Homogenitätsindex (VHI) vorgestellt, welcher darauf abzielt, eine höhere Sensitivität bezüglich von Dosis-Inhomogenität aufzuweisen, indem die gesamte Information in der dreidimensionalen Dosisverteilung analysiert wird. Der VHI behält wesentliche Eigenschaften konventioneller HIs bei. Der Score ist eine dimensionslose Größe, hat den Wert 0 bei idealer Homogenität und steigt kontinuierlich mit höherer Inhomogenität an. Auf diese Weise wird es ermöglicht, Bestrahlungspläne verschiedener Patienten miteinander objektiv zu vergleichen. Gleichmaßen weist er neuartige Eigenschaften auf. So kann das Ausmaß bestimmt werden, inwiefern Unter- und Überdosierungen zur Inhomogenität beitragen. Die Sensitivität des VHI wurde mit der von konventionellen HIs durch die Evaluation von Ganzhirnbestrahlungsplänen (n=770) verglichen. Es wurde ein mathematischer Beweis erbracht, der den Zusammenhang zwischen dem VHI und der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit offenbart. Zur klinischen Validierung wurde das Outcome von Patienten mit therapeutischer Ganzhirn-Radiatio (WBRT) mit der Unterdosierung erfasst durch den VHI korreliert. Die Kaplan-Meier-Methoden und eine multivariable Cox-Regression wurden verwendet, um das Gesamtüberleben (OS) und das intrakranielle progressionsfreie Überleben (CNS PFS) von Patienten mit unterschiedlichen Leveln der Unterdosierung (niedrige/mittlere/hohe Unterdosierung) zu analysieren. Ein signifikant erniedrigtes OS und CNS PFS konnte für höhere Level von $VHI_{\text{Underdosage}}$ beobachtet werden, insbesondere bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 70%). In dieser Patientengruppe lag das mediane OS bei 7.63 Monaten bei niedriger Unterdosierung, bei 7.76 Monaten bei mittlerer Unterdosierung und 3.78 Monaten bei hoher Unterdosierung (n=142, unadjustierter HR=1.369 95%CI [1.089,1.721], Log Rank Test für Trend P=0.007). Der VHI weist eine höhere Sensitivität zur Erfassung von Inhomogenitäten im Zielvolumen als konventionelle HIs auf. Eine erste klinische Relevanz konnte durch ein erniedrigtes OS und CNS PFS bei Patienten gezeigt werden, die eine therapeutische WBRT erhielten und höhere Level an Unterdosierungen im Zielvolumen aufwiesen.

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Problemstellung

Nach aktuellen epidemiologischen Daten des Robert Koch Instituts erkrankt jeder zweite Mensch in Deutschland im Laufe seines Lebens an einer bösartigen Tumorerkrankung [1]. Krebsleiden stellen mit ca. 480000 Neudiagnosen pro Jahr eine der häufigsten Erkrankungen dar und repräsentieren die zweithäufigste Todesursache in Deutschland [1]. Bis 2030 wird mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz von Krebserkrankungen um mindestens 20% gerechnet [1]. Aus diesem Grund sind hocheffektive Therapien zur Behandlung von Krebsgeschehen Gegenstand aktueller Forschung der Medizin. Die Strahlentherapie ist dabei ein wesentlicher Eckpfeiler der modernen Krebstherapie, die alleinig oder im Rahmen von multimodalen Therapiekonzepten in Kombination mit Chirurgie, Chemotherapie oder Immunotherapie eingesetzt wird. Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des erwünschten Ereignisses (Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP)), als auch für Nebenwirkungen (Normalgewebekomplikationswahrscheinlichkeit (NTCP)) hängen dabei über eine Dosis-Wirkungsbeziehung (Kapitel 2.1.1) mit der applizierten Dosis zusammen. In der Strahlentherapie sucht man nach Therapien, die eine möglichst hohe Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges bei gleichzeitig geringer Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen aufweisen. Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) bietet hierzu die technischen Möglichkeiten, indem die dreidimensionale Dosisverteilung im Patientengewebe im Sinne einer konformalen Strahlentherapie derart modelliert werden kann, dass einerseits das Zielvolumen (planning target volume (PTV)) mit der gewünschten Dosis bestrahlt wird, andererseits das gesunde Normalgewebe gezielt geschont werden kann. Um die Dosisverteilung sowohl im PTV, als auch den Dosisabfall außerhalb des PTVs zu charakterisieren und um einen objektiven Vergleich der Planqualität zu ermöglichen, wurden von mehreren Autoren Homogenitäts- [2-6], Konformalitäts- [2, 7-11] und Gradientenindices

[10, 11] entwickelt. Der von der International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) aktuelle vorgeschlagene Homogenitätsindex (HI) und alle übrigen konventionellen HIs beziehen lediglich einzelne Werte des Dosis-Volumen-Histogramms (DVH) zur Berechnung ein. Hierbei kommt es zu einem immensen Informationsverlust. Die Folge ist, dass für Dosisverteilungen im PTV mit unterschiedlicher Dosishomogenität und unterschiedlich starkem Abweichen von der verschriebenen Dosis identische Scores berechnet werden (Kapitel 2.3.1-2.3.3). Dies ist möglicherweise der Grund dafür, warum HIs im klinischen Alltag eine untergeordnete Rolle spielen und bisher wenig Evidenz existiert, dass ein Zusammenhang mit dem klinischen Outcome besteht [12].

1.2 Mögliche Lösungsansätze

Es ist bereits klinischer Alltag, auf hochperformanten Workstations für die Bestrahlungsplanung die Dosisverteilung in sehr kleinen Raumvolumina (Voxeln) des Patientengewebes zu berechnen. Hierzu wird vom Patienten in Bestrahlungsposition ein sogenanntes Planungs-CT durchgeführt, auf dessen Basis Konturen erzeugt und durch Berechnung der Elektronendichten *in silico* das Verhalten von hochenergetischer Photonenstrahlungen im Megaelektronenvolt (MeV) Bereich im Patientengewebe simuliert wird. Könnte man diese Daten heranziehen und die gesamte darin enthaltene Information in voxel-basierten Indices kondensieren, wäre es möglich, dass diese eine größere Aussagekraft als DVH-basierte Indices haben.

1.3 Zielsetzung dieser Arbeit

Es soll ein voxel-basierter Homogenitätsindex (VHI) entwickelt werden, der eine Aussage über die Dosishomogenität im PTV erlaubt und dabei die gesamte Information der dreidimensionalen Dosisverteilung zur Berechnung heranzieht. Mithilfe der Methode soll darüber hinaus eine Aussage möglich sein, in welchem Maß Unter- oder Überdosierungen zur Dosis-Inhomogenität beitragen. Um Planvergleiche zu ermöglichen, soll der VHI analog zu etablierten Indices eine dimensionslose Größe sein, deren Wert mit der Dosis-Inhomogenität korrelieren und unabhängig von der Größe des Volumens, der Dosierung und der

Fraktionierung sein soll. Ein Vergleich zwischen etablierten HIs und dem VHI zur Detektion von Inhomogenität soll durchgeführt werden und Unterschiede in der Sensitivität exemplarisch und anhand von klinischen Daten demonstriert werden. Da der VHI zur Charakterisierung von Unterdosierungen verwendet werden kann, soll bei der Definition darauf Wert gelegt werden, dass ein Zusammenhang mit der TCP etabliert werden kann. Es soll ein mathematischer Beweis geführt werden, der diesen Zusammenhang zwischen dem technischen Parameter VHI und der biologischen Größe TCP aufzeigt. Der VHI soll für WBRT Bestrahlungspläne berechnet werden, bei denen ein großes, automatisch konturierbares Zielvolumen mit einer homogenen Dosis behandelt wird, und es sollen das intrakranielle progressionsfreie Überleben (CNS PFS) und das Gesamtüberleben (OS) für diese Behandlung mit dem VHI korreliert werden.

1.4 Gliederung

Die Arbeit ist in 6 Kapitel gegliedert. Nach der Einleitung werden in Kapitel 2 die radiobiologischen Grundlagen genauer beschrieben, der Begriff der TCP wird definiert, die WBRT wird genauer erläutert und etablierte HIs werden vorgestellt. In Kapitel 3 wird die Methode des VHIs und die Rationale dahinter vorgestellt. Der Vergleich mit etablierten HIs und die Ergebnisse der Auswertung des CNS PFS und des OS nach WBRT in Abhängigkeit vom VHI sind Gegenstand des Kapitels 4. Kapitel 5 diskutiert die Ergebnisse in der Zusammenschau mit aktueller Literatur. In Kapitel 6 werden die Ergebnisse zusammengefasst und es erfolgt ein Ausblick auf weiterführende Fragestellungen.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung angenommen: *Radiotherapy and Oncology*, August 2018 Volume 128, Issue 2, Pages 229–235 [13]

Kapitel 2

Grundlagen

2.1 Radiobiologische Grundlagen

Gegenstand der Radiobiologie ist die Beschreibung der Effekte von ionisierender Strahlung auf biologische Zellen. Die Radiobiologie bildet somit die Rationale aller radioonkologischen Therapien. Unter ionisierender Strahlung subsummiert man unterschiedliche Strahlungsarten, die in der Lage sind, Elektronen aus Atomen oder Molekülen herauszulösen, so dass das Atom oder Molekül in ein positiv geladenes Ion übergeführt wird. Die Radioonkologie bedient sich dabei folgender Strahlungsarten (in absteigender Häufigkeit): Photonen, Elektronen, Protonen, Schwerionen und Neutronen. Aufgrund unterschiedlicher physikalischer Eigenschaften zeigen diese ein ungleiches Verhalten bei der Durchdringung des Patientenkörpers und der Energiedeposition entlang der Einstrahlungsgerade. Da die überwiegende Mehrheit der radioonkologischen Patienten mit Photonen behandelt wird, sollen die zellulären Effekte dieser Strahlungsart nun genauer betrachtet werden. Zur Verwendung kommt sogenannte ultraharte Röntgenstrahlung in einem Energiebereich von typischerweise 1.25 MeV bis 20 MeV. Eine Ionisation wird in diesem Energiebereich im Wesentlichen durch den Compton-Effekt, bei dem ein Photon an einem Elektron gestreut wird, und durch den Paarbildungs-Effekt hervorgerufen, bei dem das Photon in ein Elektron-Positron-Paar im Feld eines Atomkerns umgewandelt wird. Durch die Ionisation werden chemische Verbindungen aufgebrochen und Biomoleküle verändert. Dieser Prozess findet in sämtlichen Zellkompartimenten statt, entfaltet jedoch im Zellkern durch die Schädigung der Desoxyribonukleinsäure (DNA) seine hauptsächliche biologische Wirkung. Durch den sogenannten direkten Effekt wird bei der Ionisation ein Elektron aus einer Molekülverbindung gelöst, was zum Bruch der DNA führt (Abbildung 1a). Beim indirekten Effekt werden vor allem durch die Wasserradiolyse (da Zellen zu ca. 80% aus Wasser bestehen) reaktive Sauerstoffspezies (ROS) erzeugt (Abbildung 1a). Dieser Effekt wird durch die Anwesenheit

von Sauerstoff begünstigt und kann die biologische Wirksamkeit ionisierender Strahlung um den Faktor 2.5-3.5 verstärken [14]. Dies kann insbesondere in großen, nekrotischen Tumoren von Nachteil sein, da diese hypoxische Tumorareale und damit eine erhöhte Strahlenresistenz aufweisen. ROS gehen Verbindungen mit der DNA ein, die dadurch Beschädigungen erfährt [15]. Es kann dabei zu unterschiedlichen Schäden der DNA kommen: 1) einem Einzelstrangbruch (SSB), 2) einem Doppelstrangbruch (DSB), 3) einem Basenaustausch oder 4) der Quervernetzungen mit anderen Proteinen oder DNA (Abbildung 1b). Bei der in der Radioonkologie verwendeten hochenergetischen Photonenstrahlung dominiert der indirekte Effekt mit 70% der erzeugten DNA-Schäden [16]. Die Folge ist eine Schädigung der Zelle, die je nach Ausmaß und Lokalisation der DNA-Schäden zum permanenten Zellarrest und dem Verlust der Teilungsfähigkeit, der Triggerung eines gezielten Zelltods (Apoptose) oder dem ungeordneten Absterben der Zelle führt (Nekrose).

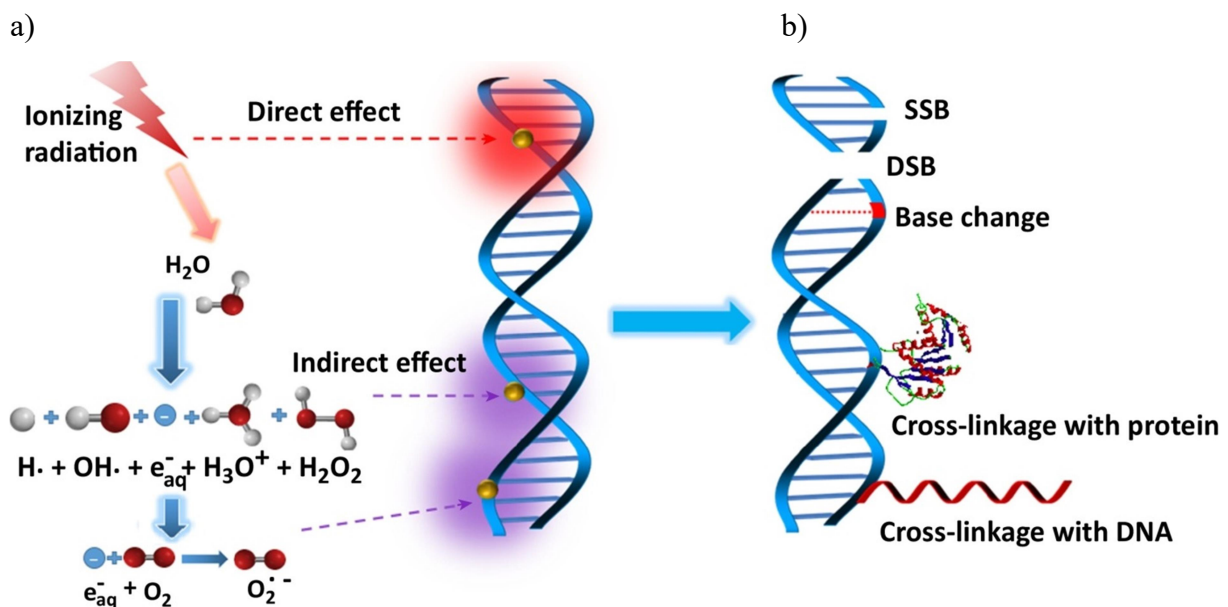


Abbildung 1: Effekte von Photonenstrahlung auf die DNA einer menschlichen Zelle.

a) Beim direkten Effekt wird durch die Ionisation direkt eine Molekülverbindung aufgebrochen. Beim indirekten Effekt erfolgt die Schädigung der DNA durch die Bildung von hochreaktiven Radikalen, die mit der DNA Verbindungen eingehen und diese dadurch schädigen.

b) Typen verschiedener DNA-Schäden: SSB, DSB, Basenaustausch, Quervernetzung mit Proteinen oder DNA. Quelle: Wang et al. (2017) [17].

2.1.1 Dosis-Wirkungsbeziehung und Linearquadratisches Modell

Bei der Bestrahlung einer einzelnen Zelle unterliegt es dem Zufallsprinzip, welche Struktur getroffen und wie groß das Ausmaß der Schädigung sein wird. Bestrahlt man jedoch eine große Anzahl von Zellen, so ergibt sich ein stochastischer Zusammenhang zwischen der applizierten Dosis und der Fraktion überlebender Zellen. Der Zusammenhang zwischen der Überlebensrate und der applizierten Dosis lässt sich über Dosis-Wirkungs-Kurven darstellen (Abbildung 2). Mathematisch wird der Zusammenhang über das Linearquadratische Modell (LQ Modell) beschrieben, welches von Kellerer und Rossi 1974 publiziert wurde [18]:

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (1)$$

wobei S der Anteil der überlebenden Zellen, D die applizierte Dosis und α , β gewebespezifische Konstanten sind. Diesem Modell liegt die Idee zugrunde, dass der Zelltod entweder durch einen einzigen Treffer (die lineare Komponente αD) oder durch die Synergie von zwei Treffern (die quadratische Komponente βD^2) verursacht wird, die für sich alleine nur subletal wären. Das LQ Modell ist trotz einiger Limitationen im Niedrig- und Hochdosisbereich eins der am erfolgreichsten verwendeten Modelle in der Radioonkologie. Unterschiede in α und β -Werten zwischen gesunden und entarteten Zellen, die durch eine höhere DNA-Reparaturkapazität von gesunden Zellen bedingt sind, bilden die Rationale für strahlentherapeutische Behandlungen.

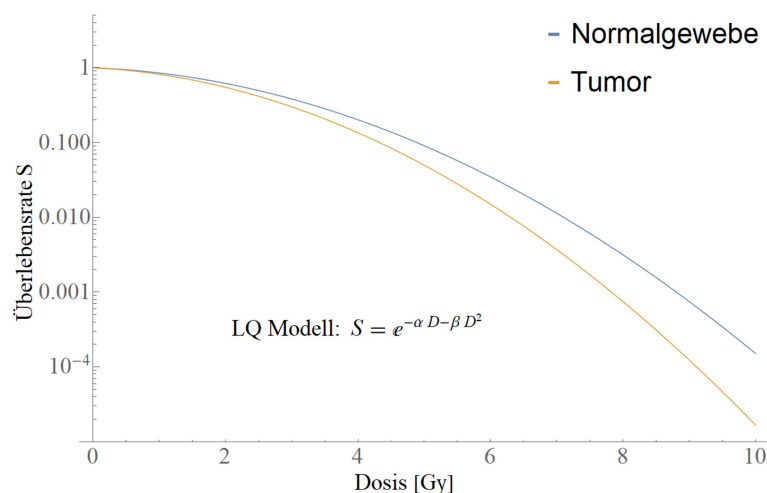


Abbildung 2: Dosis-Wirkungs-Kurve für Zusammenhang zwischen applizierter Strahlungsdosis und Überlebensrate S . Aufgrund biologischer Unterschiede ist das Tumorgewebe strahlensensibler als das Normalgewebe. Der mathematische Zusammenhang wird über das LQ Modell von Kellerer und Rossi beschrieben. Quelle: Eigene Darstellung.

2.1.2 Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP)

Für eine Kontrolle des Tumors ist es notwendig, dass sämtliche Tumorzellen in den strahlenbiologischen Tod übergeführt werden, d.h. absterben oder nicht mehr teilungsfähig sind. Bei fraktionierten strahlentherapeutischen Behandlungen wird meist eine Einzeldosis täglich über mehrere Wochen mit Pausen am Wochenende appliziert. Die durchschnittliche Anzahl von überlebenden Tumorzellen ergibt sich über folgende Formel:

$$\tilde{N}(n) = N(0) \prod_{i=1}^n S(D) \quad (2)$$

wobei \tilde{N} die durchschnittliche Anzahl von überlebenden Tumorzellen nach n applizierten Fraktionen mit der Einzeldosis D und $N(0)$ die prätherapeutische Anzahl von Tumorzellen ist. Über die Poissonverteilung lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, dass exakt N Tumorzellen überleben:

$$P(N) = \frac{\mu^N e^{-\mu}}{N!} \quad (3)$$

wobei P die Wahrscheinlichkeit für das Überleben von N Tumorzellen und μ der Erwartungswert ist.

Die Wahrscheinlichkeit, dass keine einzige Tumorzelle überlebt, welche auch als TCP bezeichnet wird, lässt sich gemäß Gleichung (3) folgendermaßen formulieren:

$$TCP = P(0) = \frac{\mu^0 e^{-\mu}}{0!} = e^{-\mu} \quad (4)$$

Kombinierte man nun die Gleichungen (1),(2) und (4), so erkennt man den doppelt exponentiellen Zusammenhang zwischen der Dosierung und TCP:

$$TCP = e^{-N(0) \prod_{i=1}^n e^{-(\alpha D + \beta D^2)}} \quad (5)$$

Trägt man nun die Gesamtdosis gegen die TCP in einem Diagramm auf, so resultiert daraus eine S-förmige Kurve (Abbildung 3).

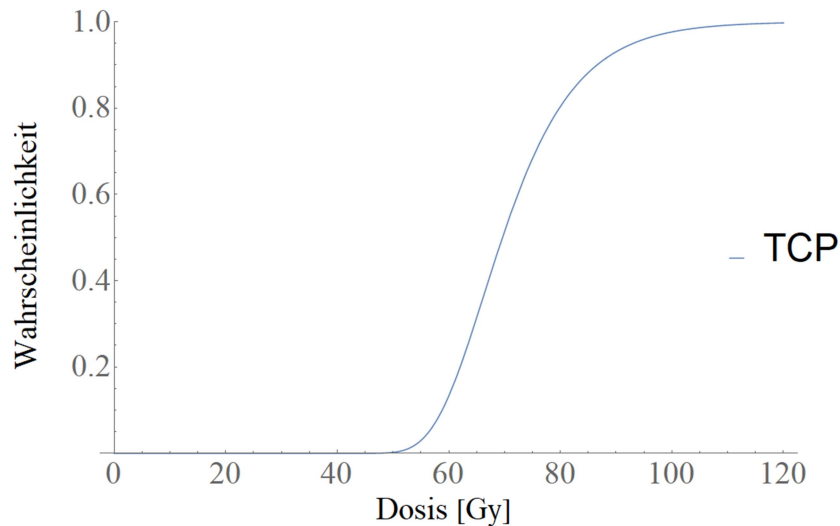


Abbildung 3: Graphischer Zusammenhang zwischen der TCP und der applizierten Dosis. Quelle: Eigene Darstellung.

2.1.3 Voxel-basiertes TCP Modell

Das in Kapitel 2.1.2 vorgestellte TCP Modell geht von zwei Annahmen aus: 1) die Dosis im PTV ist absolut homogen und 2) die α und β Werte sind überall im Tumor identisch. Die erste Annahme ist aufgrund physikalischer Eigenschaften der Strahlung nicht möglich. Aus radiobiologischen Experimenten ist bekannt, dass eine intra-tumorale Heterogenität bezüglich der Radiosensitivität vorliegt, so dass die zweite Annahme ebenfalls nicht haltbar ist [19-22]. Von Webb et al. wurde daher ein voxel-basiertes TCP Modell vorgeschlagen, bei dem für jedes Voxel die TCP, die sogenannte Voxel Control Probability (VCP), separat berechnet wird [23]. Wählt man die Voxel klein genug, so kann man von der Annahme ausgehen, dass die Dosis innerhalb des Voxels homogen ist. Ebenfalls kann man für jedes Voxel einen unterschiedlichen Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung berücksichtigen, in der sich die individuelle Radiosensitivität dieses Tumervolumens widerspiegelt. Die TCP ergibt sich dann als Multiplikation aller VCPs:

$$TCP(D) = \prod_{i=1}^N VCP_i(d_i) \quad (6)$$

wobei D eine dreidimensionale Dosisverteilung, VCP_i die VCP im i . Voxel, d_i die Dosis im i . Voxel und N die Anzahl der Voxel ist.

2.2 Ganzhirn-Radiatio (WBRT)

Bei der konventionellen WBRT wird das gesamte Gehirn (Cerebrum, Cerebellum, Diencephalon und Truncus cerebri) mit einer homogenen Dosis bestrahlt. Die Bestrahlung kann in therapeutischer (Kapitel 2.2.1) und prophylaktischer (Kapitel 2.2.2) Intention erfolgen.

2.2.1 Therapeutische WBRT

Da 10-30% aller Krebspatienten zerebrale Metastasen entwickeln, stellt dies einen häufigen Krankheitsverlauf dar [24]. Es ist zu erwarten, dass dieser Anteil in Zukunft aufgrund des längeren Überlebens durch bessere systemische Therapien der Patienten zunimmt. Die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen ist mit einer medianen Überlebenszeit von 7 Monaten insgesamt sehr schlecht [25]. Bei bis zu 44% der Patienten ist der Progress der zerebralen Metastasierung die Todesursache [26]. Im Falle einer höheren Anzahl von zerebralen Metastasen stellt die therapeutische WBRT die Standardtherapie dar. Übliche Bestrahlungskonzepte sehen eine Gesamtdosis von 20 Gray (Gy) in 5 Fraktionen oder 30 Gy in 10 Fraktionen vor. Die Kontur umschließt das gesamte Gehirn und als kaudale Grenze wird das Foramen Magnum gewählt.

Die WBRT ist mit einem neurokognitiven Defizit assoziiert [27], das durch einen biphasischen Verlauf mit einer transienten Abnahme der neurokognitiven Funktion nach 4 Monaten gefolgt von einer irreversiblen Verschlechterung nach weiteren Monaten bis Jahren charakterisiert ist [28]. Als kritische Zielstruktur wurde der Hippocampus identifiziert, dem man die Funktion der Überführung von Informationen aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis zuordnet. Aus diesem Grund schlagen einige Autoren die gezielte Unterdosierung dieser Struktur zur Reduktion der Neurotoxizität vor [29, 30]. Dies führt insgesamt zu einer inhomogenen Bestrahlung des Gehirns.

Aufgrund der neurokognitiven Defizite werden Patienten mit einer limitierten Anzahl von Hirnmetastasen entweder mit stereotaktischer Radiochirurgie (SRS) oder einem neurochirurgischen Eingriff therapiert. Es ist auch möglich, die WBRT mit beiden Modalitäten zu kombinieren.

2.2.2 Prophylaktische WBRT

Die prophylaktische WBRT wird vor allem bei Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom durchgeführt. Hierdurch lässt sich das OS nach 3 Jahren signifikant von 15.3% auf 20.7% steigern (HR=0.84; 95%CI [0.73,0.97]; p=0.01) [31]. Übliche Fraktionierungsschemata dieser Therapie sind 25 Gy in 10 Fraktionen oder 30 Gy in 15 Fraktionen. Die Kontur des Zielvolumens ist identisch mit jener der therapeutischen WBRT. Einen weiteren Stellenwert hat die kraniale Bestrahlung bei der akuten lymphatischen Leukämie. Zur Prophylaxe von ZNS-Rezidiven kann hier eine Schädelbestrahlung mit 24 Gy in 12 Fraktionen zusätzlich zu chemotherapeutischen Maßnahmen durchgeführt werden [32]. Als kaudale Grenze wird hier der Wirbelkörper C2 gewählt.

2.3 Homogenitätsindices (HIs)

Im Folgenden soll ein Überblick über etablierte HIs, dem Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) HI, Wu, ICRU HI, Moderate und Radical HI gegeben werden.

2.3.1 RTOG HI und RTOG Coverage

Der RTOG HI wurde von Shaw et al. im Jahr 1993 definiert [2]. Der primär für die Stereotaxie entwickelte Index soll dennoch diskutiert werden, da er aufgrund seiner Einfachheit in der Literatur auch bei der konventionellen, fraktionierten Strahlentherapie Anwendung fand [33, 34]. Der RTOG HI wird über folgende Formel berechnet:

$$HI_{RTOG} = \frac{D_{max}}{PD} \quad (7)$$

wobei HI_{RTOG} der RTOG HI, D_{max} die maximale Dosis im PTV und PD die verschriebene Dosis ist.

Bei idealer Homogenität hat der RTOG HI den Score 1. Da der RTOG HI nur einen einzigen Punkt des DVHs zur Berechnung verwendet, nämlich das Dosismaximum, lassen sich Dosisverteilungen mit unterschiedlicher Dosisinhomogenität, aber identischem Score konstruieren (Abbildung 4). Dosisverteilungen mit einem Dosispeak mit und ohne Nebenmaxima sind für diesen HI ebenfalls nicht unterscheidbar (Abbildung 5). Im weiteren Sinne charakterisiert auch die RTOG Coverage [2] die Homogenität. Anstatt des Dosismaximums wird bei diesem Score das Dosisminimum für die Berechnung verwendet:

$$Coverage = \frac{D_{min}}{PD} \quad (8)$$

wobei *Coverage* die RTOG Coverage, D_{min} die minimale Dosis im PTV und PD die verschriebene Dosis ist.

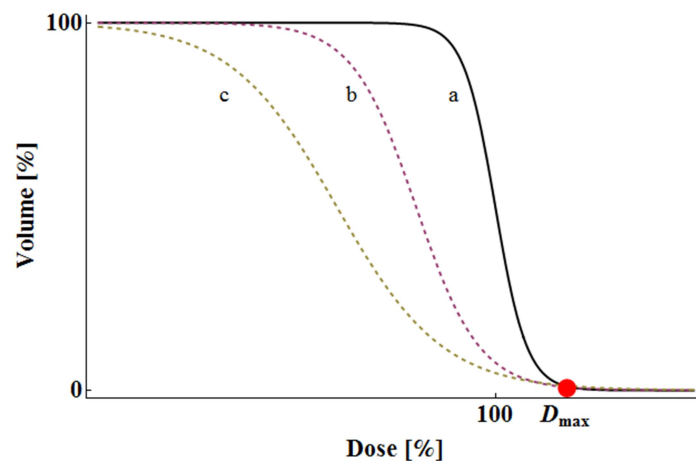


Abbildung 4: Funktionsprinzip des RTOG HI. Dargestellt werden die DVHs von PTVs von drei fiktiven Bestrahlungsplänen. Die Homogenität von Plan a ist am höchsten im Vergleich zu Plan b und c. Da jedoch das Dosismaximum (D_{max}) vom RTOG HI zur Berechnung herangezogen wird, werden für alle drei Pläne identische Scores berechnet und sind somit für den RTOG HI nicht differenzierbar. Quelle: Eigene Darstellung.

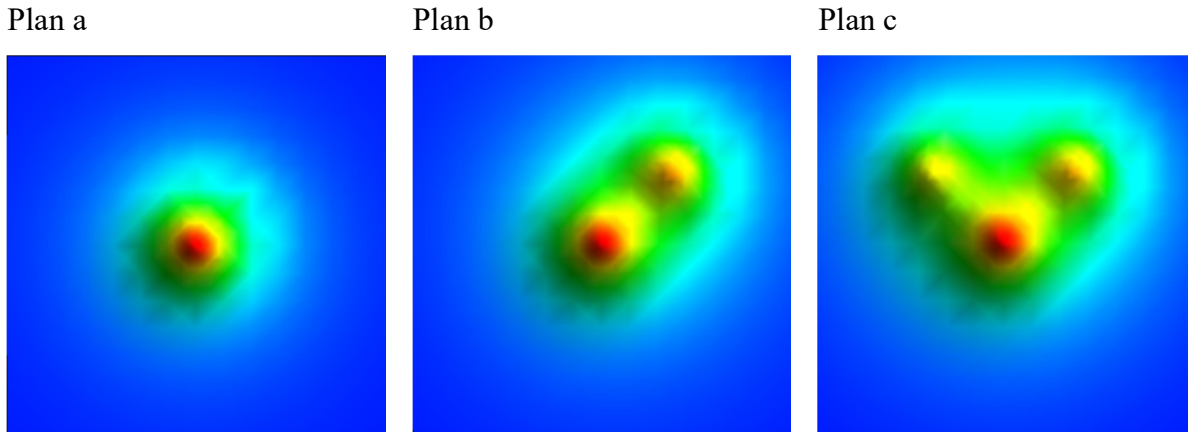


Abbildung 5: Beispiele für verschiedene Dosisverteilungen und identischen Score beim RTOG HI. Dargestellt wird die Dosisverteilung innerhalb eines PTVs von drei verschiedenen Bestrahlungsplänen (Plan a-c) mit Farbcodierung für die Dosisabweichung (blau = 100%, grün = 105%, gelb = 110%, rot = 115% der verschriebenen Dosis). Während Plan a nur ein isoliertes Dosismaximum hat, weisen Plan b und c lokale Nebenmaxima auf. Alle drei Pläne weisen dasselbe Dosismaximum auf, weshalb der RTOG HI identische Scores berechnet und diese drei Pläne nicht voneinander unterscheiden kann. Quelle: Eigene Darstellung.

2.3.2 Wu und ICRU HI

Der von Wu et al. im Jahr 2003 publizierte HI [6] ist der in der Literatur am meisten für die Betrachtung der Dosishomogenität herangezogene Index und wurde auch von der ICRU mit einer unwesentlichen Modifikation der Formel übernommen [35]. Die Berechnung erfolgt über folgende Formeln:

$$HI_{WU} = \frac{D_2 - D_{98}}{PD} \quad (9)$$

$$HI_{ICRU} = \frac{D_2 - D_{98}}{D_{50}} \quad (10)$$

wobei HI_{WU} der Wu HI, HI_{ICRU} der ICRU HI und D_2, D_{50}, D_{98} die Dosen sind, die 2%, 50% und 98% des PTVs abdecken und PD die verschriebene Dosis ist.

Die Vorteile gegenüber dem RTOG HI liegen darin, dass zwei Werte des DVHs für die Berechnung verwendet werden. Des Weiteren werden anstatt von Dosisextrema Wert nahe des Maximums (D_2 : Dosis, die 2% des PTVs abdeckt) und Minimums (D_{98} : Dosis, die 98% des PTVs abdeckt) zur Berechnung verwendet, da diese zuverlässiger und weniger von Dosisberechnungsparametern abhängig sind [6, 35]. Bei idealer Homogenität geben diese

beiden HIs den Score von 0 zurück. Es lassen sich auch bei diesen Indices Fälle konstruieren, bei denen Dosisverteilungen mit unterschiedlicher Homogenität einen identischen Score erhalten (Abbildung 6).

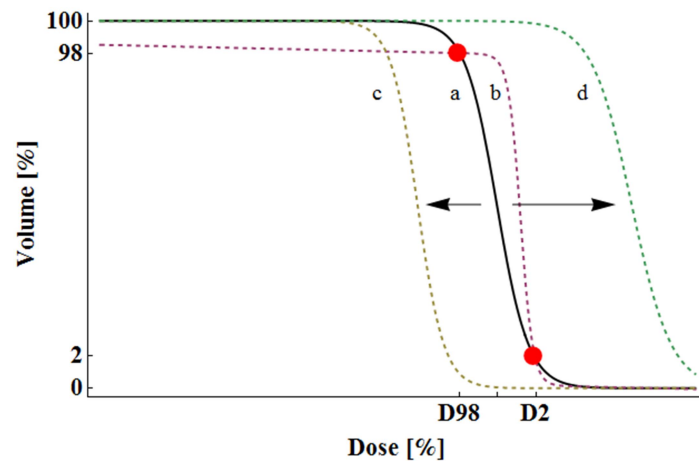


Abbildung 6: Funktionsprinzip des Wu HI. Dargestellt werden die DVHs von PTVs von vier fiktiven Bestrahlungsplänen. Die Homogenität von Plan a ist am höchsten im Vergleich zu Plan b, c und d. Der Wu HI verwendet zur Berechnung die D_2 und D_{98} . Für eine DVH-Kurve mit identischen D_2 und D_{98} Werten (Plan b) wird daher derselbe Score wie für Plan a berechnet. Da die Differenz von D_2 und D_{98} zur Berechnung des HI verwendet wird, können die DVH-Kurven außerdem nach links (Plan c) und rechts (Plan d) ohne Änderung des Scores verschoben werden, was zu signifikanten Abweichungen von der verschriebenen Dosis in Form von Über- und Unterdosierungen führt. Ähnliche Fälle lassen sich für den ICRU HI konstruieren. Quelle: Eigene Darstellung.

2.3.3 Moderate und Radical Dose HI

Oliver et al. publizierten 2007 zwei weitere HIs, den Moderate und Radical HI [5]. Folgende Formeln finden Verwendung:

$$HI_{Moderate} = \frac{D_{95}}{D_5} \quad (11)$$

$$HI_{Radical} = \frac{D_{min}}{D_{max}} \quad (12)$$

wobei $HI_{Moderate}$ der Moderate Dose HI, $HI_{Radical}$ der Radical Dose HI, D_{min} das Dosisminimum im PTV, D_{max} das Dosismaximum im PTV und D_5, D_{95} die Dosen sind, die 5% und 95% des PTVs abdecken. Bei idealer Homogenität liegt der Score bei 1 für beide HIs. Analog zu den Überlegungen beim Wu/ICRU HI lassen sich auch hier Fälle konstruieren, bei denen diese HIs identische Scores für Dosisverteilungen mit unterschiedlicher Homogenität errechnen (Abbildung 7).

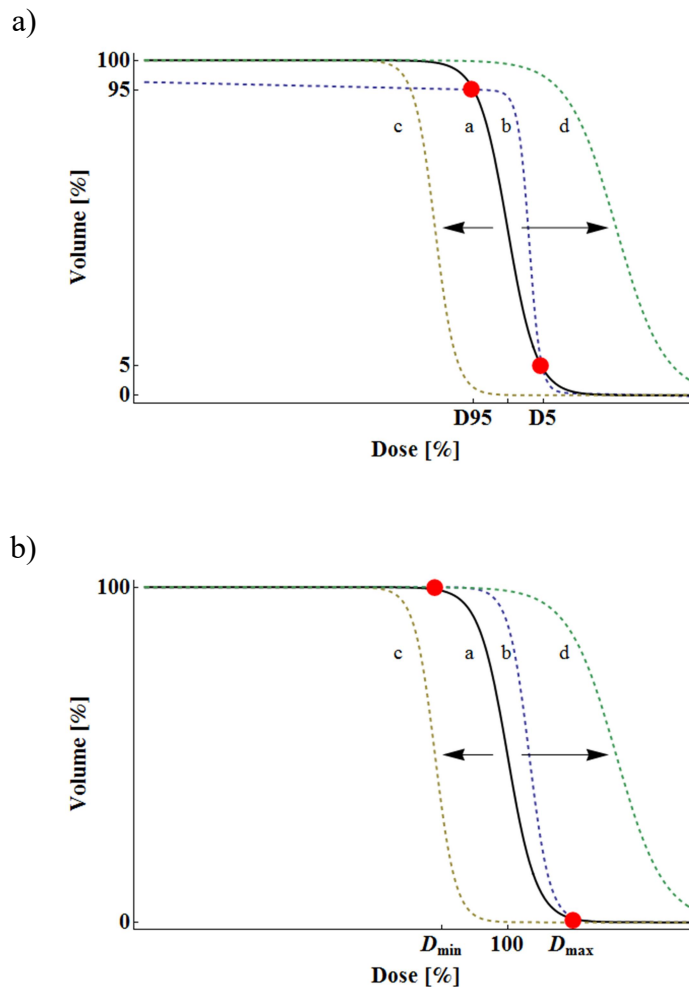


Abbildung 7: Funktionsprinzip der Moderate und Radical Dose HIs. Dargestellt werden die DVHs von PTVs von vier fiktiven Bestrahlungsplänen mit unterschiedlicher Homogenität. a) Vier DVHs mit identischem Score beim Moderate Dose HI, der D_5 und D_{95} zur Berechnung heranzieht, werden dargestellt. Das DVH von Plan b weist die gleichen Berechnungsparameter wie Plan a auf, wodurch ein identischer Score resultiert. Passt man die Steigung der DVHs an, so werden auch Rechts- und Linksverschiebungen vom Score nicht bemerkt (Plan c und d). b) Auch der Radical Dose HI weist ähnliche Schwächen auf und berechnet für alle dargestellten DVH-Kurven identische Werte. Quelle: Eigene Darstellung.

2.3.4 Sigma-Index

Der Sigma-Index von Yoon et al. ist ein HI, der nicht mehr einzelne Werte des kumulativen DVHs heranzieht. Vielmehr entspricht der Sigma-Index der Standardabweichung des differentiellen DVHs des PTVs. Es wird folgende Formel benutzt:

$$HI_{SIGMA} = \sqrt{(d_i - D_{mean})^2 * \frac{v_i}{TV}} \quad (13)$$

wobei HI_{SIGMA} der Sigma-Index ist, D_{mean} die durchschnittliche Dosis im PTV, d_i die Dosis im i . Volumenelement mit dem Volumen v_i und TV das Gesamtvolumen. Während dieser HI einen Fortschritt gegenüber konventionellen Indices darstellt, da aus der gesamten differentiellen DVH Kurve Werte für die Berechnung verwendet werden, wird dennoch die verschriebene Dosis bei der Berechnung nicht beachtet. Rechts- und Linksverschiebungen der gesamten DVH-Kurve führen daher zu keiner Änderung des Scores (Abbildung 8). Aus diesem Grund werden sich Zusammenhänge mit biologischen Größen wie der TCP nur sehr schwer konstruieren lassen.

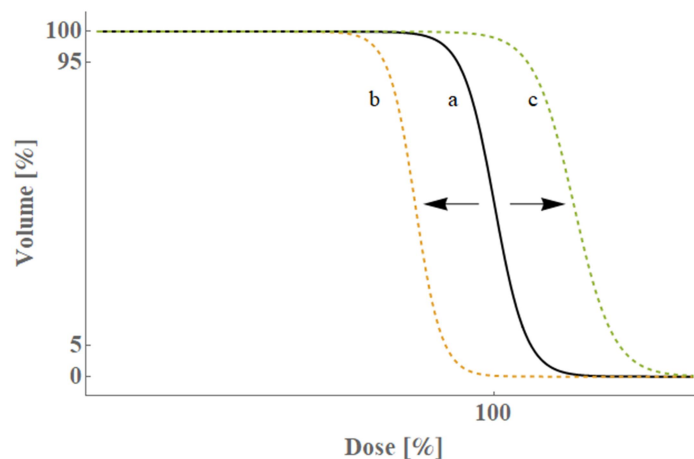


Abbildung 8: Funktionsprinzip des Sigma-Index. Dargestellt werden die kumulativen DVHs von PTVs von drei fiktiven Bestrahlungsplänen. Der Sigma-Index berechnet die Standardabweichung des differentiellen DVHs. Die DVHs von Plan b und c unterscheiden sich in einer Rechts- und Linksverschiebung vom DVH des Plan a. Das differentielle DVH sieht für alle kumulativen DVHs daher bis auf die Verschiebung identisch aus, die Standardabweichung und damit der Sigma-Index sind aber identisch. Quelle: Eigene Darstellung.

Kapitel 3

Methode und Materialien

3.1 Voxel-basierter Homogenitätsindex (VHI)

Die Konstruktion des VHI soll derartig aufgebaut sein, dass folgende Eigenschaften erfüllt werden:

- Die Berechnungsgrundlage ist die Analyse der Abweichung von der verschriebenen Dosis in jedem Voxel des PTVs.
- Die Höhe der Abweichung soll nicht-linear gewichtet werden.
- Der Score soll eine Dimensionslosigkeit aufweisen.
- Der Score soll unabhängig von der Größe des PTVs, der Dosierung und dem Fraktionierungsschemata sein.
- Der Score soll bei idealer Homogenität 0 betragen und kontinuierlich mit Zunahme der Inhomogenität ansteigen.
- Die Höhe des Scores soll mit der Inhomogenität korrelieren und eine sinnvolle Rangordnung der Bestrahlungspläne vorgeben.
- Es soll der Anteil der Inhomogenität von Unter- und Überdosierungen getrennt bestimmbar sein.

Die obigen Eigenschaften werden durch folgende Formel erfüllt:

$$VHI = k \frac{\iiint \left(\frac{D(x, y, z)}{PD} - 1 \right)^2}{TV} \quad (14)$$

wobei VHI der voxel-basierte HI ist, k eine Proportionalitätskonstante ($=10^4$), $D(x, y, z)$ die Dosis im Punkt mit den Koordinaten x, y, z , PD die verschriebene Dosis und TV das Volumen des PTV. Das Volumenintegral wird in den Grenzen des PTVs ausgeführt.

Das Funktionsprinzip des VHI lässt sich auch mithilfe eines DVHs darstellen (Abbildung 9).

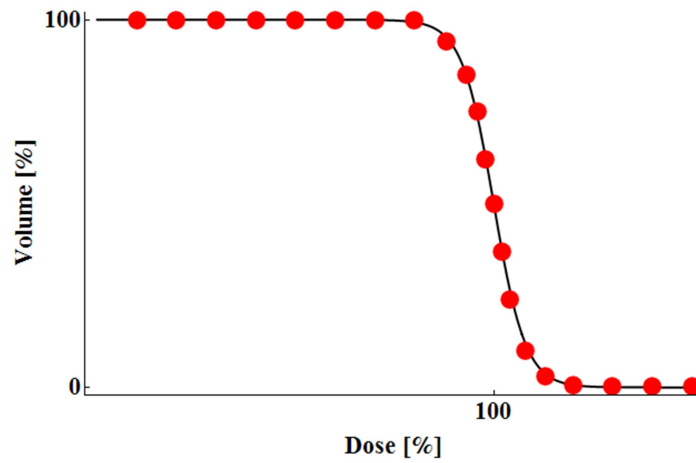


Abbildung 9: Funktionsprinzip des VHI. Sämtliche Voxel des PTVs werden zur Berechnung herangezogen. Aus diesem Grund wird eine Abweichung des DVHs an einer beliebigen Position des DVHs vom Index bemerkt, was in einer Erhöhung des Scores resultiert. Quelle: Thieme et al. (2018) [13].

Zusätzlich werden zwei Anteile des VHIs definiert, die nur Unter- und Überdosierungen bei den Berechnungen heranziehen:

$$VHI_{\text{Underdosage}} = k \frac{\iiint \left(\left(\frac{D(x, y, z)}{PD} - 1 \right)^2 H(PD - D(x, y, z)) \right)}{TV} \quad (15)$$

$$VHI_{\text{Overdosage}} = k \frac{\iiint \left(\left(\frac{D(x, y, z)}{PD} - 1 \right)^2 H(D(x, y, z) - PD) \right)}{TV} \quad (16)$$

With:

$$H(x): x \rightarrow \begin{cases} 0: x < 0 \\ 1: x \geq 0 \end{cases} : \text{Heaviside step function}$$

wobei $VHI_{\text{Underdosage}}$ der VHI Unterdosierungsanteil und $VHI_{\text{Overdosage}}$ der VHI Überdosierungsanteil ist.

Aufgrund dieses mathematischen Konstrukts ist der VHI die Summe aus seinem Unter- und Überdosierungsanteil:

$$VHI = VHI_{Underdosage} + VHI_{Overdosage} \quad (17)$$

Es existiert ein mathematischer Beweis für den Zusammenhang des VHI und der TCP, der auf dem Voxel TCP Modell von Webb basiert (Kapitel 2.1.3)[23]. Es kann folgendes bewiesen werden:

$$TCP(D_1) \leq TCP(D_2): VHI_{Underdosage}(D_1) > 0 \wedge VHI_{Underdosage}(D_2) = 0 \quad (18)$$

Dies bedeutet, dass die TCP einer Dosisverteilung D_1 kleiner oder gleich der TCP einer Dosisverteilung D_2 ist, wenn $VHI_{Underdosage}$ von D_1 größer 0 und $VHI_{Underdosage}$ von D_2 gleich 0 ist. Für den vollen Beweis sei auf den Appendix B der Publikation verwiesen [13].

3.2 Algorithmus zur Berechnung des VHI

Die Formel des VHI ist in Integralform präzise definiert. Um den VHI in der Praxis zu berechnen, ist der Algorithmus auf Voxelbasis definiert worden. Der Algorithmus wurde in C# entworfen und greift auf die API des Treatment Planning Systems Eclipse zurück (Version 11.0.47.555, Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA, USA), welches auch verwendet wurde, um die Bestrahlungspläne zu erzeugen. Der Algorithmus identifiziert zunächst alle Voxel, die zum PTV gehören. In einem zweiten Schritt wird in jedem Voxel die Dosis ermittelt und in einer dynamischen Liste abgespeichert. Es soll ein Auszug aus der Kernkomponente des Programmcodes zur Berechnung des VHI erfolgen (Abbildung 10).

```

1: List<DoseValueXYZ> dosevalues = structure.dose.dosevalues;
2: double result = 0.0;
3: int count = 0;
4: foreach (DoseValueXYZ d in dosevalues)
5:     {
6:         result += (d.value / prescribed_dose - 1) * (d.value /
7:                 prescribed_dose - 1) * 10000;
8:         count++;
9:     }
10: result = result / (double)count;

```

Abbildung 10: Code zur Berechnung des VHIs. Quelle: Eigene Darstellung.

In der dynamischen Liste „dosevalues“ befinden sich die Dosiswerte (Zeile 1). In der Gleitkommavariablen „result“ wird das Ergebnis abgespeichert (Zeile 2). Es wird eine Schleife ausgeführt, die über die Liste der Dosiswerte iteriert (Zeile 4 bis 9). In dieser Schleife wird für die Dosis in jedem Voxel „d.value“ das Abstandsquadrat zur verschriebenen Dosis „prescribed_dose“ berechnet und auf die Variable „result“ addiert (Zeile 6-7). In der Variable „count“ wird die Anzahl der Dosiswerte (=Anzahl der Voxel) gezählt (Zeile 8). Nach Vollendung der Schleife wird „result“ zur Normierung durch „count“ dividiert (Zeile 10). In „result“ befindet sich nun das Ergebnis der Berechnung für den VHI.

Zur Berechnung von $VHI_{Underdosage}$ und $VHI_{Overdosage}$ kann die Heaviside-Funktion in eine if-Anweisung übergeführt werden, die überprüft, ob der aktuelle Dosiswert kleiner oder größer als die verschriebene Dosis ist. Beispielhaft sei das Codefragment für $VHI_{Underdosage}$ aufgeführt (Abbildung 11).

```

1: List<DoseValueXYZ> dosevalues = structure.dose.dosevalues;
2: double result = 0.0;
3: int count = 0;
4: foreach (DoseValueXYZ d in dosevalues)
5:     {
6:         if (d.value < prescribed_dose)
7:             {
8:                 result += (d.value / prescribed_dose - 1) * (d.value /
9:                     prescribed_dose - 1) * 10000;
10:            }
11:        count++;
12:    }
13: result = result / (double)count;

```

Abbildung 11: Code zur Berechnung von $VHI_{Underdosage}$. Quelle: Eigene Darstellung

Der Algorithmus funktioniert analog zur Berechnung des VHIs. Zusätzlich wird überprüft, ob der aktuelle Dosiswert kleiner als die verschriebene Dosis ist (Zeile 6).

Für die Berechnung wurde eine Voxelgröße von 15.625 mm³ zugrunde gelegt. Für eine komplette Berechnung eines WBRT Bestrahlungsplanes wurden im Durchschnitt ca. 115000 Schleifendurchläufe benötigt.

3.3 Patientenkollektiv

Es wurden Daten von Patienten ausgewertet, die zwischen Juli 2009 und Mai 2016 eine WBRT in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité, Campus Virchow und Campus Mitte, erhalten haben. Die Patienten wurden über die Datenbank des Treatment Planning Systems Eclipse anhand des Namens des Bestrahlungsplanes unter Berücksichtigung der Namenskonventionen der Kliniken identifiziert. Für alle Pläne wurden der VHI, ICRU HI, Wu HI, RTOG HI, RTOG Coverage, Moderate Dose HI und Radical Dose HI berechnet. Zum Vergleich des VHIs mit konventionellen HIs wurden sämtliche Bestrahlungspläne unabhängig von der Indikation (prophylaktisch vs. therapeutisch), der Fraktionierung und einem Abbruch der Therapie herangezogen (n=770). Zur klinischen Evaluation des VHIs wurde das Outcome von Patienten (n=430) mit therapeutischer WBRT untersucht, die eine Gesamtdosis von 20 Gy in 5 Fraktionen, 30 Gy in 10 Fraktionen und 30.8 Gy in 11 Fraktionen erhielten. Die Ein- und Ausschlusskriterien und die Patientencharakteristika, die in die multivariate Analyse eingingen, sowie die verwendeten statistischen Methoden sind in der Publikation ausführlich beschrieben [13].

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Vergleich der HIs

Die Bestrahlungspläne wurden anhand des Scores für jeden HI sortiert, wodurch jeder Bestrahlungsplan einen Rang bekam (Rang 1: der homogenste Plan; Rang 770: der inhomogenste Plan nach Score des verwendeten HIs). Für jeden Bestrahlungsplan wurde das DVH berechnet und jeder Plan wurde in eine Kategorie mit „guter“, „durchschnittlicher“ und „schlechter“ Homogenität nach dem Score der verschiedenen HIs einsortiert. Homogenität lässt sich im DVH anhand eines steilen Dosisabfalls bei der verschriebenen Dosis erkennen. Hierbei zeigte sich, dass der VHI den anderen HIs überlegen war und die Bestrahlungspläne zuverlässiger in die korrekte Gruppe einsortierte (Abbildung 12).

Groups per Homogeneity Index Score

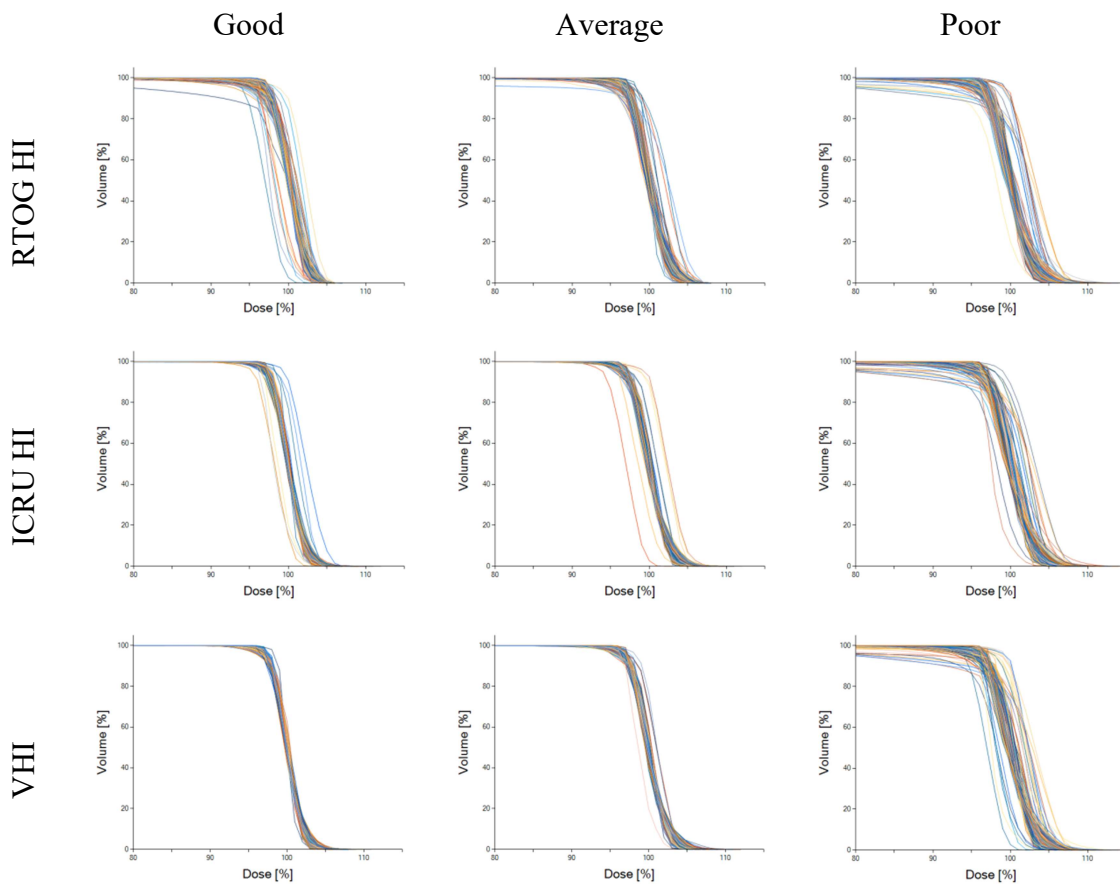


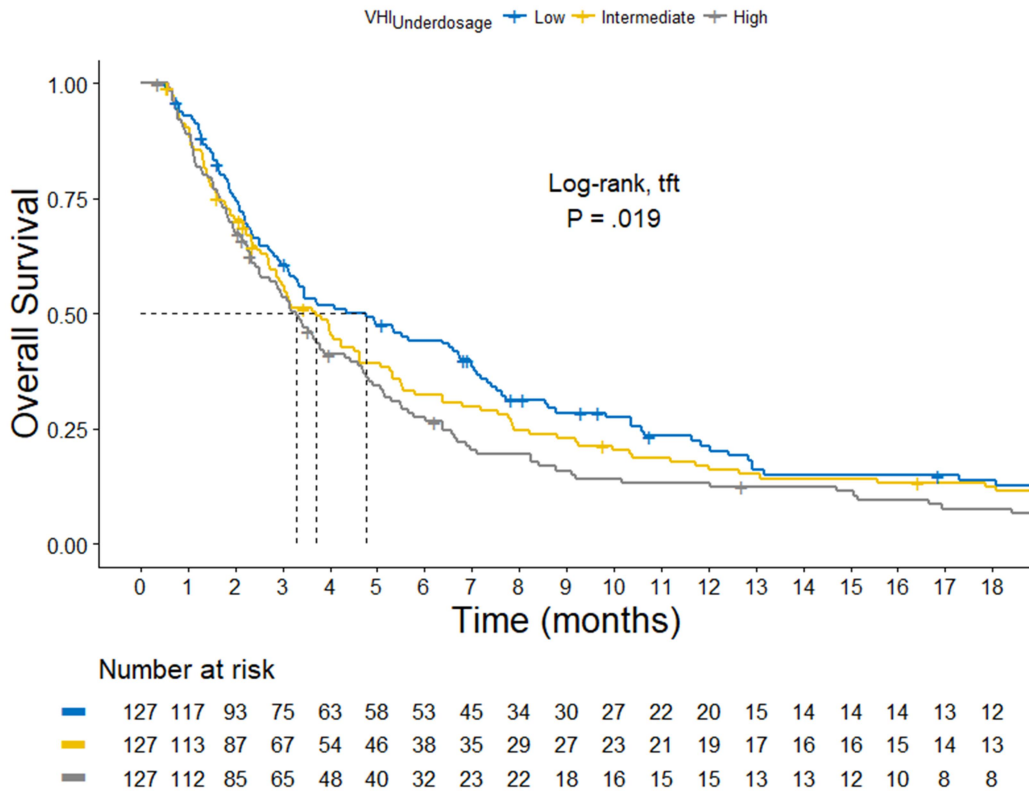
Abbildung 12: Sensitivität für Inhomogenität vom RTOG HI, ICRU HI und VHI. Dargestellt werden Kurvenscharen von DVHs ($n=770$), die nach dem RTOG HI, ICRU HI und VHI in Gruppen mit „guter“ (good), „durchschnittlicher“ (average) und „schlechter“ (poor) Homogenität nach dem entsprechenden Score sortiert wurden. Alle Gruppen sind gleich groß und enthalten ca. 257 DVHs. Hierbei zeigt sich, dass der RTOG HI DVHs mit großen Abweichungen in alle Gruppen einsortiert. Beim ICRU HI sieht man eine kontinuierliche Verbesserung in der „durchschnittlichen“ und „guten“ Gruppe. Der VHI wählt deutlich sichtbar homogenere Pläne als der ICRU HI für die „gute“ und „durchschnittliche“ Gruppen aus, was sich in einer geringeren Varianz der DVHs widerspiegelt. Quelle: Thieme et al. (2018) [13].

4.2 Outcome der Patienten nach Unterdosierung der WBRT

Beim zweiten Teil der Auswertung wurde der $VHI_{\text{Underdosage}}$, welcher mit der TCP korrelieren sollte, für therapeutische WBRT Bestrahlungspläne berechnet und mit dem Outcome der Patienten (n=430) korreliert. Die Patienten wurden in drei gleich große Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Unterdosierung nach dem Terzil des $VHI_{\text{Underdosage}}$ ($VHI_{\text{Underdosage}} \leq 1.73$; $1.73 < VHI_{\text{Underdosage}} \leq 2.53$; $VHI_{\text{Underdosage}} > 2.53$) gesplittet. Hierbei zeigte sich in der Gruppe von Patienten, die 30 Gy oder mehr erhielten, ein signifikanter Unterschied im OS (n=381, unadjustierter HR=1.170 95%CI [1.026,1.335], Log rank Test für Trend P=0.019) (Abbildung 13a). In der Patientengruppe mit gutem Allgemeinzustand war dieser Effekt noch größer (KPS $\geq 70\%$) (n=142, unadjustierter HR=1.369 95%CI [1.089,1.721], Log rank Test für Trend P=0.007) (Abbildung 13b). Das mediane OS lag bei 7.63 Monaten bei niedriger, bei 7.76 Monaten bei mittlerer und 3.78 Monaten bei hoher Unterdosierung. Der Unterschied wird noch deutlicher, wenn man die Gruppe mit niedriger und mittlerer Unterdosierung zusammenfasste und mit der Gruppe mit hoher Unterdosierung verglich (n=142, unadjustierter HR=1.851, 95%CI [1.270,2.697], Log rank Test P=0.001). Es wurde eine multivariate Cox Regression durchgeführt, in der mit allen Parametern adjustiert wurde, die potentiell mit dem Überleben assoziiert sind: Alter, Geschlecht, KPS, SRS vor WBRT, Hirnmetastasenresektion, extrakranielle Metastasen, Intervall zwischen Erstdiagnose und erster Hirnmetastase, Status der systemischen Erkrankung, Anzahl der Hirnmetastasen. Es ergab sich eine HR=1.869 95%CI [1.128,3.095] mit P=0.015 (Tabelle 3 der Publikation [13]). Als weiterer Endpunkt wurde das CNS PFS untersucht. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Gruppe mit niedriger und mittlerer Unterdosierung vs. hoher Unterdosierung (n=163, unadjustierter HR=1.990, 95%CI [1.244,3.183], Log rank Test P=0.004) (Abbildung 13c). Hinsichtlich des Levels der gesamten Inhomogenität (VHI) ergab sich in der Gruppe von Patienten mit einer Dosis ≥ 30 Gy in der unvariablen Analyse ein Trend zum besseren OS (HR=1.234 95%CI [0.989,1.541], P=0.063), der in der multivariaten Analyse nicht mehr signifikant war. Ebenfalls wurde kein Zusammenhang zwischen Überdosierungen ($VHI_{\text{Overdosage}}$) und dem OS gefunden.

In der Gruppe von Patienten, die eine WBRT mit 20 Gy erhielten, ergab sich weder unadjustiert, noch adjustiert ein Unterschied im OS bezüglich Unterdosierung, Inhomogenität oder Überdosierung.

a)



b)

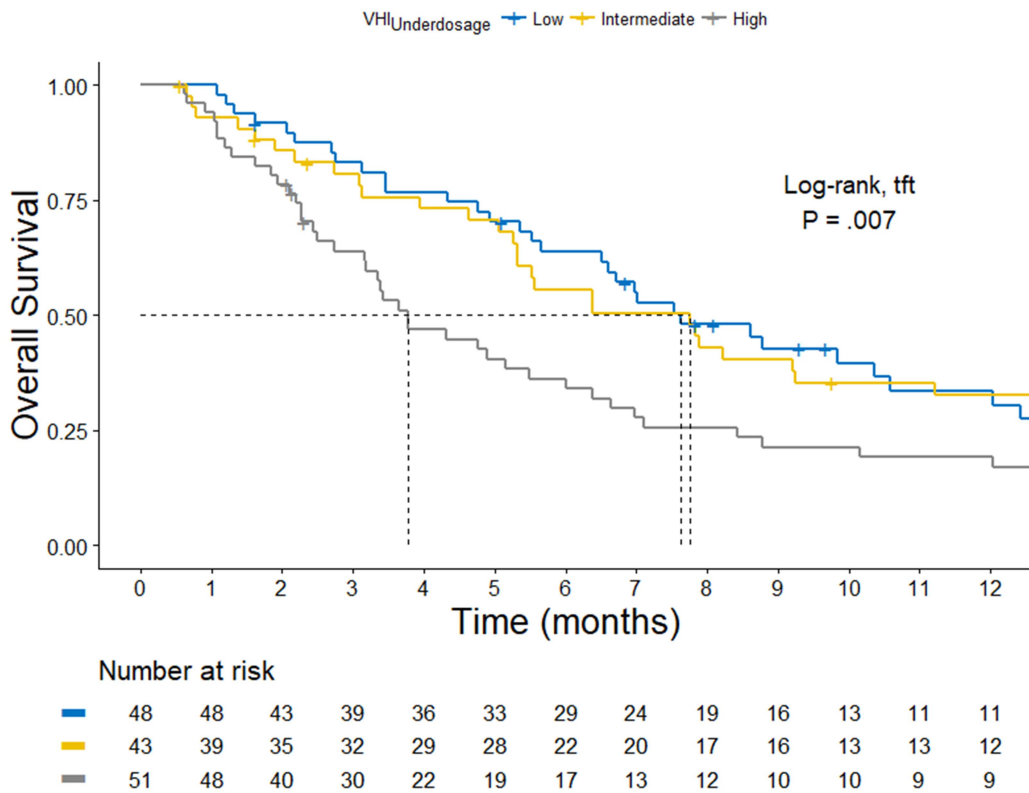


Abbildung 13: Fortsetzung auf Seite 27.

c)

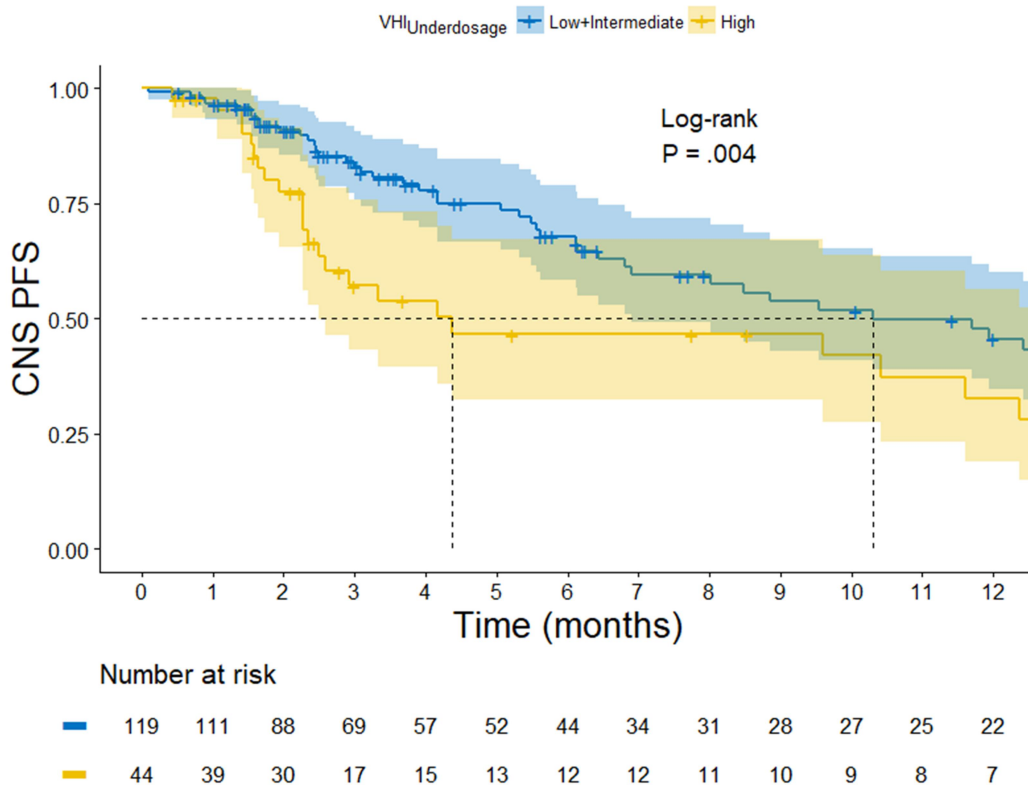


Abbildung 13: Unterschiede im OS und CNS PFS nach Unterdosierung bei Patienten, die eine WBRT mit ≥ 30 Gy erhielten.

a) Unterschiede im OS aller Patienten zwischen den Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Unterdosierung (n=381, Log-rank Test für Trend P=0.019).

b) Unterschiede im OS bei Patienten im gutem Allgemeinzustand (KPS > 70%) zwischen den Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Unterdosierung (n=142, Log-rank Test für Trend P=0.007).

c) CNS PFS aller Patienten mit niedriger und mittlerer vs. hoher Unterdosierung (n=163, Log-rank P=0.004). Quelle: Thieme et al. (2018) [13]

Kapitel 5

Diskussion

Um als Planqualitätsparameter agieren zu können, muss ein HI den Planvergleich zwischen verschiedenen Patienten und demselben Patienten bei kompetitiven Plänen ermöglichen und es sollte eine Rangfolge der Pläne bezüglich der Inhomogenität vorgegeben werden. Da nur einzelne Werte des DVHs zur Kalkulation von konventionellen Indices verwendet werden, erhalten Bestrahlungspläne mit unterschiedlicher Homogenität identische Scores, was zunächst anhand von theoretischen Überlegungen gezeigt wurde (Kapitel 2.1.1-2.1.3). Dass diese DVH Varianten auch in der Realität vorliegen und dort zu Abweichungen bei der Rangbildung führen, konnte anhand von WBRT Bestrahlungsplänen (n=770) demonstriert werden (Kapitel 4, Abbildung 12). Der VHI stellte sich im Vergleich zu DVH-basierten HIs als deutlich sensitiver bezüglich der Detektion von Dosis-Inhomogenitäten heraus.

Des Weiteren wurde untersucht, ob der VHI mit dem CNS PFS und OS von Patienten mit therapeutischer WBRT korrelierte. Eine Dosis-Effekt-Beziehung zwischen der applizierten Dosis und dem CNS PFS konnte in anderen Arbeiten bereits gezeigt werden [36]. Es wurde daher untersucht, ob höhere Level von $VHI_{\text{Underdosage}}$ mit einem schlechteren CNS PFS verbunden sind. Ein signifikanter Unterschied bei Patienten mit WBRT und einer Dosis ≥ 30 Gy konnte in den Gruppen mit niedriger und mittlerer Unterdosierung vs. hoher Unterdosierung gefunden werden (HR=1.990, 95%CI [1.244,3.183], Log rank Test P=0.004) (Kapitel 4, Abbildung 13c). Der Einfluss einer lokalen Unterdosierung bei der therapeutischen WBRT wurde bisher noch nicht untersucht, jedoch zeigten andere Autoren, dass aus allgemeinen Überlegungen heraus eine inhomogene Bestrahlung mit Unterdosierungen zu einer Reduktion der TCP führen kann [37, 38].

Als weiterer Endpunkt wurde in dieser Studie das OS untersucht. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied im OS in der Patientengruppe mit einer Dosis ≥ 30 Gy je nach Level der Unterdosierung (HR=1.170 95%CI [1.026,1.335], Log rank Test für Trend P=0.019) (Kapitel 4, Abbildung 13a), wobei sich der Effekt in der Patientengruppe mit besserem Allgemeinzustand verstärkte (HR=1.369 95%CI [1.089,1.721], Log rank Test für Trend

P=0.007). Der Einfluss auf das OS durch die WBRT wird kontrovers diskutiert, insbesondere seitdem Daten der QUARTZ Studie vorliegen [39]. In dieser prospektiven, randomisierten Phase III Studie wurden Patienten (n=538) mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und zerebralen Metastasen unter Dexamethason mit und ohne WBRT behandelt. Im WBRT-Arm erhielten die Patienten eine Gesamtdosis von 20 Gy in 5 Fraktionen. Zwischen den beiden Armen konnte kein Unterschied im OS festgestellt werden (HR=1.06, 95%CI [0.9,1.26]). Jedoch war das mediane Überleben in beiden Armen mit 8 und 9 Wochen sehr kurz, was die Selektion einer prognostisch sehr ungünstigen Gruppe in dieser Studie impliziert. So wurden in die Studie nicht nur Patienten mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen eingeschlossen, sondern auch solche, die einen zerebralen Progress zeigten. Darüber hinaus basieren die Analysen auf der Intention to Treat, weshalb 11% im WBRT-Arm keine Bestrahlung und weitere 6% nicht die geplante Gesamtdosis erhielten. Auch die lange Rekrutierungszeit von 7.5 Jahren lässt darauf schließen, dass nicht sämtliche Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die die Einschlusskriterien erfüllt hätten, sondern dass eine Selektion der Patienten stattfand. So finden sich auch Hinweise in der QUARTZ Studie selbst, dass Patienten mit einer besseren Prognose, die einen Karnofsky-Index (KPS) $\geq 70\%$ hatten, jünger als 60 Jahre und extrakranial kontrolliert waren, von der WBRT profitierten und ein längeres Überleben aufwiesen. Des Weiteren kann auch die Wahl der Gesamtdosis von 20 Gy kritisiert werden. Nach einer Cochrane Meta-Analyse ist das Überleben bei WBRT mit biologisch niedrigeren Dosen als 30 Gy in 10 Fraktionen signifikant vermindert (HR=1.21; 95%CI [1.04,1.40]; p=0.0013) [40]. In einer Subgruppenanalyse der JROSG 99-1 Studie, in der Patienten (n=132) mit Hirnmetastasen entweder mit SRS oder einer Kombination aus WBRT und SRS behandelt wurden, zeigte sich, dass Patienten mit einer günstigeren Prognose nach dem Diagnosis Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) [25] ein signifikant längeres OS im WBRT+SRS-Arm mit 16.7 Monaten vs. 10.6 Monaten im SRS-Arm (HR=1.92; 95%CI [1.01,3.78]) hatten. Insgesamt erscheint es möglich, dass sich die Vorteile im CNS PFS, wie sie in dieser Arbeit bei geringeren Levels der Unterdosierung gefunden wurden, bei einer Subpopulation der Patienten in einen Überlebensvorteil übersetzen lassen.

Kapitel 6

Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel, einen HI auf Basis der Analyse von Voxeln zu definieren, konnte erreicht werden. Der VHI behält viele der Eigenschaften etablierter HIs bei. So handelt es sich um eine dimensionslose Größe, die nicht von der Größe des PTVs, dem Fraktionierungsschemata oder der Verschreibungsdosis abhängt, so dass Planvergleiche zwischen verschiedenen Patienten ermöglicht werden. Der VHI kann Inhomogenitäten sensitiver detektieren und weist nicht die in dieser Arbeit dargelegten Nachteile DVH-basierter Indices auf. Dies wurde in der Arbeit sowohl mathematisch begründet, als auch in einem Kollektiv von realen Bestrahlungsplänen gezeigt, die hinsichtlich ihrer Homogenität mit mehreren HIs bewertet und verglichen wurden. Das Ausmaß an Unter- und Überdosierungen kann vom VHI mittels $VHI_{Underdosage}$ und $VHI_{Overdosage}$ getrennt erfasst werden. Dabei wurde ein mathematischer Beweis geführt, der den Zusammenhang zwischen der TCP und $VHI_{Underdosage}$ offenbart. Bei Patienten, die eine therapeutische WBRT mit einer Gesamtdosis ≥ 30 Gy erhielten, konnte ein Unterschied im CNS PFS und OS je nach Grad der Unterdosierung im PTV gezeigt werden. Die Stärken der Studie liegen in den mathematischen Fundamenten und der verhältnismäßig hohen Anzahl von ausgewerteten Patienten. Die Schwächen begründen sich durch die retrospektive Datenerhebung, so dass ein Bias in den Patientengruppen trotz Durchführung einer multivariaten Analyse von bekannten prognostischen Parametern nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Der VHI ist ein sensitives Tool zur Detektion sowohl von Dosis-Inhomogenität, als auch von Unter- und Überdosierungen, dessen Score einfach zu interpretieren ist und ein objektives Werkzeug für die Beurteilung von Bestrahlungsplänen darstellt.

6.1 Ausblick

Beim VHI handelt es sich um eine generelle Methode, die sich auch auf weitere Entitäten anwenden lässt.

Bei Indikationen, die die Bestrahlungen von ganzen Organen (Gehirn, Mamma) vorsehen, könnte untersucht werden, ob Überdosierungen im Zielvolumen, die sich mit $VHI_{Overdosage}$ erfassen lassen, in einer erhöhten Toxizität und vermehrten therapieassoziierten Komplikationen resultieren. Aufgrund der Retrospektivität dieser Studie konnte die Frage für Patienten mit therapeutischer WBRT nicht beantwortet werden, da keine Daten bezüglich der neurokognitiven Funktion erhoben worden waren, jedoch konnte keine Übersterblichkeit bei Überdosierungen in dieser Patientengruppe beobachtet werden.

Eine weitere Auswertungen zum $VHI_{Underdosage}$ bei Patienten mit niedriggradigen Gliomen aus dem EORTC Trial 22033-26033 [41] wird derzeit ausgeführt und ist schon weit fortgeschritten. Sollten weitere Hinweise für eine Prognoserelevanz des $VHI_{Underdosage}$ gefunden werden, ist auch eine prospektive Validierung für andere Entitäten anzustreben. Gegebenenfalls lassen sich Referenzwerte für $VHI_{Underdosage}$ nach Entität und Therapie definieren, die in der klinischen Routine bei der Beurteilung von Bestrahlungsplänen hilfreich sein können. Möglicherweise ließe sich damit die folgende Frage präziser beantworten: Welche Unterdosierung kann im PTV zur Schonung von benachbarten Risikostrukturen noch akzeptiert werden, ohne das onkologische Outcome zu gefährden?

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014-2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=2F14965D595D0922E4D4C9F1F147CF9.1_cid363?_blob=publicationFile (Letzter Zugriff: 08.08.2018).
2. Shaw E, Kline R, Gillin M, Souhami L, Hirschfeld A, Dinapoli R, Martin L. Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(5):1231-9.
3. Wu A, Ulin K, Sternick ES. A dose homogeneity index for evaluating 192Ir interstitial breast implants. *Med Phys.* 1988;15(1):104-7.
4. Yomo S, Tamura M, Carron R, Porcheron D, Regis J. A quantitative comparison of radiosurgical treatment parameters in vestibular schwannomas: the Leksell Gamma Knife Perfexion versus Model 4C. *Acta Neurochir (Wien).* 2010;152(1):47-55.
5. Oliver M, Chen J, Wong E, Van Dyk J, Perera F. A treatment planning study comparing whole breast radiation therapy against conformal, IMRT and tomotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Radiother Oncol.* 2007;82(3):317-23.
6. Wu Q, Mohan R, Morris M, Lauve A, Schmidt-Ullrich R. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2003;56(2):573-85.
7. Knoos T, Kristensen I, Nilsson P. Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: radiation conformity index. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(5):1169-76.
8. Lomax NJ, Scheib SG. Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(5):1409-19.
9. Nakamura JL, Verhey LJ, Smith V, Petti PL, Lamborn KR, Larson DA, Wara WM, McDermott MW, Sneed PK. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(5):1313-9.
10. Paddick I, Lippitz B. A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index. *J Neurosurg.* 2006;105 Suppl:194-201.
11. Wagner TH, Bova FJ, Friedman WA, Buatti JM, Bouchet LG, Meeks SL. A simple and reliable index for scoring rival stereotactic radiosurgery plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(4):1141-9.
12. Kataria T, Sharma K, Subramani V, Karrthick KP, Bisht SS. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. *J Med Phys.* 2012;37(4):207-13.
13. Thieme AH, Stromberger C, Ghadjar P, Piper SK, Budach V. A novel voxel based homogeneity index: Rationale and clinical implications for whole-brain radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology.* 2018;128(2):229-235.
14. Weber K-J, Wenz F. *Strahlenbiologische Grundlagen. Strahlentherapie: Springer;* 2013. p. 47-85.

15. Riley PA. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *Int J Radiat Biol.* 1994;65(1):27-33.
16. Saha GB. *Physics and radiobiology of nuclear medicine: Springer Science & Business Media;* 2012.
17. Wang H, Mu X, He H, Zhang X-D. *Cancer Radiosensitizers. Trends in pharmacological sciences.* 2017.
18. Kellerer AM, Rossi HH. The theory of dual radiation action. *Current Topics in Radiation Research Quarterly.* 1974;85-158.
19. Britten R, Evans A, Allalunis-Turner M, Franko A, Pearcey R. Intratumoral heterogeneity as a confounding factor in clonogenic assays for tumour radioresponsiveness. *Radiotherapy and oncology.* 1996;39(2):145-53.
20. Roberts SA, Hendry JH. A realistic closed-form radiobiological model of clinical tumor-control data incorporating intertumor heterogeneity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 1998;41(3):689-99.
21. Suit H, Skates S, Taghian A, Okunieff P, Efird JT. Clinical implications of heterogeneity of tumor response to radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology.* 1992;25(4):251-60.
22. Zagars GK, Schultheiss TE, Peters LJ. Inter-tumor heterogeneity and radiation dose-control curves. *Radiotherapy and Oncology.* 1987;8(4):353-61.
23. Webb S, Evans P, Swindell W, Deasy J. A proof that uniform dose gives the greatest TCP for fixed integral dose in the planning target volume. *Physics in Medicine & Biology.* 1994;39(11):2091.
24. Wen P BP, Loeffler J. *Cancer: Principles and practice of oncology. Metastatic Brain Cancer 6th ed.* Philadelphia: Lippincott, Williams, & Wilkins. 2001:2655-70.
25. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2010;77(3):655-61.
26. Mekhail T, Sombeck M, Sollaccio R. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Current oncology reports.* 2011;13(4):255-8.
27. Tallet AV, Azria D, Barlesi F, Spano J-P, Carpentier AF, Gonçalves A, Metellus P. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. *Radiation Oncology.* 2012;7(1):77.
28. McTyre E, Scott J, Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surgical neurology international.* 2013;4(Suppl 4):S236.
29. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, Tewatia D, Rowley H, Kuo JS, Khuntia D, Tomé WA. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a “How-to” technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2010;78(4):1244-52.
30. Prokic V, Wiedenmann N, Fels F, Schmucker M, Nieder C, Grosu A-L. Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: a planning study on treatment concepts. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2013;85(1):264-70.
31. Aupérin A, Arriagada R, Pignon J-P, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *New England Journal of Medicine.* 1999;341(7):476-84.

32. Scherrer R, Bettelheim P, Geissler K, Jäger U, Knöbl P, Kyrle P, Laczika K, Mitterbauer G, Neumann E, Schneider B. High efficacy of the German multicenter ALL (GMALL) protocol for treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL)—a single-institution study. *Annals of hematology*. 1994;69(4):181-8.
33. Shaffer R, Nichol AM, Vollans E, Fong M, Nakano S, Moiseenko V, Schmuland M, Ma R, McKenzie M, Otto K. A comparison of volumetric modulated arc therapy and conventional intensity-modulated radiotherapy for frontal and temporal high-grade gliomas. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2010;76(4):1177-84.
34. Pirzkall A, Lohr F, Höss A, Wannemacher M, Debus J, Carol M. Comparison of intensity-modulated radiotherapy with conventional conformal radiotherapy for complex-shaped tumors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2000;48(5):1371-80.
35. Units ICoR, Measurements. *Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)*: Oxford University Press; 2010.
36. Nieder C, Berberich W, Nestle U, Niewald M, Walter K, Schnabel K. Relation between local result and total dose of radiotherapy for brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1995;33(2):349-55.
37. Niemierko A, Goitein M. Implementation of a model for estimating tumor control probability for an inhomogeneously irradiated tumor. *Radiotherapy and Oncology*. 1993;29(2):140-7.
38. Webb S, Nahum A. A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Physics in Medicine & Biology*. 1993;38(6):653.
39. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, Moore B, Brisbane I, Ardron D, Holt T. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet*. 2016;388(10055):2004-14.
40. Tsao MN, Xu W, Wong RK, Lloyd N, Laperriere N, Sahgal A, Rakovitch E, Chow E. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(1).
41. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, Brandes AA, Kantor G, Taphoorn MJ, Hassel MB. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1521-32.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexander Thieme, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „A novel voxel based homogeneity index: rationale and clinical implications for whole-brain radiation therapy“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

24.09.2018

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation 1: Thieme, AH, Stromberger, C, Ghadjar, P, Piper, S, Budach, V, „A novel voxel based homogeneity index: rationale and clinical implications for whole-brain radiation therapy“, Radiotherapy and Oncology, August 2018

Beitrag im Einzelnen: Idee für die Methode, mathematische Formulierung der Methode, mathematischer Beweis, dass der neue Index mit der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit korreliert (Appendix B in der Publikation), Entwicklung eines Algorithmus, Selektion des Patientenkollektivs, Erhebung der Bestrahlungsplandaten, Berechnung des Index für alle Bestrahlungspläne, Erhebung der Überlebens- und Progressionsdaten, Erhebung der Patientencharakteristika, statistische Auswertung, aus der die Tabellen 1-3 und A1 (Appendix A) und die Abbildungen 1-3 und A1 (Appendix A) in der Publikation hervorgegangen sind, Schreiben der Publikation

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING”** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 128 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JACC-Cardiovascular Imaging	8,104	10.247	0.026360
2	European Heart Journal- Cardiovascular Imaging	4,630	8.336	0.020640
3	EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	14,983	7.704	0.024870
4	RADIOLOGY	54,109	7.469	0.063710
5	JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE	27,101	7.439	0.037560
6	CLINICAL NUCLEAR MEDICINE	4,756	6.281	0.006950
7	INVESTIGATIVE RADIOLOGY	6,486	6.224	0.012410
8	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,438	6.221	0.020160
9	IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING	17,837	6.131	0.024200
10	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	12,420	5.654	0.018820
11	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	46,595	5.554	0.055060
12	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	4,918	5.457	0.013530
13	NEUROIMAGE	92,719	5.426	0.152610
15	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	17,184	4.942	0.027840
16	HOWARD BRUNN MEDICAL JOURNAL	2,937	4.527	0.012910
17	SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE	2,285	4.558	0.002990
18	ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN	2,201	4.389	0.004310
19	MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE	31,440	4.082	0.034130
20	EUROPEAN RADIOLOGY	18,615	4.027	0.034120
20	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	2,480	4.027	0.003620
22	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,508	3.847	0.004120
23	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	22,667	3.653	0.029840
24	JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING	16,398	3.612	0.027440
25	MOLECULAR IMAGING AND BIOLOGY	2,415	3.608	0.005480

Selected JCR Year: 2017; Selected Categories: "RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
26	Biomedical Optics Express	8,120	3.482	0.022750
27	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA	3,350	3.440	0.004040
28	Journal of the American College of Radiology	3,228	3.383	0.007340
29	RADIOGRAPHICS	11,207	3.249	0.008990
30	AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY	33,453	3.125	0.031050
31	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,608	3.095	0.004280
32	KOREAN JOURNAL OF RADIOLOGY	2,331	3.072	0.004670
33	NMR IN BIOMEDICINE	7,537	3.031	0.014150
34	CANCER IMAGING	1,150	3.016	0.002250
35	Contrast Media & Molecular Imaging	1,215	2.934	0.002490
36	MEDICAL PHYSICS	25,701	2.884	0.035220
37	Radiation Oncology	5,157	2.862	0.013540
38	EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY	12,571	2.843	0.025400
39	Clinical Neuroradiology	630	2.790	0.002090
40	JOURNAL OF VASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY	9,021	2.758	0.012460
41	JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	949	2.706	0.001620
42	PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY	24,912	2.665	0.032160
43	ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY	10,316	2.645	0.013450
44	EJNMMI Research	1,110	2.630	0.004030
45	MAGNETIC RESONANCE IMAGING	7,194	2.564	0.011680
46	RADIATION RESEARCH	8,468	2.530	0.006760
47	STRAHLENTHERAPIE UND ONKOLOGIE	2,820	2.459	0.004600
48	ABDOMINAL IMAGING	3,203	2.443	0.005940
49	COMPUTERIZED MEDICAL IMAGING AND GRAPHICS	2,190	2.435	0.002730
49	Dose-Response	824	2.435	0.001320
51	ULTRASONICS	6,518	2.377	0.009140
52	QUARTERLY JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	1,032	2.368	0.001450
53	JOURNAL OF BIOMEDICAL OPTICS	13,503	2.367	0.019540
54	NEURORADIOLOGY	5,420	2.346	0.007640
55	ULTRASONIC IMAGING	1,076	2.300	0.000690
56	CLINICAL RADIOLOGY	6,234	2.282	0.008470

Selected JCR Year: 2017; Selected Categories: "RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
57	Physica Medica-European Journal of Medical Physics	1,915	2.240	0.005110
58	QUANTITATIVE IMAGING IN MEDICINE AND SURGERY	861	2.231	0.002490
59	Brachytherapy	1,991	2.227	0.004240
60	CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY	5,429	2.210	0.009530
61	NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY	3,880	2.203	0.004770
62	Journal of Contemporary Brachytherapy	556	2.146	0.001210
63	Diagnostic and Interventional Imaging	1,127	2.115	0.003010
64	ACADEMIC RADIOLOGY	5,399	2.110	0.009190
65	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR IMAGING	2,951	2.036	0.008210
66	JOURNAL OF RADIATION RESEARCH	2,439	2.031	0.004140
67	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION BIOLOGY	4,307	1.970	0.003240
68	International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery	2,099	1.961	0.004320
69	JOURNAL OF NEUROIMAGING	1,952	1.953	0.004640
70	Zeitschrift für Medizinische Physik	519	1.891	0.001450
71	DENTOMAXILLOFACIAL RADIOLOGY	2,617	1.848	0.003500
72	MAGNETIC RESONANCE MATERIALS IN PHYSICS BIOLOGY AND MEDICINE	1,473	1.832	0.003150
73	PEDIATRIC RADIOLOGY	6,350	1.826	0.008180
74	ACTA RADIOLOGICA	4,304	1.823	0.006360
75	Radiologia Medica	2,001	1.819	0.003590
76	BRITISH JOURNAL OF RADIOLOGY	8,804	1.814	0.013010
77	Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America	931	1.740	0.001780
78	Radiology and Oncology	706	1.722	0.001390
79	RADIOLOGIC CLINICS OF NORTH AMERICA	2,441	1.695	0.002180
80	CANCER BIOTHERAPY AND RADIOPHARMACEUTICALS	1,619	1.682	0.001850
81	ANNALS OF NUCLEAR MEDICINE	2,133	1.656	0.003120

Selected JCR Year: 2017; Selected Categories: "RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
82	ROFO-FORTSCHRITTE AUF DEM GEBIET DER RONTGENSTRAHLEN UND DER BILDGEBENDEN VERFAHREN	1,462	1.636	0.002200
83	BMC MEDICAL IMAGING	815	1.635	0.001690
84	JOURNAL OF THORACIC IMAGING	1,311	1.624	0.002200
85	Diagnostic and Interventional Radiology	1,164	1.618	0.002300
86	SKELETAL RADIOLOGY	5,482	1.567	0.007550
87	JOURNAL OF DIGITAL IMAGING	1,680	1.536	0.002750
88	JOURNAL OF ULTRASOUND IN MEDICINE	6,500	1.530	0.008700
89	RADIATION AND ENVIRONMENTAL BIOPHYSICS	1,362	1.527	0.001740
90	SEMINARS IN MUSCULOSKELETAL RADIOLOGY	802	1.521	0.001310
91	Medical Ultrasonography	739	1.512	0.001750
92	Abdominal Radiology	533	1.506	0.001220
93	NUCLEAR MEDICINE COMMUNICATIONS	2,848	1.495	0.004230
94	Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology	1,113	1.478	0.002660
95	Magnetic Resonance in Medical Sciences	649	1.455	0.001320
96	Molecular Imaging	1,134	1.414	0.001610
97	NUKLEARMEDIZIN-NUCLEAR MEDICINE	600	1.352	0.000760
98	Journal of Applied Clinical Medical Physics	2,182	1.301	0.005370
99	JOURNAL OF COMPUTER ASSISTED TOMOGRAPHY	5,296	1.292	0.004040
100	NEUROIMAGING CLINICS OF NORTH AMERICA	1,102	1.275	0.001260
101	JOURNAL OF RADIOLOGICAL PROTECTION	984	1.274	0.002030
102	Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular	435	1.202	0.000880
103	Journal of Innovative Optical Health Sciences	418	1.136	0.000640
104	Cancer Radiotherapie	812	1.128	0.001010
105	APPLIED RADIATION AND ISOTOPES	7,237	1.123	0.009390
106	SEMINARS IN ULTRASOUND CT AND MRI	871	1.062	0.001110

Selected JCR Year: 2017; Selected Categories: "RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
107	Japanese Journal of Radiology	844	1.044	0.002060
108	INTERVENTIONAL NEURORADIOLOGY	1,027	1.021	0.001950
108	Ultrasound Quarterly	499	1.021	0.000720
110	CLINICAL IMAGING	1,911	1.014	0.003510
111	Hellenic Journal of Nuclear Medicine	410	1.008	0.000600
112	SURGICAL AND RADIOLOGIC ANATOMY	2,940	1.003	0.003150
113	CANADIAN ASSOCIATION OF RADIOLOGISTS JOURNAL- JOURNAL DE L ASSOCIATION CANADIENNE DES RADIOLOGISTES	508	1.000	0.000980
114	HEALTH PHYSICS	3,981	0.993	0.003220
115	JOURNAL OF CLINICAL ULTRASOUND	2,101	0.978	0.001870
116	SEMINARS IN INTERVENTIONAL RADIOLOGY	1,054	0.971	0.001420
117	Medical Dosimetry	725	0.886	0.001100
118	RADIATION PROTECTION DOSIMETRY	5,823	0.822	0.006310
119	Journal of Medical Ultrasonics	342	0.677	0.000660
120	International Journal of Radiation Research	132	0.594	0.000270
121	Journal of Medical Imaging and Health Informatics	507	0.549	0.000970
122	Iranian Journal of Radiology	259	0.524	0.000710
123	SEMINARS IN ROENTGENOLOGY	417	0.429	0.000380
124	RADIOLOGE	558	0.376	0.000480
125	Current Medical Imaging Reviews	303	0.299	0.000380
126	Journal of the Belgian Society of Radiology	24	0.270	0.000050
127	RADIOPROTECTION	260	0.225	0.000240
128	JBR-BTR	239	0.195	0.000350

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

Selected JCR Year: 2017; Selected Categories: "RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING"

Publikation

Thieme AH, Stromberger C, Ghadjar P, Piper SK, Budach V. A novel voxel based homogeneity index: Rationale and clinical implications for whole-brain radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;128(2):229-235.

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.04.007>

Appendix A der Publikation

Thieme AH, Stromberger C, Ghadjar P, Piper SK, Budach V. A novel voxel based homogeneity index: Rationale and clinical implications for whole-brain radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;128(2):229-235.

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.04.007>

Appendix B der Publikation

Thieme AH, Stromberger C, Ghadjar P, Piper SK, Budach V. A novel voxel based homogeneity index: Rationale and clinical implications for whole-brain radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;128(2):229-235.

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.04.007>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, die das gute Gelingen dieser Promotionsschrift unterstützt haben:

Mein besonderer Dank gilt zunächst Prof. Dr. med. Volker Budach, meinem Doktorvater und Direktor der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité, für die fortwährende konstruktive und bereichernde Unterstützung, für die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene und natürlich für die Möglichkeit, die Promotion unter seiner Leitung durchzuführen.

Ich möchte mich auch ganz herzlich bei Frau PD. Dr. med. Carmen Stromberger, stellvertretende Direktorin der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité, für die hilfreiche, wissenschaftliche und kritische Auseinandersetzung mit dem Thema und für Ihre Unterstützung als Zweitbetreuerin bedanken.

Mein Dank gebührt auch den zahlreichen Kolleginnen und Kollegen, die mir durch differenzierte Diskussionen und zahlreiche Anmerkungen neue Perspektiven auf das Thema eröffneten.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Familie und meiner Freundin Johanna für ihre liebevolle und vielfältige Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Arbeit. Euch gebührt ein Danke, das aus tiefstem Herzen kommt.