

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

DISSERTATION

Sicherheit und Nutzen der Implantation von Goldmarkern in
maligne Tumore für die stereotaktische Radiochirurgie am
CyberKnife.

Safety and efficacy of fiducial marker implantations into
malignant tumor lesions for stereotactic radiosurgery via
CyberKnife

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Melina Kord

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
Abstract	3
1. Einleitung	5
1.1 Stereotaktische Radiochirurgie	5
1.2 Trackingmethoden am CyberKnife	6
1.3 Forschungsstand - Goldmarker	7
1.4 Forschungsstand - Goldmarker-freie Alternativen	8
1.5 Fragestellung der Promotionsarbeit	9
2. Methodik	9
2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien	9
2.2 Goldmarker-Implantationen und Tracking	10
2.3 Analyse der Daten	11
2.4 Statistikanalyse	12
3. Ergebnisse	13
3.1 Überblick über die Goldmarker-Implantationen	13
3.2 Implantationskomplikationen und Migrationen der Goldmarker	17
3.3 Komplikationen nach Modalitäten	20
3.4 Maximale radiale Bewegungsamplitude	21
4. Diskussion	23
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	23
4.2 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand	24
4.2.1 Goldmarker-Migrationen	25

4.3 Goldmarker-freies Tracking via Xsight® Lung Tracking System	26
4.4 Goldmarker-freies Tracking via CT, MRT und Ultraschall	27
4.5 Vorteile und Bedeutung der Goldmarker	28
4.6 Weiterführende Fragen und zukünftige Forschung	29
4.7 Limitationen der Studie	30
5. Schlussfolgerungen	30
Literaturverzeichnis	32
Eidesstattliche Versicherung	36
Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	37
Auszug aus der Journal Summary List	39
Druckexemplar der Publikation	44
Lebenslauf	58
Komplette Publikationsliste	60
Danksagung	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über die Charakteristiken der Patient*innen, Läsionen und Implantationen	14
Tabelle 2: Synchrony-getrackte Goldmarker (FM) in Läsionen mit respiratorisch verursachter Bewegung.....	16
Tabelle 3: Fiducial-getrackte Goldmarker (FM) in Läsionen mit nichtrespiratorisch verursachter Bewegung.....	17
Tabelle 4: Komplikationen nach Richtlinie der Society of Interventional Radiology (SIR)	19

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Komplikationen und Migrationen der Goldmarker (FM) nach Richtlinie der Society of Interventional Radiology (SIR).....	18
Abbildung 2: Darstellung einer Goldmarker (FM)-Migration.....	20
Abbildung 3: Maximale Bewegungsamplitude der Synchrony-getrackten Goldmarker (FM) für verschiedene Tumorlokalisationen.....	22

Abkürzungsverzeichnis

CK	CyberKnife®
CT	Computertomografie
EBUS	Endobronchialer Ultraschall
FM	Goldmarker (englisch: Fiducial Marker)
G	Gauge
ITV	Internal target volume
MRT	Magnetresonanztomografie
RRS	Roboterassistierte Radiochirurgie
SIR	Society of Interventional Radiology
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie
Synchrony	Synchrony Respiratory Tracking System
US	Ultraschall
XLTS	Xsight® Lung Tracking System

Zusammenfassung

Hintergrund: Die robotergestützte Radiochirurgie (RRS) ermöglicht die präzise Behandlung von kraniellen und extrakraniellen Primärtumoren oder Metastasen mit hohen Einzeldosen. Allerdings können durch Atmung oder Organbewegung verursachte Tumorbewegungen zu Ungenauigkeiten bei der Bestrahlung führen. Daher können Goldmarker (englisch: Fiducial Marker, FM) in den Tumor eingebracht werden, um die Präzision der Bestrahlung weiterhin sicherzustellen. Ziel dieser Studie [1] war es, die potenziellen Komplikationen der FM-Implantationen, die Bewegungsamplitude der Tumoren und etwaige FM-Migrationen auszuwerten.

Methodik: Es wurde eine retrospektive Analyse aller Daten von Krebspatient*innen durchgeführt, die in unserem Zentrum zwischen 2011 und 2019 eine FM-Implantation vor der CyberKnife(CK)-Behandlung erhielten. Es wurden deskriptive Patient*innen- und Läsionsmerkmale ausgewertet. Die Evaluation der Komplikationen erfolgte anhand der Richtlinien der Society of Interventional Radiology (SIR). Zudem wurde die radiale Bewegungsamplitude der Tumoren untersucht.

Ergebnisse: Insgesamt erhielten 288 Patient*innen eine FM-Implantation zur CK-RRS. Bei 357 Implantationen wurden 725 FM in 350 Tumorkläsionen (~50 % jeweils Primärtumore und Metastasen) implantiert, von denen die meisten computertomografisch gestützt implantiert wurden (61,9 %). Die meisten Komplikationen (32,0 %) traten bei Synchrony-getrackten Läsionen auf (62/194 Implantationen), bei den Fiducial-getrackten FM waren es 1,2% (2/163 Implantationen). Insgesamt kam es bei 17,9 % aller Implantationen zu SIR-Komplikationen, davon waren 6,4 % selbstlimitierende Pneumothoraces (SIR A-B), 5,9 % Blutungen und Hämoptysen (SIR A-B) und 5,3 % Pneumothoraces, die eine entsprechende Intervention erforderten (SIR C-D). Eine FM-Migration wurde bei 3,6 % der Implantationen beobachtet. Die größten Bewegungsamplituden wurden bei Leberläsionen (20,5 mm, SD=11,0 mm) und Läsionen im Lungenunterlappen (15,4 mm, SD=10,5 mm) gemessen, davon war die größte mediane Bewegungsamplitude von >20 mm bei Läsionen gemessen worden, die mehr als 100,0 mm vom Spinalkanal entfernt waren.

Schlussfolgerungen: FM-Implantationen können mit verschiedenen Modalitäten in unterschiedlichen anatomischen Regionen technisch erfolgreich durchgeführt werden.

Komplikationen traten fast ausschließlich bei thorakalen Läsionen auf. Pneumothoraces und pulmonale Blutungen waren die häufigsten Komplikationen, waren jedoch selbstlimitierend oder gut behandelbar. FM-Migrationen waren selten. Läsionen im Lungenoberlappen und in den Lymphknoten wiesen jedoch geringere Bewegungsamplituden auf und könnten daher zur Vermeidung potenzieller Komplikationen durch das Xsight® Spine Tracking System bestrahlt werden. Bei allen Leberläsionen und Läsionen des Lungenunterlappens, insbesondere die, die sich >100,0 mm vom Spinalkanal entfernt befinden, hat sich die FM-Platzierung aufgrund ihrer großen medianen Bewegungsamplituden als sehr sinnvoll erwiesen.

Abstract

Background: Robotic radiosurgery (RRS) offers the possibility to precisely treat cranial and extracranial primary tumors or metastases with high single doses in one or few irradiation fractions. However, movement of the tumor may occur due to respiration or organ movement and must be considered to ensure precise irradiation. Therefore, to obtain precise irradiation fiducial markers (FM) can be implanted into the tumor. The aim of this study [1] was to assess the safety and efficacy of FM implantation by analyzing clinical complications, marker migration, and motion amplitude.

Methods: A retrospective analysis of all patients with malignant tumors who received FM implantation prior to CyberKnife (CK) treatment at our center between 2011 and 2019 was performed. Descriptive patient and lesion characteristics were evaluated. The guidelines of the Society of Interventional Radiology (SIR) were used to assess the complications. For tumors moving with respiration, we also calculated the radial motion amplitude. Chi-square tests were used for assessing the complication rate and potential predominance for one insertion technique.

Results: A total of 288 patients received an FM placement for CK-RRS. In 357 implantations, 725 FM were inserted in 350 tumor lesions (~50% each primary tumors and metastases). The majority was implanted with computed tomography (CT) (61.9%). Most complications (32.0%, 62/194 implantations) were seen in lesions affected by respiratory motion which were synchrony-tracked (by means of a Synchrony Respiratory Tracking System), particularly in pulmonary lesions (46.9%, 52/111 implantations in pulmonary lesions). Fiducial-tracked lesions showed a complication rate of 1.2% (2/163 implantations). Overall, SIR complications occurred in 17.9% of all procedures, 6.4% self-limiting pneumothorax (SIR, minor), 5.9% bleeding and hemoptysis (SIR, minor), and 5.3% pneumothoraces that required intervention (SIR, major). FM migration was observed in 3.6% of implantations. The largest motion amplitudes were measured for hepatic lesions (20.5 mm, SD=11.0 mm) and pulmonary lesions in the lower lung lobe (15.4 mm, SD=10.5 mm), with the largest median amplitude of motion measured at >20 mm, which particularly affected lesions that were located more than 100.0 mm from the spinal canal.

Conclusions: FM implantation can be technically successful with different modalities in various anatomic regions, with a low rate of marker migration. Complications occurred

almost exclusively in thoracic lesions with respiratory motion. Pneumothoraces and pulmonary hemorrhage were the most common complications. Lesions in the upper lung lobe, however, had lower motion amplitudes and could therefore be spine-tracked to avoid potential complications. For liver lesions in general and lower lung lobe lesions, especially when located >100.0 mm from the spinal canal, FM implantation was found to be essential because of their large median motion amplitudes.

1. Einleitung

Der Einsatz der Strahlentherapie zur alleinigen Behandlung oder auch in einem multimodalen Therapiekonzept von Krebserkrankungen lässt sich auf mehr als 100 Jahre zurückverfolgen. Die Grundlagen gehen auf Wilhelm Conrad Roentgen zurück, der die Entdeckung der Röntgenstrahlen machte. Denn die Strahlentherapie basiert auf hochenergetischer Strahlung und radioaktiven Substanzen, die Tumorzellen schädigen und ihr Wachstum stoppen sollen [2]. Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurde die stereotaktische Radiochirurgie entwickelt, die eine gezielte Bestrahlung kleiner Volumina mittels bildgebender Strahlentherapie ermöglicht [3, 4].

1.1 Stereotaktische Radiochirurgie

Die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) kann dank des kontinuierlichen technischen Fortschritts der letzten Jahrzehnte heutzutage zur präzisen Bestrahlung von Tumoren mit einer hohen Dosis eingesetzt werden [3, 4]. Die ersten Ansätze zur Entwicklung der SRS lassen sich bis ins frühe 20. Jahrhundert zurückverfolgen, bis zum Jahr 1908, zu den Arbeiten von Horsley und Clarke [5]. Letztendlich war es aber Lars Leksell, der die SRS etablierte. Er entwickelte das Gamma-Knife und dadurch eine Methode, hohe Strahlendosen in einer einzigen Sitzung auf einen intrakraniellen Bereich zu applizieren, ohne den Schädel öffnen zu müssen [5, 6]. Die Bestrahlung der kraniellen Läsionen erfordert eine rigide Fixierung des Schädels in einem fest geschraubten Rahmen, um eine präzise Bestrahlung zu ermöglichen. Es gibt verschiedene Bestrahlungsgeräte für die Anwendung der SRS, darunter das Gamma-Knife, stereotaxiefähige Linearbeschleuniger und das CyberKnife (CK) VSI Radiosurgery System (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA). Die Erfindung des CK geht auf John Adler zurück, Professor für Neurochirurgie, der 1994 an der Stanford University in Kalifornien das erste CK und somit auch die robotergestützte Radiochirurgie (RRS) entwickelte [3]. Das CK-System ist ein kompakter Linearbeschleuniger, montiert auf einem Industrieroboter, der den Tumor in der Regel aus 200 - 400 Einstrahlrichtungen bestrahlt. Ein zusätzliches Röntgensystem, bestehend aus zwei orthogonal angebrachten Röntgenkameras, die Bilder in Echtzeit liefern, sorgt für zusätzliche Präzision [3, 4, 6, 7]. Vor der Radiochirurgie wird eine Planungs-Computertomographie (CT) durchgeführt, auf der die Konturierung des

Bestrahlungsvolumens vorgenommen wird, wofür regelmäßig eine fusionierte Magnetresonanztomographie (MRT) oder eine Positronen-Emissions-Tomographie-CT/MRT (PET-CT/MRT) verwendet wird. Während der Bestrahlung werden die orthogonalen Röntgenaufnahmen und die digital rekonstruierten Röntgenbilder aufeinandergelegt und miteinander verglichen. Dadurch wird die exakte Positionierung der Patient*innen gewährleistet. Die kontinuierliche Echtzeit-Bildgebung und die damit verbundene ständige Kalibrierung der Patient*innenposition, beispielsweise auch bei Atmungsbewegungen des Thorax, ermöglichte die Abkehr von dem Gamma-Knife, das eine starre Fixierung der zu bestrahlenden Region voraussetzt, und verleiht dem CK-RRS-System seinen vorteilhaften Einsatz bei extrakraniellen Läsionen. Somit konnte die vorhandene SRS für intrakranielle mit der RRS auf extrakranielle Läsionen erweitert werden [3]. Bei der Radiochirurgie im Kopfbereich liegt die Genauigkeit $<1,0$ mm, im Körperbereich in Abhängigkeit der Trackingmodalität bei 1,0 bis 5,0 mm [8, 9]. Die Dosis kann in einer Sitzung appliziert oder durch eine Hypofraktionierung in bis zu maximal 5 Fraktionen verabreicht werden. Wichtig ist, dass beim CK-RRS-System die verschriebene Dosis sehr konformal und präzise auf die Zielläsion appliziert wird. Dies schützt das umliegende gesunde Gewebe vor übermäßiger Strahlenbelastung und verringert somit die Strahlentoxizität für dieses Gewebe, da der Sicherheitssaum um die Zielläsion verringert werden kann [3, 4, 10, 11]. Jedoch können Tumorbewegungen zu Ungenauigkeiten während der Bestrahlung führen, sodass der Sicherheitssaum um den Tumor vergrößert werden muss, damit die zu bestrahlende Läsion weiterhin die notwendige Dosis erhält [12]. Diese Tumorbewegungen können durch die Atmung oder unwillkürliche Bewegungen der Organe selbst verursacht werden [12-14].

1.2 Trackingmethoden am CyberKnife

Der entscheidende Grund für die hohe Präzision des CK bei extrakraniellen Läsionen ist die Trackingsoftware des CK, die sich entweder an bestimmten anatomischen Strukturen wie der Wirbelsäule (Xsight® Spine Tracking System), dem Lungentumor selbst (Xsight® Lung Tracking System) oder an Goldmarkern (englisch: Fiducial Marker, FM) orientieren kann. Um eine präzise Bestrahlung der von Bewegung betroffenen Tumoren gewährleisten zu können, gibt es die Möglichkeit, einen oder mehrere dieser FM mittels CT, Sonografie, endobronchialen Ultraschall (EBUS) oder klinisch ohne Bildgebung zu

implantieren [15-19]. Der Eingriff erfolgt minimalinvasiv und kann bei einer Großzahl von extrakraniellen Primärtumoren oder Metastasen erfolgen. Diese FM können entweder durch das Synchrony® Respiratory Tracking System (Synchrony), welches für Tumoren benutzt wird, deren Bewegung durch die Atmung verursacht wird, erkannt und verfolgt werden oder durch das Fiducial Tracking, das hauptsächlich für Tumoren benutzt wird, deren Bewegungen von der Atmung unabhängig sind [20-22]. Die Informationen über die Position des Tumors werden permanent durch das Bildlokalisierungssystem ermittelt und an den Beschleunigerroboter weitergeleitet. Dies ermöglicht beiden Trackingmethoden, die Zielläsionen in Echtzeit zu verfolgen. Durch FM können die Sicherheitssäume um das Zielgebiet entsprechend verringert und umliegendes gesundes Gewebe kann besser geschont werden. Dennoch können auch bei der FM-Implantation Komplikationen und FM-Migrationen auftreten [15, 23-25], die bei der Wahl eines Therapiekonzepts berücksichtigt werden müssen.

1.3 Forschungsstand - Goldmarker

Beim gegenwärtigen Stand der Forschung gewährleistet die RRS mittels FM eine sehr hohe Präzision bei atem- oder organbewegungsinduzierten Tumorbewegungen [26-28]. Zum Zeitpunkt unserer Studie hatten bereits einige Studien den Einsatz von FM untersucht und insgesamt ist das Auftreten von Komplikationen während oder nach der FM-Implantation nicht unwahrscheinlich, insbesondere bei Punktionen im Thoraxbereich [15-19, 23, 24, 29, 30]. Die Studien berichten unter anderem über die Risiken und Vorteile der FM-Implantation. Die größte Studie zu Beginn unserer Datenanalyse ist die von Scher et al. mit 616 Implantationen, die die Sicherheit, die Risiken und den Nutzen der FM untersuchte [15]. Die Erfolgsquote für das Tracking der FM lag bei 84,0 % und die Komplikationsrate bei den Implantationen lag bei 3,0 %. Trumm et al. [23] beobachteten eine Komplikationsrate von 28,4% für 222 CT-gestützte FM-Implantationen und berichteten insbesondere von Pneumothoraces (33,3 %) als Komplikationen. Viele der Studien zur Untersuchung der Risiken einer FM-Implantation beobachteten ebenfalls die Entwicklung von Pneumothoraces bei FM-Implantationen in thorakale Läsionen. Kothary et al. [16] berichteten über 30,0 % selbstlimitierende und 16,0 % interventionsbedürftige Pneumothoraces, Patel et al. [30] über 44,0 % Pneumothoraces und Bhagat et al. [24] beobachteten eine Komplikationsrate von 67,0 %. Sie vermuteten einen Zusammenhang

zwischen der Entwicklung eines Pneumothorax und einer längeren Implantationsdauer, größeren Punktionsnadeln sowie kleineren Läsionsgröße. Neben den häufig beschriebenen Pneumothoraces traten als weitere Komplikationen unter anderem Gewebeeinblutungen [15-17, 23] auf.

1.4 Forschungsstand - Goldmarker-freie Alternativen

Für eine FM-freie und dennoch präzise Bestrahlung gibt es derzeit einige alternative Ansätze [31-35]. Dazu gehören das Xsight® Lung Tracking System (XLTS), Ansätze des Trackings mit Ultraschall (US), mit Magnetresonanztomografie(MRT)-basierter Tumorbestrahlung oder solche mit CT-Scanner am Patient*innenbett, dem sogenannten „CT-on-rail“. Über FM-freie Alternativen könnte der minimalinvasive Eingriff der FM-Implantationen, der auch Risiken birgt, vermieden werden. Beispielweise nutzt das XLTS [31, 32], welches für das CK-System konzipiert wurde, den Dichteunterschied zwischen der soliden Lungenläsion und dem umgebenden Lungengewebe aus, um über die Röntgenbilder eine präzise Bestrahlung dieser Läsion zu ermöglichen. Über den CK-Roboterarm können Diskrepanzen, die beispielweise durch Atembewegungen verursacht sein könnten, auch mithilfe der Echtzeitbilder automatisch ausgeglichen werden [36]. Die „CT-on-rail“ am Bett kann insbesondere für Patient*innen mit Oligometastasen, die für eine FM-Platzierung nicht geeignet sind, von Vorteil sein. Das CK-System ist zusätzlich zur vorhandenen Röntgenbildgebung um die integrierte CT erweitert und ermöglicht so nicht nur die Bestrahlung, sondern auch die Bildgebung vor Ort auf der Patient*innenliege [33]. Die MRT-gestützte CK-Behandlung ermöglicht einen sehr guten Weichteilkontrast direkt auf dem Behandlungstisch und bietet die Möglichkeit Behandlungspläne vor Ort anzupassen [37, 38]. Als Bestrahlungssystem kommt beispielsweise das MR-Linac zum Einsatz [37]. Auch Ansätze für eine US-gesteuerte Bestrahlung vor Ort werden derzeit näher untersucht [34, 35].

1.5 Fragestellung der Promotionsarbeit

Im Hinblick auf die progressive, vielfältige und bereits im Klinikalltag etablierte Anwendbarkeit der FM lag der Fokus der Studie [1] darin, die Wirksamkeit der FM zu evaluieren. Da jeder invasive Eingriff in den Körper aber auch Risiken birgt, kann es je nach Lokalisation der Implantation zu allgemeinen, organspezifischen Komplikationen oder zu einer Migration der FM kommen. Die zum Zeitpunkt unserer Studie durchgeführten Studien lieferten bereits Einblick und Ergebnisse über potenzielle Komplikationen der FM-Implantation, beschränkten sich jedoch teilweise auf nur bestimmte einzelne Lokalisationen oder analysierten verhältnismäßig kleinere Patient*innepopulationen. Angesichts des breiten Anwendungsspektrums der FM bei Läsionen an diversen extrakraniellen Stellen in unserem CyberKnife-Zentrum beabsichtigten wir, die Risiken der FM-Implantation zu analysieren. Daher konzentrierte sich unsere Studie auf die Fragen, welche Komplikationen in welchem Ausmaß auftreten würden, ob es zu Migrationen kommen könnte und welche Bewegungsamplituden die Läsionen aufweisen würden. Ziel war es, die Effizienz der FM durch die Evaluation der oben genannten Parameter zu bewerten und nach Abwägung der Risiken und Vorteile eine Empfehlung für die FM-Bestrahlung ableiten zu können.

2. Methodik

2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien

Es sollten alle Patient*innen mit extrakraniellen malignen Tumoren, in die FM implantiert und die mittels CK zwischen Juli 2011 und Mai 2019 bestrahlt worden waren, eingeschlossen werden. Die erfassten klinische Daten der Patient*innen beinhalteten Alter, Geschlecht und Lokalisation des Primärtumors oder der Metastase. Beurteilt wurden folgende Kriterien bezüglich der FM-Implantationen: Implantationsmodalität, Trackingmethode, Nadelgröße, Komplikationen, FM-Migration. Für die Analyse der Bewegungsamplitude wurden die Daten der Synchrony-getrackten FM verwendet. Letztendlich wurden alle 288 Patient*innen, die zwischen Juli 2011 und Mai 2019 in unserem CyberKnife Zentrum der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie oder in der Klinik für Radiologie am Campus Virchow Klinikum der Charité eine FM-Implantation

vor der CK-RRS erhielten, in unsere retrospektive Studie eingeschlossen. Die analysierten Komplikationen fokussierten sich auf unerwünschte Ereignisse, die während, unmittelbar und nach der Implantation auftraten. Komplikationen im Zusammenhang mit der Bestrahlung, z. B. eine strahleninduzierte Toxizität, waren nicht Teil der Analyse und wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Es wurde ebenfalls nicht analysiert, ob die Läsionen nach der Bestrahlung erfolgreiche Kontrollraten aufwiesen. Zur Evaluation der Komplikationen der FM-Implantationen wurde die Klassifikation der Society of Interventional Radiology (SIR) [39] verwendet. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité genehmigt (EA1/037/20).

2.2 Goldmarker-Implantationen und Tracking

Zu den verwendeten Implantationsmodalitäten gehörten die CT, EBUS, Sonografie sowie die perioperative und klinische Implantation von FM. Letztgenannte Modalität wurde ohne jegliche Bildgebung durchgeführt. Die Implantationsmodalität wurde in Abhängigkeit von der Lage der zu bestrahlenden Läsion gewählt. Die CT-gestützte Implantation wurde besonders häufig bei thorakalen Läsionen eingesetzt. Alle CT-gesteuerten FM-Implantationen wurden in der Klinik für Radiologie des Virchow-Klinikums der Charité durchgeführt. Die Sonografie-gestützten Implantationen und die klinisch implantierten FM wurden in unserer Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie am Virchow-Klinikum durchgeführt. Klinisch implantierte FM wurden vor allem bei Zervixkarzinomen eingesetzt, die sonografisch unterstützte Implantation erfolgte hauptsächlich bei Prostatakarzinomen und die EBUS wurde zur Implantation von FM bei Lungenläsionen verwendet, die zentral nahe der Hauptbronchien lagen. Für die optimale Position der FM-Implantation wurde der Zielbereich innerhalb oder in unmittelbarer Nähe der zu bestrahlenden Läsion (innerhalb eines Radius von 20,0 mm) ausgewählt. Bei der CT-gesteuerten Implantation wurden die FM mit Nadeln der Größen 17 bis 22 Gauge (G) eingeführt. Die geeignete Nadelgröße wurde vom/von der interventionellen Radiolog*in ausgewählt, wobei berücksichtigt wurde, ob eine zusätzliche Biopsie erforderlich war, welche größere Nadeln erfordern würde. Die Standardgröße der FM betrug 1,0 mm x 3,0 mm oder 1,0 mm x 5,0 mm (Unger Medizintechnik GmbH & Co. KG, Mülheim-Kärlich, Deutschland), für die über EBUS eingesetzten FM wurden zum Teil kleinere FM mit einer Größe von 0,4 mm x 5,0 mm (Primed Halberstadt Medizintechnik GmbH, Halberstadt,

Deutschland) verwendet. Für Prostataläsionen wurden meist gekoppelte FM verwendet. Für das Tracking der FM wurden Systeme des CyberKnife (CK) VSI Radiosurgery System (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA) benutzt: zum einen das Synchrony und zum anderen das Fiducial Tracking. Für das Synchrony Tracking wurden bei den Patient*innen Leuchtdioden (LEDs) am Körper angebracht. So soll die Atmung während der Bestrahlung und damit auch die Bewegung der zu bestrahlenden Läsion und des darin implantierten FM erfasst werden. Die Kalibrierung zwischen den Atembewegungen und der LED-Bewegungen erfolgt während der Bestrahlung durch die Echtzeitbildgebung über die Röntgenbilder und dem Beschleunigerroboter kontinuierlich, sodass dadurch die Position des FM jederzeit bekannt ist. Da dieses LED-Tracking also in Echtzeit erfolgt, kann das CK-System bei Registrierung von Bewegung die Bestrahlung rechtzeitig an die aktuelle exakte Lokalisation des FM anpassen. Bei Tumoren, bei denen ein FM-Tracking aus verschiedenen Gründen nicht möglich war, wurde das Xsight® Spine Tracking System in Kombination mit einem 4DCT- und ITV (internal target volume)-Konzept eingesetzt.

2.3 Analyse der Daten

Die Komplikationen wurden ungeachtet der Implantationsmodalität gemäß den Leitlinien der Society of Interventional Radiology (SIR) [39] evaluiert. Den Leitlinien entsprechend wurde zwischen leichten (Kategorien A und B) und schwerwiegenden Komplikationen (Kategorien C bis F) unterschieden. Bei den in Kategorie A eingestuften Komplikationen handelt es sich um leichte Komplikationen, die keine Therapie erfordern und weder kurzfristige noch langfristige Folgen für die Patient*innen haben. Komplikationen der Kategorie B erfordern entweder nominale Behandlung ohne gesundheitsschädliche Folgen für die Patient*innen oder eine sorgfältige Überwachung des/der Patient*in, einschließlich der Beobachtung über Nacht. Komplikationen der Kategorie C erfordern eine Therapie mit einem Krankenhausaufenthalt von maximal 48 Stunden und Kategorie-D-Komplikationen eine längerfristige Therapie mit einem Krankenhausaufenthalt von mehr als 48 Stunden. Zu den Komplikationen der Kategorie E werden permanente Gesundheitsschäden gezählt, Komplikationen der Kategorie F kennzeichnen den Tod des/der Patient*in. Das Risiko des Auftretens einer Komplikation bei gleichzeitiger Biopsieentnahme und FM-Implantation wurde ebenfalls bewertet.

Für eine erfolgreiche RRS wurde zunächst die Position des FM im Planungs-CT sowie anhand der stereoskopischen Röntgenbilder am CK ermittelt. Alle FM, die nicht erneut implantiert werden mussten und für die CK-RRS nutzbar waren, wurden als erfolgreich gewertet. Dementsprechend wurden Implantationen, bei denen die FM von der ursprünglichen Platzierungsposition gewandert waren und erneut implantiert werden mussten oder vom System nicht erkannt und deshalb nicht getrackt werden konnten, als nicht erfolgreich eingestuft. Wenn ein FM so weit vom ursprünglichen Implantationsort migriert war, dass das CK-System ihn nicht mehr adäquat tracken konnte, wurde dies als Migration definiert. Migrationen der FM wurden separat zu den Komplikationen bewertet und nicht gemäß den SIR-Leitlinien [39]. Migrierte FM wurden entweder im Falle einer unmittelbar festgestellten Migration während desselben Eingriffs oder durch einen Folgeeingriff an einem anderen Tag erneut implantiert. Die migrierten FM wurden nicht extrahiert. Für Fälle, bei denen eine erneute Implantation als nicht durchführbar eingeschätzt wurde, wurde der Tumor entweder weiterhin mit dem migrierten FM mit entsprechender Kalibrierung der Entfernung zwischen FM und Läsion bestrahlt, wenn dieser sich noch in ausreichender Nähe des Tumors befand, oder mit einer erweiterten Sicherheitszone um den Tumor herum, unter Verwendung des Spine Trackings. Darüber hinaus wurde für Synchrony-getrackte Läsionen, die ab 2016 implantiert wurden, die maximale radiale Bewegungsamplitude des FM während der Bestrahlung analysiert, um den Nutzen der FM-Implantation für verschiedene Lokalisationen zu evaluieren. Hierbei wurden die Verhältnisse zwischen der Bewegungsamplitude, der Tumorposition und der Abstand zur Wirbelsäule ausgewertet. Als Bewegungsamplitude wurde der Bereich definiert, in dem 90 % der Atembewegungen stattfanden. Einige Läsionen erhielten mehrere Bestrahlungsfractionen in mehreren Sitzungen. Für diese wurde das Bewegungsmuster aller Fractionen verwendet und analysiert.

2.4 Statistikanalyse

Die deskriptive Statistik beinhaltet absolute Werte, Mittelwert, Standardabweichung (SD), den Median und die Spannweite. Für alle Analysen wurde IBM SPSS Statistics für Windows/Macintosh, Version 25 (IBM, Armonk, NY, USA) verwendet. Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Tests wurden für die Analyse der Komplikationen und der Kruskal-Wallis-

Test für die Gruppenanalyse der Bewegungsamplitudenparameter verwendet. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit $p < 0,05$ definiert.

3. Ergebnisse

Alle hier folgenden präsentierten Ergebnisse sind bereits veröffentlicht worden in der Publikation „Risks and Benefits of Fiducial Marker Placement in Tumor lesions for Robotic Radiosurgery: Technical Outcomes of 357 Implantations“ von Kord, M.; Kluge, A.; Kufeld, M.; Kalinauskaite, G.; Loebel, F.; Stromberger, C.; Budach, V.; Gebauer, B.; Acker, G.; Senger, C. *Cancers*, 2021, 13, doi:10.3390/cancers13194838 [1].

3.1 Überblick über die Goldmarker-Implantationen

Insgesamt wurden 725 FM in 350 Läsionen in 357 Implantationen platziert, einen kompletten Überblick der Charakteristika der FM-Implantationen, der Läsionen und der Patient*innen bietet die Tabelle 1. Einige Patient*innen hatten simultan mehrere Läsionen, in die jeweils FM implantiert wurden. Die durchschnittliche Anzahl an FM für eine Läsion lag bei 2,1 (SD=1,4; Spannweite 1,0-8,0). Insgesamt erhielten 288 Patient*innen (58,0 % Männer, 42,0 % Frauen) FM. Dabei betrug das Durchschnittsalter 63,1 Jahre, SD=13,0 Jahre (Spannweite 16,0-87,0 Jahre). Die häufigste vorkommende Läsion in dieser Studie waren Lungenmetastasen (18,9 %), gefolgt von gynäkologischen Primärtumoren (18,3 %), Prostatakarzinomen (18,0 %), Lymphknotenmetastasen (14,3 %) und primären Lungentumoren (12,0 %). Somit machten pulmonale Läsionen 30,9% aller Läsionen aus. Die häufigste Implantationsmethode war mit 61,9 % die CT-gestützte Implantation der FM, die vor allem bei Läsionen im Thoraxbereich eingesetzt wurde. Die zweithäufigste Implantationsmodalität war die klinische Implantation der FM mit 19,3 %, die ohne Bildgebung erfolgte, diese Methode wurde hauptsächlich bei gynäkologischen Tumoren angewandt. Die sonografisch durchgeführte Implantation machte 16,5 % aller Modalitäten aus, hauptsächlich bei Prostataläsionen. Darüber hinaus gab es FM, die mittels EBUS (2,0 %) bei Lungentumoren implantiert wurden, sowie eine perioperative FM-Implantation (0,3 %). Alle Implantationsmodalitäten sind in Tabelle 1 wiederzufinden.

Tabelle 1: Überblick über die Charakteristiken der Patient*innen, Läsionen und Implantationen

Charakteristika	Wert
Patient*innen	288
Frauen	120
Männer	168
Alter in Jahren	63,1, SD=13,0 (16,0-87,0)
Anzahl der Läsionen	350
Primärtumoren	179 (51,1)
Gynäkologisch	64 (18,3)
Prostata	63 (18,0)
Lunge	42 (12,0)
Niere	10 (2,9)
Metastasen	171 (48,9)
Lunge	66 (18,9)
Lymphknoten	50 (14,3)
Leber	26 (7,4)
Nebenniere	8 (2,3)
Knochen	8 (2,3)
Niere	7 (2,0)
Andere	6 (1,7)
Goldmarker (FM)-Implantationen	357
Computertomografisch	221 (61,9)
Klinisch	69 (19,3)
Sonografisch	59 (16,5)
EBUS	7 (2,0)
Perioperativ	1 (0,3)
Anzahl der FM	725
FM durch CT implantiert	262 (36,1)
FM klinisch implantiert	222 (30,6)
FM sonografisch implantiert	230 (31,7)
FM durch EBUS implantiert	9 (1,2)
FM perioperativ implantiert	2 (0,3)
FM pro Läsion	2,1, SD=1,4 (1,0–8,0)

Die Daten werden als Anzahl, Anzahl (Prozent) oder Mittelwert, SD (Spannweite) dargestellt. Abkürzungen: SD - Standardabweichung; FM - Goldmarker; CT- Computertomografie; EBUS - Endobronchialer Ultraschall.

Diese Tabelle wurde entnommen, modifiziert und auf Deutsch adaptiert aus „Risks and Benefits of Fiducial Marker Placement in Tumor Lesions for Robotic Radiosurgery: Technical Outcomes of 357 Implantations“ von Melina Kord et al., 2021, Cancers [1]

Bei den bestrahlten Läsionen wurde zwischen Synchrony Tracking und Fiducial Tracking unterschieden. Das Synchrony Tracking wurde hauptsächlich zur Bestrahlung von Läsionen im Thorax ($n = 137$, 71,7 %), Leberläsionen ($n = 26$, 13,6 %) und Lymphknotenmetastasen im Thorax ($n = 20$, 10,5 %) eingesetzt. Die Bewegungen dieser Läsionen waren hauptsächlich durch die Atmung verursacht und betrafen dementsprechend insbesondere Lungenläsionen ($n = 108$, 56,6 %). Insgesamt wurde das Synchrony Tracking System für die Bestrahlung von 191 Läsionen (226 FM in 194 Implantationen, wie in Tabelle 2 wiederzufinden), und das Fiducial Tracking für 159 Läsionen (499 FM in 163 Implantationen) verwendet. Letzteres wurde hauptsächlich für das Tracking von gynäkologischen Tumoren ($n = 64$, 40,3 %), Läsionen der Prostata ($n = 63$, 39,6 %) und von Lymphknotenmetastasen im Bauch- und Beckenraum ($n = 28$, 17,6 %) genutzt. Die bei diesen Läsionen verursachten Bewegungen gehen auf nichtrespiratorische Ursachen zurück. Die Charakteristika der Fiducial-getrackten FM sind zusammengefasst dargestellt in Tabelle 3. Die höhere Anzahl an FM (499 FM) für das Fiducial Tracking ist darauf zurückzuführen, dass im Median 4 FM pro Läsion (Spannweite 1,0 – 8,0 FM) verwendet wurden, während der Median für Läsionen, die mittels Synchrony Tracking bestrahlt wurden, bei 1 FM pro Läsion lag (Spannweite 1,0 – 3,0 FM).

Tabelle 2: Synchrony-getrackte Goldmarker (FM) in Läsionen mit respiratorisch verursachter Bewegung

Lokalisation	Läsionen	FM	Implantationen	Komplikationen	FM-Migration
Thorax	137 (71,7)	162 (71,7)	140 (72,2)	60 (96,8)	6 (100)
Lungenoberlappen	51 (26,7)	60 (26,6)	52 (26,8)	27 (43,6)	1 (16,7)
Lungenunterlappen	49 (25,7)	58 (25,7)	51 (26,3)	19 (30,7)	4 (66,7)
Lungenmittellappen	8 (4,2)	8 (3,5)	8 (4,1)	6 (9,7)	0 (0)
Lymphknoten	20 (10,5)	24 (10,6)	20 (10,3)	7 (11,3)	0 (0)
Mediastinum	3 (1,6)	5 (2,2)	3 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)
Knochen*	6 (3,1)	7 (3,1)	6 (3,1)	0 (0)	1 (16,7)
Abdomen	54 (28,3)	64 (28,3)	54 (27,8)	2 (3,2)	0 (0)
Leber	26 (13,6)	34 (15,0)	26 (13,4)	1 (1,6)	0 (0)
Niere	16 (8,4)	17 (7,5)	16 (8,3)	1 (1,6)	0 (0)
Nebenniere	8 (4,2)	9 (4,0)	8 (4,1)	0 (0)	0 (0)
Andere**	4 (2,1)	4 (1,8)	4 (2,1)	0 (0)	0 (0)
Gesamt	191	226	194	62	6

Die Daten werden als Anzahl (Prozent) dargestellt. Abkürzungen: FM - Goldmarker.

*enthält Rippen (n = 3), Klavikula (n = 1), Sternum (n = 1) und Thoraxwand (n = 1)

** enthält Lymphknoten (n = 2), Pankreas (n = 1) und Bauchwand (n = 1)

Diese Tabelle wurde entnommen und auf Deutsch modifiziert aus „Risks and Benefits of Fiducial Marker Placement in Tumor Lesions for Robotic Radiosurgery: Technical Outcomes of 357 Implantations“ von Melina Kord et al., 2021, Cancers [1].

Tabelle 3: Fiducial-getrackte Goldmarker (FM) in Läsionen mit nichtrespiratorisch verursachter Bewegung

Lokalisation	Läsionen	FM	Implantationen	Komplikationen	FM-Migration
Becken	153 (96,2)	488 (97,8)	157 (96,3)	2 (100)	7 (100)
Gynäkologisch	64 (40,3)	222 (44,5)	68 (41,7)	0 (0)	6 (85,7)
Prostatisch	63 (39,6)	229 (45,9)	63 (38,7)	1 (50,0)	0 (0)
Lymphknoten	26 (16,4)	37 (7,4)	26 (16,0)	1 (50,0)	1 (14,3)
Abdomen	2 (1,3)	2 (0,4)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)
Lymphknoten	2 (1,3)	2 (0,4)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)
Andere*	4 (2,5)	9 (1,8)	4 (2,5)	0 (0)	0 (0)
Gesamt	159	499	163	2	7

Die Daten werden als Anzahl (Prozent) dargestellt. Abkürzungen: FM - Goldmarker.

*enthält Knochen (n = 2), Niere (n = 1) und perianale Region (n = 1)

Diese Tabelle wurde entnommen und auf Deutsch modifiziert aus „Risks and Benefits of Fiducial Marker Placement in Tumor Lesions for Robotic Radiosurgery: Technical Outcomes of 357 Implantations“ von Melina Kord et al., 2021, Cancers [1].

3.2 Implantationskomplikationen und Migrationen der Goldmarker

Die Gesamtkomplikationsrate lag bei 17,9 % (bei 64 von 357 Implantationen), von denen klassifiziert nach der SIR-Leitlinie [39] 45 leichte Komplikationen (12,6 %) und 19 schwerwiegende Komplikationen (5,3 %) waren, dargestellt in Abbildung 1 und Tabelle 4. Am häufigsten traten selbstlimitierende Pneumothoraces auf (6,4 %), gefolgt von pulmonalen Blutungen und Hämoptysen (5,9 %), die alle als leichte Komplikationen eingestuft wurden (SIR A und B). Pneumothoraces, die eine Intervention und einen Krankenhausaufenthalt von mehr als 24 Stunden des/der Patient*in erforderten, traten bei 5,3 % auf (schwere Komplikation, SIR C und D). FM-Implantationen in Lungenläsionen wiesen eine Komplikationsrate von 46,9 % auf (52/111 Implantationen in der Lunge), dargestellt in Tabelle 2. Von den insgesamt 64 Komplikationen traten 60 (93,8%) bei oder nach einer FM-Implantation in eine thorakale Läsion auf, die Synchrony-getrackt bestrahlt wurden. Eine Komplikation trat nach einer FM-Implantation in die Leber (3,8% von 26 Implantationen in die Leber) und eine nach einer Implantation in die Niere

auf (6,3 % von 16 FM-Implantationen in die Niere). Für die Gesamtheit der Synchrony-getrackten Läsionen lag die Komplikationsrate bei 32,0% (62/194 Implantationen, siehe Tabelle 2). Bei den Fiducial-getrackten FM kam es zu zwei Komplikationen (1,2% von 163 Implantationen), wiederzufinden in Tabelle 3. Insgesamt sind 76,8 % aller FM-Implantationen (274/357 Implantationen) ohne Komplikationen und ohne Migration der FM erfolgt. Für sechs FM-Implantationen (1,7 %) fehlten die Daten zur Auswertung der Komplikationen.

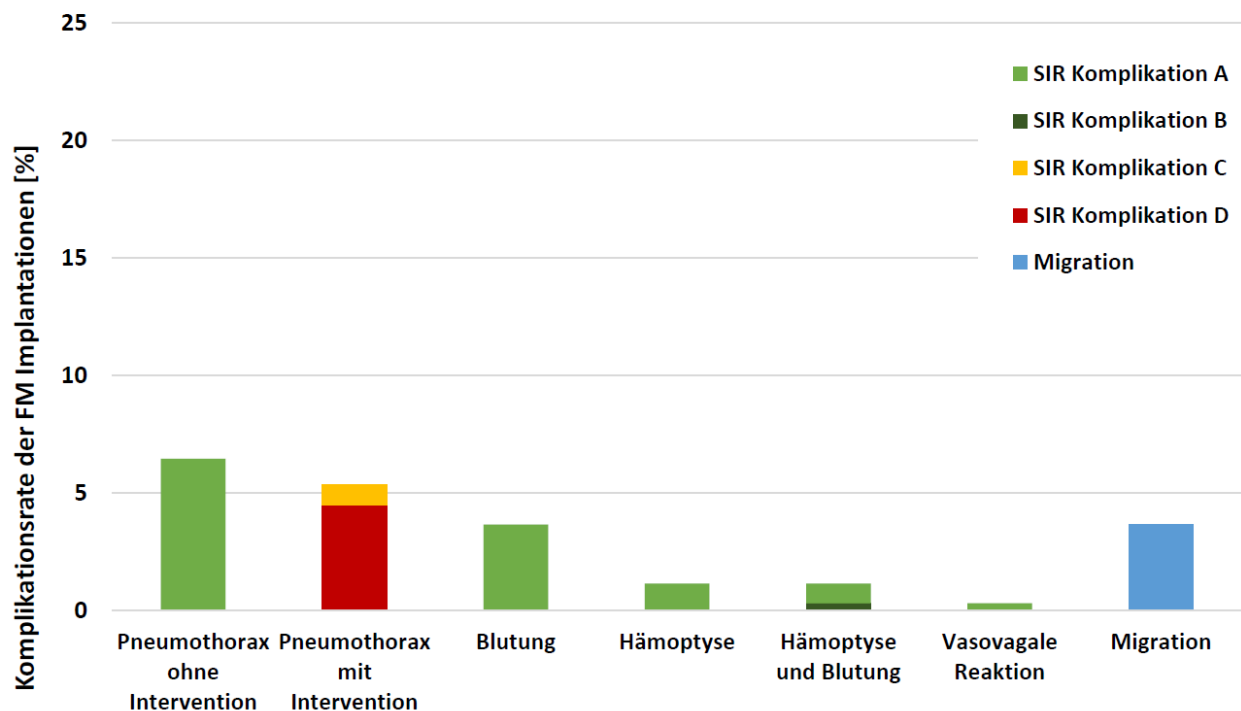


Abbildung 1: Komplikationen und Migrationen der Goldmarker (FM) nach Richtlinie der Society of Interventional Radiology (SIR) [39].

SIR A = minimale Komplikation ohne Therapie, SIR B = minimale Komplikation mit nominaler Therapie oder längerer Beobachtung oder Beobachtung über Nacht, SIR C= Komplikation mit notwendiger Therapie bei Hospitalisierung unter 48 Stunden, SIR D= Komplikation mit notwendiger Therapie bei Hospitalisierung länger als 48 Stunden.

Abbildung entnommen und auf Deutsch adaptiert aus „Risks and Benefits of Fiducial Marker Placement in Tumor Lesions for Robotic Radiosurgery: Technical Outcomes of 357 Implantations“ von Melina Kord et al., 2021, Cancers [1].

Tabelle 4: Komplikationen nach Richtlinie der Society of Interventional Radiology (SIR) [39]

Komplikation	SIR A	SIR B	SIR C	SIR D	Gesamt
Pneumothorax ohne Intervention	23 (6,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	23 (6,4)
Pneumothorax mit Intervention	0 (0)	0 (0)	16 (4,5)	3 (0,8)	19 (5,3)
Blutung	13 (3,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (3,6)
Hämoptysen	4 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1,1)
Blutung und Hämoptysen	3 (0,8)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	4 (1,1)
Vasovagale Synkope	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)
Gesamt	44 (12,3)	1 (0,3)	16 (4,5)	3 (0,8)	64 (17,9)

Die Daten werden als Anzahl (Prozent) dargestellt. SIR A = minimale Komplikation ohne Therapie, SIR B = minimale Komplikation mit nominaler Therapie oder längerer Beobachtung oder Beobachtung über Nacht, SIR C = Komplikation mit notwendiger Therapie bei Hospitalisierung unter 48 Stunden, SIR D = Komplikation mit notwendiger Therapie bei Hospitalisierung länger als 48 Stunden. Eigene Erstellung der Tabelle.

Bei 52 Implantationen wurden gleichzeitig eine oder mehrere Biopsieproben entnommen. Der Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen bei simultaner Biopsieentnahme und FM-Implantation wurde analysiert. Die Zahl der Komplikationen war signifikant höher mit 38,5 % bei gleichzeitiger Probenentnahme und FM-Implantation als bei Implantationen ohne simultane Biopsie (16,1 %, $p = 0,001$). Daten darüber, ob gleichzeitig eine Biopsie entnommen wurde oder nicht, lagen bei 351 Implantationen vor. Für die Analyse der Auswirkung der Nadelgröße auf Komplikationen während oder nach der Implantation war die Größe der Nadel bei 204 von 357 Eingriffen bekannt. Von diesen 204 Eingriffen wurden 72,1 % ($n = 147$) mit einer 18G-Nadel, 22,6 % ($n = 46$) mit einer 17G und 5,4 % ($n = 11$) mit einer Punktionsnadel kleiner als 18G durchgeführt. Insgesamt waren Informationen zur Nadelgröße in 53 (von 64) Komplikationsfällen verfügbar, von denen 24,5 % bei einer Implantation mit einer 17G- und 75,5 % bei einer Implantation mit einer 18G-Nadel oder einer kleineren Nadel aufgetreten waren. Folglich konnte kein Zusammenhang zwischen der Nadelgröße und dem Auftreten einer Komplikation festgestellt werden (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,23$).

Insgesamt kam es bei 13 Implantationen zu einer Migration des eingesetzten FM. Davon traten sieben (3,2 % der CT-gestützten Implantationen) nach CT-gestützter Implantation auf. Vier dieser migrierten FM befanden sich in Läsionen im Lungenunterlappen, eine im Lungenoberlappen, eine an der Rippe und eine in einem Beckenlymphknoten. Insgesamt sechs FM (8,7 % der klinischen Implantationen) migrierten nach klinischer Implantation in Zervixläsionen, die ohne Bildgebung implantiert worden waren. Wenn die Migration

noch während des Eingriffs festgestellt wurde, wurde der FM an die korrekte Lage verlegt oder ein neuer FM eingesetzt, dies erfolgte in sechs Fällen. In weiteren sechs Fällen musste ein neuer FM an einem anderen Tag durch einen zweiten oder dritten Eingriff erneut eingesetzt werden. Bei einem Patienten dislozierte der FM, der ursprünglich in eine pulmonale Metastase im rechten Unterlappen implantiert worden war, und wanderte von dort in die linke Herzkammer. Die CT-gestützte Implantation, die Kontrollröntgenbildgebung und die CT des migrierten FM sind in Abbildung 2 dargestellt. Zur Beurteilung dieses Falls wurde im Konsens mit interventionellen Kardiolog*innen, Herzchirurg*innen und Radiolog*innen entschieden, dass keine akute Gefahr bestand, aber eine Bergung und eine weitere Neuimplantation eines FM vermieden werden sollte. Für die Bestrahlung der Lungenmetastase dieses Patienten wurde statt des FM-Trackings das Xsight® Spine Tracking System verwendet.

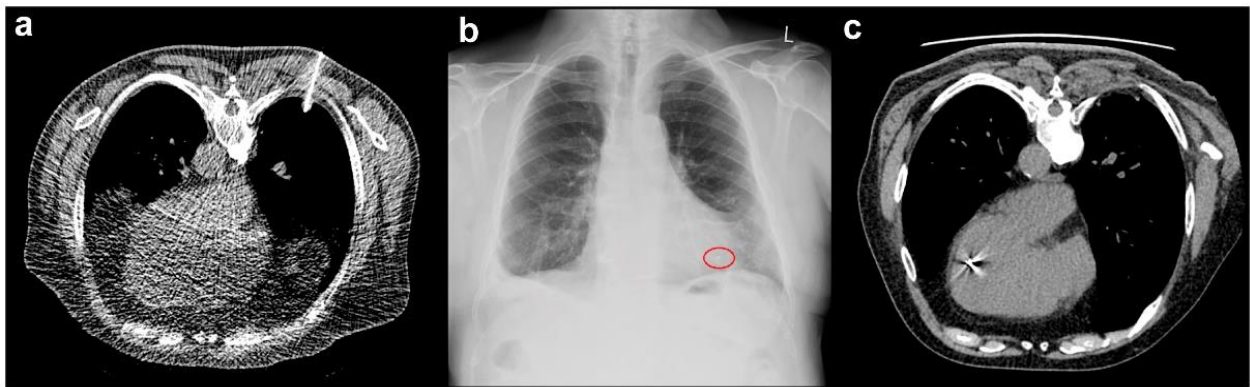


Abbildung 2: Darstellung einer Goldmarker (FM)-Migration.

(a) CT-geführte Implantation eines FM in eine Metastase im rechten Lungenunterlappen. (b) Röntgenkontrolle der FM-Position mit Projektion des FM auf das Herz. (c) CT-Kontrolle des FM am Tag der Implantation, Migration des FM in die linke Herzkammer.

Abbildung entnommen und auf Deutsch modifiziert aus „Risks and Benefits of Fiducial Marker Placement in Tumor Lesions for Robotic Radiosurgery: Technical Outcomes of 357 Implantations“ von Melina Kord et al., 2021, Cancers [1].

3.3 Komplikationen nach Modalitäten

Bei den CT-gesteuerten Implantationen kam es bei 63 von 221 Implantationen (28,5 %) zu einer SIR-definierten Komplikation [39], 43 davon waren leichte unerwünschte Ereignisse, die als SIR A (19,5 %) und als SIR-B-Komplikation (0,5 %) eingestuft waren. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse enthielten drei SIR-C-Komplikationen (1,4 %) und 16 SIR-D-Komplikationen (7,2 %). Insgesamt verliefen 153 (69,2 %) CT-gesteuerte

Implantationen komplikationsfrei. Fünf Implantationen (2,3 %) wurden aufgrund fehlender Daten nicht für die Auswertung berücksichtigt. Die oben erwähnten CT-bedingten Komplikationen traten überwiegend bei Läsionen im Thorax auf, wie in Tabelle 2 und Abbildung 1 zusammengefasst ist. Zu den am häufigsten beobachteten leichteren Komplikationen (SIR A und B) gehörten ein selbstlimitierender Pneumothorax bei 23 Patient*innen (10,4 %), Hämoptysen bei vier Patient*innen (1,8 %) und Blutungen bei 12 Patient*innen (5,5 %). Bei weiteren vier Patient*innen (1,8 %) traten Hämoptysen und Blutungen gleichzeitig auf. Zu den schwerwiegenden Komplikationen (SIR C und D) gehörten Pneumothoraces, die bei 19 Patient*innen (8,6 %) einen Eingriff mit Drainage erforderten. Davon wurden drei Fälle (1,4 %) als schwerwiegende C-Komplikationen und 16 Fälle (7,2 %) als SIR-D-Komplikationen eingestuft, da die Patient*innen länger als 48 Stunden im Krankenhaus lagen. Eine vasovagale Reaktion (0,5 %) wurde nach der FM-Implantation in einen pelvinen Lymphknoten beobachtet. Alle Komplikationen sind in Tabelle 4 und Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt. Insgesamt waren 63 aller 64 Komplikationen durch die CT-gestützte FM-Implantation aufgetreten. Nach Sonografiegeführter Implantation wurde ein Fall mit leichter Blutung beobachtet (SIR A). Bei allen anderen Implantationsmodalitäten wurden keine Komplikationen beobachtet.

3.4 Maximale radiale Bewegungsamplitude

Für Läsionen, die ab dem Jahr 2016 bestrahlt und mittels Synchrony getrackt wurden, waren die Daten über die Bewegungsamplituden verfügbar. Dies waren insgesamt 63 Läsionen. Die maximalen Bewegungsamplituden reichten von 2,4 mm bis 40,7 mm, die sich je nach Lokalisation und den individuellen Merkmalen der Patient*innen unterschieden. Zur Analyse der Bewegungsmuster und ihres maximalen Amplitudenradius wurde auch der Abstand der Läsionen zur Wirbelsäule bestimmt. Die größten Bewegungsamplituden konnten bei Läsionen in der Leber und in den unteren Lungenlappen festgestellt werden. Die größte gemessene radiale Bewegungsamplitude mit 40,7 mm wurde bei einer Leberläsion beobachtet, die zweitgrößte mit 40,6 mm bei einer Läsion in der Niere. Bei Leberläsionen betragen die Bewegungsamplituden im Durchschnitt 20,5 mm, $SD=11,0$ mm, die zweitgrößten Bewegungsamplituden wurde in den Läsionen in den Unterlappen der Lunge mit durchschnittlich 15,4 mm, $SD=10,5$ mm festgestellt. Die größte gemessene Bewegungsamplitude bei den Unterlappenläsionen

lag bei 34,7 mm. Unter diesen Unterlappenläsionen wurden bei den Läsionen mit einem Abstand von mehr als 100 mm zur Wirbelsäule im Median die größten Bewegungen mit >20,0 mm beobachtet. Waren diese Läsionen 100,0 mm von der Wirbelsäule entfernt, zeigten sich weiterhin große Bewegungsamplituden von im Median 10,0 mm bis 20,0 mm. In ähnlicher Weise zeigten Läsionen in den Nieren und Nebennieren gleiche mediane Bewegungsamplituden, wenn sie mehr als 100,0 mm von der Wirbelsäule entfernt waren.

Bei Läsionen in den Oberlappen der Lunge, Lymphknotenmetastasen im Thorax und im Abdomen wurden im Median Bewegungsamplituden von weniger als 10,0 mm beobachtet. Die jeweiligen maximalen Bewegungsamplituden variierten signifikant zwischen den verschiedenen Tumorlokalisationen (Kruskal-Wallis-Tests, $p = 0,02$). Die Amplituden unterschieden sich jedoch nicht signifikant in Bezug auf den Abstand der Läsionen von der Wirbelsäule (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,571$). Die Bewegungsamplituden der FM in den verschiedenen Tumorlokalisationen wurden in Abbildung 3 dargestellt.

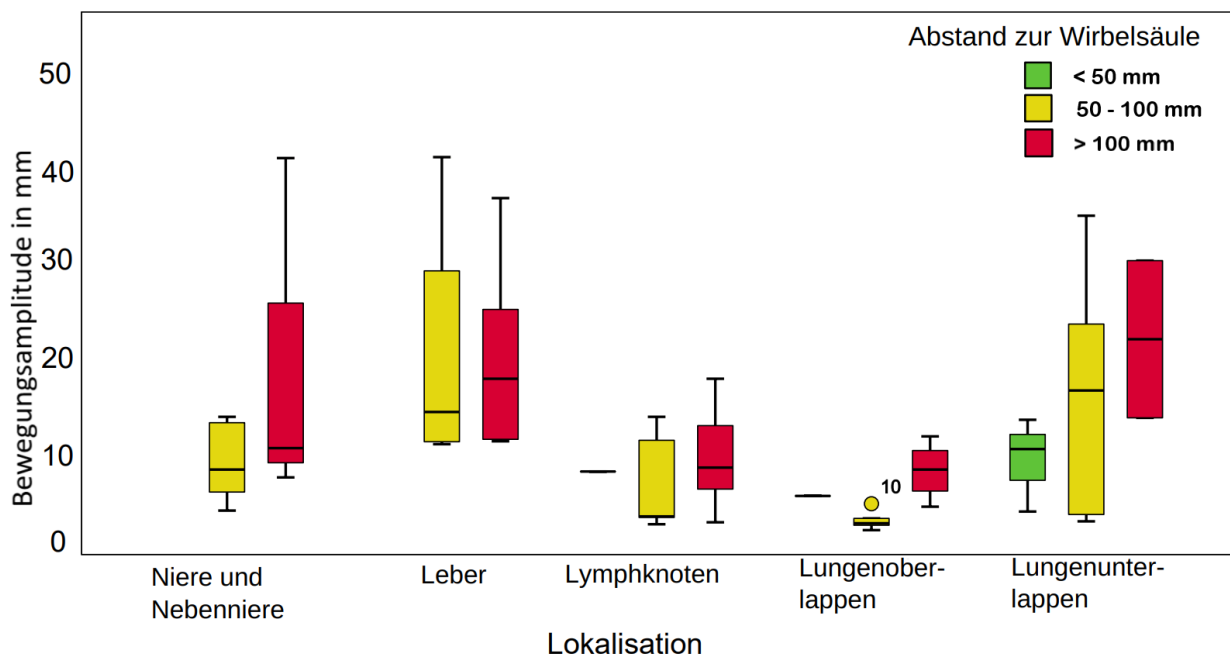


Abbildung 3: Maximale Bewegungsamplitude der Synchrony-getrackten Goldmarker (FM) für verschiedene Tumorlokalisationen.

Der Abstand der Läsionen zur Wirbelsäule ist angegeben in Grün: <50 mm, in Gelb: 50-100 mm und in Rot: >100 mm. Die Boxplots zeigen die Mediane und den Quartilabstand. Kreise zeigen Ausreißer an. Größte Bewegungen der FM wurden in der Leber bei 40,7 mm und im Durchschnitt 20,5 mm, $SD=11,0$ mm registriert, zweitgrößte FM-Bewegungen finden sich im Lungenunterlappen mit 15,4 mm, $SD=10,5$ mm. Abbildung entnommen und auf Deutsch adaptiert aus „Risks and Benefits of Fiducial Marker Placement in Tumor Lesions for Robotic Radiosurgery: Technical Outcomes of 357 Implantations“ von Melina Kord et al., 2021, Cancers. [1]

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt erwiesen sich 96,6 % aller FM-Implantationen beim ersten Versuch als erfolgreich. Bei 76,8 % traten weder Komplikationen noch Migrationen der FM auf. Die Komplikationsrate betrug 17,9 %, davon entsprachen 12,6 % leichten und 5,3 % schwerwiegenden Komplikationen. Von insgesamt 64 Komplikationen, traten 63 nach CT-gestützter Implantation auf. Diese Modalität wurde jedoch für die Implantation der FM am häufigsten verwendet und betraf insbesondere Läsionen, die im Thorax lokalisiert waren. FM-Implantationen in Lungenläsionen wiesen eine Komplikationsrate von 46,9 % auf (52/111 Implantationen in der Lunge). Insgesamt kam es bei 28,5 % der 221 CT-gestützten Implantationen zu Komplikationen.

Am häufigsten traten Pneumothoraces auf, die entweder selbstresorbierend waren und keiner Behandlung bedurften (6,4 %, SIR A) oder durch eine Intervention gut behandelbar waren (5,3 %, SIR C und D). Migrationen traten nach 13 Implantationen (3,6 %) auf. Sieben dieser Migrationen traten bei CT-gestützter Implantation auf, sechs Migrationen traten bei klinisch eingebrachten FM in Zervixläsionen auf. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang für eine höhere Komplikationsrate bei simultaner Biopsieentnahme und FM-Implantation festgestellt werden ($p = 0,001$).

Die größten Bewegungsamplituden wurden bei Läsionen in der Leber (20,5 mm, SD=11,0 mm) und in den unteren Lungenlappen (15,4 mm, SD=10,5 mm) gefunden. Von diesen Lungenunterlappenläsionen zeigten diejenigen mit einem Medianabstand von mehr als 100 mm von der Wirbelsäule die größten Bewegungsamplituden (>20,0 mm). Lungenoberlappenläsionen, insbesondere in der Nähe der Wirbelsäule, zeigten geringfügige Bewegungen.

4.2 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Diese Studie ist aufgrund der großen Anzahl der durchgeführten Implantationen und der gezielten Analyse der einzelnen Implantationsmodalitäten sehr aufschlussreich. Sie ist derzeit die zweitgrößte Studie, die sich mit dem Einsatz der FM sowie ihren Vor- und Nachteilen der Implantation befasst. Insbesondere die Evaluation der Risiken und Vorteile der FM-getrackten RRS bei thorakalen Läsionen zeigt die Notwendigkeit der Trackingmethode. Wie auch andere Studien [15, 16, 23, 30, 40, 41] über die Entwicklung eines Pneumothorax berichteten, zeigte sich auch in unserer Studie ein Pneumothorax als häufigste Komplikation nach einer FM-Implantation mit 11,8 % aller Komplikationen. Kothary et al. [16] und Bhagat et al. [24] berichteten über die Entwicklung eines Pneumothorax in 45,0 % und 67,0 % der FM-Implantationen. Patel et al. [30] und Yousefi et al. [40] beobachteten in ihren Studien beide das Auftreten eines Pneumothorax bei 33,0 %. Jedoch zeigte sich in der Studie von Sotiropoulou et al. [41] eine niedrigere Inzidenz an Pneumothoraces mit 4,8 % im Vergleich zu unserer Studie (11,8%). Trumm et al. [23] untersuchten die Komplikationen der CT-gestützten FM-Implantationen und beobachteten eine ähnliche Komplikationsrate mit 28,4 % zu unserer Komplikationsrate mit 28,5 % (63/221 CT-gestützte Implantationen), ein Pneumothorax trat in ihrer Studie bei 33,3 % auf. Scher et al. [15] berichteten über eine sehr niedrige Komplikationsrate von 3,0 %. Diese hohe Diskrepanz zu unserer Komplikationsrate von 17,9 % aller 357 FM-Implantationen ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass in unserer Studie 60 der 64 beobachteten Komplikation bei Implantationen im Thorax auftraten. Scher et al. führten 89 FM-Implantationen in den Thorax durch (14,5 % von 616 Implantationen), im Vergleich wurden in unserer Studie 140 Implantationen (39,2 % von 357 Implantationen) im Thoraxbereich durchgeführt. Die Beobachtung eines Pneumothorax in vielen Studien lässt also schließen, dass die Durchdringung der Pleura mit der Implantationsnadel einen Zusammenhang für die Entwicklung eines Pneumothorax darstellt. Als Alternative zur perkutanen CT-gestützten Implantation von FM in Lungenläsionen, gibt es die Möglichkeit diese endobronchial bzw. transbronchial zu implantieren [42-45]. Nach der FM- Implantation über EBUS kam es bei Majid et al. [43] und Casutt et al. [45] zu keinem Auftreten eines Pneumothorax. Moran et al. [44] verglichen transbronchial implantierte FM mit CT-gestützter FM-Implantation und beobachteten eine ähnliche Komplikationsrate für Pneumothoraces für beide Implantationsmodalitäten. Jedoch mussten 29,0 % der transbronchial implantierten FM erneut eingesetzt werden,

wohingegen die Erfolgsrate der CT-gestützten FM-Implantation bei 100,0 % lag. Lischalk et al. [42] registrierten jedoch ein vollständiges Fehlen von Pneumothoraces nach einer FM-Implantation via Bronchoskop im Vergleich zur CT-gesteuerten (Auftreten eines Pneumothorax 0 % bronchoskopisch vs. 18,0 % bei CT-gestützter Implantation). In unserer Studie wurden keine Komplikationen mittels der EBUS-Modalität beobachtet, jedoch wurden nur sieben Implantationen über diese Methode durchgeführt. Für periphere Lungenläsionen jedoch zeigt sich die EBUS als weniger vorteilhaft, da diese eher für zentral gelegene Läsionen in Frage kommt. Es konnte keine sichere, endgültige Methode ermittelt werden, mit der sich ein Pneumothorax grundsätzlich verhindern ließe. Bei Eingriffen, in denen die Pleura durchdrungen wird, besteht immer das Risiko eines Pneumothorax. Jedoch gibt es Ansätze zur Verringerung der Risikowahrscheinlichkeit, zum einen durch den Verzicht einer simultanen Biopsieentnahme [40, 46] und zum anderen durch die Verwendung kleinerer Implantationsnadeln [24]. Auch in unserer Studie konnte dieser Zusammenhang eines erhöhten Pneumothoraxrisikos bei einer simultanen Biopsieentnahme und FM-Implantation festgestellt werden ($p = 0,001$), jedoch konnte keine signifikante Erhöhung der Komplikationsrate unter Verwendung größerer Punktionsnadeln beobachtet werden ($p = 0,23$). Für Komplikationen bei extrathorakalen FM-Implantationen zeigte sich eine sehr niedrige Komplikationsrate von 1,8 % (4 Komplikationen in 217 extrathorakalen Implantationen).

4.2.1 Goldmarker-Migrationen

Hinsichtlich der Migrationen ist festzustellen, dass die klinisch implantierten FM häufiger migrierten (8,7 % der klinisch implantierten FM) als bei anderen Implantationsmodalitäten, was jedoch möglicherweise auf eine vorherige Strahlen- oder Chemotherapie zurückzuführen sein könnte [45]. Des Weiteren lässt sich spekulieren, dass das Risiko bei einzelnen FM höher sein könnte als bei gekoppelten FM [15] und eine Migration möglicherweise auch durch den Einsatz von sogenannten „coiled“ Markern, die eine Spiralförmigkeit aufweisen, verhindert werden kann [43]. Im Gesamtbild waren die Migrationen in unserer Studie jedoch mit 3,6 % aller Implantationen gering. Bhagat et al. [24] und Patel et al. [30] berichteten von höheren Migrationsraten (19,0 % und 8,0 %). Kothary et al. [16] beobachteten 9,1 % FM-Migrationen in der Lunge. Ähnlich niedrige Migrationsraten zu unseren Ergebnissen zeigten sich in den Studien von Brook

et al. [46] und Park et al. [17] mit 4,8 % und 2,7 %. Wobei bei letzterer Studie die FM-Implantationen über Sonografie durchgeführt wurden, mit dieser Modalität zeigten sich in unseren Ergebnissen keine Migrationen. Letztendlich ist das Risiko einer Migration gering und zeigte keinen wesentlichen Nachteil der FM.

4.3 Goldmarker-freies Tracking via Xsight® Lung Tracking System

In der Studie von Bibault et al. [31] wurden Lungenkrebspatient*innen, die für eine Operation oder eine FM-Platzierung nicht infrage kamen, mit dem XLTS bestrahlt. Es wurde festgestellt, dass mit dieser FM-freien Bestrahlung eine ähnliche Wirksamkeit und Genauigkeit mit einer ähnlichen lokalen Kontrollrate (88,0 %) und geringeren Toxizitätsraten im Vergleich zu den Raten der FM-basierten Studien (96,0 %, und 78,0 % Kontrollrate [47]) erreicht werden konnte. Allerdings mussten strenge Kriterien für Patient*innen für den Einschluss in die Studie festgelegt werden. Die Patient*innen mussten sich in einem frühen Tumorstadium (<T2) befinden, der Tumor musste mindestens 15,0 mm groß sein und einen Mindestabstand von 15,0 mm zu den Rippen oder großen Gefäßen haben, damit das XLTS den Tumor erkennen konnte. Dies schränkt die Zahl der Patient*innen deutlich ein, die potenziell von dem XLTS profitieren könnten [31]. In diesem Zusammenhang wiesen auch Bahig et al. [32] darauf hin, dass bei der Anwendung des XLTS Einschränkungen beim Einschluss von Patient*innen gemacht werden mussten, da nur 133 Patient*innen von 215 möglichen Kandidat*innen in ihre Studie eingeschlossen werden konnten. Von diesen 133 Patient*innen konnte das XLTS bei 66,0 % (88 Patient*innen) die Lungenläsionen tracken. Bahig et al. [32] kamen zu dem Schluss, dass eine geringere Tumordichte, ein kleinerer Läsionsdurchmesser und Strukturen wie das Herz oder die Wirbelsäule, die den Tumor verdecken, zu einer schlechteren Bildqualität oder sogar zu einem Versagen des Trackings und damit zu einer weniger erfolgreichen RRS-Behandlung führen.

4.4 Goldmarker-freies Tracking via CT, MRT und Ultraschall

Papalazarou et al. [33] haben in ihrer Studie mit dem integrierten verschiebbaren CT-Scanner am Patient*innenbett, das sogenannte „CT-on-rail“, eine weitere Methode für eine FM-freie RRS-Behandlung gefunden, hier beim Pankreaskarzinom. Diese CT am Bett kann insbesondere für Patient*innen mit Oligometastasen, die für eine FM-Platzierung nicht geeignet sind, von Vorteil sein. Es gibt jedoch einige Einschränkungen, die berücksichtigt und verbessert werden können, um eine präzise Bestrahlungsalternative zur FM-gesteuerten RRS zu bieten. Denn bei der CT-on-rail fehlt die Echtzeitübertragung von volumetrischen Daten. Dieser Mangel an Informationen ist laut Autoren zwar durch die Echtzeitübertragung der planaren Daten zum Teil zu kompensieren, jedoch nicht gänzlich. Zudem kann es bei Bewegung der Patient*innen zu Ungenauigkeiten bei der Bestrahlung kommen. Ein weiteres Hindernis ist die mangelnde Fähigkeit des Systems, CT-Bilder von Bauchorganen und dementsprechend von zu bestrahlenden Läsionen im Abdomen vollautomatisch deformierbar zu koregistrieren. Kibe et al. [48] jedoch haben festgestellt, dass für das hepatozelluläre Karzinom eine CT-gestützte Bestrahlung ohne FM mit ähnlicher Präzision möglich ist. Dies erscheint vielversprechend für eine zukünftige FM-freie Alternative. Für die Bestrahlung von Pankreasläsionen verglich die Studie von Moningi et al. [49] FM-gestützte und FM-freie RRS unter Verwendung eines CT-on-rail. Sie kamen zu dem Schluss, dass der Einsatz von FM keine Nachteile mit sich bringt und dass es keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben zwischen beiden Vergleichsgruppen gibt. Es sei darauf hingewiesen, dass in den FM-basierten Gruppen häufiger Patient*innen mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs zu finden waren. Jedoch ist es erforderlich, eine randomisierte prospektive Studie durchzuführen, um die Ergebnisse vollständig zu bestätigen. Für eine MRT-gestützte RRS von Leberläsionen berichteten Weykamp et al. [38] in einer neueren Studie von 2021 über eine gute Kontrollrate von 88,1% und geringe Toxizitätsraten. Allerdings mussten Patient*innen compliant sein, da bestimmte Maßnahmen zum Anhalten des Atems und eine lange Liegezeit ohne Bewegung der Patient*innen erforderlich waren, um die Bestrahlung erfolgreich durchführen zu können. Zudem ist die MRT-gestützte Bestrahlung zum jetzigen Zeitpunkt noch kosten- und zeitintensiv, was definitiv ein wichtiger limitierender Faktor ist. Ein weiterer Nachteil der MRT ist die Unfähigkeit, Gewebeübergänge gut darzustellen, z. B. zwischen Lunge und

Knochen [50, 51]. An diesen Übergängen können Verformungen durch die Atmung auftreten, die zu Ungenauigkeiten bei der Bestrahlung führen können. Hierfür gibt es jedoch bereits vielversprechende Ansätze [51]. Beim derzeitigen Stand der Forschung gibt es einige laufende Studien, welche die MRT-gestützte RRS in Bezug auf Leberläsionen ausführlicher untersuchen, dazu gehören die amerikanische Studie der Universität Wisconsin, Madison [52], die französische RASTAF-Studie [53] und die deutsche MAESTRO-Studie [54]. Weiterhin gibt es einige Ansätze mit US-geführter RRS-Behandlung [34, 35, 55, 56]. Robinson et al. [34] kamen für die US-geführte RRS bei Prostatakrebs zu dem Fazit, dass FM dem 3D(dimensionalem)-US-System überlegen sind und aufgrund der Ungenauigkeit der Bestrahlung nicht durch letzteres ersetzt werden können. Es bestehen Hindernisse, die zurzeit noch die US-RRS limitieren, wie die Verfolgung von Organbewegungen in Echtzeit oder die Unfähigkeit der US-Technik, Tumore, die durch Luft oder Knochen verdeckt sind, zuverlässig zu finden, sowie die Interferenz des US-Schallkopfes, die zu einer Störung der Dosisverteilung während der Bestrahlung führen kann [55, 56]. In der Übersichtsarbeit von Western et al. [35] wurden verschiedene Robotersysteme verglichen und man kam zu dem Entschluss, dass ferngesteuerte US-Robotersysteme zwar eine Tumorverfolgung in Echtzeit ermöglichen könnten, jedoch immer noch Schwierigkeiten aufweisen, z. B. die Inkompatibilität zwischen US und CT, das begrenzte Sichtfeld und die Tatsache, dass das Manövrieren von der Erfahrung des/der Arztes/Ärztin abhängig und derzeit noch in der Entwicklung ist.

4.5 Vorteile und Bedeutung der Goldmarker

Beim derzeitigen Stand der Forschung gibt es viele gute Ansätze der FM-freien Alternativen für RRS, die jedoch noch einige Einschränkungen in Bezug auf den Einschluss von Patient*innen und die Gewährleistung einer präzisen Tumorbestrahlung sowie andere der oben beschriebenen Hindernisse aufweisen. Die Hauptprobleme bei der Umsetzung betreffen schlussfolgernd insbesondere Fälle, in denen die Lage der Läsionen nicht eindeutig bzw. durch andere Gewebe möglicherweise überlagert ist. Das XLTS ist derzeit schon etabliert und im klinischen Einsatz, kann jedoch bei einer ungünstigen Position der zu bestrahlenden Läsion, in der beispielsweise die Wirbelsäule die Läsion verdeckt, in diesem Fall nicht als Alternative für die FM-getrackte RRS infrage

kommen [31, 32]. FM bieten für sich bewegende Tumoren eine hohe Präzision, sie erwiesen sich als essenziell für pulmonale Läsionen im Unterlappen, welche die größten Bewegungen von durchschnittlich >20 mm aufwiesen, sowie für Läsionen in Leber, Nieren und Nebennieren mit Bewegungsamplituden zwischen 10 mm und 20 mm. Bei Lungenläsionen im Oberlappen, insbesondere in der Nähe der Wirbelsäule, kann auf FM-Implantationen verzichtet werden, wenn sie geringe Bewegungsamplituden aufweisen und der beschriebene Effekt der FM daher eher gering ist. Darüber hinaus ist die Implantation eines FM heutzutage durch verschiedene bildgebende Verfahren sehr gut zugänglich und in vielen Zentren durchführbar. Die vielfältige Anwendung bei vielen verschiedenen Tumoren, sowohl primären als auch metastatischen und zur gezielten Bestrahlung isolierter Lymphknoten, ermöglicht die Einbeziehung einer großen Patient*innenpopulation. Daraus lässt sich schließen, dass die FM-getrackte RRS derzeit noch die am besten etablierte RRS-Methode für sich bewegende Tumoren in Bezug auf Präzision und klinischer Anwendbarkeit darstellt, jedoch auch Risiken aufweisen kann. Deshalb sollten die Risiken, Vorteile und die Notwendigkeit eines FM immer mit dem/der Patient*in transparent besprochen werden, damit ein adäquater Therapieplan erstellt werden kann.

4.6 Weiterführende Fragen und zukünftige Forschung

Letztendlich sind FM-Implantationen, auch wenn sie minimal sind, invasive Eingriffe in den Körper, und es stellt sich die Frage, ob sich die FM-freien Varianten in Zukunft als eine erfolgreiche, finanziell realisierbare und präzise Alternative zum FM-Tracking erweisen werden. Aber bis dahin zeigt sich die FM-getrackte RRS als sehr effizient bei sich bewegenden Tumoren, was diese Studie bestätigen konnte. Zusätzlich könnte man den Einfluss der Nadelgröße auf die Entwicklung eines Pneumothorax bei der Implantation von FM in Lungenläsionen weiter untersuchen und, falls große Implantationsnadeln und ein hohes Auftreten von Komplikationen miteinander assoziiert sind, entsprechend größere Nadeln vermeiden, die für die Entwicklung eines Pneumothorax verantwortlich sein könnten. Da die häufigste Komplikation in dieser Studie ein Pneumothorax war, stellt sich zudem die Frage, ob bestimmte Maßnahmen während der Implantation ergriffen werden könnten, die einen Pneumothorax verhindern würden und ob bestimmte Parameter verantwortlich für die Entstehung eines

Pneumothorax waren. Einige Studien lieferten hierzu vielversprechende Ergebnisse zur Prävention von Pneumothoraces [57, 58], die für FM-Implantationen in thorakale Läsionen im Rahmen einer Studie getestet werden könnten. In Bezug auf Migrationen könnte in weiteren Studien untersucht werden, ob gekoppelte FM weniger wahrscheinlich vom Zielort abwandern als einzelne FM.

4.7 Limitationen der Studie

Die retrospektive Analyse dieser Arbeit ist ein ausschlaggebender Punkt in Hinsicht auf Limitationen. Es sei auch darauf hingewiesen, dass beispielsweise Bhagat et al. [24] einen Zusammenhang zwischen der Verwendung größerer Implantationsnadeln und der Entwicklung einer Komplikation fanden. In unserer Studie fehlten jedoch ausreichende Daten zur Nadelgröße für eine umfassende und aussagekräftige Analyse. Daher ist es möglich, dass die Nadelgröße eine Rolle bei der Entwicklung einer Komplikation gespielt haben könnte, dies jedoch nicht in dieser Studie erfasst werden konnte. Des Weiteren waren die Daten für die Bestimmung der Bewegungsamplitude für Synchrony-getrackte FM nur für Patient*innen verfügbar, denen ab dem Jahr 2016 FM implantiert wurden. Weiterhin ist zu vermerken, dass kleinere Bewegungen, im Sinne von sehr kleinen Migrationen, möglicherweise nicht wahrgenommen werden konnten. Infolgedessen hatten sie aber wahrscheinlich auch keinen Einfluss auf das Therapieergebnis.

5. Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass FM für die präzise Bestrahlung bei sich bewegenden Tumoren am CyberKnife essenziell sind. Die häufigsten Komplikationen ereigneten sich nach FM-Implantationen im Thoraxbereich und waren Pneumothoraces und pulmonale Blutungen, die jedoch entweder selbstlimitierend oder gut behandelbar waren. Insbesondere bei Läsionen im unteren Lungenlappen und in der Leber, bei denen die größten Bewegungsamplituden beobachtet wurden, waren FM sehr vorteilhaft, um im Rahmen eines ITV-Konzepts große Bestrahlungsvolumina und damit eine erhöhte Strahlungsbelastung von gesundem Gewebe zu vermeiden. Aufgrund geringerer Bewegungsamplituden bei Läsionen im Lungenoberlappen kann auf den Einsatz von FM

verzichtet werden und stattdessen beispielsweise das Xsight® Spine Tracking System für die Bestrahlung verwendet werden. Ein erhöhtes Risiko für Komplikationen konnte für größere Implantationsnadeln nicht signifikant nachgewiesen werden. Eine simultane Biopsieentnahme bei der Implantation zeigte jedoch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Komplikation. Der Einsatz gekoppelter FM könnte einen Vorteil in der Vermeidung von FM-Migrationen bieten. Letztendlich sollte für jede/jeden Patient*in individuell nach Evaluation der Komplikationsrisiken und der potenziellen Vorteile entschieden werden, ob eine FM-Implantation vor einer RRS notwendig ist.

Literaturverzeichnis

1. Kord, M., A. Kluge, M. Kufeld, G. Kalinauskaitė, F. Loebel, C. Stromberger, V. Budach, B. Gebauer, G. Acker, and C. Senger, *Risks and Benefits of Fiducial Marker Placement in Tumor Lesions for Robotic Radiosurgery: Technical Outcomes of 357 Implantations*. *Cancers* (Basel), 2021. **13**(19).
2. Gianfaldoni, S., R. Gianfaldoni, U. Wollina, J. Lotti, G. Tchernev, and T. Lotti, *An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology*. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017. **5**(4): p. 521-525.
3. Adler, J.R., Jr., S.D. Chang, M.J. Murphy, J. Doty, P. Geis, and S.L. Hancock, *The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery*. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1997. **69**(1-4 Pt 2): p. 124-8.
4. Kuo, J.S., C. Yu, Z. Petrovich, and M.L.J. Apuzzo, *The CyberKnife Stereotactic Radiosurgery System: Description, Installation, and an Initial Evaluation of Use and Functionality*. *Neurosurgery*, 2003. **53**(5): p. 1235-1239.
5. Lasak, J.M. and J.P. Gorecki, *The history of stereotactic radiosurgery and radiotherapy*. *Otolaryngol Clin North Am*, 2009. **42**(4): p. 593-9.
6. Calcerrada Diaz-Santos, N., J.A. Blasco Amaro, G.A. Cardiel, and E. Andradas Aragones, *The safety and efficacy of robotic image-guided radiosurgery system treatment for intra- and extracranial lesions: a systematic review of the literature*. *Radiother Oncol*, 2008. **89**(3): p. 245-53.
7. Zhang, S., R. Yang, C. Shi, J. Li, H. Zhuang, S. Tian, and J. Wang, *Noncoplanar VMAT for Brain Metastases: A Plan Quality and Delivery Efficiency Comparison With Coplanar VMAT, IMRT, and CyberKnife*. *Technol Cancer Res Treat*, 2019. **18**: p. 1533033819871621.
8. Inoue, M., H. Shiomi, K. Sato, J. Taguchi, K. Okawa, K. Inada, T. Murai, I. Koike, K. Tatewaki, S. Ota, and T. Inoue, *Effect of residual patient motion on dose distribution during image-guided robotic radiosurgery for skull tracking based on log file analysis*. *Jpn J Radiol*, 2014. **32**(8): p. 461-6.
9. Schmitt, D., O. Blanck, T. Gauer, M.K. Fix, T.B. Brunner, J. Fleckenstein, B. Loutfi-Krauss, P. Manser, R. Werner, M.L. Wilhelm, W.W. Baus, and C. Moustakis, *Technological quality requirements for stereotactic radiotherapy : Expert review group consensus from the DGMP Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy*. *Strahlenther Onkol*, 2020. **196**(5): p. 421-443.
10. Chang, S.D., W. Main, D.P. Martin, I.C. Gibbs, and M.P. Heilbrun, *An analysis of the accuracy of the CyberKnife: a robotic frameless stereotactic radiosurgical system*. *Neurosurgery*, 2003. **52**(1): p. 140-6; discussion 146-7.
11. de Boer, H.C., J.R. van Sornsens de Koste, S. Senan, A.G. Visser, and B.J. Heijmen, *Analysis and reduction of 3D systematic and random setup errors during the simulation and treatment of lung cancer patients with CT-based external beam radiotherapy dose planning*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **49**(3): p. 857-68.
12. Seppenwoolde, Y., H. Shirato, K. Kitamura, S. Shimizu, M. van Herk, J.V. Lebesque, and K. Miyasaka, *Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(4): p. 822-34.
13. Kitamura, K., H. Shirato, Y. Seppenwoolde, R. Onimaru, M. Oda, K. Fujita, S. Shimizu, N. Shinohara, T. Harabayashi, and K. Miyasaka, *Three-dimensional intrafractional movement of prostate measured during real-time tumor-tracking radiotherapy in supine and prone treatment positions*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(5): p. 1117-23.
14. Shirato, H., Y. Seppenwoolde, K. Kitamura, R. Onimaru, and S. Shimizu, *Intrafractional tumor motion: lung and liver*. *Semin Radiat Oncol*, 2004. **14**(1): p. 10-8.
15. Scher, N., M. Bollet, G. Bouilhol, R. Tannouri, I. Khemiri, A. Vouillaume, N. Sellami, R. Von Eyben, J.M. Vannetzel, I. Darmon, L. Rotenberg, H. Lamallem, O. Bauduceau, D. Foster, and A. Toledano,

- Safety and efficacy of fiducial marker implantation for robotic stereotactic body radiation therapy with fiducial tracking.* Radiat Oncol, 2019. **14**(1): p. 167.
16. Kothary, N., S. Dieterich, J.D. Louie, D.T. Chang, L.V. Hofmann, and D.Y. Sze, *Percutaneous implantation of fiducial markers for imaging-guided radiation therapy.* AJR Am J Roentgenol, 2009. **192**(4): p. 1090-6.
 17. Park, S.H., H.J. Won, S.Y. Kim, Y.M. Shin, P.N. Kim, S.M. Yoon, J.H. Park, and J.H. Kim, *Efficacy and safety of ultrasound-guided implantation of fiducial markers in the liver for stereotactic body radiation therapy.* PLoS One, 2017. **12**(6): p. e0179676.
 18. Jackson, P., D.P. Steinfort, T. Kron, and S. Siva, *Practical Assessment of Bronchoscopically Inserted Fiducial Markers for Image Guidance in Stereotactic Lung Radiotherapy.* J Thorac Oncol, 2016. **11**(8): p. 1363-1368.
 19. Kim, J.H., S.S. Hong, J.H. Kim, H.J. Park, Y.W. Chang, A.R. Chang, and S.B. Kwon, *Safety and efficacy of ultrasound-guided fiducial marker implantation for CyberKnife radiation therapy.* Korean J Radiol, 2012. **13**(3): p. 307-13.
 20. Schweikard, A., H. Shiomi, and J. Adler, *Respiration tracking in radiosurgery.* Med Phys, 2004. **31**(10): p. 2738-41.
 21. Ozhasoglu, C., C.B. Saw, H. Chen, S. Burton, K. Komanduri, N.J. Yue, S.M. Huq, and D.E. Heron, *Synchrony--cyberknife respiratory compensation technology.* Med Dosim, 2008. **33**(2): p. 117-23.
 22. Liang, Z., H. Liu, J. Xue, B. Hu, B. Zhu, Q. Li, S. Zhang, and G. Wu, *Evaluation of the intra- and interfractional tumor motion and variability by fiducial-based real-time tracking in liver stereotactic body radiation therapy.* J Appl Clin Med Phys, 2018. **19**(3): p. 94-100.
 23. Trumm, C.G., S.M. Häussler, A. Muacevic, R. Stahl, S. Stintzing, P.M. Paprottka, F. Strobl, T.F. Jakobs, M.F. Reiser, and R.T. Hoffmann, *CT fluoroscopy-guided percutaneous fiducial marker placement for CyberKnife stereotactic radiosurgery: technical results and complications in 222 consecutive procedures.* J Vasc Interv Radiol, 2014. **25**(5): p. 760-8.
 24. Bhagat, N., N. Fidelman, J.C. Durack, J. Collins, R.L. Gordon, J.M. LaBerge, and R.K. Kerlan, Jr., *Complications associated with the percutaneous insertion of fiducial markers in the thorax.* Cardiovasc Intervent Radiol, 2010. **33**(6): p. 1186-91.
 25. Mongeon, M., F. Thibault, C. Chartrand-Lefebvre, A.B. Gorgos, G. Soulez, E. Fillion, and E. Therasse, *Safety and Efficacy of Endovascular Fiducial Marker Insertion for CyberKnife Stereotactic Radiation Therapy Planning in Early-Stage Lung Cancer.* J Vasc Interv Radiol, 2017. **28**(8): p. 1090-1097.
 26. Hoogeman, M., J.B. Prevost, J. Nuyttens, J. Poll, P. Levendag, and B. Heijmen, *Clinical accuracy of the respiratory tumor tracking system of the cyberknife: assessment by analysis of log files.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(1): p. 297-303.
 27. Pepin, E.W., H. Wu, Y. Zhang, and B. Lord, *Correlation and prediction uncertainties in the cyberknife synchrony respiratory tracking system.* Med Phys, 2011. **38**(7): p. 4036-44.
 28. Seppenwoolde, Y., R.I. Berbeco, S. Nishioka, H. Shirato, and B. Heijmen, *Accuracy of tumor motion compensation algorithm from a robotic respiratory tracking system: a simulation study.* Med Phys, 2007. **34**(7): p. 2774-84.
 29. Ohta, K., M. Shimohira, T. Murai, J. Nishimura, H. Iwata, H. Ogino, T. Hashizume, and Y. Shibamoto, *Percutaneous fiducial marker placement prior to stereotactic body radiotherapy for malignant liver tumors: an initial experience.* J Radiat Res, 2016. **57**(2): p. 174-7.
 30. Patel, A., B. Khalsa, B. Lord, K. Sandrasegaran, and C. Lall, *Planting the seeds of success: CT-guided gold seed fiducial marker placement to guide robotic radiosurgery.* J Med Imaging Radiat Oncol, 2013. **57**(2): p. 207-11.
 31. Bibault, J.E., B. Prevost, E. Dansin, X. Mirabel, T. Lacornerie, and E. Lartigau, *Image-guided robotic stereotactic radiation therapy with fiducial-free tumor tracking for lung cancer.* Radiat Oncol, 2012. **7**: p. 102.
 32. Bahig, H., M.P. Campeau, T. Vu, R. Doucet, D. Beliveau Nadeau, B. Fortin, D. Roberge, L. Lambert, J.F. Carrier, and E. Fillion, *Predictive parameters of CyberKnife fiducial-less (XSight Lung)*

- applicability for treatment of early non-small cell lung cancer: a single-center experience.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **87**(3): p. 583-9.
33. Papalazarou, C., G.J. Klop, M.T.W. Milder, J.P.A. Marijnissen, V. Gupta, B.J.M. Heijmen, J. Nuyttens, and M.S. Hoogeman, *CyberKnife with integrated CT-on-rails: System description and first clinical application for pancreas SBRT.* Med Phys, 2017. **44**(9): p. 4816-4827.
 34. Robinson, D., D. Liu, S. Steciw, C. Field, H. Daly, E.P. Saibishkumar, G. Fallone, M. Parliament, and J. Amanie, *An evaluation of the Clarity 3D ultrasound system for prostate localization.* J Appl Clin Med Phys, 2012. **13**(4): p. 3753.
 35. Western, C., D. Hristov, and J. Schlosser, *Ultrasound Imaging in Radiation Therapy: From Interfractional to Intrafractional Guidance.* Cureus, 2015. **7**(6): p. e280.
 36. Yang, Z.Y., Y. Chang, H.Y. Liu, G. Liu, and Q. Li, *Target margin design for real-time lung tumor tracking stereotactic body radiation therapy using CyberKnife Xsight Lung Tracking System.* Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 10826.
 37. Kluter, S., *Technical design and concept of a 0.35 T MR-Linac.* Clin Transl Radiat Oncol, 2019. **18**: p. 98-101.
 38. Weykamp, F., P. Hoegen, S. Kluter, C.K. Spindeldreier, L. Konig, K. Seidensaal, S. Regnery, J. Liermann, C. Rippke, S.A. Koerber, C. Buchele, J. Debus, and J. Horner-Rieber, *Magnetic Resonance-Guided Stereotactic Body Radiotherapy of Liver Tumors: Initial Clinical Experience and Patient-Reported Outcomes.* Front Oncol, 2021. **11**: p. 610637.
 39. Gupta, S., M.J. Wallace, J.F. Cardella, S. Kundu, D.L. Miller, S.C. Rose, and C. Society of Interventional Radiology Standards of Practice, *Quality improvement guidelines for percutaneous needle biopsy.* J Vasc Interv Radiol, 2010. **21**(7): p. 969-75.
 40. Yousefi, S., B.T. Collins, C.A. Reichner, E.D. Anderson, C. Jamis-Dow, G. Gagnon, S. Malik, B. Marshall, T. Chang, and F. Banovac, *Complications of thoracic computed tomography-guided fiducial placement for the purpose of stereotactic body radiation therapy.* Clin Lung Cancer, 2007. **8**(4): p. 252-6.
 41. Sotiropoulou, E., I. Stathochristopoulou, K. Stathopoulos, K. Verigos, N. Salvaras, and L. Thanos, *CT-guided fiducial placement for cyberknife stereotactic radiosurgery: an initial experience.* Cardiovasc Intervent Radiol, 2010. **33**(3): p. 586-9.
 42. Lischalk, J.W., S.M. Woo, S. Kataria, N. Aghdam, I. Paydar, M.C. Repka, E.D. Anderson, and B.T. Collins, *Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy (SBRT) with fiducial tracking for inoperable stage I non-small cell lung cancer (NSCLC).* J Radiat Oncol, 2016. **5**(4): p. 379-387.
 43. Majid, A., A. Palkar, F. Kheir, D. Alape, S. Fernandez-Bussy, J. Aronovitz, J. Guerrero, S. Gangadharan, M. Kent, R. Whyte, and E. Folch, *Convex Probe EBUS-guided Fiducial Placement for Malignant Central Lung Lesions.* J Bronchology Interv Pulmonol, 2018. **25**(4): p. 283-289.
 44. Moran, D.E., M. Parikh, R.G. Sheiman, O.R. Brook, M.R.M. Sun, A. Mahadevan, and B. Siewert, *Comparison of technical success and safety of transbronchial versus percutaneous CT-guided fiducial placement for SBRT of lung tumors.* J Med Imaging Radiat Sci, 2021. **52**(3): p. 409-416.
 45. Casutt, A., L. Noirez, M. Bernasconi, A. Koutsokera, C. Beigelman-Aubry, R. Kinj, E.M. Ozsahin, A.D. Durham, C. von Garnier, and A. Lovis, *Endobronchial coil spring fiducial markers for CyberKnife(R) stereotactic body radiation therapy.* Respirology, 2021. **26**(5): p. 469-476.
 46. Brook, O.R., S. Gourtsoyianni, M. Mendiratta-Lala, A. Mahadevan, B. Siewert, and R.R. Sheiman, *Safety profile and technical success of imaging-guided percutaneous fiducial seed placement with and without core biopsy in the abdomen and pelvis.* AJR Am J Roentgenol, 2012. **198**(2): p. 466-70.
 47. van der Voort van Zyp, N.C., J.B. Prevost, M.S. Hoogeman, J. Praag, B. van der Holt, P.C. Levendag, R.J. van Klaveren, P. Pattynama, and J.J. Nuyttens, *Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome.* Radiother Oncol, 2009. **91**(3): p. 296-300.
 48. Kibe, Y., A. Takeda, Y. Tsurugai, T. Eriguchi, Y. Oku, Y. Kimura, and N. Nakamura, *Feasibility of marker-less stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma.* Acta Oncol, 2022. **61**(1): p. 104-110.

49. Moningi, S., J. Abi Jaoude, R. Kouzy, D. Lin, N.D. Nguyen, C.J. Garcia Garcia, J.L. Phan, S. Avila, D. Smani, I.M. Cazacu, B.S. Singh, G.L. Smith, E.B. Holliday, E.J. Koay, P. Das, M.S. Bhutani, J.M. Herman, B.D. Minsky, A.C. Koong, and C.M. Taniguchi, *Impact of Fiducial Marker Placement Before Stereotactic Body Radiation Therapy on Clinical Outcomes in Patients With Pancreatic Cancer*. *Adv Radiat Oncol*, 2021. **6**(2): p. 100621.
50. Schmidt, G., D. Dinter, M.F. Reiser, and S.O. Schoenberg, *The uses and limitations of whole-body magnetic resonance imaging*. *Dtsch Arztebl Int*, 2010. **107**(22): p. 383-9.
51. Pasoglou, V., N. Michoux, A. Larbi, S. Van Nieuwenhove, and F. Lecouvet, *Whole Body MRI and oncology: recent major advances*. *Br J Radiol*, 2018. **91**(1090): p. 20170664.
52. Universität Wisconsin, M. *OAR-Based, Dose Escalated SBRT With Real Time Adaptive MRI Guidance for Liver Metastases*. 2019, July 16 2022, September 14 [cited 2022 2022, December 10, 8:44 am]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04020276>.
53. RASTAF. *Adaptative MR-Guided Stereotactic Body Radiotherapy of Liver Tumors (RASTAF)*. 2020, January 27 2021, May 25 [cited 2022 2022, December 10, 8:55 am]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04242342>.
54. MAESTRO. *Magnetic Resonance-guided Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatic Metastases (MAESTRO)*. 2021, August 30 2021, August 30 [cited 2022 2022, December 10, 09:03 am]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05027711>.
55. Fontanarosa, D., S. van der Meer, J. Bamber, E. Harris, T. O'Shea, and F. Verhaegen, *Review of ultrasound image guidance in external beam radiotherapy: I. Treatment planning and inter-fraction motion management*. *Phys Med Biol*, 2015. **60**(3): p. R77-114.
56. O'Shea, T., J. Bamber, D. Fontanarosa, S. van der Meer, F. Verhaegen, and E. Harris, *Review of ultrasound image guidance in external beam radiotherapy part II: intra-fraction motion management and novel applications*. *Phys Med Biol*, 2016. **61**(8): p. R90-137.
57. Zhou, S.Q., F. Luo, M. Gu, X.J. Lu, Y. Xu, R.N. Wu, J. Xiong, and X. Ran, *Biopsy-tract haemocoagulase injection reduces major complications after CT-guided percutaneous transthoracic lung biopsy*. *Clin Radiol*, 2022. **77**(9): p. e673-e679.
58. Huo, Y.R., M.V. Chan, A.R. Habib, I. Lui, and L. Ridley, *Post-Biopsy Manoeuvres to Reduce Pneumothorax Incidence in CT-Guided Transthoracic Lung Biopsies: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019. **42**(8): p. 1062-1072.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Melina Kord, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Sicherheit und Nutzen der Implantation von Goldmarkern in maligne Tumore für die stereotaktische Radiochirurgie am CyberKnife.“

„Safety and efficacy of fiducial marker implantations into malignant tumor lesions for stereotactic radiosurgery via CyberKnife“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Melina Kord hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Melina Kord, Anne Kluge, Markus Kufeld, Goda Kalinauskaite, Franziska Loebel, Carmen Stromberger, Volker Budach, Bernhard Gebauer, Gueliz Acker, Carolin Senger. Risks and Benefits of Fiducial Marker Placement in Tumor Lesions for Robotic Radiosurgery: Technical Outcomes of 357 Implantations. *Cancers*, 2021. <https://doi.org/10.3390/cancers13194838>

Beitrag im Einzelnen:

Für diese Studie wurden die Informationen darüber, welche Patient*innen mittels eines FM bestrahlt wurden vom CyberKnife Zentrum der Klinik für Radioonkologie am Campus Virchow Klinikum der Charité zur Verfügung gestellt.

Die gesamte von mir (Melina Kord) ausgeführte Arbeit:

- Entwicklung der multidisziplinären Fragestellung mit PD Dr.med. Carolin Senger aus der Radioonkologie und Prof. Dr.med Bernhard Gebauer aus der Radiologie.
- Umfangreiche Literaturrecherche zum Promotionsthema
- Identifizierung der einzuschließenden Patient*innen, Erstellung der Datenbank mit folgendem Inhalt: Datum der Implantation, Implantationsmodalität, Migration und Komplikation bei Implantation, Punktionsnadelgröße, Anzahl der FM, genaue Tumorlokalisierung, Anzahl der Läsionen, Art des Trackings, simultane Biopsieentnahmen während FM-Implantation
- Eigenständige Beschaffung von Patient*innenakten zur Informationsgewinnung von Daten, wenn nicht elektronisch auffindbar gewesen
- Konzipierung der Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studie
- Analyse der klinischen und bildmorphologischen Daten
- statistische Analyse der Komplikationen, des Einflusses von Nadelgröße und simultaner Biopsieentnahme und Analyse von FM-Migration
- Erstellung einer Excel- und SPSS-Datenmatrix mit statistischen Tests wie der Chi-Quadrat-Test, Kreuztabellen
- Erstellung aller in der Publikation und Dissertation verfügbaren Tabellen, Abbildung 1
- Erstellen der Abbildung 2 mit Hilfe von Dr. rer.nat. Anne Kluge
- Verfassen des Manuskripts und alleinige Ausarbeitung der Publikationsniederschrift, anschließende Beratung und Kritik durch die Ko-Autoren
- Letter to the Editor

- Bearbeitung des Manuskripts im Anschluss an den Peer-Review Prozess der Zeitschrift Cancers
- Alleiniges Verfassen aller in der Dissertation niedergeschriebenen Absätze

Von Dr. rer. nat. Anne Kluge erstellte Arbeit zur Publikation:

- Datenaufarbeitung und deren Analyse via Excel-Tabelle und SPSS der radialen Bewegungsamplitude der Synchrony getrackten FM, Erstellen der Abbildung 3
- In der Publikation primäres Verfassen des Absatz 2.3 „CyberKnife Fiducial Tracking“, sowie des Absatzes 3.4 „Maximum Radial Motion Amplitude“ und 4.4 „Motion Amplitude“, welche anschließend von Melina Kord weiterbearbeitet wurden.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"ONCOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 242 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	CA-A CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS	55,868	508.702	0.105140
2	Nature Reviews Clinical Oncology	17,973	66.675	0.038760
3	NATURE REVIEWS CANCER	62,391	60.716	0.059170
4	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	189,443	44.544	0.249030
5	LANCET ONCOLOGY	72,804	41.316	0.138530
6	Cancer Discovery	27,030	39.397	0.072460
7	ANNALS OF ONCOLOGY	61,542	32.976	0.117180
8	JAMA Oncology	22,382	31.777	0.080430
9	CANCER CELL	50,839	31.743	0.081040
10	Molecular Cancer	24,931	27.401	0.030030
11	Journal of Hematology & Oncology	10,615	17.388	0.018360
12	SEMINARS IN CANCER BIOLOGY	11,552	15.707	0.012110
13	Journal of Thoracic Oncology	24,405	15.609	0.042780
14	Trends in Cancer	4,237	14.226	0.012440
15	Journal for ImmunoTherapy of Cancer	11,042	13.751	0.028830
16	JNCI-Journal of the National Cancer Institute	42,005	13.506	0.038260
17	CANCER RESEARCH	159,236	12.701	0.105150
18	CLINICAL CANCER RESEARCH	105,958	12.531	0.131040
19	NEURO-ONCOLOGY	17,812	12.300	0.029210
20	CANCER TREATMENT REVIEWS	11,834	12.111	0.016910

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	Journal of the National Comprehensive Cancer Network	10,050	11.908	0.021920
22	Liver Cancer	1,579	11.740	0.002800
23	LEUKEMIA	34,181	11.528	0.045940
24	Clinical and Translational Medicine	2,201	11.492	0.003110
25	JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH	16,717	11.161	0.023310
26	Cancer Immunology Research	11,185	11.151	0.027290
27	Blood Cancer Journal	4,691	11.037	0.011440
28	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-REVIEWS ON CANCER	7,025	10.680	0.007000
29	Cancer Communications	1,307	10.392	0.002530
30	ONCOGENE	77,576	9.867	0.059180
31	Annual Review of Cancer Biology-Series	703	9.391	0.002910
32	CANCER AND METASTASIS REVIEWS	7,809	9.264	0.006010
33	EUROPEAN JOURNAL OF CANCER	40,294	9.162	0.046490
34	CANCER LETTERS	42,174	8.679	0.040130
35	npj Precision Oncology	931	8.254	0.002500
36	Therapeutic Advances in Medical Oncology	3,021	8.168	0.005350
37	Oncolmunology	14,987	8.110	0.030230
38	JOURNAL OF PATHOLOGY	22,441	7.996	0.017610
39	BRITISH JOURNAL OF CANCER	54,924	7.640	0.042070
40	Oncogenesis	4,065	7.485	0.008320
41	European Urology Oncology	1,413	7.479	0.004350

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
42	INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER	64,014	7.396	0.059180
43	Gastric Cancer	7,698	7.370	0.011490
44	Molecular Therapy-Oncolytics	1,582	7.200	0.002970
45	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	50,525	7.038	0.039410
46	CANCER IMMUNOLOGY IMMUNOTHERAPY	11,382	6.968	0.012190
47	npj Breast Cancer	1,236	6.923	0.004060
48	CANCER	79,706	6.860	0.059500
49	CELLULAR ONCOLOGY	2,462	6.730	0.002430
50	CANCER SCIENCE	18,834	6.716	0.020010
51	Cancers	28,128	6.639	0.039860
52	Molecular Oncology	8,378	6.603	0.012250
53	Clinical Epigenetics	5,526	6.551	0.011550
54	ESMO Open	2,452	6.540	0.006880
55	Translational Lung Cancer Research	3,169	6.498	0.006560
56	BREAST CANCER RESEARCH	13,841	6.466	0.013840
57	CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY HEMATOLOGY	10,934	6.312	0.014090
58	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	22,462	6.280	0.024940
59	STEM CELLS	23,967	6.277	0.017860
60	MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS	23,832	6.261	0.024000
61	JACC: CardioOncology	267	6.250	0.000230
62	Frontiers in Oncology	24,690	6.244	0.040290
63	Advances in Cancer Research	3,144	6.242	0.002690

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
216	Seminars in Oncology Nursing	1,412	2.315	0.001690
217	ANTI-CANCER DRUGS	4,502	2.248	0.002710
218	Journal of Adolescent and Young Adult Oncology	1,164	2.223	0.002280
219	CANCER INVESTIGATION	3,097	2.176	0.001490
220	ONCOLOGY NURSING FORUM	4,230	2.172	0.002860
221	Tumori Journal	2,326	2.098	0.001940
222	JOURNAL OF CANCER EDUCATION	3,045	2.037	0.003770
223	PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY	1,718	1.969	0.001600
224	JOURNAL OF ONCOLOGY PHARMACY PRACTICE	1,993	1.809	0.002950
225	Journal of Cancer Research and Therapeutics	4,165	1.805	0.005870
226	JOURNAL OF CHEMOTHERAPY	1,781	1.714	0.001340
227	Journal of Contemporary Brachytherapy	855	1.656	0.001340
228	Journal of Pediatric Oncology Nursing	1,338	1.636	0.001090
229	Medical Dosimetry	949	1.482	0.000880
230	JOURNAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY ONCOLOGY	4,840	1.289	0.004320
231	BULLETIN DU CANCER	1,530	1.276	0.001260
232	Translational Cancer Research	1,788	1.241	0.002600
233	INDIAN JOURNAL OF CANCER	1,741	1.224	0.001750
234	Clinical Journal of Oncology Nursing	1,932	1.027	0.001990
235	Cancer Radiotherapie	964	1.018	0.001040
236	FOLIA BIOLOGICA	587	0.906	0.000320
237	Oncologie	52	0.333	0.000010

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
238	Onkologe	217	0.234	0.000210
239	UHOD-Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi	107	0.200	0.000060
240	EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY	1,356	0.196	0.000750
241	Psycho-Oncologie	56	0.089	0.000040
242	JCO Oncology Practice	318	Not Available	0.000000

Copyright © 2021 Clarivate Analytics

Druckexemplar der Publikation



Article

Risks and Benefits of Fiducial Marker Placement in Tumor Lesions for Robotic Radiosurgery: Technical Outcomes of 357 Implantations

Melina Kord ^{1,2}, Anne Kluge ^{1,2}, Markus Kufeld ², Goda Kalinauskaitė ^{1,2}, Franziska Loebel ^{2,3}, Carmen Stromberger ^{1,2}, Volker Budach ^{1,2}, Bernhard Gebauer ⁴, Gueliz Acker ^{2,3,5,†} and Carolin Senger ^{1,2,*,†}

- ¹ Department of Radiation Oncology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany; melina.kord@charite.de (M.K.); anne.kluge@charite.de (A.K.); goda.kalinauskaitė@charite.de (G.K.); carmen.stromberger@charite.de (C.S.); volker.budach@charite.de (V.B.)
- ² Charité CyberKnives Center, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany; markus.kufeld@cyber-knives.net (M.K.); franziska.loebel@charite.de (F.L.); gueliz.acker@charite.de (G.A.)
- ³ Department of Neurosurgery, Charité Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany
- ⁴ Department of Radiology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany; bernhard.gebauer@charite.de
- ⁵ Berlin Institute of Health at Charité Universitätsmedizin Berlin, BIH Academy, Clinician Scientist Program, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany
- * Correspondence: carolin.senger@charite.de; Tel.: +49-30-450-557221
- † These authors contributed equally to this study.



Citation: Kord, M.; Kluge, A.; Kufeld, M.; Kalinauskaitė, G.; Loebel, F.; Stromberger, C.; Budach, V.; Gebauer, B.; Acker, G.; Senger, C. Risks and Benefits of Fiducial Marker Placement in Tumor Lesions for Robotic Radiosurgery: Technical Outcomes of 357 Implantations. *Cancers* **2021**, *13*, 4838. <https://doi.org/10.3390/cancers13194838>

Academic Editors: Simon S. Lo and David Wong

Received: 29 July 2021

Accepted: 22 September 2021

Published: 28 September 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: Robotic radiosurgery (RRS) allows for the accurate treatment of primary tumors or metastases with high single doses. However, organ motion during or between fractions can lead to imprecise irradiation. We sought to evaluate the risks and advantages of fiducial marker (FM) implantation regarding clinical complications, marker migration, and motion amplitude. Complications were most common in Synchrony[®]-tracked lesions affected by respiratory motion, particularly lung lesions. Pneumothoraces and pulmonary bleeding were the most common complications. An increased complication rate was associated with concomitant biopsy sampling and FM implantation. Most FM migration observed in this study occurred after CT-guided placements and clinical FM insertions. The largest motion amplitudes were observed in hepatic and lower lung lobe lesions. This study highlights the benefits of marker implantation, especially in lesions with a large motion amplitude, including hepatic lesions and lesions of the lower lobe of the lung located >100.0 mm from the spine.

Abstract: Fiducial markers (FM) inserted into tumors increase the precision of irradiation during robotic radiosurgery (RRS). This retrospective study evaluated the clinical complications, marker migration, and motion amplitude of FM implantations by analyzing 288 cancer patients (58% men; 63.1 ± 13.0 years) who underwent 357 FM implantations prior to RRS with CyberKnife, between 2011 and 2019. Complications were classified according to the Society of Interventional Radiology (SIR) guidelines. The radial motion amplitude was calculated for tumors that moved with respiration. A total of 725 gold FM was inserted. SIR-rated complications occurred in 17.9% of all procedures. Most complications (32.0%, 62/194 implantations) were observed in Synchrony[®]-tracked lesions affected by respiratory motion, particularly in pulmonary lesions (46.9% 52/111 implantations). Concurrent biopsy sampling was associated with a higher complication rate ($p = 0.001$). FM migration occurred in 3.6% after CT-guided and clinical FM implantations. The largest motion amplitudes were observed in hepatic (20.5 ± 11.0 mm) and lower lung lobe (15.4 ± 10.5 mm) lesions. This study increases the awareness of the risks of FM placement, especially in thoracic lesions affected by respiratory motion. Considering the maximum motion amplitude, FM placement remains essential in hepatic and lower lung lobe lesions located >100.0 mm from the spine.

Keywords: CyberKnife; robotic radiosurgery; fiducial marker; tumor tracking; target motion

1. Introduction

For cancer patients, robotic radiosurgery (RRS) is a precise treatment for primary tumors or metastases, delivering high single doses in one or a few radiation sessions [1]. The CyberKnife (CK)-RRS system allows for the delivery of radiation to a hotspot within the target lesion to increase the intensity of the therapeutic effect and enhance the gradient of the dose in the surrounding normal tissues, thus reducing toxicity [2–4]. CK-RRS has two unique capabilities: non-isocentric, robotic irradiation, and tracking of moving targets [2]. However, respiratory motion or the involuntary movement of other organs may result in less precise targeting of lesions, adversely affecting nearby organs [5–9]. To overcome this problem, for tumor lesions that are not fixed relative to the spine or skull, one or more fiducial markers (FM) should be implanted within or near the primary tumor (e.g., lung, prostate, and kidney cancer) or metastatic lesion (e.g., lung, adrenal gland, and lymph node lesions) before RRS treatment. FM can be inserted minimally invasively into various extracranial targets to ensure higher precision for moving tumor lesions during one fraction, or in between fractions, while also sparing surrounding tissue because of reduced safety margins [10–14]. For motion compensation, also called “tracking”, the CK uses different techniques. The interaction of precision robotics and an image localization system can compensate for tumor motion via the use of Synchrony[®] respiratory tracking for lesions that move with respiration, and Fiducial tracking for lesions that do not move with respiration [15–17]. Both techniques track the movement of target lesions in real time using FM [18,19].

However, minor and major complications due to marker implantation and FM migration have been reported [12,20–25]. FM migration and inter-fiducial geometric changes can lead to inaccuracies or treatment interruptions during RRS [26]. The purpose of this study was to evaluate the risks and benefits of FM implantation prior to Fiducial- or Synchrony-tracked RRS, focusing on technical outcome in terms of complications, marker migration, and motion amplitude.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

Patients with malignant tumors who underwent FM implantation before CK-RRS at our center between July 2011 and May 2019 were retrospectively identified. The study design was approved by the local ethics review board (EA1/037/20). Clinical data were obtained from patients’ medical records, including age, sex, and site of primary tumor or metastasis. Procedure characteristics, including the FM insertion modality, tracking method, needle size, complications, and marker migration, were also recorded. Adverse effects associated with RRS, such as radiation-induced toxicities, were not investigated. For Synchrony-tracked tumors, we additionally evaluated motion amplitude in relation to the tumor location and the distance to the spine to evaluate the necessity of marker placement.

2.2. Implantation Procedure

The FM insertion modality was chosen based on the location of the target lesion. FM implantation modalities include insertion using computed tomography (CT), ultrasound, and endobronchial ultrasound (EBUS) guidance as well as perioperative or clinical FM placements (without imaging guidance). Markers were placed within or in the vicinity of the tumor lesion (usually within 20 mm). As a standard size, a knurled gold marker (1.0 × 3.0 mm or 1.0 × 5.0 mm; Unger Medizintechnik GmbH, Muelheim-Kaerlich, Germany) was used. Other markers were selected as needed. Depending on the interventional radiologist and tumor biopsy requirement, a suitable needle was selected from a range of 17- to 22-gauge for CT-guided procedures. Thinner FM (0.4 × 5.0 mm; Primed Halber-

stadt Medizintechnik GmbH, Halberstadt, Germany) were implanted in a few centrally located pulmonary lesions via EBUS guidance by an experienced pulmonologist. All FM implanted in the thorax were verified subsequently by chest radiography on the same day as implantation. FM for prostate cancer were typically implanted using ultrasound guidance, while FM for cervical cancers were clinically inserted by a radiation oncologist. For both cancers, the aim was to implant at least three FM, but usually, two pre-spaced gold markers (sterile 18-gauge placement needle with two 1.0×3.0 mm FM, spaced by 20.0 mm; FlexiMarc G/T, Riverpoint Medical, Portland, OR, USA) were used to enable rotational tracking. To minimize the risk of FM shift between implantations and the planning CT scan, the procedures were conducted one week apart.

2.3. CyberKnife Fiducial Tracking

CyberKnife® VSI Radiosurgery System (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA) was used for the irradiation. For CK-RRS, two orthogonal live radiographs co-registered with digitally reconstructed radiographs from planning CT images were used to position the patients. Prepositioning was performed using the bony anatomy of the spine, and treatment was administered through the tracking of the implanted FM [27]. Marker detection confidence and marker constellations were checked throughout the procedure. For moving targets, Fiducial tracking was combined with the Synchrony real-time motion synchronization technology. During Synchrony treatments, light-emitting diodes (LEDs) were attached to the patient's upper body to continuously record respiratory motion. Respiratory motion was synchronized with the internal motion of the FM to determine the position of the FM during different respiratory phases using the radiography system. Thus, the FM position could be predicted at any time based on LED motion, allowing the robotic manipulator of the CK to compensate for movements, using the three-dimensional FM path in near real time.

2.4. Assessment of Technical Outcomes

Complications were classified following the guidelines of the Society of Interventional Radiology (SIR) [28], in which minor complications are categorized as class A and B, and major complications are categorized as classes C–F. Class A complications are minimal complications that do not require therapy and are harmless to the patient. Class B complications require either nominal therapy with no harmful consequences for the patient or close observation of the patient, including overnight admission. Class C complications require therapy and hospitalization for less than 48 h, and class D complications require extended therapy with hospitalization for more than 48 h. Class E complications represent permanent impairment, and class F indicates the death of the patient. Additionally, the risk of complications associated with simultaneous biopsy sampling during FM implantation was evaluated.

FM localization was assessed by radiography after marker implantation, on planning CT, or on live stereoscopic radiographs prior to RRS. Patients in whom FM migration had occurred and the marker was not trackable were considered ineligible for CK treatment. Migrated FM were re-inserted in the same session or during a different procedure on a different day. Re-insertion was not performed when an additional intervention was considered impracticable. In these cases, irradiation was performed using existing markers or with spine tracking and by implementing a larger safety margin. All FM implantations that did not require re-implantation and were suitable for CK-RRS were considered technically successful. For Synchrony-tracked lesions, the maximal radial motion amplitude of the FM during RRS was analyzed. The motion amplitude was defined as the range within which 90% of respiratory motion occurred. If a patient received more than one fraction, the motion pattern of all fractions was used. The relationships between motion amplitude and tumor position and distance from the spine were evaluated.

2.5. Statistical Analysis

Descriptive parameters are presented as mean \pm standard deviation, median, and range. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows/Macintosh, version 25 (IBM, Armonk, NY, USA). Complications related to the method of implantation were assessed via cross-tabulation and the chi-square test. Group comparisons of motion amplitudes were conducted using the Kruskal–Wallis test. *p*-values < 0.05 were considered statistically significant.

3. Results

3.1. Patient, Lesion, and FM Implantation Characteristics

A total of 357 FM implantation procedures were performed in 288 patients (58% men, 42% women) for 179 primary tumors and 171 metastases (Table 1). In 345 implantation procedures (96.6%), FM were inserted successfully on the first attempt and were suitable for CK therapy. The mean patient age was 63.1 ± 13.0 years (range, 16–87 years). The most common lesions were lung metastases (18.9%), primary gynecologic tumors (18.3%), primary prostate cancer (18.0%), lymph node metastases (14.3%), and primary lung cancer (12.0%). Overall, 725 FM were implanted in 350 lesions, with a mean number of 2.1 ± 1.4 FM per lesion (Table 1). Most FM implantations were performed via CT-guided percutaneous procedures (61.9%), followed by clinically inserted FM (19.3%) and ultrasound-guided FM implantations (16.5%). Other insertion modalities included EBUS (2.0%) and perioperative FM placement (0.3%, Table 2).

Table 1. Patient and lesion characteristics.

Characteristic	Value
Number of patients	288
Age (years)	63.1 ± 13.0 (16.0–87.0)
Women:men ratio	120:168
Number of lesions	350
Primary tumors	179 (51.1)
Gynecological cancer	64 (18.3)
Prostate cancer	63 (18.0)
Lung cancer	42 (12.0)
Renal cell cancer	10 (2.9)
Metastases	171 (48.9)
Lung	66 (18.9)
Lymph node	50 (14.3)
Liver	26 (7.4)
Adrenal gland	8 (2.3)
Bone	8 (2.3)
Kidney	7 (2.0)
Other	6 (1.7)
Number of implantation procedures	357
Number of fiducial markers	725
Markers per lesion	2.1 ± 1.4 (1.0–8.0)

Data are presented as number, number (percentage), or mean \pm standard deviation (range).

Synchrony tracking was used for 191 lesions (226 FM) in 194 implantation procedures, and Fiducial tracking was used for 159 lesions (499 FM) in 163 implantation procedures (Tables 3 and 4). Synchrony tracking was mostly used for lesions in the thorax ($n = 137$, 71.7%), liver ($n = 26$, 13.6%), and lymph nodes ($n = 22$, 11.5%), while Fiducial tracking was used for lesions in the prostate ($n = 63$, 39.6%), cervix ($n = 55$, 34.6%), and abdominal and pelvic lymph nodes ($n = 28$, 17.6%). A median of one FM was placed (range, 1–3) for Synchrony tracking, and a median of four FM were placed (range, 1–8) for Fiducial tracking.

Table 2. Fiducial marker implantation characteristics.

Implantation Modality	Implantations	FM	Patients	Complications	FM Migration
CT-guided	221 (63.1)	262 (36.1)	160 (55.6)	63 (98.4)	7 (53.8)
Clinical	69 (19.3)	222 (30.6)	63 (21.9)	0 (0)	6 (46.2)
Ultrasound	59 (16.5)	230 (31.7)	59 (20.5)	1 (1.6)	0 (0)
EBUS	7 (2.0)	9 (1.2)	5 (1.7)	0 (0)	0 (0)
Perioperative	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
Total	357	725	288	64	13

Abbreviations: FM, fiducial marker; CT, computed tomography; EBUS, endobronchial ultrasound; Data are presented as number (percentage).

Table 3. Fiducial marker localization and complications in lesions that move with respiration using Synchrony tracking.

Localization	Lesions	FM	Implantations	Complications	FM Migration
Thorax	137 (71.7)	162 (71.7)	140 (72.2)	60 (96.8)	6 (100)
Lung, upper lobe	51 (26.7)	60 (26.6)	52 (26.8)	27 (43.6)	1 (16.7)
Lung, lower lobe	49 (25.7)	58 (25.7)	51 (26.3)	19 (30.7)	4 (66.7)
Lung, middle lobe	8 (4.2)	8 (3.5)	8 (4.1)	6 (9.7)	0 (0)
Lymph node	20 (10.5)	24 (10.6)	20 (10.3)	7 (11.3)	0 (0)
Mediastinum	3 (1.6)	5 (2.2)	3 (1.6)	1 (1.6)	0 (0)
Bone *	6 (3.1)	7 (3.1)	6 (3.1)	0 (0)	1 (16.7)
Abdomen	54 (28.3)	64 (28.3)	54 (27.8)	2 (3.2)	0
Liver	26 (13.6)	34 (15.0)	26 (13.4)	1 (1.6)	0 (0)
Kidney	16 (8.4)	17 (7.5)	16 (8.3)	1 (1.6)	0 (0)
Adrenal gland	8 (4.2)	9 (4.0)	8 (4.1)	0 (0)	0 (0)
Other **	4 (2.1)	4 (1.8)	4 (2.1)	0 (0)	0 (0)
Total	191	226	194	62	6

Data are presented as number (percentage). * includes the ribs ($n = 3$), clavicle ($n = 1$), sternum ($n = 1$), and thoracic wall ($n = 1$). ** includes lymph nodes ($n = 2$), the pancreas ($n = 1$), and abdominal wall ($n = 1$).

Table 4. Fiducial marker localization and complications in lesions that did not move with respiration using fiducial tracking.

Localization	Lesions	FM	Implantations	Complications	FM Migration
Pelvis	153 (96.2)	488 (97.8)	157 (96.3)	2 (100)	7 (100)
Gynecological	64 (40.3)	222 (44.5)	68 (41.7)	0 (0)	6 (85.7)
Prostatic	63 (39.6)	229 (45.9)	63 (38.7)	1 (50.0)	0 (0)
Lymph node	26 (16.4)	37 (7.4)	26 (16.0)	1 (50.0)	1 (14.3)
Abdomen	2 (1.3)	2 (0.4)	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)
Lymph node	2 (1.3)	2 (0.4)	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)
Other *	4 (2.5)	9 (1.8)	4 (2.5)	0 (0)	0 (0)
Total	159	499	163	2	7

Data are presented as number (percentage). * includes the bone ($n = 2$), kidney ($n = 1$), and perianal region ($n = 1$).

3.2. Marker Complications

Overall, 76.8% of the FM placements (274/357) were not associated with complications or migration. The total complication rate was 17.9%, including 45 minor complications

(12.6%) and 19 major complications (5.3%). The most common complications included self-limiting pneumothorax (minor complication; 6.4%), pulmonary bleeding and hemoptysis (5.9%), and pneumothorax requiring intervention and >24 h hospitalization (major complication; 5.3%) (Figure 1). Additionally, 3.6% ($n = 13$) of FM migrated from their original location. For six FM insertions (1.7%), the associated complications could not be assessed.

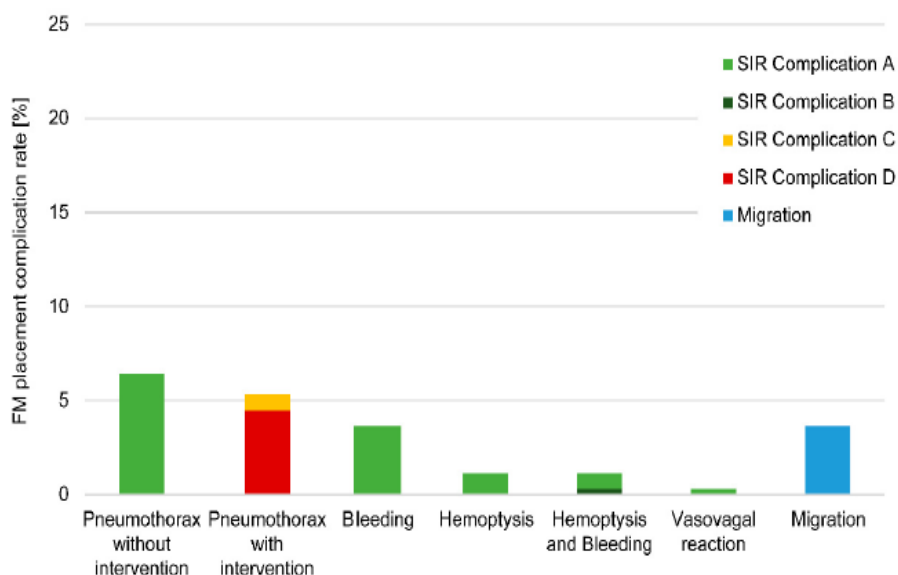


Figure 1. Complications and fiducial marker (FM) migrations. The complication rate of 357 FM placements is shown according to the Society of Interventional Radiology (SIR) classifications.

The needle size was evaluated for 204/357 FM implantations, of which 72.1% ($n = 147$) were 18-gauge needles. Among all complications where the needle size was known ($n = 53$), 24.5% were 17-gauge needles, and 75.5% were 18-gauge or smaller needles. The needle size was not associated with complications (chi-square test, $p = 0.23$).

Concomitant tissue sampling data was available for 351 implantations (98.3%), of which 52 underwent concomitant tissue sampling, and 299 did not. Complications were significantly more frequent when concomitant sampling was performed (38.5%) compared to when it was not (16.1%, $p = 0.001$).

3.2.1. Analysis of Modality-Associated Complications

The majority of complications were associated with CT-guided FM implantation ($n = 63$, 98.4% of all complications; 28.5% of CT-guided FM implantations; Table 2). Since 59.3% of CT-guided implantations were performed in the thoracic region, most complications were associated with the lungs. Forty-three of the 221 CT-guided FM implantations included class A complications (19.5%), one included a class B complication (0.5%), three included class C complications (1.4%), and 16 included a class D complication (7.2%). Minor complications included self-limiting pneumothorax ($n = 23$, 10.4%), bleeding ($n = 12$, 5.5%), hemoptysis ($n = 4$, 1.8%), or hemoptysis and concurrent bleeding ($n = 4$, 1.8%). All the major complications were pneumothoraces, requiring intervention with drainage ($n = 19$, 8.6%). One case of vasovagal reaction (0.5%) was reported after FM implantation in a pelvic lymph node (Class A).

After ultrasound-guided marker insertion, minimal bleeding was observed in one patient but did not require intervention (class A) (Table 2). There were no complications reported in any other FM implantation modality.

3.2.2. Locations of Complications

Most complications occurred in lesions affected by respiratory motion. The complication rate for Synchrony-tracked lesions was 32.0% (62/194 implantations; Table 3). Of these 62 Synchrony-tracked implantations associated with complications, 60 (96.8%) occurred in the thoracic region, including 52 in the lungs (83.9%). Six of eight (75.0%) implantations performed in the middle lobe of the lungs had complications. In the upper lobe of the lung, 27/52 implantations (51.9%) had complications, and in the lower lobe of the lungs, 19/51 implantations (37.3%) had complications. Approximately one-third of implantations in lymph node metastases (31.8%, 7/22 implantations) had complications. The remaining two Synchrony-tracked implantations associated with complications occurred in the abdomen, including one in the kidney (6.3% of 16 kidney implantations) and one in the liver (3.8% of 26 hepatic implantations). No complications occurred with FM implantations in the adrenal gland (Table 3). The complication rate for fiducial-tracked lesions that were not affected by respiratory motion was 1.2% (2/163 implantations, Table 4).

3.3. Marker Migration

FM migration occurred in 13 implantations (3.6%) (Figure 1). The marker was replaced in the same session in six cases, while re-implantation was performed on a different day during the second or third procedure in six cases. The remaining displaced FM was not re-inserted; spine tracking was used instead. In this patient, the FM migrated from a pulmonary metastasis in the right lower lung lobe to the left atrium via the pulmonary vein, ultimately appearing in the left ventricle (Figure 2). After consulting with interventional cardiologists, radiologists, and cardiac surgeons, the marker was not retrieved. At the two-year follow-up visit, the FM remained in the left ventricle, and the patient had no symptoms or complaints after marker migration. FM migration occurred after CT-guided ($n = 7$, 3.2%) and clinical ($n = 6$, 8.7%) implantations (Table 2) and was most common in gynecologic tumors ($n = 6$; Table 4) and pulmonary lesions in the lower lung lobes ($n = 4$; Table 3).

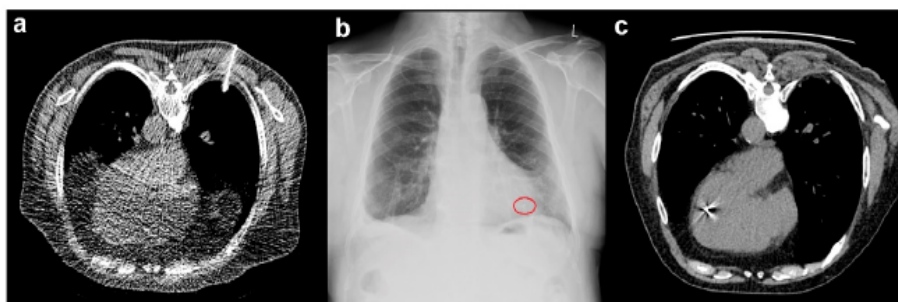


Figure 2. A representative case of marker migration. (a) Computed tomography (CT)-guided fiducial marker implantation is used to place a marker into a metastasis in the lower lobe of the right lung. (b) Radiography control with the projection of the marker to the heart. (c) The marker is shown after migrating to the left ventricle on the day of insertion. There has been no change in the marker position after two years.

3.4. Maximum Radial Motion Amplitude

Motion pattern data was available for 63 Synchrony-tracked lesions. The maximal motion amplitudes (range, 2.4–40.7 mm) varied based on individual tumor and patient characteristics. The largest motion amplitudes were observed in hepatic lesions (20.5 ± 11.0 mm) and lesions in the lower lobe of the lungs (15.4 ± 10.5 mm). The maximal motion amplitudes differed significantly between tumor locations (Kruskal–Wallis tests, $p = 0.02$). However, there was no significant difference in the distance to the spine (Kruskal–Wallis test, $p = 0.571$, Figure 3). Motion amplitude differences with respect to spine distance can only be observed when individual localizations are considered. Pulmonary lesions in the lower lobe located >100.0 mm from the spine had the largest median motion amplitude

(>20.0 mm). Lesions in the lower lung lobe located ≤ 100.0 mm from the spine, lesions in the kidneys and adrenal glands located >100.0 mm from the spine, and hepatic lesions had median motion amplitudes between 10.0 and 20.0 mm. Tumors in the upper lung lobe and lymph node metastases had median motion amplitudes of <10.0 mm.

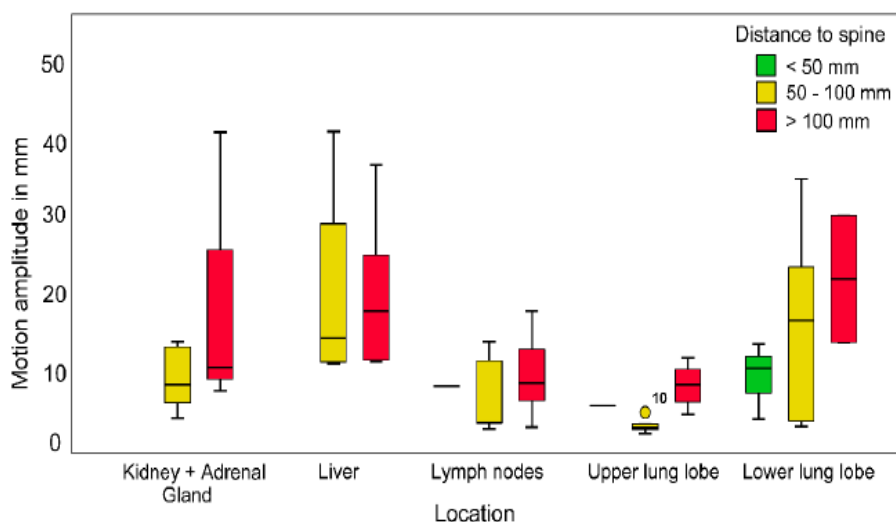


Figure 3. Maximum motion amplitudes of Synchrony-tracked lesions for different tumor locations. The distance from the spine is represented by different colors (green: <50 mm, yellow: 50–100 mm, red: >100 mm). Boxplots show the medians and interquartile ranges, and circles indicate outliers.

4. Discussion

This is the second largest study regarding FM implantation. This study specifically focuses on the various anatomical locations of FM implantations. FM increases the precision of radiosurgery, sparing more normal tissue that surrounds moving tumors with a high technical success rate and a relatively low complication rate [10,12,13,21,23]. Despite the clear benefits of FM insertion for radiosurgery, the risks associated with FM placement in patients with cancer cannot be ignored, especially as most candidates for RRS have comorbidities or are receiving palliative treatment. In this series of 357 implantation procedures of 725 markers, successful FM placement on the first attempt with subsequent RRS treatment occurred in 96.4% of patients. The overall complication rate was 17.9%, with 98.4% of complications associated with CT-guided FM placement. Most of the complications were observed in lung lesions, for which all FM implantations were performed with CT guidance. The most severe complication was a pneumothorax requiring intervention and hospitalization (5.3% of all FM implantations), and less severe complications included self-limiting pneumothoraces (6.4%) and pulmonary bleeding and hemoptysis (5.9%).

When the occurrence of complications was compared between lesions affected by respiratory motion (17.4%, 62/357 implantations) and those not affected by respiratory motion (0.6%, 2/357 implantations), Synchrony-tracked lesions in the thoracic region (42.9%, 60/140 implantations), especially in the lungs (46.9%, 52/111 implantations), had higher complication rates. In contrast, abdominal or pelvic FM insertions had extremely low complication rates (3.7%, 2/54 Synchrony-tracked abdominal implantations and 1.3%, 2/157 Fiducial-tracked pelvic implantations). The overall FM migration rate was 3.6%.

The greatest amplitude of motion was noted in lesions in the liver (20.5 ± 11.0 mm) and lower lobe of the lungs (15.4 ± 10.5 mm), with lesions >100 mm from the spine having the largest median motion amplitudes of >20 mm. These results highlight the importance of considering the complication rate, marker migration rate, and expected range of motion according to tumor location when selecting candidates for FM implantation.

4.1. Thoracic Complications

Various studies have reported the outcomes of FM implantation [12,13,21–23]. The largest FM series reported a technical success rate of 84.0% and an overall complication rate of 3.0% in 616 implantations [12]. The lower complication rate may be due to the fact that only 14.5% of the implantations (89/616) involved pulmonary lesions compared to 31.1% (111/357) in this study. Trumm et al. [21] reported an SIR-defined complication rate of 28.4% in all CT-guided FM placements, which is similar to our results (28.5%). They reported self-limiting and drainage-requiring pneumothoraces (20.0% and 13.3% of cases, respectively) and pulmonary bleeding (33.3%) as complications of FM implantations into pulmonary lesions. Patel et al. [22] also reported self-limiting pneumothoraces (33.0%) and pneumothoraces that required drainage (9.0%). We observed lower complication rates, including the rates of self-limiting pneumothoraces (10.4%), chest tube-requiring pneumothoraces (8.6%), and bleeding (9.1%, including hemoptysis), for CT-guided implantations. Bhagat et al. [23] concluded that FM placement in patients with pulmonary lesions was associated with a high risk of pneumothorax (67.0%). This was attributed to the size, stiffer handling, and lower flexibility of the 18-gauge needle during respiration which can damage the pleura, leading to the development of a pneumothorax. Furthermore, the previous study reported that the duration of the FM implantation procedure may contribute to the risk of pneumothorax, and that small lesions ($p = 0.03$) and lesions not in contact with the pleura ($p = 0.04$) were associated with a higher incidence of pneumothorax. Kothary et al. [13] reported an overall complication rate of 22.3%, which is slightly higher than the rate we observed (17.9%). Most of the complications in Kothary et al.'s study were observed in pulmonary lesions (16.0% involved major complications and 48.0% involved minor complications), with 28/44 patients with pulmonary lesions (63.6%) experiencing complications. The rate of complications associated with pulmonary lesions is much higher than that in our study (46.9%).

Smaller case series have examined endobronchial and endovascular FM placement as alternatives to percutaneous FM placement [25,29,30]. Mongeon et al. [25] compared endovascular FM placement with percutaneous placement and reported no complications associated with endovascular marker insertion. In the percutaneous group, 52.6% of patients had a mild pneumothorax, and 11.4% had a pneumothorax that required chest tube drainage. However, endovascular marker placement is challenging and was recommended for patients ineligible for percutaneous FM implantation. Casutt et al. [29] reported one complication (bronchospasm) among 55 EBUS-guided FM implantation procedures and concluded that the low rate of concurrent transbronchial biopsies may have contributed to the absence of pneumothorax. Majid et al. [30] also inserted FM via EBUS and reported a complication rate of 5.4%. No complications occurred after the endobronchial implantation procedures in this study, though only seven EBUS implantations were conducted. However, significantly thinner FM (0.4×5.0 mm vs. 1.0×5.0 mm) were often used due to endoscopic limitations, potentially complicating Synchrony tracking.

Bhagat et al. [23] used 18- and 19-gauge needles and found a relationship between the occurrence of pneumothorax and the use of 18-gauge needles ($p = 0.01$). Brook et al. [31] reported major complications for FM placement with simultaneous biopsy sampling alone ($p = 0.04$), although no significant difference was observed for minor complications ($p = 0.89$). Yousefi et al. [32] also identified an association between the development of pneumothorax and concurrent FM implantation and biopsy sampling ($p = 0.03$). Here, no associations between complications and needle size were observed ($p = 0.23$). However, the complication rate was significantly higher when FM implantation was combined with tissue biopsy sampling ($p = 0.001$).

4.2. Abdominal and Pelvic Complications

Scher et al. [12] reported very few complications related to FM placement in non-thoracic regions, including two grade 2 complications in hepatic lesions (2/151 procedures) and five grade 1 complications in prostate tumors (5/150 procedures). Saad et al. [33]

reported a low complication rate (0.8%; urinary infections and bleeding) in FM implantations in the prostate/prostatic region using the transperineal ultrasound-guided approach, which is similar to our findings. Brook et al. [31] reported SIR-defined complications in 4.3% of implantations in the abdomen or pelvis region using CT- or ultrasound-guided techniques. Kothary et al. [13] reported complication rates of 3.3% in the pancreas, and 2.9% in the liver. The previously reported low complication rates for implantations in the abdominal and pelvic regions are consistent with our findings (1.1% non-thoracic complications, 4/357 implantations).

The complication rate has been reported to be low in hepatic lesions [10,11,24]. Park et al. [10] described only minor complications (11.9%) in their study, which involved ultrasound-guided FM implantation in the liver. Oldrini et al. [11] reported no complications, and Ohta et al. [20] reported only one complication (self-limiting pneumothorax) among 18 implantations (5.6%) using ultrasound- and CT-guided implantation techniques. Choi et al. [24] investigated the efficacy and safety of endoscopic ultrasonography-guided FM implantation in the pancreas and liver and observed mild pancreatitis in 3.1% of patients (1/32). Here, FM placement in the liver was performed via CT guidance, and only one minor (class A) complication was observed. Therefore, both insertion modalities seem equally safe.

4.3. Marker Migration

In this study, FM migration occurred in 3.6% of all marker placements and was most frequent in cervical cancer ($n = 6$, 10.2% of cervical implantations) and pulmonary lesions ($n = 5$, 4.5% of lung implantations). Previously reported migration rates are 2.7–19.0% [10,23]. Brook et al. [31] and Park et al. [10] reported similar FM migration rates to this study (4.8% and 2.7%, respectively). However, the FM migration rates reported by Patel et al. [22] and Kothary et al. [13] are higher than that in this study (8.0% and 9.1%, respectively). Bhagat et al. [23] reported a migration rate of 19.0%. Casutt et al. [29] reported a migration rate of 8.0% for EBUS-guided implantations, concluding that the likelihood of migration increased when FM were implanted in a previously irradiated area. Previous irradiation was also a definite cause of FM migration in cervical cancers in our study. Majid et al. [30] suggested that coils, instead of seed markers, may lead to less migration for peripheral pulmonary lesions. Furthermore, the use of paired FM for pulmonary lesions, such as in prostate cancers, may prevent migration. Scher et al. [12] suggested the use of paired FM to reduce the likelihood of marker migration. We used paired FM for prostate and cervical cancer lesions. However, tumor destruction due to concurrent radiochemotherapy and the lack of ultrasound-guided implantation for cervical lesions may contribute to a higher probability of migration. Consequently, FM migration is considered a possible outcome with a low risk.

4.4. Motion Amplitude

Several studies have reported similar tumor and marker motilities to those observed in this study. Seppenwoolde et al. [9] reported average motion amplitudes of 9.1 ± 7.3 mm in the lower and middle lobes of the lungs, and 4.1 ± 2.9 mm in the upper lobe of the lungs. We recorded slightly greater maximal motion amplitudes (15.3 ± 10.5 mm in the lower lobe of the lungs, and 6.6 ± 3.2 mm in the upper lobe of the lungs). However, here, lower lobe lesions moved substantially compared to upper lobe lesions, which is consistent with the results of previous reports [9,34]. Additionally, Seppenwoolde et al. [9] found that lower and middle lobe lesions moved an average distance of 1.3 mm when they were attached to bony structures, and 12.5 mm when they were not attached to bony structures. This effect was less pronounced in upper lobe lesions, as lesions attached to bony structures moved an average distance of 3.6 mm, and those not attached to bony structures moved an average distance of 4.2 mm. These findings are similar to our results regarding the distance between lesions and the spine. The average motion reduction in lesions closer to the spine was approximately 50% in this study. There was a clear trend between larger

motion amplitudes and greater distances from the spine for lung, kidney, adrenal gland, and lymph node lesions, but not for hepatic lesions. The largest motion amplitudes were noted in the liver (20.5 ± 11.0 mm). Similar radial motion amplitudes (20.9 mm; 95th percentile) were noted for hepatic lesions in a previous study [35].

Previous studies have shown that tracking does not provide an advantage over four-dimensional CT scans with internal target volumes for smaller motion amplitudes (<10.0–15.0 mm) [36,37]. Motion amplitude can be estimated while accounting for lesion location and spine distance. This estimation may help weigh the risks of marker implantation against the benefits, especially in pulmonary lesions. Upper lung lobe lesions are irradiated equally well with spine tracking, which eliminates the risk of complications for implantation. However, spine tracking is not possible for lower lung lobe lesions with larger motion amplitudes, rendering the benefit of the use of FM higher than the possible complications.

4.5. Alternative Tracking Modalities

As FM insertion is invasive, we have to discuss the possibility of FM-free RRS treatment. In this regard, Xsight[®] Lung Tracking System (XLTS) is well known and has been investigated in several studies with similar local control rates compared to FM-based studies [38,39]. However, there are major limitations of this tracking system, such as a certain tumor density, required minimum size, and distance to critical organs, which reduce the number of suitable patients, reflected in a successful tracking rate of only up to 66% [39,40]. Due to technological improvements, there are newer attempts to replace the X-ray FM tracking with CT, magnetic resonance imaging (MRI), or ultrasound at the bedside during RRS treatment, so that abdominal organs can also be treated FM-free [41–44]. For instance, Rosenberg et al. [42] investigated MRI-guided RRS-treatment in a small cohort of 26 patients for liver lesions. Here, patient and organ motion in the medial/lateral direction might have been missed, and nearby organs at risk for high exposure posed as a limiting factor for the required dose escalation for the target lesion [42]. Similarly, ultrasound-guided tracking has its pitfalls in partial incompatibility between ultrasound and CT scans, the limited field of view, and the fact that quality depends on the experience of the physician. In addition, a very specialized set-up is required [43,44]. Thus, both these technologies must be further developed and become more available to be integrated into everyday clinical practice in the future. Regarding the CT-guided tracking, Papalazarou et al. [41] evaluated a CT-scanner on rails in combination with CK-treatment for pancreatic cancer. The main limitations were the lack of real-time transmission of volumetric data and the possible imprecision in treatment due to patient movement. After the necessary technical improvements have been achieved on the basis of the initial findings, the “CT on rail” is to be integrated into the next generation of CK devices, which will hopefully reduce the need for FM in the future. A very recent study from Moningi et al. [45] compared FM-based vs. FM-free RRS using a CT-based tracking for pancreatic cancer directly. The outcomes indicated that there were no significant differences or disadvantages between the FM-based and the FM-free group in terms of overall survival and progression-free survival. Importantly, patients with more locally advanced pancreatic cancer were more frequent in the FM group than in the FM-free group. Thus, this study again highlighted the need for FM in selected cases and concluded that they did not observe any negative effect of FM on the clinical outcomes of these patients. Another innovative approach to track the tumors in the future could be photoacoustic imaging to detect movements of tumor and organs, which is currently in development [46,47].

4.6. Limitations

The major limitation of this study is the retrospective study design. However, only 1.7% of FM implantations had missing data regarding procedural outcomes that prevented the evaluation of complications. The lack of needle size data in some cases may have led to an underestimation of the influence of needle size on the incidence of complications

in patients who underwent CT-guided implantation. The rate of marker migration may have also been underestimated due to small migrations not detectable in patients with only one FM implantation. Additionally, motion amplitude could not be determined for all Synchrony-tracked lesions because data regarding RRS treatments was not available until 2016. However, this study is one of the largest series of FM placement in patients with cancer and sufficiently analyzes the efficacy and safety of FM.

5. Conclusions

FM implantation can be performed successfully using various modalities in different anatomic regions. Pneumothorax and pulmonary bleeding were the most common complications after CT-guided FM implantation in the thorax for lesions with respiratory motion in this study. However, the complications were either self-limiting or well treatable. Considering the maximum motion amplitude and complications, especially after marker insertion into the thoracic region, FM implantation in upper lung lobe lesions and thoracic lymph node metastases should be carefully evaluated by the physician on a case-by-case basis for individual patients. For lesions in the upper lung lobe and thoracic lymph nodes, similarly precise irradiation can be performed using spine tracking. For hepatic lesions and lesions in the lower lung lobe located >100.0 mm from the spine, FM placement has been proven to be essential because of the large median motion amplitude. There were no significant differences between the implantation approaches in terms of needle size and complication rate; however, additional sampling increased the risk of complications. Paired FM could be used to avoid marker migration in pulmonary lesions. In relation to FM-free tracking modalities, our study supports the overall benefit of the FM-based RRS after this risk assessment until the same precision and local control rates can be ensured for all types of lesions using FM-free RRS.

Author Contributions: Conceptualization, C.S. (Carolin Senger) and G.A.; methodology, M.K. (Melina Kord), A.K. and C.S. (Carolin Senger); software, M.K. (Melina Kord) and A.K.; validation, C.S. (Carolin Senger) and G.A.; investigation, data curation, and writing—original draft preparation, M.K. (Melina Kord); resources, C.S. (Carolin Senger), G.K. and G.A.; formal analysis, M.K. (Melina Kord) and A.K.; writing—review and editing, M.K. (Melina Kord), C.S. (Carolin Senger), A.K. and G.A.; visualization, M.K. (Melina Kord), A.K. and F.L.; supervision, V.B., M.K. (Markus Kufeld), C.S. (Carmen Stromberger) and B.G.; project administration, M.K. (Melina Kord) and C.S. (Carolin Senger); All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and was approved by the local Ethics Committee of Charité Universitätsmedizin Berlin (EA1/037/20, 19 May 2020).

Informed Consent Statement: Retrospective analysis of patient material according to the Ethical Committee at Charité-Universitätsmedizin Berlin.

Data Availability Statement: The datasets generated and/or analyzed during this study are not publicly available due to the protection of data privacy. However, they are available from the corresponding author upon reasonable request as an anonymous set.

Acknowledgments: Güliz Acker is a participant of the BIH-Charité Clinician Scientist Program funded by the Charité Universitätsmedizin Berlin and the Berlin Institute of Health.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Calcerrada Díaz-Santos, N.; Blasco Amaro, J.A.; Cardiel, G.A.; Andradas Aragonés, E. The safety and efficacy of robotic image-guided radiosurgery system treatment for intra- and extracranial lesions: A systematic review of the literature. *Radiother. Oncol.* **2008**, *89*, 245–253. [[CrossRef](#)]
2. Adler, J.R., Jr.; Chang, S.D.; Murphy, M.J.; Doty, J.; Geis, P.; Hancock, S.L. The Cyberknife: A frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* **1997**, *69*, 124–128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

3. Adler, J.R., Jr.; Murphy, M.J.; Chang, S.D.; Hancock, S.L. Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery* **1999**, *44*, 1299–1306.
4. Chang, S.D.; Main, W.; Martin, D.P.; Gibbs, I.C.; Heilbrun, M.P. An analysis of the accuracy of the CyberKnife: A robotic frameless stereotactic radiosurgical system. *Neurosurgery* **2003**, *52*, 140–146. [[CrossRef](#)]
5. Keall, P.J.; Mageras, G.S.; Balter, J.M.; Emery, R.S.; Forster, K.M.; Jiang, S.B.; Kapatoes, J.M.; Low, D.A.; Murphy, M.J.; Murray, B.R.; et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med. Phys.* **2006**, *33*, 3874–3900. [[CrossRef](#)]
6. Shirato, H.; Seppenwoolde, Y.; Kitamura, K.; Onimura, R.; Shimizu, S. Intrafractional tumor motion: Lung and liver. *Semin. Radiat. Oncol.* **2004**, *14*, 10–18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Kitamura, K.; Shirato, H.; Seppenwoolde, Y.; Onimaru, R.; Oda, M.; Fujita, K.; Shimizu, S.; Shinohara, N.; Harabayashi, T.; Miyasaka, K. Three-dimensional intrafractional movement of prostate measured during real-time tumor-tracking radiotherapy in supine and prone treatment positions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2002**, *53*, 1117–1123. [[CrossRef](#)]
8. Kitamura, K.; Shirato, H.; Seppenwoolde, Y.; Shimizu, T.; Kodama, Y.; Endo, H.; Onimaru, R.; Oda, M.; Fujita, K.; Shimizu, S.; et al. Tumor location, cirrhosis, and surgical history contribute to tumor movement in the liver, as measured during stereotactic irradiation using a real-time tumor-tracking radiotherapy system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2003**, *56*, 221–228. [[CrossRef](#)]
9. Seppenwoolde, Y.; Shirato, H.; Kitamura, K.; Shimizu, S.; van Herk, M.; Lebesque, J.V.; Miyasaka, K. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2002**, *53*, 822–834. [[CrossRef](#)]
10. Park, S.H.; Won, H.J.; Kim, S.Y.; Shin, Y.M.; Kim, P.N.; Yoon, S.M.; Park, J.H.; Kim, J.H. Efficacy and safety of ultrasound-guided implantation of fiducial markers in the liver for stereotactic body radiation therapy. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0179676. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Oldrini, G.; Taste-George, H.; Renard-Oldrini, S.; Baumann, A.S.; Marchesi, V.; Troufléau, P.; Peiffert, D.; Didot-Moisei, A.; Boyer, B.; Grignon, B.; et al. Implantation of fiducial markers in the liver for stereotactic body radiation therapy: Feasibility and results. *Diagn. Interv. Imaging* **2015**, *96*, 589–592. [[CrossRef](#)]
12. Scher, N.; Bollet, M.; Bouilhol, G.; Yannouri, R.; Khemiri, I.; Vouillaume, A.; Sellami, N.; Von Eyben, R.; Vannetzel, J.M.; Darmon, I.; et al. Safety and efficacy of fiducial marker implantation for robotic stereotactic body radiation therapy with fiducial tracking. *Radiat. Oncol.* **2019**, *14*, 167. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Kothary, N.; Heit, J.J.; Louie, J.D.; Kuo, W.T.; Loo, B.W., Jr.; Koong, A.; Chang, D.T.; Hovsepian, D.; Sze, D.Y.; Hofmann, L.V. Safety and efficacy of percutaneous fiducial marker implantation for image-guided radiation therapy. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **2009**, *20*, 235–239. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Pepin, E.W.; Wu, H.; Zhang, Y.; Lord, B. Correlation and prediction uncertainties in the cyberknife synchrony respiratory tracking system. *Med. Phys.* **2011**, *38*, 4036–4044. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Schweikard, A.; Shiomi, H.; Adler, J. Respiration tracking in radiosurgery. *Med. Phys.* **2004**, *31*, 2738–2741. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Inoue, M.; Okawa, K.; Taguchi, J.; Hirota, Y.; Yanagiya, Y.; Kikuchi, C.; Iwabuchi, M.; Murai, T.; Iwata, H.; Shiomi, H.; et al. Factors affecting the accuracy of respiratory tracking of the image-guided robotic radiosurgery system. *Jpn. J. Radiol.* **2019**, *37*, 727–734. [[CrossRef](#)]
17. Liang, Z.; Liu, H.; Xue, J.; Hu, B.; Zhu, B.; Li, Q.; Zhang, S.; Wu, G. Evaluation of the intra- and interfractional tumor motion and variability by fiducial-based real-time tracking in liver stereotactic body radiation therapy. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **2018**, *19*, 94–100. [[CrossRef](#)]
18. Seppenwoolde, Y.; Berbeco, R.L.; Nishioka, S.; Shirato, H.; Heijmen, B. Accuracy of tumor motion compensation algorithm from a robotic respiratory tracking system: A simulation study. *Med. Phys.* **2007**, *34*, 2774–2784. [[CrossRef](#)]
19. Hoogeman, M.; Prevost, J.B.; Nuytens, J.; Poll, J.; Levendag, P.; Heijmen, B. Clinical accuracy of the respiratory tumor tracking system of the cyberknife: Assessment by analysis of log files. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2009**, *74*, 297–303. [[CrossRef](#)]
20. Ohta, K.; Shimohira, M.; Murai, T.; Nishimura, J.; Iwata, H.; Ogino, H.; Hashizume, T.; Shibamoto, Y. Percutaneous fiducial marker placement prior to stereotactic body radiotherapy for malignant liver tumors: An initial experience. *J. Radiat. Res.* **2016**, *57*, 174–177. [[CrossRef](#)]
21. Trumm, C.G.; Häussler, S.M.; Muacevic, A.; Stahl, R.; Stintzing, S.; Paprottka, P.M.; Strobl, F.; Jakobs, T.F.; Reiser, M.F.; Hoffmann, R.T. CT fluoroscopy-guided percutaneous fiducial marker placement for CyberKnife stereotactic radiosurgery: Technical results and complications in 222 consecutive procedures. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **2014**, *25*, 760–768. [[CrossRef](#)]
22. Patel, A.; Khalsa, B.; Lord, B.; Sandrasegaran, K.; Lall, C. Planting the seeds of success: CT-guided gold seed fiducial marker placement to guide robotic radiosurgery. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* **2013**, *57*, 207–211. [[CrossRef](#)]
23. Bhagat, N.; Fidelman, N.; Durack, J.C.; Collins, J.; Gordon, R.L.; LaBerge, J.M.; Kerlan, R.K., Jr. Complications associated with the percutaneous insertion of fiducial markers in the thorax. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* **2010**, *33*, 1186–1191. [[CrossRef](#)]
24. Choi, J.H.; Seo, D.W.; Park, D.H.; Lee, S.K.; Kim, M.H. Fiducial placement for stereotactic body radiation therapy under only endoscopic ultrasonography guidance in pancreatic and hepatic malignancy: Practical feasibility and safety. *Gut Liver* **2014**, *8*, 88–93. [[CrossRef](#)]
25. Mongeon, M.; Thibault, F.; Chartrand-Lefebvre, C.; Gorgos, A.B.; Soulez, G.; Filion, E.; Therasse, E. Safety and efficacy of endovascular fiducial marker insertion for Cyberknife stereotactic radiation therapy planning in early-stage lung Cancer. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **2017**, *28*, 1090–1097. [[CrossRef](#)]

26. Goldsmith, C.; Green, M.M.; Middleton, B.; Cowley, I.; Robinson, A.; Plowman, N.P.; Price, P.M. Evaluation of CyberKnife(R) fiducial tracking limitations to assist targeting accuracy: A phantom study with fiducial displacement. *Cureus* **2018**, *10*, e3523. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Murphy, M.J. Fiducial-based targeting accuracy for external-beam radiotherapy. *Med. Phys.* **2002**, *29*, 334–344. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Gupta, S.; Wallace, M.J.; Cardella, J.F.; Kundu, S.; Miller, D.L.; Rose, S.C. Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for percutaneous needle biopsy. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **2010**, *21*, 969–975. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Casutt, A.; Noirez, L.; Bernasconi, M.; Koutsokera, A.; Beigelman-Aubry, C.; Kinj, R.; Ozsahin, E.M.; Durham, A.D.; von Garnier, C.; Lovis, A. Endobronchial coil spring fiducial markers for CyberKnife(R) stereotactic body radiation therapy. *Respirology* **2021**, *26*, 469–476. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Majid, A.; Palkar, A.; Kheir, F.; Alape, D.; Fernandez-Bussy, S.; Aronovitz, J.; Guerrero, J.; Gangadharan, S.; Kent, M.; Whyte, R.; et al. Convex probe EBUS-guided fiducial placement for malignant central lung lesions. *J. Bronchol. Interv. Pulmonol.* **2018**, *25*, 283–289. [[CrossRef](#)]
31. Brook, O.R.; Gourtsoyianni, S.; Mendiratta-Lala, M.; Mahadevan, A.; Siewert, B.; Sheiman, R.R. Safety profile and technical success of imaging-guided percutaneous fiducial seed placement with and without core biopsy in the abdomen and pelvis. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2012**, *198*, 466–470. [[CrossRef](#)]
32. Yousefi, S.; Collins, B.T.; Reichner, C.A.; Anderson, E.D.; Jamis-Dow, C.; Gagnon, G.; Malik, S.; Marshall, B.; Chang, T.; Banovac, F. Complications of thoracic computed tomography-guided fiducial placement for the purpose of stereotactic body radiation therapy. *Clin. Lung Cancer* **2007**, *8*, 252–256. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Saad, A.; Goldstein, J.; Lawrence, Y.R.; Weiss, I.; Saad, R.; Spieler, B.; Symon, Z. Transperineal implantation of gold fiducial markers (gold seeds) for prostate image-guided radiation therapy: A feasible technique associated with a low risk of complications. *J. Med. Radiat. Sci.* **2015**, *62*, 261–266. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Sarudis, S.; Karlsson Hauer, A.; Nyman, J.; Back, A. Systematic evaluation of lung tumor motion using four-dimensional computed tomography. *Acta Oncol.* **2017**, *56*, 525–530. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Winter, J.D.; Wong, R.; Swaminath, A.; Chow, T. Accuracy of robotic radiosurgical liver treatment throughout the respiratory cycle. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2015**, *93*, 916–924. [[CrossRef](#)]
36. Wolthaus, J.W.; Sonke, J.J.; van Herk, M.; Belderbos, J.S.; Rossi, M.M.; Lebesque, J.V.; Damen, E.M. Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2008**, *70*, 1229–1238. [[CrossRef](#)]
37. Guckenberger, M.; Krieger, T.; Richter, A.; Baier, K.; Wilbert, J.; Sweeney, R.A.; Flentje, M. Potential of image-guidance, gating and real-time tracking to improve accuracy in pulmonary stereotactic body radiotherapy. *Radiother. Oncol.* **2009**, *91*, 288–295. [[CrossRef](#)]
38. Bibault, J.E.; Prevost, B.; Dansin, E.; Mirabel, X.; Lacornerie, T.; Lartigau, E. Image-guided robotic stereotactic radiation therapy with fiducial-free tumor tracking for lung cancer. *Radiat. Oncol.* **2012**, *7*, 102. [[CrossRef](#)]
39. Bahig, H.; Campeau, M.P.; Vu, T.; Doucet, R.; Beliveau Nadeau, D.; Fortin, B.; Roberge, D.; Lambert, L.; Carrier, J.F.; Filion, E. Predictive parameters of CyberKnife fiducial-less (XSight Lung) applicability for treatment of early non-small cell lung cancer: A single-center experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2013**, *87*, 583–589. [[CrossRef](#)]
40. De Bruin, K.; Dahele, M.; Mostafavi, H.; Slotman, B.J.; Verbakel, W. Markerless Real-Time 3-Dimensional kV Tracking of Lung Tumors During Free Breathing Stereotactic Radiation Therapy. *Adv. Radiat. Oncol.* **2021**, *6*, 100705. [[CrossRef](#)]
41. Papalazarou, C.; Klop, G.J.; Milder, M.T.W.; Marijnissen, J.P.A.; Gupta, V.; Heijmen, B.J.M.; Nuyttens, J.; Hoogeman, M.S. CyberKnife with integrated CT-on-rails: System description and first clinical application for pancreas SBRT. *Med. Phys.* **2017**, *44*, 4816–4827. [[CrossRef](#)]
42. Rosenberg, S.A.; Henke, L.E.; Shaverdian, N.; Mittauer, K.; Wojcieszynski, A.P.; Hullett, C.R.; Kamrava, M.; Lamb, J.; Cao, M.; Green, O.L.; et al. A Multi-Institutional Experience of MR-Guided Liver Stereotactic Body Radiation Therapy. *Adv. Radiat. Oncol.* **2019**, *4*, 142–149. [[CrossRef](#)]
43. Robinson, D.; Liu, D.; Steciw, S.; Field, C.; Daly, H.; Saibhishkumar, E.P.; Fallone, G.; Parliament, M.; Amanie, J. An evaluation of the Clarity 3D ultrasound system for prostate localization. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2012**, *13*, 3753. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Western, C.; Hristov, D.; Schlosser, J. Ultrasound Imaging in Radiation Therapy: From Interfractional to Intrafractional Guidance. *Cureus* **2015**, *7*, e280. [[CrossRef](#)]
45. Moningi, S.; Abi Jaoude, J.; Kouzy, R.; Lin, D.; Nguyen, N.D.; Garcia Garcia, C.J.; Phan, J.L.; Avila, S.; Smani, D.; Cazacu, I.M.; et al. Impact of Fiducial Marker Placement Before Stereotactic Body Radiation Therapy on Clinical Outcomes in Patients With Pancreatic Cancer. *Adv. Radiat. Oncol.* **2021**, *6*, 100621. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Rich, L.J.; Miller, A.; Singh, A.K.; Seshadri, M. Photoacoustic Imaging as an Early Biomarker of Radio Therapeutic Efficacy in Head and Neck Cancer. *Theranostics* **2018**, *8*, 2064–2078. [[CrossRef](#)]
47. Giza, O.M.; Sánchez-Parcerisa, D.; Sanchez-Tembleque, V.; Herraiz, J.; Camacho, J.; Avery, S.; Udías, J. Photoacoustic dose monitoring in clinical high-energy photon beams. *Biomed. Phys. Eng. Express.* **2019**, *5*, 035028. [[CrossRef](#)]

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

1. **Kord M**, Kluge A, Kufeld M, Kalinauskaite G, Loebel F, Stromberger C, Budach V, Gebauer B, Acker G, Senger C. Risks and Benefits of Fiducial Marker Placement in Tumor Lesions for Robotic Radiosurgery: Technical Outcomes of 357 Implantations. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 28;13(19):4838. doi: 10.3390/cancers13194838. PMID: 34638321; PMCID: PMC8508340. Journal Summary List 2020 Oncology, Journal Impact Factor: 6,639.
2. Senger C, Kluge A, **Kord M**, Zimmermann Z, Conti A, Kufeld M, Kreimeier A, Loebel F, Stromberger C, Budach V, Vajkoczy P, Acker G. Effectiveness and Safety of Robotic Radiosurgery for Optic Nerve Sheath Meningiomas: A Single Institution Series. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 30;13(9):2165. doi: 10.3390/cancers13092165. PMID: 33946405; PMCID: PMC8125730. Journal Summary List 2019 Oncology, Journal Impact Factor: 6,126.
3. Ehret F, Senger C, Kufeld M, Fürweger C, **Kord M**, Haidenberger A, Windisch P, Rueß D, Kaul D, Ruge M, Schichor C, Tonn JC, Muacevic A. Image-Guided Robotic Radiosurgery for the Management of Intramedullary Spinal Cord Metastases-A Multicenter Experience. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 15;13(2):297. doi: 10.3390/cancers13020297. PMID: 33467434; PMCID: PMC7829974. Journal Summary List 2019 Oncology, Journal Impact Factor: 6,126.
4. Graef J, Furth C, Kluge AK, Acker G, **Kord M**, Zimmermann Z, Amthauer H, Makowski M, Loebel F, Vajkoczy P, Budach V, Senger C. 68Ga-DOTATOC-PET/MRI-A Secure One-Stop Shop Imaging Tool for Robotic Radiosurgery Treatment Planning in Patients with Optic Nerve Sheath Meningioma. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 1;13(13):3305. doi: 10.3390/cancers13133305. PMID: 34282752; PMCID: PMC8267930. Journal Summary List 2020 Oncology, Journal Impact Factor: 6,639.
5. Ehret F, Kufeld M, Fürweger C, Haidenberger A, Windisch P, Senger C, **Kord M**, Träger M, Kaul D, Schichor C, Tonn JC, Muacevic A. Image-Guided Robotic Radiosurgery for the Management of Spinal Ependymomas. *Front Oncol*. 2021 Apr 29;11:654251. doi: 10.3389/fonc.2021.654251. PMID: 33996577; PMCID: PMC8117154. Journal Summary List 2019 Oncology, Journal Impact Factor: 4,848.
6. Acker G, Hashemi SM, Fuellhase J, Kluge A, Conti A, Kufeld M, Kreimeier A, Loebel F, **Kord M**, Sladek D, Stromberger C, Budach V, Vajkoczy P, Senger C. Efficacy and safety of CyberKnife radiosurgery in elderly patients with brain metastases: a retrospective clinical evaluation. *Radiat Oncol*. 2020 Sep 29;15(1):225. doi: 10.1186/s13014-020-01655-8. PMID: 32993672; PMCID: PMC7523070. Journal Summary List 2019 Oncology, Journal Impact Factor: 2,817.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich gerne meinen Betreuerinnen Priv.-Doz. Dr. med. Carolin Senger und Priv.-Doz. Dr. med. Güliz Acker danken, ohne deren Betreuung und Expertise ich diese Arbeit nicht hätte fertigstellen können. Ein großes Dankeschön geht außerdem an Dr. rer. nat. Anne Kluge, die mich nicht nur durch den wissenschaftlichen Austausch zu technischen und statistischen Fragen sehr unterstützt hat, sondern auch durch ihre Beteiligung an der Arbeit eine große Hilfe war.

Einen großen Dank möchte ich auch meinem Vater, meinem Bruder und vor allem meiner Mutter aussprechen, die mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben. Ich bin auch meinen Freunden sehr dankbar, die mich immer ermutigt und motiviert haben.