

ABSTRACTS

DEGRO 2021 Abstractbuch

Inhalt

Grußwort der Tagungspräsidenten	S3
Historie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	S4
Ehrenmitglieder der DEGRO	S5

Vorträge

High-01 Highlight Session – Best Abstracts	S6
High-02 Highlight Session – Best Abstracts	S8
VS01 Lungenkarzinom	S11
VS02 Urologische Tumoren 1: Prostatakarzinom – PET und MRT	S13
VS03 Covid-19	S16
VS04 Gynäkologische Tumoren	S19
VS05 Palliative Strahlentherapie/Bewegung/Ernährung/Supportive Therapie	S21
VS06 Sarkome/Pädiatrische Malignome	S23
VS07 Urologische Tumoren 2: Klinische Forschung	S26
VS08 Strahlenbiologie 1	S29
VS09 Medizinische Physik 1	S32
VS10 Gastrointestinale Tumoren 1: Rektum-/Analkarzinom	S35
VS11 Medizinische Physik 2	S38
VS12 Gastrointestinale Tumoren 2: Ösophaguskarzinom/Pankreaskarzinom/HCC	S41
VS13 Hirntumoren 1: Gliome	S44
VS14 Strahlenbiologie 2	S47
VS15 Hirntumoren 3: Hirnmetastasen/experimentelle Therapie	S49
VS16 Mammakarzinom	S52
VS17 Benigne Erkrankungen	S55
VS18 Maligne Lymphome/Hämatologische Erkrankungen	S57
VS19 Kopf-Hals-Tumoren 1: Translationale Forschung	S60
VS20 Oligometastasierung	S63
VS21 Kopf-Hals-Tumoren 2: Klinische Forschung	S66
VS22 Kraniale und extrakranielle stereotaktische Bestrahlung	S68
VS23 Hirntumoren 2: Protonentherapie	S72

P | Poster

P01 Covid-19	S75
P02 Hirntumoren	S78
P03 Kopf-Hals-Tumoren	S101
P04 Mammakarzinom	S129
P05 Lungenkarzinom	S138
P06 Gastrointestinale Tumoren	S151
P07 Urologische Tumoren	S159
P08 Gynäkologische Tumoren	S169
P09 Maligne Lymphome/Hämatologische Erkrankungen	S170
P10 Sarkome/Pädiatrische Malignome	S174
P11 Oligometastasierung/SBRT/Kraniale und extrakranielle stereotaktische Bestrahlung	S176
P12 Benigne Erkrankungen	S187
P13 Palliative Strahlentherapie/Supportive Therapie	S191
P14 Sonstige	S198

P15 Strahlenbiologie	S199
P16 Medizinische Physik und Informatik	S218
DP Dissertationspreise	S230

Register

Autorenindex	S234
-------------------------------	-------------

Grußwort der Tagungspräsidenten

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen aller Berufsgruppen,
liebe Mitglieder der DEGRO,

herzlich Willkommen zur 27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie.

Wegen der Corona-Pandemie wird die diesjährige DEGRO-Tagung zum ersten Mal virtuell stattfinden.

Trotz der für viele ungewohnten Situation haben wir eine große Anzahl an eingereichten Beiträgen, die das gesamte Spektrum der Forschung in der Radioonkologie im deutschsprachigen Raum abdecken. Neben neuesten wissenschaftlichen Daten aus der klinischen Forschung gehören dazu auch Beiträge aus Strahlenbiologie und Medizinphysik.

Alle eingereichten Beiträge wurden von mehreren Gutachtern aus den Bereichen Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinphysik bewertet. Wir danken allen Gutachterinnen und Gutachtern sowie den Vorsitzenden, welche die Symposien organisiert haben. Die am besten bewerteten Abstracts werden in Highlight-Sessions präsentiert. In speziellen Sitzungen werden die Preisträger von 2020 und 2021 geehrt und ihre Arbeit in Vorträgen vorgestellt. Außerdem wird es wissenschaftliche Symposien, Vortragssitzungen und ePosters zu den unterschiedlichen Themenbereichen geben.

Wir freuen uns auf das neue digitale Format und hoffen auf eine interessante und kommunikative virtuelle Tagung 2021.

Ihre

Prof. Dr. med. Anca-L. Grosu

Prof. Dr. med. Thomas Hehr

Prof. Dr. med. Daniel Zips

Tagungspräsidium

Prof. Dr. Dr. med. Nils H. Nicolay

PD Dr. med. Cihan Gani

Tagungssekretariat

Historie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

Arbeitsgemeinschaft Strahlentherapie und Onkologie in der Deutschen Röntgengesellschaft

1974–1979 F. Gauwerky, Hamburg (†)

1979–1981 R. Sauer, Erlangen

Sektion Radioonkologie der Deutschen Röntgengesellschaft

1981–1985 R. Sauer, Erlangen

1985–1991 M. Wannenmacher, Heidelberg (†)

1991–1994 H.-P. Heilmann, Hamburg

1994–1995 M. Bamberg, Tübingen

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

Präsidenten/-innen:

1995–1997 M. Bamberg, Tübingen

1997–1999 M. Molls, München

1999–2001 Th. Herrmann, Dresden

2001–2003 W. Hinkelbein, Berlin (†)

2003–2005 N. Zamboglou, Offenbach

2005–2007 N. Willich, Münster

2007–2009 V. Budach, Berlin

2009–2011 R. Engenhart-Cabillic, Marburg

2011–2013 J. Dunst, Lübeck/Kiel

2013–2015 M. Baumann, Dresden

2015–2017 J. Debus, Heidelberg

2017–2019 W. Budach, Düsseldorf

2019–2021 R. Fietkau, Erlangen

ab 06/2021 C. Petersen, Hamburg

Geschäftsführer/-in/Generalsekretär/-in:

2003–2011 H. Sack, Essen

2011–2021 N. Willich, Münster

ab 06/2021 U. Höller, Berlin

Deutscher Kongress für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik

Tagungspräsidenten/-innen:

1995 in Baden-Baden M. Bamberg, Tübingen, R.-P. Müller, Köln (†)

1996 in Baden-Baden H. Frommhold, Freiburg

1997 in Leipzig F. Kamprad, Leipzig (†)

1998 in Nürnberg R. Sauer, Erlangen

1999 in Karlsruhe M. Wannenmacher, Heidelberg (†)

2000 in München M. Molls, München (gemeinsam mit ÖGRO und DGMP)

2001 in Hamburg W. Alberti, Hamburg

2002 in Berlin V. Budach, Berlin

2003 in Essen H.-B. Makoski, Duisburg

2004 in Erfurt Th. Wendt, Jena

2005 in Karlsruhe M.-L. Sautter-Bihl, Karlsruhe

2006 in Dresden Th. Herrmann, Dresden

2007 in Hannover J. H. Karstens, Hannover

2008 in Wien W. Hinkelbein, Berlin (†), R. Pötter, Wien (gemeinsam mit ÖGRO)

2009 in Bremen S. Staar, Bremen

2010 in Magdeburg G. Gademann, Magdeburg

2011 in Wiesbaden F.-J. Prött, Wiesbaden

2012 in Wiesbaden R. Fietkau, Erlangen

2013 in Berlin P. Feyer, Berlin

2014 in Düsseldorf W. Budach, Düsseldorf

2015 in Hamburg C. Petersen, F. Würschmidt, Hamburg

2016 in Mannheim F. Wenz, Mannheim

2017 in Berlin S. Höchtl, Saarlouis, J. Dunst, Kiel

2018 in Leipzig R.-D. Kortmann, Leipzig

2019 in Münster H. T. Eich, Münster, O. Micke, Bielefeld

2020 ausgefallen, H. Schmidberger, Mainz

2021 Virtuell A.-L. Grosu, Freiburg, T. Hehr, Stuttgart, D. Zips, Tübingen

2022 in Stuttgart A.-L. Grosu, Freiburg, T. Hehr, Stuttgart, D. Zips, Tübingen

2023 in Kassel O. Kölbl, Regensburg, D. Vordermark, Halle/Saale
2024 in Berlin S. Marnitz-Schulze, Köln & G. Klautke, Chemnitz
2025 in Dresden E. Troost (Dresden), A. Wittig-Sauerwein (Jena)

Ehrenmitglieder der DEGRO

1996	K. Musshoff (†) E. Scherer (†)
1997	L. W. Brady (†) W. Oelßner (†)
1998	H.-J. Eichhorn (†) E. van der Schueren (†)
1999	A. Breit (†) C. Herfarth (†)
2000	S. Levitt (†) C. Streffer
2001	V. Diehl H. Sack
2002	H. Suit L. Weißbach
2003	J. W. Leer H. Thames
2004	M. Wannenmacher (†)
2005	H. Jung J.-P. Gérard
2006	P. W. Vaupel B. Maciejewski
2007	F. Nüsslein
2008	K. Ang (†)
2009	H.-P. Heilmann H. Jürgens R. Sauer
2010	H. Frommhold
2011	Th. Herrmann
2012	M. Bamberg A. Zietman
2013	H. Becker (†) W. Schlegel
2014	M. Molls M. Gospodarowicz
2015	O. D. Wiestler W. Hohenberger V. Valentini
2016	A. Eggermont N. Willich
2017	G. McKenna H. P. Rodemann
2018	R. Mohan R. Pötter
2019	H.-B. Makoski U. Ricardi
2020	M. Baumann S. M. Bentzen

Vorträge

High-01 | Highlight Session – Best Abstracts

High-01-1:

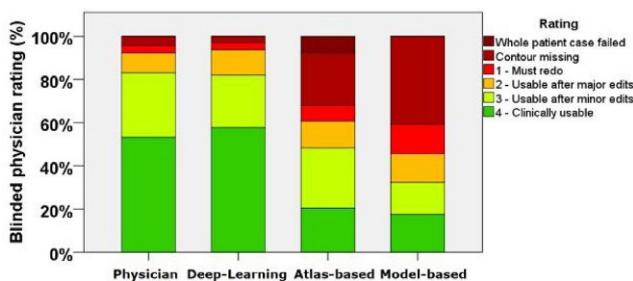
Die OAR Turing-Test Studie: Ein verblindeter Vergleich von expertenbasierter Organ at Risk Erstellung und drei kommerziellen Autosegmentierungslösungen

F. Putz, A. Lamrani, T. Weissmann, S. Mansoorian, B. Frey, C. Bert, R. Fietkau

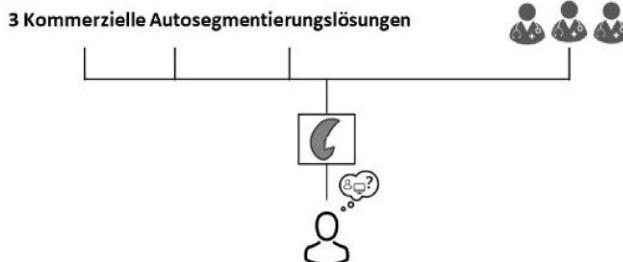
Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Bei der Erstellung von Risikoorgan (OAR) Segmentierungen kommen in der Radioonkologie seit längerem computerbasierte Unterstützungssysteme zum Einsatz. Während OAR-Konturen in kommerziellen Lösungen traditionell auf Atlas- oder modellbasierten Methoden basiert hatten, stehen nun auch Deep Learning basierte Autosegmentierungslösungen zur Verfügung. In dieser Studie haben wir 3 Autosegmentierungslösungen verblindet gegen 3 Radioonkologen getestet.

Methodik: Evaluiert wurden drei Autosegmentierungslösungen ohne weitere Modifikation: DirectORGANS VB40 (Siemens Healthineers, Deep-Learning basiert), Pinnacle SPICE-Autosegmentierung (Philips, atlasbasiert) und Raystation 9B (modellbasiert). Es wurden in 4 Regionen (Thorax, Brust, Abdomen, Becken) jeweils 10 Patientenfälle autosegmentiert ($N=40$ insgesamt). Die gleichen 40 Patientenfälle wurden jeweils unabhängig von 3 Radioonkologen manuell segmentiert und die Zeit für die manuelle Segmentierung gemessen. Im Anschluss wurde den 3 Radioonkologen verblindet (inkl. Randomisierung der OAR-Konturfarben) und in randomisierter Reihenfolge die OAR Autosegmentierungen der 3 kommerziellen Lösungen und der 2 anderen Ärzte präsentiert. Hierzu wurde ein eigenes Modul für die



High-01-1 | Abb. 1 – Verblindete Bewertungen der manuell erstellten OARs und Autokonturen. Es konnte kein Unterschied in der Bewertung der Deep-Learning OAR Autokonturen und der ärztlich erstellten Konturen nachgewiesen werden (OAR Turing Test)



High-01-1 | Abb. 2 – Schema OAR Turing-Test Studie

Opensource-Software 3D Slicer programmiert (3D Slicer v.4.10.2), in dem die 3 Ärzte die präsentierten Konturen mit einer Skala bewerten mussten (1 – Erneute Konturierung notwendig, 2 – Größere Korrekturen notwendig, 3 – Kleinere Konturen notwendig, 4 – Ohne Korrekturen klinisch nutzbar). In einem zweiten Schritt mussten die Ärzte, die mit 2 und 3 bewerteten OAR-Konturen der Autosegmentierungslösungen korrigieren, um die gesamte Zeiterparnis durch die 3 Autosegmentierungslösungen zu ermitteln.

Ergebnis: Insgesamt wurden 1440 manuell und automatisch erstellte OAR-Strukturen durch die 3 Radioonkologen bewerteten (3600 Einzelbewertungen). Es zeigte sich kein Unterschied in der Bewertung zwischen der Deep-Learning basierten Autosegmentierung (DirectORGANS) und der mittleren Bewertung der Arzkonturen („Turing-Test“; mittlere Bewertung 3.5 vs. 3.5; $p=0.784$), während die Deep-Learning Lösung signifikant besser als die atlasbasierte und modellbasierte Lösung abschnitt (mittlere Bewertung, 3.7 vs. 3.0 und 3.7 vs. 2.7, jeweils $p<0.001$, gepaarter Vergleich nicht alle OARs in allen kommerziellen Lösungen verfügbar).

Die notwendige manuelle Konturierungszeit war für alle 4 Regionen am geringsten für die Deep-Learning basierte Lösung (DirectOrgans) mit einem mittleren Zeitaufwand von 4.1 min vs. 9.6 (Atlasbasiert, Pinnacle) vs. 10.9 (Modellbasiert, Raystation) vs. 16.7 min (Manuell).

Schlussfolgerung: In dieser Untersuchung konnte kein Unterschied in der verblindeten Bewertung von Deep-Learning basierten OAR-Autokonturen und ärztlich erstellten Konturen mehr nachgewiesen werden (OAR Turing Test). Es zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die Deep-Learning basierten gegenüber den atlas- und modellbasierten Autokonturen.

High-01-2-jD:

Adjuvante hypofraktionierte Radiotherapie mit simultan-integriertem Boost (SIB) nach brusterhaltender Operation beim Mammakarzinom: 5-Jahresergebnisse der prospektiven ARO-Studien 2010-01 und 2013-04

C. Pfaffendorf¹, D. Krug¹, D. Olbrich², R. Vonthein³, K. Dellas¹, A. Schreiber⁴, D. Uhlemann⁵, S. Dingel⁶, F. Würschmidt⁷, P. Andreas⁸, E. Weinstrauch⁹, K. Eilf¹⁰, D. Rades¹¹, U. Höller¹², S. Combs¹³, R. Kazmierczak¹⁴, F. Fehlauer¹⁵, U. Schreck¹⁶, J. Dunst¹

¹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein und Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel

²ZKS Lübeck, Universität zu Lübeck, Lübeck

³Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universität zu Lübeck, Lübeck

⁴Praxis für Strahlentherapie, Dresden

⁵Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Heinrich-Braun-Klinikum, Zwickau

⁶Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Städtisches Klinikum, Lüneburg

⁷Abteilung für Strahlentherapie, Radiologische Allianz, Hamburg

⁸Abteilung für Strahlentherapie, Krankenhaus Buchholz, Buchholz

⁹Abteilung für Strahlentherapie, Johanniter-Krankenhaus, Genthin-Stendal

¹⁰Praxis für Strahlentherapie, Kiel

¹¹Klinik für Strahlentherapie, Universitäts-Klinikum Schleswig-Holstein, Lübeck

¹²MVZ Charite Vivantes Strahlentherapie, Berlin

¹³Klinik für Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, TU München, München

¹⁴Abteilung für Strahlentherapie, Visiorad, Pinneberg

¹⁵Strahlenzentrum Hamburg MVZ, Hamburg

¹⁶Klinik für Radioonkologie, ALB FILS Kliniken, Göppingen

Fragestellung: Hypofraktionierung und der simultan integrierte Boost (SIB) sind zwei entscheidende Neuerungen im Bereich der adjuvanten Bestrahlung des Mammakarzinoms. Sie haben in der Vergangen-

heit bereits zu einer deutlichen Verkürzung der Therapiezeit geführt, entweder in Form der konventionellen Bestrahlung plus SIB oder als hypofraktionierte Bestrahlung mit sequentiellem Boost. Die Kombination beider Techniken im Sinne einer hypofraktionierten Bestrahlung mit SIB ist jedoch noch nicht als Therapiestandard anerkannt. In mehreren Phase-III-Studien wird diese Therapieform aktuell geprüft, hierzu gehört die deutsche HYPOSIB-Studie. Zur Vorbereitung dieser Studie wurden zwei einarmige multizentrische Studien (ARO 2010-01 und ARO 2013-04) durchgeführt, in denen Durchführbarkeit und Akuttoxizität von Hypofraktionierung mit SIB geprüft wurden. Das Ziel der aktuellen Arbeit ist die Erhebung des Langzeit-Outcomes beider Studien.

Methodik: In die ARO 2010-01 und ARO 2013-04 Studien eingeschlossen wurden Patientinnen mit einem unifokalen invasivem Mammarkarzinom nach brusterhaltender Operation und Indikation zur Nachbestrahlung der Brust mit Boost auf das Tumorbett. Eine Bestrahlung der regionalen Lymphknoten durfte dagegen nicht indiziert sein. In beiden Studien wurden 16 Fraktionen mit einer Gesamtdosis von 40 Gy im PTV-Brust appliziert und 48 Gy im Boostvolumen in Einzeldosen von 2,5 Gy bzw. 3 Gy. Die Radiotherapie konnte als 3D-CRT oder IMRT durchgeführt werden. Der primäre Endpunkt beider Studien war die Durchführbarkeit und Sicherheit innerhalb eines Zeitfensters von 6 Monaten. Im Jahr 2020 wurden die Studienteilnehmerinnen telefonisch befragt oder zu klinischen Untersuchungen vor Ort eingeladen. Alternativ wurden zudem Daten einiger Patientinnen mittels aktueller Nachsorgebefunde erhoben.

Ergebnis: Es wurden in ARO 2010-01 und ARO 2013-04 zwischen 2011 und 2014 jeweils 151 bzw. 149 Patientinnen eingeschlossen, von denen 274 Patientinnen für diese Analyse auswertbar waren. Die mediane Nachbeobachtungszeit war 60 Monate. Insgesamt traten drei Lokalrezidive (nach 36–72 Monaten) und ein axilläres Lymphknotenrezidiv (nach 17 Monaten) auf. Die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren betrug 0,41 %. Das 5-Jahre krankheitsfreie Überleben betrug 92,1 %. 20 Patientinnen (7,3 %) hatten radiogene Spätfolgen von Grad 2 und 2 Patientinnen (0,7 %) von Grad 3.

Schlussfolgerung: Die beiden prospektiven ARO-Studien zeigen, dass eine hypofraktionierte Bestrahlung der Brust mit SIB auch bezüglich der Langzeitbeobachtung sicher und effektiv ist. Der endgültige Stellenwert wird erst bei Vorliegen der Ergebnisse der Studien HYPOSIB und RTOG 1005 abschließend beurteilbar sein.

High-01-3:

The effect of radio-immunotherapy in a breast-to-brain metastasis model is affected by the immune suppressive myeloid compartment

K. Niesel¹, M. Schulz¹, J. Anthes¹, T. Alekseeva¹, J. Macas^{2,4}, A. Salamero-Boix¹, A. Möckl¹, T. Oberwahrenbrock^{5,6}, M. Loliés¹, S. Stein¹, K. Plate^{2,4}, Y. Reiss^{2,4}, F. Rödel^{3,4}, L. Sevenich^{1,4}

¹Institute for Tumor Biology and Experimental Therapy, Georg-Speyer-Haus, Frankfurt

²Institute of Neurology (Edinger Institute), Goethe University, Frankfurt

³Department of Radiotherapy and Oncology, Goethe University, Frankfurt

⁴Frankfurt Cancer Institute (FCI), Goethe University, Frankfurt

⁵Translational Medicine and Pharmacology (ITMP), Fraunhofer Institute, Frankfurt

⁶Cluster of Excellence Immune Mediated Diseases (CIMD), Fraunhofer Institute, Frankfurt

Fragestellung: The tumor microenvironment in brain metastases is characterized by a high myeloid cell content associated with immune-suppressive functions. Moreover, only low to moderate recruitment of lymphocytes occurs during tumor progression. Despite their

presence, T cell-directed therapies fail to elicit effective anti-tumor immune responses. Here we aimed to evaluate the applicability of radio-immunotherapy to modulate tumor immunity and overcome inhibitory effects that diminish anti-cancer activity.

Methodik: Experimental breast-to-brain metastases were induced by injection of syngeneic 99LN cells into the left ventricle of mice and monitored by MRI (PharmaScan, Bruker) measurements. Whole brain fractionated radiotherapy (WBRT, 5×2 Gy) was applied using a Small Animal Radiation Research Platform (SARRP). For multimodal therapy, mice received isotype, WBRT, anti-PD-1 (RMPII-14, BioXCell) and WBRT+anti-PD-1 treatment starting with a similar tumor volume. Immune composition of tumor microenvironment and transcription programs in tumor-associated myeloid and lymphoid populations were assessed by flow cytometry and cell sorting, RNA sequencing (Genewiz), quantitative real-time PCR, immunohistochemistry and multiplexed histology (Opal Polaris 7).

Ergebnis: Radiation-induced immune modulation resulted in an increased number of cytotoxic T cells and prevented the induction of lymphocyte-mediated immune suppression. Radio-immunotherapy fostered a significantly improved tumor control with prolonged median survival in experimental breast-to-brain metastasis. However, long-term efficacy of combined modality treatment was not observed. By this, recurrent brain metastases showed accumulation of blood-borne PD-L1+ myeloid cells rather than brain-resident microglia in line with the establishment of an immune-suppressive environment do counteract re-activated T cell responses. This finding was further supported by transcriptional analyses indicating a crucial role for monocyte-derived macrophages in mediating immune suppression and regulating T cell function.

Schlussfolgerung: Radiotherapy sensitizes brain metastasis towards immune checkpoint blockade, however, immune suppression mediated by blood-borne myeloid cells prevents long-term therapeutic efficacy.

High-01-4:

Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: Final results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized phase 2 trial:

E. Fokas¹, A. Schlenksa-Lange², B. Polat³, G. Klautke⁴, G. Grabenbauer⁵, R. Fietkau⁶, T. Kuhnt⁷, L. Staib⁸, T. Brunner⁹, A. – L. Grosu¹⁰, S. Kirste¹⁰, L. Jacobasch¹¹, M. Allgäuer¹², M. Flentje³, C. Germer¹³, R. Grützmann¹⁴, G. Hildebrandt¹⁵, M. Schwabach¹⁶, W. Bechstein¹⁷, H. Sülberg¹⁸, T. Friede¹⁹, J. Gaedcke²⁰, M. Ghadimi²⁰, R. – D. Hofheinz²¹, C. Rödel¹

¹Department of Radiotherapy and Oncology, University of Frankfurt, Frankfurt

²Department of Haematology and Oncology, Barmherzige Brüder Hospital Regensburg, Regensburg

³Department of Radiation Oncology, University of Würzburg, Würzburg

⁴Department of Radiation Therapy, Poliklinik Chemnitz GmbH, Chemnitz

⁵Department of Radiation Oncology and Radiotherapy, DiaCura & Klinikum Coburg, Coburg

⁶Department of Radiation Therapy, University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen

⁷Department of Radiation Therapy, University of Leipzig, Leipzig

⁸Department of General and Visceral Surgery, Klinikum Esslingen, Esslingen

⁹Department of Radiation Therapy, University of Magdeburg, Magdeburg

¹⁰Department of Radiation Therapy, University of Freiburg, Freiburg

¹¹Praxis of Haematology and Oncology Dresden, Praxis Dresden, Dresden¹²Department of Radiotherapy, Barmherzige Brüder Hospital Regensburg, Regensburg¹³Department of General and Visceral Surgery, University of Würzburg, Würzburg¹⁴Department of General and Visceral Surgery, University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen¹⁵Department of Radiotherapy and Oncology, University of Rostock, Rostock¹⁶Department of General and Visceral Surgery, Klinikum Frankfurt Höchst, Frankfurt¹⁷Department of General and Visceral Surgery, University of Frankfurt, Frankfurt¹⁸Clinical Research GmbH, Cologne, X-act Cologne, Cologne¹⁹Department of Medical Statistics, University Medical Center Göttingen, Göttingen²⁰Department of General and Visceral Surgery, University Medical Center Göttingen, Göttingen²¹Department of Medical Oncology, University Hospital Mannheim, Mannheim

Fragestellung: In this multicenter, randomized, phase 2 total neoadjuvant treatment (TNT) trial, the sequence chemoradiotherapy (CRT) followed by consolidation chemotherapy (CT) and TME surgery resulted in a higher pathologic complete response rate (pCR, primary endpoint) than CT followed by CRT in patients with stage II/III rectal cancer. Here, we report long-term results.

Methodik: Patients were randomly assigned to group A for 3 cycles of fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin prior to fluorouracil/oxaliplatin CRT (50.4 Gy), or to group B for CRT prior to CT. Secondary endpoints included oncological outcomes, chronic toxicity, patient reported outcome measures (PROM) for global health status (GHS)/quality of life (QoL), and Wexner stool incontinence score.

Ergebnis: Of the 311 patients enrolled, 306 patients were evaluable (156 in group A and 150 in group B). After a median follow-up of 43 months, the 3-year disease-free survival (DFS) was 73 % in both groups (HR, 0.95, 95 % CI, 0.63–1.45, $P=.82$); the 3-year cumulative incidence of locoregional recurrence (6 % v 5 %, $P=.67$) and distant metastasis (18 % v 16 %, $P=.52$) were not significantly different. Chronic toxicity grade 3–4 occurred in 11.8 % and 9.9 % in group A and B, respectively, at 3 years. The GHS/QoL score decreased after TME, but returned to pretreatment levels 12 months post-randomization with no difference between groups. Stool incontinence deteriorated 12 months post-randomization in both groups, and only improved slightly at 36 months, but never reached baseline levels.

Schlussfolgerung: Both sequences resulted in comparable long-term oncological outcomes. Up-front CRT followed by CT may be the preferred TNT sequence if organ preservation is a priority. This sequence resulted in higher pCR without compromising DFS, toxicity or QoL.

High-02 | Highlight Session – Best Abstracts

High-02-1:

5-Jahres-Überlebensdaten von Durvalumab nach Chemoradiotherapie bei inoperablem NSCLC im Stadium III – ein Update der PACIFIC-Studie

M. de Wit¹, D. Spigel², C. Faivre-Finn³, J. Gray⁴, D. Vicente⁵, D. Planchard⁶, L. Paz-Ares⁷, J. Vansteenkiste⁸, M. Garassino⁹, R. Hui¹⁰, X. Quantin¹¹, A. Rimner¹², Y. – L. Wu¹³, M. Özgüroğlu¹⁴, K. H. Lee¹⁵, T. Kato¹⁶, E. Macpherson¹⁷, M. Newton¹⁸, P. Thiagarajah¹⁹, S. Antonia⁴, M. Reck²⁰

¹Vivantes Klinikum Neukoelln, Berlin²Sarah Cannon Research Institute/Tennessee Oncology, Nashville (USA)³The University of Manchester and The Christie NHS Foundation Trust, Manchester (Großbritannien)⁴H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa (USA)⁵Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville (Spanien)⁶Department of Medical Oncology, Thoracic Unit, Gustave Roussy, Villejuif (Frankreich)⁷CiberOnc, Universidad Complutense and CNIO, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid (Spanien)⁸University Hospitals KU Leuven, Leuven (Belgien)⁹Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan (Italien)¹⁰Westmead Hospital and the University of Sydney, Sydney (Australien)¹¹Montpellier Cancer Institute (ICM) and Montpellier Cancer Research Institute (IRCM), INSERM U1194, University of Montpellier, Montpellier (Frankreich)¹²Department of Radiation Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York (USA)¹³Department of Pulmonary Oncology, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong Provincial People's Hospital & Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou (China)¹⁴Istanbul University – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul (Türkei)¹⁵Chungbuk National University Hospital, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju (Korea, Republik)¹⁶Kanagawa Cancer Center, Yokohama (Japan)¹⁷AstraZeneca, Macclesfield (Großbritannien)¹⁸AstraZeneca, Gaithersburg (USA)¹⁹AstraZeneca, Cambridge (Großbritannien)²⁰Lung Clinic Grosshansdorf, Airway Research Center North, German Center for Lung Research, Grosshansdorf

Fragestellung: In der Placebo-kontrollierten Phase-3 Studie PACIFIC verbesserte Durvalumab bei Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III nach platinbasierter simultaner Chemoradiotherapie (cCRT) ohne Krankheitsprogression signifikant das Gesamtüberleben (OS; stratifizierte HR 0,68; 95 % CI 0,53–0,87; $p=0,0025$; Median nicht erreicht vs. 28,7 Monate; Daten-Cut-Off [DCO] 22.03.2018) und das progressionsfreie Überleben (PFS; stratifizierte HR 0,52, 95 % CI 0,42–0,65; $p<0,0001$; Median 16,8 vs. 5,6 Monate; DCO 13.02.2017) basierend auf den primären Analysen. Durvalumab zeigt keine auffälligen Nebenwirkungen und wirkte sich im Vergleich zu Placebo nicht nachteilig auf die von den Patienten berichteten Ergebnisse aus. Die Ergebnisse etablierten die Durvalumab-Konsolidierung nach einer CRT (das „PACIFIC-Regime“) als Versorgungsstandard in diesem Setting. Wir berichten über aktualisierte, explorative Analysen von OS und PFS, die ~5 Jahre nach der Randomisierung des letzten Patienten durchgeführt wurden.

Methodik: Patienten mit WHO PS 0/1 (beliebiger Tumor-PD-L1-Status), deren Erkrankung nach platinbasierter cCRT (≥ 2 Zyklen) nicht fortgeschritten war, wurden 1–42 Tage nach der cCRT (verwendete Gesamt-RT-Dosis typischerweise 60–66 Gy in 30–33 Fraktionen) 2:1 randomisiert, um 12 Monate Durvalumab (10 mg/kg IV alle 2 Wochen) oder Placebo zu erhalten, stratifiziert nach Alter (<65 vs ≥ 65 Jahre), Geschlecht und Raucherhistorie (aktueller/friherer Raucher vs nie geraucht). Primäre Endpunkte waren OS und PFS (verblindete unabhängige zentrale Überprüfung; RECIST v1.1) in der ITT-Population. Wir präsentieren aktualisierte Analysen von OS und PFS für die ITT-Population (HRs und 95 %-KIs, stratifizierte Log-Rank-Tests) sowie für präspezifizierte und post-hoc-Patientenuntergruppen (unstratifizierte Cox-Proportional-Hazards-Modelle), basierend auf den 5-Jahres-Follow-up-Daten von PACIFIC. Die OS/PFS-Mediane und -Jahresraten werden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

Ergebnis: Es werden aktualisierte OS- und PFS-Daten, einschließlich relevanter Subgruppen, 5-Jahres-OS/PFS-Raten und eine aktualisierte Zusammenfassung nachfolgender Krebstherapien, basierend auf dem DCO vom 11. Januar 2021, präsentiert.

Schlussfolgerung: Die aktualisierten Überlebensergebnisse aus der PACIFIC-Studie werden Aufschluss über den langfristigen Überlebensvorteil von Durvalumab nach cCRT gegenüber cCRT alleine geben.

Sponsor:AstraZeneca

High-02-2:

Finale Ergebnisse der Bestrahlungsplanungs-Qualitätssicherung bei der definitiven Radiochemotherapie des NSCLC im Rahmen der PET-Plan Studie

E. Gkika¹, T. Schimek-Jasch¹, S. Kremp³, S. Lenz², A. Schaefer-Schuler⁴, M. Mix⁵, A. Küsters⁶, M. Tosch^{7,8}, T. Hehr⁹, S. Eschmann¹⁰, Y. – P. Bultel¹¹, P. Hass¹², J. Fleckenstein³, A. Thieme¹³, M. Stockinger¹⁴, K. Dieckmann¹⁵, M. Miederer¹⁶, G. Holl¹⁷, H. Rischke¹, S. Adebari¹, J. König¹⁸, H. Binder², A. – L. Grosu¹, U. Nestle^{1,6}

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Uniklinik Freiburg, Freiburg

²Institut für Biometrie und Statistik, Universität Freiburg, Freiburg

³Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

⁴Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

⁵Klinik für Nuklearmedizin, Uniklinik Freiburg, Freiburg

⁶Klinik für Strahlenheilkunde, Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach

⁷Klinik für Nuklearmedizin, Helios University Hospital Wuppertal, Wuppertal

⁸University of Witten/Herdecke, Witten

⁹Klinik für Strahlenheilkunde, Marienhospital, Stuttgart

¹⁰Klinik für Nuklearmedizin, Marienhospital, Stuttgart

¹¹Klinik für Strahlenheilkunde, Klinikum Mutterhaus der Boromäerinnen, Trier

¹²Klinik für Strahlenheilkunde, Uniklinik Magdeburg, Magdeburg

¹³Klinik für Strahlenheilkunde, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

¹⁴Klinik für Strahlenheilkunde, Uniklinik Mainz, Mainz

¹⁵Universitätsklinik für Radioonkologie, Universitätskliniken der MedUni Wien/AKH Wien, Wien (Österreich)

¹⁶Klinik für Nuklerarmedizin, Uniklinik Mainz, Mainz

¹⁷Klinik für Nuklerarmedizin, Kliniken Schwerin, Schwerin

¹⁸Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz, Mainz

Fragestellung: In der prospektiv randomisierten, multizentrischen, PET-Plan-Studie (NCT00697333) wurde die Zielvolumendefinition mittels F18-FDG-PET bei primärer Radiochemotherapy von Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) untersucht. Als Teil der Qualitätssicherungsmaßnahmen (RTQA) wurden die protokollgemäße Planung und Durchführung der Bestrahlung pro- und retrospektiv evaluiert und hinsichtlich der Auswirkung auf Ergebnisparameter der Studie untersucht.

Methodik: Die Zielvolumendefinition erfolgte auf Basis der FDG-PET (Arm B) bzw. zusätzlich der CT plus elektiver Nodalbestrahlung (Arm A). In beiden Studienarmen wurde, konkomitantly zu einer platinhaltigen Chemotherapie, isotoxisch bis zu einer Dosis von 60–74 Gy eskaliert. Als prospektive RTQA wurde zentral der erste Bestrahlungsplan (bzw. bei relevanten Abweichungen weitere) jedes Studienzentrums durch eine Gruppe unabhängiger Ärzte und Physiker bewertet. Eine weitere RTQA wurde im Rahmen regelmäßiger Studientreffen gegenseitig durch die Studienzentren durchgeführt und die Ergebnisse diskutiert.

Bei Ende der Rekrutierung und vor Auswertung der Studie wurden alle Bestrahlungspläne zentral evaluiert. Pro Bestrahlungsplan wurden 24 Parameter (Arm A) und 20 Parameter (Arm B) betreffend Zielvolumendefinition (GTV Primärtumor, CTV Lymphknotenstationen, Konturierung/Dosisrestriktion von Lunge, Ösophagus, Herz und Myelon, sowie physikalische Planungsparameter und Durchführung der Bestrahlung überprüft. Kategorisiert wurde in protokollgemäße (pP), intermediaire (miD), schwerwiegende (maD) Protokollabweichungen.

Ergebnis: Bestrahlungspläne der 204 randomisierten Patienten wurden analysiert (A: n=99, B n=105). Bei 31 (15 %) Patienten zeigte sich eine maD, ohne signifikanten Unterschied in den Studienarmen. Patienten mit maD hatten ein signifikant schlechteres OS (HR 2.9 [95 % CI 1.8–4.4], p<.001) und ein höheres Risiko für eine lokoregionäre Progression (HR 5.7 [95 % CI 2.7–11.1], p<.001). Diese Ergebnisse waren weiterhin signifikant auch in der Gruppe der Patienten (n=190) die mindestens 60 Gy erhielten. (OS: HR 2.7 [95 % CI 1.55–4.44], p<.001, LC:HR 4.8 [95 % CI 1.92–10.19], p<.001). Insbesondere, ungünstig auf das OS wirkten Abweichungen in der Normalgewebskonturierung und das Überschreiten der vorgegebenen Restriktionen aus (HR 3.6 [95 % CI 1.5–7.3], p 0.006) ohne einen Einfluss auf das Auftreten von Grad >3 Toxizitäten.

Schlussfolgerung: Die Abweichung vorgegebener Strahlentherapie-Qualitätsparameter ist im vorliegenden Patientenkollektiv mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der RTQA in prospektiven Studien.

High-02-3:

Primäre Ergebnisse der Phase II CheckRad-CD8-Studie: Erstlinienbehandlung von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren mit doppelter Checkpoint-Blockade und Strahlentherapie in Abhängigkeit von der intratumoralen CD8+ T-Zell-Infiltration

M. Hecht¹, M. Eckstein², S. Rutzner¹, J. von der Grün³, T. Illmer⁴, G. Klautke⁵, S. Laban⁶, M. Hautmann⁷, T. Brunner⁸, B. Tamaskovics⁹, A. Hinke¹⁰, B. Frey¹, S. Semrau¹, A. Hartmann², P. Balermans³, W. Budach⁹, U. Gaapl¹, H. Iro¹¹, A. – O. Gostian¹¹, R. Fietkau¹

¹Strahlenklinik, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen

²Pathologie, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen

³Strahlentherapie, Goethe-Universität, Frankfurt

⁴Onkologische Gemeinschaftspraxis Dresden/Freiberg, Dresden

⁵Strahlentherapie, Klinikum Chemnitz, Chemnitz

⁶HNO, Universität Ulm, Ulm

⁷Strahlentherapie, Universität Regensburg, Regensburg

⁸Strahlentherapie, Otto von Guericke Universität, Magdeburg

⁹Strahlentherapie, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf

¹⁰Clinical Cancer Research Consulting (CCRC), Düsseldorf

¹¹HNO, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen

Fragestellung: Die Inhibition des PD-1/PD-L1-Signalwegs ist beim rezidivierten/metastasierten HNSCC effizient. Die Inhibition des Immun-Checkpoints CTLA-4 kann synergistisch zur Strahlentherapie sein. Diese Studie untersucht die Machbarkeit und Wirksamkeit einer kombinierten PD-L1/CTLA-4-Blockade begleitend zur Induktions-Chemotherapie und Strahlentherapie.

Methodik: Patienten mit unbehandeltem HNSCC im Stadium III-IVB (AJCC Version 8) waren für diese multizentrische Phase-II-Studie zugelassen. Die Behandlung bestand aus einem einzelnen Zyklus Cisplatin 30 mg/m² d1-3, Docetaxel 75 mg/m² d1, Durvalumab 1500 mg fixe Dosis d5 und Tremelimumab 75 mg fixe Dosis d5. Patienten mit einem Anstieg der intratumoralen CD8+-Immunzelldichte um mindestens 20 % oder tumorfreier Re-Biopsie bei sicherem histologischen Nachweis eines Tumorbettes erhielten eine Radio-Immuntherapie (RIT) normofraktioniert bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy. Die Patienten erhielten weitere drei Zyklen Durvalumab/Tremelimumab (q4w, zwei

simultan und einer sequentiell), gefolgt von acht Zyklen Durvalumab mono (q4w). Primärer Endpunkt war die Feasibility rate der Patienten, die in die RIT eintraten. Zielkriterium war, dass ≥80 % dieser Patienten die Behandlung bis mindestens Zyklus 6 der Immuntherapie erhalten. Die Fallzahlplanung ergab 57 Patienten, die in die RIT aufgenommen werden sollten. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).

Ergebnis: Zwischen September 2018 und Mai 2020 wurden 80 Patienten rekrutiert (ein Pat. ausgeschlossen). Das mediane Alter betrug 60 Jahre, 33 Patienten (42 %) waren aktuelle Raucher, 43 Patienten (54 %) hatten Oropharynxkarzinome (53 % p16-positiv), 44 Patienten (56 %) waren im Stadium IV. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 12,5 Monate. Von 60 Patienten, die in die RIT eintraten (primäre Endpunkt Kohorte), erlitten 10 einen DLT und 4 brachen die Therapie aus anderen Gründen ab. Die Durchführbarkeitsrate der RIT-Kohorte bis Zyklus 6 betrug 82 % (46/56) und erfüllte damit den primären Endpunkt von ≥80 % (95 % Konfidenzintervall (KI), einseitig (untere Grenze): 72 %). Die RIT-Kohorte hatte eine PFS-Rate nach 1 Jahr von 79 % (CI 69–90 %) und nach 2 Jahren von 73 % (CI 61–87 %) und eine OS-Rate nach 1 Jahr von 89 % (CI 81–98 %) und nach 2 Jahren von 86 % (CI 77–97 %). Die gesamte Studienkohorte hatte eine PFS-Rate nach 1 Jahr von 75 % (CI 65–85 %) und nach 2 Jahren von 68 % (CI 58–81 %) und eine OS-Rate nach 1 Jahr von 86 % (CI 78–95 %) und nach 2 Jahren von 80 % (CI 70–91 %). Toxizität (behandlungsbedingt oder nicht behandlungsbedingt) ≥Grad 3 trat bei 75 Patienten (95 %) auf und bestand hauptsächlich aus Dysphagie (53 %), Leukopenie (48 %) und Infektionen (29 %). Häufigste DLT war Hepatitis (10 %).

Schlussfolgerung: Die Studie hat den primären Endpunkt Machbarkeit (Feasibility) erreicht. Intratumorale CD8+ T-Zell-basierte Patientenselektion nach Induktionstherapie identifizierte Patienten mit vielversprechenden PFS-Raten nach chemotherapiefreier RIT.

High-02-4:

Toxizität von stereotaktischer Strahlentherapie in Kombination mit zielgerichteten Systemtherapien: prospektive Analyse der TOaSTT-Datenbank

S. Kroese¹, C. Fritz²⁴, J. Schaule¹, M. Spaas², K. Kahl³, J. Verhoeff⁴, F. Schneiders⁵, O. Blanck⁶, F. Lohaus⁷, S. Rogers⁸, D. Kaul⁹, S. Benavente¹⁰, S. Combs¹¹, G. Skazikis¹², K. Baumann¹³, I. Popp¹⁴, F. Koppe¹⁵, H. Geinitz¹⁶, K. de Jaeger¹⁷, S. Siva¹⁸, S. Stera¹⁹, A. Wittig-Sauerwein²⁰, V. Lewitzki²¹, F. Eckert²², M. Schymalla²³, M. Guckenberger¹

¹Radioonkologie, Universitätsspital Zürich, Zürich (Schweiz)

²Radioonkologie, Ghent University Hospital, Gent (Belgien)

³Radioonkologie, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg

⁴Radioonkologie, University Medical Center Utrecht, Utrecht (Niederlande)

⁵Radioonkologie, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam (Niederlande)

⁶Radioonkologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

⁷Radioonkologie, Technische Universität Dresden, Dresden

⁸Radioonkologie, Kantonsspital Aarau, Aarau (Schweiz)

⁹Radioonkologie, Charité-University Hospital Berlin, Berlin

¹⁰Radioonkologie, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona (Spanien)

¹¹Radioonkologie, Technische Universität München, München

¹²Radioonkologie, Schwarzwald-Baar Klinikum, Villingen-Schwenningen

¹³Radioonkologie, Klinikum Stuttgart, Stuttgart

¹⁴Radioonkologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

¹⁵Radioonkologie, Instituut Verbeeten, Tilburg (Niederlande)

¹⁶Radioonkologie, Ordensklinikum Linz, Linz (Österreich)

¹⁷Radioonkologie, Catharina Hospital, Eindhoven (Niederlande)

¹⁸Radioonkologie, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne (Australien)

¹⁹Radioonkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt

²⁰Radioonkologie, Universitätsklinikum Jena, Jena

²¹Radioonkologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg

²²Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

²³Radioonkologie, Universitätsklinikum Marburg, Marburg

²⁴Radioonkologie, Marienhospital, Stuttgart

Fragestellung: Die stereotaktische Strahlentherapie (SRT) wird zunehmend häufiger bei metastasierten Patienten durchgeführt, die gleichzeitig eine Targeted Therapie (TT) und/oder Immuntherapie (IT) erhalten. Damit wird versucht eine dauerhafte lokale Metastasen-Kontrolle zu erreichen und die Prognose zu verbessern. Das Wissen über die Sicherheit dieses multimodalen Therapieansatzes ist jedoch begrenzt. Das Ziel dieser Studie ist prospektiv die Sicherheit der SRT in Kombination mit einer TT oder IT bei Patienten zu untersuchen.

Methodik: Patienten mit metastasiertem Karzinom, die eine SRT gleichzeitig (≤ 30 T) mit jeglicher Art von TT oder IT erhielten, wurden in diese internationale multizentrische prospektive Registerdatenbank (TOaSTT) aufgenommen. Die Patienten erhielten eine SRT von Hirnmetastasen (BM) oder extrakraniellen Läsionen. Die behandlungsbedingte Toxizität wurde anhand der CTCAE v4.03-Kriterien gemessen. Der primäre Endpunkt dieser Studie war schwere akute (≤ 3 Monate) und späte (>3 Monate) Toxizität innerhalb eines Jahres nach SRT.

Ergebnis: Zwischen Juli 2017 und August 2019 wurden 1031 SRTs bei 479 Patienten aus 27 Zentren durchgeführt. Die häufigsten Histologien waren Melanom (36 %), NSCLC (37 %), RCC (8 %) und Brustkrebs (6 %). Das mediane Alter lag bei 62 (Range 26–88) Jahren, der ECOG-PS war bei 92 % der Patienten 0–1. Die mediane verschriebene Dosis betrug 20 Gy in 1 Fraktion für BM und 30 Gy in 5 Fraktionen für extrakranielle Läsionen. Im Median wurden 1 (Range 1–15) Läsionen gleichzeitig behandelt. Die SRT wurde kombiniert mit ICI (51 %), TT (40 %) oder Antikörpertherapie (9 %). TT/IT wurde in 69 % vor der SRT begonnen, mit einem Median von 112 Tagen (Range 1–2751 Tage), 31 % der Patienten begannen TT/IT gleichzeitig oder direkt nach der SRT. TT wurde während der SRT bei 15 % der Patienten unterbrochen, mit einer medianen Unterbrechung von 6 (Range 1–56) Tagen. Akute und späte SRT-bedingte Toxizität jeglichen Grades trat bei 50 % bzw. 44 % der Patienten auf. Schwere akute Toxizität trat bei 6,6 % der BM-SRT-Patienten auf, darunter $n=3$ G5-Toxizitäten. Nach extrakranieller SRT wurde bei 4,3 % der Patienten eine schwere akute Toxizität beobachtet, wobei kein G5 beobachtet wurde. Schwere Spättoxizität wurde bei 8,2 % der BM-SRT-Patienten und 3,4 % der extrakraniellen SRT-Patienten beobachtet. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der schweren Toxizität, ob TT/IT unterbrochen wurde oder nicht ($p=0,373$ akute Toxizität, $p=0,216$ für späte Toxizität).

Schlussfolgerung: Diese Real-World-Datenbank ist die erste, die prospektiv über das Toxizitätsrisiko einer kombinierten SRT und Targeted Therapy oder Immuntherapie bei Patienten mit metastasiertem Karzinom berichtet. Insgesamt wurde bei <10 % der Patienten, die an Hirn- und extrakraniellen Metastasen mittels SRT behandelt wurden, eine schwere Toxizität beobachtet. Es gab keine erhöhte Toxizität, wenn die TT/IT während der SRT weitergeführt wurde.

VS01 | Lungenkarzinom

VS01-1-jD

Die prognostische Bedeutung dynamischer Veränderungen proinflammatorischer Zytokine während und nach multimodaler Behandlung von Patienten in Stadium III NSCLC

L. Käsmann^{1,2}, N. Cabeza-Boeddinghaus³, J. Taugner¹, C. Eze¹, T. Hofer⁴, C. Pelikan⁴, A. Tufman⁵, N. Reinmuth⁶, E. Noessner⁴, C. Staab-Weijnitz³, C. Belka^{1,2}, F. Manapov^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München

²Partner Standort München, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung(DKTK), München

³Institute of Lung Biology and Disease/Comprehensive Pneumology Center, Helmholtz Zentrum München, München

⁴Immunoanalytics – TCI, Helmholtz Zentrum München, München

⁵Medizinische Klinik und Poliklinik V – Pneumologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München

⁶Klinik für Pneumologie, Thoraxchirurgie, Intensiv-, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Asklepios Gauting, München Gauting

Fragestellung: Bei proinflammatorischen Zytokinen, die während einer anti-tumoralen Immunantwort von Immunzellen freigesetzt werden, sind eine inhibierende wie auch promovierende Wirkung auf das Tumorzellwachstum bekannt. Die prognostische Bedeutung dynamischer Veränderungen inflammatorischer Zytokine während der Behandlung von Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III (Radiochemotherapie ± Immuntherapie) behandelt wurden, ist unklar. In dieser prospektiven Analyse wurden proinflammatorische Zytokine aus Blutproben, die 5–10 Tage vor Behandlungsbeginn (A1), am letzten Tag der thorakalen Radiotherapie (TRT) (RTend), und 3 Wochen nach der TRT (C.1) analysiert.

Methodik: Zwanzig Patienten (85 % männlich) mit einem medianen Alter von 65.5 (33–77) Jahren wurden prospektiv in diese Studie aufgenommen. Achtzehn (90 %) Patienten erhielten eine platinbasierte simultane Radiochemotherapie (cCRT); sieben (35 %) Patienten erhielten zusätzlich eine simultane und/oder sequenzielle Checkpoint-Inhibition (vier Patienten Nivolumab und drei Durvalumab); Patienten, die mit Nivolumab behandelt wurden, erhielten Induktionschemotherapie. Alle Patienten erhielten thorakale Strahlentherapie mit einer EQD2 von 64 Gy (Dosisspanne: 52–65 Gy).

Ergebnis: Das mediane Follow-up betrug 25 (14–30) Monate. Das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht und das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 11.8 (95 % CI 5.2–18.4) Monate. Zur Dichotomisierung der Werte wurde jeweils der Median aller Patienten verwendet. Patienten mit Interleukin 6 (IL6)-Spiegel oberhalb des Medians zum Zeitpunkt A1 hatten ein kürzeres Gesamtüberleben (Median 11 Monate vs. nicht erreicht; $p<0.001$) sowie kürzeres PFS (Median 7.0 Monate vs. nicht erreicht; $p=0.041$). Höhere IL8-Spiegel am Zeitpunkt bei A1 hatten ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben (Median 16 Monate vs. nicht erreicht; $p=0.009$) und PFS (Median 7 Monate vs. nicht erreicht; $p=0.040$).

Bei der Betrachtung dynamischer Veränderungen von Zytokinen während der Behandlung, war eine Abnahme des IL8-Spiegel von $\geq 10\%$ zwischen A1 und RTend mit einem signifikant kürzeren PFS assoziiert (11.8 Monate vs. nicht erreicht; $p=0.028$).

Schlussfolgerung: Patienten mit initial hohen IL6 und IL8-Spiegeln und Patienten mit einem IL8-Abfall von $\geq 10\%$ während einer multimodalen Therapie zeigen eine schlechtere Prognose. Die Erfassung von dynamischen Veränderungen von inflammatorischen Zytokinen kann zur Therapieindividualisierung beitragen.

VS01-2

Klinische Plattform zur Erforschung molekularer Testung, Behandlung und Krankheitsverlauf von Patienten mit Lungenkrebs (CRISP): Erste Real-World Evidence zu NSCLC Stadium II und III in Deutschland – AIO-TRK-0315

M. Stuschke¹, B. Passlick², A. Gröschen³, P. Christopoulos⁴, M. Reck⁵, C. Grah⁶, A. Groth⁷, A. Hipper⁷, M. Chiabudini⁸, A. Fleitz⁸, M. Jänicke⁸, L. Spring⁸, D. Christoph⁹, C. Bernhardt¹⁰, M. Reiser¹¹, M. – O. Zahn¹², M. Sebastian¹³, F. Griesinger¹⁴, M. Thomas⁴, W. Eberhardt¹⁵

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Essen

²Klinik für Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg i.Br.

³Klinik für Innere Med. II – Pneumologie, Clemenshospital, Münster

⁴Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

⁵Onkologie, LungenClinic Grosshadorff, Großhadorff

⁶Klinik für Anthroposophische Medizin, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe gGmbH, Berlin

⁷AIO-Studien-gGmbH, Berlin

⁸iOMEDICO, Freiburg i.Br.

⁹MVZ für Hämato-/Onkologie gGmbH, Essen

¹⁰Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie, Dortmund

¹¹PIOH – Praxis Internistische Onkologie und Hämatologie, Köln

¹²MVZ Onkologische Kooperation Harz GbR, Überörtliche Berufsausübungsgemeinschaft, Goslar

¹³Medizinische Klinik 2 Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt a.M.

¹⁴Pius-Hospital Klinik für Hämatologie und Onkologie, Oldenburg

¹⁵Ruhrlandklinik Westdeutsches Lungenzentrum, Essen

Fragestellung: CRISP ist ein nicht-interventionelles, prospektives, multizentrisches klinisches Register mit dem Ziel, die Behandlungsrealität von Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland abzubilden. Im Folgenden zeigen wir erste Daten von Patienten mit der Diagnose NSCLC in den Stadien II oder III (IIIB/IIIC mit kurativer Therapieintention).

Methodik: Von August 2018 bis Februar 2020 wurden über 800 Patienten mit NSCLC im Stadium II/III von ca. 100 teilnehmenden Zentren in Deutschland rekrutiert. Demographische Basisdaten, Angaben zur Behandlungsrealität und Outcomedaten werden erhoben. Im Folgenden werden erste Daten von 715 Patienten, die bis zum 30. Juni 2020 beobachtet wurden, präsentiert.

Ergebnis: 4 % der Patienten wurden im Stadium IIA diagnostiziert, 21 % im Stadium IIB, 33 % im Stadium IIIA und 34 % im Stadium IIIB/C.

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren (38 % Frauen, 62 % Männer), 47 % der Patienten haben bei der Diagnose einen sehr guten Allgemeinzustand (ECOG=0). Für 80 % der Patienten ist bei Einschluss mindestens eine Begleiterkrankung dokumentiert; 47 % haben einen Charlson-Komorbiditätsindex von 0.

95 % der Patienten wurden einem Tumorboard vorgestellt. Für die meisten Patienten im Stadium II (84 %, n=153) wurde eine Operation (OP) gefolgt von adjuvanter Chemotherapie (CTx, derzeit 66 %, n=123) dokumentiert. Bei Tumoren im Stadium IIIA war die häufigste Behandlungssequenz ebenfalls eine OP (56 %, n=134), gefolgt von adjuvanter CTx (derzeit 37 %, n=89). 24 % (n=57) der Patienten mit Stadium IIIA erhielten Radiochemotherapie (RTCTx). Bei Patienten mit Stadium IIIB/C war die häufigste Behandlung RTCTx (n=101, 41 %); 35 % (n=85) begannen mit einer alleinigen CTx und 20 % (n=50) wurden operiert (meist gefolgt von einer CTx, n=35, 14 %).

Bislang wurden 324 von 715 Patienten mit einer Strahlentherapie (RT) behandelt, die Behandlungsdaten zur Strahlentherapie von 92 Patienten unter Therapie stehen noch aus. 201 der 324 Patienten erhiel-

ten eine RTCTx. In Übereinstimmung mit den Leitlinien erhielten die meisten Patienten in CRISP eine simultane RTCTx (42 %, n=85; mediane Dauer der RT 47,0 Tage). 32 % (n=65) erhielten eine Induktionschemotherapie gefolgt von simultaner RTCTx (medianen Dauer der RT 46,0 Tage), und 13 % (n=27) eine sequenzielle RTCTx (medianen Dauer der RT 50,0 Tage). Etwa 75 % der Patienten mit RTCTx und einer Indikation für eine Konsolidierungstherapie (mit PD-L1 Inhibition) erhielten diese im Anschluss an die RTCTx.

159 Patienten erhielten eine definitive RTCTx mit einer medianen Gesamtdosis von 64,4 Gy. Bei Patienten mit RTCTx, auf die eine OP folgte, betrug die mediane Gesamtdosis 54,0 Gy.

Schlussfolgerung: CRISP präsentierte umfassende aktuelle Real-Life-Daten von Patienten mit NSCLC im Stadium II oder III, die alle Behandlungssettings in Deutschland abdecken. Im Verlauf des Registers werden weitere Analysen zu Therapiedetails und dem Krankheitsverlauf dieser Patienten möglich.

VS01-3

Frühzeitige Bewertung der Sicherheit von Durvalumab nach sCRT bei Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III (PACIFIC-6)

H. Bischoff¹, M. Garassino², A. Delmonte³, R. Bernabe⁴, I. Diaz Rerez⁵, J. Mazieres⁶, W. Sawyer⁷, N. Trunova⁸, C. Faivre-Finn¹⁰, M. Reck⁹

¹Thoraxklinik Heidelberg, Heidelberg

²Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Mailand (Italien)

³Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, Toulouse (Frankreich)

⁴Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola (Italien)

⁵Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla (Spanien)

⁶AstraZeneca, Gaithersburg (USA)

⁷AstraZeneca, Cambridge (Großbritannien)

⁸AstraZeneca, Gaithersburg (USA)

⁹The University of Manchester and The Christie NHS Foundation Trust, Manchester (Großbritannien)

¹⁰Lung Clinic Grosshansdorf, Airway Research Center North, German Center for Lung Research, Großhansdorf

Fragestellung: In der PACIFIC-Studie verbesserte Durvalumab nach gleichzeitiger Radiochemotherapie (cCRT) signifikant das Überleben bei Pat. mit inoperablem NSCLC im Stadium III mit managementbarer Sicherheit. Da für viele Pat. mit inoperablem NSCLC im Stadium III eine cCRT nicht in Frage kommt, wird in der PACIFIC-6-Studie (NCT03693300) Durvalumab nach sequentieller CRT (sCRT) untersucht.

Methodik: Bis zu 120 Pat. mit ECOG PS ≤2 und ohne Progression nach sCRT erhalten Durvalumab 1500 mg iv q4w ≤24 Monate oder bis zur Progression. Der primäre EP ist die Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit, definiert durch Gr 3/4 behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse (AE), die innerhalb von 6 Monaten auftreten. Eine präspezifizierte frühzeitige Beurteilung erfolgte, nachdem ≥50 Pat. in einer PS 0/1-Kohorte Durvalumab ≥6 Monate erhalten hatten.

Ergebnis: Bis zum 24. August 2020 hatten 50 Pat. mit ECOG PS 0/1 (46 %/54 %) im Durchschnitt 24,0 Wochen lang Durvalumab erhalten. Das Durchschnittsalter betrug 67,0 Jahre; 64 % waren männlich; 64 % hatten eine Adenokarzinom-Histologie; 38 %/52 %/10 % hatten eine Erkrankung im Stadium IIIA/B/C; und 48 %/52 % hatten PD-L1 ≥1 %. Viele Pat. hatten frühere/gegenwärtige Erkrankungen, einschließlich Gefäßerkrankungen (62 %), Stoffwechselstörungen (54 %) und Atemwegserkrankungen (50 %). Die Pat. hatten einen Median von 4 CT-Zyklen erhalten, wobei 68 % eine RT-Gesamtdosis von ≥54 bis ≤60 Gy und 32 % >60 bis ≤66 Gy erhalten. Bei den meisten Pat. (84 %) überlappten sich CT und RT nicht. Die beste Antwort (RECIST 1.1) umfasste PR (74 %) und SD (18 %). Insgesamt hatten

88 % AEs und 12 % Gr 3/4 AEs; 70 % hatten möglicherweise behandlungsbedingte AEs (possibly related AEs; PRAEs) und 4 % hatten Gr 3/4 PRAEs (einschließlich 2 % mit der Gr 3/4 PRAE-Pneumonitis). 22 % hatten SAEs (10 % PRSAEs) und 2 Pat. hatten tödliche AEs (1 Punkt tödliche PRAE). 72 % hatten AEs of special interest, einschließlich Pneumonitis (32 %) und Dermatitis/Hautausschlag (28 %). 9/25 Pat., die abbrachen, taten dies aufgrund von AEs, am häufigsten wegen Pneumonitis (n=8).

Schlussfolgerung: Basierend auf der frühen Bewertung scheint Durvalumab nach sCRT ein ähnliches Sicherheitsprofil zu haben wie Durvalumab nach cCRT. Die vollständigen Ergebnisse für die Primäranalyse der Sicherheit werden in naher Zukunft erwartet.

VS01-4-jD

Prädiktion des Gesamtüberlebens von Patienten mit nicht-kleinzeligem Lungenkarzinom anhand von prätherapeutischen CT-Bildern

A. Schicht¹, P. Mukherjee², M. Zhou², E. Lee², V. Budach¹, O. Gevaert², A. Thieme^{1,2}

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

²Department of Medicine, Stanford Center for Biomedical Informatics, Stanford University, Stanford (USA)

Fragestellung: Die Prognose von Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) ist trotz der Entwicklung neuer wirksamer Therapieverfahren limitiert. Eine Einschätzung der Prognose stützt sich meist auf die TNM-Klassifikation und deren Stadieneinteilung. Mit Hilfe von Künstlicher Intelligenz und Methoden des Deep Learnings (DL) kann eine prätherapeutische CT-Bildgebung maschinell analysiert werden. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob eine Vorhersage des OS mittels eines DL Netzwerkes namens LungNet möglich ist und ob sich die Ergebnisse multiinstitutionell reproduzieren lassen. Des Weiteren wurde ein Vergleich von LungNet mit Modellen vorgenommen, die auf rein klinischen sowie Radiomics Parametern basieren.

Methodik: Bei LungNet handelt es sich um ein shallow convolutional neural network zur Analyse der prätherapeutischen CT-Bildgebung von Patienten mit NSCLC. Es wurden folgende vier unabhängige Kohorten von Patienten (n=625) mit NSCLC evaluiert und validiert: Stanford Medicine (Kohorte 1, n=129), H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Kohorte 2, n=185), MAASTRO Clinic (Kohorte 3, n=311) und Charité – Universitätsmedizin, Berlin (Kohorte 4, n=84). Patienten in den Kohorten 1,2 und 3 erhielten eine chirurgische Behandlung und Kohorte 4 wurden mit einer neoadjuvanten (n=12) oder definitiven (n=72) Radiochemotherapy behandelt. Für die Kohorten 1,2,3 wurde das Tumorvolumen nachträglich konturiert und für Patienten der Kohorte 4 das Planungs-CT vor Radiotherapie mit der GTV Kontur verwendet. Das Training erfolgte in den Kohorten 1,2 und 3 und eine unabhängige Validierung wurde für Kohorte 4 vorgenommen. Das Training von LungNet erfolgte auf der CT-Bildgebung und Tumorkontur jeweils mit und ohne klinische Parameter (Alter, Geschlecht, Histologie, Stadium). Die Ergebnisse von LungNet wurden mit einem rein klinischen Modell (KM) und einem Radiomics Modell (RM) mit 2131 Feature verglichen. Eine Übereinstimmung des prädictierten und tatsächlichen OS wurden mit dem Concordance Index (CI) ermittelt. Kaplan-Meier Methoden wurden benutzt, um das OS anhand des von LungNet prädictierten Risk Scores zu vergleichen.

Ergebnis: Die Kohorten wiesen eine Heterogenität hinsichtlich des Tumorstadiums und der Histopathologie auf. LungNet war prädiktiv für das OS in allen vier Kohorten mit einem CI von 0.62, 0.62, 0.62 und 0.58 in den Kohorten 1,2,3 und 4. Das KM erreichte einen CI von 0.69, 0.58 und 0.55 und das RM einen CI von 0.52, 0.53 und 0.55 in den Kohorten 1,2 und 3. LungNet konnte die Patienten in Low- und High-

Risk Gruppen stratifizieren (two sided log-Rank $P=0.003$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P=0.05$ für die Kohorten 1,2,3 und 4).

Schlussfolgerung: LungNet stratifizierte das OS von Patienten mit NSCLC in vier unabhängigen Kohorten mit therapeutischer und demographischer Heterogenität. LungNet kann auf Basis der prätherapeutischen CT von Patienten mit NSCLC nicht-invasiv zur Vorhersage des OS und der Stratifikation in Low and High-Risk Gruppen verwendet werden.

VS01-5

Die Rolle der Fraktionierung und Verschreibungsmethode auf das Therapieansprechen bei der stereotaktischen Strahlentherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Eine gepoolte Analyse von 2 prospektiven Studien

E. Gkika¹, S. Adebahr¹, T. Schimek-Jasch¹, G. Radicioni¹, J. Exner¹, E. Haehl¹, S. Spohn¹, A. Rühle¹, T. Sprave¹, R. Wieghe², C. Zamboglou¹, N.H. Nicolay¹, D. Baltas², U. Nestle^{1,3}, A.-L. Grosu¹

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Uniklinik Freiburg, Freiburg

²Klinik für Strahlenheilkunde, Abteilung Medizinische Physik, Uniklinik Freiburg, Freiburg

³Klinik für Strahlenheilkunde, Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach

Fragestellung: Ziel der Analyse war die Rolle von verschiedenen Fraktionierungs- und Verschreibungsmethoden auf das Therapieansprechen bei der stereotaktischen Strahlentherapie des nicht-kleinzeligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) zu evaluieren.

Methodik: Patienten mit NSCLC die mittels SBRT in zwei konsekutiven prospektiven Studien behandelt wurden (02/2011–09/2020) sind in dieser Analyse eingeschlossen. Alle Patienten sind anhand von einem 4D PET/CT oder 4D CT geplant, mit unterschiedlichen Fraktionierungsschemata (3,5, 8 und 12 Fraktionen) und Verschreibungsmethoden: Dmean (Methode A), 60 % Isodose (Methode B) oder Analog der Lungtech Studie (V100 %≥95 % und V90 %≥99 %, GTV max 110–120 %, Methode C). Die Patienten wurden nachgesorgt 2 und 7 Wochen nach der SBRT und danach alle 3 Monate. Die lokale Kontrolle (LC) und das Gesamtüberleben (OS) sowie prädefinierte Parameter wie die Fraktionierung, die Verschreibungsmethode und Dosis, die biologisch-effektive Dosis (BED_{10}), die BED minimum ($BED_{10,Dmin}$), die BED maximum($BED_{10,Dmax}$) die mediane BED ($BED_{10,Dmedian}$) wurden evaluiert.

Ergebnis: Insgesamt wurden 107 Patienten (männlich: 60, weiblich: 47) mit einem medianen Alter von 74 Jahren analysiert. 42 Patienten hatten einen zentralen Tumor und bei 65 lag der Tumor peripher. Das mediane Planungszielvolumen (PTV) war 35 ml in beiden Studien. Insgesamt wurden 56 % der Patienten in 3 Fraktionen behandelt, 22 % in 5 Fraktionen, 21 % in 8 Fraktionen und 2 Patienten mit ultra-zentralen Tumoren wurden mit 12 Fraktionen behandelt. Die mediane BED_{10} betrug 84 Gy. Die Verschreibung erfolgte in 21 % der Fälle nach der Methode A, in 51 % nach der Methode B und in 31 % nach der Methode C. Die mediane $BED_{10,Dmin}$ war 80 Gy, die mediane $BED_{10,Dmax}$ war 186 Gy und die mediane $BED_{10,Dmedian}$ betrug 129 Gy. Das mediane OS lag bei 33 Monaten (97 % CI 27–39) und die LC lag nach 2 Jahren bei 91.4 %. Keine der untersuchten Parameter wie die BED_{10} , die Verschreibungsmethode, die $BED_{10,Dmin}$, die $BED_{10,Dmax}$ oder $BED_{10,Dmedian}$ korrelierten mit der lokalen Kontrolle oder mit dem Überleben.

Schlussfolgerung: Sowohl das Gesamtüberleben als auch die lokale Kontrolle waren hoch in beiden Studien unabhängig von der Verschreibungsmethode. Keine der untersuchten Parameter korrelierte mit einem besseren Überleben oder einer besseren lokalen Kontrolle, bei einer suffizienten D2 %, D98 % und Dmedian.

9:15–10:15

WebKonferenz 2

VS02 | Urologische Tumoren 1: Prostatakarzinom – PET und MRT

VS02-1

Metastasis-free survival after salvage radiotherapy in post-operative prostate cancer patients in the PSMA PET/CT era – a tri-institutional, retrospective analysis

C. Zamboglou¹, I. Strouthos⁷, A. – L. Grosu¹, S. Kirste¹, K. Ferentinos⁷, J. Ruf³, C. Gratzke⁴, S. Adebahr¹, A. Vrachimis⁸, C. Stief⁶, P. Bartenstein⁵, C. Belka², M. Li², C. Trapp², P. Rogowski², C. Zamboglou⁷, N. – S. Schmidt-Hegemann²

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum München (LMU), München

³Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁴Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁵Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum München (LMU), München

⁶Klinik für Urologie, Universitätsklinikum München (LMU), München

⁷Department of Radiation Oncology, German Oncology Center, Limassol (Zypern)

⁸Department of Nuclear Medicine, German Oncology Center, Limassol (Zypern)

Fragestellung: Prostate specific membrane antigen positron emission tomography (PSMA PET) has a high detection rate and influences therapeutic decision making in postoperative prostate cancer patients. However, the outcome of PET-based salvage radiotherapy (sRT) in terms of metastasis-free (MFS) survival has not yet been extensively studied. MFS is associated with a significant risk of death from prostate cancer. The purpose of this analysis was to analyse MFS in the era of PSMA PET/CT for sRT guidance and for restaging in terms of biochemical failure after sRT.

Methodik: This tri-institutional, retrospective analysis included patients referred for PSMA PET/CT after radical prostatectomy due to biochemically recurrent or persistent disease. All patients received intensity-modulated RT with a median dose of 70 Gy to the prostatic fossa. In case of PET positive lymph nodes, elective pelvic lymphatics were irradiated with a dose of 45–50 Gy including a boost to the PET positive regions (up to 60 Gy). Androgen deprivation therapy was given in patients with PET positive lymph nodes or with pre sRT PSA values of >0.7 ng/ml. Patients with follow-up time <12 months, with distant metastases in PSMA PET/CT scans prior to sRT and >6 months' time gap between PSMA PET/CT and beginning of sRT were excluded. MFS (staged by post sRT PSMA PET/CT imaging) was the primary study endpoint. Cox-regression analysis was performed to assess the impact of clinical parameters derived from the MSKCC nomogram as well as of positive findings in PET (positive findings in PET: yes or no/positive lymph nodes in the pelvis: yes or no) on MFS. Finally, the localization of the metastases in PSMA PET/CT images was assessed.

Ergebnis: The final analysis included 289 patients with a medium follow-up time of 38 months (IQR: 25–50). The 2- and 4-year MFS rates after sRT were 83 % and 70 %, respectively. After 2 and 4 years 53 % and 65 % of the patients with biochemical recurrent disease had also metastatic disease, respectively. In multivariate analysis including all parameters from the MSKCC nomogram as well as findings in PET, only PSA before sRT (HR = 1.5, $p=0.01$) was significantly associated with MFS. The metastases were primarily localized in subdiaphragmal paraaortic lymph nodes (42.9 %), non-pelvic bones (28.6 %), pelvic

bones (14.3 %), supradiaphragmal lymph nodes (8.6 %) and in visceral organs (5.7 %), respectively.

Schlussfolgerung: This is one of the first analyses reporting on MFS after sRT in the PSMA PET/CT era showing promising results in terms of tumor control. Additionally, the present analysis confirmed the strong prognostic effect of PSA level prior to sRT. Most of the metastases after sRT were located in abdominal lymph nodes. Future studies with longer follow-up are warranted to confirm the association between MFS and prostate cancer specific survival after sRT in the PSMA PET era.

VS02-2

Salvage Therapies for PSMA PET/CT-positive nodal-only recurrent prostate cancer: Impact on survival, functional outcomes and health-related quality of life

N. – S. Schmidt-Hegemann¹, C. Trapp¹, P. Rogowski¹, C. Eze¹, A. Buchner², V. Wenter³, M. Li¹, H. Ilhan³, F. Fuchs¹, C. Belka¹, C. Stief², J. Milow², A. Kretschmer²

¹Strahlentherapie, LMU Klinikum, München

²Urologie, LMU Klinikum, München

³Nuklearmedizin, LMU Klinikum, München

Fragestellung: The role of salvage lymph node dissection (SLND) in the management of nodal-only recurrent prostate cancer (PC) remains controversial. While unfavorable long-term oncological outcomes have cast doubt on the value of SLND as monotherapy in this clinical setting, comparative data with salvage lymph node radiation therapy (SLNRT) as a therapeutic alternative is rare. In addition, impact on health-related quality of life (HRQOL) has not been adequately evaluated yet. In the current study, we analyzed oncological as well as functional outcomes of patients with nodal-only recurrent PC treated with SLND or SLNRT in a single academic tertiary care center.

Methodik: Local ethics committee approval was obtained. Analysis was limited to patients that were diagnosed with nodal-only recurrent PC via PSMA-PET/CT. SLND was performed via open approach. Regarding SLNRT, radiotherapy dose regimens were normo- or slightly hypo-fractionated and a boost to the PET-positive local recurrences within prostatic fossa and lymph nodes was applied simultaneously. Questionnaires were sent to obtain functional and oncological outcomes. EORTC QLQ-C30 and PR-25 questionnaires were used to assess HRQOL. Continenence status was assessed using daily pad usage and the validated ICIQ-SF questionnaire. For multivariable analysis, cox regression models were used ($p<0.05$).

Ergebnis: 138 patients (SLND: 71; SLNRT: 67) fulfilled the inclusion criteria and were included in the current analysis. Median follow-up (FU) was 47mo for SLNRT patients (IQR 40–61), and 33mo for SLND patients (IQR 20–49; $p<0.001$). Peri-interventional androgen deprivation therapy (ADT) was administered to 89.6 % in the SLNRT subgroup (SLND: 5.6%; $p<0.001$). Median ADT duration for the SLNRT patients was 9 months (IQR 3–21). 43 patients (65.2 %) in the SLND cohort underwent ADT during FU. Biochemical recurrence rate was 40.3 % (SLNRT) vs. 86.4 % (SLND; $p<0.001$). In multivariable analysis, SLNRT could be confirmed as an independent predictor for increased biochemical recurrence-free survival (RFS; HR 0.10, 95 %CI 0.05–0.16, $p<0.001$). Estimated mean metastasis-free survival (MFS) was 57.6mo (95 %CI 51.4–63.8) for SLNRT patients and 39.5mo (33.4–45.6) for SLND patients (HR 0.64, 95 %CI 0.32–1.31, $p=0.222$). We did not observe significant differences regarding general HRQOL (global health status), daily pad usage, and ICIQ-SF scores between both subgroups.

Schlussfolgerung: In a large contemporary series of patients with nodal-only recurrent PC based on PSMA-PET/CT staging, we observed significantly increased biochemical relapse free survival in patients un-

dergoing SLNRT while no significant differences could be observed in MFS, and functional outcomes including HRQOL.

VS02-3

Biochemisch rezidivfreies Überleben nach PSMA-PET/CT-basierter Salvage-Strahlentherapie bei Prostatakarzinom: Langzeitergebnisse einer retrospektiven, biinstitutionellen Analyse

S. Adebaehr^{1,2}, C. Zamboglou^{1,2}, J. Ruf³, C. Gratzke⁴, S. Kirste^{1,2}, S. Spohn¹, C. Stief⁵, P. Bartenstein⁶, C. Belka^{7,8}, M. Li⁷, C. Trapp⁷, P. Rogowski⁷, A. – L. Grosu^{1,2}, N. – S. Schmidt-Hegemann⁷

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Freiburg und, Freiburg

³Abteilung für Nuklearmedizin, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁴Abteilung für Urologie, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁵Abteilung für Urologie, Campus Großhadern d. LMU München, München

⁶Abteilung für Nuklearmedizin, Campus Großhadern d. LMU München, München

⁷Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Campus Großhadern d. LMU München, München

⁸Partnerstandort München, German Cancer Consortium (DKTK), München

Fragestellung: Die Prostataspezifische Membranantigen (PSMA)-PET/CT detektiert bei bereits geringen Mengen an prostataspezifischem Antigen (PSA) Rezidive des Prostatakarzinoms nach primärer Operation. Die PSMA-PET/CT-gesteuerte Salvage-Strahlentherapie (sRT) wurde bereits als sichere lokale Behandlungsoption mit effektivem Targeting von PET-positiven Läsionen beschrieben. Hier präsentieren wir Langzeitergebnisse für das biochemisch rezidivfreie Überleben (BRFS) nach sRT und Prognosefaktoren für dieses Regime.

Methodik: In der biinstitutionellen, retrospektiven Studie analysierten wir langfristiges BRFS bei Patienten, bei denen aufgrund eines biochemischen Rezidis oder PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie eine PSMA-PET/CT-gestützte sRT durchgeführt wurde. Patienten mit Metastasen in der PET vor sRT, einem Zeitabstand zwischen PSMA-PET/CT und sRT >3 Monaten und Follow up (FU) <3 Jahre wurden ausgeschlossen. Primärer Endpunkt war BRFS, definiert als PSA-Nadir + 0,2 ng/ml. Alle bekannten Prognosefaktoren für BRFS nach nicht-auf-PSMA-PET basierter sRT, abgeleitet aus dem MSKCC-Nomogramm (außer Resektionsrand), sowie in der PSMA-PET positive Befunde und Lymphknoten (LN) wurden hinsichtlich prognostischer Wertigkeit für BRFS nach PSMA-PET-gesteuerter sRT in univariaten Cox-Analysen evaluiert. Prognosefaktoren mit signifikanten Unterschieden flossen in eine multivariate Cox-Analyse ein.

Ergebnis: Bei 165 analysierten Patienten fanden sich bei 101 (61 %) PET-positive Läsionen, wobei bei 31 bzw. 55 von 101 Patienten nur Fossa-Rezidive bzw. nur Becken-LN vorlagen; 17 von 101 Patienten hatten sowohl Fossa-Rezidive als auch pelvine Lymphknoten. Der PSA-Wert vor sRT lag bei <0,2, 0,21–0,5, 0,51–1 oder >1 ng/ml für 16, 61, 37 und 51 Patienten. 162 Patienten wurden mit sRT der Fossa oder einem Boost auf die PET-positiven Läsionen in der Fossa behandelt; 68 Patienten erhielten zusätzlich, 3 Patienten isoliert eine sRT der pelvinen Lymphknoten, bei 81 Patienten wurde eine elektive LN-RT durchgeführt. Nach medianer FU-Zeit von 49 Monaten betrug das BRFS 44,8 %. Es wurde kein signifikanter Unterschied im BRFS zwischen

Patienten mit oder ohne PET-positiven Läsionen beobachtet (44,5 % versus 45,3 %; p: 0,92). In der multivariaten Analyse wurden der PSA-Wert vor sRT, die PSA-Verdopplungszeit, Gleason-Score, pT- und pN-Stadium, Hormontherapie und PET-positive LN berücksichtigt: nur PSA vor sRT (HR: 0,28, p 0,017), PSA-Verdopplungszeit (HR: 3,001, p 0,038) und pT-Stadium (HR: 0,246, p 0,011) waren signifikant mit BRFS assoziiert.

Schlussfolgerung: Die PSMA-PET/CT-gestützte sRT ist eine wirksame Behandlungsoption mit potenziellem Langzeit-BRFS. Es wurde kein Unterschied im BRFS zwischen Patienten mit und ohne PET-positiven Läsionen beobachtet, was auf ein wirksames Targeting von PET-positiven Läsionen hinweist. Die Berücksichtigung des PSA-Wertes vor sRT und PSA-Verdopplungszeit könnten für die Entscheidung zu einer frühen sRT auch in der PSMA-PET-Ära relevant sein.

VS02-4

Intraindividueller Vergleich zwischen 18F-PSMA1007-PET/CT und mpMRT für die Strahlentherapieplanung bei Patienten mit primären Prostatakarzinom

M. Marinescu¹, S. Spohn¹, L. Ceci¹, M. Kramer¹, S. Kiefer², A. Sigle³, T. Faßbender⁵, P. Bronsert², N. H. Nicolay¹, M. Bock⁴, J. Ruf⁵, M. Benndorf⁶, A. – L. Grosu¹, C. Zamboglou¹

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau

²Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau

³Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau

⁴Klinik für Radiologie, Division für Medizinische Physik, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau

⁵Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau

⁶Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau

Fragestellung: Die genaue Bestimmung des intraprostatatischen Tumorvolumens (GTV) hat eine entscheidende Bedeutung für eine fokale Eskalation der Bestrahlungsdosis bei primären Prostatakarzinom (PCa). Das multiparametrische MRT (mpMRT) wird routinemäßig für die GTV-Konturierung bei primären PCa angewendet. In dieser Studie wurde ein intraindividueller Vergleich zwischen 18F-PSMA-PET/CT und mpMRT für die GTV-Konturierung bei Patienten mit primären PCa durchgeführt.

Methodik: In die retrospektive Studie wurden 79 Patienten mit primären PCa eingeschlossen, die ein 18F-PSMA1007-PET/CT und ein 3T mpMRT vor einer primären Therapie erhielten. Die GTVs wurden manuell anhand PSMA-PET (GTV-PET, Fensterung SUV_{min-max}:1–10) und MRT (GTV-MRT) definiert und die Lateralität der Tumorlokalisierung (rechts, links, beidseits), das absolute Tumorvolumen und der cT Status wurden bestimmt. Als Referenz diente bei 68 Patienten die Tumorlokalisierung in Biopsie Proben und bei 10 Patienten das Tumorvolumen in der ko-registrierten histopathologischen Information (GTV-Histo); anhand dieser wurde die Sensitivität und Spezifität auf Schichtebene bestimmt.

Ergebnis: In den gesamten Kohorte wurden mittels PSMA PET/CT und mpMRT jeweils 232 und 130 Läsionen detektiert. Das mediane GTV-PET (3,3 ml) war signifikant größer als das mediane GTV-MRT (1,8 ml) ($p<0,0001$). Das GTV-PET und das GTV-MRT lagen jeweils in 23 und 8 Patienten in den Samenblasen. Das GTV-PET, GTV-MRT und die Biopsie Proben waren jeweils in 6, 18 und 22 Patienten unilaterale und in 62, 50 und 46 Patienten bilateral lokalisiert. Das PSMA PET zeigte eine signifikant höhere Übereinstimmung mit der Biopsie in der Detektion von bilateralen Läsionen als das MRT ($p=0,04$). Für die 10 Patienten mit histopathologischen Referenz betrug in median das

GTV-PET 4,6 ml, das GTV-MRT 2,6 ml und das GTV-Histo 3,5 ml, wobei GTV-PET und GTV-MRT keine signifikante Unterschiede im Vergleich zu GTV-Histo ($p>0,05$) zeigten. Das PSMA-PET und das MRT hatten eine Sensitivität von 85 % bzw. 69 % und eine Spezifität von 87 % bzw. 100 %.

Schlussfolgerung: Im Vergleich zu dem MRT führte die manuelle GTV Konturierung anhand PSMA PET zu größeren GTVs, mehr bilateralen Läsionen und mehr Patienten mit Samenblasenbefall. Dies führte im Vergleich zur histopathologischen Referenz zu einer größeren Sensitivität bei geringerer Spezifität und zu einer größeren Konkordanz in der Detektion von bilateralen Läsionen im Vergleich zur Biopsie. Somit liefert das 18F-PSMA PET wichtige komplementäre Informationen zur mpMRT und sollte in der Planung einer fokalen Dosisescalation berücksichtigt werden.

VS02-5

MR-basierte adaptive IGRT des Prostatakarzinoms: Update zu Feasibility, Planadaptation und Akuttoxizität der prospektiven Phase II Studie M-Base Pro 1.0

D. Wegener¹, F. Paulsen¹, D. Thorwarth², A. Othman³, J. Bedke⁴, A. Stenzl⁴, K. Nikolaou³, D. Zips¹, A. – C. Müller¹, COI: Forschungscooperationen mit Elektro, Philips, Siemens, Dr. Sennewald Medizintechnik, Kaiku Health, TheraPanacea, PTW, ITV

¹Klinik für Radioonkologie, Eberhard Karls Universität, Tübingen

²Klinik für Radioonkologie, Sektion für biomedizinische Physik, Eberhard Karls Universität, Tübingen

³Klinik für Radiologie, Eberhard Karls Universität, Tübingen

⁴Klinik für Urologie, Eberhard Karls Universität, Tübingen

Fragestellung: IGRT bis zu 80 Gy +/- hormonablativer Therapie (HAT) ist eine Standardtherapie für das Prostatakarzinom (PC). HAT kann das Prostatavolumen um ~10 % pro Monat reduzieren und das Zielvolumen signifikant verringern. In dieser prospektiven Phase-II Studie (M-Base Pro 1.0) wird deshalb untersucht, ob durch Bestrahlungsplanung mithilfe von multiparametrischer MRT und Planadaptation je nach gemessener Zielvolumenänderung in wöchentlich durchgeführten MRTs die G2+ gastrointestinale (GI) und urogenitale (GU) Toxizität reduziert werden kann.

Methodik: Patienten mit PC der Stadien cT1-3b N0 M0 (Staging mittels MRT) wurden in die Studie eingeschlossen (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02724670) und erhielten eine RT bis 78 Gy in 39 Fraktionen auf Prostata und Samenblasen (low/intermediate/high risk oder cT3b: 0/1/2 cm oder komplett Samenblasen). HAT wurde zusätzlich entsprechend der S3-Leitlinie verschrieben. In dieser explorativen Kohorte ($n=25$) erfolgte ein 3T MRT bei Erstdiagnose, nach neoadjuvanter HAT (Bestrahlungsplanung), in Woche 2 und Woche 7 der RT. Zusätzlich wurden wöchentlich während der RT 1,5T MRTs ohne Kontrastmittel (T2w, DWI) durchgeführt. Es wurde eine IGRT mit Goldmarkern und cone-beam CT mit PTV-Saum 6 mm, nach dorsal 5 mm, geplant. Die Notwendigkeit für eine Planadaptation wurde anhand des MRT wöchentlich überprüft: Falls das wöchentlich gemessene Prostatavolumen $\geq 25\% / \geq 20$ ml vom initialen Planungs-CT(-MRT) abwich wurde der Bestrahlungsplan adaptiert. Die Akuttoxizität (RTOG, CTC) wurde vor RT-Start, wöchentlich während RT und 3 Monate nach RT-Ende gescored.

Ergebnis: Das Studienprotokoll konnte bei allen 25 Patienten durchgeführt werden. Die Machbarkeit der Studien-MRTs vor RT-Start lag bei 100 %, unter RT bei 97,1 % und nach RT bei 72 %. Planadaptationen wurden für 36 % der Patienten durchgeführt ($n=9$). Davon wurden $n=6$ Patienten adaptiert aufgrund Verringerung des Prostatavolumens $\geq 25\% / \geq 20$ ml und $n=3$ um vorher nicht erreichte OAR-Constraints zu realisieren. Die durchschnittliche Miktionsfrequenz (CTC) sank von initial 12 % (G1) auf 4 % (G1) nach neoadjuvanter HAT, erhöhte sich während der IGRT bis auf maximal 75 % (G1) und 8 % (G2) in Wo-

che 8 und verringerte sich wieder bis auf 26 % (G1) bzw. 0 % (G2) drei Monate nach RT-Ende. Die Akuttoxizität der Blase (RTOG) stieg von initial 4 % (G1) während IGRT auf maximal 80 % (G1) und 8 % (G2) in Woche 8 und sank dann bis auf 8 % (G1) bzw. 0 % (G2) drei Monate nach RT-Ende. Das Item Proktitis (CTC) wurde mit 40 % (G1) und 16 % (G2) in Woche 8 gescored und verringerte sich auf 18 % (G1) bzw. 0 % (G2) drei Monate nach RT-Ende. Die akute Rektumotoxizität (RTOG) stieg bis auf 60 % (G1) in Woche 8 und lag bei 8 % (G1) drei Monate nach RT-Ende. In keinem Item trat Toxizität G3+ auf.

Schlussfolgerung: In dieser einarmigen prospektiven Studie konnte die Machbarkeit eines ambitionierten Studienprotokolls für eine MR-basierte adaptive IGRT gezeigt werden. Zusätzlich konnte eine akzeptable niedrige Akuttoxizitätsrate demonstriert werden.

VS03 | Covid-19

VS03-1-jD

Einfluss sozialer Faktoren auf die Lebensqualität von Hirntumorpatienten und ihren Angehörigen während der COVID-19-Pandemie

F. Troschel¹, F. Ahndorf², L. – M. Wille², R. Brandt², J. Jost², S. Rekowski³, H. T. Eich¹, W. Stummer², R. Wiewrodt⁴, K. Jetschke³, D. Wiewrodt²

¹Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

²Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Münster, Münster

³Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum

⁴Medizinische Klinik A, Abteilung Pneumologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

Fragestellung: Die COVID-19-Pandemie hat weltweit zu signifikanter Mortalität und Morbidität geführt, insbesondere bei Risikogruppen wie Tumorpatienten. Ziel der vorliegenden bi-institutionellen Kohortenstudie war es, die Lebensqualität von überwiegend trimodal therapierten Hirntumorpatienten und ihrer Angehörigen während der ersten Lockdown-Phase der COVID-19-Pandemie nachzuvollziehen.

Methodik: Die Studie wurde während des ersten Corona-Lockdowns (04–07/2020) durchgeführt. Hirntumorpatienten und Angehörige erhielten wöchentlich einen Fragebogen zu ihrer Lebensqualität mit Fokus auf Depression, Angst (mittels Hospital Hospital Anxiety and Depression Scale), Distress (Distress Thermometer) und Wohlbefinden (WHO-5-Skala). Klinische Daten zur Behandlungs- und Lebenssituation sowie zu sozialen Faktoren wurden ebenfalls eruiert. Im Fokus der Auswertung standen drei Analysen: (i) Beobachtung von Verlaufsveränderungen der Parameter zur Abschätzung psychosozialer Dynamiken im Lockdown; (ii) Beobachtung intrafamiliärer Korrelationen der Lebensqualität; und (iii) uni- und multivariablen Identifikation von Einflussfaktoren der Lebensqualität.

Ergebnis: 100 Teilnehmer (63 Patienten, 37 Angehörige) füllten in Summe 729 Fragebögen aus. 99 % der Patienten waren mindestens einmal neurochirurgisch operiert worden. 81 % waren bestrahlt worden, 11 % ein weiteres Mal. 73 % der Patienten hatten Systemtherapie, in den meisten Fällen Temozolomid-basiert, erhalten. Insgesamt zeigten Patienten mehr depressive Symptome ($p < 0,001$) und reduziertes Wohlbefinden ($p = 0,013$) im Vergleich zu Angehörigen, wobei beide Gruppen gegenüber Vergleichswerten der Normalbevölkerung deutlich mehrbelastet waren. Über die Zeit war die Lebensqualität der Kohorte stabil, das Verständnis den Maßnahmen gegenüber nahm jedoch ab ($p < 0,001$). Alle Lebensqualitätsparameter zeigten unter Mitgliedern derselben Familie hochsignifikante Korrelationen schwach-moderater Stärke. Uni- und multivariabel war die Zahl der angegebenen sozialen Kontakte (virtuell oder analog) hochrelevant mit der Lebensqualität

vergesellschaftet. Andere soziale Faktoren wie berufliche Situation, sportliche Betätigung und Lebensumstände zeigten ebenfalls starke Assoziationen, während der WHO-Grad der Tumorerkrankung keine wesentliche Rolle spielte.

Schlussfolgerung: Die Lebensqualität von Hirntumopatienten und Angehörigen befand sich während des COVID-bedingte Lockdowns auf insgesamt niedrigem Niveau, verschlechterte sich jedoch nicht. Die Assoziation der Lebensqualität von Patienten und unmittelbaren Angehörigen sowie die Abhängigkeiten von sozialen Faktoren zeigen die hohe Bedeutung des sozialen Umfelds für die Patienten. Gerade in Zeiten des „social distancing“ sollte im Rahmen der radioonkologischen Supportivtherapie diesem Aspekt eine hohe Aufmerksamkeit gewidmet werden.

VS03-2-jD

Asymptomatische SARS-CoV-2-Infektionen von PatientInnen vor und unter Radio(chemo)therapie während der zweiten Pandemie-Welle in Deutschland: eine monozentrische Analyse

C. Arnold, M. Fleischmann, E. Fokas, C. Rödel

Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt

Fragestellung: Im Laufe der COVID-19-Pandemie wurden in den klinischen Alltag viele Maßnahmen implementiert, die eine Ausbreitung innerhalb der vulnerablen Gruppe onkologischer PatientInnen verhindern sollen. Ein mögliches Instrument stellt das Testen asymptomatischer PatientInnen vor und unter Therapie auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion dar. Um das Aufwand/Nutzen-Verhältnis des Screenings besser bewerten zu können, erfolgte eine monozentrische Ergebnis-Auswertung von PCR-Tests während der „zweiten Welle“ der Pandemie im Herbst/Winter 2020/21.

Methodik: Alle PCR-Tests asymptomatischer PatientInnen zur Detektion einer SARS-CoV2-Infektion vor und unter Therapie in der radioonkologischen Abteilung des Universitätsklinikums Frankfurt zwischen dem 13.10.2020 und 11.03.2021 wurden auf ein positives oder negatives Ergebnis hin untersucht. Es erfolgte eine Subklassifizierung der Tests je nach anamnestischer Risikokonstellation in „low-risk“ (keine nachgewiesene Infektion und kein Kontakt zu einer positiv getesteten Person innerhalb der letzten 14 Tage) und „high-risk“ (Erfüllung eines oder beider o. g. Risikofaktoren). Zur Gegenüberstellung wurden auch die Tests symptomatischer PatientInnen ausgewertet und gemäß der oben genannten Risikokonstellation klassifiziert. Bei positivem Testergebnis wurden zudem der mutmaßliche Infektionsherd sowie der klinische Verlauf der Infektion evaluiert.

Ergebnis: 1056 PCR-Tests von 550 PatientInnen wurden ausgewertet. Bei 1015 Tests lag eine Einstufung als „asymptomatisch“, bei entsprechend 41 Tests die Einstufung als „symptomatisch“ vor. 2 von 940 asymptomatischen „low-risk“- und 3 von 75 asymptomatischen „high-risk“-Tests erbrachten den Nachweis von SARS-CoV-2 (Positivrate: 0,2 % bzw. 4 %). Bei als symptomatisch eingestuften PatientInnen wiesen 3 von 36 „low-risk“- und 3 von 5 „high-risk“-Tests ein positives Ergebnis auf (Positivrate: 8,3 % bzw. 60 %). Keine Infektion war auf eine Ansteckung innerhalb unserer Abteilung zurückzuführen. Alle initial asymptomatisch positiv Getesteten wiesen innerhalb weniger Tage COVID-typische Symptome auf. Es war kein schwerer (intensivmedizinisch behandlungsbedürftiger) oder gar tödlicher Krankheitsverlauf zu verzeichnen.

Schlussfolgerung: Sofern keine anamnestische Risikokonstellation besteht, erscheint das Risiko einer asymptomatischen SARS-CoV-2 Infektion bei radioonkologischen PatientInnen gering. Das Vorliegen der oben beschriebenen Risikokonstellation hingegen macht den Nachweis von SARS-CoV-2, auch bei fehlender Symptomatik, deutlich wahrscheinlicher. Dies unterstreicht den Stellenwert der Anamneseerhebung für eine effiziente Detektion „stummer“ SARS-CoV-2-Infektionen ge-

genüber einem systematischen Screening. Wenn allgemeine Hygiene- und Sicherheitsmaßnahmen gewährleistet sind und die Behandlung im ambulanten Setting erfolgt, sollte ein systematisches Screening gegen Ressourcenbelastung bei ggf. begrenzten Testkapazitäten abgewogen werden.

VS03-3

Prognostische Marker für den klinischen Verlauf im Blut von Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion

C. Matuschek¹, E. Bölke¹, J. Haussmann¹, W. Budach¹, A. Schmidt¹, J. Fischer²

¹Strahlentherapie, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf

²Institut für Transplantations Diagnostik und Zelltherapeutikaapeutics, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf

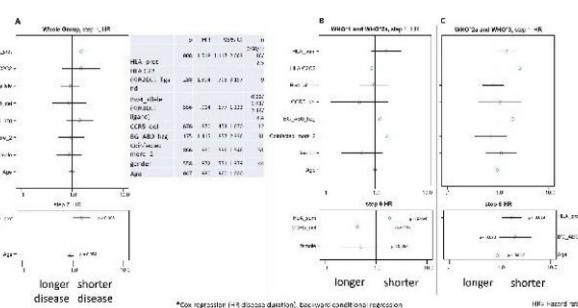
Fragestellung: Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann unterschiedliche klinische Verläufe nehmen. Es gibt asymptomatische aber auch tödliche Verläufe. Ziel der aktuellen Studie war es, klinische Parameter zu finden, die eine prognostische Aussage zum Verlauf einer Infektion geben. Dies könnte für onkologische Patienten von Nutzen sein um frühzeitig eine Therapie zum Beispiel mit synthetischen Antikörpern zu starten, bevor es zu einem Zytokinsturm und zu einem Organversagen kommt.

Methodik: Wir untersuchten Plasmaspender für Rekonvaleszenten Plasmen auf immunogenetische Faktoren wie CCR5, die ABO-Blutgruppen und verschiedene HLA-Allele auf ihre prognostische Bedeutung. Die Plasmaspender wurden über 250 Tage klinisch nachbeobachtet. Für die Plasmaspender wurden IgA, IgG-Antikörper gegen das Spike Protein (ELISA Roche, Euroimmun) sowie neutralisierende Antikörper gegen das SARS-CoV-2 Virus in einer Zellkultur untersucht.

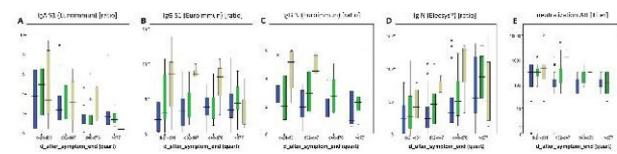
Ergebnis: Von 157 Plasmaspender konnten wir verschiedene HLA-Allele, immunogenetische Faktoren (CCR5) sowie die Immunglobulin Spiegel analysieren. Hierbei zeigte sich kein rascher Abfall von IgA und IgG Plasma Spiegel. Wir fanden bis zu 240 Tage nach einer Infektion erhöhte IgG Spiegel im Plasma (Abb. 1).

Die statistischen univariaten HLA-Analysen identifizierten als mutmaßlich schützende HLA-Allele (HLA-Klasse II DRB1 * 01: 01 und HLA-Klasse IB * 35: 01, mit einem Trend für DRB1 * 03: 01), die mit einer signifikant verringerten Krankheitsdauer der Patienten korrelierten. Umgekehrt identifizierten wir HLA-Allele (HLA-Klasse II DQB1 * 03: 02 und HLA-Klasse I B * 15: 01), die in unserer Patientenkoche nicht mit einem solchen Nutzen assoziiert waren. Für CCR5 konnten wir in der univariaten Analyse eine signifikante Korrelation finden, die sich aber in der multivariaten Cox Regressions Analyse nicht bestätigte (Abb. 2).

Schlussfolgerung: Wir fanden als schützende HLA-Allele HLA-Klasse II DRB1 * 01: 01 und HLA-Klasse IB * 35: 01 die mit einem milderen klinischen Verlauf korrelierten.



VS03-3 | Abb. 1 multivariate Cox Regressions Analyse



VS03-3 | Abb. 2 Verlauf der Immunglobulinspiegel nach einer SARS-CoV-2 Infektion

Zusammenfassend zeigt die aktuelle Studie, dass das Vorhandensein bestimmter „schützender“ HLA-Allele eine noch stärkere Assoziation mit einer verringerten Dauer einer leichtem und mittelschwerem COVID-19 Erkrankung aufweist, als Alter oder die Blutgruppe. Prospektive Studien an größeren Patientenpopulationen sind jedoch notwendig um diese Beobachtung zu bestätigen.

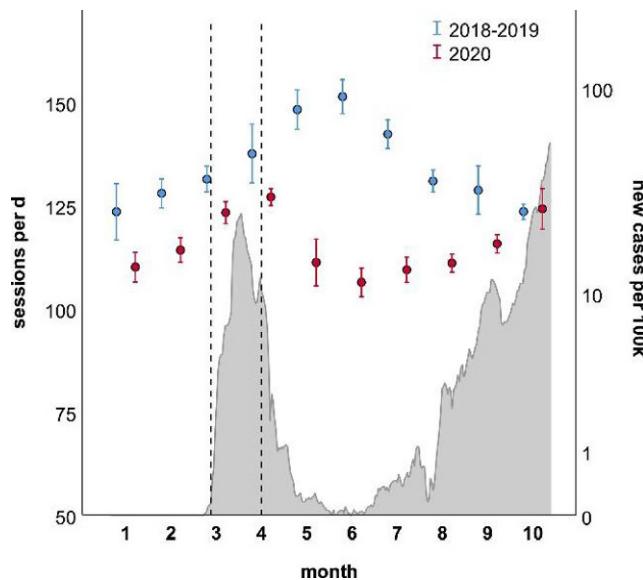
VS03-4

Die Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf die Radioonkologie – eine Tiroler Perspektive

J. Mangesius, C. Arnold, A. Frei, T. Seppi, U. Ganswindt

Strahlentherapie-Radioonkologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck (Österreich)

Fragestellung: Die COVID-19-Pandemie hat weltweit beispiellose Auswirkungen auf Gesundheitssysteme, wobei Krebspatienten eine besonders gefährdete Gruppe darstellen. Die Aufrechterhaltung einer qualitativ hochwertigen Krebsbehandlung auch während einer Pandemie ist von größter Bedeutung, da bekannt ist, dass Verzögerungen oder Unterbrechungen der Diagnose oder Behandlung die Prognose nachteilig beeinflussen. In dieser Studie wollten wir die Auswirkungen der Pandemie auf die strahlentherapeutische Behandlung von Patien-



VS03-4 | Abb. 1 RT Sitzungen im Vergleich zur COVID-19 Inzidenz im Jahr 2020. Durchschnittliche Anzahl der RT-Sitzungen pro Tag im Laufe des Jahres 2020 im Vergleich zu den Vorjahren. Der zeitliche Verlauf der Pandemie in Tirol wird als Flächendiagramm des 7-Tage-Durchschnitts der Neuinfektionen pro 100.000 Einwohner dargestellt. Die strichlierten Linien zeigen den Beginn und das Ende offizieller österreichischer Lockdown-Maßnahmen an

ten in Nordtirol auswerten, um Daten für das zukünftige Management solcher Krisen bereitzustellen.

Methodik: In dieser retrospektiven Analyse haben wir den Verlauf der täglich durchgeführten Strahlentherapiesitzungen über das Jahr 2020 mit den Vorjahren verglichen. Monatliche Veränderungen in der Anzahl der durchgeführten Bestrahlungen an der Universitätsklinik für Strahlentherapie der Medizinischen Universität Innsbruck (alleiniger Versorgungsauftrag für Nordtirol) wurden in Kontext zum Verlauf der Pandemie in Österreich gesetzt. Es wurden alle in diesem Zeitraum durchgeführten perkutanen RT Sitzungen onkologischer Patienten sowohl in der Gesamtzahl sowie getrennt jene zur Behandlung von Brust- und Prostatakarzinomen ausgewertet.

Ergebnis: In unserer Abteilung mussten in diesem Zeitraum überwiegende Patienten weder abgewiesen noch verschoben werden, außerdem wurden keine wesentlichen Änderungen in den Fraktionierungsplänen vorgenommen. Dennoch gab es einen Rückgang aller RT Sitzungen in den Monaten Mai bis August (-25% , -30% , -23% , -15%), sowie einen Rückgang der Brustkrebsitzungen von April bis August (-16% , -17% , -38% , -43% , -27%), sowie Prostatakrebs-Sitzungen im April und Mai (-18% , -32%).

Schlussfolgerung: Die COVID-19-Pandemie hat schwerwiegende Einschränkungen der onkologischen Versorgung verursacht, deren Auswirkungen erst in den kommenden Jahren abschätzbar werden. Obwohl eine optimale Durchführung der Strahlentherapie, auch während einer Pandemie aufrechterhalten werden kann, spiegeln unsere Daten die unvermeidbaren Auswirkungen auf die interdisziplinäre onkologische Versorgung wider. Die Radioonkologie stellt einen entscheidenden Eckpfeiler bei der Aufrechterhaltung kurativer Behandlungsoptionen in einer Pandemie dar. Unsere Daten können zum Verständnis der Auswirkungen der Pandemie auf verschiedene Aspekte der Krebsbehandlung beitragen, die für die Vorbereitung und das Management unvermeidlicher zukünftiger Inzidenzwellen von entscheidender Bedeutung sein könnten.

VS03-5

Lernverhalten der Studierenden bei digitalem Lernmodell in der Radioonkologie

H. Vorwerk, R. Engenhart-Cabillic

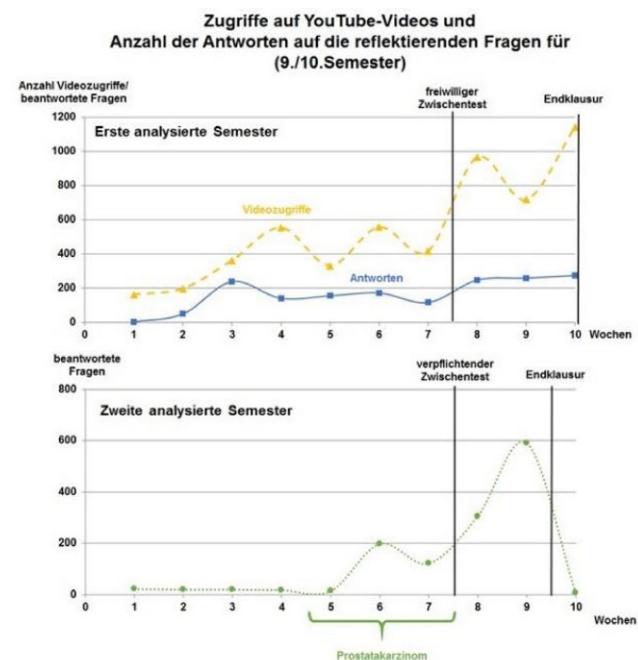
Strahlentherapie und Radiooncology, Marburg, Marburg

Fragestellung: Die Integration von digitalem Lehren wird schon seit längerem von den Studierenden und auch der Politik eingefordert. Nach der Umsetzung auf eine digitale Lehrmethode stellt diese eine gute Grundlage zur Analyse des Lernverhaltens der Studierenden dar, die vorher auf diese Art nicht möglich war.

Methodik: Wir haben in zwei aufeinanderfolgenden digitalen Semestern ein neu entwickeltes Interaktives E-Book zur Lehre in der Radioonkologie eingesetzt (https://kmed.uni-giessen.de/ilius/goto.php?target=lm_172102&client_id=kmed). Dieses besteht aus Kurzvideos auf dem YouTube Kanal „Tumor Target Therapy“ (<https://www.youtube.com/channel/UCpBHT7vSwpHdOQdVJ2IYdGA>), welche jeweils mit einer oder mehreren Fragen kombiniert sind, mit welchen die Studierenden das gerade erlernte Wissen reflektieren können. Wir haben das Lernverhalten der Studierenden anhand der Zugriffe auf die Videos und die Anzahl und Qualität der beantworteten Reflektionsfragen und die Ergebnisse der Endklausuren analysiert.

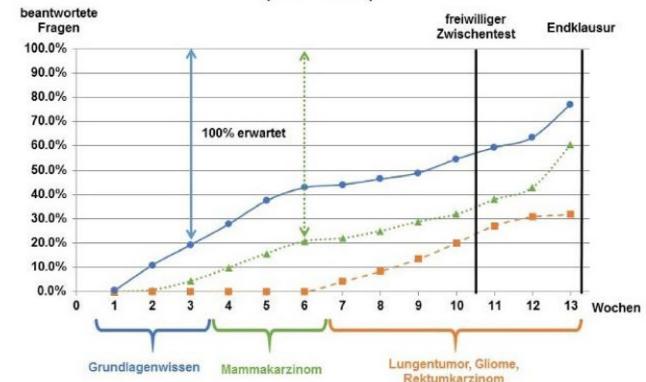
Ergebnis: Die Studierenden haben das asynchrone Lehrangebot angenommen und vornehmlich an Wochentagen gelernt (74 % der Videos), aber auch an Wochenenden (23 %) und weniger an Feiertagen (4 %). Die Antwortqualität der reflektierenden Fragen war gut mit über 50 % richtige Antworten bei dem ersten Versuch.

Die Selbstverantwortlichkeit zum Lernen fiel den Studierenden sowohl im 5./6. Semesters als auch dem 9./10. Semester sehr schwer (siehe Abb. 1 und 2). Ohne lenkende Intervention durch den Lehren-



VS03-5 | Abb. 1 Zugriffe auf YouTube-Videos und Anzahl der Antworten auf die reflektierenden Fragen. Anzahl der Zugriffe auf die Kurzvideos des YouTube-Kanals (gelb) und Antworten im Interaktiven E-Book (blau und grün) der Studierende im 9./10. Semester. Analyse von zwei aufeinanderfolgenden Semestern: Im ersten Semester wurden keine Vorgaben gemacht. Im zweiten analysierten Semester war die Bearbeitung des Teiles vom Prostatakarzinom für die Woche 5–7 vorgesehen (grün)

Anzahl der Antworten auf die reflektierenden Fragen des Interaktiven E-Book's der Radioonkologie (6. Semester)



VS03-5 | Abb. 2 – Antworten auf die reflektierenden Fragen im Interaktiven E-Book der Radioonkologie. Relative Anzahl der Antworten im Interaktiven E-Book gerechnet nach Anzahl der Studierenden im 6. Semester: Lernen vom Grundlagenwissen innerhalb der ersten drei Semesterwochen vorgesehen (blau). Bearbeiten des Teiles vom Mammakarzinom für die Woche 4–6 vorgesehen (grün). Bearbeitung der restlichen Tumorentitäten in den restlichen Semesterwochen (orange) 10:30–11:30

den war der Zugriff auf das Lernmaterial durch die Studierenden begrenzt und verzögert. Im ersten Semester wurden deshalb freiwillige Zwischentests durchgeführt, durch welche sich die Zugriffszahlen der Studierenden erhöht haben. Trotzdem waren im ersten analysierten Semester die durchschnittlichen Ergebnisse der Studierenden in der Endklausur, welche nicht an dem Zwischentest teilgenommen haben, mit 59,1 % sehr unterdurchschnittlich, und bei den Studierenden, welche an den Test teilgenommen haben mit 69,5 % besser aber auch nicht zufriedenstellend. Im zweiten analysierten Semester haben wir mit dem gleichen digitalen Lehrmodell und zweiwöchentlichen verpflichtenden Zwischentests eine Erfolgsquote von 93 % in der Endklausur messen können.

Schlussfolgerung: Digitale Lehrmethode machen nicht nur die Art und Qualität der Lehre transparent sondern auch das Lernverhalten der Lernenden. Unsere Analyse hat gezeigt, dass neben der Qualität des Unterrichts die klare Struktur und Vorgabe der Lerninhalte pro Lernwoche sowie regelhafte Kontrolle des gelernten auch im universitären Alltag von entscheidender Bedeutung für den Lernerfolg der Studierenden ist.

VS04 | Gynäkologische Tumoren

VS04-1

Klinische Ergebnisse der MR-basierten Brachytherapie bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom mit dem hybriden Venezia™ Applikator

S. Saicic, F. Walter, M. Rottler, J. Well, L. Nierer, M. Niyazi, C. Belka, S. Corradini

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Universität München – LMU, München

Fragestellung: Nach einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) mit platinbasierter Chemotherapie hat sich gezeigt, dass die MR-basierte Brachytherapie (BT) das Gesamtüberleben und die lokale Kontrolle bei Zervixkarzinom signifikant verbessert. Eingeführte Innovationen in der Applikatortechnologie, wie der hybride Venezia™-Applikator, haben die Verfügbarkeit der kombinierten intrakavitären und interstitiellen BT erweitert. Dies ermöglicht die gezielte Behandlung von Tumorausdehnungen, welche bisher durch die intrakavitäre BT allein nicht ausreichend abgedeckt werden konnten. Wir berichten über vorläufige klinische Ergebnisse der adaptiven BT bei der Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom.

Methodik: Zwischen 03/2017 und 06/2020 wurden insgesamt 53 Patientinnen mit Zervixkarzinom mit dem hybriden Venezia™-Applikator im Anschluss an ein definitives Radiochemotherapie-Protokoll behandelt. Die kumulative Dosisabdeckung nach kombinierter EBRT und MR-basierter Brachytherapie wurde hinsichtlich der D98 GTV, D90 HR-CTV, D98 HR-CTV und D98 IR-CTV (EQD2; $\alpha/\beta=10$) analysiert. Zusätzlich wurden die Risikoorganbelastungen von D2cc für Blase, Rektum, Sigma und Dünndarm ausgewertet (EQD2; $\alpha/\beta=3$). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 20 Monate.

Ergebnis: Das mediane Alter bei Diagnose betrug 50 Jahre (Spanne: 30–85 Jahre). Insgesamt wurden 45 Patienten (85 %) mit einer Kombination aus IS/IC-Brachytherapie mit interstitiellen Nadeln behandelt. Bei einem HR-CTV-Volumen von >30cc erhielten insgesamt 89,6 % der Patienten eine kombinierte IS/IC-Behandlung. Die kumulative mittlere Dosis für das GTV D98 betrug 110,5 Gy (Spanne: 78,1–253,1 Gy), für das HR-CTV D90: 91,4 Gy (Spanne: 72,2–100,8 Gy) und für das HR-CTV D98: 81,5 Gy (Spanne: 62,9–90,1 Gy). In Fällen mit einem HR-CTV-Volumen <30cc wurde der Constraint D90>90 Gy bei 95,8 % der Patienten erreicht. In Fällen mit größeren HR-CTV-Volumina >30cc wurde die Vorgabe D90>85 Gy in insgesamt 96,4 % der Fälle erzielt. Bezuglich der D98 des IR-CTV wurde

eine mittlere Dosis von 65,9 Gy (Spanne: 57,2–85,1 Gy) erreicht. Die mittleren D2cc-Dosen für die Risikoorgane betrugen 74,9 Gy (Spanne: 56,6–89,7 Gy) für die Blase, 59,5 Gy (Spanne: 49,6–72,4 Gy) für das Rektum, 60,8 Gy (Spanne: 47,2–75 Gy) für das Sigma und 55,6 Gy (Spanne: 44,1–72,1 Gy) für den Dünndarm. Der Constraint für die Blase von D2cc <80 Gy wurde bei 71,7 % der Patienten erreicht, während beim Rektum D2cc <65 Gy bei 79,2 % erreicht wurde. Das Gesamtüberleben für die Kohorte betrug 95,2 % mit einem metastasenfreien Überleben von 87,7 % und einem rezidivfreien Überleben von 95,9 % nach 20 Monaten.

Schlussfolgerung: Fortschritte in der Bildführung und die Einführung von Hybrid-Applikatoren, wie dem Venezia™-Applikator ermöglichen risikoadaptive Behandlungsprotokolle. Unsere vorläufigen klinischen Daten bestätigen die Effektivität der MR-geführten Brachytherapie bei der Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom, mit hervorragenden vorläufigen Ergebnissen.

VS04-2

Effect of radiotherapy in addition to surgery in early stage endometrial cancer: a population-based study

D. Medenwald, S. Langer, C. Gottschick, D. Vordermark

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Martin Luther Universität Halle-Wittenberg, Halle

Fragestellung: The role of radiotherapy in the management of early (FIGO I) endometrial is controversial with limited availability of prospective data from randomized trials. We aim to assess the population-based effect of radiotherapy in addition to surgery in FIGO I endometrial cancer.

Methodik: German Epidemiologic Cancer Registries provided the Robert Koch Institute. We considered FIGO I cases with recorded operative treatment ($n=12,718$, 2000–2017). We computed hazard ratios (HR) from relative survival models in relation to the mortality of the general population with 95 % confidence intervals (CI). Multivariate models were adjusted for age, stage (IA vs. IB), grading and chemotherapy. Radiotherapy included external radiotherapy and brachytherapy.

Ergebnis: Cases with a favorable risk profile (FIGO IA, G1/G2) had a slightly lower survival relative to the general population (FIGO IA: 0,9, G1: 0,91). The proportion of FIGO IA cases was lower in the radiotherapy group (52,6 %) vs. cases without radiotherapy (78,6 %). Additional treatment with radiotherapy was beneficial in FIGO IB (HR=0,74) and in all histopathological grades, but not FIGO IA cases (HR=0,93) cases. Compared to IA tumors, IB cases had a HR of 1,51 (95 % CI: 1,34–1,7).

Schlussfolgerung: Radiotherapy in addition to surgery is beneficial for patients in a FIGO IB stage. Further studies need to address the impact of new techniques and risk assessment.

VS04-3

MR-gestützte stereotaktische Boost-Bestrahlung bei Patientinnen mit Rezidiv gynäkologischer Tumoren: Durchführbarkeit und erste klinische Erfahrungen

I. Hadil¹, R. von Bestenbostel¹, S. Schönecker¹, K. Straub¹, L. Nierer¹, R. Bodensohn¹, M. Reiner¹, G. Landry¹, C. Belka^{1,2}, M. Niyazi^{1,2}, S. Corradini¹

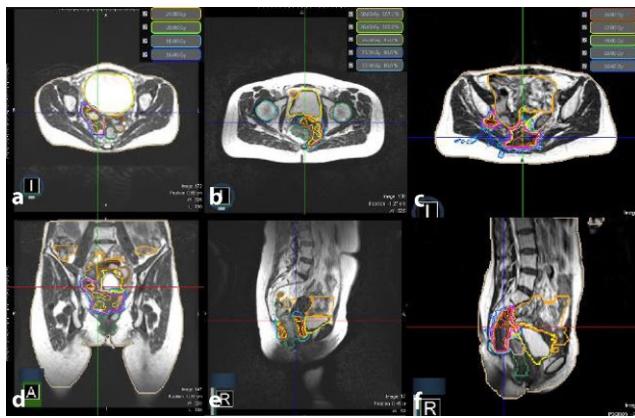
¹Strahlentherapie und Radioonkologie, Ludwig-Maximilian-Universität, München

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

Fragestellung: Die perkutane Radiatio (pRT) mit simultaner Chemotherapie, gefolgt von Brachytherapie(BT)-Boost, ist die Standardtherapie für die meisten Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder rezidivierendem gynäkologischen Tumore (LF(R)GT). Jedoch ist nicht jede Patientin wegen der Tumorausdehnung oder -lokalisation für einen BT-Boost geeignet. Daher untersuchten wir die Sicherheit eines MR-gestützen stereotaktischen Boosts (MR-Boost) nach pRT.

Methodik: Patienten mit (LF(R)GT), die mit MR-Boost unter Verwendung eines 0,35T-Hybrid-MR-Linac (Viewray Inc., Mountain View, CA) behandelt wurden, wurden retrospektiv analysiert. Die Patienten waren aufgrund extensiven Infiltration der Beckenwand (37,5 %) und anderer benachbarter Organe (62,5 %) nicht für die BT geeignet. Zur Kontrolle interfraktioneller anatomischer Veränderungen wurde eine online-adaptive Behandlungsplanung durchgeführt. Die Behandlungsparameter und Toxizität wurden ausgewertet.

Ergebnis: Acht Patienten mit Zervixkarzinomrezidiv ($n=5$; 62,5 %), fortgeschrittenem Zervixkarzinom (cT4-Rekuminfiltration) ($n=1$; 12,5 %), und Vaginalkarzinomrezidiv ($n=2$; 25,0 %) wurden zwischen 03/2020–01/2021 behandelt (Abb. A-C). Die pRT des Primarius und des pelvinen (62,5 %)/paraortalen Lymphabflusses (37,5 %) wurde in VMAT-Technik mit einer medianen Dosis von 1,8 Gy/Fraktion (Fx) (Bereich: 1,8–2,2 Gy) bis zu 45,0 Gy (45,0–55,0 Gy) durchgeführt. Alle Patienten erhielten simultan Cisplatin 40 mg/m²/Woche. Simultaner integrierter Boost (SIB) auf befallenen Lymphknoten wurde mit einer Gesamtdosis (GD) von 55–57,5 Gy in 25 Fx ($n=3$) durchgeführt. MR-Boost erfolgte alle 2 Tage (q. a.d) mit medianer Dosis von 5,0 Gy/Fx (4,0–7,0 Gy) bis zu 20,0 Gy (8,0–28,0 Gy). Das mediale HR-CTV betrug 28,9 cm³ (12,9–111,75 cm³) und die mediane GD der kombinierten pRT+MR-Boost im Bereich des HR-CTV betrug 71,3 Gy (69,3–83,9 Gy₁₀). Das mediale optimierte PTV (PTVopt) betrug 43,5 cm³ (24,2–131,35 cm³). Für Risikoorgane wurde die Dosislimitation der BT angewendet. Das mediale Gesamt-EQD₂, für das Rektum D2ccm betrug 63,7 Gy₃ (51,5–72,6 Gy₃); Blase D2 cm³ 72,2 Gy₃ (67,1–83,2 Gy₃); Sigma D2 cm³ 45,7 Gy₃ (43,2–58,7 Gy₃); Darm D2 cm³ 59 Gy₃ (47,7–70,0 Gy₃). Die mediale Netto-Radiatio-Zeit/Fx betrug 5,9 Minuten (1,53–11,67 Min) und mediale Gesamtbehandlungszeit/Fx betrug 79 Min (44,0–89,5 Min), inklusive des adaptiven Workflows in 100 % der Fx. Die mediale Gesamtbehandlungszeit



VS04-3 | Abb. 1 **a** Zervix-Ca-Rezidiv mit Ausbreitung vom rekto-sigmoidalen Übergang bis oberen Drittel der Vagina, Infiltration des Uterus, und des rechten Ovars. MR-STX-Boost auf PTVopt (131,35 ccm) mit 5–20 Gy q. a.d (Gesamt-EQD210 = 69,3 Gy₁₀). **b** cT4-Zervix-Ca mit Rektum- und Beckenbodeninfiltration. MR-STX-Boost mit 7–28 Gy q. a.d auf PTVopt (89,97 ccm). Gesamt-EQD210 = 83,9 Gy₁₀. **c** Zervix-Ca-Rezidiv mit Ausdehnung bis in die präsakrale Region und durch das Ischiasforamen, Erosion des os. Ileum, sowie Infiltration des Ischiasnervs. MR-STX-Boost mit 5–20 Gy q. a.d auf PTVopt (126,73 ccm), Gesamt-EQD2 = 75,0 Gy₁₀

vom Beginn der pRT bis zur letzten MR-Boost betrug 50 Tage (39–56 Tage). Die häufigsten Toxizitäten waren Diarrhoe CTC[°]I-II ($n=4$, 50,0 %) und Dysurie CTC[°]I-II ($n=5$; 62,5 %). Keine CTCAE \geq °III und keine Verschlechterung der akuten Toxizität nach dem MR-Boost wurden beobachtet.

Schlussfolgerung: Diese frühen Ergebnisse zeigen die Durchführbarkeit eines MR-Boost bei Patientinnen mit LF(R)GT, die für BT nicht geeignet waren. Bei Einhaltung der klassischen BT-Risikoorgane-Grenzwerte war die akute Toxizität günstig. Eine langfristige Nachbeobachtung ist erforderlich, um die Ergebnisse zu validieren.

VS04-4

Über den Einfluss des ¹⁸FDG/PET-CT als effiziente und zuverlässige Nachsorgestrategie bei Patientinnen mit lokoregionär fortgeschrittenem Zervixkarzinom- eine retrospektive Studie

N. Cihoric¹, A. Heusel¹, S. Imboden², M. Blatti¹, A. Tsikkinis¹, D. Aebersold¹, K. Lössl¹

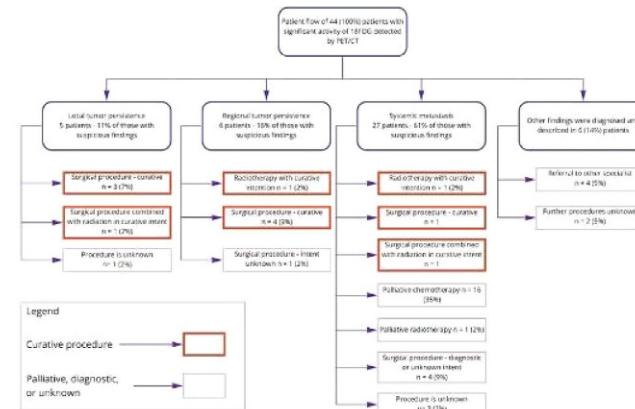
¹Universitätsklinik für Radio-Onkologie, Inselspital-Universitätsspital Bern, Bern (Schweiz)

²Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital-Universitätsspital Bern, Bern (Schweiz)

Fragestellung: Ist die ¹⁸FDG/PET-CT eine geeignete bildgebende Nachsorgeuntersuchung für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom und welche Auswirkung hat diese auf das nachfolgende Therapieprozedere?

Methodik: In der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse wurden von Juni 2011 bis Juli 2020 161 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO IA2-IVA) an 10 schweizerischen Zentren mittels Radiochemotherapie behandelt. Nach durchgeföhrter perkutaner Radiochemotherapie (Cisplatin-basierte Systemtherapie) erhielten die Patientinnen eine intrauteriner HDR-Brachytherapie an der Universitätsklinik für Radioonkologie Bern. Zusätzlich zu den klinischen Nachsorgeuntersuchungen alle drei Monate innerhalb der ersten zwei Jahren nach Ende der Radiochemotherapie und alle sechs Monate in den folgenden Jahren, empfohlen wir die Durchführung einer ¹⁸FDG/PET-CT sechs Monate nach Ende der Radiochemotherapie. Das mediale Follow-up betrug 18 Monaten (Range: 2–107 Monate).

Ergebnis: Bei 57 % der Patientinnen konnte keine signifikante Stoffwechselaktivität in der ¹⁸FDG/PET-CT-Bildgebung gezeigt werden. Bei 86 % der Patientinnen mit signifikant gesteigerter Stoffwechselaktivität wurde der Verdacht auf ein Tumorrezidiv gestellt. Davon stellten Fernmetastasen ($n=27$, 61 %) den häufigsten Anteil dar, gefolgt von



VS04-4 | Abb. 1 Therapieprozedere nach Durchführung einer ¹⁸FDG-PET/CT

lymphonodalen Rezidiven ($n=6$, 16 %) und lokalen Rezidiven ($n=5$, 11 %). Bei 86 % ($n=38$) dieser Patientinnen wurde eine anschliessende Therapie eingeleitet (s. Tabelle). Davon wurden 12 Patientinnen mit einer kurativen Intention behandelt. Fünf Patientinnen waren mindestens 1 Jahr nach anschliessender Therapie krankheitsfrei (42 % der Patientinnen die kurativ intendiert behandelt wurden) (Median: 26 Monate, max. 107 Monate). Drei Patientinnen die operativ anschliessend behandelt wurden, hatten kein histologisch eruierbares Tumorgeschehen.

Schlussfolgerung: Die Nachsorge mittels $^{18}\text{FDG}/\text{PET-CT}$ bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom ist eine geeignete Bildgebung um nachfolgende Therapien oder weiterführende diagnostische Massnahmen einzuleiten zu können. Sie erscheint insbesondere sinnvoll um frühzeitig eine Fernmetastasierung diagnostizieren und diese gegebenenfalls kurativ behandeln zu können, vor allem wenn man bedenkt, dass der grösste Anteil der Rezidive auf einer Fernmetastasierung beruht. Dies kann dementsprechend einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patientinnen haben. Dennoch benötigen wir weitere prospektive Studien um diese Resultate detailliert evaluieren zu können.

VS05 | Palliative Strahlentherapie/Bewegung/ Ernährung/Supportive Therapie

VS05-1

Die Implementierung der elektronischen Erfassung von patientenberichteter Lebensqualität auf einer radioonkologischen Station – Ergebnisse der Prozessevaluation

T. Nordhausen¹, D. Vordermark², K. Lampe², B. Holzner^{3,4}, H. Ali^{5,6}, M. Gabriele¹, H. Schmidt^{2,1}

¹Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

²Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale)

³Universitätsklinik für Psychiatrie II, Universitätskliniken Innsbruck, Innsbruck (Österreich)

⁴Evaluation Software Development, Innsbruck (Österreich)

⁵Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale)

⁶Krukenberg-Krebszentrum, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale)

Fragestellung: Studien zeigen den klinischen Nutzen von Patient Reported Outcomes (PROs) für Symptomidentifikation, -dokumentation und -management und onkologische Leitlinien fordern, PROs in die Behandlung einzubeziehen. Trotzdem findet bislang kaum eine systematische Erfassung in der klinischen Praxis statt. Im Rahmen dieses Projekts wurde die elektronische PRO-Erfassung auf einer radioonkologischen Station mit Screening zu Therapiebeginn und -ende (EORTC QLQ-C30) sowie verkürztem täglichen Symptom-Monitoring (EORTC Einzelfragen) mittels der Software CHES implementiert. Schwerpunkt der Prozessevaluation waren Analysen der Umsetzung, des Ressourcenbedarfs und des klinischen Nutzens.

Methodik: Die Umsetzung wurde mittels Tagesprotokollen anhand des Anteils der angesprochenen Patient*innen erfasst, welche die Fragen beantwortet haben. Um den Ressourcenbedarf zu ermitteln, wurden zudem Anzahl und Dauer aller zur Unterstützung (Erklärung, Hilfe) bei der PRO-Erfassung nötigen Patientenkontakte dokumentiert. Zur Evaluation des klinischen Nutzens wurden die erfassten PROs mit der klinischen Dokumentation anhand zufällig ausgewählter Fälle verglichen (Anzahl jeweils erfasster und dokumentierter Symptome sowie entsprechend eingeleiteter Supportivmaßnahmen je 100 Fälle).

Ergebnis: Die protokollbasierte Evaluation von 1598 Patientenkontakten an 179 Tagen ergab für das Anfangsscreening (429 Kontakte) eine Ausfüllrate von 81 % und eine mittlere Dauer von 11,5 Min. ($\pm \text{SD} 6,9$) pro Patient*in zur Erklärung/Hilfe, für das Monitoring (1118 Kontakte) eine Ausfüllrate von 87 % und eine mittlere Dauer von 3,3 Min. ($\pm \text{SD} 2,0$). Die Dokumentationsanalyse ergab bei 100 Fällen im Anfangsscreening insgesamt 416 Angaben zu mäßigen/schweren Belastungen bzgl. Fatigue ($n=74$), Schmerz ($n=59$), Dyspnoe ($n=53$), Schlafstörungen ($n=53$), emotionaler Funktion ($n=50$), Appetitmangel ($n=41$), finanziellen Schwierigkeiten ($n=30$), Obstipation ($n=24$), Diarrhoe ($n=18$) und Übelkeit/Erbrechen ($n=14$). Vergleichend fanden sich in der klinischen Dokumentation 142 Hinweise auf diese Symptome. Im Monitoring wurden 431 Angaben zu mäßigen/schweren Belastungen bzgl. Müdigkeit ($n=75$), Schwäche ($n=61$), Schlafstörungen ($n=61$), Niedergeschlagenheit ($n=47$), Appetitmangel ($n=41$), Schmerzen ($n=37$), Hautproblemen ($n=32$), Übelkeit ($n=28$), Obstipation ($n=24$), Diarrhoe ($n=18$) oder Erbrechen ($n=7$) gemacht und vergleichend 88 Hinweise in der klinischen Dokumentation gefunden. Zudem zeigte sich eine höhere Anzahl an dazu eingeleiteten Supportivmaßnahmen in den Gruppen mit PRO-Erfassung: Ohne Anfangsscreening $n=105$ vs. mit Anfangsscreening $n=147$, ohne Monitoring $n=60$ vs. mit Monitoring $n=102$.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse bestätigen die klinische Relevanz von PROs als Ergänzung der Routinedokumentation sowie die Machbarkeit aus ablauf- und ressourcentechnischer Sicht. Basierend auf den gemachten Erfahrungen soll ein Manual für zukünftige Implementierungen entwickelt werden. Zudem ist eine Ausweitung der PRO-Erfassung auf die Ambulanz und weitere Abteilungen geplant.

VS05-2

Vergleich zweier etablierter Scores zur Beurteilung der Stabilität von spinalen Knochenmetastasen vor und nach palliativer Radiotherapie

T. Bostel¹, S. Akbaba¹, D. Wollschläger², A. Mayer¹, T. Sprave³, R. Förster⁴, H. Rief⁵, H. Schmidberger¹, N. H. Nicolay³

¹Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz

²Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universitätsmedizin Mainz, Mainz

³Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁴Institut für Radio-Onkologie, Kantonsspital Winterthur, Winterthur (Schweiz)

⁵Praxis Strahlentherapie Bonn-Rhein-Sieg, Bad Godesberg

Fragestellung: Vergleich des Spinal Instability Neoplastic Scores (SINS) und Taneichi-Scores zur Erfassung der stabilisierenden Effekte und skelettbezogenen Ereignisse (SRE) nach palliativer Radiotherapie (RT) von spinalen Knochenmetastasen (SBM).

Methodik: Es wurden 282 osteolytische SBM der BWS und LWS von Pat. mit Lungen- und Mammarkarzinom ($n=221$; medianes Alter 63 Jahre, Spannweite 34–88 Jahre) retrospektiv analysiert. Die Stabilitätsbewertung der Knochenmetastasen erfolgte auf Basis von CT-Scans vor RT sowie 3 und 6 Monate nach RT unter Verwendung des SINS und Taneichi-Scores. Die Score-Konkordanz wurde durch absolute Übereinstimmung und Cohens Kappa-Koeffizient quantifiziert. Als SRE wurden Frakturen, ein lokaler Progress und/oder eine Re-RT gewertet. Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als die Zeit zwischen RT-Beginn und Tod jeglicher Ursache. Für die Endpunkte Re-Stabilisierung und OS wurden mehrere patienten- und tumorbezogene Faktoren hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz analysiert.

Ergebnis: Vor RT wurden 77 % (SINS) bzw. 79 % (Taneichi) der SBM als instabil eingestuft. Eine Stabilisation wurde 3 und 6 Monate nach RT bei 35 % und 50 % (SINS) bzw. bei 25 % und 46 % (Taneichi) der

ursprünglich instabilen SBM bei den noch lebenden Patienten erreicht (für jeden Messzeitpunkt und Score $p < 0.001$, Wald-Test). Trotz hoher absoluter Übereinstimmung beider Scores vor und nach RT (71–78 %) war Cohens Kappa für die zufallsadjustierte Übereinstimmung niedrig aufgrund inhomogener marginaler Häufigkeiten ($\kappa = 0,35\text{--}0,52$). Insgesamt kam es nur bei 12 % der SBM ($n=33$) zu SRE's. Für die SINS-basierte Stabilitätsauswertung zeigte sich, dass SRE's bei initial instabilen SBM im Vergleich zu den stabilen Läsionen signifikant häufiger auftraten (14 % vs. 5 %; $p=0.046$). Ein solcher Zusammenhang konnte für die Taneichi-basierte Stabilitätsauswertung nicht festgestellt werden.

Beim SINS war in der univariaten Regressionsanalyse ein Karnofsky-Index <70 % negativ assoziiert mit einer Re-Stabilisierung 6 Monate nach RT ($p=0,02$); für den Taneichi-Score konnte dagegen kein prädiktiver Faktor für eine Re-Stabilisierung nach RT identifiziert werden.

Die Tumorphistologie und der Karnofsky-Index (<70 % vs. $\geq 70\%$) waren signifikant mit dem OS nach RT assoziiert (jeweils $p < 0,001$), wobei die Prognose für die Pat. mit Mammakarzinom im Vergleich zu den Pat. mit Lungenkarzinom günstiger war (medianes OS 12,9 Monate vs. 3,2 Monate).

Schlussfolgerung: Die beiden etablierten Stabilitäts-Scores wiesen in unserer Analyse eine relativ hohe Übereinstimmung auf. Die bislang publizierten Daten, die vor allem auf dem Taneichi-Score basieren, sind daher gut auf den SINS übertragbar. Allerdings sind weitere SINS-basierte Analysen zur Validierung notwendig. Im Unterschied zum Taneichi-Score kann der SINS unabhängig von der Morphologie und Lokalisation der SBM angewendet werden, so dass dieser in zukünftigen Studien als Stabilitäts-Score präferiert werden sollte.

VS05-3-jD

Verbessert Bewegungstherapie die Lebensqualität bei Krebspatienten unter Radiotherapie?

R. Rupp², F. Baumann², N. Skoetz², T. Niels², C. Baues¹, S. Marnitz¹, M. Trommer¹

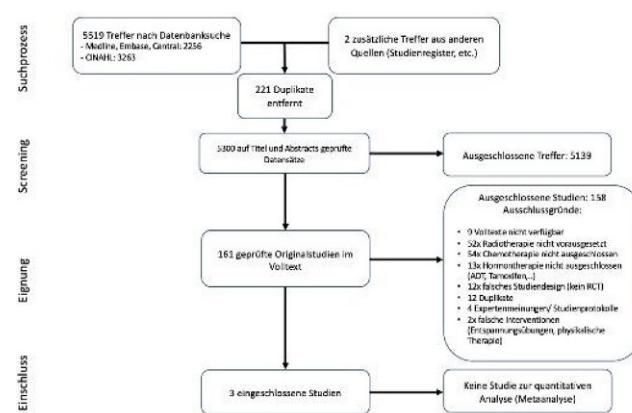
¹Strahlentherapie, Universitätsklinik Köln, Köln

²Medizinische Klinik I, Universitätsklinik Köln, Köln

Fragestellung: Die Hälfte aller Krebspatienten erhält im Krankheitsverlauf eine Radiotherapie (RT). Behandlungsbedingte Nebenwirkungen können unter anderem zu einer eingeschränkten Lebensqualität (QoL) führen. Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass eine zusätzliche Bewegungsintervention die QoL verbessern kann.

Methodik: Es erfolgte eine umfangreiche Literaturrecherche von 1946 bis 2020 in folgenden Datenbanken: CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL, in den gängigen Studienregistern (EU Clinical Trials, WHO International Clinical Trials, ClinicalTrials.gov, ISRCTN) und in den Abstractbooks der DEGRO, ESTRO, ASTRO und AMSSM. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit Bewegungsinterventionen bei Patienten mit RT ohne zusätzliche Systemtherapie gegenüber einer Kontrollgruppe. Das Titel-, Abstract- und Volltext-Screening, sowie der Analyseprozess wurden von 2 unabhängigen Autoren durchgeführt. Unstimmigkeiten wurden im Konsens gelöst.

Ergebnis: Die Literaturrecherche ergab 5521 Treffer, von denen 161 Studien aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien in die Volltextanalyse aufgenommen wurden. Nach allen Selektionsprozessen konnten wir 3 RCTs auswerten. Es wurden 130 Patienten mit Mamma- (MCA) oder Prostata-Karzinom (PCA) in die Analyse eingeschlossen. Die Interventionsgruppen nahmen mehrmals pro Woche an einem strukturierten Trainingsprogramm teil. Die Endpunkte wurden vor Beginn (pre-RT) und nach Abschluss der RT (post-RT) analysiert. Die 1. Studie (Monga 2007) umfasste 30 Männer mit lokalisiertem PCA und definitiver RT. Die Interventionsgruppe erhielt 8 Wochen je 3x/Woche ein Trainingsprogramm in Form von aerobem Ausdauertraining. Die



VS05-3-jD | Abb. 1 Flussdiagramm. Das Flussdiagramm nach den PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) stellt den gesamten Screening-Prozess der Literatur dar

Autoren beschrieben signifikante Verbesserungen der QoL post-RT innerhalb der Interventionsgruppe ($p=0,04$), sowie gegenüber der Kontrollgruppe ($p=0,006$). Die 2. Studie (Hwang 2008) umfasste 40 Frauen mit MCA und adjuvanter RT. Die Bewegungsintervention in Form von kombiniertem Kraft- und Ausdauertraining wurde 3x/Woche über 5 Wochen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten auch hier einen signifikanten Anstieg der QoL gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Die 3. Studie (Kulkarni 2013) umfasste 60 Frauen mit MCA und adjuvanter RT. Konventionelle Physiotherapie und aerobes Training wurden in der Interventionsgruppe 5x/Woche über 6 Wochen kombiniert. Die Kontrollgruppe erhielt konventionelle Physiotherapie. Auch hier zeigte die Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der QoL post-RT ($p < 0,0007$).

Schlussfolgerung: Wir identifizierten 3 Studien mit niedriger Probandenanzahl zum Thema Bewegungsintervention zusätzlich zur Standardtherapie für Krebspatienten mit alleiniger RT. Die Datenlage ist gering, jedoch zeigten alle eingeschlossenen Studien eine verbesserte QoL nach RT in den Interventionsgruppen. Darüber hinaus wurden von allen Studien zusätzliche Benefits nach Intervention beschrieben. Dies und weitere Ergebnisse werden aktuell in einem Cochrane-Review evaluiert.

VS05-4

Erste Ergebnisse der Pilotierung einer multimodalen Supportivintervention zur Förderung der körperlichen Funktionsfähigkeit älterer Krebspatient*innen

E. Shehu¹, S. Roggendorf¹, A. Steckelberg¹, A. Golla², G. Stangl³, A. Diestelhorst⁴, D. Vordermark⁴, H. Schmidt^{1,4}

¹Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

²Institut für Rehabilitationsmedizin, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

³Institut für Agrar- und Ernährungswissenschaften, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

⁴Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Krukenberg Krebszentrum, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale)

Fragestellung: Ältere Menschen mit Tumorerkrankungen sind heterogen bezüglich des biologischen Alters, körperlicher und kognitiver Funktionalität sowie Anzahl und Schwere von Komorbiditäten. Trotz angepasster Therapien kann während der onkologischen Behandlung die körperliche Funktion nachlassen. Um einer Gefährdung von All-

tagsfunktionalität und Selbstversorgung und einer Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) entgegenzuwirken, sind gezielte supportive Strategien erforderlich. Ziel dieses Projektes war es, eine multimodale Supportivintervention mit analogen und digital verfügbaren Anleitungen zur Förderung der körperlichen Aktivität älterer Patient*innen in der Häuslichkeit unter und nach ambulanter strahlentherapeutischer Behandlung auf Machbarkeit, Akzeptanz und potentiellen Nutzen zu untersuchen.

Methodik: Entsprechend der Richtlinie des MRC Frameworks zur Entwicklung komplexer Interventionen wurden Inhalte und Materialien der Interventions evidenzbasiert entwickelt und einem Pretest unterzogen. Basierend auf subjektiven und objektiven Assessments körperlicher Funktion (TUG, 6 Min. Gehstest, Chair Rise Test, Handkraft), aktueller Aktivität (PASE), Ernährungsstatus (BIA), Kognition (MMST, Uhrentest), Depression (PHQ9), sozialer Unterstützung, Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, ELD14), Motivation und persönlichen Zielen werden individuelle Trainingsempfehlungen formuliert, die im Interventionszeitraum von 12 Wochen dem aktuellen Zustand angepasst werden. Eingeschlossen werden Patient*innen ab 60 Jahren, die eine ambulante Strahlentherapie beginnen. Es erfolgt eine 1:1 Randomisierung in zwei Gruppen (schriftliche oder video-basierte Anleitungen).

Ergebnis: Es wurden 24 Patient*innen (14 Frauen, Alter MW 69,6, SD 6,8) mit heterogenen Diagnosen in die Studie eingeschlossen. Die Baseline Assessments zeigten eine große Varianz der körperlichen und psychischen Funktion sowie der HRQOL (z.B. TUG MW 9,9, SD 1,9, 6 Min. Gehstest MW 435,1, SD 100, Skala Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) MW 79,3, SD 16,6). Die Patient*innen schätzten, dass Trainingsempfehlungen an ihren Zustand angepasst wurden. Die objektiven Follow-up Assessments nach 12 Wochen (T1) wurden bislang 2-mal krankheitsbedingt durch telefonische und postalische Befragung ersetzt. Die körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) zu T1 war im Mittel leicht schlechter MW 75,6, SD 19,5, wobei die individuellen Verläufe in Zusammenhang mit krankheitsbedingten und anderen Faktoren, wie Depression von großem Interesse sind. Beide Zugangswege wurden gut angenommen und die Möglichkeit zu Hause angeleitet zu trainieren wurde geschätzt. Die Option, videobasierte und schriftliche Anleitungen ergänzend zu nutzen, wurde gewünscht. **Schlussfolgerung:** Subjektive und objektive Assessments geben relevante Informationen zur Planung individueller Supportivmaßnahmen. Häusliches Training unter ambulanter Strahlentherapie könnte für Ältere eine gute Alternative zum Vor-Ort Training sein.

VS05-5

Erste Ergebnisse der Einführung eines Ernährungsscreenings in einem ambulanten Strahlentherapie-Zentrum

P. Marini, K. Himmelsbach, S. Lenknereit, N. Deeg

MVZ-UKT Strahlentherapie und Humangenetik am Diakonie-Klinikum Stuttgart, Universitätsklinik Tübingen, Stuttgart

Fragestellung: Tumorerkrankungen sind häufig mit Mangelernährung assoziiert. Dies hat einen Einfluß auf die Therapieverträglichkeit sowie Lebensqualität und beeinflußt die Prognose der betroffenen Patient*innen. In der ambulanten Strahlentherapie wird der Ernährungsstatus der Tumorpatient*innen noch nicht flächendeckend erhoben.

Ziel dieser Studie war die Erhebung des Ernährungsstatus von ambulant behandelten Patient*innen mit einem einfachen Screening Tool vor Bestrahlungsbeginn, um frühzeitig eine Mangelernährung zu erkennen um bei Bedarf eine Ernährungstherapie einzuleiten zu können.

Methodik: In dieser monozentrischen, prospektiven Studie wurden der Ernährungsstatus von 95 Patient*innen mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen (Mamma-, Prostata-, Bronchial-, Harnblasen-, Schilddrüsen-, Zervixkarzinome und CUP) beim ersten Vorstellungsgespräch mittels des für den ambulanten Bereich entwickelten MUST (Malnutri-

tion Universal Screening Tool) Screeningbogens erhoben und zeitnah durch eine Student*in ausgewertet. Bei einem mittleren oder erhöhten Risiko für Mangelernährung wurde die zuständige Ärzt*in informiert. Die betroffenen Patient*innen wurden vor Bestrahlungsbeginn telefonisch kontaktiert und bei Bedarf eine Ernährungstherapie eingeleitet. **Ergebnis:** Die vorliegende Auswertung zeigte bei 41 % ($n=39$) der Patient*innen vor Strahlentherapiebeginn ein mittleres bis hohes Risiko der Mangelernährung. Von diesen 39 Pt. ließ sich bei 41 % ($n=16$) ein niedriges Risiko (MUST score 1), bei knapp 59 % ($n=23$) ein hohes Risiko für Mangelernährung (MUST score 2–5) messen.

Vor allem Brustkrebspatientinnen ($n=38$) zeigten mit 39 % einen hohen Risikoscore ($n=15$). Von diesen 15 Pt. hatten 6 Pt. 5–10 % ihres Gewichts chemotherapie-assoziiert verloren, 2 Pt. nicht chemotherapie-assoziiert. Bei Pt. mit Prostatakarzinom ($n=21$) zeigte nur ein Pt. ungewollten Gewichtsverlust vor Therapiebeginn (4,8 %). Bei allen Kopf-Halstumor-, Bronchialkarzinom und Harnblasenkarzinom-Patient*innen ($n=12$) ließ sich ein Gewichtsverlust und/oder Appetitlosigkeit (100 %) vor Strahlentherapiebeginn, meist schon vor der Erstdiagnose, feststellen.

Schlussfolgerung: Obwohl es sich in der vorliegenden Arbeit um eine Studie mit einer sehr heterogenen Patientengruppe mit geringen Fallzahlen handelt, zeigt sich der Einsatz des Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) als ein in der Praxis einfach anzuwendendes Instrument, Mangelernährung zu erkennen. So kann bereits vor Start einer Strahlentherapie bei den betroffenen Patient*innen mit einer erforderlichen Ernährungstherapie begonnen und damit sowohl deren Lebensqualität und Therapieverträglichkeit als auch deren Prognose positiv beeinflußt werden.

Das standardisierte Screening des Ernährungsstatus der Patient*innen sollte generell bereits vor Strahlentherapiebeginn beim ersten Ambulanzttermin durchgeführt werden.

VS06 | Sarkome/Pädiatrische Malignome

VS06-1-jD

Ergebnisse der Photonenradiotherapie und Partikeltherapie in der Primär- und Rezidivsituation bei solitär fibrösen Tumoren/Hämangioperizyten des zentralen Nervensystems (ZNS SFT/HPC)

M. Ton^{1,2}, J. Hörner-Rieber¹, T. Eichkorn¹, A. Krämer¹, M. Deng¹, E. Meixner¹, K. Seidensaal¹, K. Herfarth¹, J. Debus¹, L. König¹

¹Abteilung für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

²Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Essen

Fragestellung: Solitär fibröse Tumoren/Hämangioperizyome des zentralen Nervensystems (ZNS SFT/HPC) gehören zu den seltenen mesenchymalen Tumoren, die in 50–70 % der Fälle im Bereich des ZNS auftreten und von den Meningen ausgehen. Aufgrund der hohen Rezidivneigung nach OP wird meist eine postoperative Radiotherapie durchgeführt. Einheitliche Empfehlungen bezüglich Dosis, Bestrahlungstechnik und Bestrahlungsart dieser seltenen Entität existieren nicht. Im Rahmen dieser Auswertung erfolgt eine Analyse der Ergebnisse einer postoperativen Radiotherapie mit Photonen als auch mit Partikeltherapie (Protonen und Kohlenstoffionen).

Methodik: Ausgewertet wurden Patienten mit ZNS SFT/HPC, die zwischen 2003 und 2020 bestrahlt wurden. Es erfolgte eine retrospektive Erfassung der Tumor- und Behandlungscharakteristika sowie Ansprechraten nach RECIST anhand der vorliegenden Bildgebungen. Die Toxizität wurde anhand der CTCAE Kriterien dokumentiert. Ferner erfolgt eine Rezidivmusteranalyse zur Detektion prognostisch relevanter Parameter.

Tab. 1 | VS06-1-jD

	Primäre RT n=34	Re-RT n=11
RT-Dosis		
Gesamtdosis: Median (Bereich) in Gy	60 (50,4–70)	51 (15–60)
Einzeldosis: Median (Bereich) in Gy		
	2 (1,8–3)	3 (2–30)
RT Technik		
3DCRT	11	1
IMRT	6	1
Stereotaxie (Cyberknife)	0	1
Protonen	16	0
C12	1	8
PTV-Größe		
im Median (Bereich) in ml	132 (21–383)	154 (57–280)

3DCRT 3D konformale RT, *IMRT* Intensitätsmodulierte Radiotherapie, *C12* Kohlenstoffionen, *PTV* Planungszielvolumen

Ergebnis: Ausgewertet wurden insgesamt 34 Patienten (17 weiblich, 17 männlich) mit insgesamt 45 Bestrahlungen (34 als primäre Radiotherapie (RT) und 11 als Re-RT). Das Alter bei Radiotherapie betrug im Median 50,5 Jahre. In Tab. 1 sind die Bestrahlungscharakteristika aufgelistet.

In der Primärsituation betrug das mediane Follow-up 47 Monate (0–282 Monate). Ein bildmorphologisches Ansprechen nach RECIST zeigte sich in 57 % der Fälle (42,9 % CR, 7,1 % PR und 7,1 % SD). Das progressionsfreie Überleben (PFS) nach 1-, 2- und 5-Jahren betrug 100 %, 95,8 % und 90,5 %. Rezidive traten insgesamt häufiger bei einer Dosis <60 Gy und nach Photonentherapie auf, dieser Unterschied erwies sich jedoch nicht als statistisch signifikant ($p=0,214$ und $p=0,813$).

In der Kohorte der Re-RT belief sich das mediane Follow-up auf 15 Monate (0–72 Monate). Ein bildmorphologisches Ansprechen auf die Radiotherapie zeigte sich in 50 % der Fälle (20 % CR, 30 % PR). Das PFS nach 6, 12 und 24 Monaten betrug 80 %, 70 %, und 52,5 % und war damit signifikant geringer als in der Primärsituation ($p=<0,001$). In der univariaten Analyse konnten keine prognostischen Faktoren gefunden werden. Eine Auswertung der Toxizität ist in Arbeit und folgt.

Schlussfolgerung: Die Auswertung zeigt, dass ZNS SFT/HPC nach einer lokalen Radiotherapie eine langfristige Kontrolle erreichen, hierbei sollte eine Dosis von 60 Gy avisiert werden. In der Rezidsituation sind die langfristigen Kontrollraten nach Re-RT ernüchternd, sodass die Therapieentscheidung möglichst im interdisziplinären Setting festgelegt werden sollte.

VS06-2

Protonentherapie bei primären Knochentumoren im Becken- und Lendenbereich – Ergebnisse der prospektiven Registerstudien ProReg und KiProReg

R. Worawongsakul^{1,2}, T. Steinmeier¹, Y. – L. Lin¹, S. Bauer^{3,4}, J. Hardes^{5,4}, S. Hecker-Nolting⁶, U. Dirksen^{7,4}, B. Timmermann^{1,4}

¹Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Klinik für Partikeltherapie, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Protonentherapiezentrums Essen (WPE), Essen

²Abteilung für Strahlenonkologie, Abteilung für diagnostische und therapeutische Radiologie, Ramathibodi Hospital, Mahidol Universität, Bangkok, Thailand, Bangkok (Thailand)

³Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Innere Klinik (Tumorforschung), Universitätsklinikum Essen, Sarkomzentrum Essen, Essen

⁴Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Essen

⁵Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Klinik für Tumororthopädie und Sarkomchirurgie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Essen

⁶Pädiatrie 5 (Onkologie, Hämatologie, Immunologie), Klinikum Stuttgart Olgahospital, Stuttgart, Stuttgart

⁷Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie III, Universitätsklinikum Essen, Essen, Essen

Fragestellung: Multimodale Behandlungen unter Einbezug der Protonentherapie (PT) werden häufig bei inoperablen primären Knochenmalignomen eingesetzt, um eine intensive Lokaltherapie zum Erreichen der lokalen Tumorkontrolle bei guter Verträglichkeit zu ermöglichen. Die vorliegende Analyse untersucht das Outcome der PT für die herausfordernde Kohorte der Patienten mit Knochentumoren im Becken- und Lendenbereich.

Methodik: Diese retrospektive Analyse umfasst alle Patienten mit primären Knochenmalignomen des Beckens und der Lendenwirbelsäule, die zwischen Mai 2013 und Dezember 2019 eine PT erhielten und in die prospektiven Register KiProReg und ProReg eingeschlossen wurden, in denen Informationen zu Patienten, Diagnosen, Behandlung, Toxizitäten und Tumorkontrolle gesammelt wurden. Toxizitäten wurden gemäß des Bewertungssystems CTCAE V4.0 klassifiziert.

Ergebnis: Es wurden 81 Patienten mit einem medianen Alter von 30,5 Jahren (range, 1,3–85,8 Jahre) eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach Erstdiagnose betrug 27,5 Monate (range, 1,2–83,2 Monate). Die Mehrzahl der Patienten war männlich (64,2 %), hatte einen ECOG-Performance-Status von 0–1 (75,2 %), erhielt eine Biopsie zur Diagnosesicherung und keine Tumoroperation (50,6 %), erhielt eine systemische Chemotherapie (69,1 %) und wurde definitiv bestrahlt (70,4 %). Die vorherrschenden Tumormerkmale waren wie folgt: Ewing-Sarkom (58 %), keine Lymphknotenbeteiligung (97,5 %) und keine Fernmetastasierung bei Diagnose (81,5 %). Der mediane maximale Durchmesser war 8 cm (range, 1,4–20 cm). Die Raten für lokale Kontrolle (LC), ereignisfreies Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS) nach 2 Jahren betragen 76,5 %, 60 % und 88,1 %. In der multivariaten Analyse war ein Alter von über 20 Jahren ein signifikant negativer Faktor für LC, EFS und OS. Weiterhin beeinflusste das Vorliegen von Metastasen das OS und ein ECOG-Performance-Status von 2–4 das EFS signifikant negativ. Rückfälle traten bei 32 Patienten auf, am häufigsten als isolierte Fernrezidive ($n=15$), gefolgt von Lokalrezidiven ($n=13$) und kombiniert fern/lokal ($n=4$). Elf von 14 auswertbaren Patienten mit Lokalrezidiv mit oder ohne Metastasen rezidierten innerhalb der Hochdosisregion der Strahlentherapie. Die häufigsten höhergradigen akuten und späten Nebenwirkungen waren hämatologisch und muskuloskelettal. Alle höhergradigen, akuten Toxizitäten waren gut behandelbar. Es trat bislang keine Spättoxizität > CTCAE 3 auf.

Schlussfolgerung: Die vorläufigen Ergebnisse der PT als Teil der multimodalen Behandlung von pelvinen und lumbalen primären Knochenmalignomen sind vielversprechend. Fernmetastasen und auch Lokalrezidive innerhalb der Hochdosisregion der RT bleiben eine Herausforderung. Die akuten und späten Toxizitäten der kombinierten Therapie waren überwiegend moderat. Untersuchungen mit längeren Nachbeobachtungszeiten und größeren Kohorten sind wünschenswert.

VS06-3-jD

Postoperative Komplikationen und onkologische Ergebnisse nach multimodaler Therapie lokalisierte Weichteilsarkome

V. Potkrajcic¹, F. Traub², S. Sachsenmaier³, A. Daigeler⁴, R. Ladurner⁵, B. Hermes⁶, A. Golf⁶, D. Zips¹, F. Paulsen¹, F. Eckert¹

¹Universitätsklinik für Radioonkologie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

²Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz

³Orthopädische Universitätsklinik Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

⁴Klinik für Hand-, Plastische, Rekonstruktive und Verbrennungsschirurgie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

⁵Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

⁶Zentrum für Weichteilsarkome, GIST und Knochentumoren, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

Fragestellung: Die Standardtherapie für lokalisierte Hochrisiko-Weichteilsarkome umfasst die weite Resektion und neoadjuvante oder adjuvante Strahlentherapie. Chemotherapie sowie lokoregionale Hyperthermie können ergänzt werden. Während die onkologischen Ergebnisse sich randomisiert für prä- und postoperative Strahlentherapie nicht unterschieden, zeigten sich Unterschiede in postoperativen Komplikationen und langfristigen funktionellen Ergebnissen. In einem Kollektiv von Patienten mit Weichteil-Sarkom, die multimodal an einem spezialisierten Zentrum behandelt wurden, wurden onkologische Ergebnisse und postoperative Komplikationen detailliert ausgewertet.

Methodik: Bei 86 Patienten, die am Zentrum für Weichteilsarkome multimodal behandelt wurden, wurden onkologische Ergebnisse sowie schwerwiegende Wundkomplikationen (Wundheilungsstörung, Infekt, Abszess, Fistel, Serom, Hämatom) ausgewertet. Klinische Faktoren sowie Therapiemodalitäten (insbesondere neoadjuvante versus adjuvante Radiotherapie) wurden hinsichtlich ihres prognostischen Wertes evaluiert.

Ergebnis: Es zeigte sich kein Unterschied in den onkologischen Ergebnissen zwischen neoadjuvant und adjuvant behandelten Patienten (bei allerdings ungünstigerem Risikofaktorenprofil der neoadjuvant behandelten Patienten). Gutes pathologisches Ansprechen nach neoadjuvanter Therapie zeigte sich als einziger unabhängiger Faktor für ein besseres OS ($p=0,020$), DFS ($p=0,012$) und DMFS ($p=0,030$) in der multivariaten Analyse. Die einzelnen Subgruppen an postoperativen Komplikationen zeigten Assoziationen mit unterschiedlichen Risikofaktoren (z. B. mit Lokalisation). Neoadjuvante Therapie war nicht mit statistisch signifikant höherer Rate postoperativer Wundkomplikationen verbunden ($p=0,168$). Ein Einfluss von Wundkomplikationen auf die onkologischen Ergebnisse zeigte sich nicht ($p=0,360$).

Schlussfolgerung: Trotz Imbalancen in den prognostischen Faktoren konnte kein Unterschied in den onkologischen Ergebnissen zwischen neoadjuvant und adjuvant behandelten Patienten nachgewiesen werden. Aufgrund zusätzlicher Kriterien (geringere Belastung gesunden Gewebes und Dosis) scheint eine neoadjuvante Therapie vorteilhaft. Ferner kann mit dem pathologischen Ansprechen eine bessere prognostische Abschätzung für den individuellen Patienten getroffen werden. Risikofaktoren für postoperative Komplikationen müssen differenziert für einzelne Subgruppen betrachtet und interdisziplinär diskutiert werden.

VS06-4

Neurokognitive Entwicklung und schulische Leistungsfähigkeit von pädiatrischen Patienten nach Hirntumorthерапie

K. Weusthof¹, P. Lüttich², K. Herfarth¹, J. Debus¹, S. Rieken³, S. Harrabi¹, S. Adeberg¹

¹Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

²Pädiatrie und Pädiatrische Onkologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

³Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Göttingen, Göttingen

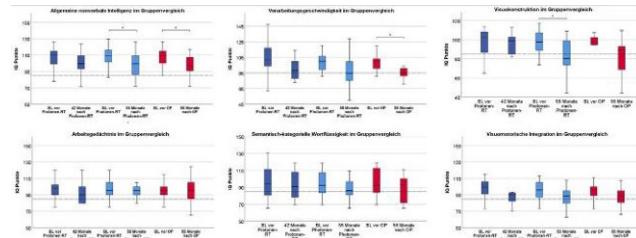
Fragestellung: In unserer retrospektiven Analyse des neurokognitiven Outcomes von pädiatrischen Patienten nach Hirntumorthерапie untersuchten wir den longitudinalen Verlauf der Neurokognition nach Protonen-RT und verglichen diesen mit verschiedenen Therapiemodalitäten (Protonen vs. Photonen vs. OP).

Methodik: Die neurokognitive Leistung von 103 pädiatrischen Hirntumorthерапienten (Protonen $n=26$, Photonen $n=30$, OP $n=47$) wurde vor sowie bis zu vier Mal nach Therapie in den Domänen der nonverbalen Intelligenz, Visuomotorik, Wortflüssigkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, des visuellen Gedächtnisses und Arbeitsgedächtnisses anhand von altersnormierten und standardisierten Tests analysiert. Die statistische Analyse erfolgte mittels t-Test (SPSS Statistics 25, IBM®, Armonk, NY, USA).

Die Therapiegruppen unterschieden sich zum Teil signifikant, so erhielten die Patienten der Bestrahlungsgruppen signifikant häufiger Vortherapien ($>90\%$ zusätzliche OP, $>65\%$ zusätzliche Chemotherapie, $p=0,001$) als die Patienten der OP-Gruppe (10% zusätzliche Chemotherapie). Zudem war die Diagnosenverteilung signifikant unterschiedlich mit einem höheren Anteil von High-Grade-Tumoren in den Bestrahlungsgruppen (39 % Protonen, 60 % Photonen, 9 % OP; $p=0,001$)

Ergebnis: Fünfzig Monate nach Protonen-RT war in keiner Domäne eine signifikante Abnahme der neurokognitiven Leistung zu erkennen. Nach Photonen-RT ergab sich nach 50 Monaten eine geringe, statistisch signifikante Abnahme im Bereich der nonverbalen Intelligenz (-9.6% ; $p=0,01$) und der Visuokonstruktion (-14.9% ; $p=0,02$). In der OP-Gruppe war die nonverbale Intelligenz (-10.7% ; $p=0,01$) und die Verarbeitungsgeschwindigkeit (-14.9% ; $p=0,002$) signifikant verringert im Vergleich zur Baseline. Ein Vergleich zwischen den drei Therapiegruppen (Protonen vs. Photonen vs. OP) zeigte nach 50 Monaten keine signifikanten Unterschiede, trotz der intensiveren Thermen in den Bestrahlungsgruppen. Bezuglich der schulischen Leistung ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Therapiegruppen, durch konstante neuropsychologische Betreuung konnten gruppenübergreifend 84 % der Patienten ihren angestrebten Abschluss erreichen und 88 % nach Therapie ohne Klassenwiederholung die Schule weiterführen. Subjektiv berichteten circa ein Drittel der Kinder von einer veränderten kognitiven Leistungsfähigkeit.

Schlussfolgerung: Unsere Studie zeigte nach Protonen-RT keine und nach Photonen-RT und OP eine nur geringe Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten, die sich im schulischen Bereich durch gezielte neurokognitive Förderung in den meisten Fällen nur gering auswirkte. Es ließ sich keine Unterlegenheit des kognitiven Outcomes nach Bestrahlung im Vergleich zur alleinigen Operation erkennen,



VS06-4 | Abb. 1 Neurokognitives Outcome nach Hirntumorthерапie. Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Outcome-Ergebnisse in sechs neurokognitiven Domänen. Vergleich der Ergebnisse im longitudinalen Vergleich vor Intervention zum längsten Follow-Up. Signifikante Abnahme der Verarbeitungsgeschwindigkeit in der OP-Kohorte, der Visuokonstruktion in der Photonen-Kohorte und der nonverbale Intelligenz in Photonen- und OP-Kohorte. Vergleich der Therapiegruppen ohne signifikanten Unterschied. Dunkelblau Protonen, hellblau Photonen, rot OP. * = statistische Signifikanz

auch wenn die Patienten in den Bestrahlungsgruppen einer signifikant höheren Therapielast ausgesetzt waren.

VS06-5

Auswertung einer behandlungsassoziierten Augentoxizität nach Bestrahlung im Kindes- und Jugendalter – Ergebnisse aus dem „Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen“ (RiSK)

F. Albrecht¹, H. Yppärilä-Wolters², Y. Ziert³, B. Timmermann⁴, R. – D. Kortmann⁵, C. Matuschek⁶, C. Rübe⁷, C. Martini⁸, H. Christiansen¹, H. T. Eich², N. Willich², D. Steinmann¹

¹Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

²Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

³Institut für Biometrie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

⁴Klinik für Partikeltherapie, Westdeutsches Protonentherapiezentrums Essen (WPE), Essen

⁵Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig

⁶Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikums Düsseldorf/MVZ, Düsseldorf

⁷Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universität Saarland, Homburg/Saar

⁸Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Fragestellung: Das Ziel der Studie war die Auswertung von akuten und späten bestrahlungsassoziierten Augentoxizitäten bei Kindern und Jugendlichen in Korrelation mit der verwendeten Bestrahlungsdosis.

Methodik: Von 2001 bis 2016 wurden insgesamt 1725 Kinder und Jugendliche, die mit Radiatio behandelt wurden, prospektiv im „Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen“ (RiSK) dokumentiert. Die Klassifizierung der okulären Akut- und Spätfolgen erfolgte mittels RTOG/EORTC-Kriterien (Grad 1–4). Mit uni- und multivariaten Analysen ist der Einfluss verschiedener Variablen, wie das Alter der Patienten, vorbestehende visuelle Beeinträchtigungen und die verwendete Strahlendosis am Auge, auf die Entstehung von Folgeschäden ausgewertet worden.

Ergebnis: Von allen dokumentierten Patienten im RiSK erhielten 593 eine Bestrahlungsdosis am Auge und bildeten die Grundlage für die vorliegende Analyse. Bei 435 Patienten sind Angaben zu akuten Reaktionen am Auge dokumentiert worden, wovon 68 mit dem Grad ≥1 klassifiziert wurden (49 mit Grad 1, 17 mit Grad 2, 2 mit Grad 4). Informationen zum Auftreten von Spättoxizitäten waren bei 268 Patienten verfügbar (Grad 1, 2, 3, 4 bei 15, 11, 11 und 5 Patienten).

Das Auftreten von akuten Toxizitäten war signifikant höher bei Kindern, die eine maximale Dosis >50 Gy am Auge erhielten ($p<0,001$) und bei denen eine vorbestehende Augenschädigung dokumentiert wurde ($p<0,001$ in der multivariaten Analyse). Die Entwicklung von Spättoxizität war signifikant höher bei Patienten mit Akuttoxizität, einer Strahlendosis >50 Gy und im Alter von 0–4 Jahren.

Schlussfolgerung: Akute und späte Toxizität korrelieren signifikant mit hoher Strahlendosis am Auge (>50 Gy). Daher sollte die Strahlendosis am Auge generell so niedrig wie möglich gehalten werden, um das Risiko von Toxizitäten zu reduzieren.

VS07 | Urologische Tumoren 2: Klinische Forschung

VS07-1

Einfluss der Dosis auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit Salvage-Strahlentherapie aufgrund PSA-Persistenz oder -Rezidiv nach Operation eines Prostatakarzinoms

R. Thamm¹, D. Böhmer², A. Siegmann², V. Budach², T. Wiegel¹

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinik Ulm, Ulm

²Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, CBF, Berlin

Fragestellung: Einfluss der Salvage-Strahlentherapiedosis (SRT </>70 Gy) auf das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patienten mit PSA-Wiederanstieg oder PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie (RP).

Methodik: Retrospektive Analyse von 225 bzw. 329 initial negativen Patienten der Universitätsklinika Berlin und Ulm, die zwischen 1997 und 2017 eine SRT (3D, IMRT/RA) der Prostatalage ohne pelvine Lymphabflusswege mit weniger (STD) bzw. mehr als 70 Gy (ESK) erhielten. Kollektiv (STD|ESK|Gesamt): T-Stadium – pT2: 48|55|52 %, pT3: 51|43|46 %, pT4: 2|2|2 %. Gleason Score (GS) – ≤6: 41|29|34 %, 7: 39|51|46 %, ≥8: 20|20|20 %. R-Status – R0: 45|61|55 %, R1: 55|39|45 %. Medianer Pre-SRT-PSA: 0,292 ng/ml (IQR: 0,16–0,57). Medianes Alter 64a. Keiner der Patienten erhielt eine Hormontherapie vor SRT. In einer zusätzlichen Matched-Pair-Analyse (T2vs T3/4, GS≤7 vs. ≥8, R0 vs. 1, pre-SRT-PSA <0,5 vs. ≥0,5 ng/ml) wurden 216 Patienten-Paare verglichen. Eine Progression nach SRT wurde definiert als Tod, lokale oder distante Progression, PSA-Anstieg >0,2 ng/ml über Nadir. Auswertung mit Kaplan-Meier, Cox-Regression.

Ergebnis: Nach einem medianen Follow-Up von 6,8 (4,2–9,2) Jahren zeigte sich ein signifikanter Vorteil beim progressionsfreien Überleben für die Patienten mit höherer Dosis (65 % vs. 52 %, $p=0,0042$). Günstige Faktoren bei der multivariablen Analyse: höhere Dosis, niedrigeres Tumorstadium (pT2 versus pT3/4), niedriger Gleason Score (≤7 versus 8–10). Eine höhere Dosis hatte jedoch keinen Einfluss auf das Overall-Survival (OS), insbesondere bei älteren Patienten oder bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (≥64a, HR 2,16, $p=0,0051$. T3–4, HR 1,97, $p=0,0133$). In der Matched-Pair-Analyse zeigte sich die höhere Dosis als günstiger Prognoseparameter (HR=0,675, $p=0,0054$), auch wenn die GS-Matchkriterien geändert wurden (GS≤6 vs. ≥7, 195 Paare, HR=0,628, $p=0,0017$).

Schlussfolgerung: In diesem retrospektiven Kollektiv profitierten Patienten von einer Salvage-Strahlentherapie-Dosis über 70 Gy beim PFS, nicht aber beim OS. Diese Auswertung hat Limitierungen wegen der retrospektiven Datenerhebung, einem möglichen Bias wegen der frühen SRT bei Risikofaktoren (z.B. R1), der eingeschränkten Erfassung der Toxizität, und unterschiedlichen Baseline-Charakteristika beim GS und R-Status. Dies ist die erste Matched-Pair-Analyse, welche dieses Patientenkollektiv analysiert, und die Ergebnisse müssen im Vergleich mit der randomisierten Phase-3-Studie der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK 09/10) diskutiert werden.

VS07-2

Anwendung des geriatrischen Assessment bei Prostatakarzinopatienten vor geplanter definitiver Strahlentherapie

K. Lukasiak¹, B. Stranz¹, E. – M. Thurner¹, H. Stranzl-Lawatsch¹, R. Partl¹, U. Langsenlehner², T. Langsenlehner¹

Tool	Ergebnis	Patientenzahl (%)
MMSE	≤18	0 (0 %)
	19-23	3 (2,3%)
	≥24	129 (97,7%)
MNA	<17	0 (0%)
	17-23,5	6 (4,8%)
	>23,5	120 (95,2%)
SOS	<17	3 (2,3%)
	17-30	127 (97,7%)
GSD	≤4	122 (94,5%)
	5-8	5 (3,9%)
	9-11	2 (1,6%)
	≥12	0 (0%)
ADL	≤30	0 (0%)
	35-80	1 (0,8%)
	≥85	131 (99,2%)
TUG	<12	114 (87%)
	≥12	17 (13%)
CKI	≤2	123 (93,1%)
	3-4	4 (3,1%)
	≥5	1 (0,8%)
Anzahl der täglich einzunehmenden Medikamente	≤4	90 (72,5%)
	5-9	26 (21%)
	≥10	8 (6,5%)

VS07-2 | Abb. 1 Verteilung der Ergebnisse zu den jeweiligen Tools des geriatrischen Assessments

¹Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Medizinische Universität Graz, Graz (Österreich)

²Albert Schweizer Klinik, Geriatrische Gesundheitszentren, Graz (Österreich)

Fragestellung: Die definitive Strahlentherapie stellt eine hocheffiziente kurative Therapieoption für Prostatakarzinompatienten, insbesondere auch für jene, bei denen aufgrund von Alter oder bestehenden Co-Morbiditäten eine operative Sanierung ein erhöhtes Risiko bietet, dar. In den letzten Jahren ist Anzahl an zur Strahlentherapie zugewiesenen Patienten besonders in der Altersgruppe >70 Jahre deutlich angestiegen. Die Evaluierung der somatischen, psychosozialen und funktionalen Gesundheit mittels eines geriatrischen Assessment (GA) wird als Tool postuliert, anhand dessen eine Unterscheidung zwischen den von der Standardtherapie profitierenden und den stärker von der Therapietoxizität gefährdeten Patienten möglich wäre. In manchen Studien wurde die Strahlentherapie bei Patienten mit ungünstigen Ergebnissen im GA häufiger vorzeitig beendet. In der vorliegenden prospektiven Studie wurde die Nützlichkeit des prätherapeutischen GA zur Bestimmung des biologischen Alters bei Prostatakarzinompatienten analysiert.

Methodik: In diese prospektive Studie wurden 132 Prostatakarzinompatienten, welche zur definitiven Radiotherapie an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz von 10/2019–01/2021 zugewiesen wurden, eingeschlossen. Bei den Patienten wurde vor dem Beginn der Radiatio ein GA mit folgenden Tools durchgeführt: Mini-Mental State Examination (MMSE), Mini Nutritional Assessment (MNA), Nikolaus scale for Social Situation (SOS), Geriatric Depression Scale (GDS), Activities of Daily Living (ADL), Timed Up and Go (TUG) und Charlson Komorbiditätsindex (CKI). Zusätzlich wurde die Polypharmazie evaluiert. Für weitere Analysen wurden Patienten in drei Altersgruppen (<70, 70–80 und >80 Jahre) eingeteilt. Statistische Auswertungen erfolgten mit deskriptiver Statistik und CHI-2 Test.

Ergebnis: Die Verteilung der Ergebnisse für das jeweilige Tool des GA wird in Abb. 1 dargestellt. Für keine der Komponenten des GA einschließlich der Polypharmazie wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den analysierten Altersgruppen festgestellt (alle $p>0.05$).

Schlussfolgerung: Das alleinige chronologische Alter ist nicht ausreichend für die Beschreibung des ganzen Spektrums an Veränderungen, die zum biologischen Altern des Organismus beitragen. Durch das prätherapeutisch durchgeführte geriatrische Assessment können zuvor nicht diagnostizierte Krankheiten erkannt werden, die sich sowohl auf die relative Lebenserwartung als auch auf die Toxizität und Wirksamkeit der Strahlentherapie auswirken könnten. Die Festlegung von Tools, welche eine genauere Bestimmung des biologischen Alters ermöglichen, bleibt nach wie vor eine Herausforderung für alle klinische Bereiche, in denen ältere Patienten behandelt werden.

VS07-3

Vinorelbine in Bladder-Preserving Multimodality Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer – a Valid Option for Cisplatin-Unfit Patients?

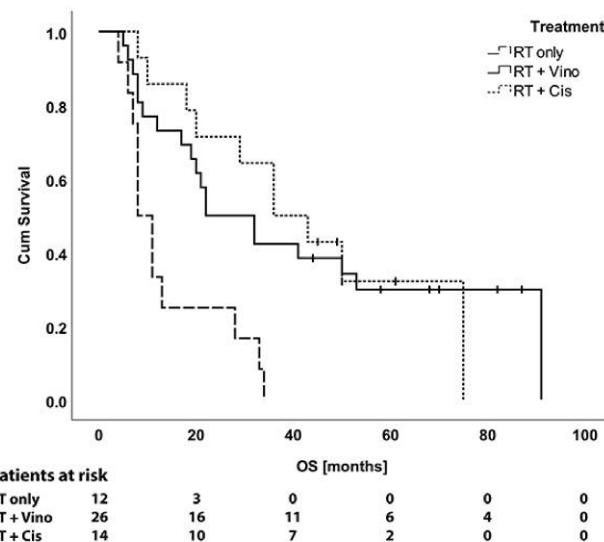
C. Arnold², A. Lindner², G. Schachtner², G. Tulchner², N. Tulchner², J. Mangesius¹, M. Maffei³, W. Horninger², O. Kovaiou¹, P. Lukas¹, U. Ganswindt¹, R. Pichler², S. Skvortsov¹

¹Radioonkologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck (Österreich)

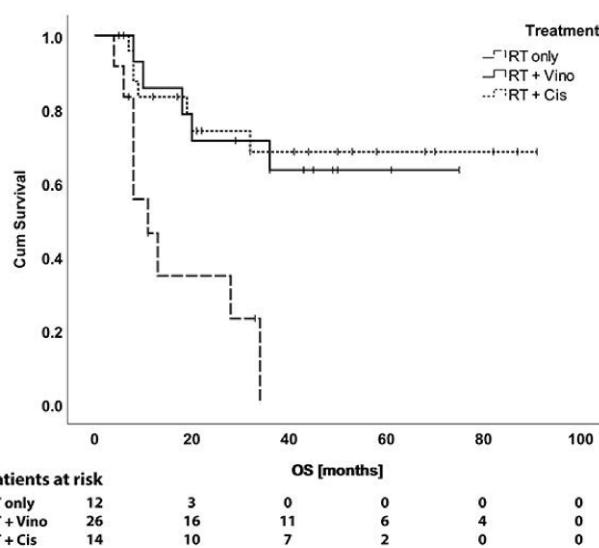
²Urologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck (Österreich)

³Strahlentherapie, Allgemeines Krankenhaus Bozen, Bozen (Italien)

Fragestellung: Die Behandlung des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (MIBC) ist eine Herausforderung, besonders wenn die Patienten älter und/oder komorbid sind. Patienten, die nicht operabel sind oder eine Operation ablehnen, sollten eine organerhaltende multimodale Therapie, bestehend aus transurethraler Resektion des Blasentumors gefolgt von einer kombinierten Radiochemotherapie, erhalten. In dieser Studie möchten wir die Effektivität von Vinorelbine, einem Chemotherapeutikum, welches nicht routinemäßig beim Harnblasenkarzinom eingesetzt wird, bei Patienten, die eine Standard-Chemotherapie



VS07-3 | Abb. 1 Gesamtüberleben. Gesamtüberleben aller Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom, aufgeteilt auf die 3 Therapie-Arme



VS07-3 | Abb. 1 Krebs-spezifisches Überleben. Krebs-spezifisches Überleben aller Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom, aufgeteilt auf die 3 Therapie-Arme

rapie im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie nicht erhalten können und daher auf eine alleinige Radiotherapie angewiesen wären, untersuchen.

Methodik: Wir haben retrospektiv 52 konsekutive Patienten mit MIBC analysiert. Die Patienten erhielten entweder die Standard-Radiochemotherapie mit Cisplatin ($n=14$), eine Radiochemotheapie mit Vinorelbin ($n=26$) oder eine alleine Radiotherapie ($n=12$). Die primären Endpunkte waren das mediane Gesamtüberleben (OS) und das mediane Krebs-spezifische Überleben (CSS). Sekundäre Endpunkte waren die mediane lokale Kontrolle (LC), mediane distante Kontrolle (DC) sowie das OS, das CSS, die LC und die DC nach 1, 2 und 3 Jahren.

Ergebnis: Das mediane OS und CSS waren signifikant besser bei den Patienten die Vinorelbin bekommen haben im Vergleich zu den alleinig bestrahlten Patienten (OS 8 vs. 22 Monate, $p=0.003$, Abb. 1; CSS 11 Monate vs. nicht erreicht, $p=0.001$, Abb. 2). Die mediane LC und DC waren nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. Vinorelbin wurde gut toleriert, ohne Nebenwirkungen > II°.

Schlussfolgerung: Unsere Resultate legen den Schluss nahe, dass eine kombinierte Radiochemotherapie mit Vinorelbin gut toleriert wird und einer alleinigen Radiotherapie im Hinblick auf OS und CSS überlegen ist. Daher scheint diese Kombination eine neue Therapieoption für Patienten mit MIBC zu sein, die für eine Operation und/oder Standard-Chemotherapie ungeeignet sind oder diese ablehnen.

VS07-4

Durchführbarkeit und frühe Toxizität einer moderat hypofraktionierten Protonentherapie mit implantierbarem, retroprostatischem Ballon-Implantat bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom

V. Soborun^{1,2}, A. Borkowetz^{3,4}, J. Thiele¹, S. Löck^{2,3}, C. Thomas^{3,4}, E. Troost^{1,2}, M. Krause^{1,2}, T. Hölscher^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Dresden

²Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf, OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Dresden

³Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Deutschland und; Helmholtz Gemeinschaft/Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf (HZDR), Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Partnerstandort Dresden, Dresden

⁴Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Dresden

⁵Partnerstandort Dresden und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Dresden

⁶Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf, Institut für Radioonkologie – OncoRay, Dresden

Fragestellung: In Rahmen einer unizentrischen, prospektiven Studie zur Protonentherapie (PT) des Prostatakarzinoms berichten wir über die Durchführbarkeit und frühen Grad ≥ 2 Toxizitäten nach transperinealer, retroprostatischer Implantation eines biologisch abbaubaren Ballon-Implantats [(RPI), Prospace Ballon, Bioprotect Ltd, Israel]. Überdies untersuchten wir die Notwendigkeit der simultanen Verwendung eines Endorektalballons (ERB) für die PT.

Methodik: Zwischen 10/2018 und 08/2020 erhielten Patienten mit histologisch gesichertem, lokalisiertem Prostatakarzinom (cT1-T3a N0 M0), drei intraprostatische Marker und ein RPI zur Vorbereitung einer moderat hypofraktionierten PT [60 Gy (RBE) in 20 Fraktionen], ggf. ergänzt durch eine Androgendeprivation. Bei alle Patienten wurden Bestrahlungsplanungs-CT-Scans mit oder ohne ERB angefertigt. Zur Analyse der Durchführbarkeit wurden Komplikationen nach Implantation des RPI sowie die gastrointestinalen (GI) und urogenitalen (GU) Frühtoxizitäten gemäß CTCAE v 4 nach 3 Monaten prospektiv erfasst.

Ergebnis: Die Patientenmerkmale sind tabellarisch dargestellt. Das RPI wurde bei 28 von 30 Patienten erfolgreich implantiert (93 %), bei zwei Patienten entfaltete es sich nicht. Es traten dabei keine Komplikationen auf. Bei 19 Patienten wurde während der PT kein ERB angewendet, bei einem Patienten war zur Rektumschonung im Verlauf der PT eine Neuplanung mit ERB erforderlich. Alle Patienten beendeten die PT planmäßig. Bei Abschluss der PT berichteten 8 Patienten (27 %) über Grad I GI Nebenwirkungen, drei Monate nach PT traten diese Nebenwirkungen bei 3 Patienten (10 %) auf. Zu beiden Zeitpunkten gab es keine GI Toxizitäten Grad ≥ 2 . 29 Patienten (97 %) berichteten zum Therapieende über frühe GU Nebenwirkungen Grad 1, drei Patienten (10 %) über Grad II. Nach drei Monaten kam nur noch eine Grad 1 GU Toxizität bei 18 Patienten (60 %) vor. Es gab keine GU Toxizitäten Grad ≥ 3 .

Schlussfolgerung: Die Anwendung eines RPI ist für hypofraktionierte PT sicher anzuwenden, ein ERB kann jedoch nicht in allen Fällen entfallen. Die urogenitalen und gastrointestinalen Spättoxizitäten werden noch analysiert.

	No.	Spanne	Mittelwert
Alter	-	55-79	68.5
<i>NCCN Risikogruppe</i>			
Low	5	-	-
Intermediate	19	-	-
High	6	-	-
IPSS	-	0-19	7.3
Volumen des RPI (cm ³)	-	2.6 – 22.0	15.8

VS07-4 | Abb. 1 Patientenmerkmale der analysierten Patienten

VS07-5-jD

Use of Hormonal Therapy and Level of non-treatment among Clinically Localized High-risk Prostate Cancer Cases in Germany, 2005–2015: Epidemiological Data from Cancer Registries

S. Abera¹, A. Bedir¹, L. Efremov^{1,2}, C. Ostheimer¹, A. Glowka¹, D. Vordermark¹, D. Medenwald^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle Saale.

²Institut für Med. Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Profilzentrum Gesundheitswissenschaften, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle Saale.

Fragestellung: High-risk localized prostate cancer (HRLPCa) has a high chance to develop metastases or treatment failure, and thus has a higher risk of mortality from PCa. In the context of multimodal therapeutic intervention, apart from surgery, a combination of hormonal therapy and external irradiation is one standard treatment for men with HRLPCa disease. This study aims to assess the use of hormone therapy and its predictors among German men with HRLPCa disease.

Methodik: All N_{0,x}M₀ with $\geq T_{3a}$ or PCa cases with poorly differentiated (equivalent to Gleason score ≥ 7), diagnosed during 2005 and 2015, were extracted from population-based epidemiologic cancer registries' data collected by German federal states. The data were provided by the 'German Centre for Cancer Registry Data (ZfKD)' at the Robert Koch-Institute. Cases with $\geq T_{3a}$ were classified as "locally advanced". Cases treated by surgery or chemotherapy were excluded. We assessed the use of ADT in relation to region and socioeconomic status during the observational period. Relative risk (RR) was computed with a log-link function to identify factors associated with hormonal therapy use among 2472 radiotherapy-treated HRLPCa cases.

Ergebnis: Overall, 3546 (66.1 %) poorly differentiated and 1815 (33.9 %) locally advanced PCa cases from five federal states were included in this study. The median age was 73 years (range, 42 to 79; interquartile range, 69 to 76). Only 27.6 % (95 % confidence interval [CI]: 26.4–28.8 %) of the HRLPCa cases received hormonal therapy in combination with radiotherapy, varying from 41.2 % in Thüringen to 68.1 % in Brandenburg. Nearly one-fifth, 19.7 (95 % CI: 18.6–20.8 %), of the HRLPCa cases were untreated.

Consumption of hormonal therapy was higher for the locally advanced cases compared to the poorly differentiated cases (RR = 1.27; 95 % CI: 1.18, 1.36). Older cases had a slightly increased use of hormonal therapy (RR for a 10-year increase = 1.09; 95 % CI: 1.02, 1.16). Based on the German Socioeconomic-deprivation classification, HRLPCa cases in the wealthy (RR = 0.72; 95 % CI: 0.54, 0.95), medium (RR = 0.68; 95 % CI: 0.52, 0.89), poor (RR = 0.80; 95 % CI: 0.62, 1.03) and poorest (RR = 0.73; 95 % CI: 0.57, 0.95) class had decreased use of hormonal therapy compared to those in the wealthiest class. Consumption also varied by state; compared to Schleswig-Holstein, the variation pronounced for Sachsen (RR = 1.17; 95 % CI: 1.06, 1.29) and Thüringen (RR = 0.68; 95 % CI: 0.58, 0.79).

Schlussfolgerung: Despite the recommended treatment standard, this study has shown a high-proportion of non-use of hormonal therapy by the surgically untreated-HRLPCa cases. The level of non-treatment was also high. The introduction of S3-German guideline for prostate cancer treatment seems to make no marked change in hormonal therapy use. Adherence to the standard treatment guideline is recommended.

VS08 | Strahlenbiologie 1**VS08-1-jD**

Synthetic lethality concepts for colon cancer cell lines in the background of mutations in the SWI/SNF complex

S. Xu, S. Ali, E. Yasin, M. Groneberg, M. Stuschke

Dep. of Radiotherapy, University of Duisburg-Essen, Essen

Fragestellung: ARID1A as a member of the SWI/SNF complex is frequently mutated in colorectal cancer. Thus, it is of fundamental clinical importance to understand its molecular functions and determine whether this specific can be exploited therapeutically by combined treatment modalities. Usually, loss of ARID1A compromises DNA damage repair, and induced DNA damage burdens may increase the reliance on PARP or ATR-dependent DNA repair pathways of cancer cells to maintain genome integrity and renders cell susceptible to ATR or PARP inhibitor therapy. In our study, we tested the effect of ionizing radiation (IR) in combination with ATR, PARP and Aurora Kinases A/B inhibitors in colon carcinoma cell lines with wild type (wt) and mutant (mt) ARID1A. Besides, our recent studies showed that loss of its homolog ARID1B is synthetically lethal with ARID1A mutation. Here we also tested the effect of radiation in combination with small molecules inhibiting repair factors on the sensitivity in wild type and mutant ARID1A in colon carcinoma cell lines.

Methodik: The colon carcinoma cell lines with ARID1A wild type (HCT15, HCT116, Colon320), ARID1A mutated (RKO, SW48, LS180) were treated with small molecule inhibitors for ATR, PARP, Aurora Kinase A and its consequences for radiation sensitivity after irradiation with 2 Gy were measured by clonogenic survival. In addition, the effect of ARID1B/ARID1A knock-down with siRNA in combination with ATR inhibitors on radiation sensitivity was further tested. Furthermore, the effect on double strand break (DSB) repair markers as measured by immunofluorescence staining of γ-H2AX and Rad51-foci was investigated. Besides, impact on cell cycle and mitotic entry after cell cycle synchronization were also tested.

Ergebnis: There is no difference in the surviving fraction after irradiation with 2 Gy (SF2) between ARID1A wt cell lines and ARID1A mt cell lines ($n=3$, $p>0.05$, paired t-test). ARID1A deficiency sensitizes cancer cells to ATR, PARP and Aurora Kinase A/B inhibitors ($P<0.05$, in all cases). In addition, downregulation of ARID1B with siRNA significantly decreased SF2 after treatment with ATR inhibitors, with significant higher effects on ARID1A mutated cell lines ($P=0.027$). Furthermore, an increase of residual radiation induced Rad51 foci after treatment with ATR inhibitor, specifically in ARID1A-mutant cells was demonstrated. Besides, ARID1A mt or kd cell lines causes more G2 phase arrest.

Schlussfolgerung: Treatment with ATR, PARP or Aurora Kinase A-inhibitors significantly increased the radiation sensitivity especially of ARID1A mutated cell lines and thus emerges as potential selective therapeutic for colorectal carcinoma with ARID1A mutation. In addition, siRNA targeting ARID1B additionally increased the effect of ATR inhibitors. Furthermore, ATR inhibitor was associated with maximal G2/M arrest and enhanced HRRDNA damage signaling (Rad51 foci) in ARID1A mt colon cancer cell lines.

VS08-2**A functional interaction of a heterotetramer Survivin-DNA-PKcs complex in DNA damage repair**

Ö. Güllü¹, S. Hehlgans¹, B. Mayer², I. Gößner³, C. Petraki¹, M. Hoffmann¹, M. Dombrowsky², P. Kunzmann², K. Hamacher², K. Strehardt^{4,6}, E. Fokas^{1,5}, C. Rödel^{1,5}, C. Münch^{3,5}, F. Rödel^{1,5}

¹Department of Radiotherapy and Oncology, University Hospital, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main

²Department of Computational Biology and Simulation, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt

³Institute of Biochemistry II, Faculty of Medicine, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main

⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main

⁵Frankfurt Cancer Institute (FCI), Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main

⁶German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg

⁷German Cancer Consortium (DKTK) partner site, Frankfurt am Main

Fragestellung: The inhibitor of apoptosis protein (IAP) Survivin enhances tumor cell survival upon radiation exposure by affecting DNA double-strand break (DSB) repair. Recently, we demonstrated a direct involvement of the Survivin baculovirus IAP repeat (BIR) domain in the regulation of radiation survival and DNA repair mediated by an interaction of its residues S20 and W67 with the phosphoinositide 3-kinase (PI3K) domain of DNA-dependent Protein Kinase, catalytic subunit (DNA-PKcs). The molecular determinants, complexity, and functional consequences of this interrelationship, however, remain elusive.

Methodik: Advanced large-scale molecular docking and dynamics simulations were employed for the analyses of the Survivin-DNA-PKcs interaction and were further verified by FACS-FRET analyses. Further, Survivin overexpression/knockdown or DNA-PK inhibitor-treated SW480 colorectal cancer cells were irradiated with 4 Gy and subjected to Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS/MS) analyses to unravel differences in the phosphorylation of proteins and total protein content followed by gene ontology/pathway analysis, sequence conservation analysis and western immunoblotting.

Ergebnis: In silico docking and dynamics simulation studies revealed a novel DNA-PKcs-Survivin heterotetramer structure with increased accessibility of the active site of DNA-PKcs kinase domain upon binding of a survivin homodimer. Flag-Survivin overexpression further significantly increased the dimerization of PI3K domains and enhanced the enzymatic activity, as proven by FACS-FRET and DNA-PKcs kinase assays. Further, phosphoproteomics revealed differentially-abundant phosphopeptides, highlighting previously little known DNA-PKcs' S/T-Hydr (hydrophobic residues) motif substrates, including Forkhead-Box-Protein O3 (Foxo3) S253 phosphorylation. In addition, by proteomics analysis, we discovered novel proteins implicated in DNA repair, cell cycle, and apoptosis regulation upon Survivin overexpression/knockdown.

Schlussfolgerung: The establishment of a novel heterotetramer Survivin-DNA-PKcs complex, as well as identification of differentially regulated phosphopeptides and proteins implicated in the DNA damage response, may contribute to the resolution of the underlying structural and functional interrelationship of Survivin and DNA-PKcs in non-homologous end joining DNA-repair.

VS08-3**Replikationsstress bestimmt das zelluläre Überleben in Sphäroiden BRCA1-mutierter Zellen und Organoiden von Brustkrebstumoren**

S. Classen¹, E. Rahlf¹, C. Petersen², K. Rothkamm¹, M. Toulany^{4,3}, N. Cordes^{5,7}, K. Borgmann¹

¹Labor für Strahlenbiologie & Experimentelle Radioonkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

²Klinik für Strahlentherapie & Radioonkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

³Partnerstandort Tübingen und Deutsches Krebsforschungszentrum, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, Heidelberg

⁴Sektion für Strahlenbiologie und Molekulare Umweltforschung, Universität Tübingen, Tübingen

⁵Oncoray – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Molekulare und Zelluläre Strahlenbiologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus – Technische Universität Dresden, Dresden

⁶Institut für Radioonkologie – Oncoray, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Dresden

⁷Partnerstandort Dresden und Deutsches Krebsforschungszentrum, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, Heidelberg

⁸Radiotherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus – Technische Universität Dresden, Dresden

Fragestellung: Trotz einer hohen Überlebensrate von Brustkrebspatientinnen, kann es zu Therapieresistenzen kommen. Die gezielte Hemmung von Resistenz-assoziierten Faktoren stellt daher eine vielversprechende Option für neue Therapieansätze dar. Eine bereits etablierte Therapie ist die Inhibition von PARP1, welche insbesondere in BRCA1-mutierten Zellen zu erhöhtem Replikationsstress und dadurch zu vermehrter DNA-Schädigung führt. Offene Fragen sind, welche weiteren Faktoren Replikationsstress auslösen, welche Rolle Bestrahlung in diesem Zusammenhang spielt und wie sich Tumore ohne BRCA1-Mutation in Kombination mit Bestrahlung verhalten. Das Projekt zielt darauf ab, Faktoren zu identifizieren, die in Abhängigkeit von DNA-Schadensreparatur- und Replikationsmechanismen zur Resistenzbildung bestehender Therapien führen, um potentielle neue Targets für zukünftige Therapien zu entwickeln.

Methodik: Von Patienten abgeleitete Organoide (PDOs) und isogene MCF7 Klone mit unterschiedlichen BRCA1 Mutationen, generiert mittels CRISPR/Cas9, wurden in 3D Zellkultur kultiviert. Für eine Analyse der 3D Struktur wurden Paraffinschnitte von den PDOs und MCF7 Sphäroiden angefertigt und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Da BRCA1 eine wichtige Rolle innerhalb der Homologen Rekombination und damit auch in Resistenzmechanismen aufweist, wurde das zelluläre Überleben nach Bestrahlung mit bis zu 12 Gy im Koloniebildungstest untersucht. Des Weiteren erfolgte eine Analyse des Replikationsstressniveaus mittels des DNA Fiber Assays nach Bestrahlung mit 6 Gy.

Ergebnis: Die histologische Analyse zeigte ein erfolgreiches Wachstum der PDOs und 3D-organisierten Sphäroide der isogenen MCF7-BRCA1-Klone. In allen BRCA1-Klonen, sowie den PDOs, konnte nach Bestrahlung mit 6 Gy ein signifikant erhöhtes Replikationsstressniveau, dargestellt durch angehaltene Replikationsgabeln, beobachtet werden ($p < 0,0001$). Dies war nicht abhängig vom molekularen Subtyp des parentalen Tumors. Außerdem korrelierte das zelluläre Überleben nach Bestrahlung mit dem Replikationsstressniveau ($R^2 = 0,81$). Basierend auf diesen Ergebnissen konnten die BRCA1-Klone und PDOs als strahlenresistent oder -sensitiv klassifiziert werden. Derzeit untersuchen wir verschiedene klinisch relevante Medikamente, um eine Maximierung des Replikationsstressniveaus zu erreichen. Diese werden dann mit einer Bestrahlung kombiniert, um eine Resensibilisierung der strahlenresistenten Gruppe zu erreichen. Der folgende Schritt wird

dann sein, die beteiligten Faktoren und Mechanismen mit verschiedenen Methoden, wie der Analyse des Kinomprofils oder des Transkriptoms, zu identifizieren.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen, dass Replikationsstress und zelluläres Überleben nach Bestrahlung miteinander korrelieren. Durch eine gezielte Erhöhung des Replikationsstresses in strahlenresistenten Tumoren könnte daher eine Resensibilisierung gegenüber der Strahlentherapie erreicht werden. Dies wäre ein wichtiger Schritt, um neue Behandlungsoptionen für strahlenresistente Tumore zu entwickeln.

VS08-4-jD

Humane mesenchymale Stromazellen steigern die Radioresistenz von Glioblastomstammzellen

M. Strack¹, A. Rühle¹, D. Heiland², O. Schnell², A. – L. Grosu¹, N. H. Nicolay¹

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinik Freiburg, Freiburg

²Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinik Freiburg, Freiburg

Fragestellung: Klinische Studien konnten zeigen, dass die Anzahl Tumor-infiltrierender multipotenter mesenchymaler Stromazellen (MSCs) invers mit dem Überleben von Patienten mit Glioblastomen (GBM) korreliert. Inwieweit MSCs radioprotektiv auf Glioblastomstammzellen (GSCs) wirken und somit zur schlechteren Prognose von GBM-Patienten nach Strahlentherapie beitragen könnten, ist bisher jedoch nicht bekannt.

Methodik: Die immortalisierte Zelllinie U251 sowie zwei primäre GSCs, isoliert aus Resektaten eines primären GBM sowie eines GBM-Rezidivs, wurden mit Knochenmarks-MSCs aus drei verschiedenen Spendern co-kultiviert; die Tumorzellen wurden zur besseren Abgrenzung gegenüber MSCs im direkten Co-Kultursystem mit ZsGreen markiert. Der Einfluss der MSCs auf das Überleben der GSCs nach Bestrahlung wurde anhand klonogener Überlebensversuche, Proliferationsanalysen sowie metabolischen Viabilitätsexperimente untersucht. Außerdem wurden mittels Boyden Chamber Migrationsassays analysiert, inwieweit eine Bestrahlung die Fähigkeit der Glioblastomzellen, MSCs chemotaktisch anzulocken, beeinträchtigt. Um zu ermitteln, welche molekularen Mechanismen einer potentiellen MSC-vermittelten Radioprotektion zugrunde liegen, wurden die Apoptoserate sowie die Zellzyklusverteilung nach Bestrahlung durchflusszytometrisch quantifiziert. Zur weiteren Untersuchung möglicher Mechanismen der MSC-induzierten Radioprotektion von Glioblastomzellen erfolgten Immunfluoreszenzfärbungen für das plastizitäts- und resistenzassoziierte Growth Associated Protein 43 (GAP43).

Ergebnis: Sowohl U251 als auch die beiden primären GSCs zeigten eine Zunahme des klonogenen Überlebens sowie der Proliferationsaktivität nach Bestrahlung in Anwesenheit von MSCs, wohingegen zellfreies, MSC-konditioniertes Medium keinen Effekt auf die metabolische Aktivität der Glioblastomzellen hatte. Die Anzahl der MCS, welche in Richtung der primären GCSs migrierten, nahm durch Bestrahlung der Tumorzellen dosisabhängig ab. Die Co-Kultivierung mit MSCs bedingte eine Zunahme des G2M-Arrestes in den primären GSCs, nicht jedoch in den immortalisierten U251. In Übereinstimmung mit den Daten des klonogenen Überlebens konnten MSCs die bestrahlungsassoziierte Apoptoseinduktion in GSCs signifikant hemmen. Die Expression von GAP43 in GSCs, welches durch Interaktion mit zahlreichen Zellzyklusregulatoren und intrinsischen Apoptoseaktivatoren die Strahlenresistenz beeinflussen kann, war in den MSC-Co-Kulturen signifikant gesteigert.

Schlussfolgerung: Humane MSCs bewirken *in vitro* eine Radioprotektion von GSCs, die partiell zum schlechten Ansprechen von GBM auf Strahlentherapie beitragen und den negativen Einfluss Tumor-infiltrierender MSCs auf die Prognose der Patienten erklären könnte. Die unter Co-Kultur mit MSCs deutlich gesteigerte Expression des re-

sistenzassoziierten Proteins GAP43 könnte ein molekularer Mediator der MSC-vermittelten Radioprotektion sein und soll weiter untersucht werden.

VS08-5

Inhibition von Hitzeschockprotein 90 (HSP90) als Strategie zur Radiosensibilisierung des Glioblastoms: Zielung auf die DNA-Schadensantwort und darüber hinaus

M. Orth¹, V. Albrecht¹, K. Seidl¹, L. Kinzel¹, K. Unger^{2,6}, J. Hess^{2,6}, L. Kreutzer², N. Sun³, B. Stegen^{1,4}, A. Nieto¹, J. Maas¹, N. Winssinger⁵, A. Friedl¹, A. Walch³, C. Belka^{1,4}, H. Zitzelsberger^{2,6}, M. Niyazi¹, K. Lauber^{1,4}

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), München

²Abteilung für Strahlenzytogenetik, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg

³Abteilung für Analytische Pathologie, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg

⁴Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, München

⁵Abteilung für Organische Chemie, Universität Genf, Genf (Schweiz)

⁶Klinische Kooperationsgruppe „Personalisierte Strahlentherapie des Kopf-/Halsbereichs“, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg

Fragestellung: Die Strahlentherapie stellt einen essentiellen Bestandteil der Modalitäts-übergreifenden Behandlung des Glioblastoms (GBM) dar. Dennoch sind fehlendes Therapieansprechen und Rückfälle häufig auftretende Ereignisse, die zu der überaus schlechten Prognose dieser hoch aggressiven Form von primärem Hirntumor maßgeblich beitragen. Ein hoher Grad an inherenter Resistenz gegenüber verschiedenen Behandlungsformen, unter anderem gegenüber Bestrahlung, wird als einer der Hauptgründe für diesen Sachverhalt angesehen. Als Ursache dieser Resistenz gilt unter anderem die konstante, massive Hyperaktivierung der DNA-Schadensantwort als Folge der Überexpression von Onkogenen, persistentem replikativem Stress sowie anderen, noch unbekannten Gründen, in Glioblastomzellen.

Methodik: Das molekulare Chaperon Hitzeschockprotein 90 (HSP90) spielt eine zentrale Rolle in der Etablierung und Aufrechterhaltung von Behandlungsresistenzen, da es maßgeblichen Anteil an der Faltung und damit an der Stabilität von verschiedensten Regulatoren der DNA-Schadensantwort einnimmt. Demzufolge stellt die Inhibition von HSP90 eine äußerst vielversprechende Strategie für gezielte Interferenz mit der Funktion der DNA-Schadensantwort und damit für die Radiosensibilisierung von Glioblastomzellen dar.

Ergebnis: Unter Benutzung des HSP90 Inhibitors NW457, eines Pochoxim-basierten HSP90 Inhibitors mit exzellenter Pharmakokinetik im Bereich des Gehirns zeigen wir, dass HSP90 Inhibition *in vitro* bereits bei Verwendung niedrigster (nanomolarer) Konzentrationen mit entsprechend niedriger Inzidenz von Zytotoxizität in Glioblastomzellen zu einer deutlichen Reduzierung der Abundanz von Proteinen der DNA-Schadensantwort und damit zu reduzierter DNA-Schadensreparatur und reduziertem klonogenen Überleben nach Bestrahlung, sowie zu einer grundlegenden transkriptionalen Umstellung der Zellen führt. *In vivo* verbessert die Inhibition von HSP90 durch NW457 das therapeutische Ergebnis einer fraktionierten, CT-basierten Strahlentherapie eines orthotop implantierten, syngenen GBM Mausmodells maßgebend, sowohl in Bezug auf die Tumorprogression als auch auf das Überleben, wobei diese Effekte nicht so stark ausgeprägt waren wie unter Berücksichtigung der *in vitro* erhaltenen Effekte ursprünglich angenommen wurde. Neben der radiosensibilisierenden Wirkung der HSP90 Inhibition konnte auch eine Reduktion der strahlungsinduzierten Zellmigration und, damit verbunden, der tumoralen Invasivität nach Bestrahlung beobachtet werden.

Schlussfolgerung: Unsere Daten zeigen, dass die Kombination aus HSP90 Inhibition und Strahlentherapie eine vielversprechende Strate-

gie zur Behandlung des Glioblastoms darstellt, deren volles Potenzial weiterer Optimierung bedarf, beispielsweise durch den Einsatz verbesserter Wirkstoffe/Inhibitoren und Formulierungen sowie optimierter Behandlungsregime.

Literatur

- Orth et al. (2021), Front. Oncol 11:612354. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.612354>

VS09 | Medizinische Physik 1

VS09-1

Komplexitätsanalyse von Bestrahlungsplänen als Qualitäts-Check in der MRT-geführten online adaptiven Strahlentherapie

L. Nierer¹, J. Hofmaier¹, C. Belka^{1,2}, M. Niyazi¹, S. Corradini¹, G. Landry¹, M. Reiner¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum LMU München, München

²Kooperationspartner München, Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

Fragestellung: In der online adaptiven MRT-geführten Strahlentherapie (oMRgRT) ist es in der Regel nicht möglich, die adaptierten Pläne durch eine dosimetrische Messung vor deren Applikation zu validieren. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit von schnellen alternativen Checks. Es soll die Möglichkeit der Identifizierung inadäquater Bestrahlungspläne mithilfe einer neuen Metrik in der oMRgRT vor der Bestrahlung untersucht werden.

Methodik: Es wurden 266 online adaptierte Bestrahlungspläne retrospektiv jeweils mit ihren Basisplänen verglichen, die als Ausgangspunkt für die Online-Neuoptimierung verwendet und dosimetrisch validiert wurden. Es wurde eine neue Metrik, das sogenannte Small Field Opening Monitor Unit Ratio (SFOR), berechnet. SFOR = MU(SFO)/MU(FO) ist das Verhältnis zwischen der Anzahl der Monitoreinheiten (MU), die kleinen ($<0,65 \text{ cm}^2$) Feldöffnungen (SFO) zugewiesen sind, und der Anzahl der MU, die allen Feldöffnungen (FO) zugewiesen sind, wobei eine Feldöffnung ein nicht abgeschirmtes Feld des MLC ist, das nicht mit anderen offenen Feldern desselben MLC-Segments verbunden ist. In der Verteilung der relativen Änderungen des SFOR wurden Ausreißer anhand eines Interquartilsabstandes von 1,0 ermittelt. Pläne von Patienten mit mindestens einem Ausreißer-Plan wurden mit einem Diodenarray (ArcCheck-MR; Sun Nuclear Corporation, USA) gemessen und die Gamma-Passing Raten (GPR; relative Dosis; 1 %, 1 mm; 2 %, 1 mm; 2 %, 2 mm), sowie die geschätzte Bestrahlungszeit zwischen Ausreißer- und Nicht-Ausreißerplänen verglichen. Die statistische Analyse der Unterschiede der GPR wurde mittels Wilcoxon-Rangsummentest durchgeführt. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ verwendet.

Ergebnis: Es wurden 23 Ausreißer bei 6 Patienten gefunden. Im Mittel zeigten die Nicht-Ausreißer um 22,7 % (1 %, 1 mm), 32,7 % (2 %, 1 mm) und 8,8 % (2 %, 2 mm) bessere GPR als die Ausreißer. Die geschätzte Bestrahlungszeit der Ausreißer war um 15,7 % länger als die der Nicht-Ausreißer. Von allen Patienten mit ≥ 4 Ausreißern ($n=3$; Pat. 14, 33, 34), zeigte lediglich ein Patient (Pat. 14) signifikante Unterschiede zwischen den GPR ($p=0,004$ für 1 %, 1 mm; $p=0,012$ für 2 %, 1 mm), bzw. eine Tendenz hierzu ($p=0,061$ für 2 %, 2 mm).

Schlussfolgerung: Einige Pläne zeigten einen ungewöhnlichen Anstieg des SFOR. Im Mittel waren die GPR dieser Ausreißer schlechter als die der Nicht-Ausreißer, jedoch meist nicht signifikant. Ausreißer-Pläne zeigten im Mittel außerdem eine längere geschätzte Bestrahlungsdauer. Insgesamt legen die Ergebnisse nahe, dass die SFOR Analyse ergänzend zur dosimetrischen Planverifikation verwendet werden sollte, da aufgrund anderer Einflussfaktoren auf die GPR nicht alle un-

zureichenden Pläne identifiziert werden können. Die SFOR Analyse kann als wertvolles und praktikables Hilfsmittel in der oMRgRT dienen, um adaptierte Pläne bereits vor der Bestrahlung zu identifizieren, welche wahrscheinlich eine schlechtere Performance bei der dosimetrischen Validierung zeigen.

VS09-2

Autonome Planung für die adaptive MR-geführte Strahlentherapie der Prostata: erste klinische Erfahrung

L. A. Künzel¹, M. Nachbar¹, M. Hagemüller¹, C. Gani², S. Boeke², D. Zips^{2,3}, D. Thorwarth^{1,3}

¹Sektion für Biomedizinische Physik, Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

²Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Standort Tübingen; und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Tübingen

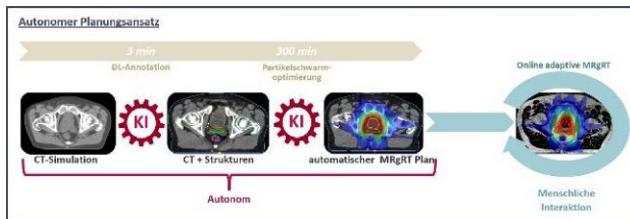
Fragestellung: Die klinische Strahlentherapieplanung ist ein komplexer, zeitintensiver Prozess, welcher viel manuelle Interaktion benötigt. Deshalb präsentieren wir hier einen autonomen Planungsansatz, der als Basis für die adaptive MR-geführte Strahlentherapie (MRgRT) implementiert und erstmals erfolgreich zur Patientenbehandlung genutzt wurde (Abb. 2).

Methodik: Für einen Patienten mit hypofraktionierter Bestrahlung bei intermediate-risk Prostatakrebs wurden auf Basis des Planungs-CTs Risikoorgane (OAR) und Zielvolumen automatisch mit einer Deep Learning-basierten Software (ARTplan, TheraPanacea) und logischen Volumenoperatoren generiert. Auf dieser Grundlage wurde, ohne menschliche Interaktion, ein Bestrahlungsplan für den 1,5 T MR-Linac ($20 \times 3 \text{ Gy}$) automatisch über eine Partikelschwarmoptimierung (PSO) erzeugt. Die Qualität des Plans wurde dabei über vordefinierte dosimetrische Kriterien mit entsprechenden Toleranzen evaluiert (Abb. 1). Die erste menschliche Interaktion war dabei während der klinischen Applikation der adaptiven MRgRT Fraktion nötig.

Ergebnis: OARs und Zielvolumen wurden erfolgreich segmentiert (3 min) und für die automatische Planoptimierung verwendet (300 min). Der komplett autonom generierte Plan erfüllte dabei 12/16 der dosimetrischen Kriterien, wobei alle innerhalb des Toleranzbereichs lagen. Dieser Plan war die Grundlage für eine erfolgreiche online MRgRT Planadaptation. Aufgrund des besseren Gewebekontrasts im MR konn-

	Dosimetrische Kriterien (Toleranzen)	Autonomer Basisplan	Online adaptierter Plan
PTV ₅₀	D _{2%} < 64,2 Gy	61,0 Gy	61,2 Gy
	D _{50%} > 60,0 Gy (-1,0 Gy)	59,8 Gy	59,6 Gy
	D _{98%} > 57,0 Gy (-3,0 Gy)	56,4 Gy	57,1 Gy
PTV _{57,6}	D _{50%} > 57,6 Gy	59,3 Gy	58,9 Gy
	D _{98%} > 54,7 Gy (-2,9 Gy)	54,4 Gy	53,6 Gy
Rektum	V _{60Gy} < 0,01 % (+0,02 %)	0,0 %	0,0 %
	V _{50Gy} < 22,0 %	3,2 %	4,5 %
	V _{40Gy} < 38,0 %	11,6 %	14,2 %
	V _{30Gy} < 57,0 %	28,2 %	30,9 %
	V _{20Gy} < 85,0 %	62,9 %	62,5 %
Blase	D _{2%} < 60,0 Gy	58,1 Gy	58,7 Gy
	V _{56Gy} < 18,0 %	5,7 %	6,5 %
	V _{48Gy} < 50,0 %	14,9 %	15,7 %
	V _{40Gy} < 50,0 % (+5,0 %)	50,7%	19,5 %
Bulbus	D _{50%} > 54,7 Gy	56,5 Gy	56,4 Gy
	D _{98%} > 57,0 Gy	58,5 Gy	58,5 Gy
#Segmente		66	68
#MU		569,7 MU	570,4 MU

VS09-2 | Abb. 1 Erreichte dosimetrische Kriterien für den autonomen Basisplan und den online adaptierten MRgRT Plan. Werte innerhalb des Toleranzbereichs sind hervorgehoben gedruckt



VS09-2 | Abb. 2 Schematische Darstellung des autonomen Planungsansatzes und der adaptiven MRgRT Fraktion (CT: Computertomographie, DL: Deep Learning, KI: künstliche Intelligenz, MRgRT: Magnetresonanz-geführte Strahlentherapie)

te die Bulbus Kontur während der Adaptation korrigiert werden. Dadurch wurden 14/16 Kriterien erreicht.

Schlussfolgerung: Eine autonome Konturierung und Bestrahlungsplanung ist möglich und wurde erfolgreich als Grundlage für die adaptive MRgRT genutzt. Die erste menschliche Interaktion ist dabei während der online Planadaption notwendig. Durch eine autonome Planung kann die Zeitdifferenz zwischen Planungsbildgebung und Bestrahlung auf <1 Tag reduziert werden. Nach weiterer Verbesserung der Rechenzeit und bei Implementierung einer zusätzlichen automatischen Qualitätssicherung, bildet ein solcher autonomer Planungsprozess die Grundlage für zukünftige Echtzeit-MRgRT Applikationen.

MRgRT Programm wird gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (ZI 736/2-1, PAK 997/1). Für die Arbeit wurde das bw-ForCluster NEMO genutzt gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (INST 39/963-1 FUGG).

COI: Forschungskooperationen mit Elektro, Philips, Siemens, Dr. Sennewald Medizintechnik, Kaiku Health, TheraPanacea, PTW, ITV

VS09-3

Untersuchung der Wiederholbarkeit der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung von Kopf-Hals-Tumoren am 1.5T MR-Linac

J. Habrich¹, S. Boeke², M. Nachbar¹, K. Nikolaou³, F. Schick⁴, C. Gani², D. Zips^{2,5}, D. Thorwarth^{1,5}

¹Universitätsklinik für Radioonkologie, Sektion Biomedizinische Physik, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

²Universitätsklinik für Radioonkologie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

³Radiologische Universitätsklinik, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

⁴Radiologische Universitätsklinik, Sektion Experimentelle Radiologie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

⁵Standort Tübingen und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Heidelberg

Fragestellung: Mit der klinischen Einführung von MR-Linacs (MRL) ist nun auch eine sequenzielle Messung funktioneller Tumoreigenschaften während der Radiotherapie (RT) möglich, welche zukünftig als Basis für eine biologisch-adaptive RT dienen könnte. Erste Studien haben den prognostischen Wert von aus diffusionsgewichteter (DW)

MRT abgeleiteten ADC-Werten für die RT von Kopf-Hals-Tumoren (KHT) belegt. Vor einer klinischen Validierung von ADC für die adaptive MR-geführte RT muss jedoch eine technische Validierung dieses Bildgebungsparameters erfolgen. Das Ziel dieser Studie war es daher, die Wiederholbarkeit der Bestimmung von ADC-Werten am 1.5T MRL in KHT zu untersuchen.

Methodik: Sechs Patienten mit lokal fortgeschrittenen KHT wurden am 1.5T MRL (Unity, Elekta) im Rahmen eines experimentellen Bildgebungsprotokolls untersucht (Ethikvotum 659/2017BO1). Sequenzielle Vergleichsmessungen wurden ca. einmal pro Woche vor (Test) und nach (Retest) der jeweiligen RT-Faktion für die DW-MRT ($b=0, 150, 500 \text{ s/mm}^2$) durchgeführt. Die ADC-Werte wurden über einen monoexponentiellen Fit an die Signalwerte der b150/500-Bildern berechnet. Für eine volumen-basierte (VOI) Auswertung wurden der makroskopische Tumor (GTV), die befallenen Lymphknoten (LN), Submandibularien sowie Parotiden auf den b500-Bildern konturiert. Eine voxel-basierte Analyse erfolgte auf Voxeln der Größe $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$. Wiederholbarkeits- (RC) und intraindiv. Variationskoeffizienten (wCV) wurden für VOI- und Voxel-basierte ADC-Messung berechnet. VOI-Daten wurden außerdem mit der Bland-Altman-Methode analysiert.

Ergebnis: Insgesamt waren $n=40$ Test/Retest-Messungen verfügbar. Für die mittleren ADC-Werte in GTV, LN sowie re/li Submandibularien und Parotiden ergaben sich 1370, 1152, 1270/1228 und $792/837 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. VOI-bezogene wCV lagen zwischen 3.3 % in den Parotiden und 8.3 % im GTV. Entsprechend ergaben sich RCs im Bereich $81-335 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Auf Voxel-Basis wurde ein mittlerer wCV von 28.4 % berechnet. Die mittleren Differenzen zwischen Test- und Retest-Messung ergaben Werte von $-92.2, -35.5, -73.5/-42.1, -32.0/-36.8 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ für GTV, LN, li/re Submandibularis und Parotis.

Schlussfolgerung: Diese Analyse von DW-MRT in KHT am MRL zeigte eine sehr gute Reproduzierbarkeit der funktionellen Messungen. Kleine systematische Unterschiede können aus Therapieeffekten stammen. Damit bilden diese Ergebnisse eine sehr vielversprechende Grundlage für die zukünftige Nutzung von quantitativer MRT zur biologisch-adaptiven MR-geführten RT.

Gefördert durch die DFG (ZI 736/2-1, PAK 997/1: TH 1528/6-1). Kooperationen mit Elektro, Philips, Dr. Sennewald, Kaiku Health, TheraPanacea, PTW, ITV.

VS09-4

Evaluierung eines Phantoms für Patientenspezifische Qualitätssicherung im MR Linac

M. Baumgartl, Y. Safarkhanlo, S. Ehrbar, L. Wilke, J. Krayenbühl, M. Chamberlain, M. Zamburlini, M. Guckenberger, N. Andrutschke, S. Tanadini-Lang

Klinik für Radioonkologie, Universitätsspital Zürich, Zürich (Schweiz)

Fragestellung: Evaluierung eines Messphantoms (Delta4+MR) für patientenspezifische Qualitätssicherung an einem kombinierten Linearbeschleuniger mit Kernspintomographen (MR-Linac).

Tab. 1 | VS09-3 VOI- und Voxel-basierte Bestimmung von RC und wCV über $n=40$ Test/Retest-Messungen

		Submand. li	Submand. re	Parotis li	Parotis re	GTV	LN
VOI	RC [$10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$]	217.5	221.2	81.0	95.1	334.5	177.8
wCV [%]	6.2	7.1	3.3	3.8	8.3	5.5	
Voxel	RC [$10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$]	695.7	734.7	541.1	548.3	939.1	797.3
wCV [%]	23.6	26.4	32.4	29.7	29.1	29.4	

Methodik: Alle Messungen wurden am MRIdian MR Linac (Viewray) mit einer Magnetfeldstärke von 0.35T durchgeführt. Das Delta4+MR Phantom (Scandos) wurde in Bezug auf seine Richtungsabhängigkeit, Feldgrößenabhängigkeit, Dosis Linearität und die Stabilität des Signals über 12 Monate untersucht. Dazu wurden die Messungen mit dem Delta4+MR Phantom mit Messungen mit einer Farmer Ionisationskammer (PTW) verglichen. Zusätzlich wurden die ersten 205 durchgeführten Patientenspezifischen Qualitätssicherungen mit Hilfe der Gamma Analyse (GAI) ausgewertet.

Ergebnis: Innerhalb eines Zeitraumes von einem Jahr, konnten wir keinen Drift des Phantom-Signals feststellen, die maximale Abweichung zur Kammer-Messung war 1.9 %. Die Dosislinearität war sehr gut mit Abweichungen von unter 0.4 %. Die Feldgrößenabhängigkeit war am grössten (1.4 % Abweichung) bei der kleinsten gemessenen Feldgrösse von $1.7 \times 1.7 \text{ cm}^2$. Die Winkelabhängigkeit war geprägt von Abweichungen bei $0^\circ, 90^\circ, 180^\circ$ und 270° (GAI 94 %), bedingt durch die Einstrahlrichtungen parallel zu den Detektorplatten.

Der mittlere GAI der Patienten spezifischen Qualitätssicherungen war $99.8 \pm 0.5\%$ für eine erlaubte Dosisdifferenz von 3 % und eine Distanz von 3 mm und $98.6 \pm 2.4\%$ für 2 %/2 mm. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Entitäten, wobei die Pläne zur Bestrahlung von Lebervolumen einen leicht besseren GAI hatten (median 100 %).

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass das Delta4+MR Phantom eine ausreichende Genauigkeit aufweist, um patientenspezifische Qualitätssicherung am MR Linac durchzuführen. Die einzige Einschränkung ist eine etwas höhere Unsicherheit, wenn Bestrahlungsfelder parallel zu den Detektorplatten sind.

VS09-5

Reduzierung von respirationsbedingter Pankreasbewegung mittels eines MRT- und Partikeltherapie-kompatiblen abdominalen Korsets

S. Schneider^{1,2}, S. Stefanowicz^{3,4}, C. Jentsch^{1,5}, F. Lohaus⁴, C. Valentin⁴, I. Platzek⁶, E. Troost^{1,7}, A. Hoffmann^{1,3}

¹Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Technische Universität Dresden, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Dresden

²Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus Dresden, Technische Universität Dresden, Dresden

³Institut für Radioonkologie – OncoRay, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Dresden

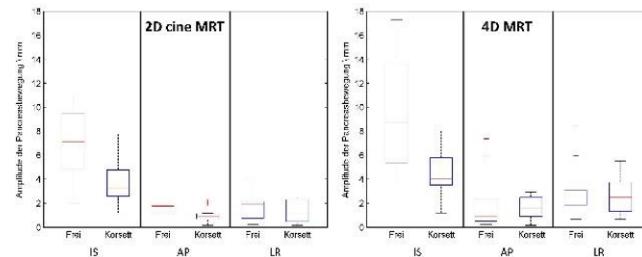
⁴Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Technische Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Dresden

⁵Partnerstandort Dresden, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden; und Helmholtz Gemeinschaft/Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR), Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Dresden

⁶Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Institut und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Dresden

⁷Partnerstandort Dresden, Deutschland und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Deutschland, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, Dresden

Fragestellung: Die intrafraktionelle Bewegung von abdominalen Tumoren erfordert entsprechend große Sicherheitssäume in der Radioonkologie und führt zu einer erhöhten Strahlenbelastung des umliegenden gesunden Gewebes. Für die geplante Magnetresonanztomographie (MRT)-geführte Partikeltherapie (PT) von Pankreaskarzinomen wurde ein innovatives, patientenspezifisches abdominalles Korsett zur Re-



VS09-5 | Abb. 1 Reduzierung der Pankreasbewegung durch abdominelles Korsett. Boxplots der in orthogonaler 2D-cine MRT und retrospektiv rekonstruierter 4D-MRT gemessenen Pankreasbewegung in inferior-superior (IS), anterior-posterior (AP) und links-rechts (LR) Richtung bei freier Atmung sowie nach Applikation des abdominalen Korsets

duktion der atmungsbedingten Pankreasbewegung entwickelt, welches die hohen Materialansprüche der MRT sowie der PT erfüllt. Das Maß an Bewegungsreduktion durch das Korsets und dessen Verträglichkeit wurde in einer Patientenstudie untersucht.

Methodik: Vorbereitend wurden drei abdominelle Korsets unterschiedlicher Beschaffenheit und Patientenindividualität in ihrer Anwendbarkeit für die MRT-geführte PT bei abdominalen Tumoren untersucht. Das Modell, das die höchste Reproduzierbarkeit in der PT bei Oberbauchtumoren und so eine konformale Strahlentherapie ermöglichte, wurde in einer durch die lokale Ethikkommission gebilligte Patientenstudie getestet. Für 12 Patienten (neun weiblich, Alter 71.6 ± 8.6 Jahre) mit Tumoren des Oberbauchs wurde ein Polyethylen-Korsett individuell hergestellt. An einem 3T MRT Scanner wurden von den Patienten sowohl mit Korsett als direkt darauffolgend auch ohne Korsett unter freier Atmung zeitauf lösende Bildsequenzen (orthogonale 2D-cine MRT und retrospektiv rekonstruierte 4D-MRT) akquiriert. Das Pankreas wurde in allen Bildern manuell konturiert und die Bewegung des Massenschwerpunktes zwischen maximaler Inspiration und Expiration in 3D analysiert. Basierend auf einem detaillierten Erhebungsbogen wurde die Verträglichkeit des Korsets in klinischer Anwendung untersucht.

Ergebnis: Durch Applikation des Korsets wurde bei hoher Patientenverträglichkeit eine Reduktion der Pankreasbewegung vorwiegend in der Hauptrichtung der Atmung (inferior-superior) um 49 % ($p < 0.05$) erreicht, während kein signifikanter Effekt auf die Bewegung anterior-posterior und links-rechts gefunden wurde. Dabei wurde in den 4D-MRT Bildern die Bewegung von 9.3 ± 4.5 mm ohne Korsett auf 4.6 ± 2.1 mm mit Korsett reduziert, während basierend auf den orthogonalen 2D-cine MRT Bildern die Bewegung von 6.9 ± 3.1 mm ohne Korsett auf 3.7 ± 1.5 mm mit Korsett reduziert wurde. Des Weiteren konnte eine Reduzierung der Bewegungsvariabilität von 36 % ($p < 0.01$) festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Ein patienten-spezifisches Korsett konnte entwickelt werden, das den Materialansprüchen und dem klinischen Workflow der MRT-geführten PT genügt und die respirationsbedingte Pankreasbewegung in signifikant reduzieren konnte. Dies stimmt mit den Ergebnissen überein, die mit einem Korsett für die Protonentherapie gefunden wurden [1], dessen Beschaffenheit jedoch für die Protonentherapie ungeeignet ist. Bei hoher Patientenverträglichkeit konnte das Korsett so als innovatives Hilfsmittel in den klinischen Workflow überführt werden.

Literatur

- Heerkens *et al.*, Phys Imaging Radiat Oncol 2017; 2:7–10.

VS10 | Gastrointestinale Tumoren 1: Rektum-/Analkarzinom

VS10-1-jD

Stadienabhängiges Outcome nach definitiver Radiochemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Analkanals: eine DKTG-ROG-Kohortenstudie

D. Martin^{1,2}, P. Ziegler^{3,2}, G. Kalinauskaite^{4,2}, I. Tinhofer^{4,2}, V. Budach^{4,2}, C. Gani^{5,2}, D. Zips^{5,2}, H. Schäfer^{6,2}, A. – L. Grosu^{6,2}, E. Thomas^{7,2}, M. Krause^{7,2}, H. Dapper^{8,2}, S. Combs^{8,2}, C. Hoffmann^{9,2}, M. Stuschke^{9,2}, F. Walter^{10,2}, C. Belka^{10,2}, M. Baumann^{7,11}, C. Rödel^{1,2}, E. Fokas^{1,2}

¹Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Berlin

³Dr. Senckenbergisches Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt

⁴Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité Universitätsmedizin, Berlin

⁵Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

⁶Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁷Klinik für Strahlentherapie und Onkologie/Oncoray – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Garus, Dresden

⁸Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), München

⁹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Essen

¹⁰Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Kliniken der Ludwig-Maximilians-Universität, München

¹¹Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

Fragestellung: Die Daten randomisierter Studien deuten auf große Diskrepanzen im onkologischen Outcome nach definitiver Radiochemotherapie (RCT) für verschiedene T- und N-Stadien beim Plattenepithelkarzinom des Analkanals hin. Wir haben hier das klinische Ergebnis innerhalb des DKTG-Radioonkologie-Konsortiums bei Patienten mit fröhlem Stadium und lokal fortgeschrittenem Analkarzinom untersucht.

Methodik: Daten von Patienten mit der Diagnose eines Analkarzinoms wurden innerhalb der DKTG-Partnerstandorte gesammelt. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine kombinierte RCT mit 5-FU/Mitomycin C erhielten. Der Einfluss des T- und N-Stadiums auf die Rate an Lokalrezidiven, Fernmetastasen, das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS) wurden mit dem Log-Rank-Test untersucht.

Ergebnis: 605 Patienten (394 weiblich, 211 männlich) wurden in die Analyse eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 45 Monate. Patienten mit kleinen Tumoren ohne Lymphknotenbefall (cT1-2 cN0) hatten eine 3-Jahres Lokalrezidivrate von 5,4 % und ein 3-Jahres-DFS von 84,9 %. Die 3-Jahres-Lokalrezidivrate bei Patienten mit cT3-4 cNany und cTanyC+N+ (lokal fortgeschrittene Erkrankung) lag bei 19,6 % und 20,4 %, das 3-Jahres-DFS bei 65,6 % bzw. 64 %. T-Stadium und N-Stadium blieben in der multivariaten Analyse prädiktiv für die Rate an Lokalrezidiven und das DFS. Das 3-Jahres-OS betrug 91 %, 77,7 % und 79 % für cT1-2cN0, cT3-4cNany und cTanyC+N+.

Schlussfolgerung: Die onkologischen Ergebnisse für lokal fortgeschrittenes Analkarzinom sind in einer Kohorte von Patienten, die in großen onkologischen Zentren behandelt werden, nach wie vor verbesserrungswürdig. Neue Behandlungsstrategien wie die Einführung einer Immuntherapie wie in der derzeit laufenden randomisierten Pha-

se-2-Studie RADIANCE (clinicaltrials.gov: NCT04230759) der Deutschen Analkarzinom Studiengruppe könnten die Ergebnisse für diese Patienten verbessern. Für Patienten mit kleineren Tumoren sollten Deskalationsstrategien wie in einer Unterstudie der britischen PLATO-Studie (ISRCTN88455282) weiter erforscht werden, um Langzeitfolgen der pelvinen RCT zu vermeiden und dennoch hervorragende Ergebnisse zu erzielen.

VS10-2

Einfluss des Body-Mass Index auf den Therapieablauf, das operative Ergebnis und das langfristige klinische Outcome in der multimodalen Behandlung des Rektumkarzinoms Eine sekundäre Analyse der randomisierten Phase-III CAO/ARO/AIO-04 Rektumkarzinom-Studie

M. Diefenhardt¹, E. Ludmir², R. – D. Hofheinz³, M. Ghadimi⁴, B. Minsky², M. Fleischmann¹, E. Fokas^{1,5}, C. Rödel^{1,5}

¹Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikums Frankfurt., Frankfurt

²Division of Radiation Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Frankfurt (USA)

³Medizinische Klinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim

⁴Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

⁵Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Fragestellung: Beeinflusst der prätherapeutische BMI die Therapieadhärenz, das Nebenwirkungsprofil oder das operative Ergebnis in der multimodalen Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom? Beeinflusst Untergewicht oder Fettleibigkeit das langfristige klinische Outcome? Die globale Zunahme von Übergewicht und krankhafter Fettleibigkeit stellt eine zunehmende Herausforderung im klinischen Management von onkologischen Patienten da. Wir untersuchten den Einfluss des BMI von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom, die im Rahmen der CAO/ARO/AIO-04 Studie behandelt wurden.

Methodik: Im Rahmen der randomisierten CAO/ARO/AIO-04 Phase-III-Studie wurden 1236 Patienten mit der Diagnose eines fortgeschrittenen Rektumkarzinoms mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie, anschließender Operation und adjuvanter Chemotherapie behandelt. Wir untersuchten die Korrelationen des BMI der Patienten bezüglich der klinischen und laborchemischen Ausgangssituation, der Therapieadhärenz, dem Nebenwirkungsprofil, dem operativen Ergebnis sowie dessen prognostische Aussagekraft hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens, dem Auftreten von Lokalrezidiven, Fernmetastasen und dem Gesamtüberleben.

Ergebnis: Fettleibige Patienten ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) hatten initial einen besseren ECOG Performance Status ($P=0.027$), litten weniger häufig unter hochgradiger akuter Organoxizität während der neoadjuvanten RCT ($P=0.036$), zeigten dabei aber eine schlechtere Therapieadhärenz ($P=0.013$). Während sich die Inzidenz post-operativer Komplikationen nicht signifikant unterschied, profitierten fettleibigen Patienten weniger oft von einer Sphinkter erhaltenen Operation ($P=0.01$). Vor Therapiebeginn hatten untergewichtige Patienten eine erhöhte Neutrophilen Zahl gegenüber fettleibigen Patienten ($P=0.042$) und hatten postoperativ eine signifikant schlechtere TME Qualität ($P=0.034$). Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 50 Monaten war ein $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ ein prognostischer Faktor für ein verkürztes dreijähriges krankheitsfreies Überleben [58,7 % (CI 95 %, 44,6–72,8 %)] gegenüber Normalgewichtigen [75,3 % (CI 95 %, 70,8–79,8 %)] ($P=0,029$). Fettleibige Patienten zeigten kein verkürztes Überleben [73,0 % (CI 95 %, 67,5 %–78,5 %)] ($P=0,926$). In einer geschlechter-spezifische

Analyse konnte der signifikante Überlebensnachteil bei $\text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$ nur für Männern bestätigt werden ($P=0.001$).

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass Untergewicht bei Männern mit einem verkürzten dreijährigen krankheitsfreien Überleben in der multimodalen Behandlung des Rektumkarzinoms assoziiert war. Fettleibigkeit korrelierte mit einer schlechteren Therapieadhärenz, als auch mit einer verringerten Chance auf eine Sphinkter erhaltene Resektion aber nicht mit einem schlechten klinischen Outcome.

VS10-3

Keine genderspezifischen Unterschiede bei der Strahlenempfindlichkeit von Rektumkarzinompatienten

B. Schuster¹, H. Geinitz², R. Fietkau¹, L. Distel¹

¹Strahlenbiologie, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

²Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern, Linz (Österreich)

Fragestellung: In den letzten Jahren ist vermehrt die Frage aufgekommen, ob es bei onkologischen Therapien geschlechtsspezifische Unterschiede gibt und ob dieses auch für die Wirkung der Strahlung und damit für die Strahlenempfindlichkeit zutrifft. Wir untersuchten an einem großen Kollektiv von Patient*innen mit Rektumkarzinom mittels Chromosomenaberrationstest peripherer Lymphozyten, ob es Anzeichen für Unterschiede zwischen Frauen und Männern bei der Strahlenempfindlichkeit gibt. Unter der Annahme, dass die Lebensqualität bei erhöht strahlenempfindlichen Personen stärker beeinträchtigt werden müsste, wurde auch die gesundheitsspezifische Lebensqualität der Patienten erhoben.

Methodik: Die Kohorte besteht aus 371 neoadjuvant behandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom. Untersucht wurde die Strahlenempfindlichkeit prospektiv mit dem 3-Farb Fluoreszenz *in situ* Hybridisierungstest. Dabei werden die nach einer ex vivo Bestrahlung mit 2 Gy entstehenden chromosomal Aberrationen in Lymphozyten ausgezählt. Weiter wurden Lebensqualitätsdaten (EORTC QLQ-C30 und QLQ-CR38) zu folgenden Zeitpunkten erhoben: vor, während und vier Monate nach Ende der Therapie sowie in Folge jährlich. Die Daten der Frauen wurden jeweils mit den Daten der Männer verglichen.

Ergebnis: Die Strahlenempfindlichkeit unterschied sich nach 2 Gy ex vivo Bestrahlung bei 270 Männern mit einer Chromosomenbruchwahrscheinlichkeit von 0,437 Brüchen pro Mitose (B/M) nicht von der von 101 Frauen mit 0,457 B/M ($p=0,162$). Auch von einer erhöhten Strahlenempfindlichkeit größer 0,55 B/M waren Frauen mit 20,8 % und Männer mit 19,6 % gleich häufig betroffen. Frauen hatten bei der Lebensqualität und den Funktions- und Symptomscores vor Therapie 9,2 bzw. 7,8 Prozentpunkte ungünstigere Werte als die männlichen Patienten. Während der Therapie veränderte sich dies kaum, vier Monate nach Ende der Therapie waren die Funktionen nur noch 4,7 Prozentpunkte schlechter als bei den Männern. Die Symptome veränderten sich nicht im Vergleich zu dem Therapiebeginn.

Schlussfolgerung: Es gibt bei Patienten mit Rektumkarzinom kein Hinweis, dass Frauen im Vergleich zu Männern im Durchschnitt erhöht strahlenempfindlich sind oder der Anteil an erhöht strahlenempfindlichen Frauen höher wäre. Bei der Lebensqualitätsmessung haben zwar Frauen mehr Funktionseinschränkungen und mehr Symptome durch die Krebskrankung, allerdings ist durch die Therapie keine Zunahme der Symptome und sogar eine Abnahme der Funktionseinschränkungen im Vergleich zu den Männern zu beobachten.

VS10-4

Online MR-gestützte Dosisescalation des Rektumkarzinoms mit und ohne Rektumfüllung

M. Lo Russo¹, M. Nachbar², S. Boeke^{1,3}, S. Butzer¹, J. Boldt¹, C. Marks¹, D. Zips^{1,3}, D. Thorwarth^{2,3}, C. Gani^{1,3}

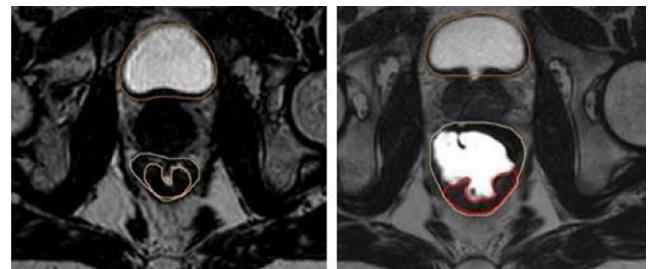
¹Department of Radiation Oncology, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

²Section for Biomedical Physics, Department of Radiation Oncology, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

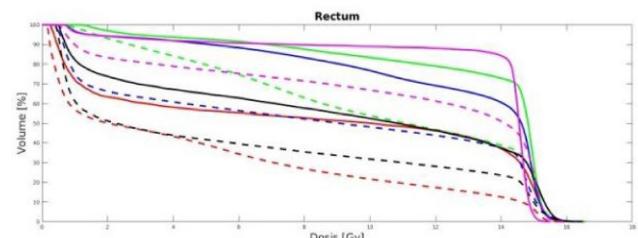
³German Cancer Research Center (DKFZ) Heidelberg and German Consortium for Translational Cancer Research (DKTK), Tübingen

Fragestellung: Die Strahlendosisescalation stellt eine Möglichkeit zur Erhöhung der Komplettremissionsrate beim Rektumkarzinom dar. Die online MR-gestützte Bestrahlung aufgrund der höheren Auflösung der Bildgebungen erlaubt die Dosisescalation solcher sonst im Cone-Beam CT schlecht darstellbareren Tumoren. Daher könnten reduzierte Sicherheitssäume übernommen und eine Dosisescalation ermöglicht werden. Die vorliegende Arbeit hat das Ziel zu untersuchen, ob die in der Diagnostik übliche Rektumfüllung den dosimetrischen Vorteil bei der Dosisescalation vergrößern könnte.

Methodik: Für fünf Patienten mit Tumoren im distalen oder mittleren Rektum im Stadium UICC II oder III wurden basierend auf dem Planungs-CTs Referenzpläne für einen Boost mit $5 \times 3 \text{ Gy}$ berechnet. Anhand anschließend erfolgter T2 MRT Bildgebungen jeweils mit und ohne rektaler Applikation von 100 ml Ultraschallgel am 1.5T MR-Linac wurde ein online-adaptiver Workflow zur Applikation der Boost-



VS10-4 | Abb. 1 T2w-MRT, transversale Schicht von Pat 1. Deutlich bessere Visualisierung des Primarius und Distanz



Patient	Rectum D _{mean} (Gy)		Rectum V _{100%} (%)	
	ohne Füllung	mit Füllung	ohne Füllung	mit Füllung
1	8.1	4.9	50	21.6
2	13.1	10.1	83.4	53.9
3	12.2	8.2	76.7	48.1
4	9	6	52.4	31.7
5	13.2	10.7	89	66.8

VS10-4 | Abb. 2 – DVH des Rektums und dosimetrischen Parameter von jeden Patienten ohne und mit Füllung. Gestrichelten Linien: Dosisverlauf mit rektaler Füllung. Durchgezogenen Linie: Dosisverlauf ohne Füllung

dosis simuliert. Für die Generierung des PTV wurden ein isotroper Sicherheitssum von 3 mm verwendet. Die Constraints beider adaptiven Pläne wurden in der Reihenfolge: Rectum, AnalCanal, Bladder, Conformalität angezogen bis eine Zielvolumenabdeckung von D98 % = 14.25 Gy ± 0.1 Gy erreicht wurden. Darauf aufbauend, um die Vergleichbarkeit zu erhöhen, wurden beide Pläne auf die Vorgabe D98 % = 14.25 Gy normiert.

Ergebnis: Die Rektumfüllung wurde von allen Patienten toleriert. Das GTV ließ sich mit Rektumfüllung deutlich klarer abgrenzen. Das mediane GTV Volumen lag bei 46 cm³ (range 11.2–61.9). Die D₉₈ % im PTV betrug 14.25 Gy. Die mittlere Rektumdosis betrug 11.1 Gy ohne und 8.0 Gy mit Rektumfüllung. Die mittlere Rektum V_{10Gy} lag bei 70.3 % zu 44.4 % ohne und mit Rektumfüllung. Bei einem Patienten mit einem distalen Karzinom konnte durch die Füllung das GTV vom Analkanal distanziert werden und die mittlere Sphinkterdosis signifikant gesenkt werden. Hinsichtlich der Harnblase zeigten sich keine Unterschiede der Bestrahlungsdosis.

Schlussfolgerung: Die rektale Füllung mit Ultraschallgel zur Dosis-escalation erscheint für die Patienten tolerabel, erlaubt eine Distanzierung von gesundem Rektum vom Tumor und somit eine geringere Dosisbelastung. In einzelnen Fällen kann auch die Sphinkterdosis relevant gesenkt werden. Außerdem können durch die rektale Füllung der Electron Return Effect (ERE) und die Unsicherheit mit Bezug auf Luft im Rektum reduziert werden.

MRgRT Programm wird gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (ZI 736/2-1; PAK997/1; GA 2996/1-1; ZI 736/4-1.COI: Forschungskooperationen mit Elekta, Philips, Siemens, Dr. Sennewald Medizintechnik, Kaiku Health, TheraPanacea, PTW, ITV

VS10-5

Radiochemotherapie bei Analkarzinom in Österreich – Ein Survey der ÖGRO – GIT der Österreichischen Gesellschaft für Radiotherapie

S. Gerum¹, W. Iglseder¹, R. Schmid², K. Peterka³, T. – H. Knocke-Abulesz⁴, P. Harl⁵, S. Schwaiger⁶, I. Reiter⁷, J. Sallinger⁸, C. Venhoda⁹, G. Kurzweil¹⁰, M. Poetscher¹¹, R. Jäger¹², B. Celedin¹³, P. Clemens¹⁴, F. Sedlmayer¹, F. Roeder¹

¹Universitätsklinik für Radiotherapie und Radio-Onkologie, Landeskrankenhaus Salzburg, Uniklinikum der Paracelsus Medizinischen Universität, Salzburg (Österreich)

²Universitätsklinik für Radioonkologie, Medizinische Universität Wien, Universitätsklinikum AKH Wien, Comprehensive Cancer Center Vienna, Wien (Österreich)

³Institut für Radioonkologie, Kaiser-Franz-Josef-Spital/SMZ Süd-Klinik Favoriten, Wien (Österreich)

⁴Sonderabteilung Strahlentherapie, Wiener Gesundheitsverbund Klinik Hietzing, Wien (Österreich)

⁵Institut für Radioonkologie, SMZ – Ost Donauspital der Stadt Wien, Wien (Österreich)

⁶Institut für Radioonkologie, Klinik Ottakring, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Wien (Österreich)

⁷Institut für Radioonkologie und Strahlentherapie, Landesklinikum Wiener Neustadt, Wien (Österreich)

⁸Klinische Abteilung für Strahlentherapie- Radioonkologie, Universitätsklinikum Krems, Krems (Österreich)

⁹Klinik für Radioonkologie, Klinikum der Barmherzigen Schwestern, Ordensklinikum Linz, Linz (Österreich)

¹⁰Klinik für Radioonkologie/Strahlentherapie, Salzkammergutklinikum Vöcklabruck, Vöcklabruck (Österreich)

¹¹Universitätsklinik für Strahlentherapie -Radioonkologie, Comprehensive Cancer Center Graz, Medizinische Universität Graz, Graz (Österreich)

¹²Universitätsklinik für Strahlentherapie -Radioonkologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck (Österreich)

¹³Institut für Strahlentherapie/Radioonkologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Klagenfurt (Österreich)

¹⁴Institut für Radioonkologie und Strahlentherapie, Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch (Österreich)

Fragestellung: Die Radiochemotherapie stellt den Goldstandard der Therapie beim lokal begrenzten Analkarzinom dar. Um uneinheitliche Bereiche zu identifizieren und Ziele für eine Standardisierung und künftige Studien festzulegen, haben wir österreichweit eine Umfrage erstellt.

Methodik: Der anonyme Survey umfasst insgesamt 38 Fragen und wurde an alle 14 österreichischen Strahlentherapien geschickt. Die Ergebnisse wurden deskriptiv analysiert und mit 2 grossen internationalen Guidelines (NCCN,ESMO) verglichen.

Ergebnis: Die Rücklaufquote lag bei 93 %. Prätherapeutische Vorbehandlungen umfassen gewöhnlich eine DRE, eine Endoskopie und eine Schnittbildgebung des Thorax/Abdomen (überwiegend CT) und Becken (überwiegend MRI). Ein PET-CT wurde in 38 % durchgeführt, HIV -Screening und die Biopsie suspekter Lymphknoten (LK) wird nur jeweils in 15 % durchgeführt. Alle Zentren wenden eine IMRT-Planung mit regelmässiger IGRT (überwiegend täglich) an. Mediane Dosen im Primärtumor waren 54.7 Gy (50.4–59.4) bei T1-2 Tumoren und 59.4 Gy (55–64.4) bei T3-4 Tumoren. Boosts wurden überwiegend sequenziell verabreicht. Dosen im Bereich der elektiven Lymphabflusswege lagen zwischen 30.6 to 60 Gy, abhängig vom N – Status (cN0 oder cN+), wobei die meisten Zentren 45–50.4 Gy auf alle elektiven Bereiche verschreiben. Auffällige LK erhalten gewöhnlich einen Boost mit einer medianen Dosis von 54 Gy (50–60). Die Zielvolumendefinition der elektiven LK-Bereiche scheint relative einheitlich, ausser beim Einschluss der ilicalen Lymphknoten. Die OAR Konturierung und Vorgabe von Dose constraints ist uneinheitlich. Mitomycin und 5-FU/Capecitabine werden in allen Zentren als konkomittante Chemotherapie verabreicht, 54 % favorisieren Capecitabine. Supportive Unterstützung wie Ernährungsberatung oder psychoonkologische Betreuung wird nicht regelmässig angeboten. Alle Institutionen veranlassen intensive Follow up Untersuchungen in den ersten 5 Jahren. Die Behandlung von T1NO Tumoren ist uneinheitlich (46 % Resektion, 31 % Radiotherapie, 23 % Radiochemotherapie). Die mediane Dosis im Primärtumor lag bei 57.2 Gy (50–60) 2/7 Zentren, welche eine (C)RT durchführen, behandeln keine elektiven LK – Regionen.

Schlussfolgerung: Es liegt eine hohe Übereinstimmungsrate zwischen den Zentren und den internationalen Guidelines vor, insbesondere für die Bereiche des Workups, die Behandlung und Nachsorge. Die Durchführung von PET-CTs, Routine-HIV Tests und Biopsien suspekter LK scheint unterrepräsentiert. Die grösste Differenz der Zielvolumenbeschreibung betrifft den Einschluss der ilicalen Lymphknoten in das elektiven LK – Volumen. Verschreibungsdoisen im Primärtumor, den suspekten LK und den elektiven LK differieren nur gering und sind überwiegend (gelegentlich höher) entsprechend der Empfehlungen. OAR Konturierung, Dosiskonstraints, die supportive Betreuung und die Behandlung der frühen Tumorstadien ist sehr unterschiedlich und stellen Bereiche für eine künftige Standardisierung und Evaluation in Studien dar.

VS11 | Medizinische Physik 2

VS11-1

CT-Histogramm-Analyse zur besseren Einschätzung der Verbreiterung des Partikelstrahls bei Durchstrahlung von Lungengewebe

V. Flattén^{1,2}, J. Burg³, M. Witt^{2,3}, P. Fragoso Costa^{4,5}, J. Wulff^{6,7}, C. Bäumer^{6,8}, B. Timmermann^{4,7}, U. Weber⁹, R. Engenhart-Cabillic^{1,2}, K. Zink^{2,3}, K. – S. Baumann^{1,2}

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Marburg, Marburg

²Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum, Marburg

³Institut für medizinische Physik und Strahlenschutz, Technische Hochschule Mittelhessen, Gießen

⁴Westdeutsches Tumorzentrum, Essen

⁵Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Essen, Essen

⁶Westdeutsches Protonentherapiezentrum, Essen

⁷Klinik für Partikeltherapie, Universitätsklinikum Essen, Essen

⁸Fakultät Physik, Technische Universität Dortmund, Dortmund

⁹Biophysik Abteilung, GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt

Fragestellung: Heterogene Strukturen, wie vor allem die Mikrostruktur der Alveolen in der Lunge, führen in der Partikeltherapie zu einer Verbreiterung des Bragg-Peaks. Bei Durchstrahlen von Lungengewebe z. B. bei der Behandlung von Lungenkarzinomen, mediastinal gelegenen (Non-)Hodgkin-Lymphomen aber auch Lebermetastasen kann deshalb eine Unterdosierung im Zielvolumen auftreten. Bisherige Arbeiten konnten die Auswirkungen auf die Dosisverteilung nachweisen, allerdings blieb der größte Einflussfaktor die unbekannte Strukturgröße des Lungengewebes. Da diese kleiner ist als die Auflösung klinischer CTs, kann die Strukturgröße nicht über eine direkte Messung im CT bestimmt werden. Die Zielsetzung ist die Bestimmung eines Modells, welches die Strukturgröße mittels klinisch vorhandener CT Bild-

gebung ermitteln kann. Die klinische Bestimmung der Strukturgröße würde eine angemessene Abschätzung über die Auswirkung der Bragg Peak Verbreiterung auf die Dosisverteilung erlauben.

Methodik: CT-Scans von verschiedenen modulierenden Materialien (z. B. LN-300) wurden erstellt und die Verbreiterung eines Protonen BPs bei der Durchstrahlung dieser Materialien gemessen. Aus den Strahlmessungen konnte die Stärke der Verbreiterung und darüber die Strukturgröße des Materials bestimmt werden. Für jedes CT wurde der entsprechende durchstrahlte Bereichs des Materials konturiert und ausgewertet. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der Strukturgröße und dem CT Histogramm analysiert. Es konnte ein Parameter für jede Kontur bestimmt werden, welcher vom Mittelwert und der Breite des CT-Histogramms abhängt und zudem proportional zur Strukturgröße ist. Anschließend wurde dieses Modell mit Messdaten bei der Durchstrahlung von gefrorenen Schweinelungen getestet und die erhaltene Strukturgröße wiederum mit den im Strahl gemessenen Werten verglichen.

Ergebnis: Für die untersuchten, heterogenen Materialien konnte eine gute Übereinstimmung zwischen der im Strahl gemessenen und über die CT-Histogramm-Analyse bestimmten Strukturgrößen gezeigt werden. Die Werte der errechneten Strukturgrößen der gefrorenen Lungenproben sind mit vergleichsweise großen Unsicherheiten behaftet, welche sich aber mit der Größe des konturierten Bereichs verkleinern. In ihren Unsicherheiten stimmen die durch die CT-Histogramm-Analyse erhaltenen Strukturgrößen mit den im Strahl vermessenen überein, wie Abb. 1 zeigt. Aus vorherigen Arbeiten konnte abgeschätzt werden, dass die verbleibenden Modell-Unsicherheiten die Vorhersagbarkeit möglicher, klinisch relevanter Unterdosierungen nicht relevant beeinflussen.

Schlussfolgerung: Es konnte ein Modell entwickelt werden, welches erstmals eine Abschätzung der Strukturgröße von Lunge und anderen porösen Materialien erlaubt ohne, dass weitere Messmittel und Messungen notwendig sind, welche für den Patienten eine zusätzliche Dosisbelastung bedeutet hätten. Ein klinisches CT liefert hierbei ausreichend Informationen und erlaubt somit eine differenziertere Abschätzung der Dosisunsicherheit durch die Lungendurchstrahlung.

VS11-2

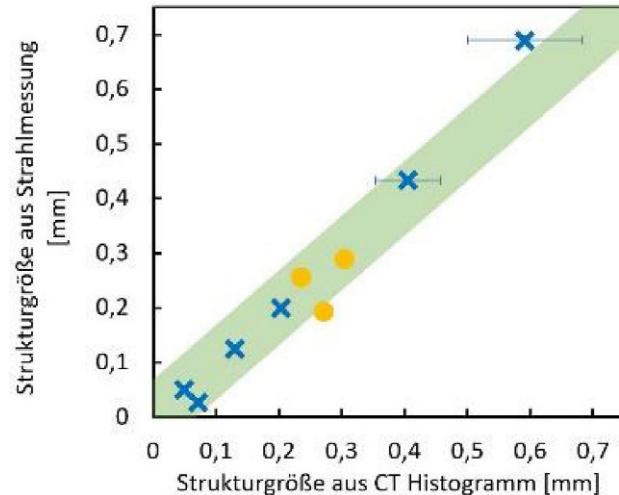
Neuartiges, mobiles CBCT-System (ImagingRing m) für die bildgestützte Brachytherapie – Qualitätssicherung

A. Karius, V. Strnad, C. Bert

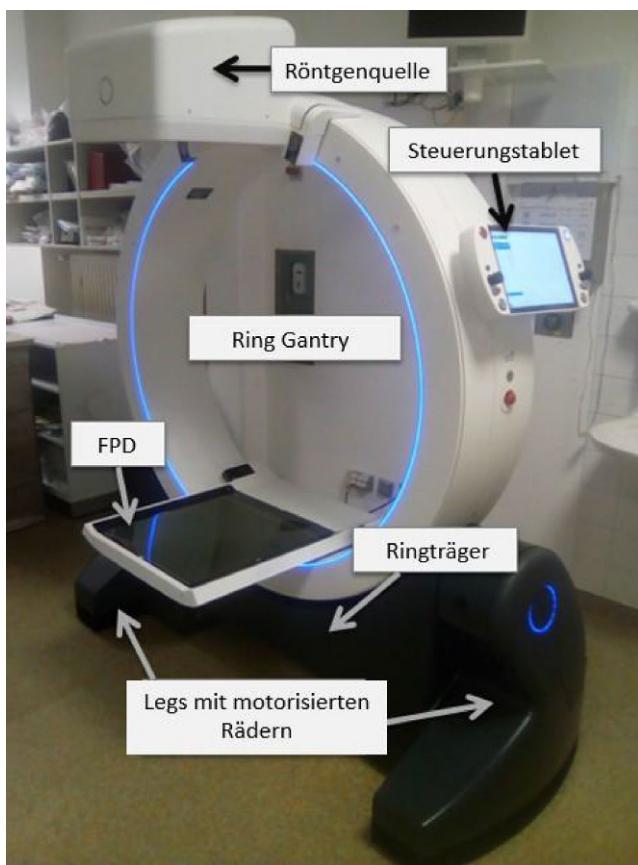
Strahlenklinik – Radioonkologie, Universitätsklinikum Erlangen – Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Cone-Beam Computertomographie (CBCT) als Bildgebungsmodalität hat sich in den vergangenen Jahrzehnten als fester Bestandteil der Radioonkologie etabliert. Seit 02/2020 ist ein neuartiges, mobiles CBCT-System (ImagingRing m, medPhoton, Salzburg) verfügbar, welches eine besonders attraktive Möglichkeit für eine bildgestützte interstitielle und intrakavitäre Brachytherapie darstellt und an der Strahlenklinik Erlangen als weltweit erster Standort eingeführt wurde. Wesentliche Bestandteile der CBCT-basierten bildgeführten Brachytherapie (Image guided brachytherapy – IGBT) am Universitätsklinikum Erlangen sind die Lagekontrollen von für die Behandlung von Mamma- und Zervixkarzinomen implantierten Applikatoren während des Eingriffs und im Therapieverlauf. Vor der Einführung des Systems war eine umfangreiche Qualitätssicherung (QS) und Performancecharakterisierung notwendig. Ziel dieser Arbeit ist, die erhaltenen Resultate vorzustellen.

Methodik: Das neuartige System weiß zur Bildaufnahme eine Röntgenquelle und einen $43.2 \times 43.2 \text{ cm}^2$ Flat-Panel Detektor (FPD) auf, welche an einer Ring-Gantry mit 121 cm Durchmesser montiert sind und unabhängig voneinander bewegt werden können (Abb. 1). Die Steuerung erfolgt über einen Tablet-PC, mit dem auch alle Bewegungen des Geräts (laterale und longitudinale Translationen und Ro-



VS11-1 | Abb. 1 – Vergleich der zwei Messmethoden der Strukturgröße von porösen Materialien. Die Strukturgrößen aus dem neuen CT Histogramm Modell aufgetragen gegen die im Partikelstrahl vermessenen Werte der Strukturgröße. Die blauen Kreuze zeigen die Werte für die Lungensubstitute während die gelben Punkte Ergebnisse einer ex-vivo Schweinelungenmessung darstellen. Das grüne Band stellt den Bereich der idealen Übereinstimmung in einen Unsicherheitsintervall von 0,1 mm dar



VS11-2 | Abb. 1 Konstruktion des neuartigen Röntgensystems. Das neuartige Röntgensystem besteht aus einer Ring-Gantry mit 121 cm Durchmesser, an welche zur Bildaufnahme ein Flat Panel Detektor (FPD) sowie eine Röntgenquelle montiert sind, die unabhängig voneinander entlang der Gantry rotieren können. Der Bildgebungsworkflow sowie alle Bewegungen des Geräts (longitudinale und laterale Translationen, Rotationen und Gantry-Tilt), welche durch motorisierte Räder an den sogenannten Legs des Systems realisiert werden, werden über ein tragbares Steuerungstablet ausgeführt

tationen, Gantry-Tilt bis zu $\pm 30^\circ$, Quell- und Detektorbewegungen) batteriebetrieben durchgeführt werden können, wodurch eine hohe Flexibilität und Mobilität für die intraoperative Bildgebung gewährleistet wird. Die präklinische QS und Performancecharakterisierung erfolgte unter Verwendung dedizierter QS-Phantome zur Evaluation physikalischer Bildqualitätsparameter wie der CT-Zahl-Genauigkeit, geometrischer Genauigkeit, Kontrast-Rausch-Verhältnis, Uniformität und räumlicher Auflösung. Auf Basis der erhaltenen Ergebnisse wurde die Entwicklung eines Brust- und Pelvis-Scanprotokolls für klinische Patientenscans gestartet.

Ergebnis: Die Performancecharakterisierung zeigte, dass das System in der zentralen Strahlachse eine gute CT-Zahl Linearität ($R^2 > 0.98$), geometrische Genauigkeit ($\leq 0.6 \text{ mm}$) und räumliche Auflösung (16 lp/cm) sowie ein hohes Kontrast-Rausch-Verhältnis an Knochen-Weichgewebe-Übergängen (bis zu 28:1) aufwies. Die Uniformitätsanalyse zeigte starke Schwankungen des auftretenden Cuppings, welches entlang der Rotationsachse um bis zu 110 HU variierte. Die Entwicklung eines Brust-CT Protokolls gelang mit für die klinischen Anforderungen ausreichender Bildqualität bei niedriger Dosis ($\text{CBDI}_w \leq 5 \text{ mGy}$).

Schlussfolgerung: Das untersuchte System zeigt in den Phantomstudien mit Ausnahme der Uniformität eine gute Bildqualität. Ein Brust-CT

Protokoll für den klinischen Einsatz wurde entworfen. Ein Pelvis-CT Protokoll ist in Entwicklung.

VS11-3

Vergleich der interfraktionellen Variation der Zwerchfellposition im atemgetriggerten CBCT mit dem Planungs-4D-CT als Basis für das Atemcoaching und für die Dosisakkumulation

S. Qamhiyah¹, A. Khouya^{1,2}, W. Zylka², M. Stuschke¹, C. Pöttgen¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Essen
²Fachbereich Elektrotechnik und angewandte Naturwissenschaften, Westfälische Hochschule, Gelsenkirchen

Fragestellung: Zum Image-Guidance bei gegateter Strahlentherapie thorakale Tumoren werden atemgetriggerte CBCT's aufgenommen. Diese zeigen nach Online-Match jedoch residuelle anatomische Abweichungen gegenüber den zugeordneten Phasen im Planungs-4D-CT. Während der Behandlungsserie kann das Zwerchfell in Exhalation höher oder tiefer stehen, je nach Entspanntheitszustand des Patienten. Daher kann die Zwerchfellposition in der atemgetriggerten CBCT Informationen über die Atemstabilität des Patienten während des Behandlungsverlaufs liefern.

Methodik: Fünf Patienten wurden in dieser Arbeit retrospektiv analysiert. Alle Patienten haben eine 4D-Planungs-CT sowie mehrere gegatete CBCT-Datensätze in der Ausatmungsphase im Zwerchfellbereich. Um die am besten zum jeweiligen CBCT-gezeigte Zwerchfellposition zur 4DCT-Phase zu identifizieren, wurden die CBCTs mit allen Phasen des 4DCT's in Matlab® verglichen. Die Datensätze wurden nach dem klinischen on-line Match coregistriert. Die wurden dann in Matlab® eingelesen und gefiltert, um die Lungenbereiche zu definieren. Das Filterverfahren besteht aus zwei Komponenten, einem Schwellenwert von -250 HU und einer manuellen Randkontur, die die um 2 cm erweiterten Lungen minus Trachea enthält. Die endgültige Maske ist die Konjunktion des Schwellenwertmaske mit der Kantenkonturmaske bis 9 cm kranial zum Unterrand der Lunge im CBCT und 4D-CT. Daher wurden das Trachealvolumen und die Luft im Darm, die ohne die Randkontur berücksichtigt worden wären, von den Masken ausgeschlossen. Die Masken wurden auf Basis der Ungleichheitsbestimmung verglichen. Der Vergleichsindex entspricht der Anzahl der gleichen Maskenvoxel geteilt durch die Anzahl aller Maskenvoxel. Je niedriger der Wert des Vergleichsindex ist, desto geringer ist die Differenz zwischen den verglichenen Bildsätzen. Ein Indexwert von 1 zeigt eine identische Lungenposition in der verglichenen Bildinformation.

Ergebnis: In dieser Arbeit wurden 93 Atemgetriggerten CBCTs in der Ausatmung Phase (50 %) für 5 Patienten analysiert. Die Verteilung der berechnete am besten passenden Phase aus dem 4D-CT über alle Fraktionen sind in Tab. 1 aufgeführt. CBCTs mit einer Abweichung zur 50 % Phase zeigen zusätzlich auch Abweichungen in der zugehörigen Atemkurve im Vergleich zum mittleren Atmungsmuster über aller Fraktionen. Tab. 1 Anzahl der analysierten und verfügbaren CBCTs und die medialen Atemphasen sowie der minimale und maximale Atemphasen, die in allen Fraktionen berechnet wurden

	Analyisierte CBCTs	Vorhandene CBCTs	Berechnete Atemphasen
Pat 1	13	16	80 % (70 %–100 %)
Pat 2	32	33	50 % (40 %–50 %)
Pat 3	21	22	80 % (50 %–80 %)
Pat 4	23	23	20 % (10 %–90 %)
Pat 5	4	4	40 % (40 %–100 %)

Schlussfolgerung: Die hier verwendete Methode ermöglicht eine quantitative bildbasierte Analyse von CBCT-Daten. Die Methode kann

die Veränderungen der Zwerchfellposition anhand der CBCT-Datensätze quantifizieren und an verschiedenen Phasen im 4D-CT zuordnen. Daher kann sie als Grundlage für die Dosisakkumulation und das Atem-Coaching verwendet werden.

VS11-4-jD

Institutionelle Anwendungen der Eclipse Scripting-API zur Steigerung von Qualität, Effizienz und Sicherheit in der Radioonkologie

M. Grohmann, M. Todorovic, C. Petersen

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg

Fragestellung: Der Planungsprozess einer perkutanen Bestrahlungsbehandlung besteht aus einer Kette von arbeits- und zeitintensiven Aufgaben, welche sich grundsätzlich in Konturierung, Bestrahlungsplanung, Planevaluation und Planverifikation unterteilen lassen, wobei die Berufsgruppen Arzt und Medizophysiker im ständigen Austausch stehen.

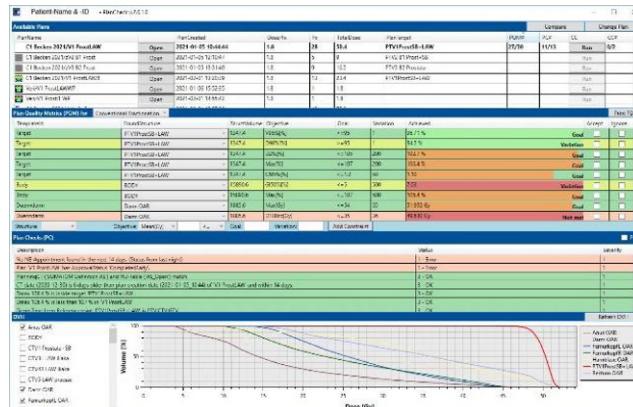
Die schiere Anzahl an Entscheidungen und repetitiver Tätigkeiten, die während dieser Prozesse stattfinden, bürgt ein permanentes Risiko für Fehler und das Potential die Effizienz durch Automatisierung zu steigern.

Das erste Ziel dieser Arbeit ist es, die Möglichkeiten von Automatisierung und die Überprüfung dieser Arbeitsschritte durch eine Programmierungs-Schnittstelle (API) zum Bestrahlungsplanungssystem (TPS) aufzuzeigen.

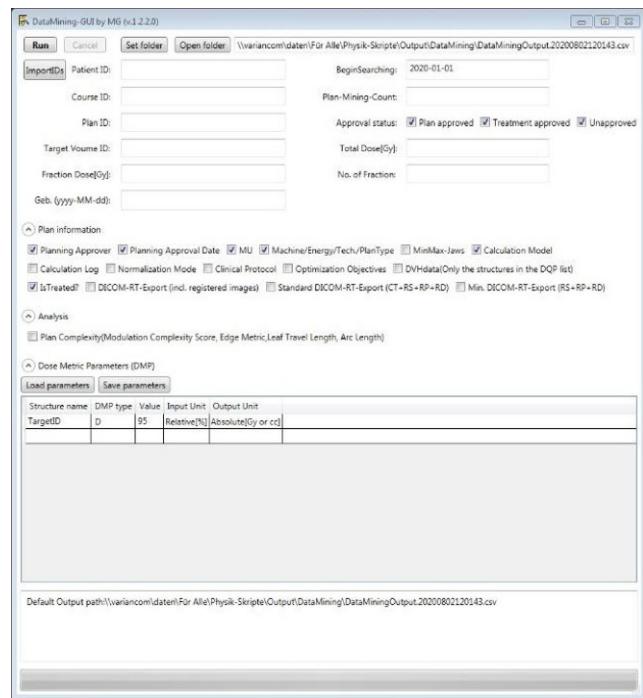
Weiterhin kann eine solche Schnittstelle genutzt werden, um mit Hilfe von DataMining von Fällen mit ähnlicher Tumorlokalisation und Dosisverschreibung bei aktuellen oder retrospektiven Fragestellungen zu profitieren.

Methodik: Es gibt mehrere TPS, welche den Benutzern den Zugriff zu einer API gewähren. In unserem Fall verwenden wir die API vom TPS Eclipse (Vers.16.1) der Firma Varian (ESAPI). Diese API kann durch die Programmiersprachen C# und/oder Python angesprochen werden und ermöglicht ein vielseitiges Anwendungsspektrum.

Ergebnis: Abb. 1 zeigt die grafische Oberfläche (GUI) eines InHouse-programmierten PlanCheck-Programms. Hierbei werden neben der Überprüfung von Dosis-Constraints (siehe PQM-Tabelle) auch automatisierte PlanChecks (siehe PC-Tabelle) durchgeführt, welche sich in die Rubriken Nomenklatur, Dosimetrie, Planparameter, Terminierung und spezielle Flüchtigkeitsfehler unterteilen lassen. Die Anzahl dieser Checks kann abhängig von Zielregion und Bestrahlungstechnik



VS11-4-jD | Abb. 1 UKE-PlanCheck-Programm. Grafische Oberfläche eines für die Klinik-internen Bedürfnisse angepassten PlanCheck-Programms



VS11-4-jD | Abb. 2 DataMining-Programm. Grafische Oberfläche eines für die Klinik-internen Bedürfnisse angepassten DataMining-Programms, welches Eclipse und individuelle Metriken extrahieren kann, wobei auch Möglichkeiten zum DICOM-Export gegeben sind

variieren, aber ist meistens dreistellig. Dadurch, dass dieses Programm zur Überprüfung der Dosis-Constraints vom Medizophysiker im Optimierungsprozess und vom Arzt bei Planabnahme mehrmals geöffnet wird, konnten die häufigsten Fehler, welche einen Neueinstellungstermin verzögern oder einen Patienten im schlimmsten Fall gefährden würden, vollständig eliminiert werden, wodurch Effizienz, Sicherheit und Planqualität deutlich profitieren.

Zusätzlich bietet PlanCheck die Möglichkeit Pläne zu vergleichen und die Plan-Dokumentation zu automatisieren.

Abb. 2 zeigt die GUI eines InHouse-DataMiners, welcher es ermöglicht Metriken aller jemals bestrahlten Behandlungspläne innerhalb von Minuten zu generieren, was in Forschung oder der Evaluation aktueller Fälle ein mächtiges Tool sein kann und ansonsten nahezu unmöglich wäre. Zusätzlich können DICOM-Exports von Patienten-Kohorten, welche anhand von IDs oder Planparametern gefiltert werden können, automatisiert werden.

Schlussfolgerung: Die vorgestellten ESAPI-Anwendungen sollen beispielhaft verdeutlichen inwieweit die Patientenbehandlung von Automatisierung und BigData auf verschiedensten Ebenen profitieren kann.

Weitere hier nicht gezeigte ESAPI-Möglichkeiten der Automatisierung liegen in Konturierung, Optimierung und Verifikation.

VS11-5

MRT-basierte prognostische Bewertung von hochgradigen Weichteilsarkomen: Eine Vergleichende Analyse von semantischen Bildeigenschaften und Radiomics

J. Peeken^{1,2}, J. Neumann⁴, R. Asadpour¹, Y. Leonhardt⁴, J. Moreira⁴, D. Hippe³, O. Klymenko¹, S. Foreman⁴, C. von Schacky⁴, M. Spraker⁹, S. Schaub³, H. Dapper¹, C. Knebel⁵, N. Mayr³, H. Woodruff^{6,7}, P. Lambin^{6,7}, M. Nyflot^{3,9}, A. Gersing⁴, S. Combs^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für RadioOncologie, Technische Universität München, München

²Institute of Radiation Medicine (IRM), Helmholtz Zentrum München, München

³Department of Radiation Oncology, University of Washington, Seattle (USA)

⁴Klinik für Radiologie, Technische Universität München, München

⁵Klinik für Orthopädie, Technische Universität München, München

⁶Department of Precision Medicine, Maastricht University, Maastricht (Niederlande)

⁷Department of Radiology and Nuclear Medicine, Maastricht University, Maastricht (Niederlande)

⁸Department of Radiology, University of Washington, Seattle (USA)

⁹Department of Radiation Oncology, Washington University, St. Louis (USA)

Fragestellung: Bei Patienten mit Weichteilsarkomen der Extremität hängt die Entscheidung für die richtige Therapie überwiegend vom Tumorgrading und der Tumogröße ab. Die bildgebende Analyse auf Basis von MRT-Datensätzen könnte eine alternative Möglichkeit darstellen, das Risiko der Patienten zu stratifizieren. Mehrere semantische Bildgebungsmerkmale wurden mit dem Gesamtüberleben in Verbindung gebracht. Ebenso scheinen sogenannte „Radiomics“-Merkmale mit der Prognose zu korrelieren. In dieser Arbeit haben wir die Wertigkeit von MRT-basierter Radiomics Eigenschaften mit semantischen Merkmalen für die Vorhersage des Gesamtüberlebens verglichen.

Methodik: Fettgesättigte T2-gewichtete Sequenzen (T2FS) und kontrastverstärkte T1-gewichtete fettgesättigte Sequenzen (T1FSGd) wurden von zwei unabhängigen retrospektiven Patientenkolorten gesammelt (Training: 108 Patienten, Test: 71 Patienten). Nach der Präprozessierung der MRT Daten wurden 105 Radiomics Merkmale extrahiert. Die semantischen Bildmerkmale wurden von drei unabhängigen Radiologen bestimmt. Nach Reduktion der Bildeigenschaften mittels Interkorrelationsanalyse und dem Boruta-Algorithmus in 1000 Bootstrap-Stichproben wurden drei maschinelle Lernverfahren („Elastic Net Regression“ (ENR), „Least Absolute Shrinkage and Selection Operator“ und „Random Survival Forest“) zur Vorhersage des Gesamtüberlebens in 50 Iterationen einer 5-fachen verschachtelten Kreuzvalidierung trainiert und verglichen. Der beste Algorithmus wurde verwendet, um die Radiomics und semantischen Vorhersagemodelle auf dem kompletten Trainingsset zu trainieren. Alle Modelle wurden in der unabhängigen Testkohorte getestet.

Ergebnis: Zwischen beiden Kohorten existierte ein signifikanter Unterschied der Histologietypen und der klinischen Stadien. Die semantischen Merkmale „Maximaler Durchmesser“, „Nekrose“ und „Ödemdurchmesser“ waren in der univariaten Cox Regression signifikant mit dem Gesamtüberleben korreliert. Die ENR-Modelle zeigten die beste prädiktive Leistung innerhalb der Kreuzvalidierung. Das finale semantische prognostische Modell erreichte eine Vorhersageleistung mit einem C-Index von 0,58 im Testsatz. Damit war es schlechter als das klinische Staging-System (C-Index: 0,61) und die Radiomics Modelle (C-Indizes: T1FSGd: 0,64, T2FS: 0,63). Im Gegensatz zum semantischen Modell und dem klinischen Staging-System erreichten beide Radiomics Modelle eine signifikante Patientenstratifizierung in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse. Durch die Kombination des T2FS-basierten Modells mit einem klinischen Modell, welches aus Alter der Patienten und den klinischen Staging-Gruppen bestand, konnte ein additiver prognostischer Vorteil beobachtet werden (C-Index mit Radiomics-Modell: 0,73, C-Index ohne Radiomics-Modell: 0,70).

Schlussfolgerung: Die Radiomics-Modelle waren den semantischen Bildgebungsmerkmalen für die prognostische Beurteilung überlegen und könnten in Zukunft für die weitere Therapiepersonalisierung genutzt werden.

VS12 | Gastrointestinale Tumoren 2: Ösophaguskarzinom/Pankreaskarzinom/HCC

VS12-1

Durchführbarkeit der online adaptiven MR-geführten stereotaktischen Radiotherapie des Pankreaskarzinoms

R. von Bestenbostel¹, P. Rogowski¹, L. Nierer¹, K. Straub¹, M. Niyazi¹, C. Belka^{1,2}, S. Corradini¹

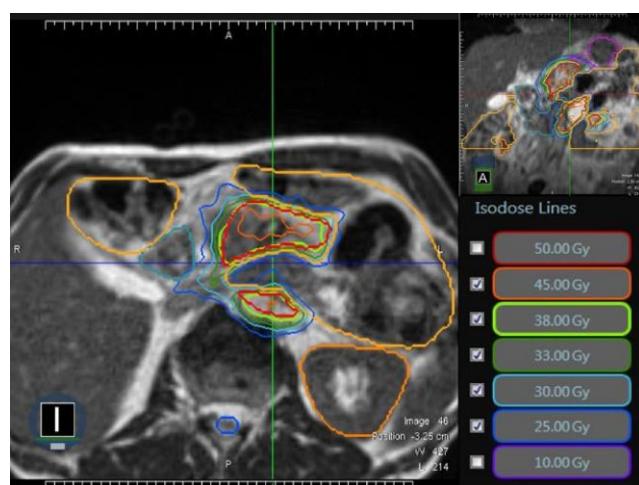
¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, LMU München, München

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

Fragestellung: Die therapeutischen Optionen für inoperable Pankreaskarzinome (LAPC) sind begrenzt und die Standardtherapie ist eine palliative Chemotherapie (Chx), während die Rolle der lokalen Strahlentherapie (RT) bisher unklar bleibt. Mittels stereotaktischer RT (SBRT) kann eine hohe Dosis auf den Tumor dosiert werden, allerdings ist die applizierte Dosis aufgrund der Nähe zu benachbarten Risikoorganen (OAR) wie Magen, Duodenum und Darm oft limitiert. Die adaptive Online-Bestrahlungsplanung (oART) und atemgetriggerte Dosisapplikation mittels MR-geführter RT (MRgRT) ermöglicht eine Dosis-Eskalation bei gleichzeitig sehr guter Schonung der OAR.

Methodik: Konsekutive Patienten (Pat) mit LAPC, welche mittels 0,35T-Hybrid-MR-Linac System (Viewray Inc., Mountain View, CA) behandelt wurden, wurden retrospektiv analysiert. Alle Indikationen wurden in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt. Die oART wurde angewendet, um interfraktionelle anatomische Veränderungen zu berücksichtigen. Die intrafraktionelle Atembeweglichkeit wurde mittels online-2D Cine MR-Bildgebung und automatischem respiratorischem Gating kompensiert. Das onkologische Ansprechen wurde evaluiert und die Akuttoxizität gemäß den CTCAE V. 5.0 beurteilt.

Ergebnis: Es wurden 12 Pat mit LAPC ausgewertet, die mit MRgRT behandelt wurden. Das mediane Alter betrug 70 Jahre (Spanne: 46–88 J; 5:7 w:m) mit einem medianen Karnofsky-Index (KI) von 90 % (Spanne: 70–100 %). Insgesamt hatten 8 Pat (67 %) einen primär inoperablen Tumor, 3 Pat (25 %) ein inoperables Lokalrezidiv und 1 Pat (8 %) lehnte eine OP oder Chx ab. 3 Pat (25 %) waren zum Zeitpunkt der RT bereits metastasiert (cM1) und die lokale SBRT wurde in palliativer Intention durchgeführt. Die mediane BED (a/B10) der



VS12-1 | Abb. 1 Dosierverteilung MRgRT Pankreaskarzinom: cT4 cN1 cM0. Verschreibung: 5 × 8Gy auf die 80 % Isodose, jeden 2. Tag. PTVOpt = PTV minus OAR

verschriebenen mean PTV Dosis betrug 78,2 Gy (Spanne: 60,8–85,2 Gy), welche in 5 Fraktionen (Fx) appliziert wurde. Die oART wurde in 95 % der Fx durchgeführt. Die mediane Gesamtbehandlungsdauer betrug 70 Minuten (Spanne: 46–118 Min). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3 Monaten (M) (Bereich: 0–8 M) wurden 42 % °1 Toxizitäten (Tox) (z. B. Blähungen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gewichtsverlust, Fatigue, Schmerzen) und 17 % CTCAE °2 Tox (Übelkeit, Appetitlosigkeit, Blähungen, Schmerzen) jedoch keine CTCAE °3 oder höhere Tox beobachtet. Pat mit LAPC, die eine Chx abgelehnt haben (3/12), hatten ein signifikant schlechteres Outcome, mit einem mittleren Gesamtüberleben von 3 M vs. 8,5 M ($p=0,01$) verglichen mit Pat, welche die SBRT im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes mit Chx erhalten haben. Bei 5 Pat wurde ein distanter Progress im Median nach 3 M diagnostiziert, wobei 25 % dieser Pat keine Chx erhielten.

Schlussfolgerung: Die ersten klinischen Ergebnisse der MRgRT mit oART beim LAPC konnten zeigen, dass die Behandlung in allen Fällen gut durchführbar war und mit moderater CTCAE °1–2 Akut-Tox zufriedenstellend vertragen wurde. Eine adäquate Pat-Selektion im Rahmen multimodaler Therapiekonzept ist erforderlich um gute onkologische Ergebnisse erzielen zu können.

Abdeckung:

PTVopt Dmean:
43.4 Gy, PTVopt Dmin: 27.89, PTVopt Dmax: 51.0 Gy
Magen V33Gy:
0.27cc, Duodenum V33Gy: 0.37cc, Darm V33Gy: 0.20cc

VS12-2

Das Ansprechen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ist prognostisch aussagekräftiger für das Überleben als das initiale Tumorstadium bei Patienten mit Ösophaguskarzinom, die mit einer trimodalen Therapie behandelt wurden

S. Kirste, F. Mohammad, M. Murnik, J. Höppner, A. – L. Grosu, N. H. Nicolay

Klinik für Strahlentherapie, University of Freiburg, Freiburg

Fragestellung: In der vorliegenden Studie ging es um die Analyse des prognostischen Wertes klinischer Parameter nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (RCTH) und der Tumorregression (TRG) basierend auf dem Becker-Score bei Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen der Speiseröhre.

Methodik: Patienten, die sich einer trimodalen Behandlung einschließlich neoadjuvanter RCTH gefolgt von einer Ösophagektomie zwischen Januar 2009 und Dezember 2017 unterzogen, wurden eingeschlossen. Der Einfluss der klinischen Parameter sowie der TRG auf das Gesamtüberleben (OS) wurde analysiert. Univariate und multivariate Analysen unter Verwendung von Log-Rank- und Cox-Proportional-Hazard-Modellen wurden durchgeführt und Überlebenskurven wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode erstellt.

Ergebnis: 54 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (70,4 %) sowie Adenokarzinomen (25,9 %) der Speiseröhre wurden in die Analyse einbezogen. Das Durchschnittsalter betrug 65 Jahre. Das häufigste Tumorstadium war cT3 (37 Patienten, 68,5 %), und 44 Patienten (81,5 %) hatten Lymphknotenmetastasen. Eine neoadjuvante Strahlentherapie wurde mit 41,4 Gy und entweder Cisplatin/5-FU bei 28 Patienten (51,9 %) oder Carboplatin/Paclitaxel bei 24 Patienten (44,4 %) durchgeführt. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37 Monaten (Bereich 3–107) betrug das mediane OS 66 Monate. Das geschätzte 5-Jahres-OS betrug 52 %. Die Anzahl der Patienten mit TRG 1a, 1b und 2–3 nach Becker betrug 21 (38,9 %), 16 (29,6 %) und 16 (29,6 %). Das 5-Jahres-OS betrug 85 %, 55 % bzw. 14 % ($p<0,0001$). 29 Patienten (53,7 %) mit anfänglichen Lymphknotenmetastasen wurden nach neoadjuvanter RCTH auf ypN0 heruntergestuft. Das 5-Jahres-OS

betrug 75 % bei Patienten mit ypN0 und 10 % bei Patienten mit ypN+ ($p<0,0001$). Der ypN-Status war auch der stärkste Prognosefaktor für das OS in der multivariaten Analyse (HR=3,03; $p=0,027$). Die Anzahl der resezierten Lymphknoten (<12 gegenüber ≥12) hatte keinen Einfluss auf das OS. Zusätzlich zum TRG- und ypN-Status waren das ypT-Stadium ($p<0,0001$) und der L-Status ($p<0,0001$) signifikante Faktoren in der univariaten Analyse, während das anfängliche T- oder N-Stadium oder die Histologie nicht signifikant waren.

Schlussfolgerung: Das Ansprechen auf die neoadjuvante RCTH, gemessen anhand des TRG-, ypT-, ypN- und ypL-Status, ist ein wichtiger Faktor für die Vorhersage des Gesamtüberlebens. Diese Parameter können möglicherweise als Kriterien für die Patientenselektion für eine Intensivierung der Therapie oder für organerhaltende Ansätze dienen.

VS12-3-jD

A multicenter analysis of treatment compliance, treatment tolerance and outcome in 178 elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing (chemo)radiotherapy

S. Akbaba¹, A. Mayer¹, D. Wollschläger², A. Rühle³, A. – L. Grosu³, J. Debus⁴, H. Schmidberger¹, N. H. Nicolay³, T. Bostel¹

¹Department of Radiation Oncology, Mainz University Medical Center, Mainz

²Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI), Mainz University Medical Center, Mainz

³Department of Radiation Oncology, Freiburg University Hospital, Freiburg

⁴Department of Radiation Oncology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg

Fragestellung: To assess treatment compliance, tolerance and outcome of (chemo)radiotherapy ((C)RT) for elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC).

Methodik: 178 elderly patients (≥65 years, median 73 years) with a median Karnofsky Index (KI) of 80 at treatment begin and a median Charlson Comorbidity Index (CCI) of 6 from Mainz, Freiburg and Heidelberg University Hospitals were included in this retrospective multicenter study. The majority of patients were treated for tumors in advanced stages (UICC stage 3: $n=93$, 52 %; UICC stage 4: $n=37$, 21 %). 24 % of the patients received neoadjuvant (C)RT followed by surgery ($n=43$), 59 % a definitive (C)RT ($n=105$) and 17 % switched from the initially planned neoadjuvant treatment concept to definitive (C)RT during the course of treatment. The mainly applied chemotherapy agents ($n=150$, 84 %) were Cisplatin/Carboplatin in combination with 5-FU ($n=93$, 52 %), Carboplatin in combination with Paclitaxel ($n=33$, 19 %) and the FOLFOX regimen ($n=13$, 7 %).

Ergebnis: The majority of patients were not suitable for a surgical approach due to comorbidities and frailty due to very advanced age ($n=73$, 54 %), inoperability ($n=40$, 30 %), refusal of surgery by the patient ($n=11$, 8 %) and other reasons ($n=11$, 8 %) and received definitive (C)RT instead ($n=135$, 76 %). Chemotherapy could not be applied in 16 % of the patients ($n=28$) due to a considerably worse KI ($n=13$, 7 %) or CCI ($n=15$, 8 %).

Treatment compliance was high. 90 % of the patients finished treatment as initially planned ($n=161$). Only a minority of patients discontinued treatment due to a deterioration of their general condition ($n=7$, 4 %), severe acute toxicity ($n=5$, 3 %) or death ($n=3$, 2 %). Overall, acute toxicity ≥3 according to the Common Terminology for Adverse Events v5 occurred in 26 % of the patients ($n=46$). Regarding chemotherapy, 65 % of the patients completed chemotherapy ($n=97/150$, 65 %). 19 % of the patients interrupted chemotherapy due to acute renal insufficiency ($n=29/150$), 7 % due to blood count changes ($n=10/150$) and 4 % due to a deterioration of their general condition ($n=6/150$). Nevertheless, ≥80 % of the planned chemotherapy dose could be applied in 78 % of the patients ($n=117/150$).

Within a median follow-up time of 17 months 76 % of the patients died ($n=135$), 25 % experienced a locoregional ($n=45$) and 26 % a distant relapse ($n=46$). Corresponding estimated 2-year overall survival (OS), locoregional control and progression-free survival (PFS) rates were 42 %, 72 % and 32 %, respectively. Cox regression identified completion of RT (yes vs. no) and application of chemotherapy according to plan (yes vs. no) as independent prognostic factors for OS ($p=0.03$ and $p<0.01$) and PFS ($p=0.02$ both).

Schlussfolgerung: CRT is a feasible treatment modality for elderly ESCC patients. However, the OS rates were relatively low compared to high LRC rates, which may reflect age and comorbidities. Concomitant chemotherapy should be critically discussed in elderly ESCC patients, particularly if relevant comorbidities are present.

VS12-4

Einfluss von Blutparametern und der Normalgewebsdosis auf das Gesamtüberleben von PatientInnen mit einem Ösophaguskarzinom unter neoadjuvanter Radiochemotherapie

L. Häberlein¹, R. Bütof^{2,3}, C. Jentsch^{2,3}, F. Lohaus^{2,3}, S. Makocki^{2,3}, C. Valentini^{2,3}, S. Löck^{2,3}, E. Troost^{4,5}

¹Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden

²Oncoray – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR), Dresden

³Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden

⁴Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR), Institut für Radioonkologie – Oncoray, Dresden

⁵Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Partnerstandort Dresden, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg; Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR), Dresden

Fragestellung: PatientInnen mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom werden mit trimodaler Therapie [neoadjuvante Radiochemotherapie (RCTx) und Resektion] behandelt. Dabei ist die Strahlentherapieplanung trotz der technologischen Fortschritte herausfordernd, da Risikoorgane wie Lunge und Herz den Ösophagus umgeben und bei der Bestrahlung nicht komplett geschont werden können. Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Einflusses der auf Lunge und Herz applizierten Bestrahlungsdosis sowie verschiedener vor und während der RCTx erhobener Blutparameter auf das Gesamtüberleben der PatientInnen.

Methodik: Für diese retrospektive Studie wurden 125 PatientInnen mit einem Ösophaguskarzinom identifiziert, die im Zeitraum 01/10–01/19 mittels RCTx behandelt wurden. Die PatientInnen wurden mit Photonen oder Protonen mit einer Gesamtdosis von 40–41,4 Gy in 20–23 Fraktionen bestrahlt und erhielten die leitliniengerechte, simultane

Chemotherapie. Alle PatientInnen erhielten ein initiales Staging mit einer FDG-PET/CT, auf der neben den Zielvolumina auch die Lungen und das Herz als Risikoorgane konturiert wurden und die Strahlentherapieplanung erfolgte. Mit Hilfe der RayStation (Software Version 8.1, RaySearch, Schweden) wurden aus den Bestrahlungsplänen folgende Dosiswerte ermittelt: Dmean der Lunge und des Herzens sowie das Volumen beider Lungen, das mehr als 20 Gy (Lunge V20Gy) erhalten hat. Absolut- und Differenzwerte der Blutentnahmen (Hämoglobin-Wert (Hb), Anzahl der Thrombozyten und Leukozyten) prätherapeutisch und in der 4. Behandlungswoche gingen in die Analyse ein. Mit Hilfe der univariaten Cox-Regression wurde der Einfluss der potentiell prognostischen Variablen auf das Gesamtüberleben untersucht. p -Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

Ergebnis: Die mediane Nachbeobachtungszeit der PatientInnen war 19,8 Monate (Spanne: 0,8–91,9 Monate). Das mittlere Gesamtüberleben, gemessen ab dem Beginn der RCTx betrug 47,7 Monate (1,7–91,9 Monate). In der Zeit der Nachbeobachtung sind 35 PatientInnen am Ösophaguskarzinom verstorben, 27 verstarben nicht-tumorbedingt. In der univariaten Analyse war eine höhere Normalgewebsdosis für Lunge und Herz mit einem verringerten Gesamtüberleben assoziiert (Lunge Dmean: $p<0,001$, Lunge V20Gy: $p<0,001$, Herz Dmean: $p=0,002$). Die Absolut- und Differenzwerte der erhobenen Blutparameter hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Schlussfolgerung: Bei PatientInnen mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom und Indikation zur RCTx sollte bei der Strahlentherapieplanung die Normalgewebsdosis auf Herz und Lunge maximal reduziert werden. Der Einfluss der Herzdosis auf Morbidität und Mortalität bedarf bei dieser Tumorentität weiterer Analysen.

VS12-5

Der Einfluss der Inflammation auf das Therapieergebnis der SBRT bei Patienten mit hepatzellulärem Karzinom

G. Radicioni, J. – P. Exner, S. Adebahr, E. Haehl, S. Spohn, A. Rühle, C. Zamboglou, T. Sprave, N. H. Nicolay, A. – L. Grosu, E. Gkika

Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Fragestellung: Die Inflammation spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung des hepatzellulären Karzinoms (HCC). Ziel der Analyse war es, den Einfluss der Inflammation anhand von Blutparametern bei Patienten mit HCC, die mittels stereotaktischer Strahlentherapie (SBRT) behandelt wurden, zu evaluieren.

Methodik: Konsekutive Patienten mit HCC, die in unserer Klinik behandelt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Um den Einfluss der Inflammation auf das Gesamtüberleben zu evaluieren, wurden die Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio (NLR), die Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio (PLR) und die CRP/Albumin-Ratio (CRP/ALB) berechnet.

Ergebnis: Insgesamt wurden 100 Patienten in die Analyse inkludiert, bei denen insgesamt 128 Läsionen mittels SBRT in 3 bis 12 Fraktionen behandelt wurden. Die mediane 2 Gy-äquieffektive Dosis (EQD_{2,10}) betrug 71 Gy. Das mediane Alter lag bei 71 Jahren und der mediane Tumordurchmesser bei 7 cm. 69 Patienten hatten einen Child Pugh (CP)-Score A, 28 Patienten einen CP-Score B und 3 einen CP-Score C. Die lokale Kontrolle nach 3 Jahren betrug 80 %. 51 Patienten hatten einen Albumin-Bilirubin (ALBI)-Grad A, 43 Patienten einen ALBI-Grad B und 6 Patienten einen ALBI-Grad C. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 9 Monate. Sowohl ein höherer ALBI-Grad ($p=0,001$) als auch ein CP-Score ($p=0,007$) korrelierten mit einem schlechteren Überleben. Die NLR wurde zu Beginn der Therapie bei 45 Patienten berechnet, die PLR bei 25 Patienten und das CRP/ALB-Verhältnis bei 46 Patienten. Die NLR und die CRP/ALB korrelierten signifikant mit dem OS (HR 1,349, 95 % CI 1,090–1,668, $p=0,006$ bzw. 1,032, 95 % CI 1,007–1,056, $p=0,01$), während das für die PLR nicht der Fall war (HR 1,001, 95 % CI 0,996–1,005, $p=0,718$).

Parameter (Einheit)	Hazard ratio (95% Konfidenz-Intervall)	p-Wert
ΔHb (mmol/l)	1,14 (0,79–1,65)	0,48
ΔLeukozyten (GPI/l)	1,05 (0,96–1,14)	0,28
ΔThrombozyten (GPI/l)	0,99 (0,99–1,00)	0,26
Lunge Dmean (Gy)	1,17 (1,09–1,26)	<0,001
Lunge V20Gy (%)	1,08 (1,04–1,12)	<0,001
Herz Dmean (Gy)	1,07 (1,03–1,11)	0,002

VS12-4 | Abb. 1 Univariate Cox-Regression für das Gesamtüberleben ($n=125$)

Schlussfolgerung: Sowohl die NLR als auch die CRP/ALB könnten in Zukunft helfen, Patienten mit einer schlechteren Prognose zu identifizieren, die von Kombinationsbehandlungen wie einer Radioimmuntherapie profitieren könnten.

VS13 | Hirntumoren 1: Gliome

VS13-1

Kognitive Störungen durch Therapie- und Tumorbedingte Hirngewebsschäden bei Gliom-Patienten: Eine Atlas-basierte Läsions-Funktions-Analyse

M. Kocher^{1,2}, C. Jockwitz¹, P. Lohmann¹, G. Stoffels¹, C. Filss^{1,5}, F. Mothagy^{5,6}, M. Ruge^{2,9}, C. Weiss Lucas^{7,9}, R. Goldbrunner^{7,9}, N. Shah^{1,5}, G. Fink^{1,8}, N. Galldiks^{1,8}, K. – J. Langen^{1,5}, S. Caspers^{1,10}

¹Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Forschungszentrum Jülich, Jülich

²Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie, Uniklinik Köln, Köln

³Klinik für Neurologie, Universität RWTH Aachen, Aachen

⁴Section JARA-Brain, Jülich-Aachen Research Alliance (JARA), Jülich

⁵Klinik für Nuklearmedizin, Universität RWTH Aachen, Aachen

⁶Department of Radiology and Nuclear Medicine, Maastricht University Medical Center, Maastricht (Niederlande)

⁷Klinik für Allgemeine Neurochirurgie, Uniklinik Köln, Köln

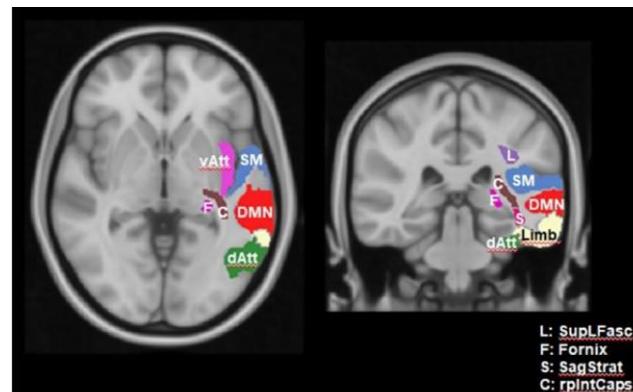
⁸Klinik und Poliklinik für Neurologie, Uniklinik Köln, Köln

⁹Centrum für Integrierte Onkologie, Uniklinik Aachen, Bonn, Düsseldorf, Köln, Köln

¹⁰Institut für Anatomie I, Uniklinik Düsseldorf, Düsseldorf

Fragestellung: Bei Gliom-Patienten treten nach einer multimodalen Therapie häufig kognitive Beeinträchtigungen auf, deren Ursachen in tumor- und behandlungsbedingten Gewebebeschädigungen in funktionellen Hirnregionen und den verbindenden Faser-Trakten liegen können. Daher wurde der Einfluss von posttherapeutischen Bildveränderungen in MRT und PET auf die kognitiven Leistungsfähigkeit mittels einer Atlas-basierten funktionellen Parzellierung des Kortex und der weißen Hirnsubstanz (WM) untersucht.

Methode: Bei 121 Patienten mit WHO-Grad III/IV-Gliomen wurden zur Verlaufskontrolle oder bei Rezidiv-Verdacht eine strukturelle MRT, ein O-(2-[18F]Fluorethyl)-L-Tyrosin FET-PET und umfassende neuropsychologische Tests in einem medianen Zeitabstand von 14 Monaten (1–214 Monate) nach Beginn einer multimodalen Therapie mit Biopsie/Resektion, postoperativer lokaler Bestrahlung und simultaner/adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Operative Resektionshöhlen, T1-KM-anreichernde Läsionen, T2/FLAIR-Hyperintensitäten und FET-PET-positive Tumorregionen wurden semi-automatisch segmentiert und mit einem funktionellen Atlas des Kortex (Parzellierung in



VS13-1 | Abb. 2 Functional cortical regions (resting-state nodes) and white matter tracts leading to significant verbal memory disturbances when affected by T2/FLAIR hyper-intensities

resting-state (RS) Netzwerke und deren Knoten mittels funktioneller MRT¹) und mit einem WM-Traktographie-Atlas² koregistriert. Für jeden RS-Knoten und WM-Trakt wurde der volumetrische Anteil der Beteiligung durch die genannten Gewebsveränderungen bestimmt.

Ergebnis: Beim Vergleich mit einer Kohorte von gesunden Probanden beeinträchtigte die Beteiligung der linkshemisphärischen Knoten der RS-Netzwerke und WM-Trakte durch T2/FLAIR-Hyperintensitäten die kognitive Leistung signifikant (Kendall-tau Korrelation, $p < 0.001$). Im Gegensatz hierzu kam es bei den durch operative Resektionen oder Tumorrezidive hervorgerufenen Veränderungen nicht zu signifikanten kognitiven Ausfällen. Das verbale episodische Gedächtnis erwies sich als besonders anfällig für T2/FLAIR-Veränderungen mit Beteiligung der RS-Knoten und WM-Trakte des linken Temporallappens. Die gleiche Abhängigkeit wurde in einer Untergruppe von Patienten beobachtet, bei denen kein Rezidiv-Tumor vorlag und bei denen die T2/FLAIR-Hyperintensitäten überwiegend behandlungsbedingt waren. Außerdem Alter und Bildungsgrad ließen sich keine weiteren, wesentlichen Einflussfaktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit identifizieren.

Schlussfolgerung: Im Gegensatz zu Hirnläsionen, die durch eine chirurgische Resektion oder ein Tumorrezidiv verursacht werden, sind T2/FLAIR-Hyperintensitäten mit signifikanten Störungen der kognitiven Funktionen assoziiert, insbesondere wenn der linke Temporallappen betroffen ist. Diese Veränderungen erstrecken sich typischerweise über größere Hirnareale und werden vermutlich durch Spätfolgen der Strahlentherapie verursacht.

Literatur

1. Schaefer A et al. Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI. *Cereb Cortex* 2018, 28(9):3095–3114
2. Mori S et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *Neuroimage* 2008, 40(2):570–582.

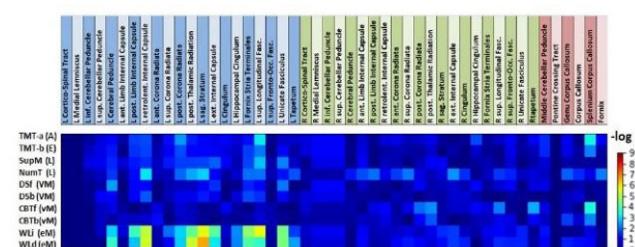
VS13-2

Quality of life of patients with newly diagnosed glioblastoma during TTFields therapy in routine clinical care: first results of the TIGER study

O. Bähr¹, G. Tabatabai², R. Fietkau³, R. Goldbrunner⁴, M. Glas^{5,6}

¹Department of Neurology, General Hospital Aschaffenburg-Alzenau, Aschaffenburg

²Department of Neurology and Interdisciplinary Neurooncology, University Hospital Tuebingen, Tübingen



VS13-1 | Abb. 1 Heat-Map of p-values for correlation coefficients between volumetric affection of white-matter tracts by T2/FLAIR hyper-intensities and neuropsychological test scores

³Department of Radiation Oncology, University Hospital Erlangen, Erlangen

⁴ Center for Neurosurgery, University Hospital Cologne, Köln

⁵Division of Clinical Neurooncology, Department of Neurology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen

⁶West German Cancer Center (WTZ) and German Cancer Consortium Partner Site, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen

Fragestellung: Glioblastoma (GBM) is an aggressive primary tumor of the central nervous system. Current interdisciplinary treatment strategies outside clinical trials include maximal safe resection, followed by treatment with radiation and an alkylating chemotherapy. Based on the results of the positive phase III trial EF-14, the addition of Tumor Treating Fields (TTFields) to temozolamide (TMZ) maintenance therapy brought an additional treatment method to clinical routine. The prospective non-interventional study TIGER (TTFields In GErmany in Routine Clinical Care) documents the use of TTFields in routine clinical care with a particular focus on health-related quality of life (HRQoL) within 4 months after starting therapy, treatment compliance and duration.

Methodik: This multi-center prospective non-interventional study in Germany (NCT03258021) included ndGBM patients eligible for TTFields therapy. Following their consent to participate in the study, patients received a comprehensive introduction to the therapy and their baseline demographic data were collected. Information on TTFields therapy decision is evaluated based on a dedicated TTFields questionnaire at baseline in both arms, follow-up information on how patients cope with the therapy is collected two months after TTFields treatment start, if applicable. HRQoL was assessed in patients deciding for TTFields therapy at baseline as well as at 2 months and 4 months thereafter using the EORTC-QLQ-C30/BN-20 questionnaires. The study was designed to enroll about 1.000 patients (500 in each arm with positive and negative treatment decision) with a follow-up period of 18 months.

Ergebnis: Between August 2017 and November 2019, 710 patients (259 female/451 male) were enrolled at 81 participating centers. The mean age was 58.5 years (range: 19.0–85.0; Cut-off: August 31, 2020). The overall baseline characteristics of the study group reflects a typical GBM population. Of these, 582 (82 %) decided to start TTFields and 128 (18 %) refused TTFields treatment. Health-related QoL did not decline during TTFields therapy except for itchy skin, comparable to the results of the EF-14 phase 3 trial. A detailed analysis of the cohort as well as their reported QoL will be presented.

Schlussfolgerung: The TIGER study is the largest non-interventional trial on the use of TTFields in routine clinical care. The use of TTFields in patients with ndGBM did not impair HRQoL during the follow-up period, except for more itchy skin. More detailed results of HRQoL analysis will be presented.

VS13-3

Tumordurchmesser im MRT korrelieren mit der molekularen Signatur von Glioblastom Stammzellen *in vitro*

F. Eckert^{1,5}, K. Ganser¹, N. Stransky¹, B. Bender^{2,5}, J. Schittenhelm^{3,5}, S. Noell^{4,5}, E. Hoffmann¹, L. Klumpp¹, D. Zips^{1,5}, F. Paulsen¹, S. Huber¹

¹Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

²Department Radiologie, Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

³Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

⁴Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

⁵Zentrum für Neuroonkologie, CCC, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

Fragestellung: Mit den mRNA Abundanzen von 10 Genen wurde in primären, stammzellangereicherten Glioblastom-Kulturen eine molekulare mesenchymal/proneurale molekulare Signatur entwickelt. Hohe Werte und somit mesenchymale Stammzelleigenschaften korrelieren mit biologischen Eigenschaften der Zelllinien *in vitro* (Strahlensensibilität und Invasivität) und klinischen Ergebnissen (eigene, nicht publizierte Ergebnisse). Diese molekulare Signatur wurde mit Tumorvolumina in präoperativen MRT Untersuchungen korreliert.

Methodik: 24 primäre Zelllinien wurden 2015 bis 2016 aus Resektionsmaterial in stammzellanreicherndem Medium generiert. Die klinischen Daten der Patienten liegen vor. Für alle Zelllinien wurde die molekulare Signatur als kontinuierliche Variable bestimmt. Für 16 Patienten lagen die Bestrahlungspläne sowie die präoperativen MRT Datensätze vor. Manuell wurden Tumorvolumen (kontrastmittelaufnehmendes Volumen), Nekrose (zentrales, hypointenses Volumen ohne Kontrastmittelaufnahme) und Ödem (hyperintenses Volumen in der T2 flair Sequenz) konturiert. Zusätzlich wurde das Verhältnis Nekrose/Tumor sowie Ödem/Tumor berechnet. Diese Parameter wurden mit der molekularen Signatur assoziiert.

Ergebnis: Das mittlere konturierte Tumorvolumen betrug 42.0 ± 7.1 ccm, das mittlere nekrotische Volumen 16.1 ± 3.4 ccm, das mittlere Ödемvolumen 110.2 ± 17.7 ccm. Für die Gesamtkohorte zeigte sich eine moderate Korrelation des Ödem/Tumor Verhältnisses mit der molekularen Signatur ($r=0.43$). In einer Subgruppenanalyse zeigten sich keine Korrelationen in der Kohorte MGMT-methylierter Tumore. Für MGMT-unmethylierte Tumore zeigte sich eine starke positive Korrelation der molekularen Signatur mit dem Ödem/Tumor Verhältnis ($r=0.73$), sowie eine starke negative Korrelation mit dem Nekrose/Tumor Verhältnis ($r=-0.84$).

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse spiegeln die biologischen Eigenschaften mesenchymaler Glioblastom Stammzellen wider. Das invasive Wachstum könnte die kleineren nekrotischen Volumina erklären, die Invasivität in das gesunde Gewebe das größere Ödem Volumen. Bildgebende Parameter könnten die molekularen Eigenschaften in unmethylierten Glioblastomen vorhersagen und so in Zukunft zur Patientenstratifizierung beitragen.

VS13-4

Longitudinale Ausbreitungsanalyse beim Glioblastom: Hohe Prävalenz diskontinuierlicher Tumorherde ohne starken Bezug zum Faserbahnsystem

C. Schmitter¹, T. Weissmann¹, S. Mansoorian¹, S. Lettmair¹, S. Semrau¹, M. Schmidt³, R. Heiß², B. Frey¹, C. Bert¹, R. Fietkau¹, F. Putz¹

¹Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²Institut für Radiologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

³Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Die Zielvolumendefinition beim Glioblastom beruht standardmäßig noch auf einer isotropen Expansion des GTV. Während das lokale Rezidiv im Hochdosissbereich den häufigsten primären Rezidiv darstellt, überwiegen kumuliert distante Rezidive. Wir haben das longitudinale Muster im Auftreten metastatischer Glioblastomherde im Hinblick auf eine Verbesserung der Zielvolumina untersucht.

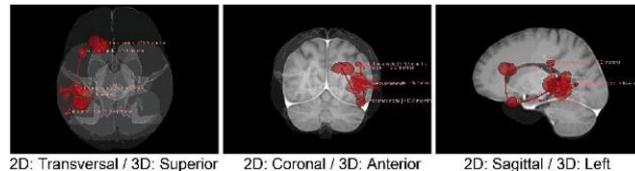
Methodik: In 213 Glioblastompatienten wurden 866 MRT-Bildgebungszeitpunkte (T2-FLAIR und post-KM 3D-T1) longitudinal mit einem neuronalen Netzwerk autosegmentiert (3D-CNN, trainiert auf BRATS Datensatz) und manuell validiert. Das Muster diskontinuierlicher kontrastmittelaffiner Tumorknoten wurde über alle Bildgebungszeitpunkte hinweg analysiert. Ausbreitungspfade wurden anhand von Auftretenszeitpunkt und räumlicher Distanz rekonstruiert. Nach Map-

ping in einen Faserbahnnatlas (IIT DTI Atlas, Advanced Normalization Tools) wurde der Bezug zum Faserbahnsystem nach Traktographie analysiert. Für 426 Tumorknoten wurde analysiert, ob mit einem Traktographie-basierten CTV eine geringere minimale Zielvolumengröße als mit einer isotropen Expansion erreicht werden kann.

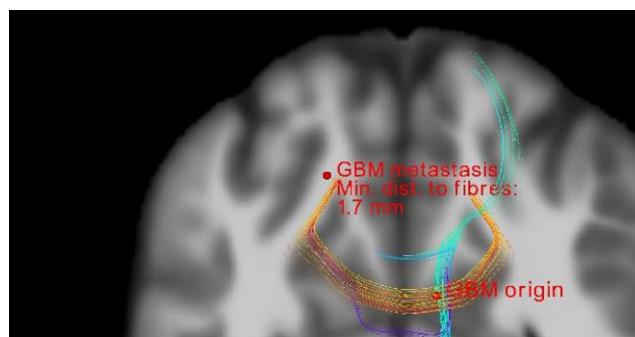
Ergebnis: In 80 % der Patienten (171/213) traten diskontinuierliche Glioblastomknoten mit im Mittel 4.8 diskontinuierlichen Tumorknoten über alle Bildgebungszeitpunkte auf (Median 4 Knoten, range 2–16). Die mittlere Distanz zwischen den Glioblastomknoten betrug 3.6 cm (Median 3.0, range 0.4–13.6 cm) und es konnten im Mittel 2.4 Ausbreitungspfade (Median 2, range 1–9) pro Patient rekonstruiert werden. Glioblastomherde zeigten nur eine mäßige Verbindung über Faserbahnen und der mittleren Abstand von metastatischen Herden zu den traktographisch ermittelten Faserbahnen betrug 2.0 cm (Median 1.5 cm, IQR 0.8–2.5 cm), wobei der ermittelte Abstand zu den Faserbahnen einen hohen Korrelation zu der räumlichen Distanz der Herde hatte (Pearson $r=0.765$, $p<0.001$). Das minimale CTV Volumen für den Einschluss folgender Glioblastommetastasen betrug 305 cm³ für den Traktographie- und 278 cm³ für den isotropen Zielvolumenansatz ($p<0.001$).

Schlussfolgerung: Glioblastome zeigen ein komplexes Ausbreitungsverhalten. Diskontinuierliche metastatische Tumorknoten sind bei longitudinaler Analyse sehr häufig. Während das sequenzielle Auftreten der Glioblastomherde mit begrenzten Ausbreitungspfaden vereinbar war, konnte die verwendete Faserbahnentraktographie das Ausbreitungs muster alleine nicht ausreichend erklären. Mit einem Traktographie-basierten CTV Ansatz konnten in dieser Analyse keine Verkleinerung von Zielvolumina realisiert werden. Moderne Bildinformatikmethoden basierend auf großen longitudinalen Bildgebungsdatensätzen könnten neue Erkenntnisse im Hinblick auf Tumorausbreitungsverhalten und optimierte Zielvolumengestaltung ermöglichen.

Path analysis with branching
Shown are all discrete T1C tumor nodes per patient case and their relationship



VS13-4 | Abb. 1 Diskontinuierliche Tumorherde und Ausbreitungspfade. In allen 213 Patienten wurde longitudinal das räumlich-zeitliche Muster im Auftreten diskreter Glioblastomtumorknoten basierend auf 866 Bildgebungszeitpunkten untersucht und es wurden mutmaßliche Ausbreitungspfade rekonstruiert



VS13-4 | Abb. 2 DTI Faserbahnanalyse. Beispieldfall der DTI Faserbahnanalyse mit engem räumlichem Bezug der Glioblastommetastase zum traktographisch ermittelten Faserbahnverlauf

VS13-5

Die Nähe zur subventrikulären Zone ist ein möglicher Indikator für kürzere Gesamtüberlebenszeit beim Glioblastom

K. Bender, M. Beck, F. Ehret, V. Budach, D. Kaul

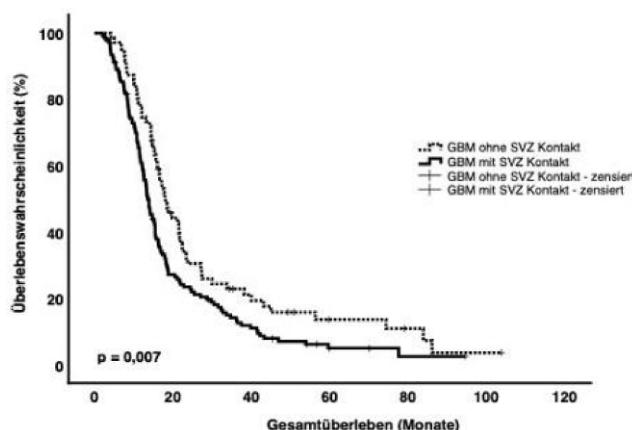
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Fragestellung: Die Prognose des Glioblastoms (GBM) ist auch bei intensiver Therapie infaust. Das 5-Jahres-Überleben beträgt unter 5 %. Die Bestrahlung der subventrikulären Zone (SVZ) wurde als ein erfolgsversprechender Therapieansatz diskutiert. Die SVZ ist eine 3–5 mm breite, lateral der Seitenventrikel gelegene Region, in der sich Stammzellen befinden, die eine Rolle bei der Entstehung und beim Rezidiv des GBM spielen könnten. In dieser Studie haben wir in einer großen homogenen Kohorte den Zusammenhang von zufällig applizierter SVZ Bestrahlungsdosis und Überleben der Patienten analysiert. Außerdem haben wir einen möglichen Effekt der Tumorlage auf das Therapieergebnis untersucht.

Methodik: In die Studie wurden 200 Patienten eingeschlossen, die zwischen 2009 und 2020 an der Charité Universitätsmedizin Berlin eine trimodale Therapie erhalten haben. Auf der Grundlage präoperativer MRT-Bilder erfolgte eine Klassifizierung der GBM nach ihrem Bezug zur Stammzellnische. Klinische Daten wurden dem internen Datenverarbeitungssystem entnommen. Die Konturierung der SVZ erfolgte retrospektiv in den originalen Bestrahlungsplänen (Abb. 1) mit anschließender Berechnung und Extraktion der Dosis-Volumen-Histogramme. Das Kaplan-Meier-Verfahren wurde zur Überlebenszeitanalyse benutzt. Die univariante (UVA) und multivariate Cox Regressionsanalyse wurde zur Identifikation von Prognosefaktoren benutzt.



VS13-5 | Abb. 1 Konturierung der subventrikulären Zone (gelb), 5 mm lateral der Seitenventrikel auf einem Planungs-Computer-Tomogramm



VS13-5 | Abb. 2 Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben für Patienten, deren Tumor die subventrikuläre Zone berührt hat

sion (MVA) wurden durchgeführt, um prognostische Effekte auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) zu ermitteln.

Ergebnis: In unserer Kohorte lag das mediane PFS bei 7,2 Monaten, das mediane OS bei 15,1 Monaten. Das mediane Follow-up war 13,1 Monate. In der MVA zeigte sich ein signifikant kürzeres PFS für Patienten mit einem Karnofsky-Index (KPS) von <70 % und fehlender MGMT-Promoter Methylierung.

Prognostisch ungünstig für das OS waren höheres Patientenalter, niedriger KPS, fehlende MGMT-Promoter Methylierung und alleinige Biopsie oder subtotal Resektion statt vollständiger Resektion. Patienten mit einem Tumor, der die SVZ berührt hat, hatten ein signifikant schlechteres OS, als Patienten mit einem Tumor ohne SVZ Beteiligung ($p=0.007$, Abb. 2). Es konnte keine signifikante positive Korrelation zwischen Überleben und SVZ Dosis festgestellt werden ($p=0.512$).

Schlussfolgerung: Die Frage, ob eine Bestrahlung der SVZ GBM-Patienten einen Überlebensvorteil bringt, ist in der Literatur umstritten. In unserer Kohorte gab es in der MVA keine Korrelation zwischen einer höheren SVZ-Bestrahlungsdosis und längerem Überleben. Eine hohe SVZ Dosis ergibt sich aus einer zentralen Tumoralage und einem großen Tumorvolumen. Diese Tumoren sind weniger prädestiniert für eine komplett Resektion. Retrospektiv könnte die Beziehung von hoher SVZ Dosis, hirnstammnaher Tumoralage und großem Tumorvolumen einen Überlagerungseffekt darstellen, der einen möglichen positiven Effekt der SVZ Bestrahlung auf das Überleben kaschiert. Eine prospektive, randomisierte Studie wäre hier erforderlich.

Möglichwerweise gibt es biologische Unterschiede zwischen SVZ-nahen und SVZ-fernen GBM.

VS14 | Strahlenbiologie 2

VS14-1

Hypofractionated radiation synergizes with lenalidomide to induce an abscopal immune response

K. Onyshchenko^{1,2}, R. Luo^{1,2}, G. Niedermann^{1,2}

¹Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg im Breisgau

²Partner Site Freiburg, German Cancer Consortium (DKTK), Freiburg im Breisgau

Fragestellung: Localized hypofractionated radiotherapy (hRT) can promote the cross-presentation of tumor antigens to CD8+ T cells, but

distant T cell-mediated effects can usually only be observed in conjunction with immune checkpoint blockade (ICB). Moreover, in patients, the RT-induced abscopal effect is still only rarely observed and many patients experience ICB-induced adverse events. Lenalidomide (leno) is an anti-angiogenic and immunomodulatory drug used in the treatment of multiple myeloma. We here investigated whether leno can enhance the RT-induced abscopal effect in double combination with hRT.

Methodik: We used abscopal tumor models with one irradiated and one non-irradiated tumor in opposite flanks. In the B16 melanoma model, hRT was delivered to the primary tumor in two fractions of 12 Gy; in the MC38 colon carcinoma model, it was delivered in three fractions of 8 Gy. Tumor growth and survival were determined (7–12 mice per group). Leno (1 mg/mouse) was injected i.p. daily for 3 weeks. Tumor-specific CD8+ T cells were measured by FACS using MHC tetramers in single-cell suspensions of tumors and lymph nodes. Dependence on CD8+ T cells and type-I interferon (IFN) was determined by antibody blockade. Secretion of type-I IFNs was measured using B16-blue IFN- α/β reporter cells *in vitro*. Cross-presentation of tumor antigen by dendritic cells (DCs) was measured using the B16-OVA model and an antibody recognizing MHC/OVA-epitope complexes *ex vivo*.

Ergebnis: In both tumor models, double combination of hRT with leno induced a pronounced abscopal effect. The control of the non-irradiated tumor was much better than after monotherapy with hRT or leno (B16 model: $p<0.005$; MC38 model: $p<0.05$). Survival of the mice was also significantly improved compared to single treatment with hRT (B16: $p<0.001$, MC38: $p<0.05$) or leno (B16: $p<0.001$, MC38: $p<0.0001$). The abscopal effect was strongly dependent on CD8+ T cells and correlated with an increase in tumor-specific CD8+ T cells in the non-irradiated tumor and its draining lymph nodes. Additionally, we observed an increase in tumor-specific T cells with a stem-like (PD1+ TCF1+ TIM3-) and a transitory exhausted phenotype (PD1+ TIM3+ CD101-) as well as an increase in T cells expressing effector molecules such as GzmB, IFNg, and TNF. Leno also increased type-I IFN production in tumor cells. Moreover, hRT/leno combination treatment increased the number of DCs cross-presenting OVA to CD8+ T cells, compared to hRT alone. In addition, blocking the type-I IFN receptor, known to be essential for cross-presentation, completely abrogated the abscopal effect induced by leno.

Schlussfolgerung: We found that leno can cooperate with hRT to induce an abscopal effect, which was similar to the effect seen with hRT + anti-PD-1 in the two models. Mechanistically, leno cooperated with hRT to enhance the cross-priming of tumor antigen to CD8+ T cells, at least in part by increasing the production of type-I IFN.

VS14-2

Abscopal effect by ablative RT on lung metastases in an oligoprogressive tumor model

E. Firat, G. Niedermann

Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Fragestellung: To tackle the controversial question about the degree of T cell-mediated abscopal effects induced by high-dose ablative RT.

Methodik: In BALB/c mice bearing two 4T1 mammary carcinoma tumors in opposite flanks, the primary tumor was irradiated with two fractions of 20 Gy (ablative RT); in addition, anti-PD-1 antibodies were given once per week. Mice of the combined treatment group and of the control groups were monitored for growth of the two subcutaneous tumors and for survival with and without antibody-mediated depletion of CD8+ T cells ($n=5$ –8 mice per group). Spontaneously arising lung metastases were determined by *ex vivo* clonogenic assay. In single-cell suspensions of the subcutaneous tumors, lung, and spleen, tumor-specific CD8+ T cells (and their expression of exhaustion mark-

ers) and immunosuppressive myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) were determined by FACS using MHC tetramers and various antibodies. Systemic immunity was also assessed by peptide restimulation assays and in an *ex vivo* kill of syngeneic tumor cells by tumor-specific T cells found in the spleen.

Ergebnis: Anti-PD-1 monotherapy was not effective at all. In mice treated with ablative RT or RT + aPD-1, the non-irradiated subcutaneous metastasis progressed as rapidly as in untreated mice and as in aPD-1-treated mice. In contrast, the irradiated tumor regressed completely and lung metastases were strongly reduced in both RT-treated ($p < 0.001$) and RT + aPD-1-treated mice ($p < 0.001$), compared to untreated and only aPD-1-treated mice. Control of the lung metastases strongly depended on CD8+ T cells, and control of the irradiated tumor depended partly on CD8+ T cells. RT and RT + aPD-1 strongly reduced immunosuppressive granulocytic MDSCs in the irradiated tumor, the spleen, and—to a lesser extent—in the lung. Moreover, RT and RT + aPD-1 increased bulk CD8+ T cells and tumor-specific CD8+ T cells in the irradiated tumor and in the lung, but not in the non-irradiated subcutaneous tumor. The frequencies of tumor-specific CD8+ T cells as measured with MHC tetramers were increased in the circulation both in mice treated with RT or with RT + aPD-1, with a trend towards higher frequencies upon combined RT and aPD-1 (RT vs. RT + aPD-1: $p < 0.001$), and tumor-specific T cells found in the spleen of mice treated with RT + aPD-1 lysed 4T1 tumor cells *ex vivo*.

Schlussfolgerung: Our study supports the notion that high-dose ablative RT can induce abscopal effects on micrometastases even in poorly immunogenic tumor models. We show that these effects depend on CD8+ T cells and that ablative RT alone can induce systemic T cell-mediated effects against micrometastases almost as effectively as RT + aPD-1. In addition, our study reveals that RT can induce T cell-mediated abscopal effects on micrometastases even if macroscopic metastases do not respond or progress. These findings have implications for clinical radiation oncology.

VS14-3

Prospektive Beurteilung der Inflammationsparameter in Blutbild und Bluts serum als prognostische/prädiktive Parameter für die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

C. Schweizer¹, M. Haderlein¹, P. Schubert¹, J. – G. Zhou¹, S. Semrau¹, S. Rutzner¹, A. – O. Gostian¹, B. Frey¹, A. – J. Donaubauer¹, M. Eckstein³, I. Becker¹, R. Fietkau¹, U. Gaipl¹, M. Hecht¹

¹Strahlenklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, Erlangen

²HNO-Klinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, Erlangen

³Pathologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, Erlangen

Fragestellung: Der Einfluss des individuellen Immunsystems auf die Wirksamkeit einer Immun-Checkpoint-Inhibition (ICI) bezüglich der Tumorkontrolle ist Gegenstand vieler aktueller Forschungsansätze. Das komplexe Zusammenspiel von Aktivierung und Suppression einer Immunantwort gilt es besser zu verstehen, um prädiktive und prognostische Parameter zu identifizieren und therapeutische Möglichkeiten zu detektieren. Bislang fehlen verlässliche prädiktive Parameter für eine ICI weitestgehend. Um mögliche prädiktive Parameter zu identifizieren, die bereits zu Beginn der ICI eine Einschätzung auf das zukünftigen Therapieansprechen ermöglichen, untersuchten wir nun die Infektparameter Leukozytenzahl und CRP-Wert (C-reaktives Protein) innerhalb der ST-ICI-Kohorte.

Methodik: An der Strahlenklinik Erlangen wurden von 04/2017 bis 01/2021 insgesamt 150 Patienten vor der ersten Gabe einer Immuncheckpoint-Inhibitor in die prospektive ST-ICI-Studie eingeschlossen. Der Einschluss erfolgte unabhängig von Allgemeinzustand, Tumorentität und Erkrankungsstadium. Vor der ersten Gabe der ICI wurden routinemäßig Blutbild- und Serumparameter bestimmt. Anhand einer surv_cutpoint-Analyse wurde ein Leukozyten-Grenzwert

von $8.4 \times 10^3/\mu\text{l}$ und ein CRP-Grenzwert von 29.4 mg/l festgelegt. Die somit entstehenden Subgruppen wurden auf Unterschiede des Gesamtüberlebens (OS) hin untersucht.

Ergebnis: Die häufigsten Tumorentitäten waren Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich (55 Patienten, 37 %) und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (65 Patienten, 43 %). Am häufigsten wurde einer Therapie mit Nivolumab eingeleitet ($n = 72$, 48 %). Weitere Therapien waren Pembrolizumab ($n = 49$, 33 %) und Durvalumab ($n = 19$, 13 %). Das mediane Gesamtüberleben (mOS) betrug für die Gesamtkohorte 11.3 Monate, das mediane follow-up (mFU) betrug 8.7 Monate. 37 der 150 Patienten zeigten eine erhöhte Leukozytenzahl (25 %). Ein erhöhter CRP-Wert wurde bei 47 Patienten gemessen (31 %).

Die Gruppe der Patienten mit einer initial normwerten Leukozytenzahl zeigte ein statistisch signifikant längeres OS von 12.4 Monaten vs. 7.8 Monaten in der Gruppe mit erhöhter Leukozytenzahl ($p = 0.003$). Die Gruppe mit initial normwertigem CRP-Wert zeigte ein ebenfalls signifikant längeres OS mit 13.0 Monaten vs. 7.1 Monaten bei Patienten mit zu Beginn der Therapie erhöhtem CRP-Wert ($p = 0.001$).

Schlussfolgerung: Unsere Daten zeigen deutlich, dass ein Zusammenhang zwischen des zu Beginn einer Therapie mit ICI herrschenden Aktivierungszustands des Immunsystems und dem Gesamtüberleben besteht. Dies zeigt die Notwendigkeit, die zugrundeliegenden Mechanismen noch genauer zu analysieren und mögliche Konsequenzen beispielsweise für den optimalen Zeitpunkt eines Therapiebeginns zu ziehen.

VS14-4

The citrate carrier SLC25A1 acts as master regulator of metabolic reprogramming and offers an innovative strategy for metabolic induction of HRness and synthetic lethality approaches with radiotherapy.

K. Xiang, C. Kalthoff, C. Münch, J. Hlouschek, V. Jendrossek, J. Matschke

Institute of Cell Biology (Cancer Research), University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen

Fragestellung: Balancing redox-homeostasis and energy metabolism allows cancer cells exposed to chemotherapy or radiotherapy to ensure DNA repair and survival. Our previous work revealed that adaptive changes in basal metabolism supporting cellular antioxidant defense induced by an adverse environment enhance cancer cell radioresistance and create therapeutic metabolic dependencies exploitable for overcoming adaptive radioresistance^{1–4}. Here, we aimed to decipher the mechanisms underlying enhanced lethality of ionizing radiation (IR) in combination with SLC25A1-inhibition (SLC25A1i) beyond disturbance of mitochondrial metabolism. We hypothesized that SLC25A1i might enhance sensitivity to IR and targeted DNA repair inhibitors by disturbing the repair of IR-induced lethal DNA lesions, particularly homologous recombination (HR) repair, by inducing the accumulation of D-2-hydroxyglutarate (D2HG) observed in our previous work.

Methodik: We used genetic (SLC25A1 RNAi) or pharmacologic SLC25A1i (small molecule SLC25A1 inhibitor CTPi2) to determine the effects of SLC25A1i alone or in combination with IR on 2HG-accumulation, cellular function, radiosensitivity and DNA repair kinetics in lung (A549, NCI-H460) and glioblastoma (U87-MG, T98G) cell lines. Isogenic MEF cell lines with defects in HR repair or non-homologous end joining (NHEJ) DSB repair were used to explore potential differences in the radiosensitizing effects of SLC25A1i in cells with defects in specific DSB repair pathways. Finally, we analysed the potential of SLC25A1i to induce context-dependent lethality of IR with clinically relevant inhibitors of poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP) or of the catalytic subunit of DNA-dependent protein kinase (DNA-PKcs) in cancer cells.

Ergebnis: Genetic and pharmacologic SLC25A1i increased D2HG-levels, and sensitized lung cancer and glioblastoma cells to the cytotoxic action of IR. Accumulation of D2HG was associated with increased DNA damage and delayed resolution of IR-induced γH2AX and Rad51 foci. SLC25A1i increased the efficacy of IR in cancer cells but not in MEFs with a defect in HR. Combining SLC25A1i with PARP- or DNA-PKcs-inhibitors further delayed DNA repair kinetics of IR-induced DNA damage and enhanced the radiation-induced eradication of clonogenic tumor cells.

Schlussfolgerung: The effects of SLC25A1i involve disturbance of energy metabolism and metabolic induction of HRness. Furthermore, SLCA25A1i offers an innovative strategy for synthetic lethality in combination with RT in cells with defects in end-joining pathways, or in combination with clinically relevant DSB repair inhibitors in cancer cells without or weak HR defects.

References

1. Matschke et al., *Antioxid Redox Signal* 2016;25:89–107
2. Matschke et al., *Radiat Oncol* 2016;11(1):75
3. Hlouschek et al., *Cancer Lett.* 2018 Dec 28;439:24–38
4. Hlouschek et al., *Front Oncol.* 2018 May 25;8:170

Supported by grants of the DFG (GRK1739/2, MA 8970/1-1) and Mildred Scheel-Stiftung (70112711).

VS14-5

Expression von microRNAs in extrazellulären Vesikeln im Serum von Leukämie Patienten

D. Eckert^{1,2}, D. Martin¹, K. Lumniczky³, E. Fokas¹, C. Rödel¹, F. Rödel¹, S. Hehlgans¹

¹Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main

²GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt

³Radiation Medicine, National Public Health Institute, Budapest (Ungarn)

Fragestellung: Der Einfluss einer Niedrigdosisbestrahlung auf die Entstehung einer Leukämie ist bislang noch nicht im Detail untersucht, neuere Daten deuten jedoch darauf hin, dass extrazelluläre Vesikel (EVs) und deren Beladung mit micro(mi)RNA sowie Proteinen an einer Leukämogenese beteiligt sind. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, EVs aus dem Serum von Leukämie Patienten zu gewinnen und deren miRNA Beladung vor und nach Ganzkörper-Bestrahlung mit 2×2 Gy mit EVs gesunder Spender zu vergleichen.

Methodik: EVs wurden aus dem Serum von Leukämie Patienten ($n=11$), davon 7 mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und 4 mit akuter myeloischer Leukämie (AML) vor und nach Ganzkörperbestrahlung mit 2×2 Gy und von gesunden Spendern ($n=6$) mittels Ultrazentrifugation isoliert. Die Charakterisierung der Vesikel erfolgte mit Hilfe durchflusszytometrischer Messungen (Cytoflex S, Beckman Coulter) und Western Blot Analysen. Anschließend wurde die RNA aus den EVs isoliert und die miRNA sequenziert (Illumina NextSeq 500 System, ArrayStar). Die Analyse der Sequenzierdaten erfolgte mit der Software miRDeep29, beteiligte Signalwege wurden mittels Gene Ontology (GO) und Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes database (KEGG) Analysen identifiziert.

Ergebnis: Durchflusszytometrie und Western Blot Analysen der EVs aus dem Serum von Leukämie Patienten und gesunden Spendern zeigten charakteristische EV Marker wie TSG-101, CD-9 und CD-81. Die miRNA Sequenzierung ergab eine differentielle Beladung der Vesikel aus Leukämiepatienten im Vergleich zu gesunden Spendern mit 23 signifikant hochregulierten und 16 herunterregulierten miRNAs. Dabei waren u.a. Hedgehog, Oxytocin und Östrogen Signalwege bzw. RNA Transport, Glutathion Metabolismus und Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) Signalwege betroffen. Der Vergleich der Patienten vor und nach Bestrahlung zeigte 11 signifikant hochregulierte und 15 herunterregulierte miRNAs. Während die hochregulierten miRNAs Funktionen in Zellzyklus, Platin-Resistenz und verschiedenen Signalwegen in Krebskrankungen aufwiesen, waren deregulierte miRNAs an Apoptose und Zytokin-Zytokin-Rezeptor Interaktionen beteiligt.

Schlussfolgerung: Im Vergleich zu gesunden Spendern und nach Bestrahlung konnten differentiell regulierte miRNAs in EVs von Leukämie Patienten identifiziert werden, die als potentielle Biomarker für Leukämogenese und Strahlenexposition dienen könnten. Gefördert vom Euratom Research and Training Programme (Förderkennzeichen: 662287) und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, Verbundprojekt GREWISalpha, Förderkennzeichen: 02NUK050D).

VS15 | Hirntumoren 3: Hirnmetastasen/experimentelle Therapie

VS15-1

Präoperative Radiochirurgie bei Hirnmetastasen: Eine Übersicht über die Praxis in der DEGRO-AG Stereotaxie

S. Rogers¹, B. Baumer², O. Blanck³, D. Böhmer⁴, J. Böström⁵, R. Engenhart-Cabillac⁶, E. Ermis⁷, S. Exner⁸, M. Guckenberger⁹, D. Habermehl¹⁰, H. Hemmatazad⁷, G. Henke¹¹, F. Lohaus¹², S. Lux¹³, S. Mai¹⁴, D. Minasch¹⁵, A. Rezazadeh¹⁶, C. Steffal¹⁷, S. Temming¹⁸, A. Wittig¹⁹, C. Zweifel²⁰, O. Riesterer^{1,9}

¹Radio-Onkologie-Zentrum KSA-KSB, Kantonsspital Aarau, Aarau (Schweiz)

²Institut für Radio-Onkologie, Kantonsspital Graubünden, Chur (Schweiz)

³Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

⁴Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité Universitätsmedizin, Berlin

⁵Gamma Knife Zentrum Bochum, Bochum

⁶Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Marburg, Marburg

⁷Universitätsklinik für Radio-onkologie, Universitätsspital Bern, Bern (Schweiz)

⁸Strahlenzentrum Hamburg, Hamburg

⁹Klinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich, Zürich (Schweiz)

¹⁰Radprax MVZ, Wuppertal

¹¹Klinik für Radio-Onkologie, Kantonsspital St Gallen, St Gallen (Schweiz)

¹²Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Dresden

¹³Radprax Strahlentherapie, Solingen

¹⁴Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinik Mannheim, Mannheim

¹⁵Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Innsbruck (Österreich)

¹⁶Strahlentherapie Uniklinik Köln, Köln

¹⁷Institut für Radioonkologie, KFJ/SMZ-Süd Wien, Wien (Österreich)

¹⁸Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Robert Janker Klinik, Bonn

¹⁹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Jena, Jena

²⁰Klinik für Neurochirurgie, Kantonsspital Graubünden, Graubünden

Fragestellung: Die postoperative hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (hfSRT) nach Resektion einer Hirnmetastase (HM) gilt als Therapiestandard. Es gibt jedoch theoretische Vorteile für eine präoperative einmalige Radiochirurgie (RC) bei Patienten, die keinen

dringenden neurochirurgischen Eingriff benötigen. Diese beinhalten eine niedrigere Inzidenz von nodulärer leptomeningealer Aussaat, eine Reduktion der Strahlendosis, eine Verringerung des Risikos für eine Strahlennekrose aufgrund der Resektion des bestrahlten Gewebes, eine klarere Definition des Zielvolumens sowie Patientenkomfort. Vorläufige Ergebnisse früherer Studien aus den USA zeigen, dass die präoperative RC sicher und wirksam ist im Vergleich zur postoperativen RC. Im Rahmen der Planung einer multizentrischen Studie wurde eine Umfrage unter den Mitgliedern der DEGRO-Stereotaxie AG durchgeführt, um die aktuelle Praxis und das potenzielle Interesse an einer Studienteilnahme zu ermitteln.

Methodik: Eine Umfrage mit 15 Fragen, deren Beantwortung schätzungsweise 6 Minuten dauert, wurde erstellt und verteilt. Die Teilnehmer wurden gefragt, ob und unter welchen Umständen sie präoperative RC, postoperative hfSRT, partielle und/oder Ganzhirn-RT vor oder nach Resektion einer HM anbieten. Die Durchführbarkeit der präoperativen RC innerhalb von 3 Tagen nach Zuweisung, die Durchführbarkeit der neurochirurgischen Resektion innerhalb von 3 Tagen nach RC und die Erstellung eines postoperativen MRTs innerhalb von 48 Stunden wurden ebenfalls abgefragt.

Ergebnis: 25/25 Teilnehmer füllten 100 % der Fragen aus. 24 Befragte waren Radio-Onkologen und 1 Befragter war ein Neurochirurg mit Schwerpunkt Radiochirurgie. 25/25 Teilnehmer bieten postoperative hfSRT an und 14/25 (56 %) bieten aktuell postoperative RC an. 8/25 (32 %) Teilnehmer würden unter bestimmten Umständen eine partielle Hirnbestrahlung anbieten, z.B. nach Resektion einer KleinHM, und 13/25 (52 %) empfehlen gelegentlich eine Ganzhirnbestrahlung (2 mit Hippocampus-Schonung) bei multiplen zusätzlichen intrakraniellen HM, unkontrollierten extrakraniellen Metastasen, Karnofsky-Performance-Status <70 % oder besonderen Risikofaktoren für eine leptomeningeale Aussaat. 10 Zentren haben einen 2,5 mm MLC-Radiochirurgie-LINAC und 9 haben einen 5 mm MLC-LINAC. 6 Zentren verwenden ein Cyberknife und 3 verwenden sowohl ein Gammaknife als auch einen Linac. In zwei Zentren laufen derzeit klinische Studien: in unserem Zentrum eine Phase-II-Studie zur Beurteilung der Machbarkeit der präoperativen SRS (PREOP-1).

Schlussfolgerung: Alle Befragten bieten derzeit eine postoperative hfSRT nach Hirnmetastasektomie an. Unerwartet bieten 3 Zentren bereits eine präoperative RC an und 14 empfehlen eine postoperative RC für ausgewählte Patienten. Die WBRT wird noch von 52 % der Experten für Stereotaxie unter bestimmten Umständen angeboten. 17 potentielle Co-Investigatoren wurden für die PREOP-2 Studie identifiziert, die Ende 2021 beginnen soll und die zwischen präoperativer SRS und postoperativer hfSRT randomisieren wird.

VS15-2

Hohe Erkennungsgenauigkeit eines optimierten 3D Convolutional Neural Networks zur Autodetektion und -segmentierung von Hirnmetastasen

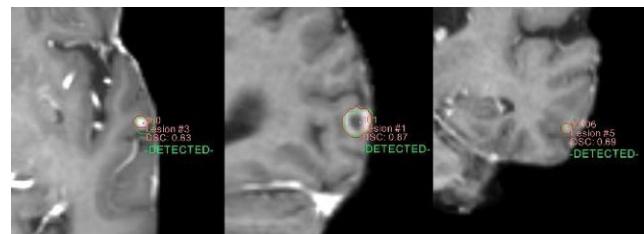
F. Putz¹, T. Weissmann¹, S. Mansoorian¹, C. Schmitter¹, S. Semrau¹, S. Lettmaier¹, S. Masitho¹, J. Grigo¹, M. Schmidt³, R. Heiß², B. Frey¹, C. Bert¹, R. Fietkau¹

¹Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²Institut für Radiologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

³Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Deep Learning und artificielle Neuronale Netzwerke ermöglichen neuartige bildgebungsbasierte Anwendungen. 3D Convolutional Neural Networks (3D-CNN) werden erfolgreich für die Auto-segmentierung von Gliomen eingesetzt doch die automatische Detektion und -segmentierung multipler Hirnmetastasen unterschiedlicher

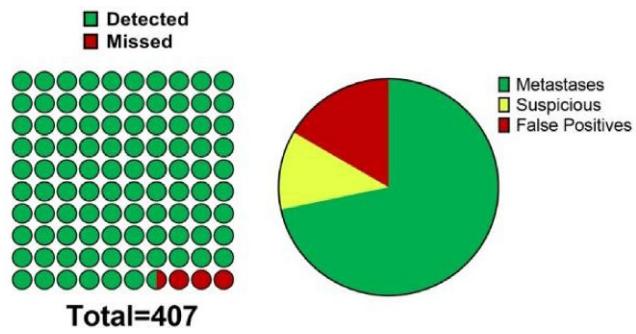


VS15-2 | Abb. 2 – Beispiele der Hirnmetastasen-Autodetektion und -segmentierung. Drei Beispiele aus dem externen Validierungsdatensatz. Rot: 3D-CNN, Grün: Klinische Segmentierung. Beachte: Klinische Konturen gehen teilweise über objektivierbare Tumorgrenzen hinaus

Größe stellt eine besondere Herausforderung dar. Eine automatische Detektion von Hirnmetastasen mit hoher Sensitivität in hochauflösenden 3D-T1w Bildgebungsdatensätzen hat einen hohen Stellenwert für die Stereotaxieplanung zur Unterstützung ärztlicher Experten.

Methodik: Zur Erreichung des klinischen Ziels einer möglichst hohen Sensitivität für die Erkennung von Hirnmetastasen wurde eine Kohorte longitudinal segmentierter MRT Datensätze (2003–2015) verwendet, in der Frühformen von Metastasen vor deren eigentlicher Erkennung retrospektiv identifiziert worden waren. 770 Experten-basiert segmentierte 3D-T1w Datensätzen wurden 600/170 für Training/Validierung aufgeteilt. Eine bereits beschriebene 3D-CNN Architektur (Deepmedic) wurde für die Detektion von Hirnmetastasen modifiziert (2 subgesamplete Pathways [3x5x], 12 Layer [9 Convolutional, 2 Fully Connected, 1 Classification]). Optimierte Training für die Detektion multipler Hirnmetastasen unterschiedlicher Größe mit hoher Sensitivität wurde durch Kombination eines Cross-Entropy Loss mit einer neu erstellten Lossfunktion zur Bewertung der Gesamtklassifikation einzelner Patches erreicht. Die Leistungsfähigkeit des 3D-CNNs wurde in einer unabhängigen zweiten Kohorte an 150 segmentierten MRT Datensätzen aus der klinischen Stereotaxieplanung (2016–2021) extern validiert.

Ergebnis: Von insgesamt 407 klinisch segmentierten Metastasen im externen Validierungsdatensatz ($n=150$ MRT Studien) wurden 393 Metastasen korrekt durch das optimierte 3D-CNN detektiert: Sensitivität der Metastasedetektion 97 %. Das mediane Volumen der 407 Metastasen betrug 0.2 cm^3 (range, $0.01\text{--}61.1 \text{ cm}^3$), der mediane Durchmesser 0.7 cm (range, $0.3 \text{ cm} \text{ -- } 4.9 \text{ cm}$). Der erreichte mittlere DICE



VS15-2 | Abb. 1 Erkennungsgenauigkeit des 3D Convolutional Neural Networks. Links: Von Insgesamt 407 Metastasen wurden 393 durch das Neuronale Netzwerk detektiert (Sensitivität 97 %) Rechts: Falsch-Positivrate: 71.7 % (697/972) der vom 3D-CNN identifizierten Läsionen wurden im Expertenreview als Metastasen und 83.4 % (811/972) als Metastasen oder suspekte Veränderungen mit Notwendigkeit zur weiteren Kontrolle klassifiziert, während 16.6 % (161/972) aller erkannten Läsionen Falsch Positive waren

Score war 0.70 (IQR, 0.63–0.85), wobei die klinischen Segmentierungen häufig über objektivierbare Tumorgrenzen hinausgingen (Einschluss vorheriger Bildgebungszeitpunkte und fraglicher Areale in die klinischen Konturen). 71.7 % (697/972) der vom 3D-CNN identifizierten Läsionen wurden im Expertenreview als Metastasen und 83.4 % (811/972) als Metastasen oder suspekte Veränderungen mit Notwendigkeit zur weiteren Kontrolle klassifiziert, während 16.6 % (161/972) aller erkannten Läsionen Falsch Positive waren.

Schlussfolgerung: Das optimierte 3D-CNN erreicht eine sehr hohe Sensitivität für Hirnmetastasendetektion. Ärztliche Expertise in der Bewertung von Autosegmentierungen und erkannten Läsionen ist unabdingbar. Der Stellenwert einer KI-basierten Detektion von Hirnmetastasen für die Stereotaxie sollte prospektiv untersucht werden, inklusive möglicher Konsequenzen für die klinischen Endpunkte intrakranielle Kontrolle und Lebensqualität.

VS15-3

Volumetrische Analyse der Hippocampusatrophie nach Ganzhirnbestrahlung mit Hippocampusschonung

I. Popp¹, C. Kaller², A. Rau², E. Kellner³, M. Reisert³, J. Fennell¹, T. Rothe¹, C. Nieder^{4,5}, H. Urbach², K. Egger², A. – L. Grosu^{1,6}

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

²Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

³Medizinphysik, Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

⁴Klinik für Onkologie und Palliative Medizin, Nordland Hospital, Bodø (Norwegen)

⁵Abteilung für Innere Medizin, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Tromsø, Tromsø (Norwegen)

⁶Partner Site Freiburg, German Cancer Consortium (DKTK), German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Freiburg

Fragestellung: Die konventionelle Ganzhirnbestrahlung (GHB) ist eine wichtige therapeutische Option bei multiplen Hirnmetastasen. Allerdings kann sie zu signifikanten kognitiven Defiziten führen, für die eine Schädigung der Hippocampi als Hauptursache gilt. Ziel der aktuellen Studie war es, das Ausmaß und den zeitlichen Verlauf der Hippocampusatrophie nach konventioneller versus hippocampusschonender GHB (HS-GHB) zu vergleichen.

Methodik: 35 HS-GHB- und 48 GHB-Patienten wurden retrospektiv identifiziert. Insgesamt wurden 544 T1-gewichteten MRT Bilder mit Kontrastmittel analysiert, die innerhalb von 24 Monaten vor und 48 Monaten nach Strahlentherapie durchgeführt worden sind. HS-GHB-Patienten wurden analog der laufenden HIPPORAD-Studie (NOA-14, DRKS00004598) behandelt: GHB mit 30 Gy in 12 Fraktionen und HS (Dosis in 98 % des Hippocampusvolumens ≤ 9 Gy und in 2 % ≤ 17 Gy) sowie mit einem simultan integrierten Boost auf die Metastasen mit 51/42 Gy in 12 Fraktionen. Die applizierten Dosen bei der konventionellen GHB waren generell 35 Gy in 14 Fraktionen und 30 Gy in 10 Fraktionen. Das Hippocampusvolumen wurde automatisch mit dem Computational Anatomy Toolbox (CAT) segmentiert und quantifiziert. Die Segmentierung wurde von einem erfahrenen Neuroradiologen überprüft.

Ergebnis: Ab Zeitpunkt der Bestrahlung führten beide Verfahren zu einer signifikanten Hippocampusatrophie ($p < 10^{-6}$). Die Abnahme des Hippocampusvolumens nach HS-GHB war dreimal geringer als nach konventioneller GHB ($p < 10^{-6}$), mit einer geschätzten jährlichen Atrophierate von 1.6 % gegenüber 5 %. Dieser Unterschied konnte auch nach 4 Jahren weiterhin beobachtet werden. Einflüsse von Alter, Geschlecht und intrakraniellem Gesamtvolumen wurden statistisch berücksichtigt.

Schlussfolgerung: Im Vergleich zur konventionellen GHB kann die HS-GHB die Atrophie des Hippocampus effektiv und dauerhaft minimieren.

VS15-4-jD

Der Einfluss von intrafraktioneller Patientenbewegung auf die Behandlungsgenauigkeit bei Radiochirurgie multipler Hirnmetastasen

M. Grohmann, M. Todorovic, C. Petersen

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg

Fragestellung: Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der intrafraktionellen Patientenbewegung bei der LINAC-basierten stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) von Hirnmetastasen. Im Speziellen soll untersucht werden, ob die Verwendung von intrafraktioneller Bildführung und 6-dimensionaler (6D) Positionierungskorrektur erforderlich ist, um eine hinreichende Zielgenauigkeit sicherzustellen. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf die mono-isozentrische Bestrahlung von multiplen Metastasen gelegt, da die Genauigkeitsanforderungen hier besonders hoch sind.

Methodik: Die Zielgenauigkeit wird an einem Varian TrueBeam STx-LINAC unter Verwendung des BrainLab 6D-ExacTrac-Systems (Version 6.2.1) gemessen.

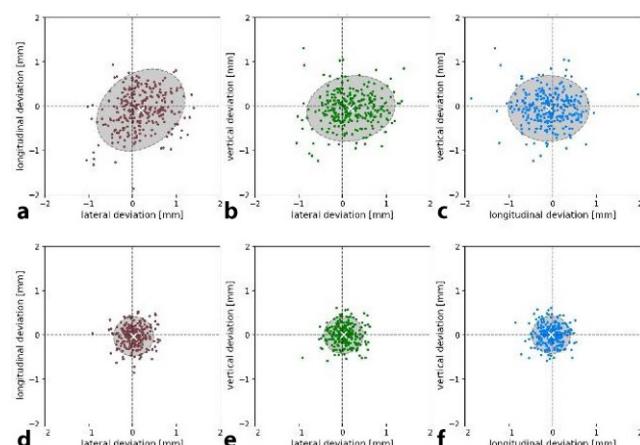
Zur Immobilisierung des Patienten werden thermoplastische Stereotaxie-Kopfmasken der Firma BrainLab verwendet.

Die intrafraktionellen Verschiebungsdaten des Patienten werden nach jeder Tischwinkeländerung (Couch-Kick) durch ein Paar stereoskopischer Röntgenbilder, welche mit dem Planungs-CT registriert werden, ermittelt.

Wenn die gemessenen Verschiebungen innerhalb der Toleranz (Translation: 0.5 mm; Rotation: 0.5°) liegen, wird die Behandlung fortgesetzt. Andernfalls werden 6D-Korrekturen angewandt und verifiziert bis die Abweichungen tolerabel sind.

Die resultierenden 6D-Fehler, die direkt nach Couch-Kick gemessen wurden (simulierte keine Nachjustierung), werden mit den endgültig gemessenen (tolerierbaren) 6D-Fehlern verglichen.

Insgesamt wurden 121 SRS-Behandlungen (85 Einzeltarget- und 36 Multitarget-Fälle) mit 280 Couch-Kicks durchgeführt (mittlere Tisch-



VS15-4-jD | Abb. 1 Visualisierung der intrafraktionellen Translationsfehler. 2D-Punktdiagramme mit Mittelwert (Kreuz) und 95 %-Konfidenzbereich (Ellipsoid) der Translationsverschiebungen für alle 280 Couch-Kicks unkorrigiert (a–c) und korrigiert (d–f)

winkelanzahl pro Behandlung: 3.3). Das mittlere PTV-Volumen beträgt 1 cm³(SD 0.9 cm³).

Ergebnis: Bei 66.8 % aller Couch-Kicks wurden die vorgegebenen Toleranzen überschritten und die Patientenposition musste korrigiert werden.

Die intrafaktionellen Translationsfehler (Standardabweichung [SD]) betragen 0.50 vs. 0.22 mm in links-recht, 0.46 vs. 0.22 mm in superior-inferior und 0.37 vs. 0.21 mm in anterior-posterior Richtung. Die mittlere 3D-Verschiebung beträgt 0.71 vs. 0.33 mm [Vergleich: ohne Repositionierung versus mit Repositionierung] (siehe Abbildung).

Außerdem sind die Rotationsfehler für Pitch 0.43 vs. 0.28°, für Roll 0.37 vs. 0.25° und für Yaw 0.34 vs. 0.19°.

Letztlich wurde die jeweilige Plandosis unter Berücksichtigung der unkorrigierten 6D-Fehler rekalkuliert, um die Auswirkung auf die Planqualität zu evaluieren.

Einige Einzeltarget- (9 %) und fast alle mono-isozentrischen Multi-target-Fälle (91 %) zeigen daraufhin klinisch inakzeptable Ergebnisse (Coverage-Einbußen von > 5 %).

Schlussfolgerung: Wir kommen zu dem Schluss, dass initiale Patientenpositionierung für SRS nicht ausreicht, da intrafktionelle Patientenbewegung und geometrische Unsicherheiten zu erheblichen Positionierungsfehlern führen können, sofern diese nicht während der Behandlung überwacht und korrigiert werden.

Darüber hinaus wird bei der Behandlung multipler Hirnmetastasen die Verwendung eines 6D-Positionierungssystems dringend empfohlen, um Isozentrums-ferne Fehler ausreichend zu minimieren.

VS15-5-jD

Der Immuncheckpoint CD276 als potenzielles Target für die Eradizierung von mesenchymalen Glioblastomzellen

N. Stransky^{1,2}, K. Ganser¹, M. Spring¹, M. Praise¹, L. Klumpp¹, S. Schleicher⁴, F. Eckert^{1,3}, E. Hoffmann¹, D. Zips^{1,3}, P. Ruth², S. Huber¹

¹Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

²Abteilung für Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmazie, Pharmazeutisches Institut, Universität Tübingen, Tübingen

³Zentrum für Neuroonkologie, CCC, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

⁴Klinik für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

Fragestellung: Glioblastome werden als immunologisch „kalte“ Tumore angesehen [1], die sich der Immunantwort über diverse Strategien entziehen. So wird beispielsweise der Immuncheckpoint CD276 in Glioblastomgewebe hochreguliert [2]. Der mesenchymale Subtyp gilt als besonders therapieresistent gegenüber klassischer Chemo- [3] und Strahlentherapie [4]. Unsere Daten legen eine Korrelation mesenchymaler Tumorzellmarker mit der Expression von CD276 nahe und zeigen zudem eine erhöhte Abtötungsrate CD276-CAR NK-92 Zellen gegen mesenchymale primäre Glioblastomstammzelllinien, was ein attraktiver neuer Angriffspunkt gegen besonders therapieresistente Glioblastomzellen werden könnte.

Methodik: Die Abundanz von CD276 wurde bei vier primären Glioblastomzelllinien mit unterschiedlichen molekularen Signaturen (von proneural bis mesenchymal) mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Die Lyseaktivität von CD276-CAR NK-92 Zellen gegen alle 4 Zelllinien wurde mittels Calcein Release Assay untersucht. Zusätzlich wird der Einfluss einer vorherigen Bestrahlung der Tumorzelllinie auf die CD276 Abundanz und Lyseaktivität der CD276-CAR NK-92 Zellen evaluiert.

Ergebnis: Die Abundanz von CD276 korreliert mit unserem molekularen Score zur Einteilung der Zelllinien in mesenchymal und proneural

(R²=0.98), wobei mesenchymalere Zellen eine erhöhte CD276 Abundanz aufweisen. Die Lyseaktivität von CD276-CAR NK-92 korreliert ebenfalls mit der CD276 Abundanz (R²=0.99). So beträgt die spezifische Lyse der mesenchymalsten Zelllinie im Schnitt 55 %, wohingegen die proneuralste Zelllinie lediglich zu 23 % lysiert wird. Vorläufige Ergebnisse deuten auf eine leichte Erhöhung der CD276 Abundanz vier Stunden nach Bestrahlung hin, die sich allerdings nicht in einer erhöhten Lyseaktivität der CD276-CAR NK-92 Zellen niederschlägt. Derzeit durchgeführte Experimente untersuchen die Kinetik der erhöhten Abundanz und ob genauere Kenntnisse der Kinetik sich zu höheren Lyseaktivitäten ummünzen lassen.

Schlussfolgerung: Diese vorläufigen Ergebnisse legen den Immuncheckpoint CD276 als potenziellen Angriffspunkt gegen die als besonders therapieresistent geltenden Glioblastomzellen des mesenchymalen Subtyps nahe. Erste Untersuchungen fanden eine erhöhte Abundanz von CD276 nach Bestrahlung.

Acknowledgement: Dieses Projekt wurde durch die Deutsche Krebshilfe (70112872/70113144) sowie die Gesellschaft für KinderKrebs-Forschung gefördert.

Quellen: Beim Autor.

VS16 | Mammakarzinom

VS16-1

Makrophagen-Shifts als prognostischer Biomarker im luminalen Mammakarzinom – eine Bestätigungsstudie

S. Schnellhardt¹, S. Segelhorst¹, R. Erber², C. Daniel³, A. Hartmann², P. Fasching⁴, M. Beckmann⁴, R. Fietkau¹, L. Distel¹, M. Rübner⁴

¹Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

³Abteilung für Nephropathologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

⁴Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Die prognostische Relevanz Tumor-assoziierten Makrophagen (TAMs) im Mammakarzinom wurde in zahlreichen Studien beschrieben. Ein klinisch einsetzbarer prognostischer Biomarker basierend auf TAMs existiert jedoch bisher nicht. An einer Kohorte von 136 Patientinnen mit einem früh diagnostizierten Mammakarzinom mit niedrigem Risikoprofil konnten wir eine starke Korrelation zwischen dem krankheitsfreien Überleben (DFS) und einer kombinierten Auswertung der Dichte von M1-like und M2-like Makrophagen berichten. Die Anwendbarkeit und Reproduzierbarkeit dieses Konzepts wurde hier am Tumorgewebe von 399 Brustkrebspatientinnen erprobt.

Methodik: 399 Patientinnen mit Mammakarzinomen der Subtypen Luminal A oder B wurden im Rahmen der Bavarian Breast Cancer Cases and Controls Study behandelt. Von den Stanzbiopsien der Tumoren wurden Tissue Microarrays (TMAs) erstellt und entsprechende Gewebeschnitte dieser TMAs einer immunhistochemischen CD68-/CD163-Doppelfärbung unterzogen. Die Dichten von M1-like (CD68+/CD163-) und M2-like (CD68+/CD163+) TAMs wurden digital erfasst und im Bezug zur Prognose untersucht. Hohe M1-Dichten in Kombination mit niedrigen M2-Dichten galten als M1-Shift, die umgekehrte Konstellation als M2-Shift. Wurden beide Phänotypen als hoch oder niedrig eingestuft, wurde der Tumor als non-shifted klassifiziert. Optimale Grenzwerte zur Einteilung in hohe und niedrige TAM-Dichten bezüglich des Überlebens wurden mittels Receiver Operating Characteristic-Kurve ermittelt.

Ergebnis: Hohe M1-like TAM-Dichten sowie niedrige M2-like TAM-Dichten im Stroma der Invasionsfront waren mit verbessertem 5- und 10-Jahres DFS und Gesamtüberleben (OS) assoziiert. In der Gesamtkohorte war ein M2-Shift indikativ für eine eingeschränkte Prognose (66 % vs. 80 % 10-yr OS, $p=0,002$; 59 % vs. 75 % 10-yr DFS, $p<0,001$). Eine ähnlich signifikante Klassifikation konnte auch mit Grenzwerten erreicht werden, die in unserer Vorgängerstudie ermittelt wurden (10-yr OS: $p=0,021$; 10-yr DFS: $p=0,009$). Im lokal begrenzten Stadium zeigte sich eine noch präzisere Einteilung in Risikogruppen, welche insbesondere im Subtyp Luminal B ($n=163$) deutlich wurde (M1-shift: 100 % 10-yr OS, $n=13$; non-shifted: 80 % 10-yr OS, $n=94$; M2-shift: 60 % 10-yr OS, $n=56$; $p=0,004$).

Schlussfolgerung: Der Shift zu bestimmten Makrophagen Subtypen ist ein starker Prädiktor für DFS und OS im luminalen Mammakarzinom. Insbesondere im prognostisch ungünstigeren Subtyp Luminal B könnte dieser Parameter zur individuellen Therapieplanung beitragen. Eine weitere wichtige Erkenntnis dieser Studie war, dass die hier angewandte Methodik reproduzierbar war und die bereits ermittelte Grenzwerte für Makrophagendichten zwischen verschiedenen Kohorten übertragbar sind. Dies stellt einen entscheidenden Schritt bei der Entwicklung eines klinisch anwendbaren prognostischen und prädiktiven Biomarkers dar.

VS16-2-jD

Die Vermeidung von strahleninduziertem Replikationsstress führt zu verringrigerter Immunogenität von Tumorstammzellen des Brustkrebses

F. Meyer¹, A. Engel¹, A. Krause¹, T. Wagner¹, L. Poole¹, C. Peitzsch^{3,4}, A. Dubrovska^{3,4}, K. Rothkamm¹, C. Petersen², K. Borgmann¹

¹Labor für Strahlenbiologie und Experimentelle Radioonkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

²Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

³OncoRay, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl-Gustav Carus, Dresden

⁴Institut für Radioonkologie – OncoRay, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Dresden

Fragestellung: Tumorstammzellen (CSC) sind eine wesentliche Ursache für das Versagen der Tumorthерапie. Dies wird vor allem auf eine erhöhte DNA-Reparaturkapazität und *Immune-Escape* zurückgeführt. Neuere Studien zeigen, dass eine funktionelle DNA-Reparatur über Homologe Rekombination (HR) die strahleninduzierte Anreicherung von DNA im Zytosoma verhindert und damit eine Immunantwort hemmt. Es ist jedoch unklar, wie CSC zu einer Immunantwort nach Bestrahlung beitragen.

Methodik: Die Untersuchungen wurden an vier Brustkrebszelllinien, ihren jeweiligen radioresistenten Subklonen, die durch wiederholte Bestrahlung (10×4Gy) selektiert wurden, und daraus isolierten, ALDH1-positiven CSC durchgeführt. Die Expression von HR- und Stammzellfaktoren wurde bestimmt, allgemeine Marker für DNA-Reparatur (53BP1-Foci), DNA-Replikationsstress (yH2AX/RPA-Foci) und HR-Funktionalität (Plasmid-Reporter-Assay, RAD51-Foci) wurden analysiert. Replikationsprozesse wurden mittels DNA-Fiber-Assay, zytosolische DNA mittels PicoGreen™-Assay und cGAS/STING-Aktivierung mittels Western Blot untersucht. Die Strahlensensibilisierung wurde durch Hemmung des ATR/CHK1-Signalwegs in Kolonie-Assays untersucht.

Ergebnis: Eine erhöhte Expression von ALDH1 und ZEB1 wurde in allen radioresistenten Klonen und deren isolierten, ALDH1-positiven CSC beobachtet. Nach Bestrahlung war das Überleben in den klonalen Subpopulationen signifikant erhöht und die Anzahl der residuellen 53BP1-Foci verringert. Dies war besonders ausgeprägt nach Bestrahlung in der S-Phase ($p<0,0001$), was auf eine verbesserte DNA-Repa-

ratur über HR hinwies. Dies wurde durch eine stärkere Aktivierung der S-Phase-Kinasen ATR und CHK1, erhöhte HR-Kapazität und signifikant verringerten yH2AX- und RPA-Foci nach Bestrahlung ($p<0,001$) bestätigt. Diese HR-vermittelte Vermeidung von strahleninduziertem Replikationsstress führte zu einer signifikant geringeren Akkumulation zytosolischer DNA und verringelter cGAS/STING-Aktivierung. Tatsächlich korrelierte der Anteil ALDH1-positiver Zellen signifikant mit der Menge zytosolischer DNA nach Bestrahlung ($p<0,001$). Die Inhibition von ATR und CHK1 führte jeweils zu einer ausgeprägten Strahlensensibilisierung der radioresistenten CSC (EF=3) und zur Störung der HR-Reparatur. Weiterhin führte die ATR-Inhibition zu einem signifikanten Anstieg zytosolischer DNA nach Bestrahlung in den radioresistenten, isolierten ALDH1-positiven CSC ($p<0,001$).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass CSC strahlenresistent sind und die Bildung von zytosolischer DNA nach Bestrahlung durch verstärkte DNA-Reparatur und Schutz der Replikationsgabeln durch HR minimieren. Die Inhibition der S-Phase-Schadensantwort durch ATR-Inhibition führte zu einer signifikanten Strahlensensibilisierung und Steigerung der immunogenen, zytosolischen DNA. Daher vermuten wir, dass Inhibitoren zur Inaktivierung der DNA-Schadensantwort der S-Phase, wie z. B. ATR oder CHK1, in Zukunft zur Weiterentwicklung bestehender Therapien eingesetzt werden könnten.

VS16-3-jD

Einfluss der Lagekontrollen mittels Cone Beam CT auf die Dosisverteilung in der adjuvanten Bestrahlung des Mammakarzinoms mit simultan-integriertem Boost

Y. Junker¹, K. Borm¹, M. Düsberg¹, S. Combs^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Technische Universität München, Fakultät für Medizin am Klinikum Rechts der Isar, München

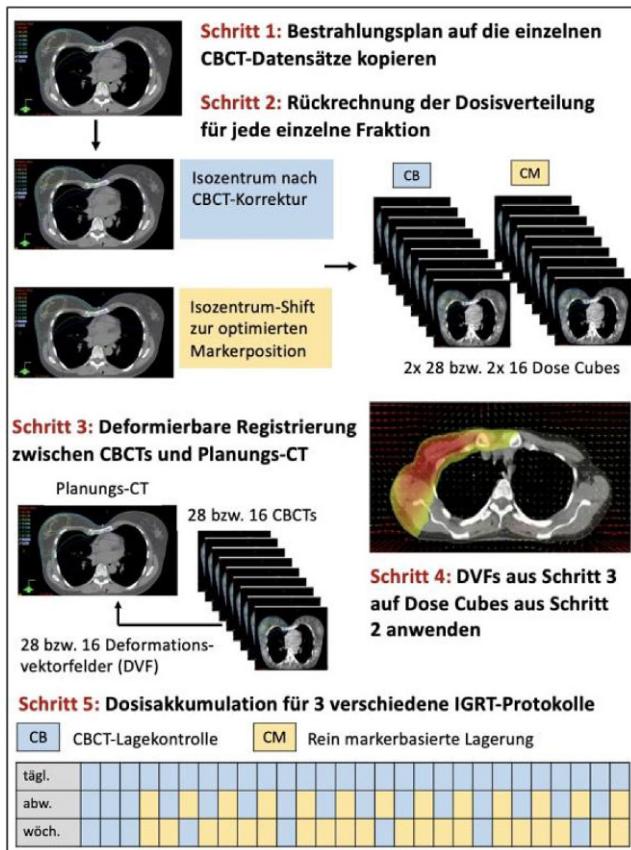
²Standort München, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, München

³Institut für Strahlenmedizin, Helmholtzzentrum München, München

Fragestellung: Ziel der vorliegenden Studie war es, die Dosisverteilung bei der adjuvanten Bestrahlung des Mammakarzinoms mit simultan integriertem Boost (SIB) abhängig von der Frequenz der interfraktionären Lagekontrollen mittels Cone Beam CT (CBCT) zu untersuchen. Die Dosisverteilung wurde dabei anhand eines innovativen Akkumulationsprotokolls unter Verwendung deformierbarer Bildregistrierung abgeschätzt.

Methodik: 50 Mammakarzinom-Patientinnen, welche an unserem Institut (TUM) eine konventionell fraktionierte ($n=45$) oder hypofraktionierte ($n=5$) adjuvante Bestrahlung (50,4 Gy in 28 Fraktionen oder 40 Gy in 15 Fraktionen) mit SIB auf das Tumorbett (58,8 Gy bzw. 63 Gy in 28 Fraktionen oder 45 Gy in 15 Fraktionen) erhielten, wurden in die aktuelle Studie eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren eine volumetrisch modulierte Strahlentherapietechnik (VMAT) sowie tägliche Lagekontrollen mittels CBCT. In einem ersten Schritt wurden die Bestrahlungspläne auf sämtliche CBCT-Aufnahmen rückgerechnet. Anschließend wurde unter Zuhilfenahme deformierbarer Bildregistrierung eine voxelbasierte Dosisakkumulation über alle Fraktionen durchgeführt. Drei verschiedene IGRT-Protokolle (täglich, jeden zweiten Tag oder einmal die Woche) wurden simuliert und die Dosis im Zielvolumen und in den Risikoorganen evaluiert.

Ergebnis: Ausgehend von der markerbasierten Position wurde der Behandlungstisch nach CBCT-Lagekontrolle im Median um 0,2 cm (0–1,9 cm) in lateraler, um 0,3 cm (0–2,1 cm) in kranio-kaudaler und um 0,3 cm (0–3,2 cm) in anterior-posteriorer Richtung verschoben. Zwischen täglichen Lagekontrollen und Lagekontrollen jeden zweiten Tag zeigte sich bezüglich des V95 % in den Zielregionen kein signifikanter Unterschied (Brust-CTV $77,4 \pm 8,9$ % vs. $77,1 \pm 9,1$ % und SIB-CTV $97,0 \pm 4,7$ % vs. $96,1 \pm 6,2$ %). Auch bezüglich Dosisbelastung der Ri-



VS16-3-jD | Abb. 1 Dosisakkumulationsprotokoll

sikoorgane zeigte sich zwischen beiden Schemata kein signifikanter Unterschied. Wöchentliche anstatt tägliche Lagekontrollen führten hingegen zu einem signifikanten Dosisabfall in der Zielregion (Brust-CTV $77,4 \pm 8,9\%$ vs. $76,8 \pm 9,2\%$ und SIB-CTV $97,0 \pm 4,7\%$ vs. $94,9 \pm 7,6\%$) sowie zu einer gering aber signifikant erhöhten Dosisbelastung (Dmean) in den Risikoorganen (Herz $3,8 \pm 1,9$ Gy vs. $3,9 \pm 1,9$ Gy, LAD $6,5 \pm 4,3$ Gy vs. $6,8 \pm 4,3$ Gy, ipsilaterale Lunge $12,2 \pm 1,5$ Gy vs. $12,6 \pm 2,1$ Gy).

Schlussfolgerung: Die verbesserte Patientenpositionierung durch tägliche CBCT-Kontrollen führt weder zu einer signifikanten Verbesserung der Dosisverteilung in der Zielregion, noch zu einer signifikant reduzierten Dosisbelastung in den angrenzenden Risikoorganen im Vergleich zu einem CBCT-Einsatz jeden zweiten Behandlungstag. Demzufolge stellen CBCT-Lagekontrollen an jedem zweiten Behandlungstag eine valide Alternative zu täglichen CBCT-Kontrollen dar.

VS16-4

Implementierung der Reduktion von Kontrollaufnahmen mithilfe von SGRT für DIBH- und FB Brustpatientinnen

M. Heinitz, F. Belosi, A. Moreira, M. Zamburlini, I. Pytko, M. Guckenberger, C. Linsenmeier, S. Perryck

Radioonkologie, Universitätsspital Zürich, Zürich (Schweiz)

Fragestellung: Die Verringerung der Bildgebungsdoxis sowie der Behandlungszeit von Brustkrebspatientinnen ist für die moderne Strahlentherapie von großem Interesse. Ziel dieser Studie ist es, die Positionsgenauigkeit eines SGRT-Systems (Surface Guided Radiation

Therapy) (VisionRT®) für die Behandlung von Brustkrebspatientinnen in Inspiration (DIBH) und freier Atmung (FB) zu untersuchen. **Methodik:** SGRT wurde für 46 Patientinnen in Free Breathing (FB) und 64 Patientinnen in Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) durchgeführt. Die Auswertung erfolgte in mehreren Etappen, begann 2017 und wurde Anfang 2020 abgeschlossen. Die Patientinnen wurden mit SGRT auf dem Mammaboard (Civco®) in Rückenlage positioniert, sodass alle auf den SGRT-Systemen angezeigten Deltas innerhalb von $1 \text{ mm}/1^\circ$ lagen. Bei DIBH-Patienten wurde zur korrekten Positionierung zusätzlich die Körperstruktur in Inspiration verwendet. Vor Start der Behandlung wurde eine tangentiale MV Aufnahme angefertigt um die SGRT Position zu kontrollieren und zu verifizieren. Verschiebungen wurden notiert und durchgeführt. Vertikale (VRT), laterale (LAT) und longitudinale (LNG) Abweichungen innerhalb von 5 mm galten als innerhalb unserer Toleranz.

Ergebnis: Bei 46 FB-Patientinnen mit gesamt 690 applizierten Fraktionen lagen 648 (94 %) dieser Verschiebungen innerhalb unserer Toleranz von 5 mm. Bei 64 DIBH-Patienten lagen 921 von 960 Fraktionen (96 %) innerhalb Toleranz. Insgesamt betrug die durchschnittliche Verschiebung basierend auf der MV Bildgebung $1,2 \pm 2 \text{ mm}$ (VERT), $0,3 \pm 2 \text{ mm}$ (LNG) und $-0,9 \pm 2,0 \text{ mm}$ (LAT) für FB und $-0,8 \pm 1,7 \text{ mm}$ (VERT), $0 \pm 2 \text{ mm}$ (LNG) und $0,4 \pm 1,2 \text{ mm}$ (LAT) für DIBH. Da die Abweichungen in über 95 % der Fraktionen innerhalb der gewünschten Toleranz liegen, wurde SGRT als Standardworkflow eingeführt. Die Bildgebung wird von täglichen MV basierten Kontrollaufnahmen auf wöchentliche Kontrollaufnahmen reduziert, wenn die Patientin in den ersten 3 Tagen mit den MV Kontrollaufnahmen innerhalb der Toleranz liegt. Nach 7 Monaten ergab eine Auswertung von 60 Patienten eine durchschnittliche Reduktion der Bildgebung um 30 %. Aus diesem Grund wurden zusätzliche Mitarbeiter Schulungen durchgeführt, die aus mehreren Präsentationen sowie praktischen Workshops bestanden um die Sicherheit im Umgang mit dem SGRT System zu erhöhen. Nach weiteren 4 Monaten ergab eine zweite Auswertung nun eine Reduktion der Bildgebung um 46 %.

Schlussfolgerung: Die Daten zeigen, dass die SGRT-basierten Einstellung bei 96 % der DIBH-Fraktionen und 94 % der FB-Fraktionen innerhalb von 5 mm Toleranz liegen. SGRT ist damit ein sicherer Standardworkflow zur korrekten Applikation der RT bei Patientinnen mit Mammakarzinom und dient der Reduktion der MV basierten Bildgebung. Regelmäßige Schulungen der MTra fördern die korrekte SGRT Positionierung und ermöglichen damit eine weitere Reduktion der Bildgebung.

VS16-5

Interstitielle multikatheter High-Dose-Rate Brachytherapie als adjuvante akzelerierte Teilbrustirradiation nach erneuter Brusterhaltender Therapie bei ipsilateralem Mammakarzinomrezidiv

G. Chatzikonstantinou¹, I. Strouthos², C. Scherf¹, J. Köhn¹, C. Solbach³, C. Rödel¹, N. Tsvelis¹

¹Universitätsklinikum/Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, J. W. Goethe Universität, Frankfurt am Main

²Department of Radiotherapy and Oncology, German Oncology Center, Limassol (Zypern)

³Universitätsklinikum/Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, J. W. Goethe Universität, Frankfurt am Main

Fragestellung: Die Evaluation der Sicherheit und Effektivität der interstitiellen, multikatheter High-Dose-Rate Brachytherapie (imHDR-BRT) als akzelerierte Teilbrustirradiation (ATBI) nach erneuter brusterhaltender Therapie (BET) bei Patientinnen mit ipsilateralem Mammakarzinomrezidiv (IMKR).

Methodik: Zwischen Januar 2010 und Dezember 2019 wurden 20 Patientinnen mit IMKR mittels erneuter BET und postoperativer

imHDR-BRT im Sinne einer adjuvanten ATBI behandelt. Alle Patientinnen erhielten im Rahmen der initialen Therapie eine primäre BET gefolgt von adjuvanter perkutaner Radiotherapie mit median 55,8 Gy (Spannweite, 45–66,6 Gy) und lehnten eine Salvage-Mastektomie (sMT) für das IMKR ab. Die mediane imHDR-BRT Dosis betrug 32 Gy (Spannweite, 20–32 Gy) appliziert in zweimal täglichen Fraktionsdosen von 4 Gy. Für das behandelte Kollektiv wurde retrospektiv das 5-Jahre IMKR-freie Überleben, – Metastasen-freie Überleben (MFS), – Gesamtüberleben (OS) sowie das Toxizitätsprofil und die Kosmesis evaluiert.

Ergebnis: Das mediane Alter zum Zeitpunkt der ATBI betrug 65,1 Jahre und die mediane Zeit von Erstdiagnose bis IMKR 12,2 Jahre. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 69,9 Monaten (Spannweite, 10,4–140,3 Monate) erfuhren zwei Patientinnen ein erneutes IMKR was einem 5-Jahre IMKR-freien Überleben von 86,8 % entspricht. Das 5-Jahre MFS betrug 84,6 % bei einem 5-Jahre OS von 92,3 %. Eine Fibrose Grad 1–2 wurde bei 60 % der Patientinnen und eine asymptotische Fettgewebsnekrose bei zwei Patientinnen (10 %) dokumentiert. Es gab keine Toxizität ≥ Grad 3. Das kosmetische Resultat nach imHDR-BRT wurde als exzellent in 6 (37,5 %), gut in 6 (37,5 %), zufriedenstellend in 3 (18,75 %) und schlecht bei einer Patientin (6,25 %) eingestuft.

Schlussfolgerung: Die interstitielle, multikatheter HDR-BRT stellt bei geeigneten Patientinnen eine sichere und effektive Methode zur akzelerierten Teilbrustirradiation im Rahmen eines erneuten Brusterhalts bei IMKR dar.

VS17 | Benigne Erkrankungen

VS17-1-jD

Die IMMO-LDRT01 Studie – Analgetische und immunmodulatorische Effekte von LDRT bei chronisch degenerativen und entzündlichen Erkrankungen

A. – J. Donaubauer, B. Fröhlich, I. Becker, T. Weissmann, R. Fietkau, O. Ott, U. Gaipl, B. Frey

Strahlenklinik/Radioonkologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Bei chronisch degenerativen und entzündlichen Erkrankungen kann die Röntgentherapie (Low dose radiation therapy, LDRT) als alternative Therapieoption für refraktäre Patienten eine nebenwirkungsarme Alternative darstellen. Hierbei kommt es bei Erkrankungen wie dem Fersensporn oder Gelenksarthrosen zu einer Linderung der Schmerzen, sowie einer Entzündungsmodulation, wodurch Lebensqualität und Mobilität nachhaltig gesteigert werden können. Obwohl die Therapie erfolgreich für über 50.000 Patienten jährlich angewandt wird, sind die biologischen und im Speziellen die zugrundeliegenden immunologischen Mechanismen nur unvollständig aufgeklärt.

Methodik: In der IMMO-LDRT01 Studie (NCT02653079) werden Patienten mit chronisch degenerativen und entzündlichen Erkrankungen im Therapieverlauf untersucht, um eben diese Mechanismen aufzuklären. Die Patienten werden lokal mit insgesamt 3 Gy (Einzeldosis: 0,5 Gy) über einen Zeitraum von 3 Wochen bestrahlt. Bei Bedarf kann diese Therapie nach 3 Monaten wiederholt werden. Durch eine detaillierte Immunphänotypisierung (Mehrfarben-Durchfluszytometrie) wird ein Immunstatus der Patienten vor und nach den Bestrahlungsseries aus Vollblut erhoben, wobei bis zu 26 Immunzellsubtypen und deren Aktivierungsstatus untersucht werden können. Im Serum der Patienten werden außerdem immunmodulatorische Zytokine durch Multiplex-ELISAs bestimmt. Zusätzlich werden die Lebensqualität und die Schmerzen der Patienten durch Fragebögen erfasst.

Ergebnis: Bislang wurden die Daten von 130 Patienten analysiert. Hierbei konnte eine langfristige, schmerzreduzierende Wirkung von LDRT bestätigt werden. Die Ergebnisse der Immunphänotypisierung zeigen, dass durch die lokale Bestrahlung sowohl Zellen des angeborenen, als auch des adaptiven Immunsystems im peripheren Blut beeinflusst werden. Diese Immunzellen zeigen zum Teil auch einen reduzierten Aktivierungsstatus. Im Serum der Patienten zeigt sich außerdem eine Regulation von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen. Subgruppenanalysen ergaben, dass Zellen der monozytären Linie als möglicher prognostischer Marker für das Therapieansprechen in Frage kommen. Die Entwicklung des Immunstatus ist zudem abhängig von der zugrundeliegenden Indikation der Patienten.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend ist zu sagen, dass die lokale Röntgentherapie zu systemischen, immunologischen Veränderungen führt. In der Zukunft wird eine bessere Stratifizierung der Patienten anhand von Schmerz- und immunspezifischen Biomarkern nötig sein. Tiefergehende Analysen der immunologischen Mechanismen können zukünftig durch randomisierte Studien erreicht werden. Diese Studie wurde und wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (GREWIS und GREWIS-alpha, 02NUK017G und 02NUK050E) gefördert.

VS17-2-jD

Immunmodulierende und schmerzlindernde Effekte von seriellen Radon-Bädern bei muskuloskelettalen Erkrankungen: Untersuchungen in der RAD-ON02 Studie

A. – J. Donaubauer¹, I. Becker¹, L. Weikl¹, G. Klein², R. Fietkau¹, U. Gaipl¹, B. Frey¹

¹Strahlenklinik/Radioonkologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²Kurortforschungsverein Bad Steben, Bad Steben

Fragestellung: Das radioaktive Edelgas Radon wird bereits seit dem 18 Jhd. zu therapeutischen Zwecken bei muskuloskelettalen und chronisch degenerativen Erkrankungen genutzt. Im Rahmen von seriellen Radon-Badekurern erhalten Patienten eine sehr geringe Strahlendosis von etwa 0,3 mSv. Diese Kuren führen zu einer Schmerzreduktion und eine Modulation des Immunsystems und des Knochenmetabolismus wird vermutet. Die detaillierte Wirkungsweise von therapeutisch angewandten Radon ist jedoch weitestgehend unbekannt. Um diese Mechanismen aufzuklären und gegen die Effekte reiner Warmwasserbäder abzugrenzen, wurde die Placebo-kontrollierte, prospektive RAD-ON02 Studie (EudraCT: 2016-002085-31) initiiert.

Methodik: Eine Gruppe von 120 Patienten mit muskuloskelettalen Beschwerden wurde in eine temporäre Placebo-Gruppe (Warmwasserbäder), sowie eine Gruppe die serielle Radon-Bäder erhält (Radonaktivität: 600 bis 1.200 Bq/l), unterteilt. Bei den Patienten wurden begleitend zur Therapie Blutentnahmen durchgeführt, um eine detaillierte Immunphänotypisierung durchzuführen. Hierbei werden bis zu 26 Immunzellsubtypen, sowie deren Aktivierungsstatus bestimmt. Aus dem Serum wurden ergänzend immunmodulatorische Zytokine mittels Multiplex-ELISA analysiert. Begleitend wurde außerdem das Schmerzlevel, sowie die Lebensqualität und der Medikamentenkonsum bestimmt.

Ergebnis: Generell konnte bei den Studienteilnehmern im Therapieverlauf eine Modulation des Immunstatus beobachtet werden. Hierbei zeigten sich sowohl Regulationen in der Anzahl zahlreicher Immunzellsubtypen, als auch in deren Aktivierungsstatus. Zudem zeichnen sich immunologische Effekte ab, welche spezifisch auf die radonhaltigen Bäder zurückzuführen sind. Auch bei der Schmerzmodulation und der Lebensqualität sind Unterschiede in den Patientengruppen zu verzeichnen. Im Serum war außerdem eine Modulation von Zytokinen und osteoimmunologischen Markern zu beobachten.

Schlussfolgerung: Radon-Bäderkuren haben positive Effekte auf Patienten, die an muskuloskeletalen Beschwerden leiden. Durch die Placebo-kontrollierte, prospektive RAD-ON02 Studie kann das Evidenzlevel für die Radon-Balneologie erhöht werden. Durch weitergehende Analysen sollen prognostische und prädiktive Marker definiert werden, um die Therapie zukünftig zu optimieren. Diese Studie wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (GREWIS-alpha 02NUK050E), dem Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit und Pflege im Rahmen des Förderprogramms zur Steigerung der medizinischen Qualität in den bayerischen Kurorten und Heilbädern (KuHeMo) (AZ GE9-2499-KuHeMo-18-V3), dem Bayerischen Staatsbad Bad Steben GmbH, der Oberfrankenstiftung, dem Verein Europäischer Radonheilbäder e. V. und der EU (FP7 Nuclear Fission, Safety and Radiation Protection; FP7-249689) gefördert.

VS17-3-jD

Radon beeinflusst Immunzellen ex vivo sowie in vivo in einem Tiermodell für experimentelle Arthritis

L. Deloch¹, M. Rückert¹, A. Maier², A. Hinrichs^{2,3}, A. – S. Flohr¹, D. Eckert², M. Seeling^{4,5}, F. Nimmerjahn⁴, R. Fietkau⁶, C. Fournier², B. Frey¹, U. Gaipl¹

¹Translational Radiobiology, Department of Radiation Oncology, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt

³Goethe Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main

⁴Institute of Genetics, Department of Biology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

⁵Institute of Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, Technical University of Munich, München

⁶Department of Radiation Oncology, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch degenerative und entzündliche, multifaktorielle Autoimmunerkrankung mit einer Prävalenz von etwa 1–2 %. Sie ist vor allem durch eine chronische Entzündung in den Gelenken, welche von einer fortschreitenden Zerstörung von Knochen und Knorpel begleitet wird, charakterisiert. Trotz einer Vielzahl von Therapiemöglichkeiten, sprechen etwa 20 % der Patienten im Laufe der Zeit nicht/nicht mehr, auf die bestehenden Therapiemöglichkeiten an. Radon wird bereits seit dem 18. Jahrhundert zur Schmerzlinderung bei muskuloskeletalen, degenerativen Erkrankungen genutzt. So besuchen Patienten Heilstollen zur Radon-inhalationstherapie, in denen sie, im Laufe der Therapie über drei Wochen hinweg eine Ganzkörperdosis von etwa 1,8–2,2 mSv erhalten. Erste Studien in Radonbädern deuten darauf hin, dass neben dem bereits bekannten Effekt der Schmerzreduktion auch das Immunsystem sowie der Knochenmetabolismus moduliert wird. Um die genaueren Mechanismen der Radon-vermittelten Wirkung aufzuklären bedienen wir uns des KRN-Serum-Transfermodells. Dieses Mausmodell spiegelt die Vorgänge einer Antikörper-vermittelten RA im Menschen wieder und zeigt neben Schwellung und Entzündung in den Gelenken auch lokale Knochenerosionen.

Methodik: KRN-Serum-induzierte C57Bl/6 Mäuse wurden in einer Radonkammer mit einer Aktivität von 466–489 kBq/m³ bei Raumtemperatur eine Stunde einer Radoninhalationstherapie ausgesetzt. Nach einer Beobachtungszeit von 7 Tagen wurden Blut, Knochenmark und Synovialflüssigkeit entnommen. Zusätzlich wurde in einem *ex vivo* Ansatz das Knochenmark von C57Bl/6 Mäusen bei einer Aktivität von 160–176 kBq/m³ (37 °C, 5 %CO₂, 70 %Luftfeuchtigkeit) exposiert. 24 h nach der Exposition wurden die Proben mittels Mehrfarben-Durchflusszytometrie untersucht.

Ergebnis: Eine Behandlung seruminduzierter C57Bl/6 Tiere mit einer Radoninhalationstherapie führte zu einer Verbesserung klinischer

Parameter sowie einer systemischen Modulation des Immunsystems. Im Knochenmark der *in vivo* behandelten Mäuse wurde unter anderem ein Abfall der Monozyten beobachtet, wohingegen diese im peripheren Blut ansteigen. Zusätzlich konnte ein signifikanter Anstieg der B-Zellen im Blut beobachtet werden. Für weiterführende mechanistische Untersuchungen, wurden *ex vivo* Experimente mit Knochenmarkszellen sowie Monozyten und Makrophagen durchgeführt. Erste Ergebnisse zeigen hierbei ebenfalls einen Abfall der Monozyten sowie einen signifikanten Anstieg der B-Zellen im exponierten Knochenmark.

Schlussfolgerung: Eine einmalige Behandlung mit Radon führt zu einer systemischen Immunmodulation und einer Verbesserung des Krankheitsbildes in einem Mausmodell der RA. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die beobachteten Effekte auch *ex vivo* nachgewiesen werden können und diese somit über einen reinen Placeboeffekt hinausgehen. Die weiteren Untersuchungen dauern an. Unterstützt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (GREWIS, 02NUK017G, GREWIS-alpha, 02NUK050E) sowie des GK1660 und GK2599 der DFG

VS17-4

Multizentrische prospektive und randomisierte Studie zur Untersuchung der Effektivität der Strahlentherapie in Abhängigkeit von der Dosierung bei schmerhaften Arthrosen (ARTHORRAD-Studie) – Ergebnisse nach einem Follow-up von drei Monaten

M. Niewald¹, L. N. Müller¹, M. Hautmann³, Y. Dzierma¹, P. Melchior¹, S. Gräber², C. Rübe¹, J. Fleckenstein¹, Arbeitsgemeinschaft „Gutartige Erkrankungen“ der DEGRO

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

²Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik, Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg

³Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

Fragestellung: Randomisierter Vergleich des analgetischen Effektes der Strahlentherapie von Arthrosen mit einer Standard- und einer sehr geringen Dosis.

Methodik: Patienten mit schmerhaften Arthrosen der Hand-, Finger- und Kniegelenke wurden eingeschlossen. Weitere Kriterien waren: Anamnesedauer von minimal drei Monaten, guter Allgemeinzustand, Alter über 40 Jahre. Patienten mit früherer Strahlenbehandlung, Traumata und aktiver rheumatischer Arthritis der betroffenen Gelenke wurden ausgeschlossen. Bei mehreren befallenen Regionen wurde jede einzeln betrachtet. Nach Randomisierung wurden die Patienten folgenden Therapiearmen zugeordnet:

- Standardarm: Gesamtdosis 3.0 Gy in zweimal wöchentlichen Einzelfraktionen zu 0.5 Gy
- Experimenteller Arm: Gesamtdosis 0.3 Gy in zweimal wöchentlichen Einzeldosen zu 0.05 Gy

Die Dosierung war den Patienten nicht bekannt. Nachsorgen fanden drei und zwölf Monate nach der Strahlentherapie statt unter Verwendung standardisierter Scores (VAS, KOOS-PS, SF-SACRAH, SF-12). Primärer Endpunkt war der Verlauf dieser Scores, sekundäre Endpunkte die SF-12 Einzelscores und der Schmerzmittelgebrauch.

Ergebnis: 64 Kniegelenke und 172 Hände von 133 Patienten wurden randomisiert. Dabei erhielten 87 Hände und 34 Kniegelenke die Standarddosis, 85 Hände und 30 Kniegelenke die experimentelle Dosis. Nach drei Monaten fand sich ein Ansprechen bei 59 % der Patienten in beiden Armen, jedoch kein signifikant unterschiedlicher Effekt bei allen Schmerz- und funktionellen Scores. Bei der univariaten und multivariaten Berechnung von Risikofaktoren fand sich kein Einfluss der Dosis, der Lokalisation und der Anamnesedauer auf den Grad der

Schmerzlinderung. Patienten mit hohem VAS Score vor der Therapie sprachen besser an als solche mit geringerem Schmerzlevel. Nebenwirkungen traten nicht auf. Die Studie wurde wegen schwacher Rekrutierung vorzeitig geschlossen.

Schlussfolgerung: Wir fanden keinerlei Überlegenheit des analgetischen Effekts der Standarddosis über die (sehr niedrige) experimentelle. Hierfür gibt es eine Theorie: es ist möglich, dass in das Kollektiv eine große Anzahl an weit fortgeschrittenen Arthrosen mit evtl. vornehmlich degenerativer und nicht entzündlicher Schmerzkomponente eingeschlossen wurde.

VS17-5

Low-Dose Strahlentherapie hocheffektiv in der Behandlung schmerzhafter Fingerpolyarthrosen

T. Weissmann, U. Gaippl, F. Putz, M. Hecht, A.-J. Donaubauer, J.-G. Zhou, R. Fietkau, O. Ott, B. Frey

Strahlentherapie, FAU Erlangen, Erlangen

Fragestellung: Patienten mit schmerzhafter Fingerpolyarthrose haben in den meisten Fällen eine jahrelange Vorgesichte mit starken Schmerzen und funktionellen Beschwerden. Neben konventionellen Verfahren ist die Röntgentherapie eine mögliche therapeutische Option. Zielsetzung der Arbeit war es die Effektivität der Röntgentherapie hinsichtlich Schmerzniveau und möglicher Nebenwirkungen zu untersuchen.

Methodik: Im Zeitraum von November 2004 bis Juli 2019 wurden 504 Patienten mit einer Orthovolt- Radiotherapie mit einer Einzeldosis von 0,5 oder 1,0 Gy lokal behandelt. Die Bestrahlung erfolgte mit mindestens einer Serie zu je sechs Bestrahlungen in mindestens 24 stündigen Abständen. Zum Behandlungsende ebenso wie im Rahmen der Nachsorge nach drei und sechs Monaten erfolgte eine Untersuchung der Patienten bezüglich Nebenwirkungen bzw. einer subjektiv spürbaren Veränderung Ihrer Gelenkschmerzen im Vergleich zum Ausgangszustand vor Röntgentherapie. Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Veränderung des Schmerzniveaus sowie von Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, verabreichte Bestrahlungsserien sowie Einzeldosis und Schmerzmuster der betroffenen Finger.

Ergebnis: 73 % (371/504) der untersuchten Patienten berichteten nach der Röntgentherapie über eine subjektive Verbesserung der Schmerzen. Bei 27 % (136/504) der Patienten konnte keine subjektive Linderung der Beschwerden post radiatio eruiert werden. Interessanterweise geben 68 % (343/504) der Patienten an, eine deutliche Verbesserung (mehr als 20 % Linderung) bis hin zur kompletten Remission nach der Bestrahlung erfahren zu haben. Allerdings konnte weder für Geschlecht, Alter noch Schmerzmuster ein signifikanter Einfluss auf die Schmerzlinderung nachgewiesen werden. Lediglich Patienten mit einer ubiquitären Schmerzsymptomatik in allen 10 Fingern zeigten verglichen mit den anderen Patienten eine signifikant ($p > 0,05$) schlechtere Prognose für eine Schmerzlinderung nach der Bestrahlung. Nur 2 % (10/504) der Patienten berichteten post radiatio über eine Verschlechterung der Symptome. Bei keinem der Patienten konnte nach Bestrahlung eine signifikante Nebenwirkung oder eine bestrahlungsassoziierte Zweitneoplasie erfasst werden.

Schlussfolgerung: Bei der Analyse der mehr als 500 Patienten, die auf Grund einer schmerzhaften und einschränkenden Finger-Polyarthrose an unserer Klinik bestrahlt wurden, konnten wir bei dem Großteil der Patienten eine signifikante Linderung der Symptomlast erkennen. Mehr als zweidrittel der Patienten gaben sogar eine deutliche Linderung der Beschwerden bis hin zur Vollremission an. Wir können damit die Röntgentherapie als ein gut verträgliches, effektives und nebenwirkungsarmes Mittel zur Schmerzbehandlung von Patienten mit Fingerpolyarthrose bestätigen. Zielsetzung ist es, den Stellenwert der Röntgentherapie in prospektiven Studien zu bestätigen, wozu wir mit vorliegender Auswertung einen Grundstein gelegt haben.

VS18 | Maligne Lymphome/Hämatologische Erkrankungen

VS18-1

Langfristige Lebensqualität bei Patienten mit Mycosis Fungoides und Sézary Syndrom nach einer low-dose Ganzhautelektronenbestrahlung: Prospektive Studie

K. Elsayad¹, T. Nawar¹, E. Müller¹, D. Rolf¹, R. Moritz², E. Bormann³, C. Weishaupt⁴, R. Stranzenbach⁵, R. Stadler⁶, C. Moustakis¹, C. Assaf⁷, E. Livingstone⁸, C. Sunderkötter², K. Steinbrink⁴, H. T. Eich¹

¹Strahlentherapie-Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

²Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Halle, Halle (Saale)

³Biometrie, Universitätsklinikum Münster, Münster

⁴Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

⁵Dermatologie und Venerologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

⁶Dermatologie und Venerologie, Johannes Wesling Klinikum, Minden

⁷Dermatologie und Venerologie, Helios Klinikum Krefeld, Krefeld

⁸Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Essen, Essen

Fragestellung: Patienten mit Mycosis fungoides (MF) und Sézary-Syndrom (SS) leiden unter gesundheitlichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität (HRQoL). Diese Analyse zielt darauf ab sowohl die Veränderungen der Lebensqualität zu erfassen als auch die kurz- und langfristigen Wirkungen der niedrig dosierten Ganzhautelektronenbestrahlung (low-dose total skin electron beam therapy, TSEB) zu untersuchen.

Methodik: Für diese prospektive Studie wurden Fragebögen zur Erfassung der HRQoL an 62 Menschen mit MF oder SS verteilt, welche zwischen 2017 und 2020 bei uns behandelt wurden. Die Patienten wurden gebeten, den Dermatological Life Quality Index-Fragebogen (DLQI), den Skindex-29-Fragebogen, den Functional Assessment of Cancer Therapy-General-Fragebogen (FACT-G) und den EORTC-QLQ-C30-Fragebogen jeweils vor und nach der Ganzhaut-elektronenbestrahlung auszufüllen.

Questionnaires	Mean score ± standard deviation		
	Before TSEBT	After TSEBT	P-value
DLQI			
Global score	13.9±8	6.8±8	<0.001
SKINDEX-29			
Global score	90.9±28	65.7±25	<0.001
Symptoms	23.3±7	16.8±7	<0.001
Emotions	30.7±11	24.5±10	<0.001
Functioning	32.5±13	26.3±12	<0.001
AE	3.2±1	2.6±1	0.04
FACT-G			
Global score	52.9±8	52.4±7	0.2
Physical	10.3±6	6.4±6	<0.001
Social	19±5	20.3±6	0.05
Emotions	9.8±4	6.5±4	<0.001
Functioning	14±6	17.6±6	<0.001
EORTC-QLQ-C30			
Global score	66.1±15	60.1±15	0.03
Global health status	7.1±3	9.2±3	0.003
Physical	10.9±4	9.8±3	0.02
Role	5±2	4±2	0.001
Social	4.6±2	3.5±1	0.001
Emotions	9.3±4	7.3±3	0.002
Cognitive	3.4±2	3±1	0.08

VS18-1 | Abb. 1 HRQoL vor und nach RT

Ergebnis: Die mediane Nachuntersuchungszeit betrug 12 Monate. Die Auswertung der DLQI- und Skindex-29-Fragebögen ergab eine signifikante und anhaltende Verbesserung im Vergleich zu prätherapeutischen Werten. Alle Teilbereiche des Skindex-29-Fragebogens zeigten signifikante Verbesserungen am Ende der Ganzhautelektronenbestrahlung, wobei hier die maximale Verbesserung drei Monate nach der Bestrahlung erreicht wurde. In den Kategorien „Körperliches Wohlbefinden“, „Seelisches Wohlbefinden“ und „Funktionsfähigkeit“ des FACT-G-Fragebogens ergab die Analyse ebenfalls jeweils signifikante Verbesserungen nach der Behandlung, während sich in der Kategorie „Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Ihrer Familie“ ein Trend in Richtung Verbesserung zeigte. Weiterhin konnte die Untersuchung des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens eine signifikante Erhöhung der Werte für die funktionellen Subskalen (Rollenfunktion sowie physische-, kognitive- und emotionale Funktion) nachweisen. Weder kurz- noch langfristig konnte anhand dieser Fragebögen ein negativer Einfluss der Ganzhautelektronenbestrahlung auf die HRQoL festgestellt werden.

Schlussfolgerung: In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die niedrig dosierte Ganzhautelektronenbestrahlung bei Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom Symptome lindern und zu einer signifikanten Verbesserung der HRQoL (sowohl in der Kurz- als auch in der Langzeit) führen kann.

VS18-2

Stellenwert des PET-CT für die Zielvolumendefinition der Involved-Site Radiotherapie in der Behandlung nodaler Follikulärer Lymphome im frühen Stadium

A. Wark¹, E. Mavriopoulou², C. La Fougère³, T. Wiegel⁴, C. Scholz⁵, C. Baues⁶, M. Li⁷, K. Herfarth¹

¹RadioOncologie und Strahlentherapie, Universität Heidelberg, Heidelberg

²Nuklearmedizin, Universität Heidelberg, Heidelberg

³Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung, Universität Tübingen, Tübingen

⁴Strahlentherapie und Radioonkologie, Universität Ulm, Ulm

⁵Hämatologie und Onkologie, Vivantes Klinikum am Urban, Berlin

⁶Radioonkologie und Strahlentherapie, Universität Köln, Köln

⁷Strahlentherapie und Radioonkologie, LMU München, München

Fragestellung: In den frühen Stadien des Follikulären Lymphoms (FL) ist eine kurativ intendierte Bestrahlung in Kombination mit Rituimab gemäß aktueller S3 Leitlinie empfohlen. Die Bestrahlung soll einer involved-site Bestrahlung (IS-RT) entsprechen und somit alle befallenen Lymphknoten mit Sicherheitssaum einfassen. Die S3-Leitlinie empfiehlt hierfür die Durchführung eines PET-CTs zur genauen Bestimmung des Erkrankungsstadiums und zur Festlegung der Größe des Bestrahlungsfelds. Allerdings ist das PET-CT weiterhin nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung. In dieser Studie wurde retrospektiv die Auswirkung der prätherapeutischen FDG-PET-CT Untersuchung auf die Ausdehnung der Bestrahlungsfelder untersucht.

Methodik: Es erfolgte eine retrospektive Analyse von Patienten mit nodalen FL Grad 1/2 im Frühstadium (Stadium I/II), die im Rahmen der offenen, multizentrischen GAZAI Studie eine Radioimmuntherapie erhielten. Bei allen Patienten wurde gemäß Protokoll ein prätherapeutisches FDG-PET-CT einer zentralen Qualitätskontrolle zugeführt. Es erfolgte eine Untersuchung der CT-Morphologie von Lymphknoten, die im FDG-PET-CT eine Mehrspeicherung mit einem Deauville score >3 zeigten. Entsprechend der gängigen Kriterien wurden Lymphknoten mit einem Kurzachsendurchmesser (KAD) >10 mm als pathologisch gewertet. Es wurde geprüft, wie häufig sich bei den durch PET validierten frühen Stadien das Bestrahlungsvolumen durch PET positive, nicht pathologisch vergrößerte Lymphknoten änderte.

Ergebnis: Es wurden 47 Patienten untersucht. Bei 22 Patienten lag ein supradiaphragmales, bei 25 Patienten ein infradiaphragmales FL vor. Insgesamt erfolgte eine Ausmessung von 137 FDG-PET-CT mehrspeichernden Lymphknoten. 59 (43 %) der PET positiven Lymphknoten bei 29 Patienten (64 %) hatten einen KAD <10 mm. Hierdurch ergab sich bei 19 (38 %) der Patienten aus der FDG-PET-CT Diagnostik eine Erweiterung der Bestrahlungsfelder um mindestens eine Lymphknoten Region.

Schlussfolgerung: Bei der Planung der Radiotherapie von FL im Frühstadium ist eine FDG-PET-CT Untersuchung zur Definition des Bestrahlungsvolumens von großer Bedeutung, um eine adäquate involved-site Bestrahlung durchzuführen. Die PET-CT Untersuchung stellt somit die Grundlage einer exakten Bestrahlungsplanung dar und sollte daher auch in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen aufgenommen werden.

VS18-3

Langzeit Follow-Up bei Patienten mit Orbitallymphom im Stadium IAE und Strahlentherapie mit Photonen: Monozentrische Ergebnisse

C. Hoffmann¹, C. Mohr², P. Johansson³, J. Dürig³, C. Schmeling², N. Bechrakis⁴, A. Eckstein⁴, A. Manthey⁴, C. Pöttgen¹, T. Gauler¹, N. Guberina¹, A. Müller¹, M. Stuschke¹, M. Guberina¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Essen

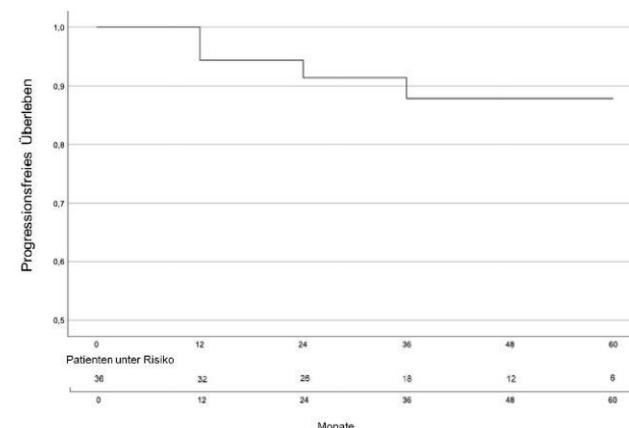
²Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- & Gesichtschirurgie, Evangelische Kliniken Essen-Mitte, Essen

³Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Essen, Essen

⁴Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Essen, Essen

Fragestellung: Die Orbita ist ein häufiger Manifestationsort extranodaler Non-Hodgkin Lymphome. Eine der wichtigsten und effektivsten Therapieoptionen ist die perkutane Strahlentherapie. Die bisher publizierten Behandlungen und lokalen Kontrollraten variieren. Ziel dieser Untersuchung ist es die Langzeitergebnisse von behandelten Patienten am Universitätsklinikum Essen zu erheben.

Methodik: Es handelt sich um eine monozentrische Studie an einem universitären Augentumorzentrum. In der ersten Teilerhebung konnten retrospektiv die klinischen Daten einer homogenen Kohorte von 36 Patienten mit niedrig-malignen intraorbitalen Lymphomen (im Bereich des Retrobulbärraumes, der Tränendrüse, des Tränensacks sowie der extraokulären Muskeln) unter Ausschluss von Patienten mit Lymphomen der okulären Adnexe bestimmt werden. Alle Patienten wur-



VS18-3 | Abb. 1 Progressionsfreies Überleben

Parameter	Anzahl	
Medianes Alter Jahre (Min./Max.)	64 (37/87)	
Geschlecht	Männlich	18
	Weiblich	18
	primär	sekundär
Histologischer Subtyp		
MALT	28	1
Follikuläres Lymphom (G1-2)	3	0
Nicht-klassifizierbar B-Zell	1	0
B-CLL	1	0
Immunozytom (lymphoplasmozytisch/pleomorph)	2	0
Lokalisation		
Orbita	24	
Multikulär	8	
Tränenapparat	4	
Bestrahlungstechnik (Mehrfeldertechnik)		
3D - koplanar	8	
3D - non-koplanar	21	
IMRT - non-koplanar	7	
Applizierte Dosis (Gy)		
30,6	26	
30,6 – 40	2	
24 – 30,6	7	
4	1	
Zielvolumen		
Gesamte Orbita	32	
Erweiterte Tumorregion	4	
Vorausgegangene Therapie		
Resektion komplett	5	
Resektion inkomplett	6	
Rituximab	1	
Antibiotika	3	
Radiologisch abgrenzbares Residuum nach RT		
Ja	25	
Nein	9	
Unklar	2	

VS18-3 | Abb. 2 Patientencharakteristika

den mit Photonen behandelt. Ab 2005 erfolgte die Bestrahlung zwecks optimaler Risikoorganschonung der Gegenseite mittels non-koplanarer 3D – oder IMRT Technik ($n=28$). Acht Patienten wurden in koplanarer 3D-Technik bestrahlt. Ein Patient hatte zum Zeitpunkt der ersten Bestrahlung ein Rezidiv nach primärer Rituximabtherapie, 21 Patienten wurden primär bestrahlt. OS und PFS wurden berechnet aus dem Zeitraum zwischen der letzten Bestrahlung und Tod oder letztem Kontakt, bzw. Rezidiv oder letzter qualifizierter Nachsorge.

Ergebnis: Die häufigsten histologischen Subtypen waren MALT- ($n=29$) und folliculäre Lymphome ($n=3$). Der mediane Nachsorgezeitraum betrug 49 Monate (IQR 35–86). Insgesamt wurden 36 Augen mit einer mittleren Dosis von 30,6 Gy bestrahlt. Die lokale Kontrollrate im Beobachtungszeitraum lag bei 100 %. Bei fünf Patienten traten out-field Rezidive im kontralateralen, nicht-bestrahlten Auge auf (medianen Zeit bis zum okulären Rezidiv 35 Monate). Bei einem Patienten kam es zusätzlich zum kontralateralen Rezidiv zu einem Fernrezidiv. Bei zwei Patienten trat ein isoliertes Fernrezidiv auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 93 %, wobei bei keinem Patienten die genaue Todesursache ermittelbar war. Sämtliche Todesfälle traten bei Patienten älter als 71 Jahre auf, das mediane Todesalter lag bei 85 Jahren. Das progressionsfreie 5-Jahres-Überleben lag bei 87 %. Häufigste Akutnebenwirkungen waren ein transitorisches Erythem der Lider und eine leichte Bindegautreizung (Dermatitis und Konjunktivitis CTCAE

Grad 1). Bei einer Patientin trat eine Dermatitis CTCAE Grad 2 auf. Häufigste Langzeitnebenwirkungen waren Sicca-Syndrome und Katarakte, die symptomatisch gut behandelbar waren.

Schlussfolgerung: Die perkutane Bestrahlung von orbitalen Lymphomen ist eine effektive und schonende Behandlungsmöglichkeit mit exzellenter lokaler Kontrollrate. Die beobachteten Rezidive am kontralateralen Auge unterstreichen die Bedeutung einer strukturierten, augenärztlich-strahlentherapeutischen Nachsorge.

VS18-4-jD

Effektivität und Verträglichkeit der Radiotherapie bei Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom – eine monozentrische retrospektive Analyse

I. Hadi¹, S. Hartoyo¹, R. Bodensohn¹, M. Dreyling², M. Niyazi^{1,3}, C. Belka^{1,3}, M. Li¹

¹Strahlentherapie und Radioonkologie, Ludwig-Maximilian-Universität, München

²Hämatoonkologie, Ludwig-Maximilian-Universität, München

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, München

Fragestellung: Wir analysierten die Effektivität und die Toxizitäten der Radiotherapie bei Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die in unserer Einrichtung behandelt wurden.

Methodik: Eingeschlossen wurden Patienten mit DLBCL, die zwischen 1996 und 2017 mit Radiotherapie behandelt wurden, und ein Follow-up von mehr als 3 Monaten aufwiesen. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFÜ). Sekundäre Endpunkte waren lokale Kontrolle (LK), Gesamtüberleben (ÜL) und Toxizitäten. PFÜ, LK und ÜL wurden mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Der Log-rank-Test wurde verwendet, um die Unterschiede zwischen den Gruppen zu untersuchen. Das Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde für die univariante kontinuierliche Analyse verwendet.

Ergebnis: Dies ist eine Zwischenanalyse von 60 aus 137 Patienten, die in unserer institutionellen Datenbank zwischen 1996 und 2017 anhand den oben genannten Kriterien identifiziert wurden. Dreizehn Patienten (21,7 %) hatten Stadium I nach Ann Arbor, 21 Patienten (35,0 %) hatten Stadium II, 13 Patienten (21,7 %) Stadium III und 13 Patienten (21,7 %) Stadium IV. Eine extranodale Beteiligung wurde bei 50 Patienten (83,3 %) beobachtet, 15 Patienten davon hatten Knochenläsionen (30 %). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 57 Monate (95 %-KI: 46–67 Monate). Eine konsolidierende Radiotherapie (RT) wurde bei der Erstdiagnose in 53 Patienten (88,3 %) durchgeführt und 7 Patienten (17,7 %) erhielten eine RT in der Rezidivsituation. Vor der RT wurde eine ¹⁸F-FDG-PET/CT bei 41 Patienten (68,3 %) durchgeführt und in die Planung einbezogen. Bei 19 Patienten (31,7 %) wurde keine ¹⁸F-FDG-PET/CT durchgeführt. Die mediane Einzeldosis pro Fraktion betrug 2,0 Gy (Bereich: 1,8–3,0 Gy) und die mediane Gesamtdosis betrug 36,0 Gy (Bereich: 12,0–45,0 Gy). Das geschätzte PFÜ nach 5 und 10 Jahren lag in der Kaplan-Meier-Analyse bei 70,0 % bzw. 64,1 %. Die 5- und 10-Jahre-LK lagen bei 84,2 % bzw. 76,5 %. Das 5- und 10-Jahres-ÜL lagen bei 79,8 % und 74,1 %. In der univariaten Analyse des PFÜ hatten jüngere Patienten (≤ 60 Jahre) ein signifikant besseres PFÜ als diejenigen, die älter als 60 Jahre waren (5-Jahres-PFÜ 83,1 % vs. 56,9 %, $p=0,029$). Knochenläsionen und Stadium hatten keinen prognostischen Einfluss auf das PFÜ. Je nach Lokalisation der Lymphome waren die häufigsten akuten Nebenwirkungen: Dermatitis CTCAE °I – II (35,0 %), Dysphagie CTCAE °I – II (21,6 %), Diarröh CTCAE °I -II (15,0 %), Mukositis CTCAE °I-II (8,3 %) und Xerostomie CTCAE °I – II (6,7 %). Es wurde kein unerwünschtes Ereignis CTCAE °III oder höher berichtet. Die meisten akuten Nebenwirkungen erholten sich 3 bis 6 Monate nach der Strahlentherapie.

Schlussfolgerung: Die lokale RT war entweder als Konsolidierung oder in der Rezidivsituation hochwirksam für die Behandlung des

DLBCL. Schwere Nebenwirkungen wurden in unserer Kohorte nicht beobachtet. Die meisten akuten CTCAE °I – II Nebenwirkungen erholten sich 3 bis 6 Monate später.

VS18-5-jD

Langzeittoxizitäten hämatologischer Patienten nach Ganzkörperbestrahlung vor allogener Stammzelltransplantation – Untersuchung an 342 Patienten

M. Oertel¹, J. Martel¹, J. Mikesch², U. Haverkamp¹, M. Stelljes², H. T. Eich¹

¹Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

²Knochenmarktransplantationszentrum, Universitätsklinikum Münster, Münster

Fragestellung: Die Ganzkörperbestrahlung (TBI) ist ein integraler Bestandteil von Konditionierungsregimen vor allogener Stammzelltransplantation (ACT). Aufgrund steigender Überlebensraten nach ACT gewinnt die dezidierte Analyse von (Langzeit-)Toxizitäten an Bedeutung. Die folgende Arbeit präsentiert Langzeittabellen von Patienten mit TBI vor ACT in einem großen monozentrischen Kollektiv.

Methodik: Es wurden retrospektiv 342 Patienten analysiert, die an unserem hämatologischen Zentrum zwischen 2001 und 2018 behandelt wurden und ein Mindestüberleben von einem Jahr hatten, um Langzeitfolgen erfassen zu können. Das Kollektiv umfasste 228 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, 98 mit akuter lymphoblastischer Leukämie, 15 mit myelodysplastischen Syndrom sowie einen mit einer T-Zell Prolymphozytenleukämie. Das mediane Follow-up betrug 89 Monate und das mediane Alter der Patienten bei Transplantation 47 Jahre (50 Jahre bei 8 Gy und 36 Jahre bei 12 Gy). Bei der 12 Gy-TBI wurden Lungenblöcke verwendet, um die Bestrahlungsdosis des Lungengewebes auf 8 Gy zu begrenzen.

Ergebnis: Die TBI Dosis variierte zwischen ≤6 Gy (4 Patienten), 8 Gy (245) und 12 Gy (93). In 2 Fällen zeigte sich die Entstehung einer Venenverschlusskrankheit. Mindestens eine Organtoxizität war für 14,3 %, 23,9 %, 18,7 %, 23,9 % und 23,6 % im Hinblick auf kardiale, pulmonale, renale, neurologische und okuläre Toxizität nachzuweisen. Die angegebene Toxizität wurde als Grad ≤2 für 70,0 %, 64,9 %, 89,2 %, 87,0 % und 80,0 % der kardialen, pulmonalen, renalen, neurologischen und okulären Nebenwirkungen angegeben. Als häufigste spezifische Toxizitäten über alle Organsysteme traten Polyneuropathien (19,6 %), Sicca-Symptomatik (16,1 %), infektiöse Pneumonien (13,4 %), bronchiale Obstruktionen (6,4 %) und Katarakt (6,2 %) auf. Die Häufigkeit der okulären Toxizität war im Vergleich der TBI Dosen signifikant unterschiedlich (19,1 % mit 8 Gy und 36,6 % mit 12 Gy, $p=0,01$). Weiterhin war der Grad der Mucositis als häufige akute Nebenwirkung (86,4 %) signifikant von der TBI abhängig mit höheren Graden bei höherer TBI-Dosis (8 Gy: 54,4 % Grad 0–2, 45,6 % Grad 3–4; 12 Gy: 22,4 % Grad 0–2, 77,7 % Grad 3–4, $p<0,001$). Bis zum Ende des Follow-ups erlitten 16 Patienten (4,7 %) eine Sekundärneoplasie.

Schlussfolgerung: Konditionierende Regime mit TBI vor ACT zeigen ein weit gefächertes, aber beherrschbares, Toxizitätsspektrum. Eine höhere TBI Dosis mit 12 Gy geht mit Ausnahme einer höheren Rate an okulärer Toxizität und höhergradiger Mucositiden nicht signifikant mit gesteigerten Nebenwirkungen einher.

MO und JM haben zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit beigetragen

VS19 | Kopf-Hals-Tumoren 1: Translationale Forschung

VS19-1

Nachweis defekter DNA-Doppelstrangbruchreparatur HPV-positiver Oropharynxtumoren mittels ex vivo kultivierter humaner Tumorschnitte

H. Zech^{1,2}, J. Berger², W. Mansour¹, L. Nordquist¹, C. von Bargen⁴, L. Bußmann^{2,3}, N. Möckelmann^{2,5}, A. Böttcher², C. – J. Busch^{2,6}, C. Petersen¹, C. Betz², K. Rothkamm¹, M. Kriegs¹, S. Köcher^{1,2}, T. Rieckmann^{1,2}

¹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

²Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

³Mildred-Scheel Cancer Career Center HATRICs4, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

⁴Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

⁵Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Katholisches Marienkrankenhaus Hamburg, Hamburg

⁶Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Greifswald, Greifswald

Fragestellung: HPV-positive Oropharynxkarzinome (engl. OPSCC) stellen im Gegensatz zu vergleichbaren HPV-negativen OPSCC eine besonders strahlenempfindliche Tumorentität dar. Als mögliche Ursachen werden vor allem eine erhöhte Immunogenität sowie eine erhöhte zelluläre Strahlenempfindlichkeit als Folge einer ineffizienten DNA Doppelstrangbruch(DSB)-Reparatur angeführt. Größte Limitation der letztgenannten Hypothese ist, dass die Evidenz bisher ausschließlich auf Datensätzen weniger, etablierter Zelllinien basiert. Ziel des hier beschriebenen Projektes war der Vergleich der DSB-Reparaturkapazität HPV-positiver und HPV-negativer OPSCC in frischem, *ex vivo* kultiviertem humanen Tumorgewebe.

Methodik: Erstellen von 400 µm Gewebeschnitten aus frischen humanen Tumorproben; Inkubation der Gewebeschnitte als *air-liquid interface*-Zellkultur auf Zellkultureinsätzen für 24 h; Behandlung der Zellen ± Bestrahlung und ± ATM-Inhibitor; Fixierung und Einfrieren nach weiteren 2 oder 24 h; Identifikation der DNA DSB via Immunfluoreszenzmikroskopie des DSB-Marker 53BP1 bei Kofärbung des SCC-Marker p63; Zusätzliche Validierung der Ergebnisse in HPV-positiven und -negativen HNSCC Zelllinien.

Ergebnis: *Ex vivo* kultivierte OPSCC-Schnittkulturen zeigten für den Versuchszeitraum von 3 Tagen eine stabile Oxygenierung und Proliferation. In HPV-positiven Kulturen ($n=8$) zeigte sich eine erheblich höhere Anzahl residueller 53BP1-Foci als in HPV-negativen ($n=8$) (5,7 vs. 0,9 Foci/Zellkern, $p=0,0003$). ATM-Inhibition führte in allen getesteten HPV-negativen Kulturen zu der erwarteten, deutlichen Erhöhung der residuellen Foci ($n=4$). In HPV-positiven Kulturen zeigte sich in klarem Gegensatz dazu in 6 von 7 getesteten Proben kein Anstieg der Focizahlen. Dieses unterschiedliche Ansprechen auf ATM-Inhibition konnte zudem in HPV-positiven und -negativen HNSCC Zelllinien bestätigt werden.

Schlussfolgerung: Unser Nachweis deutlich erhöhter residueller 53BP1-Foci in HPV-positiven humanen Tumorschnittkulturen stellt den ersten robusten Nachweis einer eingeschränkten DSB-Reparaturkapazität HPV-positiver OPSCC außerhalb etablierter Zelllinien dar. Die Ergebnisse deuten somit klar auf eine wichtige Rolle einer intrinsischen DSB-Reparaturdefizienz für die allgemein anerkannte, klinische Strahlenempfindlichkeit. Das fehlende Ansprechen auf ATM-Inhibition deutet zudem auf einen Defekt in der ATM-vermittelten DNA-Scha-

densantwort in diesen Tumoren und wird aktuell weitergehend untersucht.

VS19-2-jD

PD-L1-Expression zusammen mit fehlendem Tumorhypoxie-Ansprechen in Woche 2 der Radiochemotherapie verschlechtert die Prognose von Kopf-Hals-Tumorpatienten – Ergebnisse einer prospektiven Bildgebungsstudie

A. Rühle^{1,2}, A. – L. Grosu^{1,2}, M. Mix³, N. Wiedenmann^{1,2}, D. Baltas^{1,2}, M. Werner^{2,4}, R. Stoian^{1,2}, G. Niedermann^{1,2}, J. Ruf³, G. Kayser^{2,4}, N. H. Nicolay^{1,2}

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Partnerstandort Freiburg, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Freiburg

³Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁴Institut für Klinische Pathologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Fragestellung: Intratumorale Hypoxie verschlechtert das Ansprechen von Kopf-Hals-Tumorpatienten (HNSCC) auf eine Radiochemotherapie, wobei insbesondere eine persistierende Tumorhypoxie unter Therapie mit einer verminderten lokoregionären Kontrolle (LRC) assoziiert ist. Zum Teil ist die verschlechterte Prognose von hypoxischen Tumoren mit der Induktion eines immunsuppressiven Mikromilieus verbunden, weshalb in dieser Studie die Interaktion zwischen der PD-1/PD-L1-Achse und der Hypoxie-Dynamik unter Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen HNSCC-Patienten untersucht wurde.

Methodik: 49 HNSCC-Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten longitudinale Hypoxie-Bildgebungen mit dem PET-Tracer Fluor-18-Misonidazol ($[^{18}\text{F}]$ FMISO) in Woche 0, 2 und 5 unter Radiochemotherapie. Prätherapeutische Tumorbiopsien wurden mittels Immunhistochemie hinsichtlich der PD-1/PD-L1-Expression der Immun- und Tumorzellen analysiert und mit der peritherapeutischen Hypoxiedynamik in Beziehung gesetzt. Für Woche 0, 2 und 5 wurde, basierend auf dem maximalen standardized uptake value (SUV) im Primarius dividiert durch den mittleren SUV im kontralateralen M. Sternocleidomastoideus, der FMISO-T/B_{index} als Maß für das Tumor-zu-Muskel-Signalverhältnis berechnet. Der Einfluss der PD-1/PD-L1-Expression alleine und in Kombination mit der Tumorhypoxie-Dynamik auf die LRC und das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde mittels Cox-Analysen untersucht.

Ergebnis: 44 der 49 Patienten wiesen initial eine erhöhte FMISO-Aufnahme (FMISO-T/B_{index} $\geq 1,4$) als Zeichen der lokalen Hypoxie auf (FMISO-T/B_{index} = $1,89 \pm 0,44$ [Median \pm Standardabweichung]). Prätherapeutisch erhöhte PD-1-Level gingen mit einer geringeren Tumorhypoxie-Auflösung, d. h. einer reduzierten Abnahme der FMISO-T/B_{index}-Werte, unter der Radiochemotherapie einher: Während der FMISO-T/B_{index} zwischen Woche 0 und 5 in der Gruppe mit erhöhter intratumoraler PD-1-Expression um 0,27 (16,9 %) abnahm, war die Abnahme in Patienten mit geringer intratumoraler PD-1-Expression mehr als doppelt so hoch (Δ FMISO-T/B_{index} = $-0,69$ (34,7 %), $p < 0,05$). Patienten mit ausbleibendem frühen Hypoxie-Ansprechen unter der Radiochemotherapie sowie einer positiven tumoralen PD-L1-Expression wiesen eine signifikant verminderte LRC (HR = 3,374, $p = 0,022$) und einen Trend zu einem verminderten PFS (HR = 2,752, $p = 0,052$) auf, wohingegen die erhöhte tumorale PD-L1-Expression weder die LRC (HR = 1,186, $p = 0,772$) noch das PFS (HR = 0,846, $p = 0,766$) von Patienten mit frühem Tumorhypoxie-Ansprechen beeinflusste.

Schlussfolgerung: In dieser prospektiven Studie konnte eine prognostisch ungünstige Subgruppe identifiziert werden, die sowohl eine positive PD-L1-Expression in Tumorzellen als auch ein verzögertes Tumorhypoxie-Ansprechen aufwiesen. Gegebenenfalls könnte diese

Subgruppe von einer Radioimmuntherapie, eventuell in Kombination mit einer medikamentösen Hypoxie-Modifikation oder radiotherapeutischen Dosis-Eskalation, profitieren, was in zukünftigen Studien evaluiert werden sollte.

VS19-3

Potenzielle Biomarker für die lokoregionäre Kontrolle von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Strahlentherapie

H. Hiepe^{1,2}, S. Löck^{1,2}, S. Appold^{1,2}, A. Nowak^{4,5}, D. Haim^{4,5}, V. Gudziol^{5,6}, M. Kemper^{5,6}, G. Baretton^{7,8}, M. Baumann^{9,3}, M. Krause^{2,5}, A. Linge^{1,2}

¹OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR), Dresden

²Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden

³Partnerstandort Dresden, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Dresden

⁴Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden

⁵Partnerstandort Dresden, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Dresden

⁶Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden

⁷Institut für Pathologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden

⁸Tumor- und Normalgewebebank, Universitäts- KrebsCentrum (UCC), Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden

⁹Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

Fragestellung: Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen (HNSCC) mit intermediärem Rezidivrisiko zeigen trotz gleichem Tumorstadium und gleicher Histologie heterogene Therapieerfolge nach der Operation und der postoperativen Strahlentherapie (PORT). Die Berücksichtigung der individuellen tumorbiologischen Eigenschaften könnte eine zuverlässiggere Vorhersage des Therapieansprechens ermöglichen. In dieser Studie soll geprüft werden, inwieweit sich die Prognosefaktoren bezüglich der lokoregionären Kontrolle von Tumoren mit hohem Rezidivrisiko, die in einer multizentrischen Studie der Radioonkologie-Gruppe des DKTK identifiziert wurden, auch auf Tumoren mit einem mittleren Rezidivrisiko übertragen lassen.

Methodik: Diese retrospektive monozentrische Studie umfasst 171 Patienten mit histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle ($n=85$), des Oropharynx ($n=64$), des Hypopharynx ($n=5$) oder des Larynx ($n=17$), die eine kurativ intendierte PORT mit einer Gesamtdosis von 60 bis 66 Gy erhielten (Behandlungszeitraum zwischen 2005 und 2016). Das Follow-Up betrug mindestens 24 Monate. Die Expression des HPV-Surrogatmarkers p16 und des putativen Krebsstammzellmarkers CD44 wurden mittels Immunhistochemie untersucht. Genexpressionsanalysen von drei Hypoxie-assoziierten Gensignaturen sowie des putativen Krebsstammzellmarkers SLC3A2 erfolgten mittels nanoString-Technologie. Primärer Endpunkt ist die lokoregionäre Kontrolle. Als sekundärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben betrachtet.

Ergebnis: Patienten mit kleineren Tumoren (T1 oder T2) zeigten eine höhere lokoregionäre Kontrolle als Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren ($p=0,036$). Die p16-Überexpression war in dem hier un-

tersuchten Patientenkollektiv nicht mit einer höheren lokoregionären Kontrolle assoziiert. Die Überexpression des putativen Krebsstammzellmarkers *SLC3A2* zeigte eine signifikante Assoziation mit einer niedrigeren lokoregionären Kontrollrate ($p=0,014$). Alle Patienten mit CD44-negativen Karzinomen zeigten eine langfristige Tumorkontrolle. Ein kürzeres Gesamtüberleben wurde für Patienten beobachtet, die aktiv rauchen ($p=0,003$), deren Tumoren in der Mundhöhle lokalisiert sind ($p=0,046$) oder die eine hohe Expression des Markers *SLC3A2* aufweisen ($p=0,02$). Ein signifikant längeres Gesamtüberleben konnte für Patienten mit p16-positiven Karzinomen im Vergleich zu denen mit p16-negativen Tumoren gezeigt werden ($p=0,007$). Die Expression von Hypoxie-assoziierten Gensignaturen zeigte keinen Einfluss auf die lokoregionäre Kontrolle oder das Gesamtüberleben.

Schlussfolgerung: Der HPV-Status sowie die putativen Krebsstammzellmarker *SLC3A2* und CD44 stellen auch mögliche Biomarker für Patienten mit lokoregionär fortgeschrittenen HNSCC mit intermediärem Rezidivrisiko dar, die eine chirurgische Resektion und eine nachfolgende PORT erhalten haben.

VS19-4

Risikostratifizierung mit Hilfe von 18F-FDG-PET/CT und neuronalen Netzwerken bei Kopf-Hals-Tumor Patienten

E. Lombardo^{1,2}, L. Minibek¹, A. Holzgreve³, L. Kaiser³, N. Albert³, P. Bartenstein^{3,4}, C. Kurz^{1,2}, M. Riboldi², M. Niyazi^{1,4}, C. Belka^{1,4}, S. Corradini¹, F. Walter¹, G. Landry^{1,2}, S. Marschner^{1,4}

¹Department of Radiation Oncology, University Hospital, LMU Munich, Munich

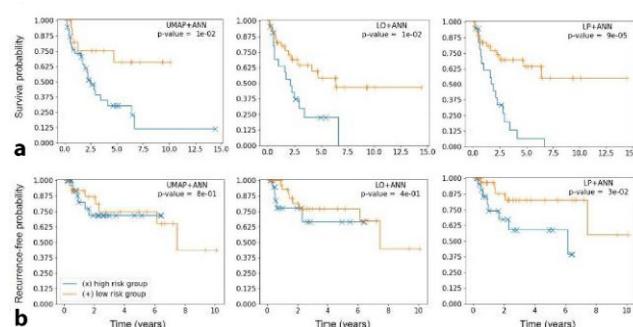
²Department of Medical Physics, LMU Munich, Munich

³Department of Nuclear Medicine, LMU Munich, Munich

⁴German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Munich, Munich

Fragestellung: Ziel dieser Analyse war es zu testen, ob mit Hilfe von artifiziellen neuronalen Netzwerken (ANN) und Parametern aus der initialen 18F-FDG-PET/CT Bildgebung bei Kopf-Halstumorpatienten, Modelle gebildet werden können, welche das Gesamtüberleben (OS) oder das lokoregionäre Versagen (LRF) prognostizieren können.

Methodik: Retrospektiv wurden klinische Daten und Follow-up von Patienten mit Kopf-Halstumorpatienten und initialer 18F-FDG-PET/CT-Diagnostik erhoben, welche zwischen 06/08 und 02/20 eine adj. oder def. R(C)T erhielten. Zunächst wurden im PET/CT mehrere Volumina definiert die alle SUV-Werte umschließen die $\geq 40\%$, 50% , 60% ,



VS19-4 | Abb. 1 Kaplan-Meier-Kurven von Hochrisiko- (blau) und Niedigrisiko-Patientengruppen (orange), aufgetrennt nach einem während der Kreuzvalidierung optimierten Schwellenwert. Die Signifikanz des Unterschieds wurde mit dem Log-Rank-Test bewertet a) Kaplan-Meier-Kurven für OS-Endpunkt. b) Kaplan-Meier-Kurven für LRF-Endpunkt. Abkürzungen: LP „Literature+PET“ Variablenset; LO „Literature Only“ Variablenset; UMAP Dimensionalitätsreduktionsalgorithmus; ANN artifizielles neuronales Netzwerk

75 % oder 90 % des SUVmax-Wertes des Tumors sind. Aus diesen Volumina wurden jeweils multiple Variablen wie SUVmax, SUVmean oder Total lesion glycolysis (TLG) extrahiert. Für die Auswertung wurden 3 Sets von Variablen gebildet; 1. „Literature only“ (LO): klinische Daten, mit in der Literatur belegtem Einfluss auf OS oder LRF, 2. „Literature+PET“ (LP): klinische Daten + ausgewählte PET-Parameter, 3. „UMAP“: alle vorhandenen Werte die durch einen Dimensionalitätsreduktionsalgorithmus (UMAP) in wenige neue Variablen zusammengefasst wurden. Anschließend wurden alle Sets zur weiteren Prozessierung als Input an ein artifizielles neuronales Netzwerk (ANN) gegeben. Alle Modelle wurden mit cross-validation an zufällig ausgewählten 75 % der Patienten trainiert und an den restlichen 25 % getestet. Die diskriminative Leistung des Modells wurde mit Harrell's Konkordanzindex (HCI) gemessen, die Stratifizierungsfähigkeit in Hoch- und Niedigrisiko mit dem Log-Rank-Test.

Ergebnis: Insgesamt wurden 230 Patienten eingeschlossen, 27,4 % weiblich, 72,6 % männlich. 31,7 % erhielten eine adj., 68,2 % eine def. R(C)T. Das mediane Alter betrug 64 Jahre (28–93), das medianen Follow-Up betrug 31 Monaten (1–175). Die UICC-Stadien verteilten sich wie folgt: 5 Patienten (2,2 %) mit UICC I, 25 (10,9 %) mit UICC II, 45 (19,6 %) mit UICC III und 155 (67,4 %) mit UICC IV.

In Bezug auf OS erzielte das Variablenset LP+ANN einen HCI von 0,71, LO+ANN einen HCI von 0,67 und UMAP+ANN einen HCI von 0,64. Für LRF ergaben sich ein HCI für LO+ANN von 0,70, für LP+ANN von 0,65 und für UMAP+ANN von 0,62. Hinsichtlich der Stratifizierung in Risikogruppen waren alle drei Modelle signifikant für OS, für LRF war nur LP+ANN signifikant (p -Wert $< 0,05$).

Schlussfolgerung: Anhand von 18F-FDG-PET/CT Merkmalen ist eine Stratifizierung in Risikogruppen mit Hilfe von artifiziellen neuronalen Netzwerken für OS und LRF möglich. Die beobachteten Unterschiede in den Ergebnissen bestätigen die Relevanz der Merkmalselektion. Die Tatsache, dass UMAP den beiden selektierten Variablensets unterlegen war suggeriert, dass Expertenwissen gegenüber einer rein Algorithmus basierten Variablenelektion überlegen sein kann.

VS19-5

Entwicklung eines prädiktiven Hypoxie/Immuno-Classifiers für Kopf-Hals-Tumorpatienten unter Radiochemotherapie – Ergebnisse einer prospektiven Bildgebungsstudie

N. H. Nicolay^{1,4}, A. Rühle^{1,4}, M. Mix^{2,4}, N. Wiedenmann^{1,4}, R. Stoian^{1,4}, G. Niedermann^{1,4}, D. Baltas^{1,4}, M. Werner^{3,4}, J. Ruf^{2,4}, G. Kayser^{3,4}, A. – L. Grosu¹

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

³Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁴Standort Freiburg, Deutsches Konsortium Translationale Krebsforschung (DKTK), Heidelberg

Fragestellung: Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TILs) korrelieren mit Ansprechens von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen (HNSCCs) auf Radiochemotherapie und werden durch Tumor-Mikromilieu und tumorassoziierte Hypoxie beeinflusst. Die vorliegende Analyse untersucht den Wert eines auf TILs und Hypoxie basierenden prädiktiven Scores zur Stratifizierung des Therapieansprechens von HNSCC-Patienten.

Methodik: 49 Patienten mit lokal fortgeschrittenem HNSCC wurden in eine prospektive Studie eingeschlossen und erhielten in den Therapiewochen 0, 2 und 5 Hypoxie-PET-Bildgebungen ($[^{18}\text{F}]$ FMISO-PET). Für jeden Zeitpunkt wurde ein Index (FMISO-T/B_{index}) als Maß für die normalisierte maximale Tumorhypoxie berechnet. Frühes Hypoxieansprechen wurde als bildgebende Abnahme der Hypoxie zwischen Woche 0 und 2 definiert. Prätherapeutische Tumorbiopsien dienten der quantitativen Analyse der TILs und des Hypoxiemarkers Carboanhy-

drase IX (CAIX). Patienten wurden nach frühem Hypoxieansprechen und TIL-Dichte (>100 vs. <100 TILs/Hauptgesichtsfeld) in vier Subgruppen aufgeteilt, und der resultierende Score wurde für die Subgruppen basierend auf CAIX-Expression (H-Score oberhalb vs. unterhalb des Medians) und TILs intern validiert. Mittels Cox- und nachfolgenden Konkordanzanalysen wurden die Subgruppen hinsichtlich lokoregionaler Kontrolle (LRC) und progressionsfreien Überlebens (PFS) analysiert.

Ergebnis: Erhöhte TIL-Level gingen mit besserer LRC ($HR=0.279$, $p=0.011$) und PFS ($HR=0.276$, $p=0.006$) einher. Auch die Abnahme des FMISO-T/B_{index} innerhalb der ersten beiden Bestrahlungswochen war mit signifikant besserer LRC ($HR=0.321$, $p=0.015$) und PFS ($HR=0.402$, $p=0.043$) assoziiert. Harrell's C betrug 0.68 für die Kombination von TILs und frühem Hypoxie-Ansprechen. Der PET-basierte Hypoxie/Immun-Classifier trennte zwischen 3 Prognosegruppen, einer guten ($TIL_{hoch}/\Delta\text{FMISO-SUV}_{\text{index}}$ negativ), intermediären ($TIL_{hoch}/\Delta\text{FMISO-SUV}_{\text{index}}$ positiv oder $TIL_{niedrig}/\Delta\text{FMISO-SUV}_{\text{index}}$ negativ) und schlechten ($TIL_{gering}/\Delta\text{FMISO-SUV}_{\text{index}}$ positiv) Prognosegruppe mit 2-Jahres LRC-Raten von 71 %, 33 % und 0 %. Niedrige CAIX-Expression korrelierte ebenfalls mit einer verbesserten LRC ($HR=0.352$, $p=0.050$), aber nicht dem PFS ($HR=0.468$, $p=0.087$). Harrell's C betrug 0,66 für CAIX und TILs allein und 0,71 für die Kombination. Der auf Immunhistochemie basierende Hypoxie/Immun-Classifier stratifizierte ebenso zwischen einer guten ($CAIX_{niedrig}/TIL_{hoch}$), intermediären ($CAIX_{niedrig}/TIL_{niedrig}$ oder $CAIX_{hoch}/TIL_{hoch}$) und schlechten Gruppe ($CAIX_{hoch}/TIL_{niedrig}$) mit 2-Jahres-LRC von 73 %, 62 % und 11 % ($p=0.001$).

Schlussfolgerung: Wir entwickelten einen PET-basierten Hypoxie/Immun-Classifier, der HNSCC-Patienten aufgrund ihres Therapieansprechens in 3 Prognosegruppen auftrennt, und konnten die unterschiedlichen Subgruppen ebenso in einem klinisch einfach nutzbaren, Immunhistochemie-basierten Classifier mit vergleichbarer Modellgüte nachweisen. Dieser Hypoxie/Immun-Classifier könnte nach Validierung in der klinischen Routine zur Prognoseabschätzung verwendet werden.

VS20 | Oligometastasierung

VS20-1

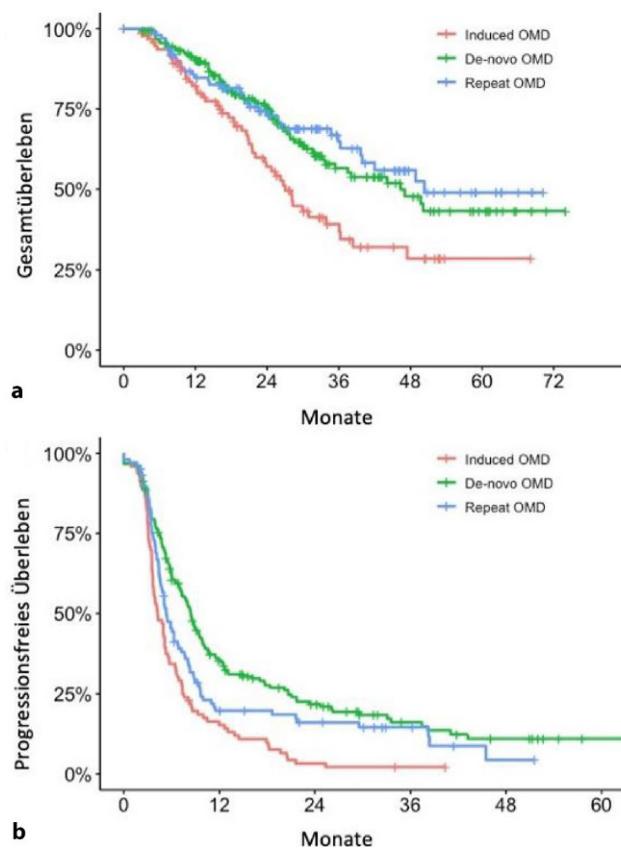
Prognostischer Wert des ESTRO EORTC Klassifizierungssystems für die oligometastasierte Tumorerkrankung

J. Willmann, E. Vlaskou Badra, S. Adilovic, M. Ahmadsei, S. Christ, M. Mayinger, M. Guckenberger, N. Andratschke

Klinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich, Zürich (Schweiz)

Fragestellung: Die Oligometastasierung(OMD) beschreibt einen Zustand, der durch eine begrenzte Anzahl Fernmetastasen gekennzeichnet wird. Oligometastasierte PatientInnen können nebst Systemtherapie auch von lokaler, Metastasen-gerichteter Therapie profitieren. Im Rahmen des OligoCare-Projekts der European Society for Radiotherapy and Oncology(ESTRO) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer(EORTC) wurde ein System zur Klassifizierung oligometastatischer Tumorerkrankungen vorgestellt, das auf einheitlicher Einteilung und Nomenklatur basiert(Guckenberger et al. 2020). Ziel der Studie ist, die ESTRO EORTC Klassifizierung an PatientInnen anzuwenden, bei denen eine OMD mittels stereotaktischer Radiotherapie(SBRT) behandelt wurde und die Prävalenz und den prognostischen Wert der einzelnen OMD-Formen zu ermitteln.

Methodik: In dieser, von der lokalen Ethikkommission genehmigten Studie, wurden retrospektiv Daten von PatientInnen untersucht, welche zwischen 01/2014–12/2019 am Universitätsspital Zürich mittels SBRT behandelt wurden. Einschlusskriterien waren: solide Tumor-



VS20-1 | Abb. 1 a Gesamtüberleben und b Progressionsfreies Überleben; die Nummern unterhalb der Graphen bezeichnen die Anzahl der PatientInnen unter Risiko nach Diagnose OMD

Variable	Gesamtkohorte	De-novo OMD	Repeat OMD	Induced OMD
	n=386 (100%)	n=187 (48%)	n=102 (26%)	n=97 (25%)
Alter, median (IQR)	67 (58-72)	68 (61-73)	66 (55-72)	63 (56-69)
Geschlecht				
Männlich	247 (64%)	121 (65%)	60 (59%)	66 (68%)
Weiblich	139 (36%)	66 (35%)	41 (41%)	31 (32%)
Primärtumor				
Lungenkarzinom	134 (35%)	72 (39%)	29 (28%)	33 (34%)
Prostatakarzinom	39 (10%)	32 (17%)	5 (5%)	2 (2%)
Malignes Melanom	33 (9%)	6 (3%)	5 (5%)	22 (22%)
Kopf-Hals-Tumoren	29 (7%)	18 (10%)	8 (8%)	3 (3%)
Kolorektales Karzinom	24 (6%)	5 (3%)	13 (13%)	6 (6%)
Mammakarzinom	22 (6%)	16 (7%)	4 (4%)	2 (2%)
Andere	105 (27%)	38 (20%)	38 (37%)	29 (30%)
Anzahl extrakranieller Metastasen				
1	259 (67%)	131 (70%)	60 (59%)	68 (70%)
2	91 (24%)	41 (22%)	31 (30%)	19 (20%)
3	25 (6%)	9 (5%)	9 (9%)	7 (7%)
4	11 (3%)	6 (3%)	2 (2%)	3 (3%)
5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

VS20-1 | Abb. 2 Ausgangscharakteristika

erkrankung, 1–5 Metastasen, Alter ≥ 18 Jahre und Behandlung aller progredienter oder persistenter Läsionen. Die PatientInnen wurden gemäss ESTRO EORTC Klassifikation in die Untergruppen *de-novo OMD*, *repeat OMD* und *induced OMD* klassifiziert. Ereigniszeitanalysen wurden mittels Kaplan-Meyer-Methode erstellt. Statistisch signifikante Unterschiede wurden mittels Log-Rank-Test ermittelt. Die statistische Auswertung erfolgte in R (V. 4.0.3).

Ergebnis: 386 PatientInnen mit 555 Metastasen wurden in die Studie eingeschlossen. Der häufigsten Primärtumoren waren Lungen- ($n=134$; 35 %), Prostatakarzinom ($n=39$; 10 %) und Melanom ($n=33$; 9 %). Die PatientInnen wurden gemäss ESTRO EORTC Klassifizierung in drei Kohorten unterteilt: *de-novo OMD* mit $n=187$ (48 %), *repeat OMD* mit $n=102$ (26 %) und *induced OMD* mit $n=97$ (25 %) PatientInnen. Nach medianem Follow-Up von 24 Monaten lag das mediane Gesamtüberleben(OS) bei 39.9 Monaten für alle PatientInnen. Das ESTRO EORTC Klassifizierungssystem war signifikant mit dem OS assoziiert: das mittlere OS war in der *induced* Kohorte signifikant kürzer (27.1 Monate), gegenüber der *de-novo* Kohorte (46.3 Monate, $p=0.006$) und der *repeat* Kohorte (50.3 Monate, $p=0.0057$) (Abb. 1a). Das OS unterschied sich zwischen den *de-novo* und *repeat* OMD Kohorten nicht signifikant ($p=0.587$). Das mediane progressionsfreie Überleben(PFS) betrug in der *induced* Kohorte 4.3 Monate und war signifikant kürzer im Vergleich zur *repeat* Kohorte (5.4 Monate, $p=0.012$) und der *de-novo* OMD-Kohorte (8.4 Monate, $p>0.001$) (Abb. 1b). Die *de-novo* Kohorte hatten ein signifikant längeres PFS, verglichen mit der *repeat* Kohorte ($p=0.020$).

Schlussfolgerung: Das ESTRO EORTC Klassifizierungssystem konnte erfolgreich zur Klassifizierung eines aktuellen Kollektivs von mit SBRT behandelten, oligometastasierten PatientInnen angewandt werden. Verglichen mit *de-novo OMD* und *repeat OMD* ist das *induced OMD* Stadium mit einem signifikant kürzerem OS und PFS assoziiert.

VS20-2

OLI-P: Phase 2-Studie zur Toxizität und Effektivität einer PSMA-PET basierten lokal-ablativen Bestrahlung bei oligometastasierten Prostatakarzinompatienten

T. Hölscher^{1,2}, M. Wirth³, M. Bauman⁶, C. Thomas⁸, K. Jörg⁴, D. Zips⁷, S. Löck^{1,2}, M. Krause^{1,2}, A. – C. Müller⁷, F. Paulsen⁷, F. Lohaus^{1,2}

¹Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden

²Oncoray – National Center for Radiation Research in Oncology, Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf, Dresden

³Heidelberg and German Cancer Consortium (DKTK) partner site, German Cancer Research Center (DKFZ), Dresden

⁴Department of Nuclear Medicine, Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden

⁵Institute of Radiooncology, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Dresden

⁶German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg

⁷Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine and University Hospital Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

⁸Department of Urology, University Hospital and Faculty of Medicine, Technische Universität Dresden, Dresden

Fragestellung: Nach kurativer Primärtherapie, kommt es bei einem Teil der behandelten Patienten zu einer PSA-Progression. Es konnte gezeigt werden, dass die lokale Bestrahlung (aRT) einzelner Metastasen die Zeit bis zu einer erneuten Progression verlängern kann. Im

Alter bei der PET Untersuchung in Jahren [Median (Spannbreite, SB)]	72 (52 - 84)	
Anzahl der behandelten Läsionen (pro Patient)	n=1	48 (76%)
	n=2	9 (14%)
	n=3	4 (6%)
	n=4	1 (2%)
Initiale NCCN Risikoklassifikation [patienten (%)]	Lokoregionär	8 (13%)
	Sehr hoch	26 (41%)
	Hoch	9 (14%)
	intermediär	19 (30%)
PSA zur Erstdiagnose in ng/ml [Median (SB)]	10.7 (1.1 – 158)	
Zeit seit Primärtherapie in Monaten [Median (SB)]	56 (4 - 201)	

VS20-2 | Abb. 1 Patienteneigenschaften

Vergleich zur konventionellen Bildgebung, ermöglicht die moderne Bildgebung mittels PSMA-PET die Detektion einzelner Metastasen zu einem sehr frühen Zeitpunkt. Prospektive Daten zur Effektivität und Toxizität einer aRT basierend auf einem PSMA-PET sind bisher nicht publiziert.

Methodik: Die vorgestellte Studie rekrutierte an zwei deutschen Zentren Patienten mit PSA-Progression nach lokaler kurativer Therapie und Oligometastasen in der Ganzkörperbildgebung. Patienten mit bis zu fünf Metastasen wurde die Studienteilnahme angeboten. Ausschlusskriterien waren unter anderem: PSA > 10 ng/ml, Androgendeprivationstherapie (ADT) oder schwere Komorbiditäten. Es wurden alle im PSMA-PET beschriebenen Metastasen mit einer lokal-ablativen Bestrahlung behandelt. Der primäre Endpunkt war die Toxizität ($>/=\pm 2$) 2 Jahre nach Abschluss der Therapie. Sekundärer Endpunkt ist die Zeit bis zum PSA-Progress (PSA nadir +1 ng/ml oder Beginn einer ADT) und Zeit bis zum Beginn einer ADT.

Ergebnis: Zwischen 2014 und 2018 wurden 72 Patienten eingeschlossen. Tab. 1 zeigt die demografische Daten und Daten zur vorherigen Behandlung. Neun Patienten wurden ausgeschlossen, da keine aRT erfolgte. Das mediane Follow-up für die verbleibenden 63 Patienten betrug 34,2 Monate. Nach zwei Jahren wurden für 21/63 Patienten ein adverse event dokumentiert. Die nachfolgenden Ereignisse (> Grad 1) wurden während der Studie dokumentiert: 1 Patient verstarb bei oberer gastrointestinaler Blutung (Grad 5), nach Diagnose einer therapiepflichtigen Leukämie; 1 Patient mit Apoplex (ohne Residuen, Grad 2); 1 Aspergillus Pneumonie (Grad 3) bei Immunsuppression; 2 Patienten mit Harninkontinenz (Grad 2); 5 Patienten mit neu diagnostizierten Karzinomen (Grad 5 $n=4$, Grad 3 $n=1$). Alle diese Ereignisse wurden als unabhängig von der aRT der Metastasen aufgetreten bewertet. Nach im Median 14,4 Monaten wurde bei 44 Patienten eine PSA Progression beobachtet. Eine ADT wurde bei 36 Patienten im Median 26 Monate nach aRT begonnen; 34/63 Patienten hatten zwei Jahre nach aRT keine ADT begonnen.

Schlussfolgerung: Die lokale ablative Bestrahlung von oligometastasierten Prostatakarzinompatienten, die mittels PSMA-PET selektiviert wurden ist sicher, scheint bei einigen Patienten zu einer längeren Kontrolle des PSA-Wertes zu führen und kann den Beginn einer ADT verzögern.

VS20-3-jD**Magnetresonanz-geführte stereotaktische Radiotherapie maligner Leberneoplasien: Erste klinische Erfahrung und Patient-Reported Outcome**

F. Weykamp, S. Klüter, P. Hoegen, K. Seidensaal, L. König, K. Renkamp, C. Rippke, S. Regnery, S. Koerber, C. Buchele, J. Debus, J. Liermann, J. Hörner-Rieber

Radioonkologie, Universitätsklinik Heidelberg, Heidelberg

Fragestellung: Die stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) ist eine Behandlungsalternative für nicht resektable Lebermetastasen oder hepatozelluläre Karzinome (HCC). Die Magnetresonanz- (MR-) geführte SBRT hat das große Potenzial, die Behandlungsqualität weiter zu verbessern, indem höhere Bestrahlungsdosen insbesondere nahe Risikoorganen appliziert werden können. Bislang gibt es kaum Studien bezüglich Therapieergebnissen und insbesondere bezüglich Patienten-Akzeptanz.

Methodik: Es erfolgte die Subgruppenanalyse einer prospektiven Beobachtungsstudie bezüglich Patienten mit Lebermetastasen oder HCC. Diese erhielten eine MR-geführte SBRT am MRIdian Linac in der Abteilung für Strahlentherapie der Universitätsklinik Heidelberg zwischen 01/2019 und 02/2020. Lokale Kontrolle (LC) und Gesamtüberleben (OS) wurden mittels der Kaplan-Meier Methode analysiert. Ein eigens entwickelter „patient-reported outcome questionnaire“ wurde genutzt zur Objektivierung der Patientenakzeptanz. Zur Beschreibung der Toxizität wurde die CTCAE v. 5.0 verwendet.

Ergebnis: Zwanzig Patienten ($n=18$ Lebermetastasen; $n=2$ HCC) erhielten eine MR-geführte SBRT von insgesamt 26 malignen Leberneoplasien. Die mediane biologisch effektive Dosis (BED $\alpha/\beta=10$) betrug 105.0 Gy (range: 67.2–112.5 Gy) und das mediane planning target volume 57.20 mL (range: 17.4–445.0 mL). Die mediane Behandlungszeit umfasste 39.0 min (range: 26.0–67.0 min). Nach einem Jahr betrug die LC 88.1 % und das OS 84.0 %. Gastrointestinale Toxizitäten Grad I° traten in 30.0 % und Grad II° in 5.0 % der Patienten auf, ohne Grad III° Toxizitäten oder darüber. Die Behandlung wurde im Allgemeinen als gut bewertet, insbesondere der Atemanhalte-Prozess und die Versorgung durch das MR-Linac Personal. Am schlechtesten wurden die Behandlungsdauer, das Lagerungs-Prozedere und die niedrige Raumtemperatur bewertet.

Schlussfolgerung: Die MR-geführte SBRT von malignen Leberneoplasien ist eine nebenwirkungsarme und gut von den Patienten akzeptierte Behandlungsmethode. Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend und zeigen eine exzellente Lokalkontrolle. Nebst Langzeit-Ergebnissen werden weitere Untersuchungen erwartet, um Patienten zu identifizieren, die den größten Nutzen der MR-geführten SBRT haben.

VS20-4**Dosimetrischer Benefit der MRT-geführten online adaptiven Strahlentherapie: Eine Analyse von 154 Fraktionen**

L. Nierer¹, J. Hofmaier¹, V. Mendes¹, J. Braun¹, P. Thum¹, F. Walter¹, R. von Bestenbostel¹, C. Kurz¹, G. Landry¹, M. Reiner¹, M. Niyazi¹, C. Belka^{1,2}, S. Corradini¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum LMU München, München

²Kooperationspartner München, Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

Fragestellung: Hybride MRT-basierte Bestrahlungssysteme haben vor einigen Jahren Einzug in die klinische Routine gefunden. Solche Systeme ermöglichen anhand von 3D MRT-Aufnahmen, den Bestrahlungsplan an die aktuelle Anatomie des Patienten anzupassen. Die online Planadaption

zielt darauf ab, den Einfluss von interfraktionellen anatomischen Veränderungen zu kompensieren. Ziel dieser Studie war es, den dosimetrischen Benefit der online MRT-geführten, adaptiven Radiotherapie (oMRgRT) innerhalb einer inhomogenen Patientenohorte zu evaluieren.

Methodik: Konsekutiv behandelte Patienten (01/2020 bis 05/2020) mit unterschiedlichen Tumorentitäten wurden in diese retrospektive Analyse eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine step-and-shoot intensitätsmodulierte Strahlentherapie im Thorax oder Abdomen mit dem MRIdian System (ViewRay Inc., Oakwood Village, OH, USA). Die Dosisverschreibung erfolgte auf die 65 %, 80 % oder 95 % Isodose. Verschiedene Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) Parameter des Planungszielvolumens (PTV) und der Risikoorgane (OAR) wurden vor und nach der online Planadaption verglichen. Außerdem wurde die Reproduzierbarkeit der MRT-basierten online Konturierung der Zielvolumina untersucht. Die statistische Analyse erfolgte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit einem Signifikanzlevel von $\alpha=5\%$.

Ergebnis: Insgesamt wurden 27 Patienten und 154 Fraktionen evaluiert, wobei 73 % aller Fraktionen adaptiert wurden. Im Vergleich zu den nicht adaptierten Fraktionen zeigten die adaptierten Fraktionen eine bessere PTV Abdeckung mit der Verschreibungsdoxis ($_{\text{VPD,PTV}}$ median +16,0 %, Spanne: -35,7 % bis +54,2 %, $p<0,001$) und einen Anstieg der near-minimum Dosis ($D_{98\%}$ median +19,5 %, Spanne: -7,7 % bis +70,3 %, $p<0,001$). Im Gegensatz dazu veränderten sich die near-maximum Dosis ($D_{2\%}$) und die mediane PTV Dosis um weniger als 1,0 %. Hinsichtlich der Risikoorgan-Belastung zeigte sich für die adaptierten Pläne ein Trend zu verringerten Dosismaxima (D_{max}) in 6 von 9 untersuchten OARs (Dickdarm, Duodenum, Magen, Plexus Sacralis, Rektum, Blase, Niere, Spinalkanal, Aorta), ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Eine statistisch signifikante Dosisreduktionen durch online Planadaption wurde lediglich für die Maximaldosis im Dickdarm ($D_{\text{max,bowel}}$ -4,0 %, $p=0,017$) gefunden. Insgesamt zeigte die online Zielvolumenkonturierung eine gute Reproduzierbarkeit, mit einer medianen Standardabweichung der PTV Volumina von 6,6 %.

Schlussfolgerung: Die PTV Abdeckung wurde durch die Planadaption signifikant verbessert, während die Risikoorganbelastung, sowie die Dosishomogenität innerhalb des PTV beibehalten werden konnten. Die online MRT-basierte Zielvolumenkonturierung zeigte außerdem eine gute Reproduzierbarkeit.

VS20-5**Postoperative vs. definitive Stereotaxie bei synchronen Hirnmetastasen in Patienten mit nicht-kleinzellem Lungenkarzinom**

S. Nagaraja, B. Hültenschmidt, S. Nadji, N. Frank, K. Lindel

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe

Fragestellung: Stereotaktische Radiotherapie bzw. Radiochirurgie (SRT) wird in Behandlung der Hirnmetastasen bei oligometastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) als adjuvante Therapie nach Tumorexstirpation oder auch als eine definitive Behandlung zunehmend eingesetzt, um die Toxizität der Ganzhirnbestrahlung zu vermeiden. Eine synchrone Hirnmetastase bei der Diagnose des Primarius wird als ein prognostisch negativer Faktor betrachtet. In dieser Studie vergleichen wir die Ergebnisse der postoperativen SRT (p.o. SRT) und definitiven SRT (def. SRT) bei NSCLC Patienten mit synchronen Hirnmetastasen.

Methodik: Die retrospektiven Daten von 51 Patienten [25 p.o. und 26 def. SRT], die im Zeitraum vom August 2014 bis November 2020 behandelt wurden, wurden analysiert. Die Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika sind in Tab. 1 dargestellt. Das mediane Alter in beiden Kohorten betrug 61,8 (p.o. SRT) und 67,9 Jahre (def. SRT) mit einem Karnofsky Index vor Beginn der SRT von jeweils 80 und 70 %. Es befanden sich keine EGFR oder ALK mutierten Patienten in beiden

Patientencharakteristika	Postoperative SRT	Definitive SRT
Anzahl der Patienten	25	26
Alter (Jahre)	61,8 (46,6 – 72,4)	67,9 (50,3 – 82,3)
Geschlecht		
- weiblich	10	17
- männlich	15	9
Karnofsky Index vor Beginn der SRT (median)	80 (70-100)	70 (60-90)
Tumorcharakteristika		
Tumorhistologie		
- Adenocarzinom	19	20
- Plattenepithelca.	3	4
- sonstiges	3	1
Hirnmetastasen		
Anzahl (median und Range)	1 (1-2)	2 (1-6)
Lokalisation		
- frontal	5	8
- temporal	2	2
- parietal	6	11
- occipital	6	4
- cerebellär	6	1
Extrakranielle Metastasen	10	9
Therapiecharakteristika		
Parallele Chemotherapie	4	0
Parallele Immuntherapie	2	1
SRT Dosis und Fraktionierung (median und Range)	27 Gy (24-32 Gy) 3 Fraktionen (3-6)	20 Gy (10-40 Gy) 1 Fraktion (1-6)
Ganzhirn-RT vor SRT-Boost	keine	4
PTV D98% (Median)	27,6 Gy	24,3 Gy
PTV Max. (Median)	33,8 Gy	24,9 Gy
PTV Mean Dosis (Median)	31,6 Gy	23,7 Gy

VS20-5 | Abb. 1 Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika

Kohorten. Sonstige Tumorcharakteristika waren vergleichbar in beiden Kohorten. Die durchschnittliche Anzahl der Hirnmetastasen lag bei 1 und 2 Metastasen in p. o. und def. SRT Gruppe.

Ergebnis: Die mediane Nachbeobachtungszeit nach SRT betrug 14,3 Monate (0–52,2 Monaten). Die mediane Zeit zwischen Resektion der Hirnmetastasen und p. o. SRT lag bei 37 Tagen (22–100 Tage). Eine mittlere Dosis von 27 Gy (auf 80 %-Isodoselinie dosiert) in 3 Fraktionen wurde bei p. o. SRT appliziert, gegenüber 20 Gy als Einzelbestrahlung bei def. SRT aufgrund der größeren Zielvolumina nach einer Operation (22,2 cc vs. 4,8 cc). Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 18,3 Mo. und 10,3 Mo. in p. o. und def. SRT Kohorte ($p=0,47$). In der p. o. SRT Kohorte wurden 5 lokale Rezidive, 12 intracraniale und 3 leptomeningeale Rezidive beobachtet. In der def. SRT Kohorte gab es 9 lokale Rezidive, 10 intracraniale Metastasen und keine leptomeningeale Verbreitung ($p>0,05$). Ein extrakranieller Progress war in beiden Kohorten, mit jeweils 15 und 17 Fällen in p. o. und def. SRT Kohorte, die Haupttodesursache. Eine Strahlennekrose wurde in 2 P. in p. o. Gruppe und 1 P. in def. SRT Gruppe festgestellt. Jedoch in beiden Kohorten wurde keine höhergradige Toxizität (≥ 3 CTCAE V4.0) dokumentiert.

Schlussfolgerung: Die Analyse zeigt ein vergleichbares Ergebnis zwischen p. o. SRT und def. SRT in Patienten mit Hirnmetastasen bei NSCLC. Die tendenziell bessere Überlebenszeit nach p. o. SRT spiegelt eventuell einen Selektionsbias wider. Leptomeningeale Rezidive scheinen ausschließlich mit einer Operation assoziiert, was bei der Zielvolumendefinition des Op-Gebiets berücksichtigt werden sollte.

VS21 | Kopf-Hals-Tumoren 2: Klinische Forschung

VS21-1

Ergebnisse einer trinationalen Umfrage zur Behandlungspraxis der Strahlentherapie älterer Kopf-Hals-Tumor-Patienten im deutschsprachigen Raum

E. Haehl^{1,2}, A. Rühle^{1,2}, S. Spohn^{1,2}, T. Sprave^{1,2}, E. Gkika^{1,2}, C. Zamboglou^{1,2}, A. – L. Grosu^{1,2}, N. H. Nicolay^{1,2}

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Partnerstandort Freiburg, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Fragestellung: Durch den demografischen Wandel steigt die Zahl älterer Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region (HNSCC). Diese sind in den großen therapiedefinierenden Studien entweder unterrepräsentiert oder ausgeschlossen. Hierdurch bleibt die individuelle, klinische Entscheidungsfindung dieser herausfordernden Patientenkollekte im Ermessen der einzelnen Behandler weitgehend ohne ausreichende zugrundeliegende Evidenz. In der vorliegenden Studie soll die gängige Behandlungspraxis älterer HNSCC-Patienten im deutschsprachigen Raum erfasst werden.

Methodik: Eine patterns-of-care Umfrage wurde an alle Mitglieder der DEGRO, ÖGRO und SRO versandt. Der Onlinefragebogen enthielt 21 Fragen zur Behandlung älterer HNSCC-Patienten sowie je 3 Fragen zu 2 Fallbeispielen. Mit der Statistiksoftware SPSS wurden Häufigkeitsverteilungen und Subgruppenanalysen berechnet.

Ergebnis: 132 Strahlentherapeuten beantworteten den Fragebogen, davon 46 (35 %) aus Universitätskliniken, 52 (39 %) aus peripheren Kliniken und 34 (26 %) niedergelassene Kollegen. 83(62 %) Befragte behandeln 1–5 ältere HNSCC-Patienten pro Monat und 42(32 %) mehr als 5 Patienten. 65 (50 %) der Behandler definieren die Zielvolumen älterer Patienten analog der geltenden Leitlinien. Von 36 (28 %) bzw. 28 (22 %) werden die ZV in Abhängigkeit von Alter und Komorbiditäten bzw. Tumorstadium abgeändert. Wenn medizinisch indiziert, verabreichen 108 (84 %) Befragte routinemäßig eine begleitende Chemotherapie, wobei wöchentlich 40 mg/m² Cisplatin sowohl im definitiven ($n=68$, 53 %) als auch im adjuvanten ($n=60$, 47 %) Setting das bevorzugte Schema darstellt. Hypofraktionierung und Hyperfraktionierung/Akzelerierung werden von 20 % (26) und 9 % (11) aller Behandler routinemäßig verwendet. Nur 5 % (7) empfehlen generell eine stationäre Behandlung älterer HNSCC-Patienten. In einem Fallbeispiel einer definitiven Behandlungssituation empfehlen 73(63 %) Befragte eine kombinierte Radiochemotherapie mit Bestrahlung der bilateralen LAW analog geltender Leitlinien. In einem adjuvanten Fallbeispiel waren die Empfehlung bezüglich Zielvolumendefinition und Chemotherapie sehr heterogen. Unterschiede zwischen den Institutionen der Befragten ergaben sich in der Häufigkeit der PET-CT im Staging, der präventiven Port- und PEG-Anlage, sowie der Wahl der Chemotherapieschemata und der Verwendung alternativer Fraktionierungskonzepte.

Schlussfolgerung: Die Behandlung älterer HNSCC-Patienten im deutschsprachigen Raum erfolgt im Wesentlichen auf Grundlage der Leitlinien jüngerer Patienten. Es besteht Bedarf an zu etablierenden Stratifizierungs- und Deeskalationsalgorithmen für diese Patienten.

VS21-2-jD

Monozentrischer Vergleich der postoperativen Radiochemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Kopfes- und Halses (HNSCC) bei jüngeren (<70 Jahre) versus älteren (≥70 Jahre) Patienten

C. Patzer, J. Possiel, M. Schirmer, M. Guhlich, S. Rieken, L. Dröge, M. Leu

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

Fragestellung: Die postoperative Radio(chemo)therapie [R(C)T] spielt bei der Behandlung lokal fortgeschritten HNSCC eine entscheidende Rolle für die lokale Tumorkontrolle. Prospektive Studien haben die Therapie bisher kaum bei älteren Patienten (≥70 Jahre) untersucht, sodass in dieser retrospektiven Studie Therapieergebnisse, Toxizität und Compliance zwischen diesen beiden Patientengruppen verglichen wurden.

Methodik: Es wurden 298 Pat. ≥18 Jahre mit nicht metastasiertem HNSCC, die in unserer Klinik im Zeitraum von 05/2008 bis 11/2019

eine adjuvante R(C)T erhalten haben, ausgewertet. Die Pat.- und Tumorcharakteristika, die Therapiecompliance (vorzeitige Therapieabbrüche), die Komorbiditäten (Charlson-Comorbidity-Index) sowie die Akut- und Spättoxizitäten wurden mit CTCAE- bzw. LENT/SOMA-Score erfasst und die Unterschiede zwischen beiden Gruppen mittels Chi-Quadrat bzw. Kruskal-Wallis-Test verglichen. Die primären Endpunkte waren das 5-Jahres Gesamt- (OS), Krankheitsspezifische- (CSS), das Progressionsfreie- (PFS) und Lokalrezidiv-freie (LRFS) Überleben sowie die lokale (LC) und distante (DC) Kontrolle. Die statistische Analyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Schätzer. Die Überlebenszeiten wurden mittels Log-rank-Test verglichen.

Ergebnis: Von den eingeschlossenen Pat. waren $n=52 \geq 70$ Jahre und $n=246 < 70$ Jahre. Das mediane Follow-Up betrug 39.5 Monate (3.2–148.0). Im Median wurden 64 Gy (min. 38 Gy – max. 66 Gy) appliziert. Alle Pat. erhielten eine Intensitäts-modulierte ($n=126$) bzw. Volumen-modulierte Arc-Therapie ($n=172$). Die konkomitante Systemtherapie bestand entweder aus Cisplatin ($n=219$) oder Cetuximab ($n=6$), wobei $n=73$ Pat. keine Systemtherapie erhielten. Ältere Pat. (≥ 70 Jahre) hatten signifikant weniger nodal fortgeschrittene Tumore ($p<0.01$), erhielten weniger Chemotherapie ($p<0.01$) und hatten mehr Komorbiditäten ($p<0.01$). Bei älteren Pat. ergaben sich ein signifikant schlechteres OS (33.2 % vs. 68.8 %; $p<0.01$), PFS (28.6 % vs. 59.2 %; $p<0.01$) und LRFS (31.1 % vs. 62.5 %; $p=<0.01$). Das CSS (66.2 % vs. 77.3 %; $p=0.26$), die lokale Kontrolle (70.9 % vs. 80.9 %; $p=0.75$) sowie die distante Kontrolle (83.4 % vs. 81.2 %; $p=0.94$) waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen älteren und jüngeren Pat. Bei der Therapiecompliance ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p=0.26$). Bezogen auf die Akuttoxizitäten, hatten ältere Pat. signifikant weniger Mukositis ($p=0.03$) und Dermatitis ($p<0.01$). Die Spättoxizitäten unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Schlussfolgerung: Die postoperative R(C)T stellt eine gute Behandlungsoption bei lokal fortgeschrittenen HNSCC dar, die für vergleichbare lokale und distante Kontrolle im Vergleich zwischen älteren und jüngeren Pat. bei akzeptabler Toxizität sorgt. Sie sollte jedoch einer strengen Indikationsstellung durch erfahrene Radioonkologen im Hinblick auf die meist vorhandenen Komorbiditäten vorbehalten sein.

VS21-3

Feeling of Distress and Life Satisfaction – Psychosocial and Spiritual Care Needs in Head and Neck Cancer Patients

P. Vitek², O. Micke¹, J. Hübner³, A. Büsing⁴, J. Büntzel²

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Franziskus Hospital, Bielefeld

²Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Südharz Klinikum Nordhausen, Nordhausen

³Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena, Jena

⁴Fakultät für Gesundheit (Department für Humanmedizin), Universität Witten/Herdecke, Herdecke

Fragestellung: Radiotherapy belongs to the standard treatment in head and neck cancer. However, the special psychosocial and spiritual needs are not well defined. Therefore, we assessed, whether head and neck cancer patients under radiation treatment have an increased need for psychosocial and/or spiritual support.

Methodik: A total of 133 with head and neck cancer attended a survey of the Working Group Prevention and Integrative Oncology (PRIO) of the German Cancer Society. Of these patients, 56 received a radiotherapy (RT) (Group I; median age: 64 years (range, 38–90)), 57 received no RT (Group II, median age: 62 (range, 41–86)). Both groups were comparable regarding the tumor stage (UICC I+II/III+IV/n. a.—Group 1: 21/9/26, Group II: 29/11/27) as well as from the confessional commitment (yes/no—Group I: 19/37, Group II: 23/34). We assessed the data for the perceived distress (“distress thermometer”, NRS), for

life satisfaction (WHO-5 and BMLSS-10) and the perceived support (BMLSS-Support).

Ergebnis: In Group I, the everyday life stress (NRS: 0–100) is reported with $48.8+/-21.8$ a little bit higher, but not significantly different from group II with $40.9+/-26.3$ ($p=0.101$). The psychological pressure (NRS: 0–100) is comparable with $37.5+/-25.2$ in group I and $32.1+/-25.9$ in group 2 ($p=0.293$). The data for life satisfaction (WHO-5 and BMLSS-10) indicate a considerable loss compared to reference to other oncological patients groups. There were no relevant differences between the different head and neck cancer groups (group I versus II: WHO-5: $51.00+/-23.95$ vs. $52.65+/-24.99$, BMLSS-10 $61.01+/-15.10$ vs. $61.00+/-22.85$). Both groups report a larger effect in the spiritual-mental support of nursing/physicians compared to psychology/spiritual care ($p<0.0001$). However, particularly patients with radiotherapy have an as yet unmet need in spiritual care ($p=0.011$).

Schlussfolgerung: There is marked deficit in life satisfaction in patients with head and neck cancer compared to other chronically ill patients. In particular, in patients with radiation treatment a psychosocial support in terms of spiritual care is necessary.

VS21-4

Zervikale Lymphonodektomie – Anzahl entfernter versus positiver Lymphknoten und Outcome

Y. Butt¹, P. Tennstedt⁴, C. – J. Busch², H. Hanken³, C. Petersen¹, S. Tribius¹

¹Strahlentherapie, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg

²Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg

³Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg

⁴Martiniklinik, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg

⁵Strahlentherapie, Asklepios. Klinik St. Georg, Hamburg

Fragestellung: Prognostische Faktoren bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (KHT) sind R-Status, ECE und Anzahl befallener Lymphknoten (LK). Während der letzten Jahre wurde zunehmend postuliert, dass die Entnahme vom mindestens 18 LK bei der zervikalen Lymphonodektomie die lokale Kontrolle sowie das Überleben verbessert. Qualitätsparameter für die Kopf-Hals-Onkologie haben sich etabliert: R-Status, ECE, Radiochemotherapy (R(C)T) (wenn indiziert), Anzahl der entnommenen LK und das Zeitintervall bis zur Adjuvanz (<6 Wochen). Während bei vielen Tumorentitäten mit der Sentinellymphonodektomie der Trend zu weniger intensiver LK-Chirurgie geht, untersucht diese Studie, ob die Anzahl der entfernten Lymphknoten tatsächlich prognostisch relevant ist, wenn Patienten konsequent adjuvant nach den Qualitätsparametern behandelt werden.

Methodik: In einer prospektiven Datenbank wurden zwischen 2008 und 2015 468 Patienten mit lokal fortgeschrittenen KHT (UICC Stadium III/IV), die eine kurative R(C)T mittels IMRT erhalten haben, erfasst. Davon wurden 359 primär operiert; 295 hatten eine zervikale Lymphonodektomie. 40 % hatten ein OropharynxCa (OPC), 16 % ein Larynx/HypopharynxCa, 30 % Karzinom der Mundhöhle und 14 % der NNH oder ein CUP- Syndrom; mittleres Follow-up beträgt 45,6 Monate.

22 % hatten eine R1-Resektion, 31 % ECE positive LK, 51 % erhielten eine RCT. HPV Status wurde nicht routinemäßig erfasst. Das mittlere Intervall bis zum Beginn der R(C)T betrug 44 Tage (35–54) und die Gesamtbehandlungszeit 90 Tage (82–101).

Mittels CART-Analyse wurden Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Überleben adjustiert untersucht (entfernte LK, Anzahl pos. LK, BMI, ECE, T- und N-Klassifikation, R-Status und Tumorlokalisierung). Lokale Kontrolle, fernmetastasenfreies, krankheitsfreies (DFS)- und Gesamtüberleben (OS) wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen

ermittelt. Mittels multivariater Analysen (MVA) wurden Einflussfaktoren auf das DFS und OS ermittelt.

Ergebnis: Die CART-Analyse für das krankheitsfreie Überleben zeigte, T3/4 als den wichtigsten negativen prognostischen Faktor, gefolgt von Alter (>61) und BMI (<17,4). Tumorlokalisation (OPC vs. other) und Anzahl entfernter LK (<17) erscheinen im Baum der CART weniger relevant für den Endpunkt des DFS, während Faktoren wie ECE, N-Klassifikation und R-Status sich als wenig relevant herausstellen.

Für das für DFS ergab die MVA die Anzahl pos. LK, non-OPC, T3/4 als neg. Prädiktoren und für das OS Anzahl pos. LK und non-OPC. Nach 5 Jahren beträgt die LK 92 %, fernmetastasenfreies Ü 93 %, DFS 78 % und OS 70 %.

Schlussfolgerung: Die Anzahl der entfernten LK ist für das DFS und für das OS in dieser Patientenohorte nicht relevant. Für beide Endpunkte sind die Anzahl befallener LK und das T-Stadium bedeutsam.

Bei konsequenter leitliniengerechter adjuvanter Therapie haben R-Status und ECE keinen Effekt auf DFS oder OS bei exzellentem Outcome. Ein qualitativ hoher Standard in der Kopf-Hals-Onkologie ist nur durch eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit möglich.

VS21-5-jD

Re-Bestrahlung bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region – eine multizentrische Analyse von 253 Patienten der Trial-Group der jDEGRO

J. Roesch¹, M. Oertel², S. Dobiasch³, A. Fabian⁴, D. Fleischmann⁵, J. von der Grün⁶, D. Hering², S. Heß⁷, M. Hoeck⁸, L. Käsmann⁵, A. Löser⁹, M. Mäurer¹⁰, D. Medenwald¹¹, A. Rühle¹², C. Süß¹³, B. Tamaskoics¹⁴, M. Trommer¹⁵, M. Vinsensia¹⁶, M. Waltenberger³, S. Wegen¹⁵, M. Hecht¹

¹Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

²Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

³Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar der technischen Universitäts München, München

⁴Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

⁵Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, LMU Klinikum München, München

⁶Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt

⁷Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg

⁸Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg

⁹Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg

¹⁰Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Jena, Jena

¹¹Department für Strahlenmedizin, Universitätsklinikum Halle, Halle

¹²Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

¹³Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

¹⁴Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

¹⁵Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Köln, Köln

¹⁶Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Mannheim, Mannheim

Fragestellung: Innerhalb der letzten Jahrzehnte führten Fortschritte hinsichtlich Diagnostik, Chirurgie, System- sowie Radiotherapie zur konsequenten Verbesserung sowohl der Lebensqualität als auch der onkologischen Prognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der

Kopf-Hals-Region (HNSCC). Folglich wurde die Frage der adäquaten Behandlung im Falle eines loko-regionären Rezidivs bedeutender. Bei Limitationen einer alleinigen chirurgischen oder systemischen Therapie sollte die Möglichkeit einer kurativ intendierten Re-Radio(chemo)therapie (Re-RT) evaluiert werden. Die folgende Arbeit untersucht den Wert der Re-RT in einem großen multizentrischen Kollektiv und arbeitet relevante Einflussfaktoren heraus.

Methodik: Patientendaten von 298 Fällen aus 16 Universitätskliniken aus dem Zeitraum von 05/2009–07/2020 wurden im Rahmen der Trial-Group der jDEGRO erfasst. Einschlusskriterien umfassten Re-bestrahlungen bei histologisch gesicherten, lokal-rezidivierten oder als Zweitkarzinom aufgetretenen HNSCC. Eine Behandlung mit IMRT, VMAT oder SBRT war obligat. Gesamtüberleben (OS), Progressions-freies Überleben (PFS) sowie die lokale Tumorkontrollrate (LC) gemessen ab Beginn der Radiotherapie wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven geschätzt und Überlebensunterschiede einzelner Subgruppen mit Hilfe des Logrank-Test univariat analysiert.

Ergebnis: Von insgesamt 298 in der Datenbank erfassten Patienten hatten 45 zum Zeitpunkt der Re-bestrahlung Fernmetastasen und wurden für die weiteren Analysen ausgeschlossen. Die Patienten wurden im Median 27,4 (Spannweite 0–130) Monate nachverfolgt. Das mediane OS lag bei 13,2 Monaten (95 % KI: 10,7–15,7), das 2-Jahres-OS bei 29,2 %. Das mediane PFS sowie das 2-Jahres-PFS lagen bei 7,9 Monaten (95 % KI: 6,7–9,1) bzw. 19 %. Eine applizierte Dosis von über 50 Gy EQD2 führte in der univariaten Analyse zu signifikant verbessertem OS ($p=0,003$) sowie PFS ($p=0,007$). Innerhalb der kleinen Gruppe von Patienten die mehr als 60 Gy EQD2 erhielten lag nur ein nicht signifikanter Trend für verbessertes OS vor ($p=0,13$). Des Weiteren war das OS signifikant mit dem ECOG-Status ($p=0,000$) sowie dem Vorhandensein einer Tracheostomie zum Zeitpunkt der Re-bestrahlung ($p=0,001$) assoziiert.

Schlussfolgerung: In der vorliegenden multizentrischen Analyse zeigte die ReRT eine deutlichen Überlebensvorteil mit einem medianen PFS und OS von 7,1 bzw. 9,7 Monaten. Eine applizierte Dosis von über 50 Gy EQD2 ist prognostisch günstiger und sollte angestrebt werden. Eine prospektive Validierung der Ergebnisse innerhalb der jDEGRO ist geplant.

VS22 | Kranielle und extrakranielle stereotaktische Bestrahlung

VS22-1

Zweite stereotaktische Radiotherapie als Re-Bestrahlung für thorakale Malignome: eine multizentrische DEGRO-Analyse

C. John¹, R. Dal Bello¹, N. Andratschke¹, M. Guckenberger¹, J. Boda-Heggemann², E. Gkika³, F. Mantel⁴, H. Specht⁵, C. Stromberger⁶, F. Zehentmayr⁷, O. Blanck⁸, P. Balermans¹

¹Klinik für Radio-Onkologie, UniversitätsSpital Zürich, University of Zurich, Zürich (Schweiz)

²Klinik für Radio-Onkologie, Universitätsmedizin Mannheim, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim

³Klinik für Radio-Onkologie, University Medical Center Freiburg, Freiburg

⁴Klinik für Radio-Onkologie, University Hospital Würzburg, Würzburg

⁵Klinik für Radio-Onkologie, Klinik für Radio-Onkologie Freising, Freising

⁶Klinik für Radio-Onkologie, Charite – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin

⁷Klinik für Radio-Onkologie, Paracelsus Medical University, Salzburg, Salzburg (Österreich)

⁸Klinik für Radio-Onkologie, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel

Fragestellung: Daten über eine „im Feld“ thorakalen Re-Bestrahlung mit 2 Serien einer stereotaktischen Radiotherapie (SBRT) sind selten. Ziel dieser Studie ist Behandlungsmuster, Effektivität und Sicherheit zu erforschen und kumulative Dosisverteilungen zu analysieren.

Methodik: Patienten mit einer 2. SBRT-Serie in der Lunge, Planungszielvolumen(PTV)-Überlappung und verfügbaren Bestrahlungsplänen wurden analysiert in dieser retrospektiven, multizentrischen Studie. Alle Pläne und klinische Daten wurden zentral gesammelt. Die Bestrahlungspläne wurden einer Summation und dosimetrischen Evaluation unterzogen (Abb. 1 und 2). Alle dosimetrischen und volumetrischen Parameter wurden mit Hilfe der Software MIM (Version 6.9.2, MIM Software Inc., Cleveland, USA) extrahiert. Die applizierte Dosis wurde zu einer entsprechenden 2 Gy – Äquivalenzdosis (EQD2) Distribution konvertiert. Die Parameter $\alpha/\beta = 10$ Gy (EQD2/10) für den Tumor und $\alpha/\beta = 3$ Gy (EQD2/3) für das Normalgewebe wurden benutzt. Kaplan-Meier Kurven wurden für die Kalkulation des Gesamtüberlebens (OS), und der lokalen Kontrolle und Metastasenfreiheit (LCR, DCR) benutzt.

Ergebnis: Siebenundzwanzig Patienten aus 8 Zentren waren geeignet für Evaluation: 12 davon mit einem Nicht-Kleinzeligen Lungenkarzinom, 16 von den Läsionen waren Metastasen. Bei 17 der Patienten handelte es sich bei der re-bestrahlten Läsion um die einzige Tumormanifestation. Das mediane PTV der ersten und zweiten SBRT war jeweils 35 cm^3 und 29.5 cm^3 . Die mediane PTV Überlappung war 22 cm^3 und die mediane kumulative maximale EQD2/10 Punktdosis

war 270.04 Gy . Die mediane Dosis appliziert in der ersten SBRT-Serie war 38.5 Gy auf der 65 %ige-Isodose in median 5 Fraktionen. 40 Gy in 5 Fraktionen war die mediane Verschreibung für die zweite SBRT-Serie. Nach einem medianen Zeitintervall von 20.2 Monaten zwischen den zwei SBRT-Serien betragen die 1-Jahres OS, -LCR und -DCR jeweils 78.3 %, 70.3 % und 73.8 %. Drei Patienten entwickelten Grad 1 und ein Patient Grad 2 Pneumonitis. Es wurde keine Toxizität >Grad 2 beobachtet. Eine höhere als die mediane PTV-Dosis in der zweiten Serie korrelierte mit besserem OS ($p=0.005$) und LCR ($p=0.055$) und auch eine periphere Tumorlokalisierung hatte einen signifikanten positiven Einfluss auf die lokale Kontrolle ($p=0.013$).

Schlussfolgerung: Eine zweite „im Feld“ SBRT-Serie mit PTV-Überlappung scheint sicher zu sein und erreicht relativ gute Tumor-Kontrollraten. Eine höhere Re-Bestrahlungsdosis ist der wichtigste Faktor um langfristigen Tumorkontrolle und Überleben zu erreichen.

VS22-2

Linac-Based Stereotactic Radiosurgery for Brain Arteriovenous Malformations

A. Gawish¹, A. Mpotaris², I. Sandalcioglu³, K. – P. Stein³, T. Brunner¹

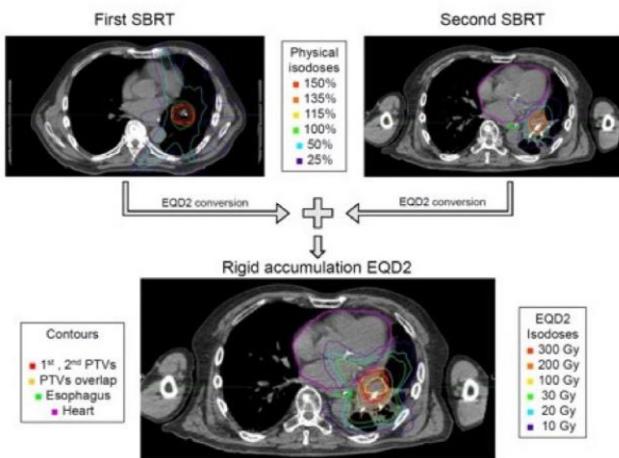
¹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

²Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

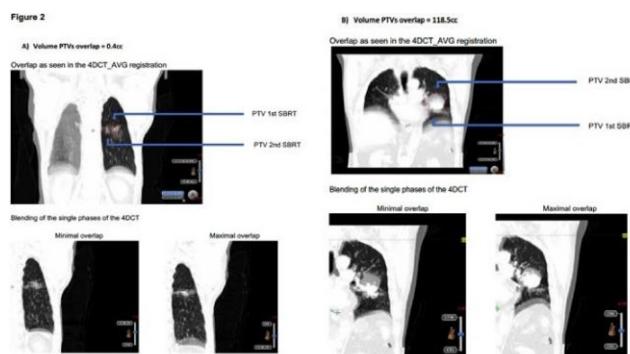
³Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

Fragestellung: The LINAC stereotactic radiosurgery (SRS) procedure is gaining popularity as a form of radiation treatment for cerebral arteriovenous malformations (AVMs) since the theory of combined SRS and endovascular treatment poses much uncertainty. This study focuses on how to evaluate obliteration and re-bleeding rates, and to determine factors and adverse effects influencing obliteration after LINAC-based SRS for cerebral AVMs.

Methodik: ExacTrak software-guided LINAC SRS was conducted in 64 patients with cerebral AVMs. About 65 percent of the AVMs were $>2 \text{ cm}$ in diameter and the median and mean treatment volumes were 5.6 cc and 14.8 cc , respectively (range $0.258\text{--}180.06 \text{ cc}$). AVM treatment doses ranged from 16.4 to 24 Gy (median: 19 Gy) in $1\text{--}4$ fractions. Using Kaplan-Meier survival and life table analyses, actuarial

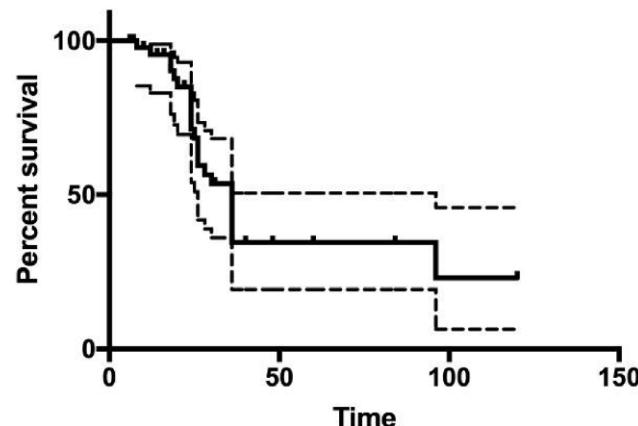


VS22-1 | Abb. 1



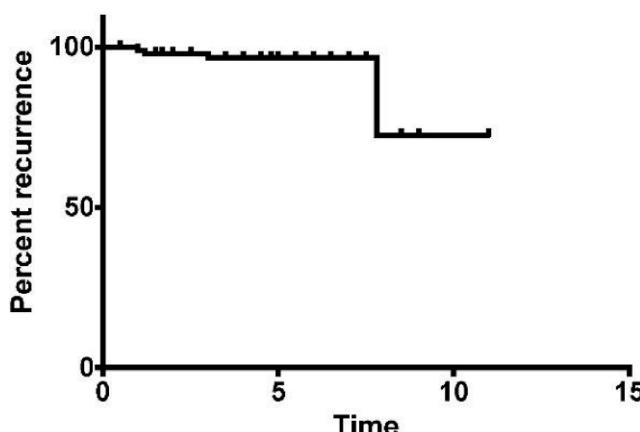
VS22-1 | Abb. 2

Data 1



VS22-2 | Abb. 1 Obliteration duration

Data 1



VS22-2 | Abb. 2 Overall survival

obliteration and annual bleeding hazard rates were calculated after SRS.

Ergebnis: After a mean follow-up of 38 months (range 6–120 months), the AVM was completely obliterated in 36/64 patients, partially obliterated in 4/64, while the treatment resulted in no response in 13/64 patients. 11 patients have an inadequate follow-up. The median time for the obliteration was 25 months. The actual obliteration rates after 2 and 3 years were 40 and 75 %, respectively. Prior endovascular embolization had a significant positive effect on the obliteration rate ($p=0,015$). 12,5 % of AVM patients showed no angiographically confirmed obliteration after 3 years, all received annual follow-up DSA or MRI and both showed no bleeding. Only two patients had bleeding after SRS at a mean of 48 months. The annual bleeding hazard rate in the first two years was 1.5 %. Asymptomatic abnormalities were detected after imaging in 70 % of patients. 14 % of the patients ($n=9$) suffered from radio-necrosis.

Schlussfolgerung: It may be concluded that SRS is an important form of treatment for AVMs. Patients need careful follow-up due to the overall high rate of radiation-induced imaging and a possible risk of late treatment side effects. For a proper assessment of the treatment effect, a minimal follow-up of 3 years is mandatory.

VS22-3

Täglich adaptierte stereotaktische Bestrahlung ultrazentraler Lungentumore: Erste prospektive klinische Ergebnisse

S. Regnery^{1,2}, C. Buchele^{1,2}, F. Weykamp^{1,2}, P. Hoegen^{1,2}, T. Eichkorn^{1,2}, T. Held^{1,2}, C. Rippke^{1,2}, S. Klüter^{1,2}, J. Rademacher^{1,2}, L. Koenig^{1,2}, J. Debus^{1,2}, S. Adeberg^{1,2}, J. Hörner-Rieber^{1,2}

¹Abteilung für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Uniklinikum Heidelberg, Heidelberg

²Heidelberger Institut für Radioonkologie (HIRO), Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie (NCRO), Heidelberg

Fragestellung: Die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) ultrazentraler Lungentumore (ULT), deren Planungszielvolumen (PTV) direkten Kontakt mit den zentralen Atemwegen, dem Ösophagus oder den herznahen Gefäßen hat, bleibt eine schwierige Herausforderung. Bei der Wahl der Dosis muss kritisch zwischen lokaler Tumorkontrolle und schweren Komplikationen abgewogen werden. Hier könnte die MR-geführte (MRg) SBRT durch eine tägliche Adaption des Bestrahlungs-

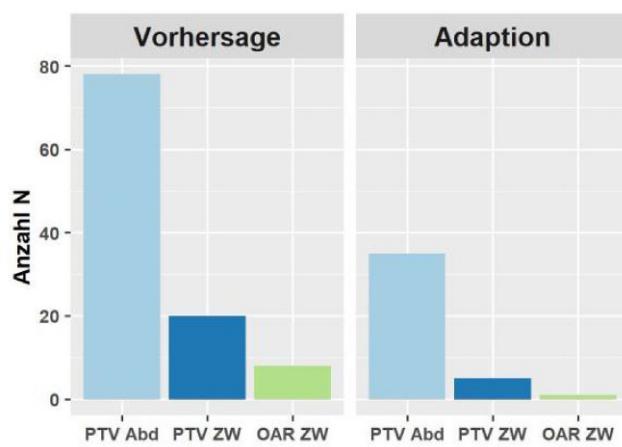
plans zu einer präzisen Therapie der Zielvolumina (ZV) bei maximaler Schonung umgebender Risikoorgane (OAR) beitragen. Dies sind die ersten Ergebnisse aus einer prospektiven Kohorte von Patienten mit ULT nach täglich adaptierter MRgSBRT.

Methodik: 11 Patienten mit ULT erhielten eine MRgSBRT mit Gating des Therapiestrahls und täglicher Planadaption. **Patientencharakteristika:** (IQA: Interquartilenabstand, NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)

Alter	Median: 64,5 Jahre, IQA: 54,5–70,8
Geschlecht	Männlich: 7, Weiblich: 4
Karnofsky Score	Median: 80 %, IQA: 80–90
Organ mit Tumorkontakt	Zentrale Atemwege: 6, Ösophagus: 4, Arteria pulmonalis: 1
Situation	Lokalisiertes NSCLC: 3, Oligometastasierung: 8 Die Fraktionierung betrug in der Regel 10×5–6 Gy. Vor Beginn jeder Fraktion erhielten die Patienten eine MRT in Behandlungsposition und die ZV sowie OAR wurden rekonsuriert. Anschließend wurde die Dosis innerhalb der aktualisierten ZV und OAR gemäß des initialen Bestrahlungsplans vorhergesagt. Basierend auf dieser Vorhersage entschied der behandelnde Arzt, ob eine Adaption des Plans durchgeführt wurde oder nicht

Ergebnis: Insgesamt wurden 99 Fraktionen appliziert, wobei in 92 Fällen eine Planadaption durchgeführt wurde, 88 (88,9 %) davon aufgrund mindestens einer Verletzung der Planungsziele. In 78 Fraktionen (78,8 %) war die Abdeckung des PTV zu gering, in 20 Fraktionen (20,2 %) zeigte sich eine Dosisüberschreitung im PTV und in 8 Fraktionen (8,1 %) eine Dosisüberschreitung in einem OAR. Nach Planadaption konnte die Zahl an Fraktionen mit mindestens einem verletzten Planungsziel signifikant auf 39 (39,4 %) reduziert werden ($p<0,001$, McNemar-Test). In diesen Fällen wurde bei enger Lagebeziehung zwischen PTV und OAR in Anbetracht der klinischen Gesamtsituation ein adäquater Kompromiss zwischen Abdeckung des PTV und Schonung der OAR gefunden (Abb. 1).

Nach einem medianen Follow-up von 6,5 Monaten waren alle Läsionen lokal kontrolliert, eine zeigte eine vollständige Response und jeweils 5 zeigten eine partielle Response bzw. eine stabile Erkrankung. Es ereignete sich eine Grad 3 Nebenwirkung (ösophageales Ulcus) bei einer Patientin unter adjuvanter Bevacizumab-Therapie.



VS22-3 | Abb. 1 Fraktionen mit Verletzung der Planungsziele für vorhergesagte und adaptierte Pläne. Abd Abdeckung inadäquat; ZW Zielwert überschritten

Schlussfolgerung: Die täglich adaptierte MRgSBRT ist ein aufwändiges Verfahren, welches jedoch bei der Behandlung ultrazentraler Lungentumore eine bessere Abdeckung der Zielvolumina bei gleichzeitig strenger Schonung umgebender Risikostrukturen ermöglichen kann. Wir planen eine prospektive Phase I Studie zur Evaluation einer dosis-eskalierten MRgSBRT von ULT (MAGELLAN Studie).

VS22-4

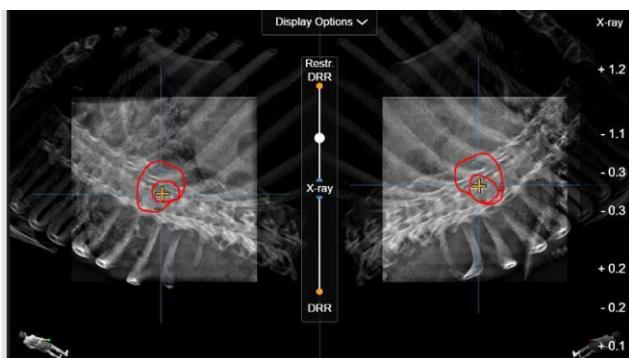
Intrafaktionelle Bewegungsüberwachung bei spinaler SBRT mittels ExacTrac Dynamic

J. Mücke, D. Reitz, G. Landry, M. Reiner, S. Corradini, C. Belka, M. Niyazi, P. Freislederer

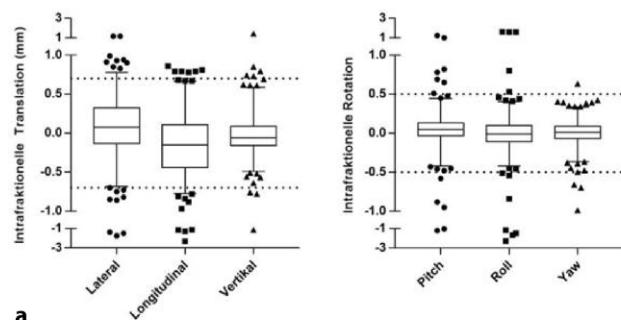
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

Fragestellung: Die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) von Knochenmetastasen im Bereich der Wirbelsäule entwickelt sich zunehmend zu einer Behandlungsoption, insbesondere für Patienten mit oligometastasierter Erkrankung. Im Vergleich zur palliativen Knochenbestrahlung kann durch die Applikation hoher biologisch äquivalenter Dosen die lokale Kontrolle erhöht und das progressionsfreie Überleben verlängert werden. Aufgrund der unmittelbaren Nähe zum Rückenmark sollten die Sicherheitsanforderungen an die spinale SBRT möglichst hoch sein. Das ExacTrac Dynamic System (Brainlab, München, Deutschland) ermöglicht die intrafaktionelle Bewegungserkennung und Lagekorrektur während jeder Fraktion durch orthogonale Röntgenaufnahmen bei vordefinierten Gantrypositionen. Hier präsentieren wir die ersten Ergebnisse einer präzisen intrafaktionellen Röntgen-basierten Bewegungskontrolle mittels ExacTrac Dynamic während der spinalen SBRT, bei der die Patienten nicht durch zusätzliche Lagerungshilfen immobilisiert wurden.

Methodik: Intrafaktionelle Röntgen-Kontrollaufnahmen wurden während der spinalen SBRT von Knochenmetastasen im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule aufgezeichnet und ausgewertet. Die Zielvolumendefinition erfolgte analog der „International spine radiosurgery consensus guideline“. Fraktionierungsschemata umfassten $2 \times 9/12$ Gy (CTV/SIB) oder $5 \times 5/6$ Gy. Intrafaktionelle Bewegungen wurden in sechs Freiheitsgraden mittels ExacTrac Dynamic erfasst, welches Thermaloberflächen-Tracking mit Echtzeit-Röntgenüberwachung kombiniert (Abb. 1). Die Grenzwerte für eine Lagekorrektur betrugen 0,7 mm für Translations- und $0,5^\circ$ für Rotationsbewegungen.



VS22-4 | Abb. 1 Intrafaktionelle Röntgen-basierte Bewegungskontrolle. Stereoskopische Röntgenbilder wurden vor und während der stereotaktischen Bestrahlung von Knochenmetastasen in der Wirbelsäule aufgezeichnet. Die Aufnahmen wurden in Echtzeit mit der geplanten Position fusioniert, um potenzielle Abweichungen zu detektieren. Die roten Linien repräsentieren das PTV („Planning Target Volume“) und den SIB- (simultan integrierter Boost) Bereich



	Lateral	Longitudinal	Vertikal	Pitch	Roll	Yaw
Anzahl Werte	382	382	382	382	382	382
Anzahl Werte über Grenzwert	21	26	8	12	12	5
Minimum (mm, °)	-1,75	-2,32	-1,16	-1,2	-2,29	-0,99
Median (mm, °)	0,08	-0,15	-0,06	0,05	-0,01	0,01
Maximum (mm, °)	1,16	0,86	1,43	1,24	1,62	0,63
Mittelwert (mm, °)	0,079	-0,15	-0,03	0,05	-0,01	0,01
Standardabweichung (mm, °)	0,37	0,39	0,25	0,21	0,29	0,17
Standardefehler (mm, °)	0,02	0,02	0,01	0,01	0,02	0,01
95% Konfidenzintervall von (mm, °)	0,04	-0,18	-0,05	0,02	-0,04	-0,01
95% Konfidenzintervall bis (mm, °)	0,12	-0,11	-0,00	0,07	0,02	0,02

VS22-4 | Abb. 2 Intrafaktionelle Bewegungen bei spinaler Stereotaxie. 382 Röntgen-Kontrollaufnahmen während der Bestrahlung wurden auf intrafaktionelle Bewegungen in sechs Freiheitsgraden untersucht (Lateral, Longitudinal, Vertikal, Pitch, Roll, Yaw). Toleranzen für die Lagekorrektur waren 0,7 mm für Translationsbewegungen und $0,5^\circ$ für Rotationsbewegungen. a Darstellung im Box-Plot. Die Toleranzwerte sind als gestrichelte Linien dargestellt. Die Antennen repräsentieren die 2,5- und 97,5-Perzentile. Ausreißer sind als Symbole (Kreise, Vierecke, Dreiecke) dargestellt. b Deskriptive Statistiken für alle Bewegungen und jeden Freiheitsgrad

Ergebnis: 9 Patienten wurden in insgesamt 34 Fraktionen bestrahlt, wobei 382 intrafaktionelle Röntgenaufnahmen aufgenommen wurden. Bei 53 Aufnahmen (13,8 %) wurden 83 Verschiebewerte außerhalb der Grenzwerte detektiert, woraufhin eine Lagekorrektur erfolgte. Abweichungen außerhalb der Toleranzen traten in allen sechs Dimensionen auf, am häufigsten kam es zu longitudinalen ($N=26$) und lateralen ($N=21$) Translationsfehlern. Abweichungen traten in beiden Richtungen jeder Dimension auf, so dass die Mittelwerte rund um null lagen (Abb. 2). Die größten absoluten Verschiebungen betragen: 1,75 mm (lateral), 2,32 mm (longitudinal), 1,43 mm (vertikal), 1,24° (Pitch), 2,29° (Roll) und 0,99° (Yaw).

Schlussfolgerung: Die intrafaktionelle Röntgen-gesteuerte Patientenüberwachung während der SBRT im Bereich der Wirbelsäule führt zu verbesserter Sicherheit bei der Applikation hoher Einzeldosen in der Nähe hochsensibler Risikoorgane. Bewegungen konnten effektiv erfasst und die Position des Patienten direkt und zeitsparend angepasst werden, ohne dass der Einsatz von weiteren immobilisierenden Maßnahmen (z. B. thermoplastische Masken oder Vakuummatratzen) notwendig war. Weitere detaillierte Untersuchungen sind erforderlich und könnten in Zukunft Patientensubpopulationen identifizieren, die während der spinalen Stereotaxie dennoch von einer zusätzlichen Immobilisierung profitieren.

VS22-5**MR-gesteuerte SBRT bei primären Herzsarkomen**

S. Corradini¹, R. von Bestenbostel¹, A. Romano², L. Placidi², K. Straub¹, L. Nierer¹, M. Reiner¹, M. Niyazi¹, C. Belka¹, L. Boldrini²

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, LMU München, München

²Department of Bioimaging, Radiation Oncology and Hematology, Fondazione Policlinico Universitario „A. Gemelli“ IRCCS, Rom (Italien)

Fragestellung: Primäre Herztumore sind eine extrem seltene Erkrankung mit ungünstiger Prognose. Die Behandlung der Wahl ist die Operation. Weitere Behandlungsoptionen sind Chemo- und Strahlentherapie, die in der Vergangenheit mit palliativer Intention bei Patienten durchgeführt wurden, die keine Kandidaten für eine Operation waren. Die Einführung der hybriden MR-gesteuerten Strahlentherapie (MRgRT) ermöglicht eine bessere Visualisierung kardialer Läsionen und die Anwendung hoher Dosen pro Fraktion auch in sensiblen Organen wie dem Herzen.

Methodik: Patienten mit inoperablen primären kardialen Sarkomen, die an zwei verschiedenen Institutionen behandelt wurden, sind retrospektiv ausgewertet worden. Alle Patienten wurden mit einem 0,35T Hybrid-MR-Linac-System (MRIdian, ViewRay Inc., Mountain View, CA) behandelt. In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Durchführbarkeit, die frühen klinischen Ergebnisse und die Toxizität der MRgRT bei primären kardialen Sarkomen.

Ergebnis: Es wurden vier konsekutive nicht-metastasierte Patienten analysiert, welche zwischen 05–09/2020 behandelt wurden. Die kardialen Sarkome waren meist im rechten Vorhof lokalisiert (50 %), wobei ein Patient 3 epikardiale Läsionen aufwies. Alle Patienten erhielten die MRgRT als Salvage-Behandlung bei Rezidiv nach Operation, nach einem medianen Intervall von 12 Monaten (Spanne: 1–29 Monate). Die mediane GTV Größe betrug 22,9 cm³ (Spanne: 2,5–56,9 cm³) und die Patienten wurden mit einer mittleren GTV Dosis von 38,9 Gy (Spanne: 30,1–41,1 Gy) in 5 Fraktionen behandelt. Hinsichtlich der Durchführbarkeit wurden alle Behandlungen wie geplant durchgeführt und alle

Patienten tolerierten die Behandlung sehr gut und zeigten nur leichte Grad 1 oder 2 Symptome wie Müdigkeit, Dyspnoe oder leichte Brustschmerzen. Nach einem medianen Follow-up von 5 Monaten sind alle Läsionen lokal kontrolliert.

Schlussfolgerung: Diese retrospektive Analyse stellt die erste und größte Serie von Patienten mit primären kardialen Sarkomen vor, welche mittels online adaptiver MRgRT behandelt wurden. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um den Stellenwert dieser neuen Methode bei dieser sehr seltenen Erkrankung zu evaluieren.

VS23 | Hirntumoren 2: Protonentherapie**VS23-1-jD****Wirksamkeit und Toxizität der fraktionierten Protonenstrahltherapie bei Neurinomen der Hirnnerven**

T. Eichkorn¹, S. Regnery¹, T. Held¹, D. Kronsteiner², J. Hörner-Rieber¹, R. El Shafie¹, K. Herfarth¹, J. Debus¹, L. König¹

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

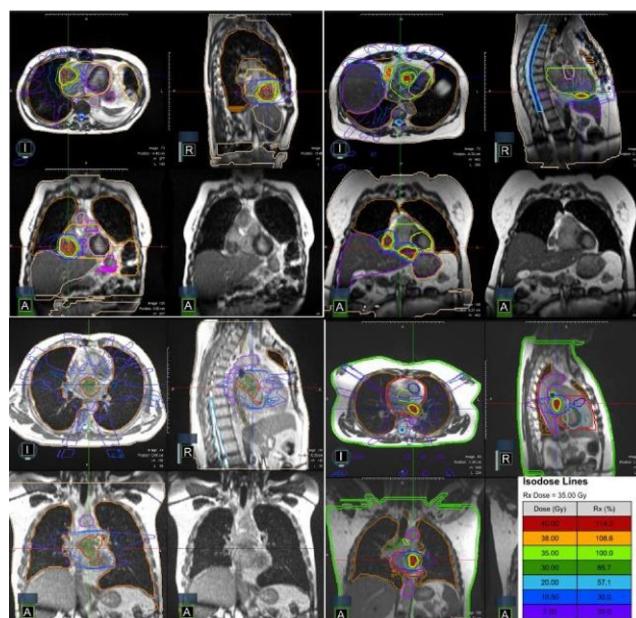
²Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Universität Heidelberg, Heidelberg

Fragestellung: Die Standardtherapie für progrediente Neurinome der Hirnnerven ist die Resektion oder die (stereotaktische) Strahlentherapie, die beide mit hervorragenden lokalen Kontrollraten bei jedoch verbessigungswürdigem Hirnnervenfunktionserhalt einhergehen. Die Protonenstrahltherapie (PRT) ist ein neuer vielversprechender Ansatz. Daten zu klinischen Ergebnissen der PRT bei Neurinomen sind jedoch rar. Ziel ist es daher, die Wirksamkeit und Toxizität der fraktionierten PRT bei Hirnnervenneurinomen zu untersuchen.

Methodik: Analysiert wurden 45 Patienten mit Hirnnervenneurinomen, die zwischen 2012 und 2020 eine PRT erhalten haben. Das Ansprechen wurde mittels MRT gemäß RECIST 1.1 bewertet und die Toxizität anhand CTCAE 5.0 klassifiziert.

Ergebnis: Das Durchschnittsalter betrug 55 Jahre (Bereich: 18–88 Jahre) und 51 % waren weiblich. Der häufigste Ursprung des Neurinoms war der Nervus vestibulocochlearis (82 %), gefolgt vom Nervus trigeminus (9 %), dem Nervus glossopharyngealis (4,4 %) und dem Nervus vagus (4,4 %). Kurz vor Therapiebeginn waren 58 % der Neurinome progredient und 96 % symptomatisch. Das mediane Tumorvolumen (GTV) betrug 5 ml (Bereich: 0,3–60 ml). Die Patienten wurden mit einer medianen Gesamtdosis von 54 Gy RBE in 1,8 Gy RBE Einzeldosis bestrahlt. Das mediane Follow-up betrug 42 Monate (Interquartilbereich 26–61 Monate). Im Nachbeobachtungszeitraum fand sich bei 93 % ein stabiler Befund, bei 7 % eine partielle Regression. Ein Progress nach PRT kam bei keinem Patienten vor. 60 % der Patienten hatten nach PRT stabile Symptome, 4 % der Patienten berichteten über eine Symptomverbesserung und 36 % der Patienten berichteten über transiente milde Nebenwirkungen nach PRT (alle CTCAE I-II). Eine Hirnnervenfunktionsverschlechterung wurde bei 20 % aller Patienten in der Nachbeobachtungszeit festgestellt, jedoch nie relevant für Aktivitäten des täglichen Lebens. In sieben Fällen (16 %) wurden radiogene Schrankenstörungen nach einer mittleren Zeit von 14 Monaten (Bereich 2–26 Monate) festgestellt. Diese waren asymptatisch (71 %) oder vorübergehend mild symptomatisch (29 %). Aufgrund der kritischen Lage im Hirnstamm und/oder der klinischen Symptome wurden alle Läsionen kurzzeitig mit Kortikosteroiden behandelt (damit definitionsgemäß CTCAE ° III). 3 von 7 Läsionen bildeten sich während der Nachbeobachtungszeit zurück, 4 von 7 waren stabil, keiner war progredient.

Schlussfolgerung: Die Daten zeigen eine ausgezeichnete Wirksamkeit und Verträglichkeit der PRT bei Hirnnervenneurinomen mit 100 % lokaler Kontrolle und einem vollständigen Hirnnervenfunktionserhalt



VS22-5 | Abb. 1 Beispiele der MR-geführten SBRT zur Behandlung von primären kardialen Sarkomen bei Inoperabilität

bei 80 %. Bei 16 % der Patienten trat nach PRT eine radiogene Schrankenstörung auf, die jedoch nicht oder nur mild und transient symptomatisch war. Weitere CTCAE °III-IV Toxizitäten traten nicht auf. Verbesserungen bei der Optimierung der biologischen Dosisberechnung könnten das Risiko für radiogene Schrankenstörungen nach PRT verringern.

VS23-2

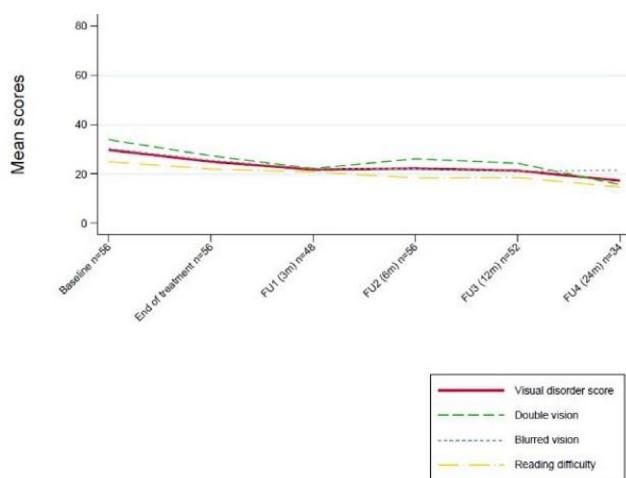
Protonentherapie bei Meningeomen WHO I° mit Involvierung der optischen Strukturen – verändert sich die Lebensqualität der PatientInnen hinsichtlich der subjektiven Sehleistung?

B. Flechl, L. Konrath, E. Hug, C. Lütgendorf-Caucig, M. Achtaewa, M. Pelak, U. Mock, R. Konstantinovic, A. Schallerbauer-Peter, J. Zimmermann, M. Sebek, P. Fossati, P. Georg

Ionentherapie, MedAustron, 2722 (Österreich)

Fragestellung: Ziel jeder kurativen radioonkologischen Behandlung ist neben der lokalen Tumorkontrolle auch die Beibehaltung der Lebensqualität. Bei der Behandlung von PatientInnen mit Meningeomen, welche eine Nahebeziehung zu optischen Strukturen aufweisen, stellt der Sehleistungserhalt eine besondere Herausforderung dar. Die Anwendung von Protonentherapie kann die Dosisbelastung der dem Tumor unmittelbar angrenzenden Risikostrukturen reduzieren. Ziel dieser Studie war die Überprüfung der subjektiven Einschätzung der Sehleistung von PatientInnen mit Meningeomen mit Involvierung der optischen Strukturen vor und nach Protonentherapie.

Methodik: In diese Studie wurden alle mit Protonen therapierten PatientInnen mit Meningeomen WHO I, deren Planungs-Zielvolumina (PTV) Teile des Optikus und/oder des Chiasma einschlossen, inkludiert. Die subjektive Einschätzung der Sehleistung wurde durch die Visual Disorder Scale (VDS) des EORTC-BN20-Bogens, welche sich aus den Subskalen Doppelbilder, Verschwommensehen und Schwierigkeiten beim Lesen zusammensetzt, evaluiert. Diese Skala umfasst Werte von 0–100, wobei hohe Werte ein hohes Maß an subjektiver Symptombelastung und somit subjektiver Visusminderung widerspiegeln. Die Testzeitpunkte waren vor Therapiebeginn, am Therapieende, sowie 3, 6, 12 und 24 Monate im Follow-up (FU,t1-t6). Alle PatientInnen, von denen zum Zeitpunkt der Datenauswertung zumindest die Erhebung 6 Monate nach Therapieende vorlag, wurden inkludiert.



VS23-2 | Abb. 1 EORTC-BN20 visual disorder scale. Durchschnittlicher Verlauf der EORTC-BN20 Skalen hinsichtlich Sehleistung (Doppelbilder, Verschwommen Sehen, Schwierigkeiten beim Lesen) sowie die Summenskala VDS (visual disorder scale) zu den Testzeitpunkten

Ergebnis: 56 PatientInnen (45w/11 m), 24–82 Jahre alt (mean = 53.9), wurden in die Auswertung eingeschlossen. Die Behandlungsdosis betrug 54 GyRBE. Die mean/D2 % Dosis \pm SD für Chiasma und Optikus ipsilateral betrug 43.4 ± 8.9 GyRBE/ 49.9 ± 7.1 GyRBE bzw. 35.6 ± 11.7 GyRBE/ 51.7 ± 4.8 GyRBE; die mean/D2 % Dosis \pm SD des Optikus kontralateral war 18.8 ± 12.1 GyRBE/ 42.4 ± 14.6 GyRBE. Insgesamt lagen 302 Datenerhebungen (t1/t2/t3/t4/t5/t6: n = 56/56/48/56/52/34) vor. Die mittlere Beobachtungszeit war 23.6 Monate. Die durchschnittliche Symptombelastung sank großteils im Zeitverlauf mit folgenden mean \pm SD Werten für die VDS: t1 29.8 ± 27.9 ; t2 25.0 ± 27.9 , t3 21.8 ± 26.0 ; t4 22.2 ± 26.0 ; t5 21.4 ± 26.2 ; t6 17.3 ± 23.6 (Graph 1). Ein Jahr nach Therapieende verbesserte sich die subjektive Sehleistung unter Berücksichtigung einer relevanten Veränderung von zumindest 20 Punkten statistisch signifikant ($p=0.041$). 13/15 PatientInnen ohne Symptome vor Behandlungsbeginn berichten keine Verschlechterung beim 12mo-FU. Bei 34/37 PatientInnen mit Symptomen zu Behandlungsbeginn zeigte sich eine Stabilität/Verbesserung beim 12mo-FU. Die objektiven Sehtests, die bei 21/52 Patienten zu Studienbeginn und zum jährlichen FU verfügbaren objektiven Sehtests bestätigen den Trend eines verbesserten Visus (16/21 stabil/verbessert im 12mo-FU).

Schlussfolgerung: Die Protonenbehandlung von PatientInnen mit Meningeom WHO I mit Involvierung von optischen Strukturen beeinträchtigt nicht die subjektive Sehleistung. Ein Jahr nach Therapieende zeigt sich eine statistisch signifikante Besserung der empfundenen Sehleistung.

VS23-3

Re-Bestrahlung mit Protonentherapie von Tumoren des zentralen Nervensystems: Ergebnisse aus den prospektiven Therapiestudien ProReg und KiProReg

K. Latocha¹, S. Frisch², S. Tippelt³, X. Vermeren², M. Errugubi², D. Geismar^{1,4}, B. Timmermann^{1,4}

¹Klinik für Partikeltherapie, Westdeutsches Protonentherapiezentrums Essen (WPE), Universitätsklinikum Essen, Essen

²Westdeutsches Protonentherapiezentrums Essen (WPE), Westdeutsches Tumorzentrums (WTZ), Universitätsklinikum Essen, Essen

³Klinik für Kinderheilkunde III, Universitätsklinikum Essen, Essen

⁴Westdeutsches Tumorzentrums (WTZ), German Cancer Consortium (DKTK), Universitätsklinikum Essen, Essen

Fragestellung: Diese Analyse untersucht die Durchführbarkeit, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Re-Bestrahlung (Re-RT) von rezipidierten Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Protonen. Zusätzlich sollen mögliche Einflussfaktoren auf das Ergebnis der Re-RT evaluiert werden.

Methodik: Die Daten von re-bestrahlten Patienten mit Hirntumoren wurden im Rahmen der KiProReg- und ProReg-Studie (DRKS00005363 und DRKS00004384) erhoben. Eine Analyse erfolgte hinsichtlich Patienten-, Diagnose- und Behandlungsparametern sowie progressionsfreiem Überleben, Gesamtüberleben und den auftretenden Nebenwirkungen (CTCAE V4.0).

Ergebnis: 69 Patienten (41 Kinder, 28 Erwachsenen) mit einem medianem Alter von 14 Jahren (2–74 Jahre) wurden zwischen Dezember 2014 und Juli 2019 mit einer Protonentherapie re-bestrahlten. Histologien waren ependymale Tumoren (n=28), astrozytische und oligodendrogliale Tumoren (n=17), embryonale Tumoren (n=9), Meningiome (n=7) und weitere Entitäten (n=8). Vor der Re-RT erhielten 24 Patienten eine vollständige Resektion (GTR), 25 eine subtotale Resektion (STR). Bei 20 Patienten erfolgte nur eine Biopsie bzw. keine Resektion. Bei 47 Patienten lag eine histologische Einordnung des Malignitätsgrads vor (41 hochmaligne, 6 niedrigmaligne). Die Vorbestrahlung (mit Photonen n=46, mit Protonen n=23) erfolgte als lokale Radiotherapie (RT) (85,5 %) oder kraniospinale RT mit Boost (14,5 %). Die

mediane Gesamtdosis der 1. RT betrug 55,8 Gy (12,0–72,0 Gy) in 30 Fraktionen (Fx, median). Das mediane Zeitintervall zwischen den beiden Bestrahlungsserien betrug 32 Monate (3–442 Monate). Die Re-RT erfolgte lokal (71,0 %), kraniospinal mit Boost (27,5 %) oder nur kraniospinal (1,4 %). Die mediane Gesamtdosis der Re-RT betrug 54,0 Gy (30,6–66,0 Gy) in 30 Fx (median; Verteilung 12–35 Fx). Eine parallele Chemotherapie zur Re-RT erhielten 23 Patienten. Bei 19 Patienten traten im Rahmen der Re-RT akute Grad 3, bei 3 Patienten Grad 4 Nebenwirkungen auf. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 19 Monate (0–60 Monate). Die 1-Jahres PFS- und OS-Rate betrugen 40,3 % bzw. 70,5 %. Die Patienten zeigten nach GTR und STR ein signifikant besseres PFS ($p=0,007$) und OS ($p=0,008$) als die Patienten ohne Tumorentfernung. Auch ein längeres Zeitintervall $>=36$ Monaten zwischen der ersten RT und Re-RT korrelierte mit einem besseren PFS ($p=0,026$) und OS ($p=0,001$). Späte höhergradige Nebenwirkungen wurden bei 17 Patienten mit Grad 3 und 3 Patienten mit Grad 4 beobachtet. Ein Patient mit klinischer Diagnose einer Neurofibromatose Typ I verstarb aufgrund des Zweitmalignoms.

Schlussfolgerung: Die Re-Bestrahlung mit Protonen bei rezidivierten Tumoren des ZNS war in unserer Kohorte durchführbar und verträglich. Der Resektionsstatus vor Re-RT sowie ein Zeitintervall $>=36$ Monate zwischen Bestrahlungen zeigten einen signifikanten, positiven Einfluss auf OS und PFS. Weitere prospektive Untersuchungen mit größeren Kohorten und längerer Nachbeobachtungszeit sind zur besseren Einschätzung der Rolle der Protonentherapie im Rahmen der Re-RT notwendig.

VS23-4

Neuartige Zielvolumendefinition bei Strahlentherapie des primären Glioblastoms WHO[°] IV- Vorläufiger Bericht einer monozentrischen Rezidivlokalisationsanalyse

M. Fischer¹, I. Popp¹, M. Bulach¹, A. – L. Grosu^{1,2}

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Freiburg, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Freiburg

Fragestellung: Nach Erstdiagnose eines Glioblastoms (GBM) WHO[°] IV erfolgt die maximale Tumorentfernung mit anschließender kombinierter Radiochemotherapie. Gewöhnlich erfolgt zur Strahlentherapieplanung die Zielvolumendefinition gemäß den Kriterien der EORTC 26981-22981. Hierbei wird mithilfe von T1- und T2/flair-MRT Sequenzen ein ca. 20 mm weiter Sicherheitssaum um den postoperativen Resttumor und die Resektionshöhle definiert. Dies führt mitunter zu sehr großen Zielvolumina. Anhand retrospektiver Rezidivlokalisationsanalyse soll hier nun erstmalig eine alternative Methode der Zielvolumendefinition untersucht werden.

Methodik: 25 Patienten wurden selektiert, die 2014 –2017 mit einem Standard-Zielvolumen (planning target volume PTV) nach EORTC 26981-22981 (PTVeortc) strahlentherapeutisch behandelt wurden. Retrospektiv wurden alternative Zielvolumina unter Einschluss perifokaler postoperativer Veränderungen in der T2/flair-MRT mit 5 mm weitem Sicherheitssaum (PTVflair) definiert. Es wurde eine Volumenanalyse beider Bestrahlungsvolumina durchgeführt. Die Eignung des PTVflair wurde anhand des Rezidivmusters evaluiert. Die Lokalisation des Rezidivs wurde dabei in drei Kategorien gegliedert: 1. In-field Rezidiv ($>2/3$ des Rezidivtumoranteils innerhalb des PTVs) 2. Randständiges Rezidiv ($<2/3$ Tumoranteile innerhalb des PTVs, bzw. bis zu 5 mm außerhalb des PTVs) 3. Out-of-field Rezidiv (Rezidivtumore >5 mm außerhalb des PTVs).

Ergebnis: In 25 Fällen konnte zusätzlich zum initialen Zielvolumen retrospektiv ein PTVflair definiert werden. In der Volumenanalyse zeigte sich das PTVflair mit durchschnittlich 175,23 cm³ (27,92 cm³

–498,1 cm³) signifikant kleinvolumiger als das PTVeortc 246,55 cm³ (84,58 cm³ – 435,0 cm³) ($p=0,0304$, 95 % Konfidenzintervall [4,8370, 92,9119]). In allen 25 Fällen rezidierte das GBM. Die Rezidivlokalisationsanalyse ergab für das PTVeortc, dass 25 von 28 Rezidivherden in-field gelegen waren. Nur 3 Rezidive lagen out-of-field. Im Vergleich dazu zeigten sich beim PTVflair 24 in-field Rezidive, ein Rezidiv lag randständig und 3 weitere Rezidive lagen out-of-field.

Schlussfolgerung: Eine alternative Zielvolumendefinition unter alleinigem Einschluss perifokaler Veränderungen in der postoperativen T2/flair-MRT Sequenz mit 5 mm Sicherheitssaum scheint zu mehrheitlich kleineren Zielvolumina zu führen. Dies könnte mit einer besseren Therapieverträglichkeit und möglicherweise günstigeren Voraussetzungen im Fall einer Rebestrahlung korrelieren. Auch beim PTVflair lagen 86 % der Rezidive in-field, so dass diese Methode als eine geeignete Alternative zum bisherigen Therapiestandard (EORTC 26981-22981) erscheint. Die Eignung wird nun durch eine größere Kohorte und anschließend mittels einer prospektiven Studie überprüft werden.

VS23-5-jD

Volumetrische Analyse und Einflussfaktoren auf den Verlauf radiogener Schrankenstörungen bei Gliomen WHO[°] I-III nach Photonen- und Protonen-Radiotherapie

T. Eichkorn¹, E. Sandrini¹, T. Held¹, S. Regnery¹, D. Kronsteiner², S. Harrabi¹, J. Hörner-Rieber¹, K. Herfarth¹, J. Debus¹, L. König¹

¹Klinik fuer Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

²Institut fuer Medizinische Biometrie und Informatik, Universitaet Heidelberg, Heidelberg

Fragestellung: Die Diagnose radiogener Schrankenstörungen und deren Differenzierung von einem Tumorprogress kann sehr schwierig sein und erfordert eine interdisziplinäre Herangehensweise mit Beurteilung der Radiotherapie (RT)-Unterlagen durch einen auf diesem Gebiet erfahrenen Radioonkologen. Dieses Projekt untersuchte Einflussfaktoren für die Entwicklung, sowie den volumetrischen Verlauf radiogener Schrankenstörungen bei Gliomen WHO[°] I-III.

Methodik: Es wurden Patienten mit Gliomen WHO[°] I-III ausgewertet, die zwischen 2010–2021 eine primäre zerebrale RT mit Photonen oder Protonen erhielten. Alle Fälle wurden unter Hinzunahme der vorhandenen KM-MRT-Untersuchungen bis zum Auftreten der radiogenen Schrankenstörung, der detaillierten RT-Unterlagen und der klinischen Verlaufsdaten neu bewertet und nach dem Auftreten radiogener Schrankenstörungen im weiteren Verlauf vermessen und klassifiziert.

Ergebnis: 50 % der 70 Patienten mit radiogenen Schrankenstörungen waren männlich, das mediane Alter bei Bestrahlungsbeginn betrug 40 Jahre (Q1/Q3: 33/50 Jahre), die mediane Bestrahlungsdosis betrug 54 Gy RBE (Q1/Q3: 54/59 Gy RBE), 70 % erhielten eine Protonen-, 30 % Photonen-RT. Die mediane Nachbeobachtungszeit mittels MRT betrug 38 Monate (Q1/Q3: 23/55 Monate). Das Erstauftreten der radiogenen Schrankenstörungen war im Median nach 16 Monaten (Q1/Q3: 9/21 Monate) und in 60 % der Fälle nicht symptomatisch (CTCAE[°] 0), in 36 % der Fälle mild bis moderat symptomatisch (CTCAE[°] I-II) und erforderte in 4 % eine stationäre Aufnahme (CTCAE[°] III). Bei Erstdiagnose betrug das mediane Volumen der radiogenen Schrankenstörungen 0,4 ml (Q1/Q3: 0,1/1,5 ml). In den Fällen, in denen keinerlei Intervention als notwendig erachtet wurde, reduzierte sich das mediane Volumen der radiogenen Schrankenstörungen spontan auf 0 ml (Q1/Q3: 0/0 ml). In 38 % der Fälle führte retrospektiv eine Missinterpretation der Schrankenstörung als Tumorprogress zu einer Chemotherapie (ChT). Im Rahmen der ChT vergrößerten sich die Schrankenstörungen auf im Median 2 ml (Q1/Q3: 0,4/26 ml). Gleichzeitig war die klinische Toxizität in 25 % der Fälle auf CTCAE[°] III-IV angestiegen. In einigen Fällen führte retrospektiv eine Missinterpretation der Schrankenstörung zur Re-RT, eine Analyse dieser Daten ist aktuell noch in Be-

arbeitung. Eine Dexamethason- bzw. Bevacizumab-Therapie wurde in 56 % der Fälle durchgeführt und reduzierte dann das mediane Volumen von 10 ml (Q1/Q3: 2/32 ml) auf 0,1 ml (Q1/Q3: 0/2 ml). Gleichzeitig reduzierte sich die Häufigkeit der klinischen Toxizität CTCAE °III von 32 % auf 6 %.

Schlussfolgerung: Diese Daten unterstreichen, wie wichtig die interdisziplinäre Zusammenarbeit beim Thema radiogene Schrankenstörungen ist, da die diagnostische Differenzierung von einem Tumorprogress mitunter sehr schwierig sein kann und eine Missinterpretation der Befunde schwerwiegende Folgen für den Patienten haben kann. Bei Initiierung der richtigen Therapie präsentieren sich diese mit einem günstigen Verlauf und gutem bildmorphologisch sowie klinischem Ansprechen.

P | Poster

P01 | Covid-19

P01-1-jD

Verkürzen, verschieben, verzichten? Expertenempfehlungen zur Strahlentherapie von Lymphompatienten in der COVID-Pandemie

M. Oertel¹, D. Vordermark², K. Elsayad¹, R. Engenhart-Cabillic³, C. Berdel⁴, G. Reinartz¹, C. Baues⁵, H. Schmidberger⁶, S. Marnitz⁵, P. Lukas⁷, C. Rübe⁴, A. Engert⁸, G. Lenz⁹, H. T. Eich¹

¹Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

²Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale)

³Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg

⁴Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

⁵Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie, Uniklinik Köln, Köln

⁶Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz

⁷Universitätsklinik für Strahlentherapie, Leopold- Franzens-Universität Innsbruck, Innsbruck (Österreich)

⁸Innere Medizin I – Onkologie, Hämatologie, Klinische Infektiologie, Klinische Immunologie, Hämostaseologie, Internistische Intensivmedizin, Uniklinik Köln, Köln

⁹Medizinische Klinik A (Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Pneumologie), Universitätsklinikum Münster, Münster

Fragestellung: Die Coronaviruspandemie belastet Gesundheitssysteme weltweit und gefährdet so die tägliche Patientenversorgung. Hämato-onkologische Patienten sind gegenüber einer Infektion besonders vulnerabel und erfordern daher dezidierte Handlungsempfehlungen für Behandlung und Triage. Das Ziel der hier vorgestellten Befragung unter Strahlentherapie (RT)-Experten für die Behandlung von Lymphomen ist es, typische klinische Szenarien zu entwerfen und Empfehlungen zu formulieren, um eine hochqualitative Versorgung zu ermöglichen.

Methodik: Ein 10-teiliger Fragebogen aus Freitext- und multiple-choice-Fragen wurden im peer-Review Verfahren entworfen und unter den Mitgliedern der Radioonkologie Panel der German Lymphoma Alliance und German Hodgkin Study Group zirkuliert. Die Antworten wurden zentral gesammelt und analysiert.

Ergebnis: Ein Verzicht auf eine RT wurde nur in wenigen Fällen in Erwägung gezogen, falls alternative Behandlungen möglich sind. Hy-

pofraktionierte Regime und reduzierte Strahlendosen können für indolente Lymphome und ossäre Befälle eines multiplen Myeloms angewendet werden. Insgesamt bestand eine Tendenz die RT eher zu verkürzen als zu verschieben oder auszulassen. Selbst im Fall einer kritischen Ressourcenverknappung bestand ein Konsens der Panelisten eine Notfall-RT für typische Indikationen (Hirndruck, spinale Kompression, obere Einflusstauung) innerhalb von 24 h zu beginnen. Als mögliche Kriterien für eine Patiententriage wurden die Verfügbarkeit (systemischer) alternativer Behandlungsoptionen, die Erkrankungsdy namik und die Behandlungsrationale (kurativ/palliativ) genannt.

Schlussfolgerung: Die RT für hämato-onkologische Patienten wird hoch priorisiert und sollte auch in späteren Stadien der Pandemie aufrechterhalten werden. Hypofraktionierung und verkürzte Konzepte sind mögliche Optionen in klar definierten Behandlungskonstellationen, sollten jedoch (multidisziplinär) im klinischen Kontext diskutiert werden.

P01-2

Belastungen bei WeiterbildungsassistentInnen in der Radioonkologie während der COVID-19-Pandemie

C. Schmalz¹, R. Peters¹, J. Dunst¹, A. Rogge²

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel

²Institute for Experimental Medicine, Medical Ethics, Kiel University, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel

Fragestellung: Mittels eines interdisziplinär erarbeiteten webbasierten Online-Fragebogens wurden von Mai bis November 2020 die moralischen Belastungen von AssistenzärztInnen in der Radioonkologie in Deutschland untersucht. Insgesamt konnten Fragebögen von N=84 Teilnehmenden ausgewertet werden.

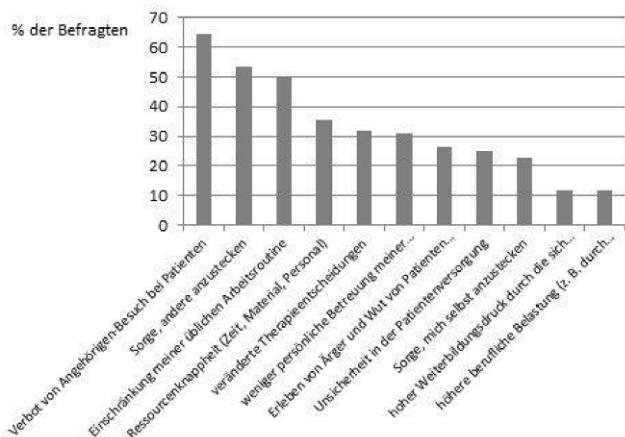
Dabei wurde auch speziell die moralische Belastung von AssistenzärztInnen durch die COVID-19-Pandemie erhoben. Die Befragten wurden gebeten einzuschätzen, in wieweit die Pandemie Einfluss auf ihren ärztlichen Alltag nähme, ob sie diese Situation moralisch relevant fänden und ob sie sich persönlich durch die Situation moralisch belastet fühlten. Dabei wurden elf vorgegebene Belastungsfaktoren abgefragt, welche in quantitativen Untersuchungen als besonders belastend beschrieben worden waren.

Methodik: Für die statistische Analyse wurden mit SPSS deskriptive Statistiken (absolute und relative Häufigkeiten) der ordinalskalierten Daten berechnet.

Ergebnis: Ein großer Teil der Befragten (36 (43 %)) gab an, einen Einfluss der Pandemiesituation auf den eigenen ärztlichen Alltag zu spüren. 33 (39 %) berichteten keinen Einfluss, 15 (18 %) waren unentschlossen. Ein Teil (30 (36 %)) stufte diesen Einfluss als grundsätzlich moralisch relevant ein (42 (50 %) keine moralische Relevanz, 12 (14 %) unentschlossen) und in etwa genauso viele Teilnehmende (26 (31 %)) gaben an, sich selbst durch den Einfluss der Pandemie moralisch belastet zu fühlen (32 (38 %) moralisch nicht belastet, 26 (31 %) unentschlossen).

Unter den vorgegebenen Belastungsfaktoren in der Pandemie wurden in absteigender Reihung vor allem das Verbot von Angehörigen-Besuch bei Patienten, die Sorge, andere anzustecken und die Einschränkung der Arbeitsroutine, die Ressourcenknappheit sowie die pandemiebedingten Veränderungen in den Therapieentscheidungen als belastend gewertet. Die Sorge, sich selbst anzustecken wurde lediglich von 19 (22,6 %) der Befragten als belastend eingeschätzt. Bemerkenswert erscheint, dass nur 10 (11,9 %) der Befragten die höheren beruflichen Belastungen während der Pandemie, z. B. durch längere Arbeitszeiten und mehr Patienten, als belastend bewerteten.

Schlussfolgerung: Die Befragung von AssistenzärztInnen in der Radioonkologie zu den moralischen Belastungen während der COVID-19-Pandemie ergibt erste Hinweise zu den Hauptbelastungs-



P01-2 | Abb. 1 Ranking möglicher moralischer Belastungsfaktoren in der COVID-19- Pandemie

faktoren: das Verbot von Angehörigen-Besuch bei Patienten, die Sorge, andere anzustecken und die Einschränkung der Arbeitsroutine. Hieraus lassen sich Schwerpunktbedarfe zu Entlastungsgeschenken ableiten.

Ressourcenknappheit und die pandemiebedingten Veränderungen in den Therapieentscheidungen, letzteres von Morley et.al. als eines der wichtigsten ethischen Dilemmata in der Pandemie beschrieben, wurden von den Teilnehmenden ebenfalls als moralisch belastende Faktoren in der Radioonkologie identifiziert.

P01-3

Gute Entlastungsmöglichkeiten und hohe Zufriedenheit im Umgang mit moralischem Stress bei AssistenzärztInnen in der Radioonkologie in Deutschland

R. Peters¹, A. Rogge², C. Borzikowsky³, A. Fabian¹, D. Krug¹, J. Dunst¹, C. Schmalz¹

¹Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel

²Institut für Experimentelle Medizin, Medizinethik,

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel

³Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel

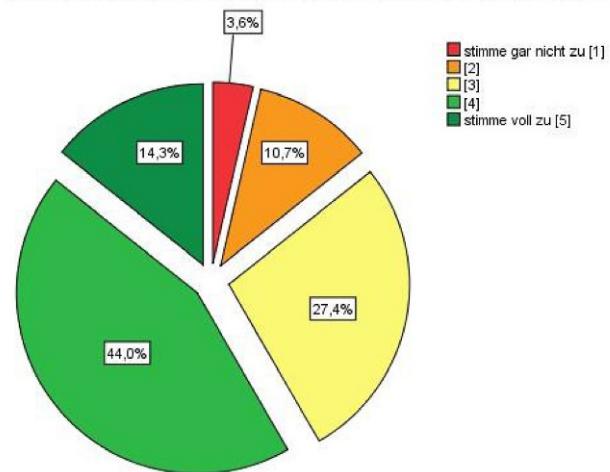
Fragestellung: „Moral Distress“ ist ein wissenschaftlich etabliertes Konzept und wird als das Auftreten von psychischen und physischen Belastungssymptomen (Distress) als Reaktion auf Situationen beschrieben, in denen eine Person nicht entsprechend ihrer moralischen Vorstellungen handeln kann. Bei Pflegenden und verschiedenen ärztlichen Fachrichtungen wurde dies international bereits mehrfach untersucht. Von Mai bis November 2020 wurden deutschlandweit AssistenzärztInnen in der Radioonkologie mittels eines interdisziplinär erarbeiteten Onlinefragebogens zu möglichen moralischen Belastungen befragt. Insgesamt konnten Fragebögen von $N=84$ Teilnehmenden ausgewertet werden.

Methodik: Für die statistische Analyse wurden mit SPSS deskriptive Statistiken (absolute und relative Häufigkeiten) berechnet.

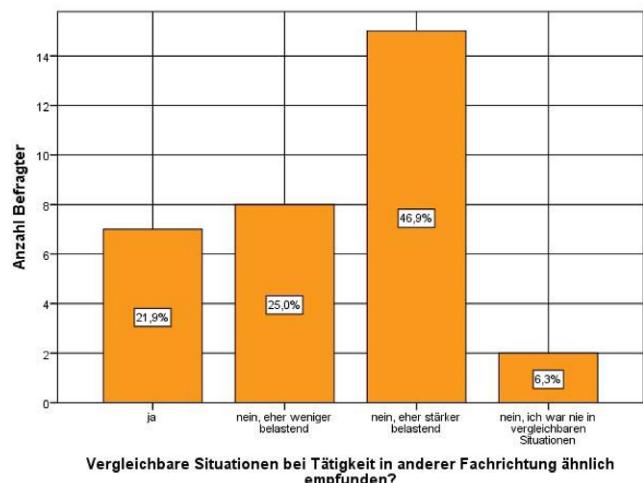
Ergebnis: In absteigender Reihung wurden von den Befragten folgende Situationen aus dem ärztlichen Alltag als moralisch belastend angegeben.

1. Zeitdruck in der Versorgung der PatientInnen
2. Wunsch der PatientIn nach Weiterführen der Therapie bei fehlender Indikation

Zufriedenheit mit Umsetzbarkeit eigener moralischer Ansprüche



P01-3 | Abb. 1 Umsetzung eigener moralischer Ansprüche. Unter den Befragten sind 49 (58,3 %) mit der Umsetzbarkeit eigener moralischer Vorstellungen zufrieden (12 (14,3 %) stimmen voll zu)



P01-3 | Abb. 2 Vergleich Radioonkologie mit anderen Fachrichtungen. Die Befragten wurden gebeten, die selbst erlebte moralische Belastung in einer anderen Fachrichtung mit der aktuellen in der Radioonkologie zu vergleichen

3. Uneinigkeit zwischen PatientInnen und Angehörigen, über die am besten geeignete Therapie
4. Festhalten an kurativem Therapieansatz, verspätete Entscheidung zu best-supportive-care
5. Therapieverzicht der PatientIn trotz kurativer Therapieoption
6. Beeinflussung des ärztlichen Handelns durch wirtschaftliche Interessen

Insgesamt gab allerdings eine große Mehrheit der Befragten an, mit der Umsetzbarkeit eigener moralischer Vorstellungen im ärztlichen Alltag zufrieden zu sein (s. Abb. 1).

32 (38,1 %) der Befragten waren zuvor in einer anderen Fachrichtung tätig; fast die Hälfte von diesen (15 (46,9 %)) gaben an, sich am vorherigen Arbeitsplatz eher stärker moralisch belastet gefühlt zu haben als an ihrem jetzigen Arbeitsplatz in der Radioonkologie (s. Abb. 2).

Als wichtige Möglichkeiten zur Entlastung wurden folgende Optionen in absteigender Reihenfolge genannt:

1. Vorgesetzte auf meiner Seite
7. Fachliche Unterstützung durch die OberärztIn
8. Fallbesprechung mit AssistenzarztkollegInnenExterne oder professionelle Angebote zur Entlastung wie z.B. Ethikberatung, betreute Fallsupervision oder Balint-Gruppen wurden hingegen von den Teilnehmenden zwar als möglicherweise entlastend eingeschätzt, allerdings werden diese laut den Angaben selten genutzt.

Schlussfolgerung: Bei den befragten AssistenzärztInnen stellen v.a. Zeitdruck in der Patientenversorgung und Widersprüche zwischen der ärztlichen Indikation und den Wünschen der PatientInnen bei Therapieentscheidungen Auslöser für Moral Distress dar. Obwohl die Befragten angaben, gute Entlastungsmöglichkeiten in ihren Teams zu finden, könnte durch eine Steigerung der Bekanntheit professioneller Beratungsangebote eine weitere Reduktion der Belastung und Steigerung der schon jetzt guten Zufriedenheit mit der Umsetzbarkeit eigener moralischer Vorstellungen erreicht werden.

P01-4

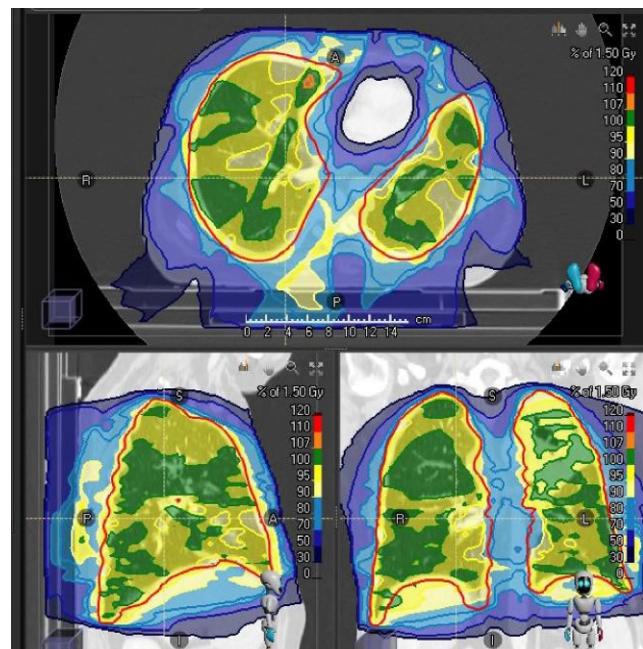
Das Risiko von induziertem Krebs und ischämischer Herzkrankheit nach niedrig dosierter Lungenbestrahlung für Covid-19 -virtuelle Fallmodelle

A. Gawish, M. Walke, P. Hass, T. Brunner

Klinik für Strahlentherapie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg

Fragestellung: Die niedrig dosierte Strahlentherapie ist ein entzündungshemmendes Verfahren, das sich auf Hinweise konzentriert, die die durch SARS-CoV-2-Pneumonie beeinträchtigte Immunlandschaft in der Lunge durch Polarisation von Makrophagen zu alternativ aktiven Makrophagen verändern könnten. Aufgrund der relativ niedrigen Dosierung, des Alters der Patienten und des lebensbedrohlichen Zustands einer Covid-Pneumonie kann ein strahleninduziertes Krebsrisiko angenommen werden. Infolgedessen haben wir die Risiken von strahleninduziertem Krebs (RIC) und Herzerkrankungen sowie deren Zusammenhang mit dem Lungenvolumen anhand von virtuellen Fallmodellen bewertet.

Methodik: Die Lunge hatte das höchste Risiko für RIC (absolutes LAR für Frauen und Männer unter 5200 Fällen/100.000 bzw. 2250 Fällen/100.000). Bei Frauen wurde das zweithöchste LAR in der Brust gefunden, insbesondere bei jungen Frauen. Bei beiden Geschlechtern hatten Leber und Speiseröhre LARs unter 700/100.000, wobei bei Frauen ein höheres Risiko für Speiseröhrenkrebs und bei Männern für Leberkrebs resultierte. RIED wird auch für 1,5, 1, 0,7 und 0,5 Gy berechnet, nur 0,5 Gy hatten eine akzeptable REID



P01-4 | Abb. 2 IMRT-Plan

Ergebnis: Die Lunge hatte das höchste Risiko für RIC (absolutes LAR für Frauen und Männer unter 5200 Fällen/100.000 bzw. 2250 Fällen/100.000). Bei Frauen wurde das zweithöchste LAR in der Brust gefunden, insbesondere bei jungen Frauen. Bei beiden Geschlechtern hatten Leber und Speiseröhre LARs unter 700/100.000, wobei bei Frauen ein höheres Risiko für Speiseröhrenkrebs und bei Männern für Leberkrebs resultierte. RIED wird auch für 1,5, 1, 0,7 und 0,5 Gy berechnet, nur 0,5 Gy hatten eine akzeptable REID

Schlussfolgerung: Für RIC und REID bietet eine RT-Dosis von 0,5 Gy für Patienten <60 Jahre unabhängig vom Geschlecht eine akzeptable LAR-Schätzung (1%). Für Patienten >60 Jahre ist eine Dosis zwischen 0,5- 0,7 Gy angemessen. Initial sollte die aktuell laufende Forschung Dosen <1 Gy verwenden, um die Risiken auf einem akzeptablen Niveau zu halten, und nur Patienten einbeziehen, die auf die herkömmliche Therapie nicht ansprechen oder keine andere Behandlungsmöglichkeit haben

P01-5

Erfolgreiche Behandlung von oligometastasierten Patienten mit NSCLC und asymptomatischer SARS-CoV 2-Infektion während laufender thorakaler Radiochemotherapie

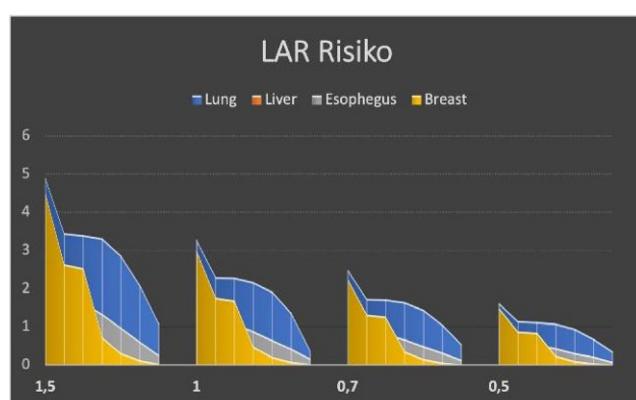
M. Radi¹, N. Abdullayev¹, S. El-Arayedh¹, J. Schreiber², P. Hass¹, T. Brunner¹

¹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsmedizin Magdeburg, Magdeburg

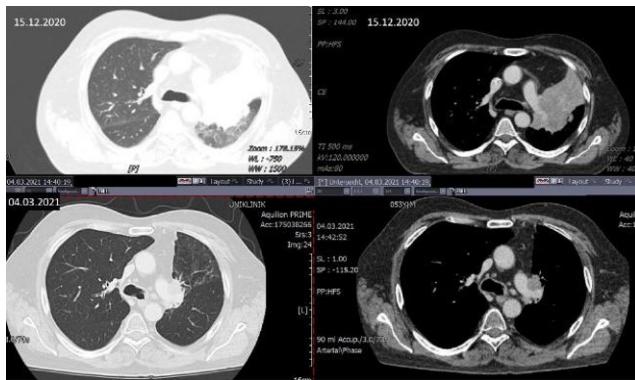
²Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Magdeburg, Magdeburg

Fragestellung: Die Behandlung von Patienten mit NSCLC und Infektion mit SARS-CoV 2 ist eine Herausforderung und erfordert spezifische Maßnahmen für die medizinische Behandlung, die Teampsychotherapie und die Patientenberatung.

Methodik: Ein 52-jähriger, bei dem aufgrund klinischer Symptome einer singulären Hirnmetastase NSCLC diagnostiziert wurde, hatte eine Resektion der Metastasierung und eine adjuvante stereotaktische Strahlentherapie der Resektionshöhle. Die Chemoimmuntherapie



P01-4 | Abb. 1 LAR Risiko



P01-5 | Abb. 1 NSCLC Stadium IVA before and 4 weeks after chemoradiotherapy

wurde eingeleitet, aber beim Re-Staging 3 Monate später zeigte der Brusttumor eine fortschreitende Erkrankung und klinisch eine NYHA-Dyspnoe Grad 3. Eine radikale Radiochemotherapie (CRT) wurde mit FDG-PET/CT-basiertem PTV von 1041 ml und eingeleitet 66 Gy in 33 Fraktionen. Bei 34 Gy wurde bei dem Patienten SARS-CoV2 ohne klinische Symptome als positiv diagnostiziert. Wir beschreiben die Behandlungsstrategie bei diesem Patienten und das Ergebnis.

Ergebnis: Nach der Diagnose der Infektion wurde ein zweistufiger Entscheidungsprozess getroffen: (1) Das Behandlungsteam, das nicht durch Impfungen geschützt war, musste überzeugt werden, die Behandlung des Patienten in kurativer Absicht fortzusetzen. Dies wurde erreicht, indem die Heilungswahrscheinlichkeit des Patienten mit dem potenziellen Risiko für den Patienten aufgrund von potenziellem COVID-19 und für das Team aufgrund der Übertragung des Virus in Einklang gebracht wurde. (2) Das Erreichen dieses Ziels musste in dieser spezifischen Situation gebahnt werden. Die weitere Chemotherapie wurde ausgesetzt, um eine Immunsuppression des Patienten bei möglichen klinischen Symptomen zu vermeiden. Die Strahlentherapie wurde auf ein hyperfraktioniertes Regime mit $10 \times 2,75$ Gy-Fraktionen auf eine äquivalente Gesamtdosis in 2 Gy (EQD2) von 63,22 Gy umgestellt. Der Patient hatte eine ausgezeichnete Verträglichkeit gegenüber Strahlentherapie, entwickelte keine COVID-19-Krankheit und wurde nach Abschluss der Therapie negativ auf das Virus getestet. Der Patient stellte sich sechs Wochen nach Abschluss der Therapie mit verminderter NYHA-Dyspnoe im Stadium I und ausgezeichnetem partiellen Ansprechen bei CT-Re-Staging 4 Wochen nach Ende der CRT zur Nachuntersuchung vor (Abb. 1). Die adjuvante Therapie mit Durvalumab wurde gemäß dem PAFIC-Regime eingeleitet (Antonia et al. NEJM 2018).

Schlussfolgerung: Die formal genau definierte Grenze zwischen kurativer und palliativer Behandlung bei Lungenkrebs änderte sich mit der Einführung der oligometastatischen Erkrankung (OMD) zu einem weniger scharfen Übergang zwischen kurativer und palliativer Behandlung. Während der Corona-Pandemie besteht eine subjektive Tendenz, Patienten mit OMD auf eine palliative Behandlung umzustellen. Zusammenfassend kann eine akute Infektion mit SARS-CoV2 häufig mit dem Ziel einer kurativen Therapie bei Patienten mit OMD-NSCLC vereinbar sein. Bei asymptomatischen Patienten wird empfohlen, mit verkürzten Strahlentherapien zu behandeln, um die pro Zeit verabreichte Dosis im Rahmen der evidenzbasierter Schemata zu maximieren.

P02 | Hirntumoren

P02-1

Identifikation einer molekularen Signatur in primären Glioblastomstammzellen (pGSCs): Assoziation mit Radioresistenz und Invasivität *in vitro* bzw. Wachstumsverhalten im orthotopen Glioblastom-Mausmodell

K. Ganser¹, N. Stransky^{1,2}, M. Krüger³, B. Bender⁴, J. Schittenhelm⁵, E. Hoffmann¹, F. Paulsen¹, D. Zips¹, P. Ruth², F. Eckert¹, S. Huber¹, L. Klumpp¹

¹Klinik für Radioonkologie/Experimentelle Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

²Pharmakologie/Toxikologie/Klinische Pharmazie, Universität Tübingen, Tübingen

³Präklinische Bildgebung und Radiopharmazie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

⁴Neuroradiologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

⁵Neuropathologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

Fragestellung: Die Identifizierung prognostischer oder prädiktiver molekulärer Marker in resezierten Glioblastomproben könnte zu neuen Strategien führen, um Therapieansprechen abzuschätzen und eine personalisierte Behandlung zu ermöglichen

Methodik: Von primären Glioblastomstammzellkulturen (pGSC) (Ethikvotum #579/2015B02 und #184/2015BO1) wurden die mRNA Expressionen von 7 Tumorstammzell- (MSI1, Notch1, Nestin, Sox2, Oct4, FABP-7, ALDH1A3) und 3 Radioresistenz- oder Invasionsmarkern (CXCR4, IK_{Ca}, BK_{Ca}) analysiert. Aus den housekeeper normalisierten Abundanzen dieser Gene wurde eine mRNA Signatur berechnet, welche das mesenchymal-zu-proneurale Expressionsprofil der einzelnen pGSC Kulturen beschreibt.

Um die funktionelle Signifikanz der mRNA Signatur zu untersuchen, wurde das klonogene Überleben nach Bestrahlung (4 Gy) durch Limited Dilution Assays und Invasionsanalysen in Fibrin gel bestimmt und mit der Signatur assoziiert. Außerdem wurde das orthotope Wachstumsverhalten ausgesuchter pGSCs in immunkompromittierten NSG (Nodscid gamma) Mäusen mittels MRT Aufnahmen und immunhistochemischen Färbungen verglichen. Schließlich haben wir die molekulare pGSC-Signatur in Bezug zu den klinischen Patientendaten analysiert.

Ergebnis: Die pGSC mRNA Signatur korreliert positiv mit der pGSC Radioresistenz und dem Invasionsverhalten *in vitro*. Im Mausmodell ähnelt der Wachstumsphänotyp der pGSC, dem Invasionsverhalten der pGSCs im Fibrin gel (proneural: zentralproliferativ infiltrierend, mesenchymal: Mikrosatelliten-Streuung). Das orthotope Tumorwachstum im Mausmodell erinnert zudem an das klinische Rezidivverhalten der Glioblastome. Bei Patienten mit zugehörigen mesenchymalen GSCs (>median pGSC mRNA Signatur) rezidivieren die Primärtumore vermehrt multifokal, während Tumore mit proneuronalen GSCs (<median Signatur) vermehrt unifokal wieder auftreten. Schließlich zeigten Patienten mit mesenchymalen Glioblastomen ein signifikant (univariater log rank Test) kürzeres Gesamtüberleben als Patienten mit proneuronalen Tumoren.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass unsere pGSC Kulturen diejenigen Zellpopulationen des sehr heterogenen Hirntumors induzieren/selektieren, welche für den Krankheitsprogress und das Therapieansprechen von Bedeutung sind. Zudem scheint die aus 10 mRNA Abundanzen generierte mesenchymal-zu-proneurale pGSC mRNA Signatur einen klinisch relevanten prognostischen/prädiktiven Marker darzustellen.

Acknowledgement: Dieses Projekt wurde durch die Deutsche Krebshilfe (70112872/70113144) gefördert.

P02-2-jD**CD276-Abundanz in Glioblastomresektaten und stammzellangereicherten Zellkulturen**

E. Hoffmann^{1,5}, K. Ganser¹, L. Klumpp¹, J. Schittenhelm^{3,5}, H. Bösmüller⁴, S. Noell^{2,5}, F. Paulsen^{1,5}, D. Zips^{1,5}, S. Huber¹, F. Eckert^{1,5}

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Eberhard-Karls Universität Tübingen, Tübingen

²Klinik für Neurochirurgie, Eberhard-Karls Universität Tübingen, Tübingen

³Institut für Neuropathologie, Institut für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie, Eberhard-Karls Universität Tübingen, Tübingen

⁴Institut für Allgemeine Pathologie, Institut für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie, Eberhard-Karls Universität Tübingen, Tübingen

⁵Zentrum für Neuroonkologie, Eberhard-Karls Universität Tübingen, Tübingen

Fragestellung: CD276 (B7H3) wurde als Target Struktur für CAR T Zellen in Glioblastom-Modellen beschrieben. In einem in unserem Labor etablierten System primärer, stammzellangereicherter Glioblastomzelllinien, für die die klinischen Daten der Patienten vorliegen, wurde die Expression und klinische Relevanz von CD276-Abundanz an Tumorschnitten sowie in den Zelllinien untersucht.

Methodik: Aus frischem Tumormaterial wurden 2015 bis 2016 für 24 Patienten primäre stammzell-angereicherte Zelllinien etabliert. Die klinischen Daten der Patienten liegen vor. Für 15 Tumoren war formalinfixiertes Material des Tumors sowie der Zellkulturen (Sphäroide) verfügbar. Es erfolgte eine immunhistochemische Färbung von CD276. Zur Beurteilung der Expression von CD276 wurde ein Score aus der Intensität der Anfärbung (1–3) und dem Anteil der angefärbten Zellen (in %) gebildet (Score = Intensität x Anteil). Der Score in Tumormaterial und Zellkulturen, sowie die Veränderung durch die Kultur wurde mit klinischen Daten (Multifokalität, Progression-free Survival (PFS), Overall Survival (OS)) korreliert.

Ergebnis: Für die Primärresekte zeigte sich ein medianer Score von $0,6 \pm 0,73$, für die Sphäroide von $1,6 \pm 0,72$ und damit ein signifikanter Anstieg in der stammzellangereicherten Kultur (t -Test $p=0,02$). In 73,3 % ($n=11$) zeigte sich eine höhere CD276 Expression in den Stammzellkulturen als in den korrespondierenden Resektaten, in vier Fällen (26,7 %) eine geringere Expression. Die vier Patienten wiesen alle multifokale Tumoren auf (Chi-Quadrat Test $p=0,01$). Während Multifokalität keinen signifikanten Einfluss auf die onkologischen Ergebnisse hatte, zeigten die vier Patienten mit einem Abfall der CD276 Expression in den Stammzellkulturen ein signifikant kürzeres PFS (Log-rank Test $p=0,002$) und OS ($p=0,04$).

Schlussfolgerung: Die CD276 Expression wird durch Kultur unter stammzelanreichernden Bedingungen im Vergleich zu korrespondierenden Tumorschnitten signifikant erhöht. Somit könnte eine CD276 gerichtete CAR T Zelltherapie einen Beitrag zur Eradikation von Stammzellen leisten, die eine entscheidende Rolle im Auftreten von Rezidiven und der Radioresistenz von Glioblastomen spielen. Bei multifokalen Tumoren kann diese Anreicherung ausbleiben. Für diese Patienten mit eingeschränkter Prognose sind andere Therapieansätze zu evaluieren.

P02-3**Tumorinfiltrierende Entzündungszellen als prognostischer Faktor im Glioblastom**

S. Schnellhardt¹, A. Zorob², B. Polat³, D. Lisowski³, C. Daniel⁴, C.-M. Monoranu⁵, R. Fietkau¹, L. Distel¹

¹Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²Medizinische Klinik 4, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

³Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg

⁴Abteilung für Nephropathologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

⁵Institut für Pathologie, Abteilung für Neuropathologie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg

Fragestellung: Trotz des Einsatzes moderner Behandlungsmethoden ist die Prognose des Glioblastoms weiterhin schlecht. Auch Immuntherapien konnten bisher keinen entscheidenden Überlebensvorteil bewirken. Ein besseres Verständnis der immunologischen Vorgänge im Tumor könnte zur Identifizierung von geeigneten Patienten sowie zur Entwicklung neuer Immuntherapien beitragen. Das Ziel dieser Arbeit war die Charakterisierung des Entzündungszellinfiltrats des Tumors durch die Untersuchung von M1-like und M2-like Tumor-assoziierten Makrophagen (TAMs), regulatorischen T-Zellen (Tregs) und CD8+ zytotoxischen T-Zellen.

Methodik: Tissue Microarrays (TMAs) mit Tumorgewebe von 166 am Glioblastom erkrankten Patienten wurden zur Erstellung von Gewebe-schnitten genutzt. Die Gewebeentnahmestellen wurden im Zentraltumor, in der Invasionsfront und in der Peripherie des Tumors gewählt. Mit einer immunhistochemischen CD68-/CD163-Doppelfärbung wurden M1-like (CD68+/CD163-) und M2-like (CD68+/CD163+) TAMs markiert. Eine FoxP3-/CD8-Doppelfärbung identifizierte Tregs und zytotoxische T-Zellen. Nach digitaler Erfassung von Fläche und Zellzahl konnten Zelldichten berechnet werden. Diese wurden ins Verhältnis zu klinischen Parametern und dem Gesamtüberleben (OS) gesetzt. Bei der kombinierten Betrachtung von Dichten der beiden TAM-Subtypen galten erhöhte M1-like TAM-Dichten bei gleichzeitig erniedrigten M2-like TAM-Dichten als M1-Shift und die umgekehrte Konstellation als M2-Shift. Tumoren, in denen die Dichten beider Phänotypen erhöht oder erniedrigt waren, wurden als non-shifted gewertet.

Ergebnis: M1-like TAM-Dichten waren positiv mit der Prognose assoziiert. Hohe Dichten an M2-like TAMs, Tregs sowie CD8+ Zellen hingegen gingen mit verkürztem OS einher. Die deutlichste Korrelation mit dem Überleben hatten M2-like TAM-Dichten (medianes OS: 283 Tage vs. 445 Tage, $p=0,034$). Die gemeinsame Betrachtung von M1-like und M2-like TAM-Dichten resultierte in drei Risikogruppen (medianes OS: M1-Shift: 473 Tage; non-shifted: 420 Tage, M2-Shift: 259 Tage, $p=0,101$). Eine Clusteranalyse von Immunzelldichten im Zentraltumor ohne Berücksichtigung der Überlebensdaten identifizierte eine Gruppe von 28 Tumoren mit M2-Shift und erhöhten Dichten an CD8+ Zellen, welche ein stark reduziertes OS aufwies (medianes OS: 232 Tage vs. 356 Tage, $p=0,012$). Glioblastome mit hohen Treg-Dichten im Zentraltumor und in der Peripherie, aber einem Abfall an der Invasionsfront, gehörten zu einer Hochrisikogruppe mit einem medianen OS von nur 160 Tagen ($n=16$, $p=0,034$).

Schlussfolgerung: Im Glioblastom existieren prognostisch relevante Immunphänotypen, welche zur Risikostratifizierung und Therapieplanung eingesetzt werden könnten. TAMs scheinen dabei eine prominente Rolle zu spielen. Neben etablierten Immuntherapien könnten zielgerichtete Therapien zur Beeinflussung der Rekrutierung und Polarisation von Makrophagen bei entsprechender Patientenauswahl die Prognose verbessern.

P02-4**Eine Kombination von Photonen Strahlung und GI254023X-Inhibitor reduziert die ADAM10-vermittelte Invasivität und Migration von Glioblastomzellen**

P. Kouam-Daniel, H. Bühler, A. Grillenberger, B. Priesch-Grzeszkowiak, I. Adamietz

Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie, Ruhr-Universität-Bochum, Herne

Fragestellung: Die Fähigkeit von Glioblastomzellen lokale Rezidiven zu bilden, wird meist mit deren Invasion- und Migrationspotential in Verbindung gebracht. Beide werden von der Zusammensetzung der Extrazellulären Matrix (ECM) und verschiedenen Proteasen beeinflusst. ADAM10, ein Protein der Familie der *a deintegrin metalloproteinase*, ist in Glioblastomen stärker exprimiert als im normalen Hirngewebe und die Expression nimmt mit der Tumorprogression zu. In dieser Arbeit wurde die Rolle der Metalloprotease ADAM10 in der Regulation der Migration und Invasion von Glioblastomzellen untersucht.

Methodik: Die Motilität der Zelle wurde mit einer etablierten zeitlich aufgelösten Video-Mikroskopie ermittelt. Hierbei wurden einzelne Zellen über 24 h verfolgt und ihre Geschwindigkeit sowie ihre zurückgelegten Wegstrecken wurden anschließend berechnet. Für die Bestimmung der Invasion wurden die Tumorzellen in einem 3D-System in Anwesenheit von ECM-Gel kultiviert. Über mehrere Tage wurden Aufnahmen von den Zellen im ECM-Gel gemacht und daraus ermittelt, wie schnell die Tumorzellen in das Gel einwandern und die freigesetzten Proteasen das ECM-Gel abbauen. Mit Hilfe von Western Blot und qPCR wurde die Expression von ADAM10, E-cadherin und Vimentin analysiert und miteinander verglichen.

Ergebnis: Unsere Ergebnisse zeigen eine Korrelation zwischen einer erhöhten Expression von ADAM10, einer starken ECM-Degradation, einer gestiegenen Invasion und Migration und einer Repression von E-Cadherin in den untersuchten Glioblastomzelllinien. Mit Hilfe eines spezifischen ADAM10-Inhibitors (GI254023X) konnte sowohl die Zellinvasion als auch den Abbau von ECM reduziert werden. Eine Hemmung der Aktivität von ADAM10 zeigte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Proliferation und Klonogenität von Tumorzellen. In Kombination mit einer Photonen Strahlung von 2 Gy nahm ebenfalls die Zellinvasion ab und bei gering migrierenden Tumorzellen wurde der Abbau von ECM und die Invasion komplett unterdrückt.

Schlussfolgerung: Die Metalloprotease ADAM10 ist in der Invasion und Migration von invasiven Glioblastomzellen involviert. Sie degradiert nicht nur die extrazelluläre Matrix und reguliert dadurch auch die Invasion und Migration dieser Tumorzellen, sie begünstigt möglicherweise durch die Abspaltung von E-Cadherin den Zell-Zell-Kontaktverlust und somit einen mesenchymalen und invasiven Phänotyp von Glioblastomzellen. Der GI254023X-Inhibitor, welcher die enzymatische Aktivität von ADAM10 spezifisch hemmt, scheint ein guter Kandidat für die Unterdrückung der Zellinvasion in früheren Stadien des Tumorwachstums zu sein und könnte mit gängigen lokalen Therapien kombiniert werden.

P02-5**Veränderungen in der MRT Bildgebung nach Protonen-Boost Therapie bei Glioblastomen mit und ohne Tumor Treating Fields**

H. Gött¹, A. Jensen², T. Struffert³, E. Uhl¹, M. Stein¹

¹Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Gießen, Gießen

²Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Gießen, Gießen

³Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Gießen, Gießen

Fragestellung: Tumor Treating Fields (TTFields) sind eine zugelassene Therapiemodalität für Patienten mit Glioblastom. In der EF-14 Studie zeigt die Kombination von TTFields mit adjuvanter Chemotherapie ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom gegenüber Radiochemotherapie gefolgt von adjuvanter Chemotherapie. Bisher existieren noch keine Daten zu bildmorphologischen Veränderungen in den seriellen MRT Verlaufskontrollen bei Patienten mit Protonen-Boost Therapie und TTFields.

Methodik: Zweiundzwanzig Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom erhielten initial eine Tumorresektion gefolgt von einer anschließenden Radiochemotherapie. Die Radiotherapie bestand aus 50,0 Gy Photonentherapie mit einem Protonen Boost von 10 Gy äquivalent (Gy(RBE)). Die Hälfte der Patienten erhielten zusätzlich TTFields mit einer Frequenz von 200 kHz.

Ergebnis: Eine Zunahme der Kontrastmittelanreicherung oder ein Progress der T2/FLAIR Hyperintensität wurde bei 54,5 % ($n=12$) nach 3 Monaten und bei 31,8 % ($n=7$) nach 6 Monaten beobachtet. Es bestand kein Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne TTFields Therapie nach 3 Monaten [63,6 % ($n=7$) vs. 45,5 % ($n=5$); $P=0,392$] oder nach 6 Monaten [27,3 % ($n=3$) vs. 36,3 % ($n=4$); $P=0,647$]. Ein Progress nach RANO Kriterien wurde bei 6 Patienten (27,3 %) nach 3 Monaten und bei 7 Patienten (31,8 %) nach 6 Monaten beschrieben. Ein Pseudoprogress bestand nach 3 Monaten bei 36,4 % ($n=8$) und nach 6 Monaten bei 27,3 % ($n=6$) der Patienten. Weder bei der Anzahl der Patienten mit Progress nach 3 Monaten [36,4 % ($n=4$) vs. 18,2 % ($n=2$); $P=0,338$] oder 6 Monaten [36,4 % ($n=4$) vs. 27,3 % ($n=3$); $P=0,647$], noch bei der Anzahl der Patienten mit Pseudoprogress nach 3 [45,5 % ($n=5$) vs. 27,2 % ($n=3$); $P=0,375$] oder 6 Monaten [18,2 % ($n=2$) vs. 36,4 % ($n=4$); $P=0,338$] bestand ein Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Behandlung mit TTFields.

Schlussfolgerung: Zunahme der Kontrastmittelanreicherung oder vermehrte T2/FLAIR Hyperintensität nach Protonen-Boost Therapie sind ein häufig beobachtetes Phänomen. Die Raten für neue Kontrastmittelanreicherung, Progress oder Pseudoprogress in den MRT Verlaufskontrollen nach Protonenboost mit und ohne zusätzliche TTFields Therapie sind jedoch vergleichbar. Es scheint folglich im 6 Monats-Follow-up keine negativen Auswirkungen von TTFields nach einer Protonenboost-Bestrahlung auf die Pseudoprogress- und Progressraten zu geben, sodass auch Patienten, die einen Protonenboost erhalten eine TTFields Therapie angeboten werden sollte.

P02-6**Meta-Analysis of short- and long-term responses of cancer cell lines to Tumor Treating Fields (TTFields) and their association with genomic predisposition**

K. Wainer Katsir¹, G. Levy Shahaf¹, M. Giladi¹, R. Schneiderman¹, N. Urman¹, E. Zeevi¹, Y. Porat¹, M. Munster¹, A. Kinzel², U. Weinberg¹, Y. Palti¹

¹Novocure Ltd, Haifa (Israel)

²Novocure GmbH, München

Fragestellung: Tumor Treating Fields (TTFields) are alternating electric fields at the intermediate frequency range that display anti-mitotic effects on cancerous cells. Cytotoxic effects of TTFields have been shown in numerous cancer cell lines with some variability in response levels. The goal of the present study was to compare the genomic predisposition of cell lines according to their short- and long-term responses to TTFields.

Methodik: Thirty-five different human cancerous cell lines were treated for 72 hours with TTFields at an intensity of 1.7 V/cm RMS, with the frequency tuned specifically for maximal cytotoxicity in each cell line. Three response values were quantified: cytotoxic (short-term), clonogenic (long-term), and overall (product of cytotoxicity and clonogenicity). Association of the genomic predisposition of the cell lines

with their response levels was performed using data from the Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) database on mutated genes, mutation load and ploidy. Functional annotation according to Cytoscape's String package was assessed for the associated mutated genes. Relationship of response levels to cellular doubling time was also evaluated.

Ergebnis: Application of TTFields demonstrated mean cytotoxic and clonogenic responses of about 50 % and a mean overall effect of 26 % relative to untreated cells, with a wide distribution for the different cell lines. Cells with responses lower than mean values were considered high responders. Genes that were found to be associated with high responses included signaling genes, cytoskeletal genes, and cell adhesion genes. For these genes, the enriched Pfam protein domains included ion and small molecule channels, and microtubule associated proteins. The gene ontology (GO) annotations included binding of small molecules. Cellular doubling time showed a positive nonsignificant correlation with response levels, while ploidy and cellular mutation load did not correlate with any of the responses.

Schlussfolgerung: This multi-parameter, large-scale comparison of cancerous cell line responses to TTFields demonstrated the broad effectiveness of this treatment in various cell lines. The genomic predisposition of the responding cell lines was shown to be complex, involving enrichment of genes related to ions, cytoskeletal and adhesion activity, suggesting that TTFields may have other influential pathways beyond its anti-mitotic effects.

P02-7-jD

Modell zur Rezidivmusteranalyse nach additiver Bestrahlung bei atypischen Meningeomen

E. Hoffmann^{1,8}, K. Clasen¹, B. Frey¹, J. Ehlers^{1,8}, F. Behling^{2,8}, M. Skardelly^{3,8}, B. Bender^{4,8}, J. Schittenhelm^{5,8}, M. Reimold⁷, G. Tabatabai^{6,8}, D. Zips^{1,8}, F. Eckert^{1,8}, F. Paulsen^{1,8}, Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK) Partnersite Tübingen, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Eberhard-Karl Universität Tübingen, Tübingen

²Klinik für Neurochirurgie, Eberhard-Karl Universität Tübingen, Tübingen

³Klinik für Neurochirurgie, Kreisklinikum Reutlingen, Reutlingen

⁴Diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Klinik für Radiologie, Eberhard-Karl Universität Tübingen, Tübingen

⁵Institut für Neuropathologie, Institut für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie, Eberhard-Karl Universität Tübingen, Tübingen

⁶Klinik für Neurologie und interdisziplinäre Neuroonkologie, Eberhard-Karl Universität Tübingen, Tübingen

⁷Klinik für Nuklearmedizin, Eberhard-Karl Universität Tübingen, Tübingen

⁸Zentrum für Neuroonkologie, Comprehensive Cancer Center Tübingen-Stuttgart, Eberhard-Karl Universität Tübingen, Tübingen

Fragestellung: Atypische Meningeome zeigen eine hohe Rezidivneigung. Die Analyse von Rezidivmustern könnte einen Beitrag zur Verbesserung der Bestrahlungsplanung leisten und Therapieentscheidungen erleichtern. Wir stellen eine retrospektive Rezidivmusteranalyse nach additiver Bestrahlung atypischer Meningeome vor. Hierbei erfolgte eine Analyse der Dosisabdeckung der Zielvolumina sowie postulierter Regionen als Ursprung des Rezidiv-Tumorwachstums. MIB-1 als prognostischer Faktor wurde ebenfalls untersucht.

Methodik: Das Progressions-freie Überleben von Patienten, die eine additive, fraktionierte IMRT nach Resektion eines atypischen Meningeoms erhalten hatten (Bestrahlungszeitraum 2007–2017), wurde untersucht. Im Falle eines Tumorrezidivs/Progression wurden die Bestrahlungspläne mit Hinblick auf die Dosisabdeckung der Zielvolumina und des progressiven Tumoranteils analysiert. Zudem definierten wir ein Modell mit separaten Volumina als vermuteten Ursprung

des Rezidiv-Tumorwachstums und überprüften die Dosisabdeckung in diesen Bereichen. Makroskopischer Tumor vor Therapiestart und die Expression des Proliferationsmarkers MIB-1 wurden als prognostische Marker für das Auftreten eines Lokalrezidivs untersucht.

Ergebnis: Die Daten von 31 Patienten (adjuvant $n=11$, Salvage $n=20$) wurden retrospektiv untersucht. Die verschriebene Dosis lag zwischen 54,0 und 60,0 Gy. Die lokale Kontrolle nach 5 Jahren lag bei 67,9 %. Rezidive traten bei acht Patienten auf. In der Bestrahlungsplananalyse zeigten sich eine suffiziente Zielvolumendefinition sowie eine Dosisabdeckung mit min. 50,0 Gy (mittlere Dosis, D98, D2, equivalent uniform dose (EUD)) aller initialen Zielvolumina und der postulierten Ursprungsbereiche des Rezidiv-Tumorwachstums. Alle Tumore rezidierten im Hochdosisbereich. Tumoren mit einer MIB-1 Expression über dem Median ($>8\%$) zeigten eine erhöhte Rezidivneigung.

Schlussfolgerung: Die Rezidivmusteranalyse zeigte eine adäquate Zielvolumendefinition und Dosisabdeckung in Bezug zur Verschreibung. Sowohl die Therapievolumina als auch die postulierten Zielvolumina lagen im Hochdosisbereich. Dieser Ansatz könnte einen Ausgangspunkt für eine Dosisescalationsstudie darstellen. Die Berücksichtigung biologischer Faktoren wie MIB-1 könnte zudem Therapieentscheidungen bezüglich einer adjuvanten Bestrahlung erleichtern.

P02-8

Glioblastoma multiforme (GBM) and beyond: By-passing the blood brain barrier (BBB) via Tumor Treating Fields (TTFields) *in vivo*

E. Salvador¹, A. Kessler¹, J. Hörmann¹, M. Burek², C. Tempel Brami³, T. Voloshin Sela³, M. Giladi³, R. I. Ernestus¹, M. Löhr¹, C. Förster², C. Hagemann¹

¹Department of Neurosurgery, Tumorbiology Laboratory, University of Würzburg, Würzburg

²Department of Anesthesia and Critical Care, Division Molecular Medicine, University of Würzburg, Würzburg

³Novocure Ltd, Haifa (Israel)

Fragestellung: Glioblastoma multiforme (GBM) is the most aggressive and a highly invasive brain tumor. A number of potent compounds that target GBM are available. Despite this, however, these drugs fail to cross the tightly regulated blood brain barrier (BBB). Recently, TTFields combined with chemotherapy as a treatment modality in GBM patients demonstrated an increased over-all survival. These findings led to further investigation of this promising therapeutic approach. In our laboratory, we discovered that the application of 100 kHz TTFields could transiently open the BBB *in vitro*. Since drug transport is a major problem in modern medicine due to the restrictions brought about by the BBB, the potential to open it up via TTFields creates a plethora of future possibilities. Nonetheless, an in-depth assessment of the influence of TTFields on the BBB is still lacking. Thus, we checked whether we could confirm our data *in vivo*.

Methodik: Rats were subjected to 100 kHz TTFields or heat treatment for 72 h and subsequently i. v. injected with 4KDa TRITC-dextran (TD). Brain slices were photographed to localize the staining. In addition, brain cryosections were prepared. These were stained for intercellular junction proteins (IJs) claudin-5, occludin and PECAM-1 as well as immunoglobulin G (IgG) to assess vessel structure. In addition, serial dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI with gadolinium-DTPA (Gd) contrast agent was performed pre- 'post-TTFields and 96 h after application.

Ergebnis: Claudin-5/occludin appeared to be delocalized in the blood-vessels of TTFields-treated rats, while PECAM-1 was released from the tight-junctions and floating freely in the cells membranes. Meanwhile, TD permeated into the brain post-TTFields application. Furthermore, IgG build-up in the brain parenchyma was also noted. A further confirmation was delivered by DCE-MRI as increased Gd in

the brain after TTFields treatment was observed. This effect appears transient as no difference in contrast enhancement between control and TTFields-treated rats could be detected 96 h after end of treatment.

Schlussfolgerung: Delocalization of IJPs claudin-5 and occludin as well as penetration of tracers in the brain after administration of 100 KHz TTFields signal BBB opening *in vivo*. Reversion to normal condition at the end of treatment shows that the effects of TTFields are transient. This demonstrates the ability of TTFields to open the BBB, potentiating an enhanced and more effective drug delivery approach in targeting GBM and other diseases of the CNS. Taken together, this presents a solution to the current CNS drug delivery problem and brain metastases of primary tumors, as well as improvement of GBM treatment in the near future.

P02-9

Tolerability of Tumor Treating Fields in pediatric high-grade glioma patients illustrated by post-market surveillance data

B. Suchorska¹, R. Lucaciu¹, S. Jung¹, J. Leyh², M. Wölfl³, C. Hirt^{4,5}, M. Scholz¹

¹Neurochirurgische Klinik, Sana Kliniken Duisburg, Duisburg

²Univ.-Kinder- und Jugendklinik, Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

³Universitätskinderklinik, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg

⁴MVZ der Universitätsmedizin Greifswald GmbH, Greifswald

⁵Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C – Hämatologie, Onkologie, Transplantationszentrum, Palliativmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald

Fragestellung: Despite intense research activities, treatment options for pediatric patients with high-grade gliomas (HGG) are very limited. The current standard of care includes surgery (if possible) following combined radio-chemotherapy with temozolomide which corresponds to the treatment regimen of adult patients diagnosed with a glioblastoma multiforme (GBM) and outcome is comparably poor. Adult patients can additionally undergo a treatment with Tumor Treating Fields (TTFields), which has shown to be an effective and safe therapeutic option in phase 3 randomized trials. However, TTFields are not yet approved as a treatment modality in pediatric HGG. This report summarizes post-marketing surveillance data collected for pediatric glioma patients aged eighteen and younger receiving TTFields on a compassionate use basis.

Methodik: Data obtained from global post-marketing surveillance were evaluated by manufacturer to identify pediatric patients (<18 years of age) treated with TTFields in case of a newly diagnosed or recurrent primary or secondary brain tumor. Reports on adverse events (AEs) were not actively solicited, but collected during regular routine interactions of patients with technical support of the therapy system's manufacturer. AEs were analyzed based on the MedDRA body system (system organ class and preferred terms) and an evaluation of the seriousness as well as potential interrelation with the TTFields treatment was performed.

Ergebnis: Data from 73 pediatric patients treated with TTFields were available. Data cut-off was January 31, 2021. Median age at diagnosis was 12 years (range 3–17), most patients were male ($n=50$), and most common diagnosis was a newly diagnosed GBM ($n=29$), followed by recurrent GBM ($n=23$). Less common tumor entities were anaplastic astrocytoma ($n=12$), anaplastic ependymoma ($n=2$), pleomorphic xanthoastrocytoma ($n=1$), brain metastasis ($n=1$), neuroectodermal tumor ($n=1$) and tumors of histologically ambiguous origin requiring further review ($n=4$). Throughout the treatment period, total incidence of reported AEs was 56.2 %. Most frequently observed AEs affected skin (34.2 %; skin reaction, alopecia) and nervous system (30.1 %; headaches, seizures). Serious adverse events (SAEs) rarely occurred (11.0 %) and included brain oedema, headache, hemiparesis and other

neurological disorders. Out of all AEs observed during the treatment period, 46.6 % were potentially associated to the use of the TTFields device; among those, most common was skin irritation (34.2 %), headache (12.3 %) and electric sensation (9.6 %). Up to date, no serious adverse device effect (SADE) occurred in this patient population.

Schlussfolgerung: Post-market surveillance data in a selected pediatric brain tumor population treated with TTFields show that this therapeutic modality seems to be a safe and tolerable additional treatment option in these patients. Up to now, no severe device related effects were reported. Most common treatment-related AEs comprised skin irritation, electric sensations and headaches.

P02-10

Klinische Ergebnisse nach Radiotherapie von Vestibularisschwannomen – Unterschiede in Tumorkontrolle, Symptomatik & Lebensqualität nach photonen-basierter stereotaktischer Radiochirurgie vs. fraktionierter stereotaktischer Radiotherapie vs. fraktionierter Protonentherapie

M. Küchler¹, R. El Shafie¹, S. Adeberg¹, L. König¹, K. Lang¹, S. Sprengel¹, J. Hörner-Rieber¹, K. Herfarth¹, J. Debus¹, D. Bernhardt²

¹Klinik für Radioonkologie & Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

²Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), München

³Institut für Strahlenmedizin (IRM), Department of Radiation Sciences (DRS), Helmholtz Zentrum München (HMGU), München

⁴Partner Sites Munich and Heidelberg, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München, Heidelberg

⁵Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT), Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

⁶Heidelberger Institut für Radioonkologie (HIRO), Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

⁷Klinische Kooperationseinheit Strahlentherapie, Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz), Heidelberg

⁸Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg

Fragestellung: Therapiestandard für die Radiotherapie (RT) von Vestibularisschwannomen (VS) ist die photonen-basierte stereotaktische Radiochirurgie (SRS) oder die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT). Nur wenige Zentren ermöglichen darüber hinaus eine RT von VS mit Protonen (Fraktionierte Protonentherapie, FPT). Wir untersuchten Unterschiede in der Tumorkontrolle, Symptomatik & Lebensqualität von 261 Patienten mit VS nach SRS ($n=149$) vs. FSRT ($n=87$) vs. FPT ($n=25$).

Methodik: Die applizierte mediane Dosis betrug 12 Gy bei SRS, 57.6 Gy bei FSRT und 54 Gy bei FPT. FSRT und FPT wurden in medianen Einzeldosen von 1.8 Gy appliziert. Die mediane Nachbeobachtungszeit war 37 Monate (IQR, 21–74). Wir analysierten dosimetrische Informationen von Risikostrukturen und untersuchten die Toxizität und Lebensqualität mithilfe eines Fragebogens, der allen Patienten zugeschickt wurde; 168 Patienten (64 %) beantworteten den Fragebogen.

Ergebnis: Die lokale Tumorkontrolle nach RT betrug 99.5 % nach 12 Monaten, 93.7 % nach 36 Monaten und 90.8 % nach 72 Monaten, ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0.19$). Die Tumorkontrolle war bei Patienten mit sporadischem VS höher als bei Patienten mit NF2 ($p=0.004$). Wir beobachteten eine signifikant höhere Tumorkontrolle bei Patienten mit geringem Tumorausdehnungsgrad gemäß Hannover VS Klassifikation ($p=0.039$). Von insgesamt 11 Patienten mit Progress, hatten 7 Patienten (63.6 %) ein VS mit Hirnstammkontakt oder -kompression (T3b-T4b). Der Erhalt des *adäquaten Hörens* nach RT betrug 97 % nach 12 Monaten, 94 % nach 24 Monaten und 87 % nach 60 Monaten, ohne signifikanten

Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0.31$). 15 von 216 Patienten (6.9 %) wiesen nach RT eine neu aufgetretene Affektion des N. fazialis auf, wobei die höchste Toxizitätsrate in der FPT Gruppe beobachtet wurde (5/18, 27.8 %). Diese Patienten hatten große VS mit Hirnstammkontakt (20 %) oder -kompression (80 %). Nach SRS und FSRT betrug die Toxizitätsrate für den N. fazialis 6.4 % bzw. 2.7 %. Affektionen des N. trigeminus waren ausschließlich mild und/oder temporär ausgeprägt. 22 von 204 Patienten (10.8 %) entwickelten nach RT eine neue Trigeminusaffektion, mit der höchsten Toxizitätsrate nach FPT (3/15, 20.0 %). Die beobachtete höhere Rate an Hirnnervenaffektionen nach FPT war mit Hirnstammkontakt oder -kompression durch große VS assoziiert. 81 % der Patienten gaben eine gleichbleibende oder verbesserte Lebensqualität nach RT an.

Schlussfolgerung: SRS, FSRT und FPT sind effektive Behandlungsmöglichkeiten für VS mit vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich Tumorkontrolle, Symptomatik und Lebensqualität. Die Affektion des N. trigeminus ist eine häufige Nebenwirkung nach RT und muss dahingehend bei der Dosimetrie hinreichend berücksichtigt werden. Die beobachteten Raten an Hirnnervenaffektionen unterscheiden sich womöglich aufgrund eines offensichtlichen Selection bias aufgrund größerer Tumoren in der FSRT und FPT Gruppe.

P02-11

Propensity-Score gematchte Auswertung der Re-Bestrahlung von Glioblastom-Rezidiven mittels Kohlenstoffionen- oder fraktioniert stereotaktischer Photonenbestrahlung

S. Lautenschläger^{1,2}, F. Eberle^{1,2}, M. Schymalla¹, R. Dumke¹, H. Hauswald^{3,4}, R. Engenhart-Cabillic^{1,2}

¹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Marburg, Marburg
²Marburger Ionenstrahltherapiezentrums, Marburg

³RNS Praxis für Strahlentherapie, Wiesbaden

⁴Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

Fragestellung: Ziel dieser retrospektiven Auswertung war es das Gesamtüberleben von rezidierten Glioblastomen nach einer Kohlenstoffionen (CIRT)- oder fraktioniert stereotaktische Photonen (FSRT) Re-Bestrahlung zu untersuchen.

Methodik: 78 Patienten wurden in unserer Klinik zwischen 2015 und 2020 mit rezidiertem Glioblastom, IDH-Wildtyp, re-bestrahlten. 38 Patienten erhielten eine CIRT mit 45 Gy RBE (ED 3 Gy RBE) und 40 Patienten eine FSRT mit 39 Gy (ED 3 Gy). Das Gesamtüberleben wurde im Hinblick auf histologische, klinische und epidemiologische Merkmale untersucht. Es wurden Kaplan-Meier- und multivariate Cox-Statistiken berechnet. Eine Propensity-Score-Matched-Analyse der FSRT- und CIRT-Gruppe unter Verwendung von Variablen aus einem validierten Prognose-Score wurde durchgeführt.

Ergebnis: Für das ungematchte Gesamtkollektiv war die Art der Re-Bestrahlung (CIRT vs. FSRT) signifikanter Einflußfaktor für das Gesamtüberleben (8,0 Monate vs. 6,5 Monate (univariat: $p=0,046$)). Dies war auch konsistent in der multivariaten Analyse ein unabhängiger prognostischer Faktor ($p=0,017$). Die Propensity-Score-gematchte Analyse mit CIRT versus FSRT als outcome-abhängiger Variable ergab einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben für die CIRT-Gruppe (medianes OS 8,9 versus 7,2 Monate, $p=0,041$, 1-Jahres-Überleben 29 % versus 10 %). Unerwünschte Ereignisse (AE) wurden für beide Untergruppen ausgewertet. In der FSRT-Gruppe trat keine Toxizität \geq Grad 4 auf. Für die CIRT-Untergruppe traten keine Grad 5 AE auf, ein Patient entwickelte eine Grad 4 Radio-Nekrose, 4 Grad 3 Toxizitäten wurden im Rahmen der Nachsorgen detektiert.

Schlussfolgerung: Die re-Bestrahlung ist sowohl als CIRT als auch als FSRT sicher und praktikabel durchführbar.

Ein möglicher Vorteil der CIRT ist in einer prospektiven Studie zu bestätigen.

P02-12

Vergleich einer hyperfraktionierten versus normofraktionierten Radio-Chemotherapie mit Temozolomid bei Patienten mit Glioblastom. Multizentrische retrospektive Analyse

I. Popp¹, R. Sweeney², R. Klement², A. – L. Grosu^{1,3}, B. Polat⁴, V. Lewitzki⁴

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Medizinische Fakultät, Freiburg

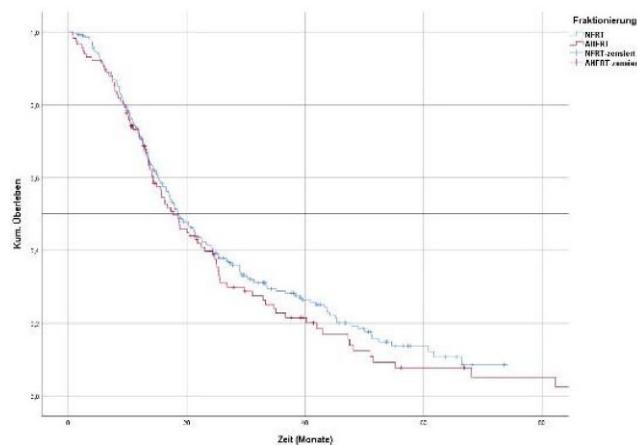
²MVZ, Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt, Schweinfurt

³Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Freiburg

⁴Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg

Fragestellung: Der aktuelle Behandlungsstandard bei neu diagnostiziertem Glioblastom (GBM) ist die möglichst komplette chirurgische Resektion mit anschließender simultaner Radiochemotherapy mit Temozolomid. Bis dato wurden die normofraktionierte und die hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie nur im Rahmen von retrospektiven monozentrischen Analysen verglichen. Diese zeigten eine vergleichbare Effektivität. Ziel unserer aktuellen multizentrischen Arbeit war es, die Wirksamkeit der hyperfraktionierten akzelerierten Strahlentherapie (AHFRT) gegenüber der normofraktionierten (NFRT) Strahlentherapie zu vergleichen.

Methodik: Eingeschlossen wurden 397 Patienten mit neu diagnostiziertem GBM, die im Zeitraum vom 10/2004 bis 7/2018 in drei deutschen Kliniken behandelt wurden. Therapie- und Verlaufsdaten der Patienten wurden in die gleiche jeweils lokale Datenbank eingegeben, anschließend anonymisiert und zentral ausgewertet. Anhand des Fraktionierungsschemas bildeten 281 Patienten mit NFRT (54–60 Gy in 30 Fraktionen) und 116 Patienten mit AHFRT (54 Gy in 30 Fraktionen bid.) zwei Vergleichsgruppen. 350 Patienten erhielten Temozolomid während der Strahlentherapie, 7 sequentiell, bei 40 Patienten wurde die Temozolomid-Chemotherapy abgebrochen oder nicht appliziert. Einfluss des Fraktionierungsschemas sowie weiterer bekannter Prognosefaktoren (MGMT-Methylierungsstatus, IDH-Mutation, Karnofsky Performance Score, Resektionsstatus, Salvage-Therapie) sowie weniger etablierten Prognosefaktoren (Therapie mit Steroiden) auf das Gesamtüberleben wurde durch mono- und multivariate Cox Regressionsanalyse untersucht.



P02-12 | Abb. 1 – Gesamtüberleben je nach Fraktionierungsschema. Kaplan-Meier Graphik des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von Fraktionierungsschema. NFRT – Normofraktionierung. AHFRT – akzelerierte Hyperfraktionierung

Ergebnis: Das mediane Gesamtüberleben (GU) für die Gesamtkohorte lag bei 18,5 Monaten. Das Fraktionierungsschema hatte keinen signifikanten Einfluss auf das GU ($p=0,324$, HR 1,13 für AHFRT, 95 % CI 0,884–1,451). In der multivariaten Analyse, adjustiert für MGMT-Methylierungsstatus, Salvage-Therapie und IDH1-Mutationsstatus, zeigte sich die Anwendung von mehr als 4 mg/d Dexamethason als signifikant negativer Prognosefaktor (HR 1,95, 95 % CI 1,481–2,5, $p<0,001$). Diese Daten entsprechen unserer früher publizierten, monozentrischen Auswertung.

Schlussfolgerung: Unsere multizentrische retrospektive Analyse fand keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des GU zwischen AHFRT und NFRT bei primärem GBM in der Temozolomid-Ära. In weiteren Untersuchungen wird die Assoziation der Steroid-Therapie mit einer schlechteren Prognose in Hinblick auf einen Kausalzusammenhang oder potentielle Störfaktoren analysiert.

P02-13-jD

Auswirkung des AMPA-Rezeptor-Inhibitors Perampanel in der Kombinationstherapie mit ionisierender Strahlung auf Glioblastomzellen und Fibroblasten

A. Knabe¹, J. Stritzelberger², R. Fietkau³, L. Distel¹

¹Strahlenbiologie, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²Neurologie, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

³Strahlenklinik, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: In Zellversuchen wurde festgestellt, dass das Antikonvulsivum Perampanel als AMPA-Rezeptor-Inhibitor das Tumorwachstum von Glioblastomen hemmt. Da bei Gehirntumoren häufig eine Strahlentherapie erfolgt, untersucht die vorliegende Arbeit den Einfluss von ionisierender Bestrahlung in Kombination mit Perampanel an Glioblastomzellen und an Fibroblasten.

Methodik: Glioblastomzelllinien (U251, U87, U138, T98G, A172) und Fibroblasten (SBLF9) wurden in T-Flaschen ausgesät und für 24 h im Brutschrank inkubiert. Daraufhin erfolgte die Behandlung mittels Perampanel in verschiedenen klinisch relevanten Konzentrationen und in Kombination mit Bestrahlung von 2 Gy nach 3 h. 48 h später wurden die Zellen geerntet. 50 % der Suspension wurde für die Messung des Apoptose- und Nekroseverhaltens mittels Annexin/7AAD genutzt, die anderen 50 % für die Messung des Zellzyklus mittels Hoechst33342-Farbstoffes.

Zur Bestimmung der Zellverdopplung wurde eine Medikamentenwirkungskurve angelegt.

Pro Bedingung wurden Glioblastomzellen der Zelllinie U251 in 3,9 cm² Wells eingesät und inkubiert. Nach 24 h wurden die Zellen mittels Casy-Cell-Counters gezählt und danach mit 100 µM Perampanel, 2 Gy Bestrahlung und der Kombination aus beidem behandelt. Anschließend erfolgte alle 12 h für 5 Tage die Zählung der Zellen mittels Casy-Cell-Counters. 48 h nach Behandlung wurde bei der Hälfte der Proben das Medium gewechselt.

Um die Zellvermehrung zu beurteilen wurden zusätzlich Koloniebildungstests angelegt.

Die Auswertung der Daten und das Erstellen der Statistik erfolgte durch die Programme Kaluza und GraphPad Prism.

Ergebnis: Mit Hilfe der Medikamentenwirkungskurve konnte gezeigt werden, dass die Zellen, die dauerhaft der Perampanel-Konzentration ausgesetzt waren, sich kaum weiter vermehrten (Verdopplungszeit 47,3 h; + 2 Gy 51,0 h). Die Zellen jedoch, die nach 48 h einen Mediumwechsel erhielten, konnten sich daraufhin sehr gut weiter vermehren (Verdopplungszeit 30,1 h; + 2 Gy 34,2 h).

Auch im Koloniebildungstest wurden Unterschiede im Vergleich mit und ohne Mediumwechsel nach 48 h erfasst. Beispielhaft betrug

die Überlebensfraktion für U138 bei 100 µM 1,09 ± 0,21 vs. 0,15 ± 0,06 ($p<0,001$). Zum Teil waren keine Koloniebildungen bei 100 µM ohne Mediumwechsel mehr möglich, sodass die Behandlung mit Perampanel auf eine geringere Dosis herabgesetzt werden musste.

In der Durchfluszytometrie zeigten sich für alle Bedingungen sowohl für die Glioblastomzellen als auch für die Fibroblasten kaum zytotoxische Effekte. In der Kombinationstherapie konnte hier der größte Unterschied im Vergleich zur Kontrolle beobachtet werden (0,8–6,7 % vs. 1,4–18,2 %).

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse deuten auf einen zytostatischen Effekt des AMPA-Rezeptor-Inhibitors Perampanel auf Glioblastomzellen und Fibroblasten hin. Insgesamt kann in den verschiedenen Versuchen die größte Hemmung der Zellvermehrung durch die Kombination aus Perampanel und 2 Gy Bestrahlung festgestellt werden.

P02-14

Überlebensanalyse von Glioblastompatienten unter Berücksichtigung molekularer Marker und eines Protonenboosts

R. Dumke, C. Dumke, S. Lautenschläger, F. Eberle, R. Engenhart-Cabillic

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg Standort Marburg, Marburg

Fragestellung: Trotz neuer Therapieansätze besitzt das Glioblastom eine der schlechtesten Prognosen, wobei in den letzten Jahren unterschiedliche Prognosefaktoren eruiert werden konnten. Zur Validierung dieser Erkenntnisse wurde das Progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) von in Marburg bestrahlten Glioblastompatienten in Hinblick auf bekannte prognostische Faktoren sowie die Bestrahlungsmodalität untersucht.

Methodik: Es wurden 138 Patienten untersucht, die von 2014 bis 2020 am Universitätsklinikum Marburg aufgrund eines Glioblastoms bestrahlt wurden. Die Radiatio erfolgte mittels Photonen- und ggfs. Protonenbestrahlung. Erhoben wurden Patientendaten (Alter, Geschlecht, ECOG), Resektionsstatus (komplette oder Teilresektion, Biopsie), molekularer Markerstatus (p53, ATRX, EGFR, Ki67, MGMT), Bestrahlungsvolumina (PTV) und Bestrahlungsmodalitäten (Dosis, Protonenboost). Endpunkte waren das PFS, definiert als Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Progress oder Rezidiv in der MRT-Kontrolle, sowie das OS, definiert als Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Versterben oder Last follow-up.

Ergebnis: Insgesamt hatten 70,3 % der Patienten einen Progress oder ein Rezidiv wobei das mediane PFS bei 8,4 Monaten (6,8–10,1) lag. Signifikante Einflussfaktoren auf das PFS waren ECOG vor Radiotherapie (ECOG 0–1 9,3 Monate vs. ECOG 2–4 2,6 Monate, $p<0,0005$), Alter bei Erstdiagnose (<63,1 9,3 Monate vs. ≥63,1 6,9 Monate, $p=0,007$) sowie MGMT-Status (methyliert 10,6 Monate vs. nicht-methyliert 7,1 Monate, $p=0,001$). Das mediane OS lag bei 15,7 Monaten (12,7–18,2). Als signifikante Einflussfaktoren auf das OS zeigten sich ebenfalls ECOG (ECOG 0–1 18,0 Monate vs. ECOG 2–4 5,2 Monate, $p=0,001$), Alter (<63,1 18,8 Monate vs. ≥63,1 13,0 Monate, $p=0,001$) und MGMT-Status (methyliert 18,9 Monate vs. nicht-methyliert 13,2 Monate, $p=0,014$), sowie Resektionsstatus vor Radiatio (komplette oder Teilresektion 15,7 Monate vs. Biopsie 10,7 Monate, $p=0,025$) und Ki67-Index (≤20 % 18,8 Monate vs. >20 % 13,4 Monate, $p=0,013$). Als nicht signifikant erwiesen sich Geschlecht, weitere Marker (p53, EGFR, ATRX) sowie Bestrahlungsvolumen (PTV) und Bestrahlungsmodalität (60 Gy Photonen vs. 50 Gy Photonen plus 10 Gy Protonen).

Schlussfolgerung: Alter, ECOG, Resektionsstatus sowie MGMT-Status und Ki67-Index beeinflussten das Gesamtüberleben beim Glioblastom im vorliegenden Kollektiv signifikant, wobei jeweils höheres Alter, schlechterer ECOG, Biopsie statt kompletter oder Teilresektion,

nicht-methylierter MGMT-Promotor und höherer Ki67-Index prognostisch negativ waren.

P02-15

Treatment Outcome Following Radiotherapy in Elderly Glioblastoma Patients

S. Höne^{1,2}, A. – L. Zimmer¹, L. König^{1,2}, K. Lang^{1,2}, R. El Shafie^{1,2}, S. Adeberg^{1,2}, T. Kessler³, C. Jungk⁴, A. Unterberg⁴, F. Sahm⁶, P. Vollmuth⁷, J. Hörner-Rieber^{1,2}, J. Debus^{1,2}, D. Bernhardt^{8,5}

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

²Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

³Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

⁴Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

⁵Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Sites München und Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

⁶Abteilung für Neuropathologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

⁷Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

⁸Klinik für Strahlentherapie, Technische Universität München, München

Fragestellung: Glioblastoma (GBM) are still associated with a poor prognosis. In recent years, apart from normofractionated radiotherapy (NRT), hypofractionated radiotherapy (HRT) with or without temozolamide (TMZ) has emerged as a therapy for elderly patients aged >65 years. In this study we investigate outcome and prognostic factors of elderly patients with GBM.

Methodik: We performed retrospective analysis of 368 patients with GBM aged >65 years that were treated in our institution between 2005 and 2018. Statistical analysis was calculated using SPSS. Uni- and multivariate analysis was used to identify risk factors influencing survival.

Ergebnis: Radiotherapy was completed by 337 patients. Complete resection was achieved in 85 patients, 152 had postoperative residual tumor or received biopsy only. 59,3 % of patients received chemotherapy, most commonly temozolamide. 126 of 337 patients received HRT with a total dose of 40,05 Gy. MGMT-Promotor status was available in 48,9 % of patients, of which 38,3 % ($n=69$) showed MGMT-methylation. Mean Karnofsky Performance Index (KPI) was 75,5 (SD=13,7), with a significant difference between groups receiving HRT and NRT (72,4 vs. 77,4; $p=0,002$). Overall survival (OS) was 10,0 months (CI 8,8–11,3 months) with OS being 67,4 %, 40,7 % and 11,2 % at 6, 12 and 24 months respectively. Median OS was significantly longer in patients receiving NRT vs. HRT (13,00 vs. 8,00 months (CI 10,9–15,1; 6,7–9,3; $p<0,001$). Median progression free survival (PFS) was 5,8 months (CI 5,4–6,3 months), PFS at 6, 12 and 24 months was 48,7 %, 18,0 % and 5,0 % respectively.

Multivariate analysis revealed several parameters influencing OS. Methylated MGMT-Promotor (mMGMT), the addition of chemotherapy to radiotherapy and NRT prolonged OS, location of the tumor in the subventricular zone as well as incomplete resection was associated with shorter OS. Other comorbidities assessed by the combined comorbidity score did neither affect OS nor PFS. Subventricular tumor location proved to negatively affect PFS while addition of chemotherapy to radiotherapy prolonged PFS. NRT or HRT did not affect PFS.

Subgroup analysis revealed that mMGMT conferred prolonged OS in patients receiving NRT (21,5 vs 12,5 months). Addition of chemotherapy improved OS only in patients with mMGMT receiving NRT.

Patients with mMGMT receiving HRT or Patients with unmethylated MGMT-promotor did not benefit from chemotherapy.

Schlussfolgerung: Overall survival in elderly patients with glioblastoma remains poor with a median OS of only 10 months, although NRT seems to be beneficial for patients in this study, especially when MGMT promotor methylation is present. Decision between NRT and HRT seems to depend on patient's KPI at primary diagnosis, however confirmation bias for this parameter remains. Furthermore, resection status might be a relevant prognostic factor regarding the adjuvant decision between monotherapy or fractionation.

P02-16

3D convolutional neural network-based autosegmentation improves brain metastases detection and quantification for brain stereotactic radiotherapy treatment planning

F. Putz¹, T. Weissmann¹, S. Mansoorian¹, M. Schmidt³, R. Heiß², S. Semrau¹, B. Frey¹, C. Bert¹, R. Fietkau¹

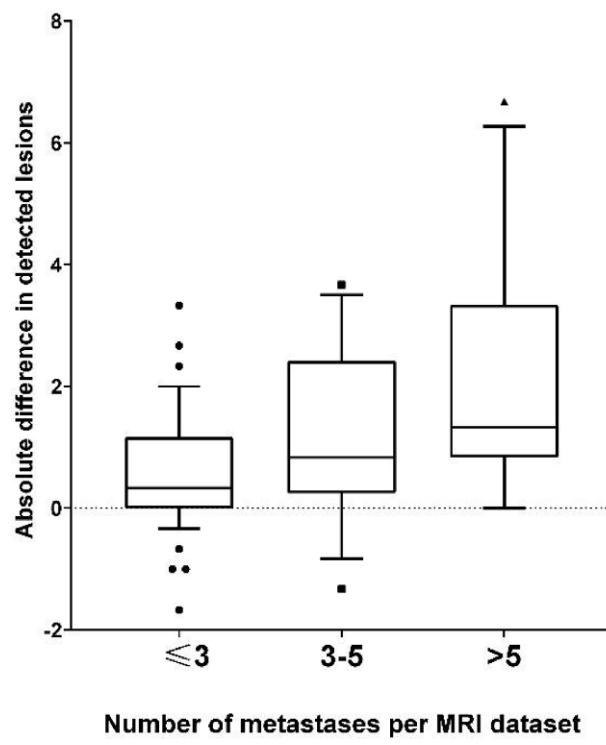
¹Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²Institut für Radiologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

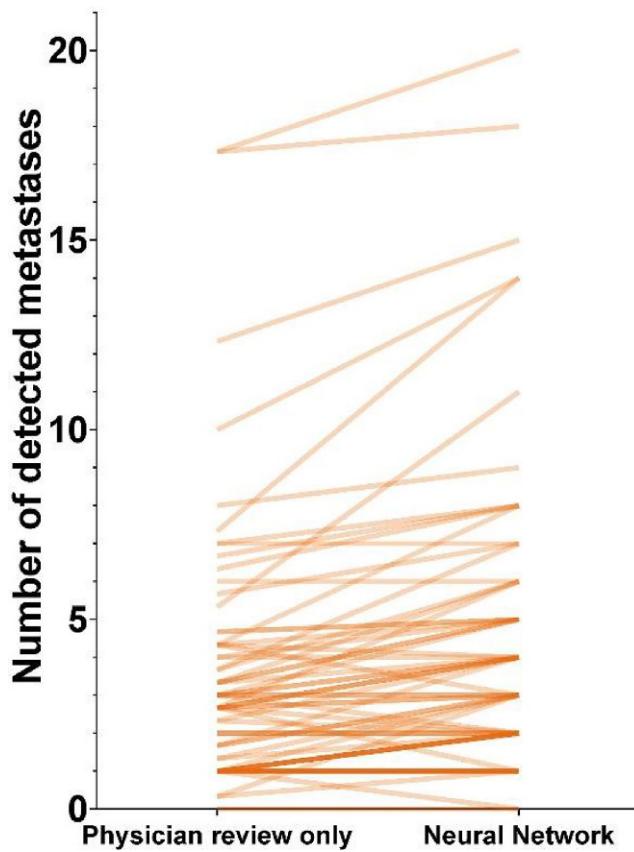
³Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Stereotactic radiation of brain metastases is gaining increasing importance. Neural network-based autodetection of brain metastases could improve detection of small metastases during treatment planning and facilitate lesion quantification for patient stratification and treatment selection.

Methodik: A 3D convolutional neural network (3D-CNN, 12 layers) was trained for brain metastasis detection and autosegmentation on a dataset of 770 longitudinally segmented T1-MPRAGE datasets



P02-16 | Fig. 1 – Absolute difference in detected lesions depending on number of metastases



P02-16 | Fig. 2 – Comparison of solely physician-based and neural network supported detection of brain metastases

and compared to physician-based detection in a test set of 76 planning MRI datasets acquired for stereotactic radiosurgery (SRS). Three radiation oncologists identified and counted all metastatic lesions in a blinded fashion. In addition, planning MRI studies were routinely analyzed by a diagnostic radiologist and the number of brain metastases described in the radiologic report. The datasets were independently subjected to neural network-based autodetection and identified metastasis candidates were categorized into true positives and false positives with expert review.

Ergebnis: A mean of 4.3 metastatic lesions (true positives) were identified by neural network-based autodetection per dataset, significantly more than the average number of 3.3 metastases identified by physician review alone ($p<0.001$, paired Wilcoxon test) (Fig. 1). The mean number of wrongly labeled structures (false positives) was 0.7 (IQR, 0–1, range 0–3) per dataset with 44.7 % of patients (34/76) harboring no falsely labeled structure.

Interestingly, the difference in identified metastatic lesions between neural network-based autodetection and physician review was significantly correlated to the total number of metastases per dataset (Spearman-Rho 0.320, $p=0.005$) with a mean difference of 0.6, 1.2, 2.2 additional metastases for datasets with ≤ 3 , 3–5 and > 5 metastases, respectively (Fig. 2). The radiologic report intended to describe all lesions for 71.4 % (30/42) of studies, while it only reported exemplary lesions in 21.4 % (9/42) and did not describe individual lesions in 4.8 % (2/42) or was missing in 2.4 % (1/42). The average number of metastases per study (radiooncologist review) was 2.3 for reports with exact quantification, while it was 5.8 for reports without exact quantification.

When only limiting the analysis to reports with exact quantification, neural network-based autodetection identified an average of 3.5

lesions, significantly more than the average of 2.8 lesions described in radiologic reports ($p=0.027$, paired Wilcoxon test).

Schlussfolgerung: Neural network-based detection of brain metastases improves detection of brain metastases for SRS treatment planning, especially in datasets with many metastases. Expert review of identified lesions is indispensable. Moreover, neural network-based brain metastases detection enables fully automatic quantification in patients with many metastases to optimize subsequent treatment selection.

P02-17-jD

Langzeidaten zur Wirksamkeit und Toxizität der fraktionierten Protonenstrahltherapie bei niedriggradigen Gliomen

T. Eichkorn¹, L. König¹, J. Bauer¹, E. Bahn³, S. Regnery¹, T. Held¹, D. Kronsteiner², M. Alber¹, K. Herfarth¹, S. Harrabi¹, J. Debus^{1,3}

¹Klinik fuer Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitaetsklinikum Heidelberg, Heidelberg

²Institut fuer Medizinische Biometrie und Informatik, Universitaet Heidelberg, Heidelberg

³DKFZ, Heidelberg

Fragestellung: Bislang ist nicht ausreichend geklärt, welche Therapie bei niedriggradigen Gliomen am besten geeignet ist. Literaturdaten zur Protonenstrahltherapie (PRT) deuten auf günstige Tumorkontrollraten und eine bessere Schonung des umgebenden gesunden Gewebes hin. PRT könnte jedoch mit höheren Raten radiogener Schrankenstörungen assoziiert sein. Diese Analyse konzentriert sich auf die Langzeitwirksamkeit und Toxizität einer fraktionierten PRT bei niedriggradigen Gliomen.

Methodik: Es wurden 236 Patienten mit niedriggradigem Gliom ausgewertet, die zwischen 2010 und 2020 einer PRT unterzogen wurden. In der Nachbeobachtungszeit von bis zu 10 Jahren wurde die Wirksamkeit nach RANO-Kriterien, die Toxizität nach CTCAE-Klassifizierung und die Inzidenzraten von radigenen Schrankenstörungen mittels MRT bewertet.

Ergebnis: 56 % von 236 Patienten waren männlich, das mediane Alter bei der Erstdiagnose betrug 31 Jahre (Q1/Q3: 20/42). Der häufigste histologische Subtyp war das Astrozytom (65 %), gefolgt vom Oligodendrogliom (23 %) und sonstigen oder nicht näher differenzierten niedriggradigen Gliomen (13 %). 24 % der Tumoren waren WHO Grad I und 76 % der Tumoren WHO Grad II. Eine nachgewiesene IDH-Mutation lag bei den WHO Grad I Tumoren bei 4 % und bei den Grad II Tumoren bei 76 % vor, in 36 % aller Patienten lagen keine Daten zum IDH-Status vor. Eine vollständige oder teilweise Resektion wurde bei 26 % bzw. 33 % durchgeführt. Die mediane Dosis betrug 54 Gy RBE (Q1/Q3: 54/54 Gy RBE). Das CTV betrug im Median 142 ml (Q1/Q3: 71/234 ml). Nach einer maximalen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren (Median 3 Jahre) zeigten 73 % ($n=172$) der Patienten ein Therapieansprechen, definiert durch Regredienz oder Stabilität des Gliomes und 27 % ($n=64$) der Patienten hatten einen Gliomprogress. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,5 Jahre. Das 10-Jahres-Gesamtüberleben betrug 74 %. Detaillierte Subgruppenanalysen folgten. Eine radiogene Schrankenstörung wurde in 49 Fällen (21 %) nach einer mittleren Zeit von 17 Monaten (Q1/Q3: 10/23 Monate) nach PRT festgestellt. Bei 20 Patienten (43 %) wurden leichte (17 von 20 Fällen) oder mittelschwere (3 von 20 Fällen) Symptome beobachtet. In 14 Fällen (28 %) wurde die radiogene Schrankenstörung mit Kortikosteroi- den (5 Fälle) oder Bevacizumab (9 Fälle) behandelt. Andere strahleninduzierte Nebenwirkungen und Toxizitäten wurden alle als CTCAE I-II eingestuft und bildeten sich im Nachbeobachtungszeitraum spontan vollständig zurück.

Schlussfolgerung: Diese Daten zeigen eine gute Wirksamkeit mit einem mittleren progressionsfreien Überleben von 7 Jahren und einem 10-Jahres-Gesamtüberleben von 84 %. In 22 % der Patienten wurde eine radiogene Schrankenstörung detektiert, diese waren klinisch je-

doch nicht oder nur mild symptomatisch. Dies weist auf die Notwendigkeit hin, die individuelle biologische Dosisberechnung, die Diagnose sowie das Management radiogener Schrankenstörungen besser zu untersuchen.

P02-18-jD

Reirradiation of recurrent glioblastomas: High prognostic significance of contrast-enhancing tumor volume

S. Mansoorian¹, R. Coras³, T. Weissmann¹, S. Lettmaier¹, S. Semrau¹, B. Frey¹, C. Bert¹, M. Schmidt², R. Fietkau¹, F. Putz¹

¹Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

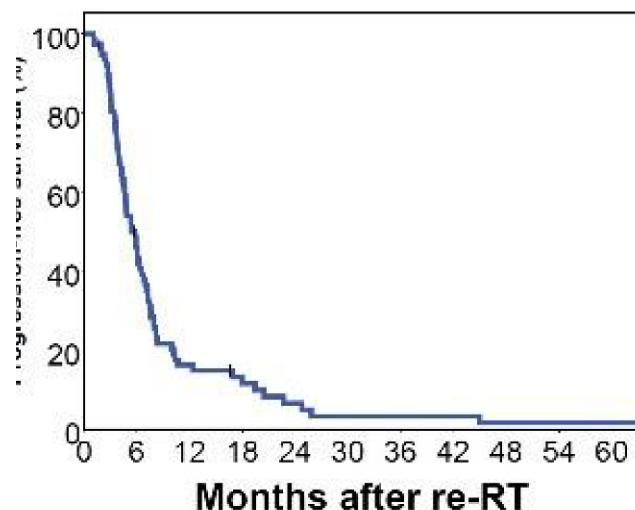
²Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

³Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Recurrent glioblastomas are a difficult to treat neurooncologic entity and no clear standards for treatment exist. Reirradiation constitutes one of the most important modalities in this challenging disease. In a homogeneously treated cohort of patients with recurrent glioblastoma WHO °IV, we comprehensively investigated imaging and neuropathologic parameters to identify prognostic factors for treatment selection and gain mechanistic insights that mediate radiotherapy treatment efficacy.

Methodik: A cohort of 77 patients with glioblastoma WHO °IV (ICDO 94403) received reirradiation for recurrence following primary treatment consisting of maximally safe resection and chemoradiation as per the Stupp regimen. Reirradiation consisted of 45 Gy delivered in 25 fractions to a 5 mm expansion to the contrast-enhancing GTV or resection cavity. Concurrent chemotherapy was delivered in 78 % and sequential chemotherapy in 73 % of patients. MGMT promoter methylation and IDH1R132H mutation status were retrospectively determined and available in 92 % and 95 % of patients, respectively. Tumor subcompartments (contrast-enhancing, necrosis, T2-hyperintensity) were autosegmented using neural network based autosegmentation (3D CNN, trained on BRATS dataset), manually corrected and validated by expert review. Time to progression was determined using RANO high-grade glioma criteria.

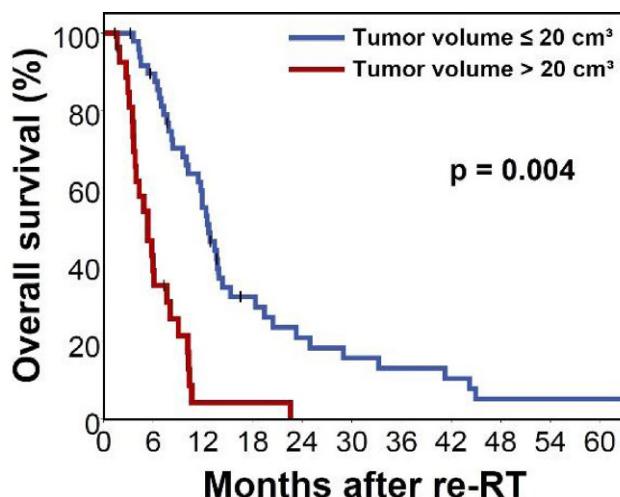
Ergebnis: 94.8 % of patients (73/77) completed treatment as planned while in only 4 patients (5.2 %) re-RT was aborted. After a median



P02-18-jD | Fig. 2 Overall and Progression-free survival in the present reirradiation cohort

follow-up of 73.8 months, 87.0 % (67/77) of patients had died. Median overall survival since re-RT was 10.2 months (95 % CI, 8.0–12.3). 1-year OS was 37.5 %, 2-year OS was 13.7 %, 3-year OS was 8.6 % and 5-year OS was 3.4 %. Median progression-free survival (PFS) according to RANO criteria was 5.8 months (95 % CI, 4.5–7.1). 6-months PFS was 46.0 % and 1-year, 2-year, 3-year and 5-year PFS was 16.2 %, 6.6 %, 3.3 % and 1.7 %, respectively. Recurrence location outside the primary treatment volume was the most important determinant for progression-free survival (multivariate HR 2.851, $p=0.002$). Age and total contrast-enhancing tumor volume were the only significant prognosticators for overall survival in multivariate analysis, whereas IDH and MGMT mutation status were not significant. Total contrast-enhancing tumor volume at re-RT was the most important predictor for overall survival (multivariate HR 1.042 per cm^3 , $p<0.001$). Optimal threshold for discriminating patients with favorable and unfavorable prognosis was 20 cm^3 as determined by maximum-rank statistics (p -value adjusted for multiple testing 0.004).

Schlussfolgerung: Total contrast-enhancing tumor volume with a threshold of 20 cm^3 was the most important independent prognostic factor in this series on reirradiation in recurrent glioblastomas. Conversely IDH and MGMT mutation status had no significant prognostic value in the recurrent setting of the present series.



P02-18-jD | Fig. 1 High prognostic significance of contrast-enhancing tumor volume at the time of reirradiation

inovivo: a dedicated system for application of Tumor Treating Fields (TTFields) to mice

S. Davidi¹, R. Blatt¹, M. Munster¹, A. Shteingauz¹, Y. Porat¹, A. Zeidan¹, T. Marciano¹, Z. Bomzon¹, M. Giladi¹, A. Kinzel², U. Weinberg¹, Y. Palti¹

¹Novocure Ltd, Haifa (Israel)

²Novocure GmbH, München

Fragestellung: Tumor Treating Fields (TTFields) therapy is an anti-cancer treatment, FDA and CE certified for treatment of glioblastoma and mesothelioma. TTFields are continuously delivered to patients by 2 pairs of arrays that are attached to the skin at the tumor region. Studies of TTFields in animal models were so far limited due to the lack of a dedicated delivery system that could effectively overcome two main challenges: 1) the need for continuous adequate contact between

the arrays and the animal's skin throughout treatment; and 2) the stress imposed on the animals, due to the individual housing needed for preventing wire entanglement from different mice, and the limited motility imposed by the wires. This work aimed to develop an *in vivo* system that will allow increased system usage and reduced animal stress. **Methodik:** Several approaches were utilized for reaching the study goals: 1) a variety of electrode layouts were tested; 2) various adhesive materials were examined; 3) devices to prevent wire coiling were explored; and 4) different housing methods for reducing animal stress were tested.

Ergebnis: The torso array layout selected was shown to generate above threshold intensities ($>1 \text{ V/cm}$) of TTFields in the lung, liver, pancreas, and other major internal organs. The final array design included an inner layer selected for improved adherence, and an outer layer that displayed better attachment of the arrays to the animal's skin. This composition allowed for fewer array replacements. Conductors were compacted into a single printed circuit cable that connected to a novel electric swivel machine. The swivel rotated according to animal movement, increasing animal mobility and leading to fewer cable entanglements. Overall, animal handling was reduced while usage of TTFields was increased. A new cage was developed for individual housing of mice while still allowing pairs of mice to maintain dyadic social interactions during the experiment. Indeed, animals treated for 1 week with the inovivo™ system displayed lower weight loss than animals treated with the previous non-dedicated system, indicative of reduced stress.

Schlussfolgerung: The novel TTFields inovivo system provides means for continuous delivery of therapeutic level of TTFields while minimizing stress to the animals and increasing system usage. This system will facilitate *in vivo* studies of TTFields for treatment of torso-residing cancers. The development of mouse head arrays to allow further research of TTFields for glioblastoma treatment (an application of widespread interest) is currently underway.

P02-20

Dexamethasone treatment limits efficacy of radiation, but does not interfere with glioma cell death induced by Tumor Treating Fields

B. Linder¹, A. Schiesl¹, M. Voss⁴, F. Rödel³, S. Hehlgans³, Ö. Güllülü³, V. Seifert², D. Kögel¹, C. Senft², D. Dubinski^{1,2}

¹Experimental Neurosurgery, Neuroscience Center, Goethe University Hospital, Frankfurt am Main

²Department of Neurosurgery, Goethe University Hospital, Frankfurt am Main

³Department of Radiotherapy and Oncology, Goethe University Hospital, Frankfurt am Main

⁴Dr. Senckenberg Institute of Neurooncology, Goethe University Hospital, Frankfurt am Main

Fragestellung: Dexamethasone (Dex) is the most common corticosteroid in the treatment of edema in glioblastoma (GBM) patients. Recent studies associated poor survival with the addition of Dex to radiation therapy (RT). Independently, Tumor Treating Fields (TTFields) provides a novel anti-cancer modality for patients with primary and recurrent GBM. The influence of Dex on the efficacy of TTFields, however, remains elusive.

Methodik: Human GBM cell lines MZ54 and U251 were treated with RT or TTFields in combination with Dex and the effects on cell counts and cell death were determined via flow cytometry. Additionally, we performed a retrospective analysis of GBM patients with TTFields treatment \pm concomitant Dex and analysed its impact on progression-free (PFS) and overall survival (OS).

Ergebnis: The efficacy of RT in U251 and MZ54 cells was significantly reduced by the addition of Dex. TTFields (200 kHz/250 kHz) induced massive cell death in both cell lines. Concomitant treatment

of TTFields and Dex did not reduce the overall efficacy of TTFields. Further, we found that the addition of Dex to TTFields therapy did not influence PFS nor OS in our retrospective clinical analysis.

Schlussfolgerung: Our results indicate that the addition of Dex does not reduce the efficacy of TTFields therapy in primary GBM cell lines and in patients with GBM.

P02-21

Alleinige Ganzhirnbestrahlung bei primärem ZNS-Lymphom im palliativen Setting – ist eine 23,4 Gy Ganzhirnbestrahlung mit simultan integriertem Boost wirksam? – Erste Ergebnisse einer retrospektiven vergleichenden Analyse

C. Viehweger¹, T. Kuhnt¹, S. Klagges³, S. Heyn², K. Papsdorf¹, R-D. Kortmann¹, C. Seidel¹

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Uniklinik Leipzig, Leipzig

²Klinik für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Uniklinik Leipzig, Leipzig

³Klinisches Krebsregister Leipzig, Uniklinik Leipzig, Leipzig

Fragestellung: Die alleinige Ganzhirnbestrahlung in Fraktionierung von 1,8 Gy bis 45,0 Gy (standard dose WBRT – SD-WBRT) ist eine palliative Therapie des primären ZNS-Lymphoms (PZNSL). In der kurativen Erstlinientherapie wird SD-WBRT als konsolidierende Maßnahme nach Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX) aufgrund schwieriger Studienlage und dosisabhängiger, therapieassoziierte Neurotoxizität kontrovers diskutiert und weniger verwendet.

Wiederum zeigte ein Konzept mit konsolidierender, niedrigdosierter Ganzhirnbestrahlung (LD-WBRT, 1,8 Gy bis 23,4 Gy) nach HD-MTX Therapie in einer Phase II-Studie und in der kürzlichen Zwischenauswertung einer Phase III Studie vielversprechende Ergebnisse mit deutlich verlängertem PFS und ohne relevante Neurotoxizität. Direkt vergleichende Daten zwischen SD- und LD-WBRT sind in der kurativen Erstliniensituation kaum und im palliativen Setting nicht vorhanden. Ziel dieser Untersuchung war ein retrospektiver Vergleich der Wirksamkeit von LD-WBRT und SD-WBRT in der palliativen Situation bei Patienten, die entweder keine HD-MTX Therapie erhalten konnten oder im Rezidiv ohne Chemotherapieoption.

Methodik: Im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.03.2020 wurden monozentrisch retrospektiv Patienten mit primärem ZNS-Lymphom, die in der Ambulanz der Strahlentherapie der Uniklinik Leipzig vorgestellt wurden, erfasst. Klinische Daten wurden aus den Krankenakten der Klinik für Strahlentherapie sowie aus dem Klinischen Krebsregister Leipzig entnommen. Vergleichende statistische Analysen erfolgten mit Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test. Vergleichende Überlebenszeitanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Methode und multivariater Cox-Regression durchgeführt.

Ergebnis: Im genannten Zeitraum wurden ab 2014 bisher 12 Patienten identifiziert, die im palliativen Setting mit LD-WBRT behandelt wurden. Hierbei wurde eine Ganzhirndosis von 1,8 Gy bis 23,4 Gy und ein SIB auf makroskopische Tumorherde mit 3,0 Gy bis 39,0 Gy verwendet. Bei einer Vergleichs-Kohorte vor 2014 wurde SD-WBRT appliziert. Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied von Karnofsky-Index ($p=0,53$) und Dexamethasonmedikation ($p=0,67$) vor Beginn der Strahlentherapie. Patienten in der LD-WBRT-Gruppe waren im Mittel 10 Jahre älter ($p=0,015$). Das mediane Überleben nach SD-WBRT lag bei 20,9 Monaten (Spanne: 4,4–151), nach LD-WBRT bei 27,1 Monaten (Spanne: 1,6–61,4). Zwischen beiden Bestrahlungskonzepten bestand kein signifikanter Unterschied im Überleben ($p=0,761$, log-rank). In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse stellten sich eine initiale Medikation mittels Dexamethason (HR: 5,6, $p=0,02$) sowie das Alter (HR: 1,123, $p=0,02$) als negativ-prädiktive Faktoren dar.

Schlussfolgerung: Eine dosisreduzierte Ganzhirnbestrahlung mit simultanem Boost auf makroskopische Tumorherde könnte als palliative Maßnahme ebenso wirksam sein wie die konventionell dosierte Ganzhirnbestrahlung bei potentiell deutlich besserem Nebenwirkungsprofil. Größere vergleichende Serien sind erforderlich, um diese Hypothese zu validieren.

P02-22

Etablierung eines FACS Assays zum Screening auf $_{TEMRA}$ -Zellen bei Glioblastom-Patienten

I. Scheer¹, I. Becker¹, A. – J. Donaubauer¹, R. Fietkau², U. Gaapl¹, B. Frey¹

¹Strahlenklinik/Radioonkologie, Translationale Radiobiologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander Universität Erlangen, Erlangen

²Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander Universität Erlangen, Erlangen

Fragestellung: Terminal differenzierte Effektor Gedächtniszellen ($_{TEMRA}$ -Zellen) sind eine Subgruppe von T-Zellen mit stark proinflammatorischer Wirkung und niedriger Proliferationskapazität. Es ist bekannt, dass $_{TEMRA}$ -Zellen signifikant häufiger bei Menschen mit persistierender CMV-Infektion als bei Menschen ohne CMV-Infektion vorkommen. Bei Glioblastom-Patienten scheint eine CMV-Infektion eine große Rolle zu spielen, da vermutet wird, dass die Reaktivierung einer persistierenden Infektion unter Bestrahlung zu einer Enzephalopathie mit schlechterer Prognose führen kann. Aufgrund dieses Zusammenhangs mit CMV-Infektionen soll ein Assay zum Screening auf $_{TEMRA}$ -Zellen bei Glioblastom-Patienten zur Therapieüberwachung entwickelt werden.

Methodik: Es wurde ein durchflusszytometrischer Assay zur Messung von $_{TEMRA}$ -Zellen etabliert. Als Probenmaterial diente Vollblut. Die Messungen erfolgten an einem gängigen Durchflusszytometer mit 3 Lasern und 10 Farben. Zum Nachweis der $_{TEMRA}$ -Zellen und deren Subpopulationen wurden an Fluorochrome gekoppelte Antikörper gegen CD3, CD8, CD27, CD45RA, CD4, CCR7, CD57 und CD28 verwendet. Der Assay wurde zunächst an einer Gruppe von gesunden Normalspendern und anschließend an Glioblastom-Patienten getestet. In beiden Gruppen wurden CMV-positive und CMV-negative Spender unterschieden.

Ergebnis: In der Gruppe der CMV-positiven Normalspender zeigte sich wie zu erwarten ein signifikant höherer Anteil an $_{TEMRA}$ -Zellen als in der Gruppe der CMV-negativen Spender. Bei den Glioblastom-Patienten scheint auch bei CMV-negativen Patienten ein erhöhter Anteil an $_{TEMRA}$ -Zellen vorzuliegen, sodass sich kein signifikanter Unterschied aufgrund des CMV-Status innerhalb dieser Gruppe abzeichnet. Die Menge an $_{TEMRA}$ -Zellen bei den Glioblastom-Patienten entspricht in etwa der Menge der $_{TEMRA}$ -Zellen bei den CMV-positiven Normalspendern.

Schlussfolgerung: Es wurde ein Assay entwickelt, der ein unkompliziertes und verlässliches Screening auf $_{TEMRA}$ -Zellen erlaubt. Durch weitere Analysen sollen zusätzliche Einflussfaktoren auf den Anteil an $_{TEMRA}$ -Zellen in der Glioblastom-Gruppe identifiziert werden, die das abweichende Ergebnis von der Gruppe der Normalspender erklären könnten. Im weiteren Verlauf soll der Assay bei einer größeren Gruppe von Glioblastom-Patienten angewendet und der Verlauf der $_{TEMRA}$ -Zell-Konzentrationen unter Therapie beobachtet werden.

Tab. 1 | P02-23

	CI-MBM	CI-HA	GI-MBM	GI-HA	V12-MBM	V12-HA	V5-MBM	V5-HA	Tischwinkel-MBM	Tischwinkel-HA
Mean	1,29	1,17	4,19	5,54	8,86	9,81	90,13	59,42	5,1	4
SD	0,04	0,06	0,49	1,10	2,61	2,70	51,42	20,17	1,1	0

P02-23

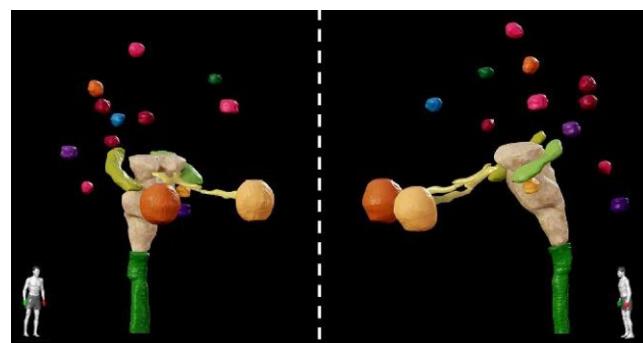
Dosimetrische Evaluation zweier moderner automatischer Bestrahlungsplanungslösungen für die Radiochirurgie multipler Hirnmetastasen

M. Todorovic¹, M. Grohmann¹, T. Frenzel², C. Petersen¹

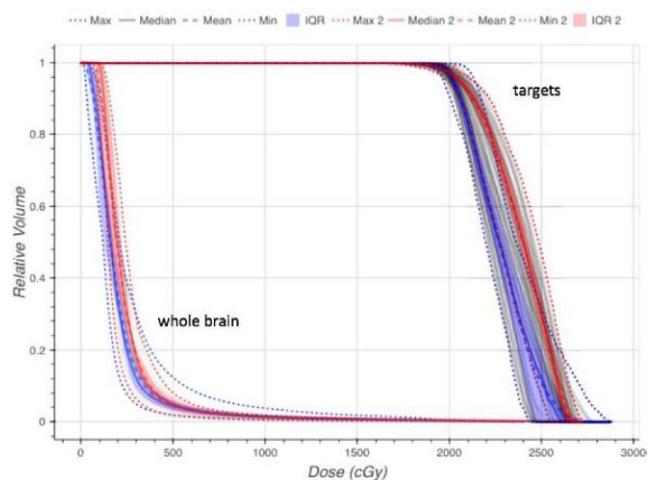
¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg

²Ambulanzzentrum des UKE GmbH – Bereich Strahlentherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg

Fragestellung: In jüngsten Veröffentlichungen wurden mehrere Behandlungsoptionen für die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) mul-



P02-23 | Abb. 1 Beispielgeometrie eines untersuchten klinischen Falls. Beispielhafte Darstellung eines der verwendeten klinischen Fälle. Dargestellt ist die Verteilung der multiplen Metastasen innerhalb des Hirns und die beteiligten Risikostrukturen (Hirnstamm, Chiasma, Hippocampi, Sehnerven, Augen, Linsen)



P02-23 | Abb. 2 DVH Vergleich für das Ganzhirn und die PTVs. DVH-Vergleich für HA- (blau) und MBM-Ergebnisse (rot) aller zehn untersuchten Multi-Metastasen-Fälle. Für eine bessere Übersicht werden nur das Ganzhirn (minus PTVs) und die PTVs dargestellt

tipler Hirnmetastasen verglichen. Angesichts der hohen Komplexität dieser Fälle kann die Herangehensweise unterschiedlicher Planer erheblich variieren und die Ergebnisse stärker beeinflussen als die Technik selbst. Darüber hinaus können Parameter wie Bestrahlungsgerät, Dosegrid-Auflösung und die verwendete Planevaluationsplattform eine wichtige Rolle spielen. Ziel dieser Studie ist es, die Planqualität zweier moderner automatischer Planungsansätze zu vergleichen und hierbei mögliche anderweitige Einflüsse so gering wie möglich zu halten.

Methodik: Die verglichenen Lösungen sind Brainlab Elements Multiple Brain Mets SRS V3 (MBM) und Varian HyperArc Eclipse 16.1 (HA). Der Hauptunterschied zwischen beiden Systemen ist die Behandlungstechnik. HA verwendet RapidArc-VMAT und MBM nutzt dynamische konformale Bögen. Beide Systeme verwenden Jaw Tracking und nutzen ein einzelnes Isozentrums im Massenschwerpunkt aller Läsionen.

Darüber hinaus sind die eingebundenen Basisdaten identisch (Varian TrueBeam STx). Beide Systeme können hochautomatisiert arbeiten, und wurden zum Ausschluss von Planervariabilität vom gleichen Planer bedient.

Die Bestrahlungspläne wurden nur insoweit manuell beeinflusst, dass die Zielvolumenabdeckung klinisch tolerierbar ist (Coverage von $98,5\% \pm 1\%$) und keine SRS-Dosisconstraints (QUANTEC) verletzt wurden.

In Summe wurden zehn klinische Fälle mit insgesamt 70 Metastasen (mittleres Volumen $0,75 \text{ cm}^3 \pm 1,0 \text{ cm}^3$) verglichen. Abb. 1 zeigt exemplarisch einen der verwendeten Fälle. Die Verschreibung von 20 Gy wurde für alle Metastasen gleich gehalten.

Ergebnis: In der folgenden Tabelle sind einige der wichtigsten Qualitätsparameter der SRS-Pläne zusammengefasst. Dazu gehören der inverse Paddick-Konformitätsindex (CI), der Paddick-Gradientenindex (GI) und Volumendosis-Metriken für das normale Gehirn (Ganzhirn-PTVs). V5Gy wird verwendet, um den Niedrigdosisschauer zu beurteilen und V12Gy ist ein gut etablierter Prädiktor für das Risiko auf eine Radioneukrose.

Um einen besseren Überblick über alle Fälle zu erhalten, ist ein DVH-Vergleich für beide Techniken in Abb. 2 dargestellt. Beide Techniken liefern einen vergleichbaren CI.

Schlussfolgerung: Beide Lösungen sind in der Lage, eine akzeptable SRS-Planqualität ohne signifikante Interaktionen durch den Planer zu generieren. Trotzdem gibt es Unterschiede. HA erzielt eine leicht bessere Konformität, wobei MBM den deutlich besseren Gradienten liefert, was sich auch in einem besseren V12 widerspiegelt. Aufgrund der Tatsache, dass die Planungstechnik von MBM weniger Freiheitsgrade als HA aufweist, wird dies durch eine größere Anzahl von Tischwinkeln und MUs kompensiert, was im Vergleich zu einer Erhöhung des V5 für das gesamte Gehirn führt.

P02-24

Survival benefit of reradiation by recurrent glioma patients with VMAT technique

M. Theodorou

Bank of Cyprus oncology Center, Nikosia (Zypern)

Fragestellung: Patients who have been treated with reirradiation for recurrent glioma reported survival benefits. Limited data are available for the outcomes after fractionated re-irradiation

This study aims to investigate whether re-irradiation of recurrent glioma with 45 Gy dose can increase the overall survival of patients.

Methodik: A retrospective analysis of 35 patients re-irradiated for high-grade glioma recurrence between 2012 and 2020 was performed. All included patients met the following criteria: a) histopathological confirmation of primary brain cancer at initial diagnosis; b) a history of initial primary radiation; c) histological and/or imaging modality

confirmation of recurrence. Outcome metrics included overall survival, prognostic factors for survival, and treatment-related toxicity.

Ergebnis: After the end of re-irradiation the median overall survival was 11 months (95 % confidence interval, 7–14 months). From the patients evaluated in the current study after the end of re-irradiation the progression free survival was 6 months (3.8–8 months) while after the end of first radiation was 13 months (8–17.9 months). Our findings suggest that re-irradiation might prolong survival rates.

Schlussfolgerung: Recurrent Glioblastoma WHO IV is associated with a median overall survival of less than a year and the majority of patients have profound tumor-related symptoms. The results of this study suggest that re-irradiation may prolong the overall survival.

P02-25

Pseudoprogression bei Patienten mit Glioblastom nach Radiochemotherapie analog CeTeG

A. Krämer¹, F. Eberle², T. Eichkorn¹, M. Deng¹, J. Hörner-Rieber¹, J. Debus¹, L. König¹

¹Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

²Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg

Fragestellung: Als Pseudoprogression (PsP) bezeichnet man eine therapie- und nicht tumorbedingte Zunahme der kontrastmittelaufnehmenden Strukturen. Gerade bei Patienten mit Glioblastom (GBM) ist dies ein häufiges radiologisches Phänomen nach Radiotherapie (RT)/ Radiochemotherapie (RCT), welches in Anlehnung an die Response Assessment in Neuro-Oncology--Kriterien (RANO-Kriterien) berücksichtigt werden sollte. Diese besagen, dass innerhalb der ersten zwölf Wochen nach RCT ein verstärktes bzw. neu aufgetretenes Kontrastmittel-Enhancement im Bestrahlungsfeld nicht als Progress zu werten ist. Inwiefern die PsP bei neueren Therapieregimen außerhalb des Stupp Schemas vorkommt, ist bisher nicht beschrieben worden.

Methodik: Ausgewertet wurden Patienten mit einem GBM (IDH-Wildtyp, MGMT-Promotermethylierung), die zwischen 2018 und 2020 eine RCT analog der CeTeG-Studie (kombinierte RCT mittels Temozolomid/CCNU) erhielten. Die RT wurde mit einer Gesamtdosis von 60 Gy entweder alleinig mit Photonen, Protonen oder als bimodale RT mit 50 Gy Photonen + 10 Gy (RBE) Protonen durchgeführt. Retrospektiv analysiert wurden neben den Patienten- und Behandlungscharakteristika das Therapieansprechen sowie das Auftreten einer PsP und die daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen. Ferner

Charakteristika	CeTeG	Stupp
Alter		
Median (Jahre)	54	55 Jahre
IQA (Jahre)	52,0 – 61,0	52,0 – 59,0
Geschlecht		
Männlich	8	9
Weiblich	9	8
Resektionsstatus		
Komplettresektion	12	
Teilresektion	3	
Biopsie	2	
PTV		
Median (ml)	249,53	224,02
IQA (ml)	164,35 – 327,91	157,56 – 269,34
RT-Technik		
Alleinig Photonen	9	13
Bimodal	4	4
Alleinig Protonen	4	

P02-25 | Abb. 1 Patientencharakteristika (IQA: Interquartilenabstand)

erfolgte eine Matched-Pair-Analyse mit Patienten die analog des Stupp Schemas (RCT mittels Temozolomid) behandelt wurden.

Ergebnis: Insgesamt wurden 34 Patienten mit den in Tab. 1 angegebenen Patientencharakteristika ausgewertet. Eine PsP trat bei neun (52,9 %) (CeTeG) bzw. zehn (58,8 %) der Patienten (Stupp) auf und war damit in beiden Armen nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,786$). Das Auftreten klinischer neurologischer Symptome im Rahmen der PsP trat jedoch signifikant häufiger nach CeTeG vs. Stupp auf ($p=0,036$). In der CeTeG Kohorte litten 11,8 % an °I-II, 5,9 % an °III sowie 5,9 % an °IV Nebenwirkungen. In dem Stupp Arm traten trotz PsP keine unerwünschten Ereignisse auf (0 %). Aufgrund der progredienten Symptomatik wurde bei vier (23,5 %) der Patienten eine antiödematóse Therapie mit Dexamethason notwendig. Bei zwei von ihnen (11,8 %) wurde die Systemtherapie zunächst pausiert sowie die nächste bildgebende Verlaufskontrolle vorgezogen. Das mediane Follow up betrug 8,2 (CeTeG) bzw. 18,8 Monate (Stupp). Das PFS nach 6, 12 und 18 Monaten zeigte sich mit 82,5, 51,6 und 51,6 % (CeTeG) vs. 75, 55,0 und 47,1 % (Stupp) nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,827$). Das OS nach 6, 12 und 18 Monaten war mit 90,9, 68,2 und 68,2 % vs. 100, 92,3 und 83,1 % ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,172$).

Schlussfolgerung: Die PsP ist ein häufig auftretendes radiologisches Phänomen nach erfolgter RCT bei Patienten mit MGMT-Promoter methyliertem GBM. In unserer Analyse trat dieses Phänomen nach einer Behandlung analog der CeTeG Studie nicht signifikant häufiger auf als nach einer RCT nach Stupp. Neurologische Symptome, welche eine antiödematóse Therapie erforderten, zeigten sich jedoch signifikant häufiger bei PsP nach CeTeg.

P02-26

Gamma Knife Radiochirurgie „polymetastatischer“ Patienten mit mehr als 8 Hirnmetastasen

B. Lippitz, M. Sabatino, S. Heyden, M. Kretschmer, F. Würschmidt

Interdisziplinäres Centrum für Neuro-Radiochirurgie Hamburg (ICERA), Hamburg

Fragestellung: Bis vor wenigen Jahren wurde die Anzahl der mit stereotaktischer Radiochirurgie zu behandelnden Hirnmetastasen stark eingegrenzt. Gemäß den Resultaten großer Serien hat jedoch die initiale Einschränkung auf 3 Hirnmetastasen keine Grundlage mehr. Obwohl dies die klinische Praxis weltweit geändert hat, und zunehmend auch Patienten mit einer größeren Anzahl von Hirnmetastasen radiochirurgisch behandelt werden, gibt es aktuell nur wenige klinische Daten über die Resultate nach Behandlung „poly-metastatischer“ Patienten. Die vorliegende Analyse beschreibt die klinischen Ergebnisse nach Gamma Knife Behandlung von Patienten mit mehr als 8 Hirnmetastasen.

Methodik: Unter insgesamt 421 konsekutiven Patienten mit Hirnmetastasen, die zwischen 7/15 und 12/19 im Gamma Knife (GK) therapiert wurde, waren insgesamt 306 Patienten mit multiplen Hirnmetastasen. Bei 126 Patienten wurden ≥ 8 Hirnmetastasen im GK therapiert. Alle Patienten wurden alle 3 Monate klinisch und mit MRT untersucht (FU). Bei Auftreten von ≤ 12 neuen Hirnmetastasen im Verlauf erfolgte eine weitere Gamma Knife Behandlung. Im Rahmen der klinischen Kontrolle wurden die Daten prospektiv erhoben.

Ergebnis: Bei 306 Patienten mit multiplen Hirnmetastasen wurden in 688 Behandlungssitzungen insgesamt 2800 Hirnmetastasen stereotaktisch radiochirurgisch im GK therapiert und individuell nachverfolgt: Bronchialkarzinom 58,5 %, Malignes Melanom 15,03 %, Mamma Karzinom 16,3 % ander Tumorarten 10,1 %. Medianes Tumorvolumen: $0,11 \text{ cm}^3$ (0,01–7,57 cm 3); mediane Prescriptionsdosis: 24 Gy (16–25 Gy). Mediane Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstbehandlung im GK: 3 (1–15); solitäre Metastasen: 10,8 % ($n=33$), 2–7Met: 73,8 % ($n=226$), ≥ 8 Met 15,4 % ($n=47$). Anzahl der Hirnmetastasen

bei Ende der Verlaufskontrolle (median: 6 (2–94); **2–7 Met: 58,8 % ($n=180$)**, ≥ 8 Met 41,2 % ($n=126$)). Es konnten 82,2 % Metastasen (2318/2800) 3-monatlich mit MRT untersucht werden, medianes klinisches FU: **13,15 Monate (0,1–70,6)**. Die lokale Tumorkontrolle durch Gamma Knife Behandlungen bei Patienten mit ≥ 8 Hirnmetastasen betrug **95,45 %**. Die mediane Überlebensdauer nach Diagnose der Hirnmetastasen betrug **19,1 Monate** bei Patienten mit **2–7 Met ($n=180$) am Ende des FU** und **18,4 Monate** bei Patienten mit ≥ 8 Hirnmetastasen ($n=126$) (n.s.).

Schlussfolgerung: Die vorliegenden Resultate zeigen, dass bei radiochirurgischer Behandlung die mediane Überlebensdauer nach Diagnose der Hirnmetastasen nicht durch die Anzahl der Hirnmetastasen bedingt wird und dass die stereotaktische Radiochirurgie mit dem Gamma Knife auch bei Patienten mit einer großen Zahl von Hirnmetastasen effektiv und sicher ist. Die Behandlung multipler Metastasen ist kein einmaliges Ereignis sondern sollte bei Bedarf „on Demand“ minimal invasiv wiederholt werden können.

P02-27-jD

Radionekrose bei stereotaktischer Bestrahlung zerebraler Metastasen am Linearbeschleuniger

A. Tenev, F. Paulsen, B. Frey, F. Eckert, D. Zips

Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

Fragestellung: Ziel dieser retrospektiven Auswertung ist die Untersuchung der Effektivität und Toxizität einer Radiochirurgie (SRS) oder stereotaktisch fraktionierten Bestrahlung (fSRS) von Hirnmetastasen in Abhängigkeit der applizierten Dosis und des Volumens der Metastasen. Die Behandlung erfolgte am Linearbeschleuniger mittels intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT), in der am Universitätsklinikum Tübingen üblichen Vorgehensweise.

Methodik: 103 Läsionen (67 Patienten) wurden zwischen Januar 2017 und September 2019 mittels SRS (16–24 Gy, dosiert auf die ZV-umschließende 80 %-Isodose) oder fSRS (25–42 Gy in 5–7 Fraktionen) (nach Fusion von Planungs-CT und diagnostischer cMRT (T1-KM) in Oncentra® und Planung mittels Hyperion®) behandelt und ausgewertet (Ethikvotum: 928/2019BO2). Bei 73 Läsionen (46 Patienten) lag im Rahmen der Nachsorge eine zerebrale Bildgebung (davon 69,9 % cMRT, 30,1 % cCT, medianer Zeitpunkt der letzten Bildgebung 10 Monate) vor. Alle folgenden Betrachtungen beziehen sich auf diese Läsionen. Primärer Endpunkt der vorliegenden Auswertung war das Auftreten einer Radionekrose (RN). Lokale und distante intrakranielle Kontrolle waren sekundäre Endpunkte.

Ergebnis: Es wurden 58 Läsionen mittels SRS und 15 Läsionen (davon $n=6$ Resektionshöhlen) mittels fSRS behandelt. Die häufigste Tumorentität waren Melanome ($n=29$; 39,8 %), häufigste Metastasenlokalisation war frontal 28,8 % ($n=21$). Das mittlere follow-up lag bei 14,2 Monaten. Ein Progress in der Bildgebung wurde bei 54,8 % der Läsionen beschrieben, davon lokal bei 3 Läsionen ($n=1$ SRS, $n=2$ fSRS). Insgesamt traten in 39 Fällen (67,2 %) neue distante intrakranielle Läsionen in der Bildgebung auf. Medianer Zeitraum bis zum distanten Progress waren 4 Monate.

Eine RN wurde bildgebend bei 16 Läsionen diagnostiziert, in 20,7 % bei Malignem Melanom ($n=6$ von 29), relativ am häufigsten bei Rektumkarzinom, $n=4$ von 5 (80,7 %). Damit ergibt sich bei SRS bildgebend der Verdacht auf eine RN in 22,4 %, bei fSRS in 20,0 %. Im Median trat eine RN nach 9 Monaten auf. Eine histologische Bestätigung erfolgte bei 9 der 16 Läsionen (56,3 %), alle bei SRS (histologische RN-Rate 15,5 %).

Bei einem medianen Hirnvolumen von $1366,3 \text{ cm}^3$ lag das GTV-Volumen im Median bei $1,0 \text{ cm}^3$. Bezogen auf SRS war das mediane GTV-Volumen bei Auftreten einer RN fast doppelt so groß im Vergleich zu keiner RN ($1,1 \text{ cm}^3$ vs. $0,6 \text{ cm}^3$), jedoch nicht signifikant ($p=0,141$). Die mediane V12 lag bei $7,3 \text{ cm}^3$ ($1,8–21,5 \text{ cm}^3$), bei RN

mit 9,4 cm³ (6,0–19,3 cm³) signifikant höher ($p=0,037$). Häufigste andere Nebenwirkung waren Einblutungen bei 14 Läsionen, davon 12 Melanome.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit publizierten Daten und den bestehenden Empfehlungen zu Dosisgrenzwerten bei SRS bei Hirnmetastasen. Eine höhere mediane V12 geht mit einem erhöhten RN-Risiko einher.

P02-28

Radiotherapie und Tumor Treating Fields bei humanen Glioblastomzellen: Spielt die Behandlungsabfolge eine Rolle?

H. Gött¹, P. Salvers¹, A. Jensen², M. Kolodziej¹, E. Uhl¹, M. Stein¹

¹Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Gießen, Gießen

²Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Gießen, Gießen

Fragestellung: Die Kombination aus Radiotherapie (RT) und Tumor Treating Fields (TTFields) bei der Behandlung des Glioblastoms (GBM) ist aktuell Gegenstand zahlreicher Forschungsvorhaben. Ein Einfluss von TTFields auf zelluläre Reperaturmechanismen nach RT wurde bereits beschrieben. Ob jedoch auch ein sensitivierender Effekt für RT nach vorheriger TTFields-Applikation besteht ist unklar. Wir vergleichen in dieser Studie die Wirkung auf das Überleben von Glioblastomzellen wenn TTFields vor oder nach RT appliziert werden.

Methodik: A172 und U87 GBM Zellen wurden zu ca. 80 % Konfuenz ausplattiert. Eine Gruppe erhielt eine Photonenbestrahlung mit 4 Gy und direkt im Anschluss die Behandlung mit TTFields in einer Frequenz von 200 Hz für 24 h. Die andere Gruppe erhielt die gleiche Behandlung in umgekehrter Reihenfolge. Weitere 24 h nach Abschluss der Behandlung wurden die Zellen trypsinisiert und die überlebenden Fraktionen (SF) mittels automatisierter Zellzählung ermittelt.

Ergebnis: Die SF nach alleiniger RT waren 30,09 % (95 %KI: $\pm 13,42\%$) in U87 Zellen und 34,57 % (95 %KI: $\pm 8,66\%$) in A172 Zellen. Nach ausschließlicher TTFields Behandlung betrug die SF in U87 Zellen 48,35 (95 %KI: $\pm 43,01\%$) während sie bei A172 Zellen bei 46,97 % (95 %KI: $\pm 16,57\%$) lag. Die SF nach TTFields Vorbehandlung vor RT betrugen 33,5 % (95 %KI: $\pm 19,82\%$) in U87 und 26,56 % (95 %KI: $\pm 7,26\%$) in A172 Zellen. Nach RT gefolgt von TTFields lagen sie bei 17,27 % (95 %KI: $\pm 9,82\%$) in U87 und 15,96 % (95 %KI: $\pm 2,48\%$) in A172 Zellen.

Schlussfolgerung: Sowohl TTFields als auch RT alleine haben einen Effekt auf das Überleben von GBM Zellen. Eine Vorbehandlung mit TTFields vor RT hatte einen additiven Effekt auf das Zellüberleben von GBM Zelllinien. Eine synergistische Wirkung der beiden Behandlungsmodalitäten konnte jedoch nur bei RT gefolgt von TTFields in A172 und eine nahezu synergistische Wirkung in U87 Zellen beobachtet werden. Diese Ergebnisse implizieren eher eine Wirkung von TTFields auf Reperaturmechanismen, als eine streng radiosensitivierende Wirkung.

P02-29-jD

Nachweis von Humanem Cytomegalievirus (HCMV) in monozytären Zellen des peripheren Blutes bei Gliom-Patienten während Radio(chemo)therapie

M. Bäumler¹, I. Becker¹, B. Frey¹, A. Pohn^{1,3}, T. Winkler³, R. Fietkau², U. Gaip¹

¹Department of Radiation Oncology, Translational Radiobiology, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²Department of Radiation Oncology, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

³Department Biologie, Division of Genetics, Nikolaus-Fiebiger-Center for Molecular Medicine, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Bei einer Radio(chemo)therapie (RCT) entwickeln Patienten mit latenter HCMV Infektion häufig eine Virämie. >50 % entwickeln dabei neurologische Symptome, die wiederum zu einem schlechteren Gesamtüberleben führen. Die Behandlung mit Virostatika verbessert den Zustand und damit das Überleben innerhalb weniger Stunden. Dies deutet auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der HCMV Positivität, dessen Reaktivierung und der Entwicklung einer Enzephalopathie hin. Es ist daher sinnvoll, bei jedem Patienten mit intrakraniellen Malignomen den prätherapeutischen Status von anti-HCMV-IgG und -IgM zu bestimmen, um im Falle einer Enzephalopathie eine sofortige antivirale Therapie einzuleiten. Standardisierte klinische Nachweisverfahren für HCMV können erst ab einer Konzentration von 250 Kopien/ μ l das Virus verlässlich nachweisen. Zudem ist wenig darüber bekannt in welchen monozytären Zellen HCMV persistiert und ob es einen Zusammenhang zur Reaktivierung gibt. Daher soll mit einer digitalen droplet PCR (ddPCR) eine sensitive Nachweismethode für HCMV etabliert werden, um eine Reaktivierung vor Ausbildung neurologischer Symptome zu erkennen und frühzeitig die antivirale Therapie einzuleiten. Zudem soll der zugrundeliegende Mechanismus der HCMV Persistenz und Reaktivierung analysiert werden.

Methodik: Eine ddPCR wird mit einem FAM-markierten HCMV-Primer und Sonde (PrimerDesign) in Kombination mit einem HEX-markierten RPP30-Kopienzahlassay (BioRad) etabliert. Periphere monozytäre Blutzellen (PBMCs) von Gliom-Patienten während RCT wurden mittels Zellsortierung auf CD14⁺⁺/CD16⁻, CD14⁺⁺/CD16⁺, CD14^{+/}CD16⁺⁺ und CD14⁻/CD16⁺ separiert und intrazelluläre HCMV Kopien nachgewiesen. Die Positivkontrolle stammt aus dem *genesing CMV kit* (PrimerDesign).

Ergebnis: Die ddPCR wurde erfolgreich etabliert. Mittels Positivkontrolle konnte gezeigt werden, dass selbst eine einzelne HCMV Kopie nachgewiesen werden kann. Die ersten Analysen der monozytären Zellen von Gliom-Patienten deuten darauf hin, dass HCMV in verschiedenen Subpopulationen persistiert.

Schlussfolgerung: Die Reaktivierung von HCMV bei RCT kann zur Enzephalopathie führen und das Überleben der Patienten verschlechtern, weshalb eine HCMV-Diagnostik routinemäßig durchgeführt werden sollte. Durch Überwachung der HCMV-Kopiezahll im Blut der Patienten mittels ddPCR während Therapie könnte eine Reaktivierung bereits vor Auftreten von Symptomen erkannt werden. So kann eine antivirale Therapie frühzeitig erfolgen und eine Enzephalopathie verhindert werden. Bei latenter Infektion mit HCMV persistiert das Virus in einer sehr geringen Anzahl in Immunzellen. Daher erweist sich der Nachweis trotz der sehr sensiblen ddPCR als schwierig. Im Verlauf soll die Aufbereitung der Patientenproben weiter optimiert werden. Neben Blut- sollen auch Serumproben und Proben Knochenmark-transplantierter Patienten vermessen werden. Diese zeigen bei Reaktivierung eine besonders hohe Viruslast. Auch soll der Krankheitsverlauf mit dem Ort der Persistenz in monozytären Zellen korreliert werden.

P02-30

Sind post-therapeutische Positronenemissionstomographie (PET)-Parameter bei malignen Hirntumoren prognostisch relevant?

S. Striepe^{1,2}, M. Schürer¹, K. Jähne³, S. Klagges⁵, C. Scherlach⁶, P. Kuzman⁴, S. Hesse¹, C. Seidel²

¹Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum, Leipzig

²Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum, Leipzig

³Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum, Leipzig

⁴Abteilung für Neuropathologie, Universitätsklinikum, Leipzig

⁵Klinisches Krebsregister, Universität Leipzig, Leipzig

⁶Institut für Neuroradiologie, Universitätsklinikum, Leipzig

Fragestellung: Aminosäure-PET-Scans werden bei malignen Hirntumoren z. B. zur Differenzierung von Tumorprogress und therapieinduzierten Veränderungen eingesetzt. Neben diesem diagnostischen Wert, wird eine prognostische Signifikanz der post-therapeutischen PET-Scans auch für den weiteren Verlauf der Grunderkrankung diskutiert.

Methodik: Im Zeitraum von 10/2013–07/2020 wurde die Datenbank der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin auf Patienten gescreent, die bei Vorliegen eines malignen Hirntumors (maligne Gliome/Hirnmetastasen) eine Aminosäure PET-MRT nach Initialtherapie im Verlauf der weiteren Erkrankung erhielten. Klinische Parameter und der Verlauf der Erkrankung wurden aus Krankenakten und aus Daten des lokalen Krebsregisters entnommen. Im PET ermittelte mittlere bzw. maximale *standardized uptake values* (SUV_{mean} , SUV_{max}) und mittlere/maximale Tumor-to-Background-Ratios (TBR_{mean} , TBR_{max}) wurden durch 2 erfahrene Untersucher bestimmt. Das Überleben ab PET-Datum wurde mit Kaplan-Meier-Kurven und log-rank Test nach Gruppierung in Patienten mit niedrigen/hohen SUV_{mean} , SUV_{max} , TBR_{mean} , TBR_{max} mit dem Median als Cut-off Wert verglichen.

Ergebnis: 64 Patienten (42 mit malignen Gliomen, 22 mit Hirnmetastasen) wurden erfasst. Das mediane Überleben ab PET betrug 320 Tage (maligne Gliome) und 308 Tage (Hirnmetastasen). Bei malignen Gliomen betrug der mediane SUV_{mean} 1,98, SUV_{max} 3,63, TBR_{mean} 1,76, TBR_{max} 3,12. Patienten mit Werten oberhalb dieser Mediane hatten ein signifikant kürzeres Überleben (SUV_{mean} $p=0,034$, SUV_{max} $p=0,139$, TBR_{mean} $p=0,017$, TBR_{max} $p=0,039$). Bei Patienten mit Hirnmetastasen war diese Beobachtung nur für die SUV (medianer SUV_{mean} 1,55 ($p=0,034$); medianer SUV_{max} 2,73 ($p=0,011$)) signifikant, wohingegen basierend auf den medianen TBR_{mean} 1,34 ($p=0,376$) bzw. medianen TBR_{max} 2,25 ($p=0,756$) keine prognostische Trennung möglich war. Weitere Untersuchungen zur cut-off-Optimierung sind geplant.

Schlussfolgerung: Post-therapeutische PET-Parameter besitzen eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich des Gesamtüberlebens und können für die Verlaufsbeurteilung maligner zerebraler Tumoren an Bedeutung zunehmen.

P02-31

TTFields in Anaplastic Meningioma: Surveillance Safety Analysis

C. Mawrin

Institut für Neuropathologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Magdeburg

Fragestellung: Anaplastic meningioma (AM) is a rare intracranial tumor with very limited treatment options and is characterized by aggressive intracranial growth. Only few treatment options exist to date for patients suffering from this tumor. Tumor-treating fields (TTFields) is an established therapy and is indicated for the treatment of another malignant intracranial tumor with limited treatment options—newly diagnosed and recurrent glioblastoma (GBM) patients. TTFields are alternating electric fields, generated by a portable device and applied to the tumor via arrays attached to the scalp. The effect of this treatment modality has been studied already in patient-derived meningioma cells and demonstrated decreased cell proliferation. Clinical trials are currently under way to analyze safety and efficacy of TTFields in meningioma patients. This analysis aims at collating data on safety of TTFields in anaplastic meningioma patients monitored within the scope of post-marketing surveillance.

Methodik: Unsolicited safety data of anaplastic meningioma patients treated with TTFields were evaluated in the context of post-market surveillance and were systematically analyzed for this study. The MedDRA body system (system organ class (SOC) and preferred terms) was utilized. Data cut-off was October 31, 2020.

Ergebnis: Out of more than 17,000 TTFields-treated patients since 2015, 34 patients were treated with TTFields for anaplastic meningioma diagnosis in Germany, Israel, and the USA. Ten patients were female (29 %), 24 were male (71 %); their median age was 57 years (range 26–74 years). In total, 61 adverse events (AE) were reported, with 18 patients reporting at least one AE. Of those 61 AEs, 39 were assessed as potentially related to TTFields therapy. The most commonly reported AEs were electric sensation (9 patients, 26 %) and skin reactions (7 patients, 21 %). No serious adverse events related to TTFields were reported.

Schlussfolgerung: This safety surveillance analysis of patients with anaplastic meningioma treated with TTFields revealed no serious systemic adverse events associated with TTFields and no new safety signals, supporting safe use of TTFields in this tumor type. Prospective, randomized clinical trials are needed to further shed light on safety and efficacy of TTFields in anaplastic meningioma.

P02-32

Evaluation unterschiedlicher Fluenz-Modulationen zur Optimierung der radiogenen Belastung des kontralateralen limbischen Systems bei Patienten mit Gliomen – eine Bestrahlungsplanungsstudie

Y. Nour¹, T. Müdder¹, D. Scafà¹, H. Vatter³, U. Herrlinger², F. Giordano¹, C. Henkenberens¹

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

²Klinisches Studienzentrum Neuroonkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

³Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Fragestellung: Untersuchung der Bestrahlungsplanqualität durch unterschiedliche Fluenz-Modulation zur Schonung der kontralateralen Hirnhemisphäre (kHSp) und verschiedener kontralateraler Strukturen des limbischen Systems (Temporallappen [kTL], Hippocampi [kHIP]).

Methodik: Bei 10 Patienten mit Gliomen, die eine Bestrahlung mit drei non-coplanaren (NC) Halb-Arcs erhielten, wurde ein zweiter Bestrahlungsplan mit derselben Energie und Feldausrichtung generiert. Dabei wurde versucht, die Dosis der kTL, kHSp und des kHIP durch strengere Optimierungskriterien und höhere Fluenz-Modulation zu reduzieren. Alle weiteren Risikoorgane im Gehirn sollten die QUANTEC Empfehlungen nicht überschreiten. Die Zielvolumenabdeckung muss die Anforderungen der ICRU83 (D_2 , D_{98} , Konformitätsindex [CI] und Homogenitätsindex [HI]) erfüllen.

Die Dosis des kHIP, des kTL und der kHSp wurde durch den Dosis-Mittelwert (D_{mean}) die Near-Maximum Dosis (D_2) evaluiert. Die Evaluierung der Hochdosisbereiche im gesamten Gehirn sowie der ipsilateralen Hirnhemisphäre (iHSp) erfolgte durch D_{mean} sowie V_{30} , V_{40} und V_{50} in mL.

Ergebnis: Das PTV betrug im Mittel 312 ml (Spannbreite 185–642 ml). Sowohl die D_2 als auch die D_{98} des PTVs für beide Planvarianten waren ähnlich. Die CI_{95} betrug für die Kontrollpläne (KP) und Testpläne (TP) im Median 1,02 respektive 1,06. Der HI betrug für beide Planvarianten im Mittel 0,17. Das D_{mean} des Gehirns (abzüglich GTV) betrug für die KPs 23,9 Gy (Spannbreite 18,4–37,0 Gy) und für die TPs 22,9 Gy (Spannbreite 16,4–32,4 Gy). Die D_{mean} im kTL konnte in den TPs im Vergleich zu den KPs von 8,0 Gy (Spannbreite 3,2–14,8 Gy) auf 2,4 Gy (Spannbreite 1,7–8,6 Gy) reduziert werden.

Die D_{mean} im kHIP konnte in den TPs von 8,0 Gy (Spannbreite 3,2–14,8 Gy) auf 2,4 Gy (Spannbreite 1,7–8,6 Gy) reduziert werden. Die D_{mean} der kHSp betrug für die KPs 12,8 Gy (6,0–23,9 Gy) und für die TPs 7,4 Gy (2,2–16,0 Gy). Die V_{30} , V_{40} und V_{50} der iHSp (abzüglich CTV) betrugen für die KPs 201 mL, 120 mL und 60 mL und für die TPs 229 mL, 140 mL und 76 mL. Die V_{23} und V_{43} der Haut betragen 33 mL und 4 mL für die KPs, sowie 42 mL und 4 mL für die TPs.

Schlussfolgerung: Eine Schonung der kontralateralen Hemisphäre sowie verschiedener kontralateraler Strukturen des limbischen Systems durch drei NC Halb-Arcs war ohne nennenswerten Einfluss auf die Zielvolumenabdeckung zu realisieren. Die ermittelten Hochdosisvolumina in der iHSp waren um ca. 10 % höher im Vergleich zu den KP.

P02-33

Gamma Knife Radiochirurgie von Hirnmetastasen bei Rezidiven oder Progress nach vorheriger fraktionierter Vorbestrahlung

B. Lippitz, M. Sabatino, S. Heyden, M. Kretschmer, F. Würschmidt

Interdisziplinäres Centrum für Neuro-Radiochirurgie Hamburg, Hamburg

Fragestellung: Aktuelle Entwicklungen der Immuntherapie und anderer Systemtherapien haben zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose von Patienten mit malignen Tumoren geführt. Patienten, die zuvor mittels fraktionierter Ganzhirnbestrahlung therapiert worden waren, können bei längerer Überlebenszeit neue Hirnmetastasen entwickeln. Die minimal invasive Stereotaktische Radiochirurgie bietet eine Behandlungsmöglichkeit in dieser schwierigen Situation. Die vorliegende Analyse beschreibt die klinischen Ergebnisse nach Gamma Knife Behandlung von Rezidivtumoren oder von neuen Hirnmetastasen nach vorheriger fraktionierter Vorbestrahlung mit WBRT oder FSRT.

Methodik: Unter insgesamt 400 konsekutiven Patienten mit Hirnmetastasen, die zwischen 7/15 und 12/19 im Gamma Knife (GK) therapiert wurde, waren insgesamt 57 Patienten, die vorher mit fraktionierter Ganzhirnbestrahlung (WBRT) behandelt worden waren (Lungenca. $n=39$, Maligne Melanome $n=0$, Mammaca $n=15$, andere Karzinome $n=3$) und 65 mit vorheriger fraktionierter stereotaktischer Radiotherapie (Lungenca. $n=39$, Maligne Melanome $n=9$, Mammaca $n=8$, andere Karzinome $n=9$). Die initialen Dosispläne wurden analysiert und die fraktioniert applizierten Dosen wurden auf die später im Gamma Knife behandelten Hirnmetastasen projiziert. Vor Gamma Knife Behandlung waren 486 Metastasen mit ≥ 30 Gy fraktioniert vorbestrahlten worden und 2397 Hirnmetastasen, die nicht oder mit <30 Gy fraktioniert vorbestrahlten waren. Die Patienten wurden 3-monatlich mit MRT untersucht und die klinischen Daten im Rahmen der klinischen Kontrolle prospektiv erhoben.

Ergebnis: Nach Gamma Knife Behandlung betrug die mediane Überlebenszeit nach Erstdiagnose der Grunderkrankung der Patienten mit fraktionierter Vorbestrahlung ≥ 30 Gy 39 Monate ($n=286$), die mediane Überlebenszeit nach Erstdiagnose der Grunderkrankung der Patienten mit Vorbestrahlung <30 Gy lag bei 44,3 Monaten ($n=286$) (Log-Rank: n. s.) und die mediane Überlebenszeit nach Gamma Knife lag jeweils bei 13,8 bzw 14,4 Monate (Log-Rank: n. s.). Das Risiko für das Auftreten radiogener Gewebeirritationen (ARE) bei Metastasen mit fraktionierter Vorbestrahlung ≥ 30 Gy war 7,2 % (28/390) und ohne oder Vorbestrahlung <30 Gy 5,9 % (116/1966) (Fisher's Exact Test: n. s.). Die Tumorkontrolle bei ≥ 30 Gy Vorbelastung war 94,9 % (370/390) und 95,5 % (1910/2000) für Patienten ohne Vorbestrahlung oder <30 Gy. Die Anzahl der Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (KPS < 70) vor Gamma Knife Behandlung war signifikant höher bei Patienten nach vorheriger WBRT (24,6 % vs. 7,3 %: Fisher's Exact Test: $p < 0,05$).

Schlussfolgerung: Die vorliegenden Resultate zeigen, dass die stereotaktische Radiochirurgie mit dem Gamma Knife bei Auftreten von Re-

zidiven oder neuer Hirnmetastasen auch nach vorheriger fraktionierter Ganzhirnbestrahlung oder nach fraktionierter stereotaktischer Bestrahlung bei einer fraktionierten Vorbelastung von 30 Gy effektiv und sicher ist.

P02-34

Tumor Treating Fields (TTFields) plus Axitinib in four patients with recurrent high grade glioma

E. Salvador, A. Kessler, J. Weiland, T. Linsenmann, R. – I. Ernestus, C. Hagemann, M. Löhr

Department of Neurosurgery, University Hospital Würzburg, Würzburg

Fragestellung: Tumor Treating Fields (TTFields) in addition to adjuvant Temozolomide (TMZ) for the therapy of newly diagnosed glioblastoma (GBM) patients demonstrated efficacy in the EF-14 trial. In recurrent GBM (rGBM) TTFields added to Bevacizumab (Bev) appears to be superior over Bev monotherapy. The oral tyrosine kinase inhibitor Axitinib (Axi) is targeting vascular endothelial growth factor receptors and exerting a similar mechanism of action as Bev. Axi is approved in another cancer indication and showed first efficacy signals at manageable toxicities in phase II clinical trials for patients with recurrent GBM.

Methodik: Here we present four rGBM patients receiving a combination of Axitinib and TTFields (AxiTTFields). The first Patient was a 35-year old male patient diagnosed with a left frontotemporal anaplastic astrocytoma WHO grade III. The patient received as first line therapy partial resection and chemoradiation followed by adjuvant TMZ. After progression TMZ rechallenge was combined with AxiTTFields. The second patient was a 53-year old man, who presented initially with a multifocal GBM and progressed after surgery, chemoradiation and four cycles TMZ with TTFields. Therefore, Axi was added to the therapy. The third patient (46 y, male), early progressed after resection, chemoradiation and three cycles of adjuvant TMZ and TTFields. Axi was added to the treatment, as in the previous patient. Patient four (61 y, male) had recurrence after surgery and chemoradiation of his initial disease (GBM) after 6 cycles of TMZ. TTFields was initiated at recurrence and treatment was adapted to AxiTTFields.

Ergebnis: The AxiTTFields combination was safe and feasible in the four presented patients. No dermatological events were reported in the four cases, despite the fact that both therapies may cause skin irritations. Patient one to three were treated with AxiTTFields for at least seven months. They showed an improved neurological status with partial response in the MRI 3 months from initiating the AxiTTFields combination. Patient four showed no change in MRI but declining neurological status. He died 2.4 months after initiating the combination. TTFields usage rate was above the independent prognostic threshold of 75 %, emphasizing the feasibility supported by no additional adverse events related to AxiTTFields.

Schlussfolgerung: In summary, the combination of Axitinib TTFields was feasible and safe in four high grade glioma patients. The first experience and the given rationale are encouraging to further test safety and feasibility in a pilot trial.

P02-35

Using FET PET imaging in response assessment of a progressing high-grade glioma patient treated with radiochemotherapy and TTFields

E. Salvador, A. Kessler, J. Weiland, T. Linsenmann, R. – I. Ernestus, C. Hagemann, M. Löhr

Department of Neurosurgery, University of Würzburg, Würzburg

Fragestellung: Newly diagnosed glioblastoma (GBM) survival was shown to significantly improve when adding TTFields to temozolamide chemotherapy in the EF-14 study. Response to TTFields monotherapy was investigated in recurrent GBM patients in the EF-11 trial per MRI and found to be delayed. Recently, O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET was suggested as a valuable additional method to monitor response in GBM patients treated with TTFields. We used this monitoring technique in a patient with progressive anaplastic astrocytoma WHO grade III (AA) treated with radiochemotherapy (RCT) and TTFields.

Methodik: We diagnosed the 38-year-old initially with a diffuse astrocytoma WHO grade II, later progressing to an AA. The patient was treated by RCT with TMZ, and additional 6 TMZ cycles together with TTFields at further progression. FET PET scans were conducted at several time points throughout the disease course. In order to confirm diagnosis (tumor progression and grading), stereotactic biopsy (SB) and following histopathological analysis was performed.

Ergebnis: In 2011, the patient's diagnosis was low-grade astrocytoma WHO grade II in the right frontal, parietal, and temporal lobe with infiltrations into thalamus and corpus. After confirmation of diagnosis by SB, the patient received radiotherapy. In 2015, progression occurred and a FET PET scan showed mild FET avidity in all brain regions containing tumor tissue. SB verified diagnosis of AA WHO grade III and 6 TMZ cycles resulted in only mild response in the temporoparietal region in FET PET imaging. Further progression, but without further malignization, was confirmed in 2017 by SB. The patient was treated with RCT (41.4 Gy and TMZ) and following TTFields where an average usage rate of 85.7 % over 6 months was reached, exceeding the reported independent prognostic threshold of 75 %. No additional adverse events were stated under this combination therapy. After 1.5 years, another contrast-enhancing lesion appeared in the right frontal lobe, and FET PET showed a strong response in FET avidity after combined treatment with RCT and TTFields.

Schlussfolgerung: In conclusion, FET PET imaging may offer valuable additional insights when examining treatment response in high-grade glioma patients, in particular for TTFields-treated patients, and combination therapy of RCT with TTFields might even enhance therapy response in these patients. The potential role of FET PET in therapy monitoring of patients with high-grade glioma who are treated with TTFields needs to be further investigated in future studies.

P02-36

Improving quality-of-life in high-grade glioma patients – analysis of an exchange platform for patients' expertise in TTFields practice

E. Salvador¹, A. Kessler¹, J. Weiland¹, V. Dufner¹, N. Lilla¹, T. Linsenmann¹, T. Westermaier¹, C. Hagemann¹, R. – I. Ernestus¹, M. Löhr¹, E. Jentschke²

¹Department of Neurosurgery, University Hospital Würzburg, Wuerzburg

²Department of Neurosurgery and Comprehensive Cancer Center, University Hospital Würzburg, Wuerzburg

Fragestellung: Glioblastoma (GBM) Patients and their Relatives (PaR) often experience enormous distress and psychological burden being confronted with poor prognosis as well as potential neurological/neuropsychological deficits. A recently established therapy for treatment of newly diagnosed and recurrent GBM are alternating electric fields at 200 kHz, known as Tumor Treating Fields (TTFields). By applying TTFields therapy PaR can actively contribute to the therapy. Personal exchange amongst GBM PaR is highly demanded in our clinical experience. Due to the commonly rapid clinical progression of GBM, the establishment of patient-driven support groups is highly limited. Here, the needs of PaR to implement a platform for personal inter-

action with focus on TTFields treatment were systematically evaluated and the benefits for PaR by this platform were analyzed.

Methodik: Twenty-six PaR, including 11 females, were assessed for this analysis. Questionnaires to evaluate PaR's needs regarding personal exchange amongst each other included: preferences for time, frequency, and maximal travel distance, type and frequency of the desired professional support. Quality-of-life and emotional function were determined two weeks before and after implementing this program by the questionnaires PHQ-2 (level of depression) and GAD-2 (level of anxiety). Moreover, perception of everyday life restriction and social exposure were analyzed by a 5-digit-scale at the same time points.

Ergebnis: General interest in meeting other patients, relatives, their physician and psychologist, was expressed by 95 % of the assessed PaR. Consequently, a meeting was established outside of the hospital in a friendly and relaxed atmosphere, which was accompanied and supported by the treating physician and psychooncologist. Of note, at baseline anxiety and depression scores were relatively low in the assessed PaR. However, PaR showed a tendency towards even lower scores two weeks after the meeting.

Moreover, a further improvement of perception regarding social exposure (patients: 2.5 vs 1.7; relatives: 2.3 vs 1.9; scale 1–5) and everyday life (patients: 2.5 vs 2.3; relatives: 2.9 vs 2.3; scale 1–5) was observed.

Schlussfolgerung: This analysis strongly supports that anxiety and depression of PaR can be reduced by establishing a communication platform for GBM patients, that is in addition able to improve the perception of social exposure and everyday life by meeting the assessed PaR's needs. At the annual meeting of the DEGRO, data from an additional meeting will be included in the analysis and updated results will be presented.

P02-37

Erste Ergebnisse einer prospektiven Studie zur Evaluierung von Krampfanfällen während einer Strahlentherapie bei hochgradigen Gliomen (SURF-ROGG)

J. Witteler¹, P. Trillenberg², D. Olbrich³, S. Tvilsted⁴, T. Kjaer⁵, D. Rades¹

¹Strahlentherapie, Universität zu Lübeck, Lübeck

²Neurologie, Universität zu Lübeck, Lübeck

³Zentrum für Klinische Studien, Universität zu Lübeck, Lübeck

⁴Research Projects and Clinical Optimization, Zealand University Hospital, Køge (Dänemark)

⁵Neurological Department, Zealand University Hospital, Roskilde (Dänemark)

Fragestellung: Gliome gehen häufig mit Symptomen wie z. B. Krampfanfällen einher. Die meisten Patienten/innen mit einem hochgradigen Gliom erhalten eine Strahlentherapie oder Radiochemotherapie. Da die Bestrahlung zu einer Entzündungsreaktion mit Begleitödem führen kann, ist eine Zunahme von Symptomen sehr wahrscheinlich. Es gibt bislang keine Studien, die speziell das Auftreten von Krampfanfällen im Verlauf einer Strahlentherapie von Gliomen untersucht haben. Dieses Wissen kann zur Optimierung des Monitorings und, falls erforderlich, der antiepileptischen Therapie beitragen.

Methodik: Diese prospektive Studie (clinicaltrials.gov: NCT04552756) ist Bestandteil des Interreg-Projekts NorDigHealth. Primäres Ziel ist es, die Rate von Patienten/innen, bei denen es im Verlauf einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie bei einem hochgradigen (WHO Grad III oder IV) Gliom zu einer Zunahme von Krampfanfällen kommt, zu ermitteln. Während der Bestrahlungsreihe sowie bis 6 Wochen nach deren Abschluss führen die Patienten/innen ein Krampfanfall-Tagebuch und machen täglich Angaben hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad der Anfälle sowie ihrer antiepileptischen Medikation. Eine Zunahme von Krampfanfällen (gegenüber

der Baseline = vor Beginn der Strahlentherapie) ist definiert als Anstieg der Häufigkeit >50 % (Krampfanfall-Tagebuch) und/oder Anstieg des Schweregrads der Krampfanfälle (Zunahme generalisierter Anfälle um >50 %) und/oder Initiierung oder Erhöhung der Dosis einer antiepileptischen Medikation um ≥25 %. Jede Woche werden die Tagebucheinträge ausgewertet; bei Bedarf erfolgt die Initiierung oder Anpassung der antiepileptischen Medikation. Die geplante Fallzahl beträgt $N=35$ ($N=32+5\%$ drop-outs). Erwartet wird eine Zunahme der Krampfanfälle bei mindestens 30 % der Patienten/innen.

Ergebnis: Seit Beginn der Studie am 01. März 2021 wurden 4 Patienten/innen (1 Frau, 3 Männer) im Alter von 30 bis 80 Jahren (medianes Alter 53,5 Jahre) eingeschlossen. Davon lag in drei Fällen ein Glioblastom (WHO Grad IV) vor, in einem Fall ein anaplastisches Oligodendrogliom (WHO Grad III). Bei zwei Patienten erfolgte vor der Strahlentherapie eine Resektion, zwei Patienten/innen waren aufgrund einer Multifokalität des Glioms nicht operabel. Alle Patienten/innen erhalten Temozolomid (3 × Stupp-Schema bei Grad IV, 1 × sequentiell bei Grad III). Bei einem Patienten war bereits eine Erhöhung der antiepileptischen Medikation um mehr als 25 % erforderlich.

Schlussfolgerung: Sollte es entsprechend der Hypothese zu einer Zunahme von Krampfanfällen kommen, werden die Daten dieser Studie bei der Planung einer großen prospektiven Studie eine wichtige Rolle spielen. Darüber hinaus werden die Ergebnisse dann zu einem besseren Monitoring und einer besseren antiepileptischen Behandlung von Patienten/innen, die aufgrund eines hochgradigen Glioms bestrahlt werden, führen. Studienergebnisse basierend auf einer größeren Fallzahl werden auf der Jahrestagung präsentiert.

P02-38

Langzeitanwendung von Tumortherapiefeldern (TTFields) bei einem Patienten mit Glioblastoma multiforme und Lynch-Syndrom – ein Fallbericht

E. Weinstrauch¹, C. Mawrin², G. Lohm¹, M. Hainz³

¹Klinik für Radioonkologie, Johanniter-Krankenhaus Stendal, Stendal

²Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

³Institut für Pathologie, MVZ des Städtischen Klinikums Dessau, Stendal

Fragestellung: Das Glioblastom (GBM) wird aktuell mit Resektion, Bestrahlung, Temozolomid-Behandlung (TMZ) und mit Tumortherapiefeldern (TTFields) behandelt. Das Lynch-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, bei der Keimbahnmutationen in den Genloci der 4 Mismatch-Reparaturproteine MLH-1, MSH-2, MSH-6 und PMS-2 (MMR) auftreten. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Hirntumors bei Patienten mit einem Lynch-Syndrom ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht. Das Risiko variiert in Abhängigkeit vom dysfunktionellen Protein, nach aktueller Studienlage scheinen Patienten mit einer Mutation im MSH2 Genlocus das höchste Risiko zu besitzen. In vitro Daten und in vivo Modelle konnten zeigen, dass eine MMR-Defizienz des Tumorgewebes mit einer Temozolomidresistenz vergesellschaftet ist. Die Temozolomidresistenz führt zwangsläufig zur Tumorprogression.

Methodik: Es handelt sich um einen 61-jährigen männlichen Patienten mit einem Glioblastom links occipital (MGMT methyliert, IDH Wildtyp). In 2018 erfolgten die Tumorresektion und adjuvante Radiochemotherapie nach aktuellen Standards. Im Weiteren erhielt der Patient die Behandlung mit TTF Optune sowie eine fortgesetzte zyklische Temozolomidtherapie. MRT-Verlaufskontrollen erfolgen alle 3 Monate. Zur Vorgesichte des Patienten: seit 2002 wurden bei dem Patienten mehrmals einzelne Dickdarmpolypen festgestellt und abgetragen. In 2010 erhielt der Patient eine Hemikolektomie rechts bei großem sessilen Adenom. In 2011 musste bei dem Patienten ein tiefesitzendes Rektumkarzinom transmukosal entfernt werden. Durch weiterführen-

de humangenetische Untersuchungen konnte das Lynch-Syndrom diagnostiziert werden. Die endoskopischen Kontrolluntersuchungen des Magens und Dickdarms sind im Behandlungszeitraum erfolgt.

Ergebnis: Im 34. Nachsorgemonat zeigt sich bei dem Patienten eine komplette Tumorremission. Es besteht eine sehr gute Anwendungsdauer bei der TTFields Behandlung. Im konkreten Fall liegt diese bei 80,3 %.

Die Literaturrecherche ergab, dass Glioblastom-Patienten mit einem Lynch-Syndrom einen ungünstigen Verlauf haben, da eine MMR-Defizienz einen wichtigen Faktor in der Entstehung einer Temozolomidresistenz darstellt. Eine MSH6-Inaktivierung (ein Bestandteil des MSH2/MSH6-Dimers) wird als einer der treibenden Faktoren angesehen. In unserem konkreten Fall liegen Veränderungen in Exon 10 des MSH2-Genlocus vor. Eine immunhistologische Analyse des Tumorgewebes zeigte in den Glioblastomzellen einen Expressionsverlust von MSH2 und MSH6 bei erhöhter Expression von MLH1 und PMS2.

Nach unserem Kenntnisstand sind Erfahrungen mit der Anwendung von TTFs und Patienten mit höhergradigen Astrozytomen bzw. Glioblastomen beim Lynch-Syndrom rar.

Schlussfolgerung: Dieser außergewöhnliche Fallbericht könnte hinweisgebend sein, dass Patienten mit einem Glioblastom und MMR-Defizienz in besonderem Maße von einer TTF-Behandlung profitieren. Größere Fallserien zu dieser Fragestellung sind erforderlich.

P02-39

Toxizitätsreduktion nach kraniospinaler Bestrahlung mittels helikaler Tomotherapie bei Patienten mit Medulloblastom: Eine unizentrische, retrospektive Analyse

D. Rolf¹, A. Öztunali¹, K. Elsayad¹, S. Scobioala¹, I. Sarif¹, M. Channaoui¹, U. Haverkamp¹, O. Grauer⁴, R. Sträter³, A. Brentrup², W. Stummer², K. Kerl³, H. T. Eich¹

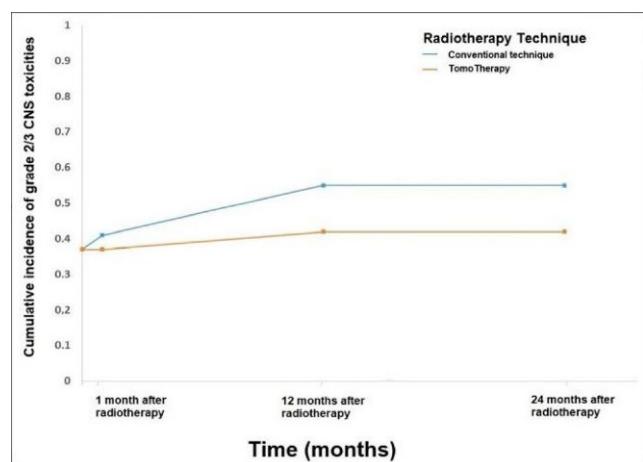
¹Strahlentherapie, Universitätsklinikum Münster, Münster

²Neurochirurgie, Universitätsklinikum Münster, Münster

³Pädiatrie, Universitätsklinikum Münster, Münster

⁴Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

Fragestellung: Aktuelle Behandlungsstrategien durch kraniospinalen Radiatio (CSI) mittels helikaler Tomotherapie (HT) zeigten vielversprechende Resultate für Medulloblastompatienten. In dieser Studie eruieren wir die Toxizitätsprofile verschiedener Bestrahlungstechniken und schätzen Überlebensraten ein.



P02-39 | Abb. 1 Grad 2/3 Toxizität. Grad2/3 Toxizität in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

Methodik: Wir untersuchten die Akten von 46 Patienten, welche sich im Rahmen einer Medulloblastomtherapie zwischen 1999 und 2019 einer Bestrahlung unterzogen hatten (27 konventionelle Radiotherapietechnik (CRT) und 19 HT). Patienten-, Tumor- und Behandlungsscharakteristika, sowie Behandlungsresultate, lokale Kontrollrate, ereignisfreies Überleben (EFS) und insgesamtes Überleben (OS) wurden analysiert. Akute und chronische Nebenwirkungen wurden anhand der RTOG/EORTC-Kriterien ausgewertet.

Ergebnis: Insgesamt wurden an den 46 Patienten 43 kraniospinale- und 3 lokale Bestrahlungen durchgeführt. 30 der Patienten waren männlich und der Altersdurchschnitt lag bei 7 Jahren (1–56). Eine mediale Gesamtdosis von 55 Gy (44–68) und eine mediale CSI-Dosis von 35 Gy (23,4–40) wurden angewandt. Während Nachuntersuchungen (durchschnittlich 99 Monate) entwickelten 6 Patienten (13 %) ein Rezidiv. Die EFS-Rate nach 5 Jahren lag bei 84 %. Die Raten für OS nach 5 und 10 Jahren lagen jeweils bei 95 % und 88 %. Es gab keine therapieassoziierten Todesfälle. In der HT-Kohorte gab es eine Tendenz in Richtung weniger akute obere GI ($p=0,07$) und subakute ZNS ($p=0,05$) Grad 2/3 Toxizitäten, als in der CRT-Kohorte. Das Risiko für späte Grad 2/3 Toxizitäten des ZNS war signifikant geringer bei Benutzung der helikalen Tomotherapie ($p=0,003$).

Schlussfolgerung: CSI mittels HT ist eine wirksame Behandlungsmethode für Patienten mit Medulloblastom. Generell konnten wir eine Reduktion von einigen akuten, subakuten und chronischen Toxizitäten mittels HT im Vergleich zur CRT feststellen.

P02-40

Hirnmetastasen bei Bronchialkarzinomen: On-Demand Radiochirurgie mit dem Gamma Knife

B. Lippitz, M. Sabatino, S. Heyden, M. Kretschmer, F. Würschmidt

Interdisziplinäres Centrum für Neuro-Radiochirurgie Hamburg (ICERA), Hamburg

Fragestellung: Hirnmetastasen sind ein entscheidender Faktor für die Prognose von Patienten mit Bronchialkarzinomen. Stereotaktischer Radiochirurgie ist eine wichtige Option. Da eine dauerhafte Vermeidung neuer Hirnmetastasen nicht möglich ist und die Metastasierung sukzessive geschieht, sind mehrfache Behandlungen jeweils bei Auftreten neuer Hirnmetastasen erforderlich. Die Ergebnisse multipler radiochirurgischer Therapien sukzessive entstehender Hirnmetastasen werden analysiert.

Methodik: Zwischen 7/15 und 12/19 wurden 228 Patienten mit Hirnmetastasen von Bronchialkarzinomen stereotaktisch radiochirurgisch im Gamma Knife (GK) therapiert und wurden 3-monatlich mit MRT untersucht. Bei Auftreten von ≤ 12 neuen Hirnmetastasen im Verlauf erfolgte in der Regel eine weitere Gamma Knife Behandlung, bei > 12 neuen Metastasen eine fraktionierte Ganzhirnbestrahlung. Die klinischen Daten wurden im Rahmen der klinischen Kontrolle prospektiv erhoben.

Ergebnis: Nach lokaler GK-Therapie war das mediale Risiko für die Entwicklung neuer Hirnmetastasen im 3-Montaszeitraum 15,4 % (7,5–26 %). Insgesamt wurden 1564 Hirnmetastasen von Lungentumoren stereotaktisch radiochirurgisch in 425 Behandlungssitzungen im Gamma Knife (GK) therapiert und im Verlauf individuell kontrolliert. Mediale Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstbehandlung im GK: 2,5 (1–14); solitäre Metastasen: $n=70$, 2–5 Metastasen: $n=115$, ≥ 6 Metastasen $n=43$. Eine MRT Verlaufskontrolle konnte bei 1298/1564 behandelten Metastasen durchgeführt werden. Mediale Gesamtzahl der im Gesamtverlauf behandelten Hirnmetastasen: 4 (1–52) solitäre Metastasen 21,9 % 2–5 Metastasen 39,9 %, ≥ 6 Metastasen 38,2 %. Nach GK sind 96 % (1246/1298) der radiochirurgisch behandelten Hirnmetastasen kontrolliert. Strahlenreaktionen oder Rezidive traten in 6,3 % der Metastasen ($n=82$) im Median nach 6,3 Monaten (1,7–27) auf. Insgesamt entwickelten 12,3 % (298/228) der Patienten neurologische

Symptome. Die mediale Überlebenszeit aller Patienten nach Diagnose der Hirnmetastasen war 17,2 Monate, nach Diagnose der Grunderkrankung: 29,2 Monate. Bei Patienten mit KPS > 70 bei 1. GK Behandlung war die mediale Überlebenszeit nach Diagnose der Hirnmetastasen: 19,1 Monate (KPS ≤ 70: 8,7 Monate $p < 0,0003$ LogRank Test).

Schlussfolgerung: Die wiederholte radiochirurgische Therapie bei sukzessiven entstehenden Hirnmetastasen bei Lungentumoren ist effektiv und sicher. Die Behandlung erfolgt „on-demand“ im Gamma Knife jeweils bei Auftreten neuer Hirnmetastasen. Mit einer medianen Überlebenszeit von 29,2 Monaten entspricht die erreichte mediale Überlebenszeit der Patienten den aktuell publizierten Ergebnissen nach Behandlung von Patienten mit Bronchialkarzinomen ohne Hirnmetastasen.

P02-41

EF-32 (TRIDENT): A pivotal phase 3 randomized trial of concomitant radiation therapy and temozolomide +/- Tumor Treating Fields (TTFields) in newly diagnosed glioblastoma

M. Glas^{1,2}, L. Kleinberg³, S. Jeyapalan⁴, S. Goldlust⁵, S. Nagpal⁶, S. Combs⁷, D. Roberge⁸, R. Nishikawa⁹, D. Reardon¹⁰, R. Grossman¹¹, W. Shi¹²

¹Division of Clinical Neurooncology, Department of Neurology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen

²West German Cancer Center (WTZ) and German Cancer Consortium Partner Site, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen

³Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD (USA)

⁴Tufts Medical Center, Boston, MA (USA)

⁵Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ (USA)

⁶Stanford University, Stanford, CA (USA)

⁷German Cancer Consortium (DKTK), München

⁸McGill University, Montreal, QC (Kanada)

⁹Saitama Medical University, Saitama (Japan)

¹⁰Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA (USA)

¹¹Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv (Israel)

¹²Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA (USA)

Fragestellung: Tumor Treating Fields (TTFields) is an established non-invasive, loco-regional antimitotic treatment for glioblastoma. In the EF-14 Phase 3 trial, TTFields (200 kHz) plus temozolomide (TMZ) significantly increased survival of newly diagnosed glioblastoma (ndGBM) patients without increasing systemic toxicity. TTFields-related adverse events (AEs) were mainly skin AEs. In preclinical models, TTFields increase the therapeutic effects of radiation therapy (RT). A pilot study showed that TTFields concomitant with RT and TMZ is well-tolerated. The efficacy and safety of concomitant TTFields with RT and TMZ will be investigated in the TRIDENT trial.

Methodik: TRIDENT is an international pivotal, phase 3 randomized trial comparing standard RT with TMZ vs the triple combination of RT/TMZ with concomitant TTFields and is the largest glioblastoma study to date. RT is delivered through the TTFields arrays. Patients in both arms will receive maintenance TTFields/TMZ. TTFields (200 kHz) will be delivered continuously for ≥ 18 hours/day. Patients will continue TTFields treatment until second recurrence. Patients with pathologically confirmed ndGBM, ≥ 18 years, KPS ≥ 70 , post-surgery or biopsy, and amenable for RT/TMZ therapy will be stratified by extent of resection and MGMT promoter methylation status. The primary endpoint is overall survival (OS). Secondary endpoints: progression free survival (PFS; RANO), 1- and 2-year survival rates, overall radiological response (ORR; RANO), PFS6M, PF12M, PFS2Y; severity and frequency of AEs (CTCAE V5.0); pathological changes in resected GBM tumors post treatment; quality of life (EORTC QLQ-C30); and correlation of OS to TTFields usage. The hypothesis is that concomi-

tant TTFields/RT/TMZ will significantly improve OS versus RT/TMZ. Sample size ($N=950$; 475/arm) will detect a HR<0.8 with 5 % type I error. Survival will be measured from the time of randomization until date of death. At the time of analysis, patients lost to follow-up or still on protocol follow-up will be censored at the last date known to be alive.

Ergebnis: Here we present the trial design/methodology, results will be reported when the trial is completed.

Schlussfolgerung: After a pilot study demonstrated that TTFields concomitant with RT and TMZ is well-tolerated, the present ongoing international, pivotal, phase 3, randomized TRIDENT trial was initiated to investigate RT with TMZ vs the triple combination of RT/TMZ with concomitant TTFields in a large glioblastoma cohort.

P02-42

LINAC-Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in five Fractions for Vestibular Schwannoma

A. Gawish¹, A. Mpotsaris², I. Sandalcioglu³, K. – P. Stein³, T. Brunner¹, B. Röllrich¹

¹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

²Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

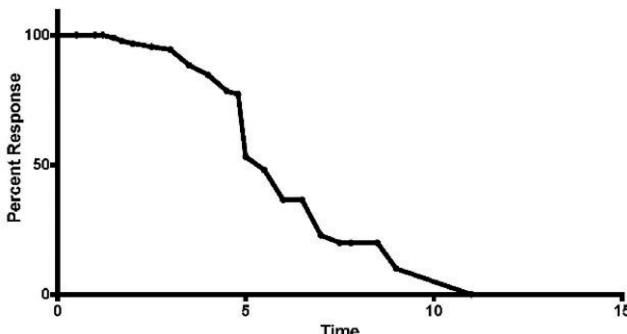
³Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

Fragestellung: To analyze the long-term results of LINAC hypofractionated stereotactic radiation therapy (SFRT) applied in five fractions for vestibular schwannomas (VS)

Methodik: One hundred eleven patients with vestibular schwannomas underwent medical treatment of hypofractionated stereotactic radiation therapy. The median follow-up time interval was 52 months (range 6–121 months). All patients had a prescribed dose of 22 Gy in five fractions to D90. Re-staging was performed by thin-slice contrast-enhanced T1-MRI.

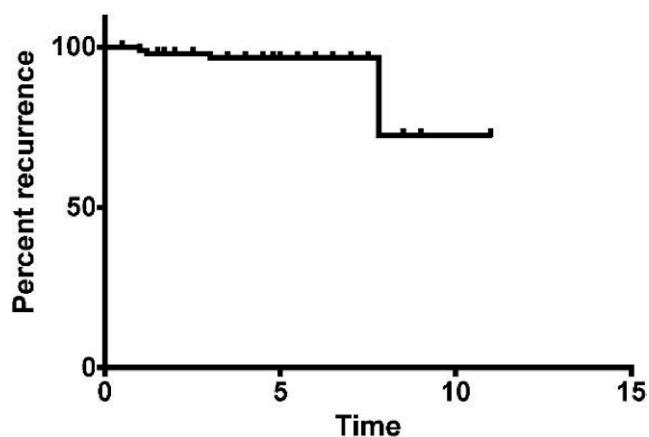
Progression was defined as ≥ 2 mm post-treatment tumor enlargement. Progression or death for any reason was counted as an event in progression-free survival rates. Acute toxicity was defined as adverse events occurring within 3 months of HSRT, and long-term toxicity was defined as such events occurring after 3 months.

Ergebnis: In 58/111 patients (52 %) the SFRT resulted in partial or complete remission, mean time interval for response in 50 % of them was 4 years, while in 42 patients (38 %) VS failed to show any remission, resulting in stable disease. 4/111 patients (3.6 %) showed marked progressive VS after treatment in the first 3 years, 2 of them received conventionally fractionated radiotherapy. Seven were lost to follow-up. The median planning target volume was 2.1 ml (range 0.78–8.66)



P02-42 | Fig. 1 Response duration

Data 1



P02-42 | Fig. 2 Progression

The 5 and 7-year progression-free survival rates were 95 and 69 %, respectively. No patient reported a marked improvement or deterioration with hearing ability.

Post-radiotherapy MRI showed variability in edema collection, but no patient suffered from radio-necrosis. Grade 2 temporary facial nerve disorders were observed in 5 patients (4.5 %) 3–9 months after SFRT.

Schlussfolgerung: Delivering SFRT in five fractions for vestibular schwannoma appears safe, and efficient combining both, efficiency and short treatment time while optimizing neurological function preservation

P02-43

Available evidence for TTFields use in Meningioma

C. Mawrin

Institut für Neuropathologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Magdeburg

Fragestellung: High-grade meningioma are aggressive intracranial tumors with high recurrence rates. To date, there are only limited treatment options for these tumors: resection and radiotherapy; chemotherapy is not deemed efficient. Therefore, there is an urgent need for further treatment options.

For another malignant intracranial tumor with limited treatment options—glioblastoma—an additional treatment modality has been established in recent years: alternating electric fields, called tumor-treating fields (TTFields), are generated by a portable device and applied to the tumor via arrays attached to the scalp. Furthermore, TTFields are being investigated in clinical trials for other indications such as brain metastases of non-small cell lung cancer. We here provide an overview of published evidence and experience on TTFields in meningioma that can serve as a basis for future studies.

Methodik: We performed a literature search using the terms “Tumor Treating Fields”, “NovoTTF”, TTFields”, and “Optune” in combination with “meningioma”, respectively. The results were assessed and consolidated.

Ergebnis: In vitro studies treated two patient-derived high-grade meningioma cell lines and a benign meningioma cell line with TTFields. They found reduced clonogenicity and proliferation at a field frequency of 200 kHz. TTFields treatment further altered cellular morphology that was independent of the frequency. (Kinzel A, et al. P11.20, 2019

in Neuro-Oncology; Michelhaugh SK, et al. #4398, 2018 presented at AACR) Furthermore, the search yielded two trials. In one pilot study, TTFIELDS treatment is being examined as a monotherapy in recurrent atypical and anaplastic meningioma (NCT01892397). Here, a median progression-free survival of 3.7 months (range 1.0–4.6) and median overall survival of 8.2 months (range 4.7–15.9) was reported ($n=6$, Wu S, et al. ACTR-43, 2016 in Neuro-Oncology). The second trial (phase 2, NCT02847559) investigates TTFIELDS concomitant with Bevacizumab in recurrent or progressive meningioma and is estimated to be completed in August 2022.

Finally, surveillance safety data was published on a large cohort of brain tumor patients treated with TTFIELDS that included also meningioma patients (Shi W, et al. 2020 in J Neurooncol).

Schlussfolgerung: So far, published evidence and experience on TTFIELDS in meningioma are still rather limited but promising. The existing data advocates further investigation of safety and efficacy in systematic clinical trials.

P02-44

Retrospektive Auswertung zur postoperativen fraktionierten Radiotherapie (3D-RT) oder stereotaktischen (SRT) resezierter Hirnmetastasen

J. Dunkel¹, C. Seidel², S. Klagges³, T. Kuhnt², F. Nägler²

¹Medizinische Fakultät, Universität Leipzig, Leipzig

²Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Leipzig (AöR), Leipzig

³Klinisches Krebsregister, Universitätsklinikum Leipzig (AöR), Leipzig

Fragestellung: Hirnmetastasen (HM) zählen zu den häufigsten Tumoren des ZNS. Bei solitären/singulären oder 2–5 HM bringt die zusätzliche Ganzhirnbestrahlung keinen Überlebensvorteil. Die lokale Radiotherapie (RT) der postoperativen Resektionshöhle ist in dieser Situation zur Lokalrezidivprophylaxe geeignet und erfolgt meist als Stereotaxie. Daten mit postoperativ fraktionierter 3-D konformaler RT gibt es kaum.

Methodik: Retrospektiv wurden 90 Patienten mit initial 133 HM (102 supratentoriell; 31 infratentoriell) ausgewertet, die zwischen Januar 2012 bis Oktober 2019 eine postoperative, lokale 3D-RT (101/133) oder stereotaktische Radiotherapie (SRT) (5/133) erhielten. Davon hatten initial 61/90 (68 %) Patienten eine singuläre/solitäre Hirnmetastase, 29/90 (32 %) Patienten hatten mehrere (2–5) Hirnmetastasen, von denen 12/90 (13 %) eine OP aller (insgesamt 24) Hirnmetastasen erhielten und 17 Patienten, bei denen 21 von initial 48 Hirnmetastasen operiert und alle bestrahlt wurden. Das durchschnittliche Volumen aller Resektionshöhlen betrug 28,94 cm³ (Min: 0,001 cm³, Max: 273,6 cm³, SD: 38,95 cm³). Relevante Patienten- und Behandlungsdaten wurden ausgewertet. Es erfolgte eine standardisierte Datenerfassung im Sinne eines Registers und die statistische Auswertung mit den Programmen Excel® und IBM SPSS®.

Ergebnis: Das mittlere Alter bei Tumorersterkrankung betrug 60,1 Jahre (Spanne 30,9–81,4 Jahre) und das bei Erstdiagnose der Hirnmetastasierung 62,3 Jahre (Spanne 36,6–90,4 Jahre). Das mediane Gesamtüberleben vom Tag der Diagnose des Primärtumors bis zum Tod betrug 68,9 Monate (Spanne 33,3–104,4 Monate). Lungenkarzinompatienten lebten mit 26,4 Monaten signifikant kürzer, als z. B. Patienten mit malignem Melanom mit 142,7 Monaten, $p<0,001$. Patienten, deren Grundkrankung vor der ersten HM diagnostiziert wurde, überlebten durchschnittlich 74,1 Monate und damit deutlich länger als Patienten, deren Grunderkrankung synchron mit der ersten HM diagnostiziert wurde mit 25,7 Monaten, $p<0,001$. Im Follow-up-Zeitraum wurde bei 56/90 (62,2 %) kein intrazerebrales Rezidiv, bei 15/90 (16,7 %) ein infield-Rezidiv, 11/90 (12,2 %) ein outfield-Rezidiv und bei 8/90 (8,9 %) sowohl in- als auch outfield-Rezidiv diagnostiziert. Insgesamt brachen

4,4 % die Behandlung ab. Akute Nebenwirkungen waren Fatigue (12,2 %), Hirndruckzeichen (12,2 %) oder Krampfanfall (1,1 %). Bei 70 % wurden keine radiogenen Nebenwirkungen dokumentiert.

Schlussfolgerung: Die postoperative, fraktionierte, lokale 3D-RT/SRT ist bei resezierten HM wirksam und kann zur Behandlung auch großer Resektionshöhlen eingesetzt werden. Die Therapie ist gut verträglich und z. T. mit langfristigem Überleben assoziiert. Ein Vergleich zwischen Stereotaxie und 3D-konformaler RT ist geplant.

P02-45

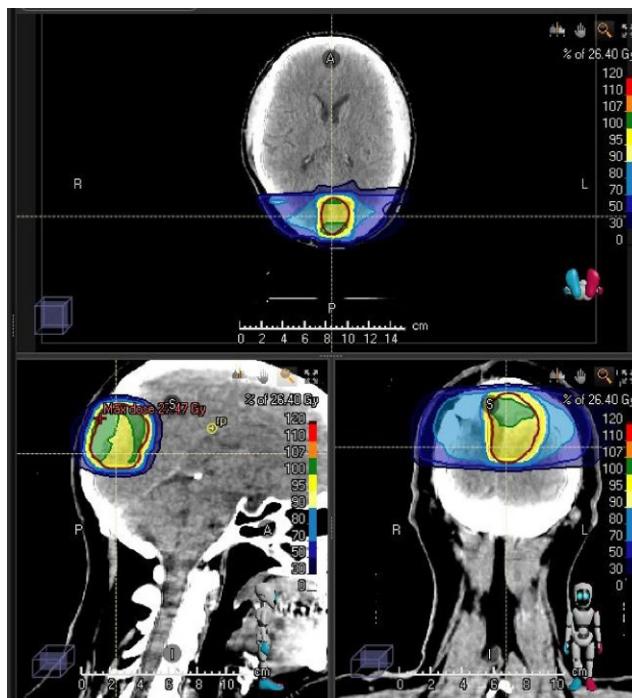
LINAC-Basierte Radiochirurgie und hypofraktionierte Radiotherapie von Meningeomen

A. Gawish, B. Röllich, T. Brunner

Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

Fragestellung: Das Meningeom ist ein häufiger gutartiger Tumor, das unterschiedlich behandelt werden kann, von genauer Beobachtung über chirurgische Resektion bis hin zu verschiedenen Arten von Bestrahlung. Wir präsentieren hier Ergebnisse aus einer 10-jährigen Erfahrung in der Behandlung von Meningeomen mit einem hypofraktionierte Ansatz.

Methodik: Die Rate der Tumorkontrolle und die Faktoren wurden bestimmt, die mit der Linderung von Symptomen und strahlenbedingten Komplikationen nach Radiochirurgie und hypofraktionierter Radiochirurgie bei Patienten mit bildgebenden definierten intrakraniellen Meningeomen verbunden sind. Wir überprüften die klinischen Daten von 48 Patienten, die mit stereotaktischer Radiochirurgie (SRS) behandelt wurden, oder eine hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (SFRT) von 2008 bis 2018 erhielten. Von insgesamt 48 Patienten hatten 37 (82 %) Patienten hatten eine WHO-Krankheit vom Grad 1 und 11 (22 %) hatten einen Grad 2. Die analysierten Ergebnisse umfassten lokale Kontrollraten sowie die Rate und den Grad der Toxizität.



P02-45 | Abb. 1 Hypofraktionierte SBRT

Ergebnis: Nur 34 Patienten mit 37 Läsionen, bei denen das Follow-up vollständig war, wurden in die retrospektive Analyse einbezogen. Das mittlere Follow-up betrug 40 Monate (12–120 Monate). 25/34 Patienten wurden vor der Strahlentherapie operiert. 14 erhielten eine SRS mit einer mittleren Dosis von 13,5 und 20 erhielten eine hypofraktionierte SBRT mit einer mittleren Dosis von 26,4 (22–45 Gy) im Mittel 6,8 Fraktionen (6–15 Fraktionen). Die lokale Kontrolle nach 2 und 5 Jahren betrug bei allen Patienten 90 % bzw. 88 %. Kein Patient litt an einer Toxizität >1 CTC. 21/34 Patienten zeigten eine stabile Erkrankung, während 6/34 Patienten eine partielle Remission zeigten. 7/34 Patienten mit Meningeomen WHO II zeigten eine Progression mit einem Median von 22 Monaten (13–48 Monate).

Schlussfolgerung: Hypofraktionierte Radiochirurgie erscheint als gute Option bei Patienten mit intrakraniellen Meningeomen hinsichtlich einer hohen Tumorkontrollrate und einer geringen Inzidenz von Nebenwirkungen.

P02-46

Tumor Treating Fields (TTFields) and CCNU chemotherapy as valuable treatment combination for unresectable progressive glioblastoma: A case presentation

E. Mergen, B. Chizzali, S. Fromm-Haidenberger

Strahlentherapie und Nuklearmedizin, Klinikum Rosenheim, Rosenheim

Fragestellung: Tumor Treating Fields (TTFields) are low intensity (1–3 V/cm) alternating electric fields with an intermediate frequency of 100–300 kHz. TTFields in addition to temozolomide (TMZ) after radiochemotherapy according to Stupp¹ significantly increased progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and long-term sur-

vival rates in patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM) in the multicenter phase 3, EF-14 trial.² Post-hoc analysis of the trial revealed that TTFields in combination with second-line therapy after first recurrence on TMZ+-TTFields significantly prolonged OS compared to second-line therapy alone.³ We here report on a GBM patient with partial resection showing regressive volume of unresected, previously progressive tumor under combination therapy of TTFields and second-line CCNU chemotherapy.

Methodik: In November 2018, MRI of a 59-year-old female patient revealed a large heterogeneous space-occupying lesion in the left occipital region with clearly contrast-enhanced margin, perifocal edema and two smaller contrast-enhancing lesions in the splenium corporis callosi and to the right of the trigonum suboccipitale. While the tumor in the left occipital region was completely resected, lesions in the right hemisphere remained unresected (Fig. 1). Histopathology identified MGMT-promoter methylated GBM. The patient received concomitant radiochemotherapy followed by adjuvant TMZ. However, after three cycles, the unresected tumor progressed, TMZ was exchanged by procarbazine/CCNU (PC) and TTFields therapy was initiated. After two cycles, chemotherapy was changed to only CCNU due to further progression while TTFields therapy was continued.

Ergebnis: One year after diagnosis, MRI revealed no contrast-enhancing tissue in the resection cavity and regressive perifocal edema while lesions in the right hemisphere remained stable. Under tolerable hematotoxicity CCNU was continued together with TTFields, to which the patient showed high adherence with an average usage far beyond the suggested threshold of 75 %.³ Radiologic control examination in February 2020 reported regressive tumor volume in the right hemisphere under CCNU/TTFields therapy. Until January 2021, the tumor regressed even further without the detection of new lesions (Fig. 2). The patient is currently continuing CCNU chemotherapy together with TTFields, achieving an average usage of 84 % over the last twelve months.

Schlussfolgerung: In the presented case, the combination of TTFields and CCNU was feasible and safe in progressive GBM. The patient showed radiological response and local tumor regression under the combination therapy, whereas the tumor had previously progressed under chemotherapy alone. In conclusion, the addition of TTFields to chemotherapy is a valuable treatment option to improve clinical and radiological outcome of patients with progressive GBM. This example of TTFields use in clinical practice encourages its use beyond tumor progression.

P03 | Kopf-Hals-Tumoren

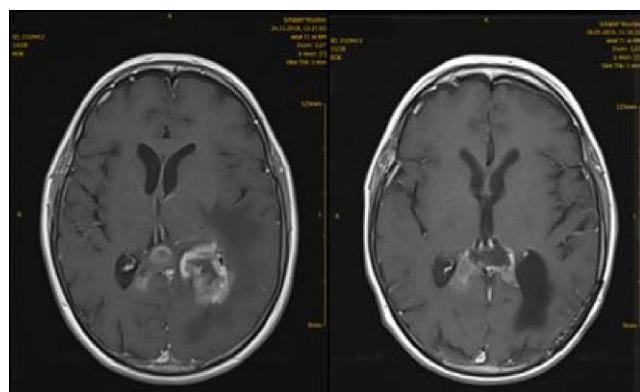
P03-1-jD

Sarkopenie als prognostischer Marker in der Strahlenchemotherapie älterer Kopf-Hals-Tumorpatienten

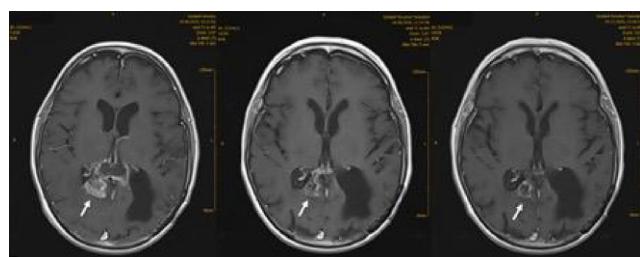
E. Haehl^{1,2}, L. Alvino¹, A. Rühle^{1,2}, T. Sprave^{1,2}, A. – L. Grosu^{1,2}, N. H. Nicolay^{1,2}

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätklinikum Freiburg, Freiburg
²DKTK-Partnerstandort Freiburg, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Fragestellung: Sarkopenie ist in vielen Tumorerkrankungen mit einem schlechteren Überleben und vermehrten therapieassoziierten Toxizitäten verbunden. Dies wurde auch für Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region (HNSCC) gezeigt. Die Sarkopenieprävalenz steigt mit zunehmendem Alter und stellt eine wichtige Ursache funktioneller Einschränkungen des älteren Patienten dar. Ziel der Studie war den Einfluss von Sarkopenie auf das onkologische Outcome und die therapieassoziierte Toxizität älterer HNSCC-Patienten nach Strahlen(chemo)therapie zu untersuchen.



P02-46 | Fig. 1 MRI 11/2018 (pre-operative); 05/2019 (post-operative): ceT1w



P02-46 | Fig. 2 Regression of the unresected tumor. MRI 08/2019, 08/2020, 12/2020: ceT1w

Methodik: Als Sarkopenie-Indikator wurde die Skelettmuskelmasse im prätherapeutischen Planungs-CT auf Höhe des dritten Halswirbels bei 282 HNSCC-Patienten (>65 Jahren) konturiert und quantifiziert (C3MA), die von 2010–2019 eine Strahlen(chemo)therapie in unserer Klinik erhielten. Daraus wurde die Querschnitt-Muskelfläche auf Höhe des dritten Lendenwirbels (L3MA) mittels einer publizierten Formel errechnet und auf die Körpergröße normiert (L3MI). Nach einer geschlechtsspezifischen Standardisierung, wurden LM3A und LM3I mit klinischen Parametern korreliert. Nach dichotomer Einteilung in „sarkopen“ und „nicht-sarkopen“ anhand publizierter Grenzwerte wurde die Häufigkeitsverteilung klinischer Parameter, sowie Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS) und lokoregionäre Kontrolle (LRC) für beide Gruppen berechnet. Der prognostische Einfluss der Sarkopenie auf das OS, PFS und LRC wurde mittels eines multivariaten Cox-proportional-hazards Modell berechnet.

Ergebnis: Als sarkopen eingestufte Patienten zeigten signifikant größere Tumore (T3/4 53,6 % vs. 67,5 %, $p=0,001$) und einen signifikant höheren Komorbiditätsindex (CCI 4,2 vs. 4,8, $p=0,049$). Patienten mit niedrigem LM3I zeigten signifikant höhere Akuttoxizitäten (CTCAE grade-4 9,1 % vs. 3,6 %, $p=0,017$). Sarkopene Patienten zeigten im Vergleich zu nicht-sarkopenen Patienten mit 24 vs. 47 Monaten ($p=0,002$) und 13 vs. 47 Monaten ($p=0,001$) ein signifikant schlechteres OS und PFS. In der multivariaten Analyse war ein niedriger LM3I, als Marker für Sarkopenie, ein signifikanter prognostischer Faktor für ein schlechteres OS (HR 1,56, CI 1,04–2,35, $p=0,033$). Außerdem war das OS durch einen niedrigen Karnosky Index ($p<0,001$) und eine Raucheranamnese ($p=0,012$) negativ beeinflusst. L3MA und L3MI korrelierten signifikant mit dem prätherapeutischen Hämoglobin ($p=0,258$, $p<0,001$ und $p=0,208$, $p=0,001$). Des Weiteren korrelierte LM3I invers mit dem Patientenalter ($p=-0,21$, $p<0,001$), dem CCI ($p=-0,13$, $p=0,029$) sowie der Schwere akuter Nebenwirkungen ($p=-0,126$, $p=0,035$).

Schlussfolgerung: Eine niedrige Skelettmuskelmasse als Indikator für das Vorliegen einer Sarkopenie ist ein signifikanter prognostischer Faktor in der Strahlen(chemo)therapie älterer HNSCC-Patienten, welcher als solcher Eingang in die klinische Entscheidungsfindung finden sollte. Sarkopenie als Grundlage gezielter Supportivmaßnahmen wie z.B. Krafttraining oder Ernährungsberatung sollte prospektiv evaluiert werden.

P03-2

App-basierte Therapieüberwachung und Support bei Patienten mit Kopf- und Halskarzinomen (APCOT): erste Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie

T. Sprave¹, R. Stoian¹, D. Zöller³, F. Heinemann¹, H. Fahrner¹, H. Binder³, E. Haehl¹, A. Rühle¹, A. – L. Grosu¹, N. H. Nicolay¹

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

³IMBI, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Freiburg

⁴Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁵Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁶IMBI, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Freiburg

⁷Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁸Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

¹⁰Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Fragestellung: Kopf-Hals-Karzinome (HNC) gehören zu den häufigsten malignen Erkrankungen, die oft eine multimodale Behandlung aus Chirurgie, Strahlen- und Chemotherapie erfordern und so mit einer hohen Symptombelastung einhergehen, die sowohl durch die schädigenden Auswirkungen des Tumors als auch durch die aggressive multimodale Behandlung bedingt ist. Die vorliegende prospektive Studie soll die Machbarkeit einer täglichen App-basierten Überwachung von HNC-Patienten während der (Chemo-)Strahlentherapie untersuchen sowie Symptommuster, Patientenzufriedenheit, Lebensqualität und gesundheitsökonomische Aspekte der App-basierten Kontrolle analysieren.

Methodik: In dieser prospektiven, randomisierten, monozentrischen Studie wird die Machbarkeit der Integration elektronischer patient-reported outcome measures (ePROMs) zum Therapiemonitoring von HNC-Patienten untersucht. Patienten, die sich einer definitiven oder adjuvanten (Chemo-)Strahlentherapie im Rahmen ihrer HNC-Behandlung an der Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Freiburg unterziehen, erhalten wöchentliche Arzttermine und zusätzliche Termine nach Bedarf, um Symptome während des Behandlungsverlaufs zu überwachen und zu behandeln. Patienten im experimentellen Arm werden zusätzlich täglich mittels App hinsichtlich ihrer krankheits- und behandlungsbezogenen Symptome, ihrer Lebensqualität und der Notwendigkeit persönlicher Arzttermine überwacht. Die Durchführbarkeit der ePROM-Überwachung wird als primärer Endpunkt getestet und ist erreicht, wenn ≥80 % der eingeschlossenen Patienten ≥80 % ihrer täglichen App-basierten Fragen beantwortet haben. Zusätzlich wird die Anzahl und Dauer der Arzttermine während des Verlaufs der Strahlentherapie sowohl quantifiziert. In diese Studie werden 100 Patienten eingeschlossen, die zwischen dem experimentellen Arm mit ePROM-Monitoring und dem Kontrollarm mit Standard-Patientenversorgung im Verhältnis 1:1 randomisiert werden.

Ergebnis: Im Rekrutierungszeitraum zwischen September 2020 und März 2021 wurden 115 Patienten gescreent und 46 eingeschlossen, davon 12 (26,1 %) weibliche und 34 (73,9 %) männliche Teilnehmer mit einem medianen Alter von 66 Jahren (range 31–82) und medianen Karnofsky-Index von 90 % (range 55–100). 18 Patienten (31,9 %) erhielten eine primär definitive RCT, 3 (6,3 %) eine alleinige primäre RT bei Comorbiditäten, 11 (23,9 %) eine adjuvante RCT und 14 (30,4 %) eine alleinige adjuvante RT. Die häufigsten Tumorlokalisationen waren Oropharynx mit 18 (39,1 %), Mundhöhle 9 (19,6 %) und Larynx 7 (15,2 %). Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse haben im Interventionsarm 11 Patienten die Therapie kompletiert. Dabei wurden App-basiert insgesamt 2826 Fragen gestellt und 2353 Fragen beantwortet, was einer vorläufigen Compliancerate von 83,2 % entspricht.

Schlussfolgerung: Die vorläufigen Ergebnisse zeigen eine hohe Compliance von HNC-Patienten bezüglich einer App-basierten Therapieüberwachung.

P03-3

Tumorinfiltrierende T-Gedächtniszellen in Kopf-Hals-Tumoren: Ein ambivalenter prognostischer Faktor

R. Hartan¹, S. Schnellhardt¹, M. Büttner-Herold², C. Daniel², R. Fietkau¹, L. Distel¹

¹Strahlenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²Nephropathologie des Universitätsklinikums Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Die prognostische Relevanz von tumorinfiltrierenden T-Gedächtniszellen in Kopf-Hals-Tumoren ist aktuell nicht bekannt. Daher untersuchten wir die Dichte von CD45RO⁺ T-Gedächtniszellen

in Kopf-Hals-Tumoren auf Zusammenhänge mit dem Gesamtüberleben (OS) und anderen klinischen Parametern.

Methodik: Es lag Gewebe von insgesamt 306 konsekutiv ausgewählten, unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren vor. Die große Mehrheit der Erkrankungen befand sich im UICC Stadium IV. Aus Biopsien wurden Tissue Microarrays (TMAs) erstellt und daraus Gewebeschnitte immunhistochemisch mit CD45RO-Antikörpern angefärbt. Die Dichtemessung von CD45RO⁺ Zellen erfolgte semiautomatisch im Tumorepithel und -stroma.

Ergebnis: Stromal hohe CD45RO⁺ Zeldichten (≥ 1791 Zellen/mm²) zeigten eine signifikante Assoziation mit verbessertem Gesamtüberleben (overall-survival, OS; 47 % vs. 34 % 10-yr OS, $p=0,032$). Intraepithelial war diese Beziehung weniger ausgeprägt (42 % vs. 33 % 10-yr OS, $p=0,121$). Die Cox-Regressionsanalyse identifizierte die Dichte von CD45RO⁺ T-Gedächtniszellen als unabhängigen prognostischen Faktor. Bei Tumoren mit niedrigem Grading (G1, G2; $n=194$) war eine intraepithelial erhöhte CD45RO⁺ Zeldichte besonders stark mit verbessertem Überleben assoziiert (45 % vs. 25 % 10-yr OS, $p=0,019$), wohingegen bei hohem Grading (G3; $n=112$) eine Assoziation mit deutlich reduziertem OS beobachtet werden konnte (29 % vs. 52 % 10-yr OS, $p=0,013$).

Schlussfolgerung: Die Dichte von tumorinfiltrierenden CD45RO⁺ T-Gedächtniszellen zeigte generell ein starkes prädiktives Potential bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Ihre prognostische Relevanz im Tumorepithel kann sich in Abhängigkeit des Tumogrades jedoch völlig gegensätzlich verhalten. Diese Ambivalenz erklärt auch die eingeschränkte prognostische Aussagekraft von T-Gedächtniszellen im Epithel bei Betrachtung der gesamten Kohorte.

P03-4-jD

Radiosensitivierung von Kopf-Hals-Tumorzellen durch kombinierte Inhibition von PARP Und Wee1

A. Oetting^{1,2}, K. Hintelmann^{1,2}, T. Berenz^{1,2}, M. Kriegs¹, S. Christiansen^{1,2}, F. Gatzemeier^{1,2}, N. Struve¹, C. Petersen¹, C. Betz², K. Rothkamm¹, T. Rieckmann^{1,2}

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg

²Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg

Fragestellung: Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches (engl. HNSCC) umfassen eine heterogene Gruppe bösartiger Erkrankungen. HPV-positive Tumore zeigen sich dabei als besonders strahlenempfindlich und mit dementsprechend guter Prognose. Dennoch gibt es derzeit keine Unterschiede in der Behandlung der Entitäten. Während das wichtigste Ziel für Patienten mit HPV-negativen Tumoren eine Verbesserung des Überlebens ist, wird bei HPV-positiven Tumoren eine sichere Deintensivierung der Behandlung angestrebt, um die bei HNSCC-Patienten ausgeprägte Toxizität zu reduzieren. Eine Möglichkeit dafür bietet das molekulare Targeting der DNA-Schadensantwort und -reparatur. Vorangehende Arbeiten haben gezeigt, dass eine Inhibition von PARP HPV-positive und -negative HNSCC-Zellen radiosensibilisieren kann. Bei HPV-positiven HNSCC-Zellen erwies sich zudem die Hemmung des G2-Zellzyklusarrests als wirksam. In dem hier vorgestellten Projekt wurde die duale Inhibition von PARP und Wee1 in 3 radiosensitiven HPV-positiven und 3 radioresistenten HPV-negativen HNSCC-Zelllinien getestet.

Methodik: Inhibition von PARP und Wee1 mit Olaparib und Adavosertib; flusszytometrische Analyse der Zellzyklusverteilung mittels DAPI-Färbung; Analyse der Inhibition des strahleninduzierten G2-Arrestes durch flusszytometrische Quantifizierung von anti-phospho-Histon H3; Analyse der Effektivität der Doppelstrangbruch (DSB)-Reparatur über Färbung von 53BP1/γH2AX 24 h nach Bestrahlung, teilweise in Kombination mit Zellzyklusmarkern; Analyse des

Zellüberlebens/der Radiosensibilisierung mittels *delayed plating* Koloniebildungssassay.

Ergebnis: Alle untersuchten Zelllinien zeigten einen deutlichen G2-Arrest nach Bestrahlung, in HPV-positiven Linien mit besonders langer Dauer. Die Auflösung des Arrestes durch Wee1-Inhibition erwies sich in den HPV-positiven Linien als effektiver.

In HPV-negativen Zellen führte die Inhibition von PARP/Wee1 zu einem Anstieg residueller strahleninduzierter DSB-Foci, wohingegen sich die Anzahl bei HPV-positiven Zellen nicht generell erhöhte. Hier zeigte sich jedoch eine veränderte Verteilung der Foci in Bezug auf die Zellzyklusphasen. Während die Anzahl der Foci in G1 zunahm, verringerte sie sich in Zellen der G2-Phase, was klar auf ein Durchschreiten der kritischen Mitosephase trotz nicht-reparierter DSB spricht. Bedeutend ist, dass die Anzahl potentiell überlebender Zellen mit sehr wenigen Foci (≤ 3) in allen verwendeten HNSCC-Linien nach dualer Inhibition klar abnahm.

Dementsprechend führte die kombinierte Inhibition sowohl bei strahlenempfindlichen HPV-positiven als auch bei strahlenresistenten HPV-negativen HNSCC-Zellen zu einer ausgeprägten Radiosensitivierung, die sich in allen Linien als effektiver erwies als eine einzelne Gabe der Substanzen.

Schlussfolgerung: Trotz Unterschieden im Detail können HPV-positive und HPV-negative HNSCC Zelllinien durch die kombinierte Inhibition von PARP/Wee1 effektiv radiosensitiviert werden und sollten bezüglich Ihres therapeutischen Nutzens weitergehend untersucht werden.

P03-5

HEAD and Neck Cancer and NUTritional Intervention: Ernährungsintervention während Radiochemotherapie – Ergebnisse der HEADNUT-Studie

A. Löser, J. Abel, L. Kutz, L. Krause, A. Finger, F. Greinert, M. Sommer, T. Lorenz, E. Culmann, L. Wegert, A. Krüll, C. Petersen, C. Carl

Ambulanzzentrum/Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Ambulanzzentrum Strahlentherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Fragestellung: Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren unter Radio(chemo)therapie sind einem hohen Risiko für Mangelernährung ausgesetzt. Obwohl supportive Therapie zunehmend mehr Beachtung findet, haben bisher erst wenige Studien den Einfluss des Ernährungsstatus auf Therapieergebnis und therapiebedingte Nebenwirkungen untersucht. Ziel dieser prospektiv-randomisierten Studie war eine Verhinderung von Mangelernährung während der Therapie durch Ernährungsintervention. Zusätzlich wurde untersucht, ob die bioelektrische Impedanzmessung (BIA) ein zuverlässiges Screeningtool darstellt.

Methodik: 61 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich wurden von 2018 bis 2020 in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe randomisiert. Die Intervention bestand aus einer engmaschigen Betreuung mit therapiebegleitender individueller Ernährungsberatung alle 2 Wochen. Zur Beurteilung der Ernährungssituation wurden zu Beginn der Therapie sowie alle 2 Wochen Ernährungsfragebögen erhoben (MUST, NRS-2000, Nutriscore) und klinische Untersuchungen, Laborkontrollen und BIA-Messungen (insbes. Phasenwinkel PA und fettfreier Masseindex FFMI) durchgeführt. Als Compliance wurde das Erreichen des zuvor berechneten individuellen Kalorienbedarfs bezeichnet.

Ergebnis: Der mediane BMI aller Patienten lag bei 23,8 (14,5–37,2) kg/m² vor und bei 22,9 (16,8–33,0) kg/m² nach Therapie ($p<0,001$). Medianer FFMI betrug prätherapeutisch 18,1 (14–24,7) kg/m² und

fiel auf 17,8 (13,4–21,6) kg/m² ($p < 0,001$). Patienten mit einem BMI <22 kg/m² und guter Compliance zeigten unter Intervention einen geringeren Gewichtsverlust als die Kontrolle ($p = 0,015$, CI: 0,33–2,95). Medianes Follow-Up ist bisher 15 (1–26) Monate. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug in der Interventionsgruppe 79 %, in der Kontrollgruppe 70 % (log-rank $p = 0,79$). Prognostische Faktoren waren der prätherapeutische PA, der posttherapeutische FFMI und der Albuminwert (log-rank $p = 0,002$; $p = 0,008$; $p = 0,016$).

Schlussfolgerung: Mangelernährung beeinflusst das Therapieergebnis bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren unter Radio(chemo)therapie negativ. Eine Ernährungsintervention zeigt einen positiven Einfluss. Zuverlässige prognostische Faktoren sind der prätherapeutische Phasenwinkel, der posttherapeutische fettfreie Masseindex und der Albuminwert.

P03-6-jD

Hypofraktionierte Bestrahlung beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom (ATC) – Systematic review und Propensity Score Matching (PSM)-Studie

D. Oliinyk¹, T. Augustin¹, V. Köhler², J. Rauch¹, C. Belka^{1,3}, C. Spitzweg^{2,3}, L. Käsmann^{1,3}

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, LMU Klinikum, München

²Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum, München

³Partnerstandort München, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

Fragestellung: Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom (ATC) ist aufgrund des aggressiven Wachstums und der hohen Therapieresistenz mit einer infausten Prognose assoziiert. Hypofraktionierte, akzelerierte Behandlungskonzepte weisen im Vergleich zur normofraktionierten Bestrahlung eine kürzere Therapiedauer auf und zeigen sich bzgl. lokaler und distanter Tumorkontrolle im Tiermodell überlegen [1]. In dieser Studie soll eine systematische Übersichtsarbeit zur Hypofraktionierung beim ATC durchgeführt werden. Basierend darauf soll die normofraktionierte Bestrahlung mit der hypofraktionierten Radiotherapie (RT) verglichen werden.

Methodik: Unter Verwendung der Datenbanken MEDLINE/Pubmed und Cochrane wurde eine systematische Übersichtsarbeit erstellt. Patientendaten aus allen in Frage kommenden Studien wurden extrahiert und mittels Propensity-Score-Methode ein Kohortenvergleich (normofraktionierte versus hypofraktionierte RT) durchgeführt. Normofraktionierte RT war definiert als eine Einzeldosis von <2,5 Gy und hypofraktionierte RT mit ≥2,50 Gy. Patienten, die eine palliative Bestrahlung mit ≤30 Gy erhielten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Patienten, die mit normofraktionierter RT behandelt wurden, wurden in einem Verhältnis von 1:2 Patienten, die mit hypofraktionierter RT behandelt wurden, gematcht unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, Geschlecht und Alter.

Ergebnis: Sechs Studien mit einer Gesamtzahl von 152 Patienten mit einer hypofraktionierten RT wurden analysiert. Die gepoolte Analyse umfasste vier Patientenkohorten mit 60 Patienten und zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 5,3 (Spanne: 1–24) Monaten. Eine multimodale Behandlung (OP+ Radiochemotherapie [RCT], $p < 0,001$) und eine kumulative Bestrahlungsdosis ≥50 Gy (EQD2, $p = 0,014$) waren mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben assoziiert. In der multivariaten Analyse zeigte sich die multimodale Behandlung ($p = 0,003$, hazard ratio [HR]: 0,636, 95 % Konfidenzintervall [95CI]: 0,469–0,861) als unabhängiger Prädiktor für ein längeres Gesamtüberleben. Achtzehn normofraktioniert behandelte Patienten wurden mit 36 hypofraktioniert behandelten Patienten gematcht. Das mediane Gesamtüberleben der normofraktionierten RT-Kohorte betrug 8 (Spanne: 1–33) Monate im Vergleich zur hypofraktionierten RT-Kohorte mit 8 (Spanne: 1–24) Monaten ($p = 0,372$).

Schlussfolgerung: Hypofraktionierte Behandlungskonzepte scheinen im Vergleich zur normofraktionierten RT hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht unterlegen zu sein. Eine Dosisescalation mit ≥50 Gy (EQD2) sollte angestrebt werden. Hypofraktionierte Bestrahlungen könnten ein integraler Bestandteil multimodaler Behandlungen sein. Aufgrund der kürzeren Behandlungsdauer profitieren möglicherweise Patienten mit metastasiertem ATC durch den zeitnahen Beginn der Systemtherapie nach Abschluss der lokalen Therapie.

Literatur

- Oweida et al. (2018) Hypofractionated radiotherapy is superior to conventional fractionation in an orthotopic model of anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 28(6):739–747

P03-7-jD

Wirksamkeit der definitiven Radiochemotherapie mit simultan integrierten Boost (SIB) versus sequentiellen Boost (SeqB) bei lokal fortgeschrittenen Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen

A. Stfefanenka¹, A. Coordes², G. Kalinauskaitė¹, M. Beck¹, I. Piwonksi³, S. Zschaeck¹, B. Beck-Broichsitter⁴, G. Kofla⁵, V. Budach¹, C. Stromberger¹

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, CVK, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

²Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

³Institut für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

⁴Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

⁵Medizinische Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumormunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Fragestellung: Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) bzw. volumetrisch modulierte Arc-Therapie (VMAT) gilt heutzutage als Standard für die kurative Radio(chemo)therapie bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Halsregion. Zunehmend werden simultan integrierte Boost-Techniken (SIB) anstelle von sequentiellen Boost-Techniken (SeqB) eingesetzt. Diese Studie evaluiert die onkologischen Ergebnisse der verschiedenen definitiven Boost-Strategien für Patientinnen und Patienten mit inoperablen Mundhöhlen- (MHC) und Oropharynxkarzinomen (OPC).

Methodik: Klinische Daten und Bestrahlungsunterlagen von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen MHC und OPC wurden retrospektiv auf den Einsatz und die onkologischen Ergebnisse von SIB versus SeqB Techniken in der definitiven Bestrahlungssituation analysiert. Die Auswertung des Gesamtüberlebens (GÜ) und der lokoregionären Kontrolle (LRK) erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methode und Log-Rank-Test.

Ergebnis: Wir identifizierten 346 Patientinnen und Patienten (männlich, $n = 280$; 81 %) mit einem medianen Alter von 61,8 Jahren (Bereich, 34–92), die zwischen 2013 und 2019 behandelt wurden. Das mediane Follow-up der Lebenden betrug 43 Monate (Bereich, 1–93). Die Mehrzahl hatten ein lokal fortgeschrittenes UICC (TNM 7.) Stadium IV (80,3 %) und Lymphknotenmetastasen (84,2 %). Tumorlokalisation: 34,4 % MHC und 65,6 % OPC, 106 Patientinnen und Patienten mit OPC (46,7 %) waren p16 positiv. Eine simultane Chemotherapie erhielten 91,3 %. 66,5 % der OPC und 47,1 % der MHC Patientinnen und Patienten hatten eine SIB Bestrahlung mit einer mittleren Dosis (Dmean) von 70 Gy (Bereich, 2–72). Im SeqB betrug die Dmean 70 Gy (Bereich, 31–79). In der Gesamtkohorte war mit SIB Technik die mittlere LRK (61,6 versus 56 Monate, $p = 0,002$) sowie das mittlere GÜ (55,4 versus 36,7 Monate, $p < 0,001$) signifikant besser. Das mittlere

GÜ der p16 positiven OPC war ebenfalls signifikant besser mit SIB (71 vs. 56,1 Monate, $p=0,037$), aber nicht unterschiedlich bei p16 negativen OPC und MHC. Die LRK war nicht unterschiedlich für beide Techniken bei p16 positiven OPC und bei MHC.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen Hinweise für eine höhere Wirksamkeit des SIBs in der kurativen, definitiven Situation bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Halsregion. Besonders effektiv erscheint die SIB Technik in der Subgruppe der p16 positiven OPC zu sein.

P03-8-jD

Der Stellenwert der Strahlentherapie in der Behandlung ältere Patienten mit kutanen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region

E. Haehl^{1,2}, A. Rühle^{1,2}, R. Klink^{1,2}, T. Sprave^{1,2}, E. Gkika^{1,2}, T. Kalckreuth^{1,2}, F. Meiß³, A. – L. Grosu^{1,2}, C. Zamboglou^{1,2}, N. H. Nicolay^{1,2}

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Partnerstandort Freiburg, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

³Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätklinikum Freiburg, Freiburg

Fragestellung: Das kutane Plattenepithelkarzinom der Haut (cSCC) gehört zu den häufigsten Tumorerkrankungen des Menschen, insbesondere des älteren Patienten. Trotz generell guter Prognose nach chirurgischer Therapie werden Alternativen bei Inoperabilität sowie bestimmten Risikofaktoren benötigt. In der vorliegenden Arbeit soll die Behandlungspraxis, das onkologische Outcome, sowie das Nebenwirkungsprofil einer strahlentherapeutischen Behandlung älterer Patienten mit cSCC der Kopf-Hals-Region analysiert werden.

Methodik: In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurde die lokoregionäre Kontrolle (LRC), das progressionsfreie Überleben (PFS), sowie das Gesamtüberleben (OS) aller Patienten über 65 Jahren, die von 2010–2019 eine strahlentherapeutische Behandlung eines cSCC der Kopf-Hals-Region an unserer Klinik erhielten, berechnet. Der prognostische Einfluss klinisch-pathologischer Parameter auf das onkologische Outcome wurde mittels eines Cox-proportional-hazard Modells analysiert. Die akute und chronische Therapietoxizität wurde analog der CTCAE Klassifikation Version 5.0 erhoben.

Ergebnis: Es wurden 69 ältere cSCC-Patienten mit einem medianen Alter von 85 Jahren in die Analyse eingeschlossen. Davon zeigten 21,7% ($n=15$) einen makroskopischen Lymphknotenbefall. Die Mehrheit der Patienten war mit einem medianen Karnofsky Index (KI) von 80% und einem medianen Charlson Comorbidity Index (CCI) von 6 Punkten in einem guten Allgemeinzustand. Die Strahlentherapie erfolgte bei 48% der Patienten primär-definitiv, bei 32% adjuvant und bei 20% palliativ. 79,7% ($n=55$) der Patienten komplettierten die geplante Strahlentherapie mit medianen EQD2-Dosen im primären, adjuvanten und palliativen Setting von 58,4 Gy, 60 Gy und 51,3 Gy. Die 2-Jahres-Raten für die LRC, das PFS und das OS waren 54,2%, 33,5% und 40,7%. Zwischen Patienten im Alter von 65–80 Jahren und den über 80-jährigen zeigte sich ein signifikanter Unterschied im OS von median 20 bzw. 12 Monaten ($p<0,05$). In der multivariaten Analyse war ein Lymphknotenbefall der einzige signifikante prognostische Faktor für ein schlechteres Gesamtüberleben (HR 3,73; CI 1,54–9,03; $p<0,01$). Überraschenderweise korrelierten weder der KI noch der CCI mit dem Gesamtüberleben. Nur 3 (4,3%) Patienten entwickelten eine akute CTCAE Grad 3 Toxizität; es wurde keine chronischen CTCAE Grad 2–5 Toxizitäten beobachtet.

Schlussfolgerung: Eine strahlentherapeutische Behandlung älterer und ältester cSCC-Patienten ist nebenwirkungssarm durchführbar. Das geringe Nebenwirkungsprofil würde eine moderate Dosisescalation

erlauben, um die lokoregionäre Kontrolle bei prognostisch negativen Faktoren weiter zu verbessern.

P03-9

Der Fanconi Anämie Signalweg beeinflusst onkologische Therapiekonzepte bei Kopf-Hals-Tumoren

S. Zahnreich, S. El Guerzify, H. Schmidberger, A. Mayer

Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz

Fragestellung: Somatische Veränderungen oder Keimbahnmutationen des Fanconi Anämie und Brustkrebs-assoziierten (FA/BRCA) Signalkwegs stehen mit der Ätiologie, dem Behandlungserfolg sowie therapiebedingten Normalgewebstoxizitäten bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich (*head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC) in Verbindung. Zur Optimierung und Anpassung der Therapie von HNSCCs mit einer aberranten Regulierung des FA DNA-Reparaturwegs wurde in dieser Studie das Ansprechen von FA-defizienten (FA A) HNSCC Zellen auf verschiedene klinisch relevante Therapiestrategien untersucht.

Methodik: Experimente wurden mit Trios der HNSCC Zelllinien FaDu und SCC-1 durchgeführt: FA A wt, ko und ko komplementiert (koc). Das klonogene Zellüberleben wurde nach Behandlung mit Röntgenstrahlen, Mitomycin C (MMC), Cisplatin (CDDP), einem Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitor (Rucaparib) oder einem Inhibitor der Tyrosinkinaseaktivität des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (Erlotinib) untersucht. Zellzyklusmessungen, das Mikrokern-Assay und die Untersuchung des immonogenen cGAS-cGAMP-STING-Signalwegs mittels Western Blot wurden nach der Behandlung mit CDDP oder Röntgenstrahlung durchgeführt.

Ergebnis: FA A-defiziente HNSCC Zellen zeigten eine stärkere Abnahme des klonogenen Überlebens nach Behandlung mit CDDP und MMC oder hohen Dosen von Röntgenstrahlung (≥ 6 Gy). In Übereinstimmung mit geringeren Überlebensraten wurde ein deutlicherer G2/M-Arrest nach MMC-Behandlung und eine Akkumulation von Zellen in der S-Phase sowie höhere Raten von Mikrokernen nach CDDP-Behandlung in FA-defizienten HNSCC Zellen beobachtet. Es waren keine Unterschiede in der Dauer des strahleninduzierten G2/M-Arrestes zwischen FA A-profizienten und -defizienten HNSCC Zellen nachweisbar. Wir beobachteten keinen Unterschied in der insgesamt sehr moderaten Reaktion auf Rucaparib oder Erlotinib zwischen den FA A-profizienten oder -defizienten HNSCC Zellen. Eine Aktivierung des cGAS-cGAMP-STING-Signalwegs war in keiner der HNSCC Zelllinien nach genotoxischen Behandlung nachweisbar.

Schlussfolgerung: Unsere Daten zeigen ein deutlich besseres Ansprechen von FA-defizienten HNSCC Zellen gegenüber DNA-vernetzenden Zytostatika und hohen Dosen ionisierender Strahlung. Die nicht genotoxischen Ansätze zur Vermeidung von Normalgewebstoxizitäten bei der Therapie von HNSCC in FA Patienten mit Keimbahnmutationen zeigten jedoch keine erfolgreichere Inaktivierung von FA-defizienten HNSCC Zellen. Neue Strategien zur Aktivierung des immunoigen cGAS-cGAMP-STING-Signalwegs in HNSCCs werden derzeit untersucht.

P03-10**Compliance einer simultanen Radiochemotherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Validierung der Vorhersage mit Hilfe von Computerassistenzenssystemen**

M. Gareis¹, T. Meschke², P. Hambisch¹, C. Pohlenz¹, S. Klagges³, T. Neumuth², T. Kuhnt¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Leipzig (AöR), Leipzig

²Innovation Center Computer Assisted Surgery (ICCAS), Medizinische Fakultät Universität Leipzig, Leipzig

³Klinisches Krebsregister Universitätsklinikum Leipzig (AöR), Universitätsklinikum Leipzig (AöR), Leipzig

Fragestellung: Erstellung eines computerassistierten Vorhersagemodells (Risk Prediction Model) zur Prädiktion der Therapiecompliance einer adjuvanten (aRCT) oder definitiven Radiochemotherapie (dRCT) bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.

Methodik: Zwischen 2014 bis 2017 erhielten 244 Patienten (49 weiblich und 195 männlich) eine kurative RCT mit Cisplatin und intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT). Nach vordefinierten Abbruchkriterien (dRCT Cisplatin <240 mg/m² Köperoberfläche (KOF) und/oder >10 % Abweichung 69,96 Gy; aRCT- Cisplatin <200 mg/m² KOF und/oder >10 % Abweichung 64 Gy) wurden die Abbruchgründe/Toxizitäten ermittelt. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 27 und die Erstellung der Überlebenskurven wurde mit der Python-Bibliothek lifelines 0.25.4 angefertigt. Die Programmierung des Vorhersagemodells wurde mit der Programmiersprache Python und verschiedenen Python-Bibliotheken gearbeitet.

Ergebnis: Das mediane Follow-up betrug 30 Monate (Spanne 2–72 Monate) und das Patientendurchschnittsalter 57,7 Jahre (Spanne 19–80 Jahre). Es wurde bei 96/244 (39 %) Patienten die Behandlung abgebrochen/modifiziert, davon 57/96 (60 %) Patienten während dRCT und 39/96 (40 %) mit aRCT. Der häufigste Abbruchgrund in beiden Therapiegruppen war eine Leuko- und/oder Thrombopenie >CTC-Grad2 mit 47/96 (49 %) Patienten. Das Risk Prediction Model errechnete für die dRCT die Merkmalskombination: ECOG-Grad, Tumortyp (nach ICD-10-Code) und der Body-Mass-Index (BMI) als unabhängige Faktoren. Bei der aRCT war es die Kombination aus zehn verschiedenen Merkmalen: BMI, Gewicht, Größe, Alter, pT, pN, Beschäftigungsstatus, Cisplatindosierung, PEG-Ernährung und radiogene Mukositis.

Schlussfolgerung: Eine nicht-protokollgerechte d/aRCT verschlechtert das Überleben von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Risk Prediction Models können helfen, die Vorhersage der individuellen Therapiecompliance zu erhöhen und somit die Therapieergebnisse zu verbessern.

P03-11**NSAR Dauermedikation bei HNSCC Patienten unter adjuvanter R(C)T – retrospektive Analyse von 359 Patienten**

R. Späth¹, S. Marschner¹, L. Schüttrumpf¹, P. Baumeister⁴, C. Maihöfer¹, U. Pfugradt¹, K. Unger³, U. Ganswindt², C. Belka¹, J. Hess³, F. Walter¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

²Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck (Österreich)

³Abteilung Strahlenzytogenetik (ZYTO), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg

⁴Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

Fragestellung: In epidemiologischen Studien konnte bei unterschiedlichen Tumorentitäten (z. B. Kolorektal-, Lungen-, Prostatakarzinom) ein protektiver Effekt von regelmäßiger Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) gezeigt werden. Bei HNSCC-Patienten wurde ein protektiver Effekt von NSAR bei Vorliegen einer Alteration im PIK3CA-Gen gezeigt. Ziel dieser Studie ist es an einer Kohorte von Patienten mit HNSCC unter Radio(chemo)therapie den Effekt einer regelmäßigen NSAR-Einnahme im Hinblick auf die Prognose zu untersuchen und mit Alterationen des PIK3CA-Gens zu korrelieren.

Methodik: Retrospektiv wurden Patienten mit HNSCC eingeschlossen, welche am LMU Klinikum München von 01/08 bis 12/18 eine adjuvante R(C)T erhielten. Die Patienten wurden eingeteilt in eine Gruppe mit regelmäßiger, täglicher NSAR-Einnahme zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und Patienten ohne regelmäßige NSAR-Einnahme. Zudem wurden Medikament, Dosierung und Indikation der NSAR-Einnahme erfasst. Die Analyse der PIK3CA Alteration (Mutation/Amplifikation) wird aktuell durchgeführt.

Ergebnis: Es wurden 359 Patienten eingeschlossen, 75 % Männer, 25 % Frauen, mittleres Alter 60,7 Jahre (+/- 10,2 Jahre). 41 % der Patienten erhielten eine alleinige RT, 59 % eine kombinierte RCT. Eine Dauermedikation mit NSAR bestand bei 66 Patienten (18,4 %). Das mediane FU betrug 7,6 Jahre (95 % KI 7–8,1 Jahre). Das mediale Überleben lag in der Gruppe ohne regelmäßige NSAR-Einnahme bei 8,3 Jahren, in der Gruppe mit regelmäßiger NSAR-Einnahme bei 4,6 Jahren ($p=0,01$). Das 5-Jahres Gesamtüberleben lag in der NSAR-Gruppe bei 67 % in der Nicht-NSAR-Gruppe bei 81 % ($p=0,01$). Das 5-Jahres krankheitsspezifische Überleben zeigte keinen signifikanten Unterschied in der NSAR- vs. Nicht-NSAR-Gruppe (70,8 % vs. 77,8 %, $p=0,404$). Das 2-Jahres krankheitsfreie Überleben NSAR- vs. Nicht-NSAR-Gruppe lag bei 54,5 % vs. 46,9 % ($p=0,975$).

Schlussfolgerung: In unserer vorläufigen Analyse konnte kein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben, krankheitsspezifische und krankheitsfreie Überleben für Patienten mit einer bestehenden Dauermedikation mit NSAR bei Patienten mit HNSCC nachgewiesen werden. Weitere Analysen hinsichtlich Mutationen oder Amplifikationen im PIK3CA-Gen und Korrelation mit Kofaktoren (z. B. Raucherstatus, Komorbidität) bezüglich Outcome werden durchgeführt.

P03-12**Cochlea-Schonung durch optimierte VMAT-Radiotherapie bei Nasopharynxkarzinomen**

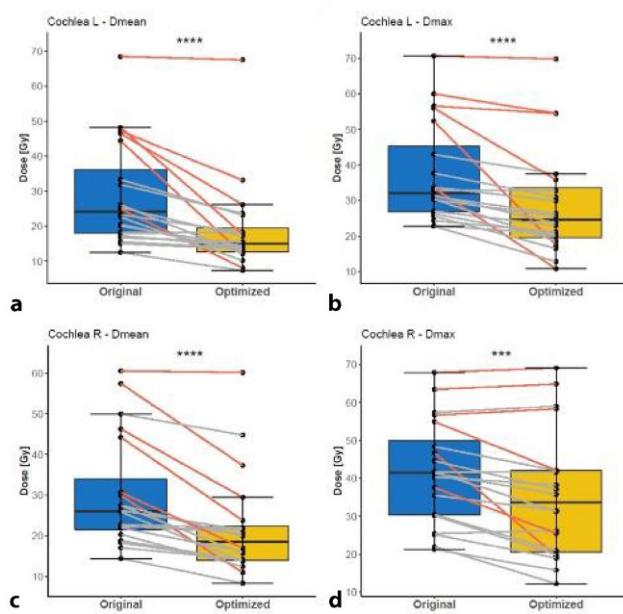
E. Lamaj, E. Vu, J. van Timmeren, C. Leonardi, L. Marc, I. Pytko, M. Guckenberger, P. Balermans

Klinik für Radio-Onkologie, Unispital Zürich, Zürich (Schweiz)

Fragestellung: Die simultane Radiochemotherapie (RCT) stellt die Standardtherapie für das Nasopharynxkarzinom dar. Aufgrund der Zielvolumen-Lokalisation und der simultanen Platin-basierten Chemotherapie sind Höreinschränkungen eine häufige späte Komplikation der Therapie. Während es keine eindeutig definierte Dosisschwelle

Organ und Dosisparameter	Originalplan (Medianwert)	Optimierter Plan (Medianwert)	p-Wert
Cochlea links Dmean	24,09 Gy	14,97 Gy	< 0,001
Cochlea rechts Dmean	26,05 Gy	18,47 Gy	< 0,001
Cochlea links Dmax	32,12 Gy	24,64 Gy	< 0,001
Cochlea rechts Dmax	41,47 Gy	33,66 Gy	0,001
PTV Dmean	69,96 Gy	69,96 Gy	0,201
NTCP Tinnitus	11,33 %	4,60 %	< 0,001
NTCP Hörminderung	0,03 %	0,00 %	< 0,001

P03-12 | Abb. 1 Vergleich der Dosiswerte zwischen den Original- und optimierten Plänen



P03-12 | Abb. 2 Boxplot Statistik der mittleren und maximalen Dosis der Cochlea zwischen den Original- und optimierten Plänen. Die roten Linien zeigen die Patienten, bei denen ursprünglich mit VMAT geplant wurde ($n=6$). ***: $p<0,001$ ****: $p<0,0001$

für die Toleranzdosis der Cochlea gibt, ist die allgemein akzeptierte QUANTEC Zieldosis von 45 Gy mit einer Komplikationsrate von bis zu 30 % verbunden. In dieser Studie untersuchen wir, ob eine intensivere Einsparung der Cochlea Dosis möglich ist, ohne dabei die anderen Qualitätsparameter zu beeinträchtigen.

Methodik: Es wurden die Bestrahlungspläne von 20 Patienten (6 IMRT, 14 VMAT), welche mit RCT behandelt worden sind, evaluiert. Dabei wurden die Cochlea Strukturen von zwei Radio-Onkologen unabhängig voneinander neu definiert, während andere Zielvolumina oder Risikostrukturen nicht geändert wurden. Die ursprünglichen Pläne mit Zielsetzung einer durchschnittlichen Cochlea Dosis von <45 Gy, wurden nun mithilfe modernster VMAT-Planungs-Technologie neu optimiert. Es wurden die durchschnittliche Cochlea Dosis, PTV Abdeckung, Homogenitäts- und Konformitäts-Index, sowie die Dosis der weiteren Risikoorgane mit den primären Bestrahlungsplänen verglichen. Anhand von Modellen für die Normalgewebe-Komplikationsrate (NTCP) wurden die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von Tinnitus und Hörminderung kalkuliert. Die Unterschiede wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test evaluiert, wobei ein p -Wert $<0,05$ als signifikant gewertet wurde.

Ergebnis: In den re-optimierten Bestrahlungsplänen konnte eine statistisch signifikant niedrigere Belastungsdosis für die Cochlea beider Seiten (mediane Dosis für links und rechts von 14,96 Gy und 18,47 Gy vs. 24,09 Gy und 26,05 Gy, $p<0,001$) erreicht werden, während gleichzeitig keiner der anderen Qualitätsparameter negativ beeinträchtigt wurde. Die mediane NTCP für Tinnitus der am höchsten exponierten Seite betrug in den Originalplänen 11,3 % (KI: 3,52–91,1 %) und konnte bis auf 4,60 % (KI: 1,46–90,1 %) verringert werden ($p<0,001$). Auch die mediane NTCP für Hörminderung der meistbetroffenen Seite konnte von 0,03 % (KI: 0–99,0 %) auf 0,00 % (KI: 0–98,5 %) gesenkt werden ($p<0,001$).

Schlussfolgerung: Unsere Studie zeigt, dass bei Patienten mit Nasopharynxkarzinomen mithilfe von gezielter Innenohr-schonender VMAT-Planung eine signifikante Einsparung der Cochlea Dosis erreicht werden kann, ohne dass die PTV-Abdeckung verringert wird. Diese Dosisexposition der Cochlea weit unter die aktuellen

QUANTEC Zieldosis wäre gemäß der NTCP Modelle mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für Tinnitus und Hörminderung verbunden. Gleichzeitig war kein einziger Qualitätsparameter der neu optimierten Bestrahlungspläne dem originalem unterlegen. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Bedeutung und die Praktikabilität einer intensiveren Einsparung der Cochlea Dosis in der klinischen Routine und sollten in der zukünftigen Planung der RCT bei Nasopharynxkarzinomen beachtet werden.

P03-13-jD

Is bilateral RT of the elective cervical lymphatic drainage necessary for unilateral carcinoma of unknown primary of the head and neck? – A retrospective, single-center experience

L. Oebel¹, A. Mayer¹, D. Wollschläger², T. Bostel¹, H. Schmidberger¹, S. Akbaba¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz

²Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universitätsmedizin Mainz, Mainz

Fragestellung: We aimed to evaluate treatment outcome of bilateral vs. ipsilateral cervical radiotherapy (RT) in patients with unilateral carcinoma of unknown primary (CUP) of the head and neck. In addition, the occurrence of occult primary tumors after putative mucosal RT and the impact of diagnostic methods on the outcome were assessed.

Methodik: Overall, 59 patients with CUP of squamous cell carcinoma (SCC) histology in the head and neck region who were irradiated between 2005 and 2019 at Mainz University Hospital were analyzed retrospectively for overall survival (OS), locoregional control (LRC), distant metastasis-free survival (DMFS) and freedom from primary tumor using Kaplan-Meier estimates. 54 patients with unilateral cervical lymph node metastases were treated either with ipsilateral ($n=20/54$, 37 %) or bilateral cervical RT ($n=34/54$, 63 %). With the exception of one patient, all patients received irradiation to the mucosa of the putative primary tumor region ($n=58/59$, 98 %). A pre-therapeutic FDG-PET/CT was performed in nearly two thirds of the patients ($n=36/59$, 61 %).

Ergebnis: After a median follow-up time of 34 months, 56 % of the patients were still alive ($n=33/59$). Locoregional recurrence and distant relapse occurred both in 17 % of the patients ($n=10/59$) while occult primaries in the head and neck region were diagnosed in 7 % ($n=4/59$). Estimated 5-year OS, LRC, freedom from primary tumor and DMFS rates were 50 %, 69 %, 93 % and 48 % respectively.

In univariate analysis, no significant differences were observed in OS ($p=0,775$), LRC ($p=0,791$) and DMFS ($p=0,853$) for patients with unilateral cervical lymph node metastases who received RT to the bilateral vs. ipsilateral cervical lymph drainage. Pre-therapeutic staging with FDG-PET/CT did not affect OS ($p=0,521$), LRC ($p=0,430$) and DMFS ($p=0,640$). Toxicity was moderate with 39 % late grade 2 and 8 % late grade 3 toxicity.

Schlussfolgerung: RT of the putative mucosa and the ipsilateral neck in case of unilateral cervical lymph node metastases in CUP patients results in a favorable LRC and a low rate of occult primary tumors in the head and neck region with moderate toxicity. Univariate analysis showed no significant difference in LRC for bi- vs. ipsilateral cervical RT for these patients.

P03-14-jD

Long-term evaluation of survival and toxicity outcome in 108 patients with salivary gland carcinoma of the minor and the major salivary glands in the head and neck treated with photon beam radiotherapy

S. Akbaba¹, D. Wollschläger², R. Foerster³, A. Mayer¹, H. Schmidberger¹, T. Bostel¹

¹Department of Radiation Oncology, Mainz University Medical Center, Mainz

²Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI), Mainz University Medical Center, Mainz

³Department of Radiation Oncology, Cantonal Hospital Winterthur, Winterthur (Schweiz)

⁴Department of Radiation Oncology, Mainz University Medical Center, Mainz

Fragestellung: To assess long-term outcome and toxicity of salivary gland carcinoma (SGC) patients who were treated with photon radiotherapy.

Methodik: 108 patients with SGC of adenoid cystic carcinoma histology (ACC; $n=54$; 50 %) and non-ACC histology ($n=54$, 50 %) of the minor ($n=57$; 53 %) and major salivary glands ($n=51$; 47 %) in the head and neck region were analyzed retrospectively regarding overall survival (OS), locoregional control (LRC) and distant metastasis-free survival (DMFS). All patients received photon radiotherapy (median equivalent dose to 2 Gy fractions (EQD2) of 64 Gy; range 60–74 Gy) at Mainz University Medical Center mainly in a postoperative setting ($n=103$; 95 %). Kaplan-Meier estimates were calculated and compared to identify potential prognostic factors for OS, LRC and DMFS. Cox-regression was used for multivariable survival analysis. Toxicity was assessed according to the Common Toxicity Terminology for Adverse Events (CTCAE) version 5.

Ergebnis: With a median follow-up time of 50 months 50 % of the patients died ($n=54$), 42 % experienced a locoregional ($n=45$) and 38 % a distant relapse ($n=41$). Corresponding estimated 5-year OS, LRC and DMFS rates were 64 %, 53 % and 50 %, respectively.

In univariate analyses, higher Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status (ECOG 0 vs. ECOG 1/2/3) and positive N stage (N0 vs. N+) were identified as negative prognostic factors for OS ($p<0.01$ both) and DMFS ($p<0.01$ both). In addition, patients with tumors of ACC histology (vs. non-ACC histology; $p=0.028$) and tumors seated in the major salivary glands (vs. minor salivary glands; $p=0.026$) showed a significantly better LRC. Subgroup analyses identified significant differences between ACC and non-ACC patients in age (median age of 54 years for ACC and 65 years for non-ACC; $p<0.01$), T stage (T1/2/3 vs. T4; significantly more T4 stages within the ACC group; $p<0.01$) and N stage (N0 vs. N+; significantly more N+ stages in the non-ACC group; $p<0.01$). In multivariate analysis, ECOG status was identified as the only independent prognostic factor for OS ($p=0.019$), LRC ($p=0.043$) and DMFS ($p=0.012$).

Treatment was tolerated well without any grade 4 or 5 toxicities. Overall, grade 3 acute toxicities were observed in 19 % and grade 3 late toxicities in 15 % of the patients (predominantly swallowing disorders and loss of taste).

Schlussfolgerung: Modern RT types, i. e. proton beam radiotherapy and carbon ion radiotherapy, are preferred more and more in the treatment of SGC patients due to their higher biological effectiveness. Nevertheless, our results show that photon radiotherapy also provides a reasonably good clinical outcome for ACC and non-ACC patients with acceptable toxicity. As photon beam radiotherapy is much easier available and markedly less expensive, a precise patient selection is necessary for the modern alternatives.

P03-15

Untersuchung des Effektes von Strahlentherapie vor Beginn der Behandlung mit Nivolumab bei Patienten mit rezidivierten oder metastasierten (R/M) Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) – Real-World Daten der nicht-interventionellen Studie (NIS) HANNA

T. Gauler¹, E. von der Heyde², G. Klautke³, J. von der Grün⁴, B. Tamaskovics⁵, M. Welslau⁶, D. Waldenberger⁷, A. Dietz⁸

¹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Essen

²Oncologische Praxis am Raschplatz, Hannover

³Klinikum Chemnitz gGmbH, Chemnitz

⁴Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt

⁵Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

⁶Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxis, Klinikum Aschaffenburg, Aschaffenburg

⁷Medizinische Abteilung, Bristol Myers Squibb, München

⁸Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig

Fragestellung: Die prospektive, multizentrische NISHANNA (NCT03114163) erfasst seit Mai 2017 Real-World Daten von Patienten mit R/M SCCHN unter der Therapie mit Nivolumab. In dieser Interimsanalyse (Datencut Sept. 2020) wurden Daten der Gesamtpopulation ($n=414$) und einer Subgruppe ($n=375$) von Patienten mit dokumentierter Strahlentherapie (RT) bzw. Radiochemotherapie (RCT) vor Beginn der Nivolumab-Therapie analysiert.

Methodik: An 56 Kliniken und Praxen in Deutschland werden insgesamt 485 erwachsene Patienten mit R/M SCCHN in die Studie eingeschlossen. Die Behandlung erfolgt gemäß der Zulassung mit Nivolumab. Primäres Ziel ist das Gesamtüberleben (OS, Bestimmung mit Kaplan-Meier Methode). Die Analyse der Daten erfolgt mittels deskriptiver Statistik. Zur Untersuchung des Effektes der RT/RCT auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, wurde eine Subgruppe von 375 Patienten mit dokumentierter RT/RCT analysiert. Innerhalb dieser Subgruppe wurden Daten von Patienten analysiert, deren RT/RCT ≤ 6 Monate (Gruppe 1) oder ≤ 9 Monate (Gruppe 2) vor Beginn der Nivolumab-Therapie endete und die keine weitere Therapie zwischen der RT/RCT und der Nivolumab-Therapie erhalten haben.

Ergebnis: Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse war dasmediane Follow-up der Gesamtpopulation ($n=414$) 18,5 Monate. Baseline-Charakteristika der Gesamtpopulation: medianes Alter 63 Jahre, 82,1 % männliche Patienten. Der ECOG Performance Status war 0/1 und 2/3 bei 57,3 % bzw. 31,4 % der Patienten. Bei 29,7 % der Patienten wurde Nivolumab in der ersten Linie (1L) nach einer Platin-basierten CT- oder RCT gegeben, bei 50,5 % in der zweiten (2L) und bei 10,4 % in einer späteren Therapielinie. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtpopulation nach einem Jahr lag bei 45 % (medianes OS (mOS) 10,4 Monate). Bei Patienten, die 1L Nivolumab erhielten, lag die 1-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit bei 50 % (mOS 11,9 Monate), während Patienten in der 2L eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 43 % (mOS 10 Monate) hatten.

In der Subgruppenanalyse ($n=375$) waren 83 Patienten (22,1 %) in Gruppe 1 und 125 Patienten (33,3 %) in Gruppe 2. Bei allen anderen Patienten endete die RT/RCT zu einem anderen Zeitpunkt vor Beginn der Nivolumab-Therapie. Die 1-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit in Gruppe 1 betrug 44 % (mOS 7,9 Monate) und in Gruppe 2 38 % (mOS 7,5 Monate).

Schlussfolgerung: Die Analyse der beiden Subgruppen zur Untersuchung des Effektes von RT/RCT vor Beginn der Behandlung mit Nivolumab zeigte keinen zeitlichen Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Im Vergleich zur Gesamtpopulation ist das mOS dieser Gruppen geringer. Bei der Analyse wurden bisher nicht die Ef-

fekte von ECOG Performance Status, Alter, Komorbiditäten, Tumorkontrolle und Therapielinie berücksichtigt.

P03-16

Funktionelle Erschöpfung CD8-positiver Tumor-infiltrierender Lymphozyten in Speicheldrüsenerkrankungen

N. Kesar¹, R. Winkelmann², J. Oppermann¹, S. Ghanaati³, T. Neumayer⁴, C. Rödel¹, F. Rödel¹, J. von der Grün¹, P. Balermpas^{1,5}

¹Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main

²Dr. Senckenbergisches Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main

³Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main

⁴Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main

⁵Klinik für Radioonkologie, Universitätsspital Zürich, Zürich (Schweiz)

Fragestellung: Gegenwärtige Studiendaten deuten auf eine immunologische Erschöpfung CD8-positiver Tumor-infiltrierender Lymphozyten (CD8⁺ TIL) bei Speicheldrüsenerkrankungen hin. Im Gegensatz zu Beobachtungen bei anderen soliden Tumoren, könnte eine hohe Zelldichte CD8⁺ TIL auf ein signifikant kürzeres Überleben des betreffenden Patientenkollektivs hinweisen. Faktoren wie PD-1, CTLA4, LAG3, TIM3 oder FOXP3 können als „exhaustion marker“ zur Detektion jenes Erschöpfungszustandes eingesetzt werden. Hierunter übt insbesondere der PD-1-basierte Signalweg einen spezifischen Einfluss auf zytotoxische CD8⁺ TIL aus.

Methodik: In Anknüpfung an eine vorherige Untersuchung, wurden 84 Schnitträpparate mit bekannter Zelldichte an CD8⁺ TIL auf deren immunologische Erschöpfung hin überprüft. Aus den korrespondierenden Formalin-fixierten und Paraffin-eingelegten Gewebeblöcken wurden neue Schnitträpparate angefertigt, und die PD-1-positiven Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (PD-1⁺ TIL) immunhistochemisch dargestellt. Die Zelldichte der PD-1⁺ TIL wurde in einem semi-automatisierten Messverfahren bestimmt. Anhand des Medianwertes wurden die Proben je einer Gruppe mit hoher oder niedriger Dichte PD-1⁺ TIL pro mm² Tumorgewebe zugeordnet. Die Auswertung der CD8⁺ TIL war zuvor auf ähnliche Weise durchgeführt worden. Die Dichte der PD-1⁺ TIL wurde aufgrund intensitätsschwacher Färbungen und niedriger positiver Zellzahl ausschließlich auf Gesamtebene vorgenommen, während die Auswertung der CD8⁺ TIL zusätzlich in drei verschiedenen Gewebekompartimenten, dem intratumoralen Bereich, dem Stroma sowie der invasiven Front, durchgeführt worden war. Assoziationen zwischen einzelnen Faktoren wurden mit dem Pearson-X²-Test bestimmt und eine univariate Überlebensanalyse per Log-Rank-Test errechnet.

Ergebnis: Es fand sich eine Assoziation zwischen einer jeweils hohen Dichte CD8⁺ TIL und PD-1⁺ TIL auf Gesamtebene ($p \leq 0,001$) als auch im intratumoralen Bereich ($p = 0,002$), im Stroma ($p \leq 0,001$) und in der invasiven Front ($p = 0,029$). Histologisch zeigte eine hohe Dichte PD-1⁺ TIL eine Assoziation zu primären Plattenepithelkarzinomen, wohingegen sie gegenüber adenoidzystischen Karzinomen am schwächsten ausgeprägt war ($p = 0,033$). Patienten mit einer hohen Dichte CD8⁺ TIL zeigten ein kürzeres Gesamtüberleben (niedrige vs. hohe Zelldichte, Durchschnitt: 221 vs. 107 Monate, $p = 0,046$).

Schlussfolgerung: Bei den untersuchten Schnitträppen bestätigte sich der Hinweis auf eine funktionelle Beeinträchtigung der CD8⁺ TIL. Daraus resultierend, könnten eine Inhibition der PD-1/PD-L1-Achse oder andere immunmodulierende Behandlungen wie die Radiotherapie von therapeutischem Nutzen sein.

P03-17

Entwicklung und Validierung der Innsbrucker „Head and Neck Functional Integrity Scale“ (HNC-FIT-Scale)

D. Dejaco¹, D. Riedl², S. Gasser¹, C. Arnold³, J. Mangesius³, U. Ganßwindt³, H. Riechelmann¹

¹Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck (Österreich)

²Department für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck (Österreich)

³Universitätsklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck (Österreich)

Fragestellung: Kopf- und Halskarzinome (HNC) und Ihre Therapie verursachen Funktionsstörungen, die die Lebensqualität beeinträchtigen. Derzeit sind diverse, HNC-spezifische Skalen verfügbar, die primär die Lebensqualität explorieren und die vom Patienten bewertet werden. Ziel dieses Projekts war es unter dem Arbeitstitel Innsbrucker „Head and Neck Functional Integrity Scale“ (HNC-FIT-Scale), eine Skala zu entwickeln, die primär die funktionelle Integrität von HNC-Patienten erfasst, die durch Untersucher bewertet wird und deren Items an objektivierbaren Außenkriterien festmachbar sind.

Methodik: Die HNC-FIT-Scale wurde in 3 Phasen entwickelt. 1. Generierung von funktionsspezifischen Themen für HNC-Patienten (Literaturrecherche). 2. Erstellung einer vorläufigen HNC-FIT-Scale (Operationalisierung, Expertenbewertung, Adaptierung). Phase 3: Validierung (Reliabilität, Validität, Responsivität) der adaptierten HNC-FIT-Skala bei HNC-Patienten und Kontrollpersonen. Der EORTC H&N35 diente als Referenz Fragebogen.

Ergebnis: Von 7 identifizierten, HNC-spezifischen Funktionen, erfüllten 6 die Operationalisierungs-Kriterien: Ernährung, Atmung, Sprechen, Schmerz, Stimmung und Schulter-Hals-Beweglichkeit. Die Funktionen wurden 0 bis 4 bewertet, wobei höhere Werte eine bessere Funktion implizieren. Jedem Item wurde ein objektivierbares Außenkriterium zugeordnet. Bei 92 HNC-Patienten & 38 Kontrollpersonen wurde eine ausgezeichnete Interrater- und Retest-Reliabilität ($rICC \geq 0,90$ bzw. 0,93) beobachtet. Für 4 von 6 Funktionen wurde eine hervorragende Responsivität beobachtet. Die Korrelationen mit dem EORTC H&N35 waren für 3 von 5 Konstrukte zufriedenstellend ($r = 0,55$ –0,74; $p < 0,001$). Für HNC-Patienten nach chirurgischer Therapie wurde eine bessere Ernährungs-Funktion beobachtet (3,81 vs. 2,62; $p < 0,001$), nach strahlenbasiert Therapie eine bessere Schulter-Hals-Beweglichkeit (3,85 vs. 3,35; $p < 0,003$).

Schlussfolgerung: Die HNC-FIT-Skala ist ein einfacher zu verwendender, vom Untersucher bewerteter funktionsspezifischer Fragebogen für HNC-Patienten mit akzeptabler Reliabilität, Validität und Responsivität. Sie könnte als Screening-Tool zur Bewertung der funktionellen Integrität von HNC-Patienten vor-, während und nach multimodaler Therapie verwendet werden. So können Therapiemodalitäten hinsichtlich Ihrer Wirkung und Nebenwirkung besser verglichen werden.

P03-18-jD**Entwicklung eines Prognose-Scores für ältere Kopf-Hals-Tumorpatienten nach Radio(chemo)therapie**

A. Rühle^{1,2}, C. Stromberger³, E. Haehl^{1,2}, C. Senger³, H. David¹, R. Stoian^{1,2}, C. Zamboglou^{1,2}, A. Knopf⁴, V. Budach³, A. – L. Grosu^{1,2}, N. H. Nicolay^{1,2}

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Partnerstandort Freiburg, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Freiburg

³Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

⁴Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Fragestellung: Ältere Patienten mit Plattenepithelkarzinomen in Kopf-Hals-Bereich (HNSCC) bilden eine heterogene Gruppe mit inter-individuell stark divergierender Prognose, was die Wahl der geeigneten Therapie erschweren kann. Das Ziel dieser Arbeit war die Erstellung und externe Validierung eines Prognose-Scores für ältere HNSCC-Patienten nach einer Radio(chemo)therapie.

Methodik: Insgesamt 284 ältere HNSCC-Patienten (≥ 65 Jahre), die sich einer kurativen Radio(chemo)therapie zwischen 2010 und 2020 unterzogen haben, wurden in diese Analyse inkludiert. Basierend auf der multivariaten Cox Regressionsanalyse wurden signifikante Parameter identifiziert und anhand der beta-Regressionswerte Punkte für bestimmte Ausprägungen dieser Parameter vergeben. In einer externen Validierungskohorte mit 217 älteren HNSCC-Patienten wurde der daraus resultierende Prognose-Score im Hinblick auf das Diskriminationsvermögen untersucht. Die zusammengefassten Patientendaten beider Kohorten ($n=501$) wurden genutzt, um ein Nomogramm zu erstellen, welcher das 2- und 4-Jahres-Überleben nach einer Radio(chemo)therapie vorhersagt.

Ergebnis: In der multivariaten Analyse zeigten sich der Karnofsky Performance Status (HR = 2.654), der Charlson Comorbidity Index (HR = 2.598) und der prä-radiotherapeutische CRP-Wert (HR = 1.634) als signifikante prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben. Basierend auf den beta-Regressionskoeffizienten wurden Punkte für den Karnofsky Performance Status ($\leq 70\% = 1$ Punkt), den Charlson Comorbidity Index (≥ 6 Punkte = 1 Punkt) sowie die CRP-Serumkonzentration (≥ 5 mg/L = 0,5 Punkte) vergeben. Die Kaplan-Meier-Kurven der verschiedenen Gruppen wurden erstellt und in 3 distinkte Subgruppen zusammengefasst: Gute Prognose (0 Punkte), intermediäre Prognose (0,5–2 Punkte) und schlechte Prognose (2,5 Punkte). Das mediane Gesamtüberleben betrug 107 Monate für die gute Prognosegruppe, 28 Monate für die intermediäre Prognosegruppe und 6 Monate für die schlechte Prognosegruppe ($p < 0.001$). In der externen Validierungskohorte lag das mediane Gesamtüberleben bei 130 Monaten (gute Prognosegruppe), 29 Monaten (intermediäre Prognosegruppe) und 9 Monaten (schlechte Prognosegruppen) ($p = 0.005$). Ein Nomogramm basierend auf den Parametern Karnofsky Performance Status, Charlson Comorbidity Index und CRP konnte das Gesamtüberleben in der zusammengefassten Kohorte mit einem Harrell's C von 0,65 vorhersagen.

Schlussfolgerung: Wir konnten einen neuartigen Prognose-Score hinsichtlich des Gesamtüberlebens älterer HNSCC-Patienten nach einer kurativen Radio(chemo)therapie entwickeln und extern validieren. In Verbindung mit dem entwickelten Nomogramm könnte dieser Prognose-Score bei Therapieentscheidungen und Studienkonzeptionen Unterstützung bieten.

P03-19-jD**Ursachen für das verschiedene Ansprechen von Hals-Kopf-Tumor- und Normalgewebszelllinien auf DNA-PK und mTor Inhibitoren in Kombination mit ionisierender Strahlung**

N. Klieber, R. Fietkau, L. Distel

Strahlenklinik, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: CC115 ist ein potenter Inhibitor der DNA-PK und mTor Kinase. AZD7648 hingegen ist ein selektiver DNA-PK Inhibitor und Sapanisertib ein selektiver mTor Kinase Inhibitor. Die radiosensibilisierende Wirkung dieser drei Chemotherapeutika machen sie zu viel-versprechenden Medikamenten für eine Radiochemotherapie. In Zellversuchen wurden Kombinationstherapien an Hals-Kopf-Tumor- und Normalgewebszelllinien untersucht.

Methodik: Die Hals-Kopf-Tumorzelllinien (Cal33, HSC4, UD2, UM47), Fibroblasten (SBLF9) und Keratinozyten (HaCat) wurden mit den drei verschiedenen Kombinationstherapien CC115 (1 μ mol/l), AZD7648 (5 μ mol/l) und Sapanisertib (0,5 μ mol/l) mit darauffolgender Bestrahlung (2 Gy) in einem Koloniebildungstest auf ihre Zellvermehrung untersucht.

Im Immunostaining wurden DNA-Doppelstrangbrüche durch γ H2AX Antikörper unter den oben genannten Versuchsbedingungen untersucht.

Des Weiteren wurde die Colokalisation von γ H2AX und PML beurteilt.

Um die Aktivität der DNA-PK zu testen, wurden phosphorylierte DNA-PK und 53-BP1 Antikörper eingesetzt und zur Überprüfung der Aktivität der mTor-Kinase wurden phosphorylierte m-Tor und phosphorylierte ribosomale Protein S6 Antikörper verwendet.

Ergebnis: Im Koloniebildungstest konnten durch jede der drei Kombinationstherapien zwischen den Zelllinien große Unterschiede in der Verminderung der klonogenen Zellen festgestellt werden. Die geringste surviving fraction fand sich bei der Kombinationstherapie mit AZD7648 und 2 Gy.

In der γ H2AX Antikörperfärbung wurde bei allen drei Kombinationstherapien eine erhöhte Rate an Doppelstrangbrüchen beobachtet. Vor allem in der Kombinationstherapie mit AZD7648 und 2 Gy war die höchste Anzahl an Foci aufzufinden.

Bezüglich der Colokalisation der γ H2AX- und PML-Foci konnte ein deutlicher Unterschied zwischen den getesteten Zelllinien festgestellt werden.

Im Vergleich der beiden DNA-PK Inhibitoren CC115 und AZD7648 wurden unter der Kombinationstherapie mit AZD7648 mehr intranukleäre phosphorylierte DNA-PK und 53BP1 Foci als bei der Kombinationstherapie mit CC115 festgestellt. Eine Ausnahme stellte die HaCat Zelllinie dar: es fanden sich ausschließlich extranukleäre Foci der phosphorylierten DNA-PK, und bei der Kombinationstherapie mit AZD7648 eine abnehmende Anzahl an Foci.

Beim Gegenüberstellen der beiden mTor-Inhibitoren auf das phosphorylierte ribosomale Protein S6 konnte eine stärkere Intensität des Antikörpers bei der Kombinationstherapie mit Sapanisertib festgestellt werden, wohingegen die Kombinationstherapie mit CC115 unauffällig blieb.

Schlussfolgerung: Kopf-Hals-Tumorzelllinien reagieren sehr unterschiedlich auf eine Kombinationstherapie mit CC115 oder Sapanisertib. Im Vergleich dazu erwies sich AZD7648 als deutlich potenter und mit einer zelllinienunabhängigen Wirksamkeit.

Die sehr unterschiedlichen Ausprägungen der Biomarker weisen darauf hin, dass eine Vorhersage für das Ansprechen der Therapie durch die Colokalisation oder Phosphorylierung möglich ist.

P03-20-jD**Klinische Erfahrung mit MR-geführter, täglich adaptierter Bestrahlung bei Kopf-Hals-Tumoren am 1.5T MR-Linac**

S. Boeke^{1,2}, M. Nachbar³, S. Butzer¹, J. Boldt¹, C. Marks¹, C. Gani^{1,2}, D. Wegener¹, V. Fritz⁴, F. Schick⁴, K. Nikolaou^{5,2}, D. Thorwarth^{3,2}, D. Zips^{1,2}

¹Universitätsklinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

²und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK), Partner site Tübingen, Heidelberg

³Sektion für Biomedizinische Physik, Universitätsklinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

⁴Sektion für experimentelle Radiologie, Universitätsklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

⁵Universitätsklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

Fragestellung: MR-Linearbeschleuniger (MRL) bieten die Möglichkeit täglich adaptive Bestrahlungen (MRgRT) zu applizieren. Es existiert nur eine begrenzte Erfahrung mit MRgRT bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (KHT). Wir stellen hier unsere Erfahrung mit adaptiver MRgRT seit dem Beginn der Behandlungen im September 2018 vor.

Methodik: Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches (KHT), welche am 1.5 T MRL in unserer Klinik zwischen 10/2018 und 02/2021 im Rahmen einer prospektiven Studie (NCT04172753, Ethik Votum 659/2017BO1) behandelt wurden, sind in die Analyse eingegangen. Untersucht wurde die Abweichung der täglich adaptierten Pläne zum Referenzplan für folgende Strukturen: GTV-P und GTV-LN, das Hoch-Risiko-CTV und adjuvantes CTV, die zugehörigen PTVs, die Dmean der Parotiden, der Schluckmuskeln (PCM_sup, PCM_med, PCM_inf, CricoparyngealInlet, EIM), Dmean und D0.05 cm³ des Larynx, die D0.05 cm³ der Plexus brachiales und die D0.05 cm³ der SpinalCord.

Ergebnis: Ausgewertet wurden 19 konsekutive Patienten (insgesamt 535 Fraktionen) im Stadium II-IVa, die mit einer kurativen Radiotherapie n=2 oder Radiochemotherapie n=17 mit 70 Gy in 35 Fraktionen bestrahlt wurden. Tab. 1 fasst die Patienten- und Behandlungs-

charakteristika zusammen. Lokalisationen waren: n=14 Oropharynx, n=5 Hypopharynx, n=1 Larynx und Oropharynx. Die mediane (min, max) Anzahl von applizierten Fraktionen am MRL war 29 (8, 35). Die Gründe für Behandlung an einem konventionellen Linac waren Ausgleichsbestrahlungen auf Grund von Feiertagen, Wartungen oder akute medizinische Gründe. Die mittlere Behandlungszeit (min, max) pro Fraktion betrug 35.5 (32.4, 40.1) Minuten. Es gab keine Unterbrechung einzelner Fraktionen oder der Behandlungsserie auf Patientenwunsch. Die prozentuale Dosisabweichung der aufsummierten Dosen pro Fraktion gemittelt über die Anzahl der Fraktionen im Vergleich zum Referenzplan war für die Zielvolumina im Maximum <2.0 %. Für die Risikoorgane zeigten sich teilweise höhere relative Abweichungen. Das Maximum hier war bei einem Patienten von bis zu 3.5 % für die D0.05 cm³ der Spinal Cord. Alle aufsummierten Pläne erfüllten die vorgegebenen kritischen Dosisconstraints.

Schlussfolgerung: Die vorläufigen Daten zeigen, dass eine MRgRT für KHT Patienten sicher durchführbar ist und die täglich adaptierten aufsummierten Pläne eine gute Übereinstimmung mit den Referenzplänen bezüglich Zielvolumenabdeckung und Risikoorganschonung zeigen. Solche Daten bilden die Basis für eine tatsächliche Dosisakkumulation und könnten somit in Zukunft zu besseren TCP- und NTCP-Modellen führen.

MRgRT Programm wird gefördert durch Deutsche Forschungsgemeinschaft (ZI 736/2-1; PAK997/1;TH 1528/6-1).

COI: Forschungskooperationen mit Elekta, Philips, Siemens, Dr. Sennewald Medizintechnik, Kaiku Health, TheraPanacea, PTW, ITV

P03-21**Ist eine kurative Radiochemotherapie bei älteren (≥ 65 Jahre) HNO-Krebspatienten kosteneffektiv?**

T. Sprave^{1,2}, A. Zogaj², N. H. Nicolay¹, A. Rühle¹, A. – L. Grosu¹, J. Lindenmeier², D. K. Tscheulin²

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Abteilung für Marketing und Gesundheitsmanagement, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg

Fragestellung: Weltweit steigt die Inzidenz für Kopf-Hals-Karzinome bei älteren Patienten. Die klinische Entscheidungsfindung für das kurative Therapieregime fußt auf einer Extrapolation der Ergebnisse von ihren jüngeren Patienten, wobei insbesondere die konkomitanten Chemotherapie sowohl bei der primären als auch adjuvanten Strahlentherapie bei höherem Alter kritisch hinterfragt werden muss. Die ökonomischen Evaluationen basierend auf realen Kosten liegen nur sehr beschränkt vor. Ziel dieser Analyse war eine Evaluation der inkrementellen Kosten (ICERs) und Kosteneffektivität einer kurativen Radiochemotherapie (RCT) gegenüber der alleinigen Radiotherapie (RT) aus der Krankenhausperspektive.

Methodik: 36 ältere Patienten (≥ 65 Jahre) mit einer Indikation zur einen primär definitiven oder adjuvanten Radiochemotherapie wurden in diese Analyse eingeschlossen. Die auf EQ-5D-5L basierenden Nutzen-Scores für die Lebensqualität wurden zur Berechnung der qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALYs) verwendet. Das Gesamtüberleben (OS) für RCT und RT Kohorte basierte auf internen Daten.

Der primäre Endpunkt waren die Kosten (Euro, €) pro QALY. Kosten und QALYs wurden bei kurzem OS nicht diskontiert. Es wurden ICERs für die Patientenkohorte mit RCT und alleiniger RT berechnet.

Der Einfluss von verschiedenen Faktoren (Systemtherapie, stationärer Aufenthalt, Kapseldurchbruch, Raucherstatus, Komorbiditätsindex, Gesamtdosis) auf die peritherapeutische Änderung der HRQOL wurde mittels multipler Regressionsanalyse untersucht.

Ergebnis: Bei Komorbiditäten wurde bei 50 % (n=18) der Patienten die indizierte RCT und bei den übrigen Patienten (50 %; n=18) eine alleinige RT durchgeführt. Das mediane Alter betrug in der RCT-Grup-

Tab. 1 | P03.20-jD Patientencharakteristika

Medianes Alter (min, max)	66 (39, 77)
T2	4
T3	11
T4	4
N0	2
N1	11
N2	6
G2	5
G3	14
p16 pos	12
>10 pack years	11
Cisplatin	13
5-FU/MMC	3
Cetuximab	2
Akzelerierte Fx	1

pe 71 Jahre (65–88) gegenüber 81 Jahren (65–89) in der RT-Gruppe ($p=0.047$). Eine definitive Strahlentherapie erhielten in der RCT-Gruppe 16 Patienten (88.9 %) gegenüber 11 Patienten (61.1 %) in der RT-Gruppe. Die mediane stationäre Unterbringung lag in der RCT-Kohorte bei 26 (9–55) gegenüber 0 (0–50) Tagen in der RT-Gruppe ($p=0.002$).

Die Baseline-HRQOL lag in der RCT-Gruppe bei 0.878 (± 0.11) und bei 0.857 (± 0.17) in der RT-Gruppe ($p=0.999$). Am Therapieende war die HRQOL in der RCT 0.849 (± 0.14) vs. 0.850 (± 0.13) in der RT-Gruppe ($p=0.844$). Die peritherapeutische Änderung der HRQOL innerhalb der Gruppen war nicht signifikant ($p=0.350$ bei RCT; $p=0.370$ bei RT). Die zunehmende Dauer der stationären Unterbringung verringerte ($p=0.002$) und die Systemtherapie ($p=0.041$) vergrößerte jeweils die peritherapeutischen Intervalle der HRQOL.

Die Therapiekosten in der RCT-Kohort lagen bei 22.180,17 ($\pm 8325,26$) € vs. 18.027,87 ($\pm 26022,48$) € in der RT-Gruppe. Das mediane OS in der RCT-Gruppe mit 37 Monaten entsprach 2,62 QALYs vs. 27 Monaten und 1,91 QALYs in der RT-Kohorte. Die ICER's lagen bei 5.463,55 €.

Schlussfolgerung: RCT ist im selektiven Kollektiv hoch kosteneffektiv. Diese Ergebnisse sollten in randomisierten Studien prospektiv validiert werden.

P03-22

Einfluss von Citrat-stabilisierten superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln auf Kopf-Hals-Tumor-Zelllinien bei einer Kombinationstherapie mit ionisierender Strahlung

C. Schreiber¹, T. Franzen¹, R. Fietkau¹, R. Tietze², R. Stein², B. Friedrich², L. Distel¹

¹Strahlenbiologie, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen

²Universitätsklinikum Erlangen-ENT clinic-Section for experimental oncology and nanomedicine (SEON), Erlangen

Fragestellung: Tumoren der Rachen und Mundhöhle stehen bei dem männlichen Geschlecht unter den Top 10 der Tumoren in Deutschland. Neben der weitverbreiteten adjuvanten Strahlentherapie, Operation und Chemotherapie gibt es bislang wenig Alternativen in der Behandlung. In Studien konnten Nanopartikel die Strahlensensibilität von Glioblastomen beeinflussen. Wäre dieser Effekt auf HNO-Tumorzelllinien übertragbar, könnte das Alternativen in der Erprobung weiterer Therapien in der HNO-Onkologie ermöglichen. Im Folgenden haben wir den Einfluss von Citrat-stabilisierten superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln (Citrat-SPIONs) auf HNO-Tumorzelllinien, Keratinozyten und Fibroblasten in Kombination mit ionisierender Strahlung untersucht.

Methodik: Die malignen Zellen (UD2, HSC-4, CAL33, UM47) sowie die gesunden Zellen (HaCAT, SBLF9) wurden auf 6-Well Platten ausgesät. Nach 48 h Inkubation bei 37 °C wurden die Zellen mit 40 µL Citrat-SPIONs behandelt. 3 h später wurden die Platten mit 2 Gy bestrahlt. Nach weiteren 48 h erfolgte das Ernten und Anfärben der Zellen mit Annexin (Apoptose) und 7AAD (Nekrose). Mittels Durchflusszytometrie wurden die Zellen analysiert. Die Auswertung der Daten wurde mit Kaluza und Excel durchgeführt. Des Weiteren wurden die Zelllinien im Koloniebildungstest (Kobi) untersucht. Hierfür wurden die benignen und malignen Zellen auf 6-Well Platten ausgesät. Nach 24 h Inkubation bei 37 °C wurden Citrat-SPIONs (10 µL und 40 µL) hinzugefügt. Nach 3 h bestrahlten wir die Platten mit 2 Gy. Nach ausreichender Inkubation wurden die Kolonien mit Methylenblau angefärbt, ausgezählt und mittels Excel ausgewertet.

Ergebnis: In den durchflusszytometrischen Untersuchungen konnte ein additiver Effekt der Kombination aus Bestrahlung und Citrat-Nanopartikeln auf Apoptose und Nekrose gegenüber alleiniger Bestrahlung bei 3 von 4 Tumorzelllinien nachgewiesen werden. Der stärkste Effekt zeigt sich bei CAL33. Hier zeigt sich in den ersten Versuchen ein

2,3-facher stärkerer Einfluss auf das Apoptose-/Nekroseverhalten. Bei den Zelllinien UD2 und HSC-4 liegt der Faktor bei 1,3 und 1,6. Bei den Normalgewebszelllinien konnte ein 2,4-facher Effekt bei SBLF9 und kein signifikanter Effekt bei HaCAT nachgewiesen werden. Im Kobi konnten die Ergebnisse für die Zelllinien UD2 und CAL33 bestätigt werden. Bei UD2 zeigte sich bei 2 Gy bisher ein Überleben von 57,6 % gegenüber den 51,4 % in Kombination von ionisierender Strahlung mit Citrat-SPIONs. Bei CAL33 zeigt sich ein Unterschied von 28,4 Prozentpunkten. Bei den Normalgewebszelllinien konnte kein zusätzlicher Einfluss auf das Koloniebildungsverhalten nachgewiesen werden. **Schlussfolgerung:** In den Versuchen zeigt sich, dass Citrat-SPIONs allein und in Kombination mit Strahlung einen cytotoxischen Effekt auf die Zelllinien haben. Während sich bei den gesunden Zellen SBLF9 wenig und HaCAT kein additiver Effekt zeigt, konnte bei den malignen Zelllinien CAL33 und UD2 eine erhöhte Strahlensensibilität durch die Kombination von Citrat-SPIONs und 2 Gy Bestrahlung erreicht werden.

P03-23-jD

Direkter Vergleich von FAPI-PET/CT, FDG-PET/CT und konventioneller Bildgebung (CT/MRT) in der Strahlentherapieplanung von Kopf-Hals-Tumoren

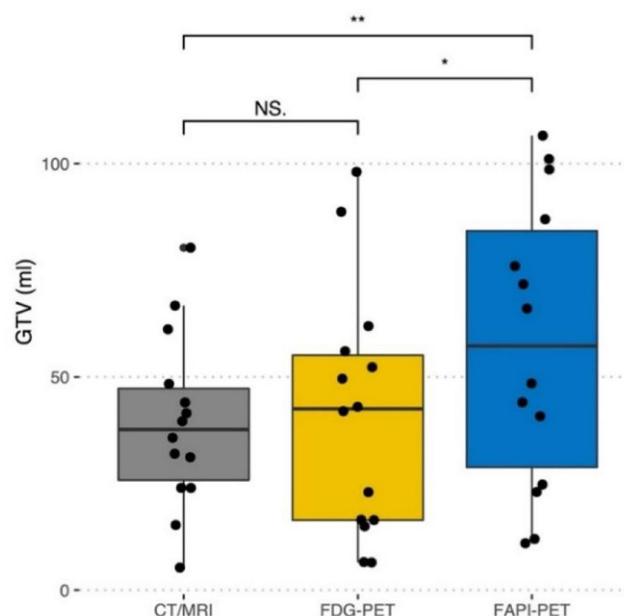
S. Wegen¹, L. van Heek², S. Kunze¹, P. Linde¹, K. Claus¹, D. Akuamoa-Boateng¹, C. Baues¹, S.J. Sharma³, J. Klußmann³, S. Marnitz¹, A. Drzezga², C. Kobe²

¹Abteilung für Radioonkologie, Cyberknife and Strahlentherapie, Uniklinik Köln, Köln

²Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Uniklinik Köln, Köln

³Klinik Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde, Uniklinik Köln, Köln

Fragestellung: Bei Kopf-Hals-Tumoren (HNCs) wird das Fibroblasten-Aktivierungsprotein (FAP) durch krebsassoziierte Fibroblasten (CAFs) im Tumormikroumlieu exprimiert. Es gibt erste Hinweise auf die Möglichkeit der Tumordetektion und des Staging mit PET/CT unter Verwendung von Ga-68-radioaktiv markierten Inhibitoren von FAP (FAP-I) bei HNCs. Diese Arbeit hat das Ziel, FAPI PET mit dem besser



P03-23-jD | Abb. 1 Vergleich der GTVs in Abhängigkeit der verfügbaren Bildgebung. GTV gross tumor volume

	Overall (n=15)	
Age	Median [Min, Max]	66.0 [37.0, 82.0]
Sex	male	12 (80.0%)
	female	3 (20.0%)
BMI	Mean (SD)	25.2 (6.61)
	Median [Min, Max]	23.3 [14.8, 40.2]
Primary tumor site		
	Larynx	3 (20.0%)
	Nasopharynx	3 (20.0%)
	Oro + Hypopharynx	1 (6.7%)
	Oropharynx	3 (20.0%)
	Tonsil	5 (33.3%)
Histology		
	adeno	1 (6.7%)
	squamous	14 (93.3%)
HPV status		
	negative	7 (46.7%)
	positive	5 (33.3%)
	not reported	3 (20.0%)
Planned treatment		
	RCT	9 (60.0%)
	RIT	4 (26.7%)
	RT	2 (13.3%)

P03-23-jD | Abb. 2 Patientencharakteristika. *BMI* Body Mass Index, *RCT* Radiochemotherapie, *RIT* Radioimmuntherapie, *RT* Raditherapie

etabliertem FDG-PET und konventioneller Bildgebung (CT/MRT) zu vergleichen, wobei der Fokus auf einer potenziell verbesserten Zielvolumendefinition liegt.

Methodik: Insgesamt 15 Patienten mit HNCs erhielten sowohl ein FAPI-PET als auch ein FDG-PET. Die Patienten wurden während beider Untersuchungen strahlentherapiegerecht gelagert mit einer thermoplastischen Maske (Planungs-PET/CT). Die PET/CTs erfolgten zusätzlich zum initialen Tumorstaging durch konventionelle Bildgebung (KM-)CT und MRT. Das mittlere Zeitintervall zwischen FAPI-PET und FDG-PET betrug 4 ± 20 Tage und zwischen FAPI-PET und konventioneller Bildgebung 17 ± 18 Tage. Wir verglichen die Lokalisation und Anzahl tumorsuspekter Läsionen zwischen den verschiedenen Bildgebungsverfahren. Um einen möglichen Einfluss auf das strahlentherapeutische Zielvolumen zu verifizieren, wurden drei verschiedene makroskopische Tumorvolumen (GTVs) erstellt, basierend auf: a) KM-CT und MRT, b) basierend auf FDG-PET und c) basierend auf den Ergebnissen des FAPI-PET. Wir verglichen das Tumorvolumen dieser drei GTVs sowie die Tracer-Aufnahme (SUVmax) in beiden PET-Modalitäten. Zum Vergleich kontinuierlicher Daten wurde ein von Wilcoxon signed rank test für gepaarte Daten verwendet.

Ergebnis: Im Vergleich zu FDG waren die FAP-Speicherung (Median 10,2 vs. 7,3 $p=0,008$) im Verhältnis von Tumor zu Hintergrund (tumor-to-background ratio, TBR) signifikant höher (Leber: 9,3 vs. 3,2, $p<0,001$; bloodpool: 6,9 vs. 4,0, $p<0,001$). Insgesamt wurden 49 Läsionen gezählt. Von diesen waren 40 (82 %) FDG + und 41 (84 %) FAP +. Es gab fünf (10 %) FAP +/FDG- Läsionen und vier (8 %) FAP-/FDG + -Läsionen. Volumetrisch gab es einen signifikanten Un-

terschied zwischen den GTVs (Median 57,9 ml im FAPI-GTV, 42,5 ml im FDG-GTV und 39,2 ml im konventionellen GTV). Das durch FAPI-PET identifizierte Krankheitsstadium stimmte größtenteils mit dem FDG-PET überein. Fünf Patienten (33 %) erfuhren im Vergleich zur konventionellen Bildgebung ein Upstaging ihres Tumorstandorts. Tumoröse Läsionen, die in beiden PET-Verfahren festgestellt wurden, zeigten bei der FAPI-PET-Untersuchung signifikant höhere Tumor-zu-Hintergrund (TBR)-Verhältnisse.

Schlussfolgerung: Unsere Daten zeigen, dass sich FAPI-PET zur Erkennung von Tumorläsionen bei Patienten mit HNCs eignet. Im Vergleich zu konventioneller Bildgebung und dem FDG-PET zeigte sich das FAP-GTV signifikant größer. Prospektive multizentrische Studien und histopathologische Korrelationen sind erforderlich, um die Rolle von FAPI PET bei HNCs zu bestätigen sowie ihren Einfluss auf die Strahlentherapieplanung und den onkologische Therapieerfolg zu bewerten.

P03-24-jD

Prognostische Relevanz von blutbasierten Biomarkern für Anämie, Niereninsuffizienz, systemische Entzündung und Ernährungsstatus bei älteren Kopf-Hals-Tumorpatienten unter Radio(chemo)therapie

A. Rühle^{1,2}, E. Haehl^{1,2}, H. David¹, T. Kalckreuth^{1,2}, T. Sprave^{1,2}, R. Stoian^{1,2}, C. Zamboglou^{1,2}, E. Gkika^{1,2}, A. Knopf³, A. – L. Grosu^{1,2}, N. H. Nicolay^{1,2}

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Partnerstandort Freiburg, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Freiburg

³Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Fragestellung: Die Prognoseabschätzung (und damit zusammenhängend die ideale Therapie) älterer Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (HNSCC) ist oftmals eine klinische Herausforderung, weshalb prognostische Parameter, die im Rahmen der klinischen Routineuntersuchungen vorliegen, hilfreich für klinische Entscheidungen sein können. Inwieweit routinemäßig bestimmte Laborwerte mit onkologischen Parametern wie dem Überleben oder den therapiebedingten Nebenwirkungen unter Radiochemotherapie bei älteren HNSCC-Patienten assoziiert sind, ist bisher kaum bekannt und wurde in dieser Studie untersucht.

Methodik: Bei insgesamt 246 HNSCC-Patienten, welche zum Zeitpunkt der Radio(chemo)therapie 65 Jahre oder älter waren und zwischen 2010 und 2018 behandelt wurden, wurden die Hämoglobin-Werte, glomeruläre Filtrationsraten (GFR) anhand des Kreatininwertes, CRP-Werte sowie Albumin-Konzentrationen als Surrogatparameter der (Tumor-)Oxygenierung, Nierenfunktion, systemischen Entzündung bzw. Ernährungsstatus zu Beginn und zu Ende der Radio(chemo)therapie bestimmt und der Einfluss dieser Parameter auf die lokoregionäre Kontrolle, das progressionsfreie und Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier-Analysen und Cox-Regressionsanalysen untersucht. Potenzielle Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz akuter oder chronischer radiogener Toxizitäten in Abhängigkeit der o. g. Blutwerte zu Beginn der Radio(chemo)therapie wurden mittels Chi-Quadrat-Tests (χ^2 -Tests) untersucht.

Ergebnis: In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich die prognostische Relevanz von Anämie (Hämoglobin ≤ 12 g/dL: HR = 1.536, $p<0,05$), Niereninsuffizienz (GFR ≤ 60 mL/min/1.73 m 2 : HR = 1.537, $p<0,05$), systemischer Entzündung (CRP > 5 mg/L: HR = 1.991, $p<0,001$) und Hypoalbuminämie (Albumin ≤ 4.2 g/dL: HR = 2.916, $p<0,001$) im Hinblick auf das Gesamtüberleben, jedoch war keiner dieser Parameter signifikant mit der lokoregionären Kontrolle assoziiert. Weder das initiale LDH noch die Leukozyten-Konzentrationen oder das Körpergewicht waren mit dem Gesamtüberleben, pro-

gressionsfreien Überleben oder der lokoregionären Kontrolle assoziiert. In der multivariaten Analyse blieben der prätherapeutische Karnofsky Performance-Status $\leq 70\%$ (HR = 2.460, $p < 0.05$) und der Albuminwert $\leq 4.2\text{ g/dL}$ (HR = 2.305, $p < 0.05$) signifikante prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben. 32 % der älteren Patienten mit höhergradigen chronischen Toxizitäten wiesen initial Hämoglobinwerte von $\leq 12\text{ g/dL}$ auf, wohingegen das lediglich bei 15 % der Patienten ohne höhergradige chronische Toxizitäten der Fall war ($p < 0.01$, χ^2 -test).

Schlussfolgerung: Blutbasierte Surrogat-Marker für Anämie, Niereninsuffizienz, systemische Entzündung sowie Ernährungsstatus zu Beginn der Radio(chemo)therapie waren mit einem reduzierten Gesamtüberleben älterer HNSCC-Patienten assoziiert und sollten daher bei der Prognoseabschätzung dieser Patienten berücksichtigt werden.

P03-25

Kann eine mobile Applikation (Reminder-App) die Compliance während einer Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren verbessern und zu einer Verringerung von Nebenwirkungen führen? Erste Ergebnisse einer Phase III-Studie (RAREST-02)

I. Zwaan¹, C. Narvaez¹, S. Janssen^{1,2}, C. Idel³, K. Bruchhage³, S. Hakim⁴, D. Olbrich⁵, S. Tvilsted⁶, D. Rades¹

¹Strahlentherapie, Universität zu Lübeck, Lübeck

²Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie und Radioonkologie, Hannover

³Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universität zu Lübeck, Lübeck

⁴Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universität zu Lübeck, Lübeck

⁵Zentrum für Klinische Studien, Universität zu Lübeck, Lübeck

⁶Research Projects and Clinical Optimization, Zealand University Hospital, Køge (Dänemark)

Fragestellung: Bei der Strahlentherapie oder Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren kann es zu relevanten akuten Nebenwirkungen kommen. Schwere Nebenwirkungen können eine Unterbrechung der Strahlentherapie erforderlich machen, wodurch es zu einer Verschlechterung der Prognose kommen kann. Diese Studie untersucht, ob eine mobile Applikation (Reminder-App) zu einer Verbesserung der Compliance hinsichtlich Haut- und Mundpflege und dadurch zu weniger Nebenwirkungen (Strahlendermatitis, orale Mukositis) führt.

Methodik: Diese multizentrische randomisierte Phase III Studie ([clinicaltrials.gov](#): NCT04110977) ist Bestandteil des Interreg-Projekts NorDigHealth. Sie vergleicht Standard-Pflege (Haut- und Mundpflege) unterstützt durch eine Reminder-App (Arm A) mit der alleinigen Standard-Pflege (Arm B) hinsichtlich Grad ≥ 2 -Nebenwirkungen (Strahlendermatitis = primärer Endpunkt, orale Mukositis) nach 60 Gy bei einem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (außer Nasopharynx). Die geplante Fallzahl beträgt $N = 168$ ($N = 160 + 5\%$ drop-outs). Der Einfluss der Reminder-App wird als klinisch relevant erachtet, wenn die Raten der genannten Grad ≥ 2 -Nebenwirkungen um 20 % reduziert werden. Stratifiziert wird nach Tumorlokalisation (Oropharynx/Mundhöhle vs. Hypopharynx/Larynx), Therapie (Radiochemotherapie vs. alleinige Strahlentherapie) und Zentrum.

Ergebnis: Bisher haben 18 Patienten/innen (3 Frauen, 15 Männer, medianes Alter = 59 (37–76) Jahre) die Dosis von 60 Gy erreicht. Die Raten betragen 50 % (5/10) in Arm A und 50 % (4/8) in Arm B ($p = 1.00$, Fisher's Exact Test) für die Grad ≥ 2 -Strahlendermatitis sowie 60 % (6/10) und 62.5 % (5/8) ($p = 1.00$) für die Grad ≥ 2 -Mukositis. Die Raten für Grad ≥ 3 -Nebenwirkungen waren 10 % (Arm A) vs. 12.5 % (Arm B) ($p = 1.00$) für die Strahlendermatitis sowie 10 % vs. 12.5 % für die orale Mukositis ($p = 1.00$). Weitere 6 Patienten/innen wurden bereits randomisiert.

Schlussfolgerung: Nach den ersten Ergebnissen dieser Phase III Studie scheint die Reminder-App gegenüber der alleinigen Standard-Pflege nicht zu einer klinisch relevanten Reduktion von Grad ≥ 2 - und Grad ≥ 3 -Nebenwirkungen (Strahlendermatitis, orale Mukositis) zu führen.

Allerdings ist es noch zu früh, um eine valide Schlussfolgerung zu ziehen. Daten basierend auf einer größeren Fallzahl (geplante Interimsanalyse) werden auf der Jahrestagung präsentiert.

P03-26-jD

Moderat hypofraktionierte Bestrahlung ohne Chemotherapie von älteren und gebrechlichen Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren

A. Fryen¹, I. Brandes², J. Wichmann¹, H. Christiansen¹, F. Tavassol³, M. Durisin⁴, R. Merten¹

¹Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

²Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

³Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

⁴Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Fragestellung: Medizinischer Fortschritt und die Zunahme der (Poly-)Pharmakotherapie mit steigendem Alter sowie Komorbidität und Gebrechlichkeit („Frailty“) stellen relevante Limitierungen für

Tabelle 1
Akute Nebenwirkungen nach CTCAE

	Definitive Radiotherapie n = 23 (100%)				Adjuvante Radiotherapie n = 28 (100%)			
	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Radio-dermatitis	7 (30%)	13 (57%)	2 (9%)	1 (4%)	5 (18%)	22 (79%)	1 (4%)	-
Orale Mukositis	3 (13%)	10 (44%)	9 (39%)	1 (4%)	4 (14%)	8 (29%)	13 (46%)	3 (11%)
Dysphagie	7 (30%)	6 (26%)	5 (22%)	5 (22%)	9 (32%)	7 (25%)	6 (21%)	6 (21%)
Mund-trockenheit	22 (96%)	1 (4%)	-	-	19 (68%)	7 (25%)	2 (7%)	-
Dysgeusie	19 (83%)	-	4 (17%)	-	21 (75%)	5 (18%)	2 (7%)	-
Heiserkeit	22 (96%)	-	-	1 (4%)	27 (96%)	1 (4%)	-	-

P03-26-jD | Abb. 1 Akute Nebenwirkungen nach CTCAE

Tabelle 2
Spätfolgen nach LENT-SOMA

	Definitive Radiotherapie n = 23 (100%)				Adjuvante Radiotherapie n = 28 (100%)			
	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Trockenheit/ Schuppung/ Verfärbung	14 (61%)	1 (4%)	-	-	18 (64%)	3 (11%)	-	-
Dysphagie	6 (26%)	1 (4%)	3 (13%)	2 (9%)	11 (39%)	4 (14%)	2 (7%)	-
Mund-trockenheit	6 (26%)	6 (26%)	3 (13%)	-	5 (18%)	13 (46%)	3 (11%)	-
Geschmacks-veränderung	9 (39%)	5 (22%)	1 (4%)	-	16 (57%)	5 (18%)	-	-
Heiserkeit	12 (52%)	-	-	1 (4%)	19 (68%)	1 (4%)	-	-
Fibrose	13 (57%)	2 (9%)	-	-	19 (68%)	1 (4%)	1 (4%)	-
Osteoradio-nekrose	15 (65%)	-	-	-	19 (68%)	-	-	2 (7%)
Trismus	15 (65%)	-	-	-	21 (75%)	-	-	-
Teleangi-ektasie	14 (61%)	1 (4%)	-	-	20 (71%)	1 (4%)	-	-

P03-26-jD | Abb. 2 Spätfolgen nach LENT-SOMA

eine normofraktionierte, kombinierte Radiochemotherapie von insbesondere älteren Patienten dar. Eine alleinige hypofraktionierte Bestrahlung (HRT) ist für einen Teil dieser Patienten als eine Behandlungsalternative mit verkürzter Gesamtbehandlungszeit und akzeptabler Toxizität in der Lage, eine längerfristige Remission bzw. gute loko-regionäre Kontrolle zu erreichen. In unserer Klinik findet die HRT bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren Anwendung, die weder für eine Radiochemotherapie noch für eine alleinige normofraktionierte Bestrahlung geeignet erscheinen. Mit dieser Studie soll nun retrospektiv die Wirksamkeit und Toxizität von hypofraktionierten Bestrahlungskonzepten im definitiven und adjuvanten Setting untersucht werden.

Methodik: 51 Patienten, die zwischen Januar 2011 und Oktober 2018, entweder definitiv ($n=23$) oder adjuvant ($n=28$) mittels alleiniger hypofraktionierte Bestrahlung behandelt wurden, wurden hinsichtlich loko-regionärer Kontrolle, Gesamtüberleben, Akutnebenwirkungen und Spätfolgen untersucht. Hierbei wurden bei der definitiven Radiotherapie Bestrahlungsdosen von 45 Gy (2,5 Gy/Fraktion) für die zervikalen Lymphabflusswege mit sequenziellem Boost des Primärtumors bis 50–55 Gy (2,5 Gy/Fraktion) und für die adjuvante Bestrahlung 40–45 Gy (2,5 Gy/Fraktion) als 1. Stufe mit sequenziellem Boost bis 50 Gy (teilweise auch bis 55 Gy mit 2,5 Gy/Fraktion) in 3D-CRT oder VMAT-Technik appliziert. Die Überlebensraten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Ergebnis: Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 6 Monaten in der definitiv bestrahlten Gruppe (DEF) und 28,5 Monaten in der adjuvant behandelten Gruppe (AD). Es zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 6 Monaten vs. 55 Monaten (Log-Rank-Test: $p<0,001$) und eine mediane loko-regionäre Kontrolle von 9 Monaten vs. nicht erreicht (Log-Rank-Test: $p=0,008$). Das Lokalrezidiv-freie Überleben nach 2 Jahren betrug 28,5 % in der DEF- und 75,2 % in der AD-Gruppe. Weder in der DEF-Gruppe noch in der AD-Gruppe traten akute oder späte Grad 4 oder 5 Ereignisse auf, eine drittgradige Toxizität wurde nur selten beobachtet. Eine detaillierte Übersicht über die akuten Nebenwirkungen und Spätfolgen zeigen Abb. 1 und 2.

Schlussfolgerung: Unsere Studie zeigt, dass in einem Patientenkollektiv, welches für eine simultane Radiochemotherapie nicht geeignet ist, mittels alleiniger hypofraktionierte Bestrahlung in der postoperativ adjuvanten Situation eine akzeptable loko-regionäre Kontrolle mit moderaten Nebenwirkungen in kurzer Gesamtbehandlungszeit erreicht werden kann. In der definitiven Behandlung stellt die hypofraktionierte Bestrahlung insbesondere für multimorbide Patienten eine Alternative dar, allerdings mit schlechterer loko-regionärer Kontrolle. Daher sollte, wenn immer möglich, eine alleinige normofraktionierte Bestrahlung angestrebt werden.

P03-27

125 Jahre Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren: Hätte eine organerhaltende Radiotherapie eines Larynxkarzinoms den Ersten Weltkrieg verhindern können?

T. Brunner¹, H. Wördehoff¹, A. Gawish¹, U. Busch²

¹Klinik für Strahlentherapie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg

²Deutsches Röntgen-Museum, Stadt Remscheid, Remscheid

Fragestellung: Unmittelbar nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen 1895 wurde die kurative organerhaltende Strahlentherapie von Larynxkarzinomen (LCA) entwickelt. Der Tod des deutschen Kaisers Friedrich III. an einem un behandelten LCA führte dazu, dass Wilhelm II., ihm auf den Thron folgte. Historiker halten ihn dafür verantwortlich, Europa in den Ersten Weltkrieg (1. WK) geführt zu haben.

Methodik: Historische Quellen zur Entwicklung der kurativen Strahlentherapie bei LCA sowohl mit Röntgenstrahlen als auch mit Brachytherapie wurden analysiert. Darauf hinaus wurden Beschreibungen des LCA Friedrichs III. und seiner Behandlung in den politischen Kon-

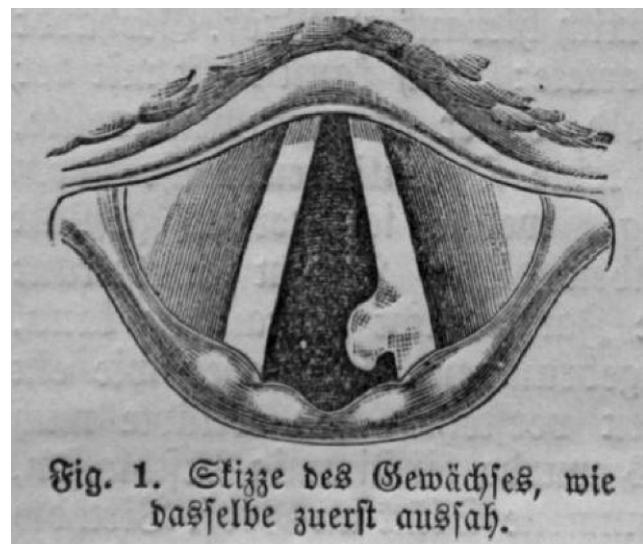
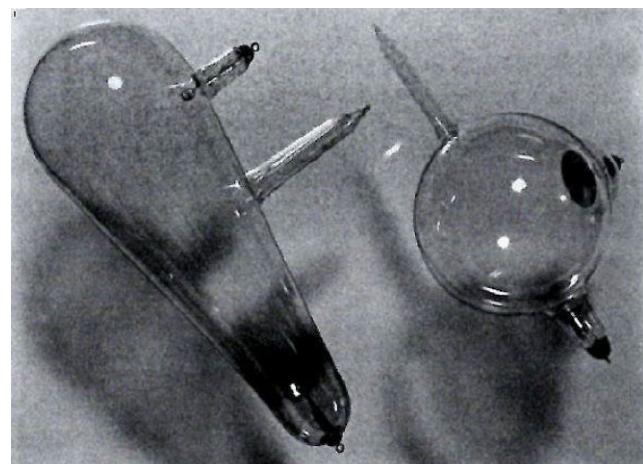


Fig. 1. Skizze des Gewächses, wie dasselbe zuerst aussah.

P03-27 | Abb. 1 – Erstdiagnose des T1a Larynxkarzinoms Friedrichs III. Ergebnisse der Untersuchung des Kehlkopfes des Kronprinzen Friedrich Wilhelm von Dr. Mackenzie am 20. Mai 1887. Mackenzie M (1888) The fatal illness of Frederick the Noble. London; German, Friedrich der Edle und seine Ärzte. Verlag von Ad. Spaarmann, Styrum und Leipzig



P03-27 | Abb. 2 – Röntgenröhren von 1895. Die birnenförmigen Hittorf-Röhren ähneln der, die Röntgen bei seiner Entdeckung verwendete; evtl. auch der von Voigt 1896 für die erste Radiotherapie eines Kopf-Hals-Tumors

text gestellt, wobei ein besonderer Schwerpunkt auf der Eskalation in Richtung des 1. WK und der Rolle Wilhelms II., seinem Nachfolger, lag. Relevante Abbildungen der technischen Entwicklungen der Strahlentherapie wurden in einem Video zusammengefasst.

Ergebnis: Die Laryngoskopie und Biopsie zur Diagnose von LCA waren 1854 bzw. vor 1887 verfügbar, und das Organ war zugänglich, um Dosis perkutan oder über eine Brachytherapie zu verabreichen. Die erste berichtete Strahlentherapie eines Kopf-Hals-Karzinoms erfolgte am 3. Februar 1896 durch Voigt in Hamburg. Dobson in London beschrieb speziell die Behandlung des Kehlkopfes im Jahr 1901. Sowohl Teletherapie- als auch Brachytherapie-Techniken wurden bis in die 20er Jahre verfeinert, insbesondere durch Regaud in Paris. Das glottische LCA Friedrichs III. maß bei seiner Erstbeschreibung 2×4 mm

(cT1a). Der Schwiegersohn von Königin Victoria wurde von deutschen und englischen Ärzten behandelt, aber die endgültige pathologische Diagnose wurde um ein Jahr verzögert, was zur palliativen Situation einer cT4-cN1-Krankheit führte, die am 15. Juni 1888 zu seinem Tod führte. Dies war acht Jahre vor der ersten Strahlentherapie eines Kopf-Hals-Tumors. Trotzdem hätte Friedrich bei Verfügbarkeit durch eine stimmerhaltende Strahlentherapie geheilt werden können. Die Hoffnungen waren groß, dass Friedrich Deutschland zu einem liberaleren Kurs führen würde, was sich in den Gedanken Friedrich Nietzsches widerspiegelte, der seinen frühen Tod als eine entscheidende Tragödie für Deutschland ansah. Sein Nachfolger Wilhelm II. führte ein militäristisches und expansiveres politisches Regime, das ganz Europa in Mitleidenschaft zog. Im Jahr 2012 zeigte die Veröffentlichung von Friedrichs Tagebüchern jedoch, dass er eine schwache Persönlichkeit war, was Zweifel aufkommen ließ, dass er den 1. WK verhindert hätte.

Schlussfolgerung: Es ist bemerkenswert, wie rasch die RT von LCA nach der Entdeckung von Röntgenstrahlen und Radioaktivität nur wenige Jahre nach dem Tod Kaiser Friedrichs an einem potenziell heilbaren LCA begann.

P03-28

Kombinierte Radiochemotherapie mit verschiedenen Cisplatin-Dosierungskonzepten bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren: eine retrospektive Analyse

D. Schodrok¹, A. Löser¹, L. – Z. Trapa¹, L. Krause², G. Matnjani¹, A. Krüll^{1,3}, P. Schafhausen⁴, C. – J. Busch⁵, N. Möckelmann⁵, C. Petersen^{3,1}

¹Strahlentherapie und Radioonkologie, Ambulanzzentrum des UKE, Hamburg

²Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

³Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

⁴II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

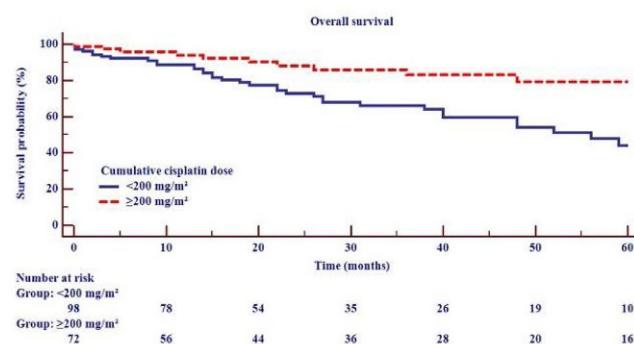
⁵Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Fragestellung: Bei der kombinierten Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore ist Cisplatin das Chemotherapeutikum der ersten Wahl, wobei das optimale Dosierungskonzept Inhalt kontroverser Diskussionen bleibt. Das Erreichen einer bestimmten Schwellendosis wird allgemein mit einem Überlebensvorteil in Verbindung gebracht. Ziel dieser Studie war es, Prädiktoren für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben zu identifizieren sowie Toxizitätsraten bei verschiedenen Cisplatin-Dosierungskonzepten zu untersuchen um Aussagen über das optimale Therapieregime zu ermöglichen.

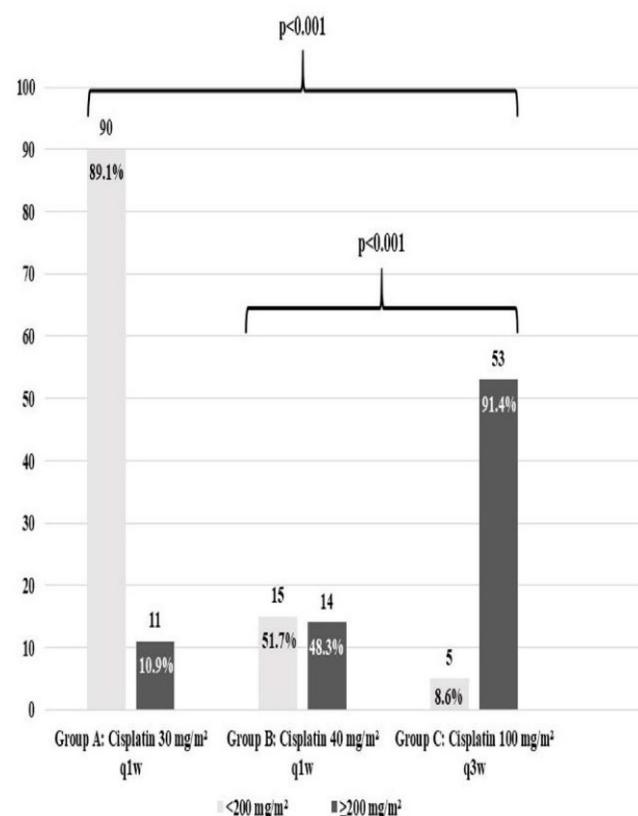
Methodik:

- Retrospektive Untersuchung von **188 Patienten** mit histologisch nachgewiesenem **Kopf-Hals-Tumor**
- Behandlung zwischen 2010 und 2017 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf mit **kurativ intendierter kombinierter Radiochemotherapie**
- Kategorisierung in **drei Cisplatin-Dosis-Gruppen**: High-Dose-Gruppe (100 mg/qm Körperoberfläche (KOF) 3-wöchentlich); $n=58$, Medium-Dose-Gruppe (40 mg/qm KO wöchentlich; $n=29$), Low-Dose-Gruppe (30 mg/qm KOF wöchentlich; $n=101$)

Ergebnis: Das mediane Follow-Up lag bei 18 Monaten, das media-ne Gesamtüberleben bei 22 Monaten. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben war 72,3 %. Patienten aus der High-Dose-Gruppe (log-rank $p=0,042$), diese mit niedrigeren T-Stadien (log-rank $p=0,047$), Patienten die eine kumulativ Cisplatin-Dosis von ≥ 200 mg/qm KOF erreichten (log-rank $p<0,001$) und Patienten mit einliegender PEG-Sonde (log-rank



P03-28 | Abb. 1 – Gesamtüberleben. Kaplan-Meier-Kurve mit Darstellung des Gesamtüberlebens. Bei Patienten mit einer kumulativen Cisplatin-Dosis von ≥ 200 mg/qm KOF zeigte sich ein Überlebensvorteil (log-rank $p<0,001$). Auch nach Durchführung der Cox-Regressionsanalyse blieb diese Schwellendosis der wichtigste Prädiktor für das Überleben ($p=0,07$; HR: 0,28, 95 %-KI: 0,11–0,7)



P03-28 | Abb. 2 – Kumulativ erreichte Cisplatin-Dosis. Balkendiagramm mit Darstellung der erreichten kumulativen Cisplindosis (<200 mg/qm KOF vs. ≥ 200 mg/qm KOF) in allen drei Dosis-Gruppen. Die meisten Patienten, welche die Schwellendosis von 200 mg/qm KOF erreichten, waren in der High-Dose-Gruppe ($n=53$; 91,4 %)

$p=0,014$) zeigten einen Gesamtüberlebensvorteil. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 18 Monaten bei einem 3-Jahres progressionsfreien Überlebens von 59 %. Bezuglich des progressionsfreien Überlebens waren positive prognostische Faktoren ein besserer ECOG-Score (log-rank $p=0,003$), ein niedriges T-Stadium, das Erreichen einer kumulativen Cisplatin-Dosis von ≥ 200 mg/qm KOF (log-

rank $p=0,002$) und eine unterbrechungsfreie Applikation der Strahlentherapie (log-rank $p=0,001$). Aus der High-Dose-Cisplatin-Gruppe erreichten die meisten Patienten die Schwellendosis von ≥ 200 mg/qm KOF ($n=53$, 91,4 %), während nur 10,9 % ($n=11$) der Patienten aus der Low-Dose-Cisplatin-Gruppe die Schwellendosis verabreicht bekamen ($p<0,001$). Die Toxizität war in allen drei Dosisgruppen vergleichbar.

Schlussfolgerung: Das Erreichen der kumulativen Cisplatin-Schwellendosis von 200 mg/qm KOF ist verbunden mit einem verbesserten Gesamtüberleben sowie einem Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens. Die Toxizität in den drei Cisplatin-Dosis-Gruppen war vergleichbar. Dementsprechend sollte wenn vertretbar das High-Dose-Cisplatschema angewendet werden, da hiermit das Erreichen der Schwellendosis wahrscheinlicher wird. Alternativ kann die wöchentliche Gabe von 40 mg/qm KOF Cisplatin in Erwägung gezogen werden. Von der Anwendung einer wöchentlichen Gabe von 30 mg/qm KOF Cisplatin sollte Abstand genommen werden

P03-29

Radiomics-Analysen der FDG-PET/CT zur Vorhersage von Toxizitäten bei Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen

T. Maile^{1,2}, N. Yahya^{1,6}, K. Leger^{1,2}, A. Zwanenburg⁵, J. Thiem^{1,2}, S. Löck^{1,2}, E. Troost^{3,4}

¹Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Technische Universität Dresden, Helmholtz-Zentrum, OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Dresden – Rossendorf

²Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Dresden

³und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Dresden, Heidelberg

⁴Institut für Radioonkologie – OncoRay, Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf, Dresden

⁵Technische Universität Dresden, und Helmholtz Gemeinschaft/Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf (HZDR), Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Partnerstandort Dresden: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg; Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

⁶Nationale Universität Malaysia, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Kuala Lumpur (Malaysia)

Fragestellung: Radiomics ist ein wichtiges Forschungsfeld auf dem Weg zu einer personalisierten Medizin. Die Nutzung von funktioneller Bildgebung, wie PET/CT oder PET/MR, ermöglicht einen Informationsgewinn, welcher über rein anatomische Informationen hinausgeht. Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe von Radiomics bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren anhand von prätherapeutischen Planungs-PET/CTs Informationen zu gewinnen, welche ein erhöhtes Risiko für bestrahlungsassoziierte Nebenwirkungen aufzeigen.

Methodik: In diese retrospektive Studie wurden insgesamt 91 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs (HNSCC) eingeschlossen, welche zwischen 2006 und 2014 im Rahmen klinischer Studien am Universitätsklinikum Dresden eine Radio(chemo)therapie erhalten hatten. Für alle Patienten war ein prätherapeutisches FDG-PET/CT zur Therapieplanung vorhanden. Die Konturierung der zu untersuchenden Risikoorgane, welche mit Nebenwirkungen (Schweregradeinteilung nach CTCAE Version 4.3) einhergehen, erfolgte im CT und wurde anschließend auf das FDG-PET übertragen. Für die Risikoorgane wurden mit Hilfe der MIRP („Medical Image Radiomics Processor“) [Zwanenburg et al. 2019. Sci Rep 9: 614.] - Software IBSI („The image biomarker standardisation initia-

tive“) [Zwanenburg et al. 2020. Radiology 295: 328–338.] - konforme Merkmale berechnet. Die Auswahl der wichtigsten Parameter erfolgte durch eine stratifizierte Kreuzvalidierung mit einer Vorwärtsselektion der Variablen unter Verwendung der logistischen Regression. Die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) der Validierungsergebnisse wurde als Gütekriterium betrachtet. Die relevantesten Parameter (in über 40 % der Fälle selektiert) wurden anschließend auf der gesamten Kohorte betrachtet und ein p -Wert für deren Relevanz in der logistischen Regression berechnet.

Ergebnis: Es konnte gezeigt werden, dass die minimale Dosis in der kontralateralen Glandula Parotis mit einer Xerostomie ≥ 2 . Grades zusammenhang [bestimmt ab Ende der Radio(chemo)therapie; $p=0,001$]. Die mittlere AUC der Kreuzvalidierung betrug 0,72. Eine weitere Assoziation konnte zwischen zwei PET-Parametern und der Reduktion einer vorbestehenden Dysphagie \geq Grad 2 auf eine Dysphagie Grad 1 gezeigt werden. Der SUV_{max}-Wert der kontralateralen Glandula Parotis ($p=0,004$) sowie ein graustufen-basierter Texturparameter der Mundhöhle („Oralcavity_szm_szhge_3d_fbn_n32“) wurden selektiert. Dabei betrug die Validierungs-AUC 0,60.

Schlussfolgerung: Die Vorhersage von behandlungsassoziierten Nebenwirkungen, auch mit Hilfe von PET/CT, könnte es in Zukunft ermöglichen, prätherapeutisch Risikopatienten zu identifizieren. Es sollte insbesondere eine kritische Überprüfung der Dosisverteilung erfolgen, da eine Dosisreduktion in Risikoorganen behandlungsassoziierte Nebenwirkungen reduzieren kann. Darüber hinaus könnten diese Patienten von alternativen Bestrahlungsmethoden, wie einer Protonentherapie, profitieren. Eine externe Validierung unserer Ergebnisse ist geplant.

P03-30-jD

Identifikation von Hochdosisbereichen in unterschiedlichen Kieferbereichen bei der Strahlentherapie von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich

L. Moog¹, J. Wichmann², K. Adam¹, M. Flohr¹, H. Christiansen², I. Staufenbiel¹

¹Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

²Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Fragestellung: Die infizierte Osteoradionekrose (IORN) stellt eine schwerwiegende Spätkomplikation der Radiotherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren dar und geht mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einher. Die aktuelle S2k-Leitlinie zur IORN der Kiefer stellt die Bedeutung einer prä-radiotherapeutischen, zahnärztlichen Sanierung für die Reduktion des IORN-Risikos in den Vordergrund und fordert eine dosisabhängige Sanierung. Die Behandlungskette sieht allerdings die zahnärztliche Sanierung vor Anfertigung des Planungs-CTs vor, so dass im klinischen Alltag eine dosisabhängige Sanierung nicht umzusetzen ist und in vielen Fällen eine Radikalsanierung Anwendung findet.

Ziel dieser Arbeit ist es, Bestrahlungsdosen in unterschiedlichen Kieferbereichen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors zu identifizieren. Dies würde zukünftig ein Clustern von Patienten und eine dosisabhängige zahnärztliche Sanierung ermöglichen.

Methodik: Es wurden Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx eingeschlossen, die in den Jahren 2016 bis 2020 definitiv oder adjuvant in kurativer Intention mit beidseitigem Lymphabfluss bestrahlt wurden. Die Kombination aus Bestrahlungskonzept und Primärtumorlokalisierung ergab somit 8 verschiedene Gruppen. Zahnlosigkeit in einem oder beiden Kiefern wurde als Ausschlusskriterium formuliert. Bei den 112 eingeschlossenen Patienten wurden im originalen Structure Set des PlanungsCT insgesamt 10 Kieferbereiche konturiert (Frontzähne, Eck-

Region	Mundhöhle	Oropharynx	Hypopharynx	Larynx
D_{mean}				
Obere Frontzähne	36,56 (17,10) 23,30 (18,84)	23,60 (13,83) 21,26 (8,60)	12,02 (11,24) 21,01 (10,94)	8,67 {7,65} 6,34 (6,12)
Obere rechte Eckzähne & Prämolaren	37,75 (15,19) 25,98 (19,56)	26,35 (15,23) 22,79 (8,56)	13,50 (11,81) 11,27 (11,24)	9,76 (8,25) 6,31 (6,54)
Obere rechte Molaren	42,93 (12,72) 31,43 (18,90)	35,03 (17,57) 33,27 (9,38)	19,64 (16,16) 29,79 (13,48)	14,81 {11,07} 7,40 (7,27)
Obere linke Eckzähne & Prämolaren	40,57 (15,55) 24,28 (19,44)	27,18 (14,64) 23,31 (8,67)	13,45 (12,59) 24,69 (11,89)	9,81 {8,09} 7,92 (7,15)
Obere linke Molaren	48,43 (15,40) 29,64 (20,74)	36,86 (16,80) 31,99 (10,08)	19,62 (17,76) 32,01 (14,32)	14,38 {11,25} 12,21 (11,68)
Untere Frontzähne	46,52 (14,74) 53,31 (6,27)	37,85 (11,46) 30,64 (5,38)	23,75 (10,24) 33,62 {2,39}	21,11 {9,38} 21,09 {10,84}
Untere rechte Eckzähne & Prämolaren	50,32 (12,04) 52,84 (4,99)	42,56 (11,37) 35,25 (6,16)	28,76 (11,28) 37,73 (4,25)	25,06 {10,00} 24,16 (11,25)
Untere rechte Molaren	53,60 (9,20) 54,06 (4,41)	51,51 (9,12) 46,42 (10,05)	39,50 (12,83) 46,09 (5,11)	34,95 {14,47} 29,67 {11,50}
Untere linke Eckzähne & Prämolaren	50,34 (13,26) 56,05 (6,20)	42,17 (11,49) 35,12 (5,37)	27,29 (10,83) 35,69 (7,00)	27,38 {10,52} 23,62 {12,80}
Untere linke Molaren	55,90 (10,20) 57,76 (5,49)	52,33 (8,75) 46,89 (7,08)	38,85 (14,78) 45,07 (7,49)	35,52 {12,26} 31,18 {16,72}
D_{0,1ccm}				
Obere Frontzähne	43,36 (18,41) 31,43 (23,38)	28,16 (14,75) 25,76 (8,56)	15,11 (13,25) 25,15 (10,71)	11,05 {9,53} 10,22 (10,13)
Obere rechte Eckzähne & Prämolaren	46,23 (16,52) 34,98 (20,22)	32,43 (16,76) 28,32 (8,65)	17,04 (13,50) 25,71 (10,55)	13,76 {11,37} 11,56 {13,13}
Obere rechte Molaren	51,30 (12,10) 40,89 (18,41)	43,17 (17,41) 41,99 (10,14)	26,21 (19,06) 40,41 (11,80)	22,29 {17,05} 12,54 (12,95)
Obere linke Eckzähne & Prämolaren	49,11 (16,67) 33,18 (19,85)	33,76 (16,20) 29,24 (8,21)	16,90 (14,23) 29,73 (10,07)	14,63 {11,86} 12,33 {11,74}
Obere linke Molaren	55,50 (15,23) 40,80 (17,38)	45,56 (18,18) 39,79 (10,08)	25,72 (20,67) 40,48 (12,18)	21,43 {16,20} 18,86 {18,06}
Untere Frontzähne	51,58 (14,27) 56,86 (6,43)	42,75 (12,17) 36,19 (6,75)	28,59 (10,70) 36,91 (3,30)	26,13 {11,27} 26,88 (12,34)
Untere rechte Eckzähne & Prämolaren	56,23 (10,71) 57,13 (5,27)	49,47 (10,80) 44,03 (7,98)	37,31 (12,75) 44,79 (4,11)	32,32 {12,61} 31,97 {10,50}
Untere rechte Molaren	59,01 (7,53) 57,02 (4,01)	57,95 (7,56) 53,04 (9,11)	47,45 (13,43) 52,43 (5,52)	42,84 {14,49} 41,72 {10,84}
Untere linke Eckzähne & Prämolaren	56,52 (12,30) 59,29 (6,58)	48,91 (11,30) 42,94 (7,76)	35,45 (12,48) 42,98 (8,94)	34,21 {11,79} 32,34 {13,96}
Untere linke Molaren	60,40 (9,86) 60,47 (5,90)	59,50 (8,17) 53,21 (5,04)	47,84 (14,60) 52,56 (7,38)	44,24 {12,93} 42,81 {15,30}

* obere Zeile: definitive Radiotherapie, untere Zeile: adjuvante Radiotherapie

P03-30-jD | Abb. 1 Mittelwerte und Standardabweichungen der Bestrahlungsdosen (in Gy) in verschiedenen Kieferbereichen nach Lokalisation des Primärtumors und Therapiekonzept

zähne und Prämolaren rechts und links, Molaren rechts und links, jeweils im Ober- und Unterkiefer).

Es wurden die D_{0,1ccm} und D_{mean} der konturierten Volumina erhoben. Mittels einfaktorieller ANOVA erfolgte der statistische Vergleich zwischen den differenzierten Gruppen und Kieferbereichen.

Ergebnis: Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich eine Ungleicheverteilung der Tumorlokalisationen. Oropharynxkarzinome waren am häufigsten vertreten (adjuvant: n = 14; definitiv: n = 33), gefolgt von Hypopharynx- (n = 4; n = 20), Mundhöhlen- (n = 9; n = 14) und Larynxkarzinomen (n = 7; n = 11). In jedem Kieferbereich konnte sowohl für die D_{mean} als auch für die D_{0,1ccm} ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) mit großer Effektstärke ($\eta^2 > 0,29$) zwischen den Gruppen gezeigt werden. In der post-hoc-Analyse ließen sich insbesondere Unterschiede zwischen Mundhöhlen- bzw. Oropharynxkarzinomen einerseits und Hypopharynx- bzw. Larynxkarzinomen andererseits feststellen. Eine detaillierte Darstellung der D_{0,1ccm} und D_{mean} in den unterschiedlichen Kieferbereichen differenziert nach Tumorlokalisation ist in Abb. 1 zu finden.

Schlussfolgerung: Die Lokalisation des Primärtumors bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren hat einen relevanten Einfluss auf die Dosisbelastungen der unterschiedlichen Kieferbereiche. Eine prä-radiotherapeutische, zahnärztliche Radikalsanierung ist besonders bei Patienten mit Hypopharynx- oder Larynxkarzinomen überwiegend als obsolet anzusehen.

P03-31-jD

Zusammenhang zwischen Radiotherapie assoziiertem Dosismaximum (D_{max}) des Unterkieferknochens sowie Zahnstatus des Patienten bei der Entstehung von Osteoradiationekrosen nach adjuvanter Radiotherapie von Mundhöhlenkarzinomen

K. Lang^{1,3}, T. Held^{1,3}, E. Meixner^{1,3}, O. Ristow², J. Moratin², N. Bougatf^{1,3}, C. Freudlsperger², J. Debus^{1,3}, S. Adeberg^{1,3}

¹Department of Radiation Oncology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg

²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University Hospital Heidelberg, Heidelberg

³Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), University Hospital Heidelberg, Heidelberg

⁴Heidelberg Ion Therapy Center (HIT), University Hospital Heidelberg, Heidelberg

⁵Clinical Cooperation Unit Radiation Oncology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg

Fragestellung: Osteoradiationekrosen des Unterkiefers sind eine schwerwiegende Spätkomplikation nach Radiotherapie von Mundhöhlenkarzinomen. Die vorliegende Auswertung soll den Zusammenhang der Entstehung einer Osteoradiationekrose (ORN) in Abhängigkeit dosimetrischen Radiotherapieparametern und des Zahnstatus der Patienten untersuchen.

Methodik: Retrospektive Auswertung und Vergleich von 44 Patienten (Gruppe 1) mit ORN im Vergleich zu 45 Patienten (Gruppe 2) ohne ORN nach operativer Resektion, die von 2012–2020 eine postoperative Radiotherapie in der RadioOnkologie und Strahlentherapie der Universitätsklinik Heidelberg erhielten. Dosimetrische sowie zahnmedizinische Prognosefaktoren, die das Auftreten einer ORN begünstigen, sollten detektiert werden. Die kumulative Auftrittsraten von ORN wurde nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet und durch Cox-Regression und Log-Rank-Test analysiert.

Ergebnis: Das mediane Alter beider Gruppen lag bei 71 Jahren. Die Patienten in Gruppe 1 hatten einen deutlich schlechteren Zahnstatus (>5 Zahnektomien, >7 kariöse Zähne, >3 interorale Interventionen) vor Therapiebeginn (36 % vs. 17 %, $p = 0,23$). Univariate und multivariate Analysen zeigten ein signifikant häufigeres Auftreten einer ORN bei ausgedehnten Zahnoperationen und Zahnektomien (31 % vs. 12 %, $p = 0,001$). Die dosimetrische Analyse ergab einen signifikanten Einfluss auf das ORN-Risiko bei D_{max} der Mandibula > 60 Gy ($p = 0,033$), Dosis-Average der Mandibula > 45 Gy und PTV-Volumina > 800 ccm ($p = 0,028$).

Schlussfolgerung: Ein desolater Zahnstatus vor Beginn einer Bestrahlung als auch dosimetrische Einflussfaktoren wie ein Dosismaximum > 60 Gy, Dosisaverage > 45 Gy auf die Mandibula und ein PTV-Volumen > 800 ccm begünstigen signifikant das Auftreten einer Osteoradiationekrose bei Patienten mit postoperativer Radiotherapie von Mundhöhlenkarzinomen. Eine gute Zahngesundheit mit Erhalt eines guten Zahnstatus sowie eine adaptive Therapieplanung könnten zu einem geringeren Auftreten von Osteoradiationekrosen bei diesen Patienten beitragen.

P03-32-jD**Volumenreduktion von Speicheldrüsen unter Radio(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Tumoren**

J. Dressler, M. Hautmann, F. Steger, M. März, C. Gröger, O. Kölbl, C. Süß

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

Fragestellung: Die Radio(chemo)therapie stellt bei Kopf-Hals-Tumoren eine wichtige Therapiemöglichkeit dar. Als häufige Nebenwirkung tritt dabei Xerostomie auf. Das Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Auswertung von Effekten der Radiotherapie auf die Volumina der Speicheldrüsen.

Methodik: 44 Patienten mit HNO-Tumoren, die zwischen 2011 und 2015 am UKR mittels Radiotherapie oder simultaner Radiochemotherapie behandelt worden waren, wurden inkludiert. Der Altersmedian betrug 62.5 Jahre bei 7.3 % weiblichen und 92.7 % männlichen Patienten. 11 Patienten wurden adjuvant behandelt, 33 Patienten erhielten eine primäre Radio(chemo)therapie. 31 Patienten hatten eine simultane Radiochemotherapie, während 13 Patienten eine alleinige Radiotherapie erhielten.

Bei allen 44 Patienten wurden die Volumina der Speicheldrüsen (Gll. parotideae bzw. submandibulares) jeweils separat vor Beginn der Radiotherapie, innerhalb 6 Wochen nach der Therapie sowie zu Nachsorgezeiträumen (3,6, und 12 Monate nach Therapieende) durch volumetrische Auswertung von Bildgebung (CT bzw. MRT) bestimmt.

Ergebnis: Die Volumina der Speicheldrüsen waren zu sämtlichen untersuchten Zeitpunkten nach Radiotherapie signifikant kleiner als vor Radiotherapie. Sowohl das Volumen der Gll. parotideae (durchschnittlich –35 %, $p < 0.0001$) als auch Gll. submandibulares (–18 %, $p < 0.05$) zeigten sich innerhalb 6 Wochen nach RT im Vergleich zum Volumen vor Therapiebeginn signifikant reduziert. Weder Gl. parotis noch Gl. submandibularis nahmen hinsichtlich des Volumens innerhalb von 12, 24 (N=9) noch 36 (N=3) Monaten (p -Werte 0.6–0.8) zu.

Beide Parotisdrüsen zeigten im Zeitverlauf mehr als 12 Monate nach Therapie keine signifikante Volumenänderung mehr. Die Submandibulardrüsen wiesen signifikant geringere Volumina im Zeitverlauf mehr als 12 Monaten nach Therapie im Vergleich zu den Volumina nach 6 Monaten posttherapeutisch auf. Es ergab sich eine Korrelation zwischen Volumenänderung der Speicheldrüsen und der angekommenen mittleren Dosis.

Schlussfolgerung: Die Volumina der Gl. Parotis und Gl. submandibularis zeigen sich unmittelbar nach Radiotherapie signifikant geringer als vor Radiatio. Auch bis zu 3 Jahre nach Therapie steigt das Volumen der Speicheldrüsen nicht mehr signifikant an. Durch die Effekte der Radiotherapie auf die Drüsenvolumina ergeben sich Änderungen in der Anatomie der Patienten, die im Verlauf der Therapie durch adaptive Bestrahlungsplanung optimiert werden könnten. Somit wäre es möglich, die Toxizität der Therapie potentiell zu verringern.

P03-33-jD**Bestrahlung des Primärtumors bei Patienten mit metastasiertem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom – eine unizentrische Studie**

T. Augustin¹, D. Oliinyk¹, J. Rauch¹, V. Köhler², C. Spitzweg^{2,3}, C. Belka^{1,3}, L. Käsmann^{1,3}

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, LMU Klinikum, München

²Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum, München

³Partnerstandort München, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

Fragestellung: Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom (ATC) ist eine seltene Tumorerkrankung, die aufgrund des aggressiven Wachstums und hoher Therapieresistenz mit einer infausten Prognose assoziiert ist. Ziel dieser Studie ist die Identifikation von Prognosefaktoren, sowie die Auswertung von Behandlungsergebnissen und therapie-assoziierten Nebenwirkungen (TEAE) bei Patienten mit metastasiertem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom (mATC).

Methodik: Im Rahmen dieser retrospektiven Studie konnten 20 Patienten mit mATC, die zwischen 2009 und 2019 behandelt wurden, eingeschlossen werden. Dabei wurden Patientencharakteristika, Therapien und TEAE anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4 untersucht. Onkologische Endpunkte waren dabei das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben.

Ergebnis: Das mediane Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben lag jeweils bei 2 (Spanne:1–22) und 2 (Spanne:1–20) Monaten. Fünf (25 %) Patienten wurden initial operiert. Eine simultane bzw. sequentielle Chemotherapie wurde in 9 (45 %) Patienten durchgeführt. Die mediane Bestrahlungsdosis in einer „Equivalenzdosis von 2 Gy“ (EQD2) betrug 42 (5–70) Gy. In der univariaten Analyse waren die Durchführung einer Resektion ($p=0.005$), die simultane oder sequentielle Chemotherapie ($p=0.018$) sowie eine kumulative Bestrahlungsdosis >39 Gy ($p=0.038$) mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben assoziiert. Ein guter Allgemeinzustand (Karnofsky performance status scale [KPS]>70 %) bei Diagnosestellung zeigte eine Tendenz ($p=0.062$) bzgl. eines längeren Gesamtüberlebens. Eine limitierte Metastasierung (1 versus 2–4 befallene Organsysteme) ($p=0.043$), die Resektion ($p=0.024$) sowie die Durchführung einer simultanen bzw. sequentiellen Chemotherapie ($p=0.039$) waren mit einem längeren progressionsfreien Überleben assoziiert. Höhergradige TEAE (Grad 3 nach CTCAE) wie Dyspnoe, Dysphagie, Dysphonie, Dermatitis, Mukositis und Dysphonie wurden bei 30, 20, 10, 5 und 5 % der Patienten festgestellt. CTCAE-Grad 4/5 wurde nicht beobachtet.

Schlussfolgerung: Die Bestrahlung des Primärtumors bei mATC ist tolerabel und zeigt vielversprechende Kontrollraten. Therapieintensivierungen einschließlich simultaner/sequentieller Chemotherapie und suffizienten Bestrahlungsdosen (>39 Gy) sollten auch bei Patienten mit mATC in Betracht gezogen werden.

P03-34**Radiotherapie des älteren Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region – Erfahrung eines Zentrums für HNO-Tumore**

L.-S. Winkler¹, S. Lettmäier¹, S. Semrau¹, S. Müller², M. Traxdorf², H. Iro², M. Kesting³, R. Fietkau¹, M. Haderlein¹

¹Strahlenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²HNO-Klinik des Universitätsklinikums Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

³MKG-Klinik des Universitätsklinikums Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Untersuchung von Überlebensdaten und Prognosefaktoren bei älteren (≥ 71 Jahre) Patienten mit erstdiagnostiziertem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region ohne Fernmetastasen.

Methodik: Zwischen dem 01.09.2013 und 01.07.2019 wurden an unserer Klinik 93 Patienten ≥ 71 Jahre mit erstdiagnostiziertem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Halsregion (30 Mundhöhle, 39 Oropharynx, 12 Larynx, 12 Hypopharynx) bei cMO-Status radiotherapeutisch mit verschiedenen Therapieregimen behandelt. 66 Patienten erhielten eine Radio- sowie systemische Therapie, 15 davon postoperativ, 49 definitiv und 2 definitiv/palliativ aufgrund der ausgedehnten Primärtumorsituation.

27 Patienten wurden nur bestrahlt, 20 davon postoperativ, 7 definitiv. Die applizierte Bestrahlungsdosis betrug im Median 66 Gy (Range: 10 Gy; 72 Gy). Verteilung der T-Stadien: T1:15, T2:31, T3:23, T4:24. Verteilung der N-Stadien: N0:40, N1:12, N2:33, N3:8. Differenzierungsgrad: G1:3, G2:33, G3:57. Das mediane Follow-Up liegt bei 16 Monaten (Range: 1;73).

Univariant wurde mittels Log-Rank-Test getestet, multivariant mittels Cox-Regressionstest.

Ergebnis: Das Gesamtüberleben betrug bei dieser Patientenkollektiv nach 1 Jahr 78 %, nach 2 Jahren 70 %, nach 3 Jahren 55 %, sowie nach 5 Jahren 43 %. Signifikante Einfluss auf die Überlebensraten hatten dabei der ECOG Performance Status ($p=0,045$) und die Therapieintention (definitiv vs. postoperativ) ($p=0,008$).

Bei einem ECOG von 0/1 ergab sich ein Überleben von 87 % nach 1 Jahr, 81 % nach 2 Jahren, 62 % nach 3 Jahren, 58 % nach 4 Jahren, sowie 46 % nach 5 Jahren. Im Vergleich dazu ergaben sich bei einem ECOG von 2–5 ein Gesamtüberleben von 66 % nach 1 Jahr, 51 % nach 2 Jahren, sowie 38 % ab 3 Jahren. Bei der Therapieintention wurde zwischen postoperativ und definitiv unterschieden, wobei sich bei postoperativer Therapie ein Gesamtüberleben von 93 % nach 1 Jahr, 81 % nach 2 Jahren, 73 % nach 3 Jahren, sowie von 64 % ab 4 Jahren ergab. Im Vergleich dazu betrug das Gesamtüberleben bei definitiver Therapie 69 % nach 1 Jahr, 62 % nach 2 Jahren, 44 % nach 3 Jahren, sowie 31 % ab 4 Jahren. Eine Abhängigkeit vom Alter bei Vergleich von ≤ 75 -Jährigen und >75 -Jährigen ergab kein signifikantes Ergebnis ($p=0,337$).

Bei multivariater Testung mittels Cox-Regression ergaben sich ebenfalls signifikante Ergebnisse für ECOG ($p=0,020$) und Therapieintention ($p=0,005$).

Schlussfolgerung: Das Gesamtüberleben bei älteren Patienten mit Kopf-Halskarzinomen korreliert nicht mit dem Alter, aber mit dem ECOG Performance Status. Daher ist ein Therapieentscheid nicht allein anhand des Alters, sondern nur in der Gesamtbeurteilung des Patienten, v. a. unter Berücksichtigung des ECOG zu treffen.

P03-35

Interdisziplinäre Therapiestrategie und Outcome von Zweitkarzinomen bei Patienten mit synchronen oder metachronen Kopf-Hals-Tumoren und Bronchialkarzinomen

S. Dobiasch^{1,2}, S. Pigorsch¹, M. Vogel¹, M. Waltenberger¹, K. Eitz^{1,2}, S. Münch¹, M. Devecka¹, J. Peeken^{1,2}, S. Combs^{1,2}, D. Bernhardt^{1,3}

¹Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), München

²Institut für Strahlenmedizin (IRM), Department of Radiation Sciences (DRS), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Site Munich, München

Fragestellung: Simultane Zweittumore werden bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (KHT) und Bronchialkarzinomen (BC) im Rahmen des Stagings oder der Nachsorge regelmäßig diagnostiziert. Das tabakassoziierte Risiko eines Tumors im Bereich der Rauchstraße ist bei diesem Patientenkollektiv deutlich erhöht. Bei fehlendem einheitlichem Konsens stellt die Behandlung von simultanen und metachronen Tumoren eine große therapeutische Herausforderung dar. Darüber hinaus ist eine gleichzeitige Radiotherapie (RT) bzw. Radiochemotherapie (RCT) eines KHT und BC häufig aufgrund ausgedehnter Bestrahlungsvolumina im Kopf-Hals-Bereich und möglicherweise dem Mediastinum limitiert.

Ziel dieses Studienvorhabens ist die Ableitung von Prognosefaktoren und möglichen Therapiesequenzen für ein optimales Therapiegesamtkonzept sowie die Evaluation von Therapieansprechen, therapi-

assoziierten Nebenwirkungen und des onkologischen Outcomes für dieses Patientenkollektiv.

Methodik: Insgesamt wurden 29 Patienten, die in einem Zeitraum von 2001 bis 2020 mit KHT und synchronen oder metachronen primären BC in unserer Klinik für RadioOnkologie behandelt wurden, in diese retrospektive Analyse eingeschlossen. Dabei wurde „synchron“ als ein Auftreten des Zweittumors innerhalb von 6 Monaten und „metachron“ mehr als 6 Monate nach initialer Diagnosestellung definiert. Demographische und klinische Parameter wurden systematisch erhoben und evaluiert.

Ergebnis: Jeweils bei etwa der Hälfte des beschriebenen Patientenkollektivs wurde neben dem KHT ein simultanes (12/29; 41 %) bzw. metachrones (17/29; 59 %) primäres BC diagnostiziert. Der Großteil der Patienten war männlich (24/29; 83 %). Das mediane Alter bei Diagnosestellung des Erstkarzinoms lag bei 60 Jahren (40–84 Jahre). Die Lokalisation der KHT zeigte sich in 37 % im Oropharynx, in 14 % im Hypopharynx, in 14 % im Larynx sowie in 35 % in der Mundhöhle. Bei 57 % wurde eine definitive RT/RCT zur Behandlung des KHT empfohlen, sowie bei 50 % eine primäre RT/RCT als Therapiestrategie des BC durchgeführt. Das mediane OS des gesamten Patientenkollektivs betrug 4,1 Jahre (95 %-Konfidenzintervall 0,99–7,17). 54 % erreichten eine komplette Remission, 46 % eine partielle Remission.

Schlussfolgerung: Dieses Studienvorhaben zeigt den Stellenwert eines Leitlinien-gerechten primären Stagings sowie einer regelmäßigen Nachsorge bei Patienten mit KHT oder BC zur Detektion von Zweittumoren. Bei fehlendem Therapiestandard und der Behandlungskomplexität von Zweitkarzinomen ist ein Konsens im Rahmen von interdisziplinären Tumorboards essentiell und eine individualisierte Behandlung in onkologischen Zentren dringend zu empfehlen. Bei der Hälfte der Patienten erfolgte bei beiden Tumorentitäten eine Strahlentherapie, was die Rolle der Strahlentherapie in diesem Patientenkollektiv unterstützt. Ein multidisziplinäres therapeutisches Vorgehen erzielte gute lokale Kontrollraten.

P03-36

Alleinige Bestrahlung mit Kohlenstoffionen von adenoidzystischen Karzinomen des Kopf- und Halsbereiches (ACCO-Studie): Erste Analyse der verblindeten Daten des Gesamtkollektives einer prospektiven, randomisierten, monozentrischen Phase II Studie

D. Brügemann^{1,2}, S. Adeberg^{1,2}, K. Lang^{1,2}, A. Hommertgen¹, C. Jäkel¹, J. Debus^{1,2}, K. Herfarth^{1,2}

¹Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

²Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT), Heidelberg

Fragestellung: Eine kombinierte Photonen-IMRT mit sequentiell Kohlenstoffionenboost stellt aktuell die Standardbestrahlungsart von adenoidzystischen Karzinomen des Kopf- und Halsbereiches dar. In der ACCO Studie soll untersucht werden, ob eine Bestrahlung mit alleinig Kohlenstoffionen die lokoregionale Kontrolle bei nodal negativen Patienten weiter steigern kann, ohne die Toxizität wesentlich zu erhöhen.

Methodik: Eingeschlossen werden Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom des Kopf- und Halsbereiches ohne Lymphknotenbefall und Indikation zur Bestrahlung (inoperabel, R1/R2-Resektion, Perineuralscheideninvasion, pT3/pT4). Im Interventionsarm (C12-alleinig Arm) erhalten die Patienten eine alleinige Kohlenstoffionentherapie mit einer Dosis von 51 Gy (RBE) im Grundplan auf die erweiterte Tumorregion in 17 Fraktionen mit 3 Gy (RBE) Einzeldosis, sowie einer Dosis von 15 Gy (RBE) im Boostplan auf den Tumor bzw. das Tumorbett in 5 Fraktionen mit 3 Gy (RBE) Einzeldosis. Im Kontrollarm (IMRT+C12 Arm) erhalten die Patienten eine bimodale Radiotherapie bestehend aus einer Photonen-IMRT im Grundplan mit einer Dosis von

50 Gy in 25 Fraktionen mit 2 Gy Einzeldosis und einem Kohlenstoffionenboost mit einer Dosis von 24 Gy (RBE) in 8 Fraktionen mit 3 Gy (RBE) Einzeldosis. Primärer Endpunkt der Studie ist die lokoregionäre Kontrollrate (LC) nach 5 Jahren. Sekundäre Endpunkte sind das progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS), die Akut- und Spättoxizität sowie die Lebensqualität.

Ergebnis: Die Studie befindet sich aktuell in der Rekrutierungsphase. Seit Dezember 2019 wurden insgesamt 33 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen hatten bis März 2021 24 Patienten die Bestrahlung nach Protokoll abgeschlossen mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten. In diesem Zeitraum wurde nach abgeschlossener Behandlung bei keinem Patienten eine Krankheitsprogression beobachtet. Die am häufigsten aufgetretenen Toxizitäten im bisher rekrutierten Kollektiv waren Radiodermatitis, Xerostomie und Fatigue: 87%; 63%, 54%. Hierbei handelte es sich überwiegend um Grad 1/2 Toxizitäten. Grad 3 Toxizitäten wurden bei 17% der Patienten beobachtet, hierbei handelte es sich um Fälle von Radiodermatitis, oralem Schmerzen sowie Dysphagie. Bei einer Patientin wurde eine Grad 4 Toxizität mit Optikusneuropathie und einseitiger Erblindung bei intraorbitalem Tumorbefall beobachtet.

Schlussfolgerung: Die bisherigen Daten des Gesamtkollektives zeigen eine Toxizität im erwarteten Rahmen. Die Rekrutierung wird weiter fortgesetzt.

P03-37

Prognostische Faktoren für Langzeitüberleben nach multimodaler Therapie von Kopf-Hals-Tumoren

T. Held¹, E. Böttcher¹, K. Lang¹, T. Eichkorn¹, S. Regnery¹, C. Freudlsperger², K. Weusthof¹, J. Moratin², K. Metzger², K. Zaoui³, J. Krauss⁴, S. Harrabi¹, K. Herfarth¹, J. Debus¹, S. Adeberg¹

¹Radioonkologie und Strahlentherapie, Universität Heidelberg, Heidelberg

²Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universität Heidelberg, Heidelberg

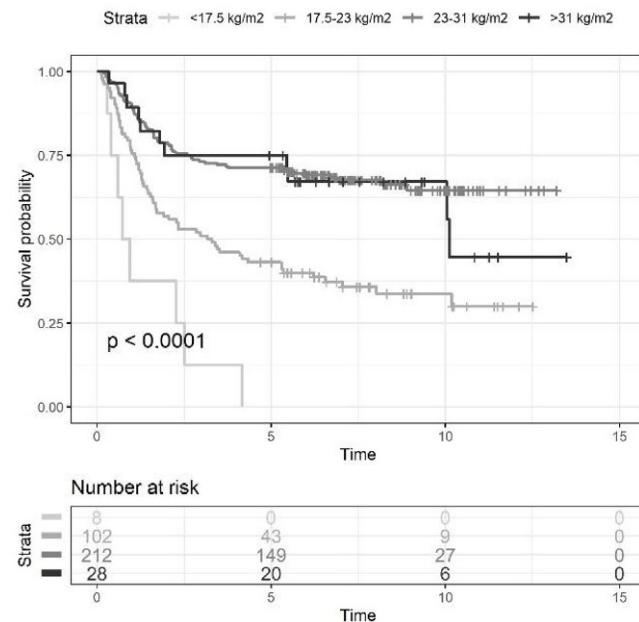
³Hals-, Nasen-, Ohrenklinik, Universität Heidelberg, Heidelberg

⁴Medizinische Onkologie, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Universität Heidelberg, Heidelberg

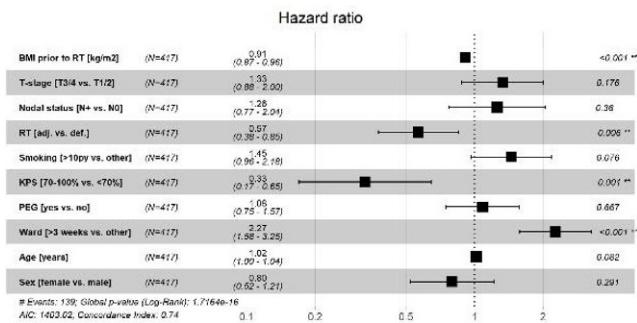
Fragestellung: Durch die stetige Verbesserung der multimodalen Therapie von Kopf-Hals-Tumoren steigt die Rate an Patienten mit Langzeitüberleben (LTS). In der aktuellen Auswertung wurden prognostische Faktoren für LTS bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (HNSCC) untersucht.

Methodik: Insgesamt wurden 278 Patienten mit HNSCC und LTS (≥ 5 Jahre nach Bestrahlung) untersucht. Diese LTS-Kohorte wurde im Verhältnis 2:1 mit 139 Patienten, die weniger als 5 Jahre nach der Behandlung überlebten (NLTS), frequenzangepasst ausgewertet (Kriterien: Alter, Geschlecht, Chemotherapie). Beide Kohorten ($n=417$) wurden dann verglichen und Matched-Pair-Überlebensanalysen durchgeführt.

Ergebnis: Das mediane Nachsorgeintervall für das Gesamtüberleben (OS) lag bei 9,3 Jahren. Patienten in der LTS-Kohorte hatten vor Radiotherapie (RT) einen höheren mittleren Body-Mass-Index (BMI) als die NLTS-Kohorte ($24,9 \text{ kg/m}^2$ vs. $23,1 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,001$). Das 1-Jahres- und 2-Jahres-OS betrug in der NLTS-Kohorte 58,3% und 25,2%. In der LTS-Kohorte betrug das 6-Jahres-, 7-Jahres- und 10-Jahres-OS 96,0%, 93,5% und 82,8%. Ein hoher BMI vor RT war mit einem verbesserten OS verbunden wohingegen Patienten mit einem BMI $< 23 \text{ kg/m}^2$ einen besonders ungünstigen Verlauf hatten. Die Radiochemotherapy mit Cisplatin führte zu einem signifikant verbesserten LTS im Vergleich zur konkomitanten Therapie mit Cetuximab ($p < 0,001$). Die Rate der Zweitkarzinome war in der LTS-Kohorte (28,0%) signifikant höher ($p = 0,026$) als in der NLTS-Kohorte (13,7%). Die multivariate Analyse identifizierte den BMI vor RT, die chirurgische Resektion vor



P03-37 | Abb. 1 – Body-Mass-Index und Langzeitüberleben nach multimodaler Therapie von Kopf-Hals-Tumoren. Dargestellt sind Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten in der Matched-Pair-Kohorte ($n=417$). Der Body Mass Index (BMI) vor der Strahlentherapie war ein hoch signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Während ein hoher BMI mit einem verbesserten Langzeitüberleben verbunden war, hatten Patienten mit einem BMI $< 23 \text{ kg/m}^2$ zumeist einen besonders ungünstigen Verlauf



P03-37 | Abb. 2 – Prognostische Faktoren für Langzeitüberleben nach multimodaler Therapie von Kopf-Hals-Tumoren. Die multivariate Analyse identifizierte den Body Mass Index (BMI) vor der Strahlentherapie (RT), die chirurgische Resektion vor RT, die Gesamtzahl der Krankenhausaufenthalte und den Karnofsky-Index als signifikante Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben. Abkürzungen: Adjuvant (Adj.), Definitiv (Def.), Karnofsky-Index (KPS), perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), Pack-Years (py)

RT, die Gesamtzahl der Krankenaufenthalte und den Karnofsky-Index als signifikante Prognosefaktoren für LTS.

Schlussfolgerung: Auch nach erfolgreicher multimodaler Therapie besteht eine langfristige Belastung durch Kopf- und Halstumoren, die zu einer dauerhaft erhöhten Mortalität führt. Das Zusammenspiel von prognostischen Faktoren, Patientenbedürfnissen und LTS wird in prospektiven klinischen Studien zunehmend berücksichtigt.

P03-38

Strahlentherapie als Teil multimodaler Behandlungsstrategien für Patienten mit Nasen- und Nasennebenhöhlen Malignomen

N. Owin¹, K. Elsayad¹, D. Rolf¹, U. Hawerkamp¹, D. Suwelack², R. Tschakert⁴, H. Berssenbrügge³, J. Kleinheinz⁴, C. Rudack³, H. T. Eich¹

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

²Poliklinik für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien, Universitätsklinikum Münster, Münster

³Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Münster, Münster

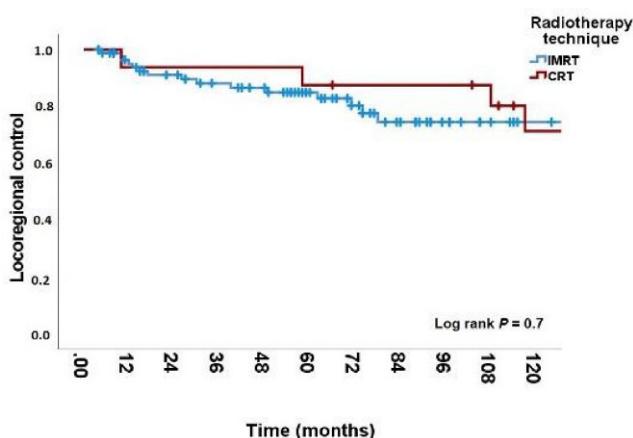
⁴Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Münster, Münster

Fragestellung: Die moderne intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) wird zunehmend zur Behandlung von Patienten mit bösartigen Erkrankungen der Nasenhöhle und der Nasennebenhöhlen eingesetzt. Ziel dieser Untersuchung war es, die Auswirkungen verschiedener Bestrahlungstechniken auf Toxizitäten und lokoregionäre Rezidivraten bei Patienten mit Nasen- und Nasennebenhöhlenmalignomen zu erfassen und auszuwerten.

Methodik: 104 Patienten, die zwischen 1994 und 2020 aufgrund eines Nasen- bzw. Nasennebenhöhlentumors mittels Radiotherapie in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Münster behandelt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war, dass die Patienten an Nasen- und Nasennebenhöhlenmalignomen erkrankt waren und die Therapien zum Zeitpunkt der Analyse bereits durchgeführt worden waren. Zudem stellte die mindestens dreimonatige Nachbeobachtungszeit ein weiteres Einschlusskriterium dar. In dieser Analyse verglichen wir die Ergebnisse der konventionellen Strahlentherapie (CRT) und der bildgesteuerten IMRT bei Malignomen der Nasen- und Nasennebenhöhlen.

Die lokoregionäre Kontrolle (LRK) wurde vom Beginn der Bestrahlung bis zum Zeitpunkt des dokumentierten lokoregionären Rezidivs bestimmt. Lokoregionäre Kontrollkurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Es wurden exakte Fisher-Tests und Chi-Quadrat-Tests durchgeführt, um die Beziehungen zwischen 2 kategorialen Variablen zu untersuchen. Ergebnisse wurden bei einem p -Wert $<0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnis: Die Kopf-Hals-Radiotherapie wird häufig von akuten und chronischen Nebenwirkungen begleitet, die den Behandlungserfolg



P03-38 | Abb. 1 Kaplan-Meier-Darstellung der lokoregionären Kontrollraten der Patienten, in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

Merkmal	Anzahl (%) oder Bereich
Patienten	104
Mittleres Alter	50,1 (Bereich: 30-87)
Geschlecht	M: 71 (68 %) W: 33 (32 %)
Stadium	
I	13 (12 %)
II	14 (13 %)
III	17 (16 %)
IV	49 (46 %)
Unbekannt	12 (11 %)
Histologie	
Plattenepithelkarzinom	60 (58 %)
Axonzyklisches Karzinom	22 (21 %)
Azinkozyklisches Karzinom	12 (11 %)
Azinkozyklisches Karzinom	3 (3 %)
Andere	7 (6 %)
Größe	
1	3 (3 %)
2	24 (23 %)
3	19 (18 %)
Unbekannt	58 (56 %)
Röntgenstatus	
Negativ	41 (39 %)
Mikroskopisch positiv	22 (21 %)
Positiv	7 (7 %)
Unspezifisch	31 (30 %)
Prioriter Tumordurchmesser	
NH/NHH	79 (75 %)
NH/NHH inv. Oberflächeninfiltration	23 (22 %)
NH/NHH inv. Tumorkontaktlinie	1 (1 %)
Orbita/Basis	3 (3 %)
Bestrahlungstechnik	
Mod. RT Dose, Gy	65 (60-72,0)
Mod. Fractionierung, Gy	13 (1,8-2,0)
Boost	69 (0-39)
Mod. Boost Dose, Gy	6 (0-39)
Mod. PTV, mm ³	259 (30-1774)
Mod. Follow up, Monate	69 (4-915)
Technik	
IMRT/Tomotherapy	89 (85 %)
2D/3D-konformes Bestrahlung	13 (12 %)
Innenohrbestrahlung	3 (3 %)
Möglichkeiten	
Ja	48 (46 %)
Lokoregional	21 (21 %)
Exterrit	18 (17 %)
Beides	1 (1 %)
Nein	56 (52 %)

W: weiblich; NH: nicht; NHH: Naso- und Nasennebenhöhlen; RT: Radiotherapy; PTV: planning target volume; IMRT: Tomotherapy

P03-38 | Abb. 2 Klinische Merkmale der Kohorte

mindern, zu einer Anpassung oder Pausieren des Bestrahlungsplanes führen und die Lebensqualität teilweise erheblich beeinträchtigen. Ziel dieser Analyse war es, die Auswirkungen der Bestrahlungstechniken über einen langen Zeitraum auf lokoregionäre Kontrolle und die bestrahlungsbedingte Toxizität zu erfassen und zu vergleichen. Die folgenden Erkenntnisse ergaben sich aus unserer Untersuchung: 1) Die IMRT-Technik hat einen Trend zu einer geringeren lokoregionären Rezidivrate (18 vs. 31 %; $p=0,09$). 2) Die Inzidenz von Innenohrtoxizitäten scheint bei Patienten nach Behandlung mit intensitätsmodulierter Strahlentherapie geringer zu sein als bei Patienten, die konventionelle Bestrahlung erhielten (8 % vs. 20 %; $p=0,045$).

Schlussfolgerung: Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie scheint mit einer besseren lokoregionären Kontrolle und einer geringeren akuten Toxizität im Innenohr im Vergleich zu konventionellen Techniken zu korrelieren.

P03-39**Simulation study suggests feasible field intensity of TTFields treatment for head and neck cancer**

S. Adeberg¹, T. Held¹, S. Regnery¹, H. Franke¹, Z. Bomzon², A. Naveh², Y. Abraham²

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

²Novocure, Haifa (Israel)

Fragestellung: Tumor Treating Fields (TTFields) therapy is an innovative antimitotic treatment for solid tumors. It uses low frequency (1–4 V/cm) electric fields in the intermediate frequency range (100–300 kHz) to disrupt cancer cell division. TTFields therapy demonstrated safety and efficacy and is CE-marked for the treatment of glioblastoma patients. Using two pairs of arrays placed on the patient's skin, TTFields are delivered. Previous studies have shown that an effective dose is considered to be at least 1 V/cm in the region of interest. Determined by a series of non-intuitive factors such as the different electric conductivity of the different organs, field distribution in the target region varies, making intuitive placement inaccurate. Therefore, different parts of the body require specific array layout design to achieve higher field values. In this work, we examined the feasibility to deliver TTFields to the larynx and its surroundings in a significant dose.

Methodik: To estimate the field distribution that different layouts would provide, we used computer simulations. The simulations utilized a computational model of a 34 years old male (DUKE 3.1, ITI'S foundation, Zurich). Virtual arrays comprising either 13 or 9 ceramic disks were placed on the phantom's skin and delivery of TTFields to the model was simulated with Sim4Life v4.4 (by ZMT, Zurich). We tested 6 different array layouts. In layouts 1–3, one array comprising 13-disks was placed on the model's scalp while the other 13-disks array was placed on its chest. For case 4 a pair of 9-disks arrays was used, one array was placed on the upper chest of the model and the other on its forehead. In cases 5–6, we placed 9-disks arrays around the model's neck. We then analyzed the field intensity within a region of interest (ROI) including the larynx and surrounding tissues.

Ergebnis: In cases 1–2 and 4, mean field intensities within the ROI were 3.29 V/cm, 3.46 V/cm and 2.6 V/cm, respectively, well above the clinical threshold of 1 V/cm. Cases 3, 5 and 6 showed median field intensities of 1.41, 1.37 and 1.27 V/cm. Though still above the clinical threshold, these field intensities are significantly lower than in the other cases. This, apparently, is due to current flow through the neck muscles behind the ROI.

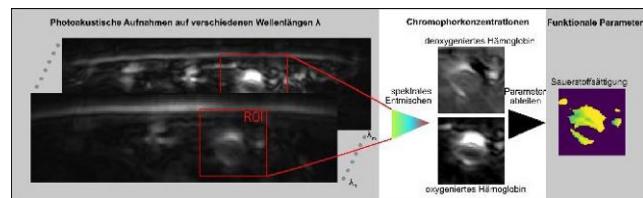
Schlussfolgerung: This study shows that it is feasible to deliver TTFields at significant intensities to the larynx and the surrounding tissues. Thus, TTFields may be a therapeutic option for treating head and neck tumors located in these areas. Preclinical studies using TTFields with head and neck tumor cell lines are in progress to elaborate efficient field intensities, clonogenic survival and combined approaches with chemotherapy and immunotherapy *in vitro*.

P03-40-jD**Multispektrale Optoakustische Bildgebung zur Diagnostik und Bestimmung des Therapieansprechens bei malignen Kopf-Hals-Tumoren**

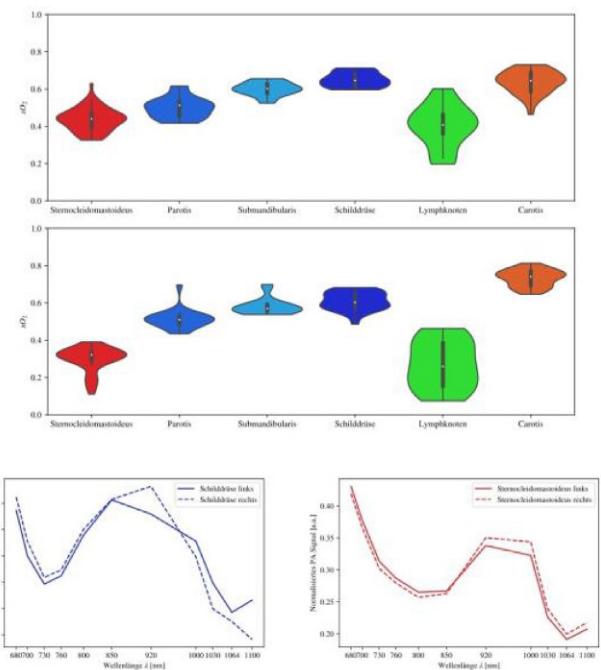
Z. Rachel¹, N. Holzwarth², T. Held¹, M. Schellenberg², S. Regnery¹, K. Lang¹, K. Weusthof¹, L. Maier-Hein², J. Debus¹, S. Adeberg¹, Dieses Projekt wird von der deutschen Krebshilfe gefördert.

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

²Computer-Assistierte Medizinische Interventionen, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg



P03-40-jD | Abb. 1 – Spektrales Entmischen. Schematische Darstellung des spektralen Entmixens. Links: Multispektrale optoakustische Aufnahme mit Rot markierter ROI (hier Arterie). Mitte: Ermittelte Absorberkonzentration von Hämoglobin. Rechts: Die daraus abgeleitete Blutsauerstoffsättigung (sO_2) für Pixel über einem rauschunterdrückenden Schwellenwert. Dabei entspricht Gelb einer hohen sO_2 (~ 90 %) und Grün einer niedrigen sO_2 (~ 60 %)



P03-40-jD | Abb. 2 Optoakustisch-ermittelte Sauerstoffindizes und Spektren verschiedener Gewebe. Oben: Verteilung der Sauerstoffindizes für Bildpunkte innerhalb verschiedener ROI von zwei gesunden Probanden. Bemerkung: Lineares spektrales Entmischen ermöglicht vorerst keine Quantifizierung einzelner Sauerstoffsättigungen, sondern dient primär dazu, relative Änderungen sichtbar zu machen. Unten: Beispiele charakteristischer optoakustischer Spektren (PA) einer Schilddrüse (links) und eines Muskels (rechts) eines Probanden, wobei der Signalwert einer Wellenlänge die Summe aller PA-Signale des 50 %-Perzentils innerhalb der ROI ist

Fragestellung: Die Effektivität und Verträglichkeit der Radiotherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wird durch die Genauigkeit der Bildgebung bedingt. Multispektrale Optoakustische Tomografie (MSOT) ist eine innovative Methode, die eine nicht-invasive und dosisfreie Echtzeitbildgebung von Gewebestrukturen und funktionalen Parametern wie Blutsauerstoffsättigung (sO_2) ermöglicht. Dabei erzeugen Moleküle durch Lichtabsorption von nahinfraroten Laserpulsen Schockwellen, die sich mithilfe eines konventionellen Ultraschallgerätes messen lassen. Der potentielle Nutzen von opto-akustischer Bildgebung betrifft unter anderem die Zielvolumendefinition, das Therapieansprechen, die bildgebende Tumornachsorge sowie die Früher-

kennung von Tumoren. Des Weiteren ermöglicht MSOT die Analyse von Tumorhypoxie. Es stellt sich die Frage, ob MSOT zu einer Verbesserung der Diagnostik und Therapie bei Kopf-Hals-Tumorpatienten beitragen kann.

Methodik: Analysiert sind bisher 15 Probanden und zwei Patienten, welche optoakustisch in festgelegten Standardebenen vermessen wurden. Weitere 13 Patienten sollen noch untersucht werden. Das Aufnahmegerät ist ein MSOT Acuity Echo (iThera Medical GmbH, München), welches neben optoakustischen auch Ultraschall-aufnahmen akquirieren kann. Um Zielstrukturen (Region of Interest, ROI) für die statistische Auswertung zu bestimmen, werden auf Grundlage der Ultraschallaufnahmen ROI segmentiert und klassifiziert. Für die jeweilige ROI lassen sich die Zielgrößen für die statistische Auswertung, die Konzentrationen von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin und Kollagen, durch lineares spektrales Entmischen direkt aus den Signalintensitäten auf verschiedenen Wellenlängen approximieren (Abb. 1). Aus diesen lässt sich unter anderem die Sauerstoffsättigung der betrachteten Strukturen als weitere zu analysierende Zielgröße ableiten.

Ergebnis: Im Rahmen dieser Studie wurden erstmals systematisch verschiedene Gewebetypen (Muskel, Drüse, Lymphknoten) mit Hilfe von MSOT analysiert. Durch lineares spektrales Entmischen konnten Unterschiede des Sauerstoffgehalts in verschiedenen ROI berechnet werden. Es erscheint plausibel, dass das untersuchte Drüsengewebe einen höheren Sauerstoffindex im Vergleich zu Muskel- oder Lymphknotengewebe besitzt. Bei spektraler Analyse der einzelnen Gewebe präsentierte sich für jedes Gewebe eine ähnliche Verteilung (Abb. 2).

Schlussfolgerung: MSOT zeigt großes Potenzial, verschiedene Gewebe zu identifizieren und Unterschiede in funktionalen Gewebeparametern zu erkennen. Weitere Analysen der MSOT-Messungen sollen das Erkennen und Quantifizieren von Tumorantworten während einer Strahlentherapie verbessern. Die prospektiven Ergebnisse der MSOT-Studie zur Beurteilung des Ansprechens von Tumorgewebe bleiben abzuwarten.

P03-41

Einfluss von Gold beschichteten superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln auf Kopf-Hals-Tumor-Zelllinien bei einer Kombinationstherapie mit ionisierender Strahlung

T. Franzen¹, C. Schreiber¹, R. Fietkau¹, R. Tietze², R. Stein², B. Friedrich², L. Distel¹

¹Strahlenbiologie, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen

²Universitätsklinikum Erlangen-ENT clinic-Section for experimental oncology and nanomedicine (SEON), Erlangen

Fragestellung: Der Einsatz von Nanopartikeln in der Medizin ist in der jüngsten Vergangenheit immer interessanter geworden. Untersuchungen haben gezeigt, dass Gold-Nanopartikel (AuNPs) sowohl in der Tumorbildgebung, als Wirkstoffträger für Arzneimittel und auch in der photothermalen Therapie wirksam sind. In der Strahlentherapie wird ionisierende Strahlung eingesetzt, um Doppelstrangbrüche in den Tumorzellen zu erzeugen und dadurch einen vermehrten Zelltod zu erzielen. Einen möglichen Einfluss der Kombination der ionisierenden Strahlung mit unseren Gold beschichteten superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln (Au-SPIONS) haben wir mit unseren Methoden an Kopf-Hals-Tumoren als auch an gesunden Fibroblasten und Keratinozyten untersucht.

Methodik: Die zu untersuchenden Zelllinien wurden zunächst mit den Au-SPIONS (2,5 µg/mL) behandelt und 3 h später mit 2 Gy bestrahlt. Nach 2 Tagen wurden die Zelllinien im Durchflusszytometer auf Apoptose (Annexin) und Nekrose (7AAD) analysiert. Ausgewertet wurden die Daten durch Kaluza und Excel. Zudem haben wir die Zelllinien noch auf ihre Koloniebildungsfähigkeit untersucht. Hierbei wurden die Zellen behandelt und bestrahlt, 48 h später wurde das Medium ge-

wechselt und nach ausreichender Inkubationszeit wurden die Kolonien mit Methylenblau angefärbt und ausgezählt.

Ergebnis: Bei den Zelllinien CAL33 und HSC-4, zwei HPV positive Zelllinien, zeigte sich im Durchflusszytometer bei der Kombination von Gold- Nanopartikeln (2,5 µg/mL) und Bestrahlung mit 2 Gy im Vergleich zur Bestrahlung mit 2 Gy ein leichter, aber signifikanter Effekt. Apoptose und Nekrose steigen bei Kombination um den Faktor 1,44 bei CAL33 und 1,41 bei HSC-4. Bei den HPV negativen Zelllinien UM47 (Faktor 1,01) und UD2 (Faktor 1,15) wird die Apoptose und Nekrose durch die Kombination von Gold und Strahlung nicht verstärkt. Ebenso zeigt sich bei den Fibroblastenzelllinien kein additiver Effekt der Kombination, wohingegen die Keratinozyten um den Faktor 1,57 vermehrt absterben. Auch im Koloniebildungstest zeigt sich bei den Keratinozyten ein Effekt der Kombination von Au-SPIONS und 2 Gy im Vergleich zur reinen 2 Gy Bestrahlung. Die Koloniebildungsrate beträgt bei 2 Gy 51,7 % der Kontrollkolonien und bei der Kombination 35,1 %. Die Zelllinie CAL33 hat bei 2 Gy eine Koloniebildungsrate von 83,6 %, bei der Kombination 67,2 %. HSC-4, UD2 und UM47 zeigen keinen bzw. einen kleinen (UM47) Effekt der Kombination.

Schlussfolgerung: Die Behandlung von Tumorzellen mit Au-SPOINS führt dazu, dass die Tumorzellen vermehrt absterben oder in der Zellteilung behindert werden. Man kann beobachten, dass die Nanopartikel allein, aber auch in Kombination mit einer Strahlendosis einen zytotoxischen Effekt auf die Zellen ausüben. Ein leichter additiver Effekt der Kombination von Nanopartikeln und Strahlung lässt sich bei zwei (CAL33, HSC-4) der 4 Kopf-Hals-Tumore zeigen, aber auch bei gesunden Keratinozyten. Bei den anderen Zellreihen gibt es bis auf die zytotoxische Wirkung der Nanopartikel keinen additiven Effekt.

P03-42

Assoziation der Parotisdosis mit Xerostomie und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Kopf-Hals-Tumoren – eine unizentrische Querschnittsstudie

A. Breitling, D. Medenwald, F. Sieker, D. Vordermark

Strahlentherapie, Universitätsklinik Halle/Saale, Halle/Saale

Fragestellung: Im Kontext der strahlentherapeutischen Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren ist das Ziel der Verminderung von späten Nebenwirkungen sowie der Erhalt von Lebensqualität entscheidend. Vor allem die damit einhergehende Belastung durch mundgesundheitsbezogene Symptome wie Xerostomie und die Bildung zähflüssigen Speichels als Indikator für eine verminderte Funktion der Kopfspeicheldrüsen beeinträchtigen die Alltagsfunktionen erheblich. Wir untersuchten den Zusammenhang der Dosis an den Parotiden und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ein Jahr nach Abschluss der Therapie auf der Grundlage mehrerer Erhebungsinstrumente.

Methodik: Monozentrisch wurden 56 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (primäre oder adjuvante Therapie) einmalig ein Jahr nach Therapieende mittels standardisierter Fragenbögen (EORTC QLQ-C30, EORTC OH15, Groningen Radiotherapy-Induced Xerostomia questionnaire – GRIX) zu subjektiver Lebensqualität und mundgesundheitsbezogenen Belastungen am Universitätsklinikum in Halle (Saale) befragt. Zusätzlich wurden tumor-, therapie- und patientenspezifische Charakteristika sowie die Xerostomie nach CTCAE erfasst und als potentielle Einflussfaktoren in die Untersuchung einbezogen. Es kamen lineare Regressionsmodelle mit Adjustierung für Alter und Geschlecht (multivariate Modelle) sowie der Korrelationstest nach Spearman zur Anwendung. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 26.

Ergebnis: Wir fanden, dass eine Erhöhung der mittleren Parotisdosis beidseits mit einem erhöhten CTC Grad an Xerostomie ($p=0,04$) und einer erhöhten Belastung durch zähflüssigen Speichel am Tag ($p=0,03$) einhergeht. Zudem zeigt die Belastung eines trockenen Mun-

des, vor allem in der Nacht, eine subjektiv verringerte Lebensqualität an ($p=0,036$). Durch die beidseitige strahlentherapeutische Schonung der Parotiden konnte ein signifikant verringertes Auftreten von zähflüssigem Speichel am Tag beobachtet werden ($p=0,018$). Die Erfassung von Xerostomie nach CTCAE zeigte mittelstarke Korrelationen zu den subjektiv empfundenen Xerostomieparametern der Fragebögen ($\rho=0,425$ für GRIX Xerostomie Nacht, $\rho=0,484$ für Xerostomie OH15, $\rho=0,507$ für GRIX Xerostomie Tag, $\rho=0,514$ GRIX Xerostomie Totalscore). Die Xerostomie nach CTC divergierte in 40 % der Fälle mit der subjektiv empfundenen Xerostomie (GRIX Xerostomie Totalscore).

Schlussfolgerung: Mundgesundheitsbezogene Belastungen wie Xerostomie oder die Bildung von zähflüssigem Speichel beeinflussen auch ein Jahr nach Ende der Therapie die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Reduktion der Strahlendosis der Parotiden auf mittlere Dosiswerte unter 26 Gy trägt in der untersuchten Probandengruppe maßgeblich zur Milderung einer beeinträchtigten Lebensqualität bei.

P03-43

Entwicklung der Überlebensprognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx im Raum Stuttgart

L. Heym², J. Rabbels², C. Sittel², F. Brinkmann¹, T. Hehr³, H. Steinhart³, T. Fillies³, M. Münter²

¹Oncologischer Schwerpunkt Stuttgart e. V., Stuttgart

²Katharinenhospital Stuttgart, Stuttgart

³Marienhospital Stuttgart, Stuttgart

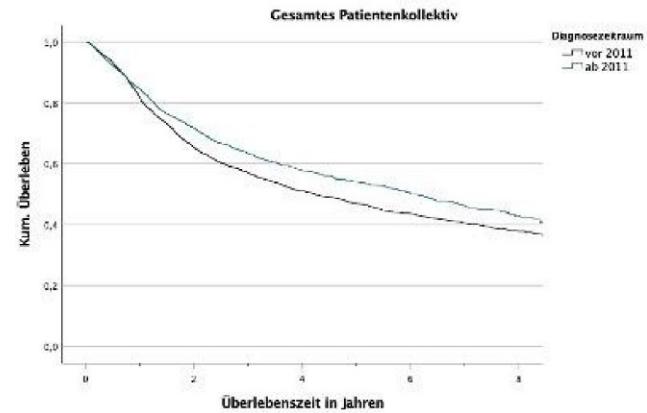
Fragestellung: In den letzten 20 Jahren wurden neue onkologische Therapieverfahren für die Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren etabliert. Dazu gehören die IMRT, die seit 2011 im Raum Stuttgart zunehmend an Bedeutung gewann, neue chirurgische Verfahren und multimodale Therapieansätze. Seit 2013 sind das Katharinenhospital und das Marienhospital in Stuttgart zertifizierte Organkrebszentren für Kopf-Hals-Tumore.

Diese epidemiologische Studie untersucht, wie sich die Überlebensprognose in den letzten 2 Dekaden verändert hat.

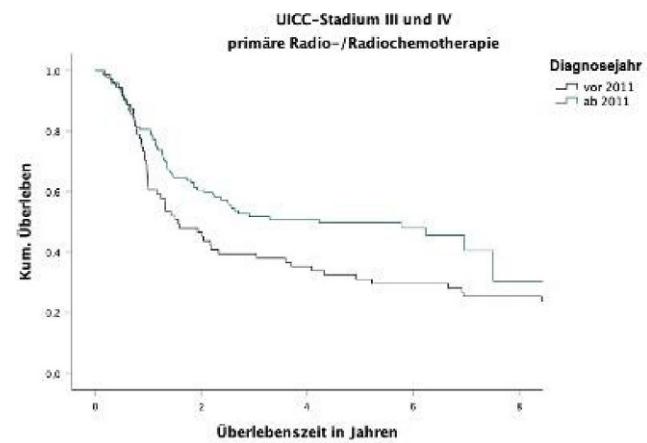
Methodik: In Zusammenarbeit mit dem Oncologischen Schwerpunkt Stuttgart e. V. wurden die Daten von 3800 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle oder des Oropharynx ausgewertet. Der Untersuchungszeitraum umfasste die Jahre 2000 bis 2019. Das Patientenkollektiv wurde dem Diagnosezeitpunkt entsprechend in 2 Vergleichsgruppen aufgeteilt. Unterschieden wurde zwischen Patienten mit Diagnosezeitpunkt in den Jahren 2000 bis 2010 ($n=1894$) und 2011 bis 2019 ($n=1906$). Zusätzlich wurde das Patientenkollektiv entsprechend der Primärtherapie (Operation/Radiochemotherapie/Operation und adjuvante Radiotherapie) unterteilt. Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Überlebenszeiträume mit Berechnungen der Kaplan-Meier-Kurven.

Ergebnis: Für das gesamte Patientenkollektiv steigerte sich die Überlebensdauer signifikant. Der Median der Überlebenszeit lag im Zeitraum 2000 bis 2010 bei 4,2 Jahren und erreicht für den Zeitraum ab 2011 6 Jahre. Diese positive Entwicklung wurde für beide Geschlechter und beide untersuchten Tumorlokalisierungen gefunden. Die Steigerungen waren jeweils statistisch signifikant. Insbesondere Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren der UICC Stadien III und IV profitieren von verlängerten Überlebenszeiten. In beiden Subgruppen „primäre Radiochemotherapie“ und „Operation und adjuvante Radiotherapie“ zeigten sich jeweils signifikante Verbesserungen. Weiterhin wurde beobachtet, dass der Anteil an primär bestrahlten Patienten zugenommen hat.

Schlussfolgerung: Insgesamt verbesserte sich die Überlebensprognose im Untersuchungszeitraum für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx signifikant. Die Ergebnisse



P03-43 | Abb. 1 Entwicklung der Überlebensprognose – Gesamtes Patientenkollektiv. Kaplan-Meier Kurve: 2000–2010: $n=1894$; 2011–2019: $n=1906$; $p=0,001$



P03-43 | Abb. 2 Entwicklung der Überlebensprognose – primäre Radiochemotherapie. Kaplan-Meier Kurve: 2000–2010: $n=71$; 2011–2019: $n=192$; $p=0,034$

dieser Untersuchung legen nahe, dass moderne Therapieverfahren wie z. B. die IMRT einen positiven Einfluss auf die Prognose der Patienten haben und die onkologische Versorgungsqualität im Raum Stuttgart in den letzten 20 Jahren gesteigert werden konnte.

P03-44-jD

Lebensqualität von überlebenden älteren Kopf-Hals-Tumorpatienten nach Radio(chemo)therapie

A. Rühle^{1,2}, E. Haehl^{1,2}, T. Kalckreuth^{1,2}, R. Stoian^{1,2}, S. Spohn^{1,2}, C. Zamboglou^{1,2}, T. Sprave^{1,2}, E. Gkika^{1,2}, A. Knopf³, A. – L. Grosu^{1,2}, N. H. Nicolay^{1,2}

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Partnerstandort Freiburg, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Freiburg

³Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Fragestellung: Die Anzahl älterer Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches (HNSCC) ist wegen der demografischen Entwicklung ansteigend, und aufgrund der oftmals vorhandenen Gebrechlichkeit und der häufig bestehenden Komorbiditäten ist die Therapie dieser Patienten herausfordernd. Der Einfluss einer Radio(chemo)therapie auf die längerfristige Lebensqualität (QoL) überlebender älterer HNSCC-Patienten ist im Vergleich zu jüngeren HNSCC-Patienten weniger gut untersucht.

Methodik: Im Rahmen einer unizentrischen Querschnittsstudie wurde die Langzeit-QoL älterer überlebender HNSCC-Patienten (≥ 65 Jahre zum Zeitpunkt der Radiotherapie) mit einem Mindestabstand von einem Jahr zur Radio(chemo)therapie untersucht, wobei Patienten mit aktueller antineoplastischer Therapie ausgeschlossen wurden. Zur Untersuchung der QoL wurden die validierten EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35-Fragebögen verwendet. Die Patientenzufriedenheit wurde anhand des ZUF-8-Fragebogens quantifiziert.

Ergebnis: Von 274 gescreenten Patienten erfüllten 74 Patienten die Einschlusskriterien, von denen 50 der Teilnahme an der Studie zustimmten. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Radiotherapie betrug 69 Jahre (Range 65–82 Jahre) und die mediane Zeit zwischen Ende der Radiotherapie und Ausfüllen des Fragebogens 32 Monate (Range 12–113 Monate). Die globale QoL des QLQ-C30 betrug im Median 66.7 Punkte (Interquartilsabstand [IQR] 50.0–83.3) und war somit vergleichbar mit einer deutschen Vergleichskohorte derselben Alters- und Geschlechtsverteilung (65.3). Patienten nach definitiver Radiochemotherapie (median globale QoL=75.0, IQR 50.0–83.3) wiesen eine vergleichbare QoL auf wie Patienten nach adjuvanter Radio(chemo)therapie (median globale QoL=66.7, IQR 41.7–83.3, $p=0.219$, Mann-Whitney-U Test). Die Items *Probleme in der Öffentlichkeit zu essen* ($p<0.05$) sowie *Mundöffnung* ($p<0.01$) waren signifikant zugunsten der definitiven Radio(chemo)therapie-Gruppe verändert, wohingegen die adjuvante Radio(chemo)therapie-Gruppe bessere Werte im Item *Sexualität* ($p<0.01$) aufwies. Überlebende HPV-positive Oropharynxkarzinompatienten hatten eine signifikant höhere globale QoL als HPV-negative Patienten (median 83.3 versus 50.0, $p<0.05$, Mann-Whitney-U Test). Eine konkomitante Chemotherapie ($n=31$) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die globale QoL ($p=0.966$, Mann-Whitney-U Test). Im Median betrug der ZUF-8-Punktwert 29 Punkte (IQR 27–31) von maximal erreichbaren 32 Punkten, was eine hohe Zufriedenheit der Gesamtkohorte mit der stattgefundenen Therapie anzeigen.

Schlussfolgerung: Überlebende ältere HNSCC-Patienten weisen im längerfristigen Verlauf nach onkologischer Therapie eine relative gute QoL auf, die mit der deutschen Allgemeinbevölkerung derselben Alters- und Geschlechtsverteilung vergleichbar ist. Dabei zeigen überlebende ältere HPV-positive Oropharynxkarzinompatienten eine bessere QoL als HPV-negative Patienten, was bei Therapie-Deeskalationsüberlegungen älterer HPV-positiver Patienten berücksichtigt werden sollte.

P03-45

Re-Radio(chemo)therapie von Kopf-Hals-Tumoren – monozentrische retrospektive Analyse von Therapiekonzepten, Effektivität, Toxizität und Rezidivmustern

M. Waltenberger¹, S. Dobiasch^{1,2}, S. Kampfer¹, S. Pigrosch¹, D. Bernhardt^{1,3}, S. Combs^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM), München

²Institute of Radiation Medicine (IRM), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg

³Partner site München, RadioOnkologie, German Cancer Consortium (DKTK), München

Fragestellung: Bei einem beachtlichen Anteil der in kurativer Intention therapierten lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumore (KHT)

kommt es im Verlauf zum Rezidiv. Die Therapie von lokalen bzw. lokoregionären Rezidiven (LR) stellt eine Herausforderung dar. Nicht immer ist hier ein kurativer Ansatz möglich. Eine einheitliche Handlungsempfehlung für diese Therapiesituation liegt nicht vor, wenn möglich erfolgt jedoch häufig eine Re-Radio(chemo)therapie (Re-R(C)T).

Methodik: Bei zwanzig Patienten (Pat) mit KHT, die in unserer Klinik zwischen 2011 und 2020 eine Re-R(C)T erhielten, wurden systematisch Behandlungskonzepte, Therapieansprechen (PFS, OS), Toxizitäten (NW, nach CTCAE) und Rezidivmuster analysiert. Mögliche therapeutische und klinische Einflussfaktoren auf PFS und OS wurden auf Signifikanz ($p<0.05$) getestet.

Ergebnis: In der Primärsituation (50 % Mundhöhlen-, 20 % Oropharynx-, je 15 % Hypopharynx – und Mehretagen-Ca) erfolgte bei dem zum Großteil männlichen Kollektiv (85 %, 17) in 75 % (15) eine adjuvante R(C)T, in 25 % (5) eine primäre R(C)T. Bis zum Auftreten einer erneuten Tumormanifestation vergingen im Median 17 Mon. (Range (R) 1–191). Die LR (90 %; 10 % Zweittumore) traten zu 55 % (10) im Bereich des ehemaligen Primarius auf, zu 17 % (3) als Lymphknotenrezidiv sowie in 28 % (5) als Mischbild und waren in ca. 72 % (8) im ehemaligen Hochdosisbereich, in ca. 18 % (2) im Niedrigdosisbereich sowie in ca. 10 % (1) außerhalb lokalisiert (7 Pat NA). Zwischen R(C)T und Re-R(C)T lagen im Median 23 Mon. (R 2–195). Die Re-RT wurde in IMRT- oder VMAT-Technik mit einer medianen Gesamtdosis von 50.4 Gy (30–70) appliziert. In 25 % (5) erfolgte eine simultane Systemtherapie. Bei einem medianen FU von 5 Mon. (0–28) wurden akute NW III° bei 30 % der Pat (Radiomukositis, Dysphagie), chronische NW in gut 40 % (Dysphagie, Fibrose) beobachtet. Das mediane OS nach Re-R(C)T lag bei 16 Mon. (95 % CI 3.34–28.66). 30 % (6) überlebten weniger als 2 Mon. Das mediane PFS nach Re-R(C)T war 4.9 Mon. (95 % CI 0.75–9.05). In allen Fällen handelte es sich um ein LR. Lediglich die Gabe einer Systemtherapie zur Re-RT zeigte eine Assoziation mit einem verbesserten PFS ($p=0.086$); außerdem war das PFS bei männlichen Pat signifikant reduziert ($p=0.014$). Diese Faktoren zeigten bzgl. des OS keine Korrelation. Weder Gesamtdosis noch Rezidivlokalisation, Allgemeinzustand, Raucheranamnese und Alter zeigten einen Einfluss auf PFS bzw. OS.

Schlussfolgerung: Rezidive nach primärer R(C)T treten häufig im ehemaligen Hochdosis-Bereich auf, was zu Therapielimitationen führen kann. Die Re-R(C)T von KHT stellt daher eine therapeutische Herausforderung dar, kann jedoch mit einer zufriedenstellenden OS-Verlängerung einhergehen. NW CTCAE \geq IV° traten nicht auf, jedoch kommt es nach Re-R(C)T häufig zu LR, was einen kurativen Ansatz limitiert. Die Re-RCT scheint der alleinigen Re-RT bzgl. PFS überlegen, wobei hier ein Selektions-Bias vorliegen kann. Die Analyse der Einflussfaktoren muss aufgrund der niedrigen Fallzahlen mit Zurückhaltung interpretiert werden.

P03-46-jD

Retrospektive und adaptive Bestrahlungsplanung für HNO-Tumore an der Tomotherapy

V. Volkenborn¹, G. Sarria¹, J. Holz¹, S. Boeke², S. Garbe¹, F. Giordano¹

¹Strahlentherapie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

²Universitätsklinik für Radioonkologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen

Fragestellung: Bei der Bestrahlung im HNO-Bereich kommt es bestrahlungsbedingt zu Nebenwirkungen, durch die Dosisbelastung in den Risikoorganen.

Die Dosisbelastung in den Risikoorganen Parotiden, Mundhöhle, Schluckmuskeln und Larynx gilt es zu minimieren und dabei die Konformität und Homogenität im Zielvolumen zu erhalten. Welche Vorteile in der Dosisabdeckung bringt eine MV-CT gestützte adaptive Replanung?

Methodik: Im Rahmen dieses Projektes wird verglichen, inwieweit die tatsächlich abgestrahlte Dosis von der geplanten Dosis abweicht und wie eine wöchentlichen adaptive Bestrahlungsplanung der Dosisverteilung auf das Zielvolumen und die Risikoorgane, bei HNO-Patienten zu therapierelevanten Veränderungen in der Dosisverteilung führen kann.

Die Bestrahlungspläne der zu behandelnden Patienten wurden vor Behandlungsstart mit dem Tomotherapy-System (Accuray Precision[®] V 2.0.1.1. [5]) optimiert und an der Tomotherapy bestrahlt. Mit Hilfe des mim 6[®] (V 6.8.90) Programmes wird bei diesen Plänen eine Analyse der einzelnen, abgestrahlten Fraktionen und der gesamten Behandlungsreihe durchgeführt, wodurch sich ein Unterschied zwischen geplanten Dosisverteilungen und wirklich abgestrahlten Dosisverteilungen simulieren lässt.

Die tatsächlich abgestrahlten Dosisverteilungen werden am Ende mit der Summe der wöchentlichen adaptiven Bestrahlungsplänen verglichen.

Um die adaptive Dosisverteilung zu ermitteln, werden die zu behandelnden Patienten mit dem Tomotherapy-System einer wöchentlichen MV-CT-Bildgebung unterzogen. Auf diesen MV-CT-Bildern wird nach erneuter Konturierung der Risikoorgane ein neuer Bestrahlungsplan nach dem gleichen, vorher ausgearbeiteten Muster optimiert. Die Constraints für die Risikoorgane und die Zielvolumina werden bei der adaptiven Planung bei nach den SOPs auf die Wochendosis angepasst.

Die einzelnen Wochenpläne werden am Ende aufsummiert und die Dosis für die relevanten Risikoorganen sowie für die Zielvolumenabdeckung, mit der nicht adaptiven Dosis verglichen.

Ergebnis: Die Auswertung der Summenpläne zeigt, dass die tatsächlich abgestrahlte Dosis im Vergleich zur Dosis im Referenzplan einen Dosisanstieg in den Risikoorganen aufweist. Der Dosisanstieg zeigt im Dosismaximum eine Abweichung von 4 Gy und bis zu 2 Gy im Mittel an.

Die Zielvolumenabdeckung verändert sich im Mittel nur minimal weniger als 0.3 Gy.

Schlussfolgerung: Es kann gezeigt werden, dass durch eine regelhafte MV-CT-basiert adaptive Bestrahlungsplanung Dosisveränderung im HNO-Bereich anatomisch sowohl für die Risikoorgane als auch für das Zielvolumen nachverfolgt werden können. Die vorläufigen Ergebnisse legen nahe, dass eine wöchentliche Replanung die Dosis für Risikoorgane verbessern kann und damit zu einer Verringerung der Toxizitäten beitragen könnte. Wenn Dosisveränderungen, die zur Überschreitung der vorgegebenen Toleranzen in den Risikoorganen oder zur Unterdosierung im PTV führen, festgestellt werden, soll zukünftig automatisch eine Replanung durchgeführt werden.

P03-47

Peritherapeutische gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf dem EQ-5D-5L-Fragebogen bei HNO-Krebspatienten unter der Re-Radiotherapie

T. Sprave, A. Rühle, R. Stoian, E. Haehl, A. – L. Grosu, N. H. Nicolay

Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Fragestellung: Die subjektiv berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) gewinnt zunehmend an Bedeutung, insbesondere bei HNO-Krebspatienten (H&N) unter einer Re-Radiotherapie (Re-RT), welche mit einem Risiko für schwere behandlungsbedingte Toxizität assoziiert sein kann. Jedoch sind die peritherapeutischen Veränderungen der HRQOL unter einer Re-RT nicht hinreichend untersucht. Folglich wurde die peritherapeutische HRQOL anhand des validierten EQ-5D-5L Fragebogens erfasst.

Methodik: Alle H&N-Patienten, die zwischen Februar 2020 und Februar 2021 am Universitätsklinikum Freiburg eine Re-RT erhielten und die erste Nachuntersuchung absolvierten, wurden eingeschlossen. Die HRQOL wurde mittels des validierten EQ-5D-5L-Fragebogens vor der

Re-RT (t_0), nach Abschluss der Therapie (t_1) sowie drei Monate nach der Strahlentherapie (t_2) erhoben. Der Gesundheitszustandsindex (HI) und der visuelle Analog-Score (EQ VAS) wurden auf der Grundlage des individuellen Gesundheitsprofils für Deutschland berechnet. Die Veränderungen von Baseline bis drei Monate für HI und EQ VAS-Scores wurden erfasst. Um die Signifikanz der peritherapeutischen Veränderungen zu beurteilen, wurden nicht-parametrische Tests verwendet.

Ergebnis: Alle 10 Patienten füllten die Fragebögen zu allen Zeitpunkten der Datenerhebung aus, was insgesamt 30 Fragebögen ergab. Der mediane Charlson-Komorbiditätsindex zu Beginn der Studie betrug 7 (Range 5–12) Punkte. Die Re-RT wurde bei inoperablen histologisch gesicherten Lokalrezidiven bzw. Zweitkarzinomen im Bereich des Oro- und Hypopharynx indiziert. Alle Patienten erhielten eine PET-CT basierte normofraktionierte Radiotherapie bis einer GD von 59,4 Gy in 33 Fraktionen. Es trat keine höhergradige (\geq Grad 3) Toxizität auf.

Der mittlere EQ-5D-5L-Index-Score des Kollektivs vor, nach sowie drei Monate nach der Strahlentherapie betrug 0,835 (Standardabweichung, SD 0,16), 0,752 (SD 0,14) bzw. 0,898 (SD 0,11). Die jeweiligen mittleren EQ VAS-Scores betrugen 62,78 (SD 27,28), 55,00 (SD 12,91) bzw. 68,75 (SD 20,16).

Die jeweiligen Veränderungen des HI- und EQ-VAS-Scores während der Beobachtungsperiode waren in dieser Kohorte nicht signifikant (HI: $t_0 - t_1$ Mann-Whitney-test $p=0,319$, $t_0 - t_2 p=0,329$, $t_1 - t_2 p=0,143$; EQ-VAS: $t_0 - t_1 p=0,488$, $t_0 - t_2 p=0,822$, $t_1 - t_2 p=0,400$).

Schlussfolgerung: Dies ist die erste Evaluation der peritherapeutischen HRQOL unter einer Re-RT bei H&N-Krebspatienten. Trotz der bekannten therapiebedingten Toxizitäten wurde keine signifikante dauerhafte Verschlechterung der HRQOL in dieser Kohorte beobachtet. Studien mit größeren Stichprobengrößen sind erforderlich, um diese Daten zu verifizieren.

P03-48

Umfrage innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) zur Diagnostik und Behandlung von Speicheldrüsenerkrankungen

J. von der Grün¹, C. Rödel¹, P. Balermpas², D. Martin¹, S. Semrau³, R. Fietkau³, M. Haderlein³

¹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt

²Klinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich, Zürich (Schweiz)

³Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

Fragestellung: Speicheldrüsenerkarzinome (SGC) sind eine seltene und heterogene Tumorart. Es existieren keine allgemeinen Leitlinien zur Behandlung des SGC oder prospektiv, randomisierte Studien, insbesondere zu Standardverfahren der Strahlentherapie. Daher haben wir die Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) befragt, um Informationen über aktuelle Therapiestrategien der SGC zu erhalten.

Methodik: Es wurde ein alterner Online-Plattform (umfrageonline.com) zur Verfügung gestellt. Der entsprechende Link wurde an alle DEGRO-Mitglieder verschickt, die ihre Benutzerdaten zur Kontaktaufnahme zur Verfügung gestellt haben. Alternativ wurde zudem eine PDF-Ausdruckversion versandt. Es wurden Häufigkeitsverteilungen der Antworten für jede Frage berechnet. Die Daten wurden auch nach Art der Einrichtung ausgewertet.

Ergebnis: Es gingen siebenundsechzig Rückantworten ein, darunter 21 universitären Abteilungen, 22 außeruniversitären Einrichtungen und 24 von strahlentherapeutischen Praxen. Sechs Teilnehmer gaben an, dass ihre Abteilungen (Praxis: $n=5$, nicht-universitäres Krankenhaus: $n=1$) keine SGC behandeln, daher wurde der Fragebogen nicht ausgefüllt. Hinsichtlich der angewandten Bestrahlungstechniken, der Zielvolumendefinition und der begleitenden Chemotherapie-Behand-

lungsstrategien gab es große Unterschiede zwischen den Teilnehmern. Im Vergleich von universitären vs. nicht-universitären Einrichtungen behandeln Universitätskliniken signifikant mehr Patienten mit SGC pro Jahr und leiten mehr molekularpathologische Diagnostik ein.

Schlussfolgerung: SGC stellen eine große Herausforderung für Kliniker dar, wie die inhomogenen Umfrageergebnisse bezüglich Diagnostik, Betrachtung und systemischer Therapie zeigen. Prospektive, multi-zentrische klinische Studien sind notwendig, um die Behandlung von SGC zu vereinheitlichen und zu verbessern.

P03-49-jD

Aussagekraft von Komorbiditätsscores bei älteren Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (SCCHN) im Rahmen definitiver Radiotherapie (RT) oder Radiochemotherapie (RCT) – Retrospektive monoinstitutionelle Erhebung

C. Süß¹, A. Ratzsberger¹, M. Hipp², F. Steger¹, F. Zeman⁵, T. Ettl³, K. Evert⁴, O. Kölbl¹, M. Hautmann¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

²Strahlentherapie, Klinikum St. Marien Amberg, Amberg

³Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

⁴Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

⁵Zentrum für Klinische Studien, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

Fragestellung: Kopf-Hals-Tumore gehören zu den häufigen Malignomen weltweit. Lokal fortgeschritten Tumore werden international standardmäßig definitiv kurativ bestrahlt bzw. radiochemotherapiert. Die Zahl der älteren Patienten mit SCCHN nimmt hierbei stetig zu. Trotzdem ist dieses Patientenkollektiv in klinischen Studien unterrepräsentiert. Ziel dieser klinischen Erhebung war die Evaluation der Durchführbarkeit und Ergebnisse einer definitiven RT/RCT in einem Kollektiv von älteren Kopf-Hals-Patienten sowie die Korrelation mit verschiedenen Komorbiditätsscores, um eine Therapiefähigkeit von älteren Patienten bestmöglich vorherzusagen.

Methodik: Insgesamt konnten im Zeitraum von 2004 bis 2018 110 Patienten, die älter als 70 Jahre waren (Medianes Alter 75 Jahre) und eine definitive RT oder RCT am Universitätsklinikum Regensburg erhielten, eingeschlossen werden. Die meisten Patienten litten unter einem SCCHN im UICC Stadium IVa. 46 Patienten wurden simultan radiochemotherapiert, 64 Patienten erhielten eine alleinige Radiatio. Als Komorbiditätsscores wurden Karnofsky-Performance-Status, Charlson-Comorbidity-Score sowie Elixhauser-Comorbidity-Score verwendet und die Ergebnisse mittels binär logistischer Regression korreliert. Das mediane Follow-Up lag bei 16 Monaten (IQR 7 bis 30 Monate).

Ergebnis: Die Durchführbarkeit der Radiotherapie war gut. Bei 18 Patienten musste die Strahlentherapie für mehr als einen Tag unterbrochen werden. 46 % der Patienten konnten mindestens 75 % der geplanten Chemotherapiedosis erhalten. 66 % litten unter einer Akuttoxizität CTC Grad III oder IV. Das Gesamtüberleben lag bei 59 % nach 12 Monaten, 33 % nach 24 und 15 % nach 60 Monaten. Die Lokalkontrolle war 84 % nach 12 Monaten, 62 % nach 24 Monaten und 49 % nach 5 Jahren. In der binär logistischen Regression zeigten sich signifikante Ergebnisse für die Vorhersagekraft des Elixhauser-Comorbidity-Scores ($p=0,006$) sowie des Karnofsky-Performance-Status ($p=0,000184$) im Hinblick auf die Durchführbarkeit der Therapie bei älteren Patienten (Erreichen einer Gesamtdosis der RT von $\geq 95\%$).

Schlussfolgerung: Es zeigte sich eine gute Durchführbarkeit der definitiven RT und eine angemessene Durchführbarkeit der simultanen Chemotherapie bei älteren Patienten mit SCCHN. Auch im Vergleich mit jüngeren Patientenkollektiven ergab sich ein adäquates Gesamtüberleben, besonders im Hinblick auf den fragilen Zustand der Patien-

ten zu Beginn der Therapie. Insgesamt scheint eine Deintensivierung der Therapie nur aufgrund des Alters nicht angezeigt. Eine gute Bewertung für die Therapiefähigkeit der älteren Patienten kann vor Therapie der Elixhauser-Comorbidity-Score und mit Einschränkungen der Karnofsky-Performance-Status geben.

P03-50-jD

Aussagekraft von Komorbiditätsscores bei älteren Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (SCCHN) im Rahmen postoperativer Radiotherapie (RT) oder Radiochemotherapie (RCT) – Retrospektive monoinstitutionelle Erhebung

M. Hautmann¹, A. Ratzsberger¹, M. Hipp², F. Steger¹, F. Zeman⁵, T. Ettl³, K. Evert⁴, O. Kölbl¹, C. Süß¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

²Strahlentherapie, Klinikum St. Marien Amberg, Amberg

³Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

⁴Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

⁵Zentrum für Klinische Studien, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

Fragestellung: Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich gehören zu den häufigen Malignomen weltweit. Die postoperative Radio- bzw. Radiochemotherapie stellen bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder Tumoren mit Risikofaktoren eine Standardtherapie dar. Die Zahl der älteren Patienten mit SCCHN nimmt hierbei stetig zu. Trotzdem ist dieses Patientenkollektiv in klinischen Studien unterrepräsentiert. Ziel dieser klinischen Erhebung war die Evaluation der Durchführbarkeit und Ergebnisse einer postoperativen RT/RCT in einem Kollektiv von älteren Kopf-Hals-Patienten sowie die Korrelation mit verschiedenen Komorbiditätsscores, um eine Therapiefähigkeit von älteren Patienten bestmöglich vorherzusagen.

Methodik: Eingeschlossen wurden alle Patienten, älter als 70 Jahre, die an der Universitätsklinik Regensburg eine RT oder RCT im Zeitraum von 2004 bis 2018 erhielten. 71 Patienten mit einem medianen Alter von 75 Jahren konnten identifiziert werden. Die meisten Patienten litten an einem SCCHN im UICC Stadium IVa. 9 Patienten erhielten eine simultane Radiochemotherapie, 62 Patienten eine alleinige RT. Als Komorbiditätsscores wurden Karnofsky-Performance-Status, Charlson-Comorbidity-Score sowie Elixhauser-Comorbidity-Score verwendet und die Ergebnisse mittels binär logistischer Regression korreliert. Das mediane Follow-up betrug 27 Monate (IQR 18 bis 62 Monate).

Ergebnis: Insgesamt zeigte sich eine gute Durchführbarkeit der Radiotherapie. Die Radiatio musste bei 9 Patienten unterbrochen werden. 6/9 Patienten konnten mindestens 75 % der geplanten Chemotherapiedosis erhalten. Bei 52 % der Patienten trat eine Akuttoxizität CTC Grad III oder IV auf. Das Gesamtüberleben war 87 % nach 12, 67 % nach 24 und 41 % nach 60 Monaten. Wir konnten den prätherapeutischen Karnofsky-Performance-Status als prädiktiven Faktor für das Gesamtüberleben identifizieren in der Cox-Regressionsanalyse. Die lokale Kontrolle war 99 % nach 12 Monaten, 88 % nach 24 Monaten und 75 % nach 60 Monaten. In der binär logistischen Regression zeigte sich ein signifikantes Ergebnis ($p=0,006$) für die Vorhersagekraft des Elixhauser-Comorbidity-Scores im Hinblick auf die Durchführbarkeit der Therapie bei älteren Patienten (Erreichen einer Gesamtdosis der RT von $\geq 95\%$).

Schlussfolgerung: In unserem Kollektiv von älteren Patienten mit SCCHN zeigte sich eine gute Durchführbarkeit der postoperativen RT oder RCT und gute Ergebnisse besonders im Hinblick auf die Lokalkontrolle. Insgesamt scheint kein relevanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Kollektiven mit jüngeren Patien-

ten oder unselektierten Kollektiven zu bestehen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine Deintensivierung der Therapie aufgrund des Alters nicht angezeigt ist. Eine gute Einschätzung für die Therapiefähigkeit der älteren Patienten kann beispielsweise vor Therapie der Elixhauser-Comorbidity-Score liefern.

P03-51

Cisplatin versus Carboplatin/Paclitaxel im Rahmen einer Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich

S. Nassif¹, J. Wichmann¹, D. Strube², S. Vassis¹, H. Christiansen¹, D. Steinmann¹

¹Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

²University of Applied Sciences Technology, Business and Design, Hochschule Wismar, Wismar

Fragestellung: In der definitiven und adjuvanten Therapie von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren sieht die Leitlinienempfehlung den Einsatz eines platinhaltigen Regimes vor. Wir verglichen in einer retrospektiven Studie verschiedene Einflussfaktoren für den Einsatz von Cisplatin oder Carboplatin/Paclitaxel beziehungsweise den Wechsel zwischen beiden Regimen sowie die Toxizität und Überlebensparameter.

Methodik: Es wurden 150 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich ausgewertet, die sich an unserer Institution zwischen 2012 und 2017 einer simultanen Radiochemotherapie unterzogen. Hierbei erfolgte die Chemotherapie als First-Choice-Therapie mit wöchentlichen Gaben von Cisplatin (40 mg/m², Gruppe 1) beziehungsweise, bei eingeschränkter Nieren- und/oder Herzfunktion, mit Carboplatin AUC2/Paclitaxel (45 mg/m², Gruppe 2). Im Falle eines Auftretens von Toxizitäten in Gruppe 1 fand eine Therapieumstellung auf das Carboplatin/Paclitaxel-Regime statt (Gruppe 3). Alle drei Gruppen wurden hinsichtlich patienten- und therapiebezogener Parameter, Toxizitäten und Überleben verglichen.

Ergebnis: In den Gruppen wurden 99, 30 und 21 Patienten ausgewertet, die mindestens einen Kurs Chemotherapie erhielten. Patienten der Gruppe 3 wechselten aufgrund von Nephrotoxizität (95,0 %) im Median von 3 Kursen von Cisplatin auf Carboplatin/Paclitaxel. Das Ziel von mindestens 5 Chemotherapienkursen wurde am häufigsten von Patienten der Gruppe 1 (69,7 %) vs. Gruppe 2 (40,0 %) vs. Gruppe 3 (61,9 %) erreicht. Weiterhin ergab die multivariate Analyse, dass Patienten der Gruppe 3 signifikant älter als in der Gruppe 1 waren (über 60 Jahre, $p=0,021$), häufiger mit einer definitiven Radiochemotherapie behandelt wurden ($p=0,049$) und eine höhere Nephrotoxizität ($p=0,036$) entwickelten. Die Überlebensparameter zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Schlussfolgerung: Bei Cisplatin-Unverträglichkeit aufgrund von Nephro- oder Kardiotoxizität stellt Carboplatin/Paclitaxel eine geeignete Therapieoption dar. Zur Validierung der Ergebnisse bedarf es zusätzlich einer prospektiven Studie.

P03-52

Prognosefaktoren bei der palliativen Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren

C. Staackmann¹, J. Ribbat-Idel², S. Perner^{2,3}, C. Idel⁴, K. Bruchhage⁴, S. Hakim⁵, S. Schild⁶, D. Rades¹

¹Strahlentherapie, Universität zu Lübeck, Lübeck

²Pathologie, Universität zu Lübeck, Lübeck

³Pathologie, Leibniz Forschungszentrums Borstel, Borstel

⁴Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universität zu Lübeck, Lübeck

⁵Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universität zu Lübeck, Lübeck

⁶Radiation Oncology, Mayo Clinic, Scottsdale (USA)

Fragestellung: Nicht selten ist bei Patienten/innen mit einem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (SCCHN) eine kurative Strahlentherapie (RT) bzw. Radiochemotherapie (RCT) aufgrund einer fortgeschrittenen Erkrankung, eines reduzierten Allgemeinzustands, hohen Alters oder signifikanter Komorbidität nicht möglich. Diese Patienten/innen erhalten häufig eine palliative RT mit niedrigerer Gesamtdosis und/oder höherer Dosis pro Fraktion und benötigen personalisierte Therapiekonzepte. Die Personalisierung der Behandlung wird durch Prognosefaktoren erleichtert. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, derartige Faktoren für das Gesamtüberleben zu identifizieren.

Methodik: Bei 92 Patienten/innen, die eine palliative Bestrahlung eines SCCHN erhielten, wurden mögliche Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben untersucht. Diese Faktoren waren Alter (median 68 Jahre), Geschlecht, Allgemeinzustand (ECOG-PS), Hämoglobinvwert vor RT, Tumorlokalisation, TNM-Stadium, histologisches Grading, p16-Status, RT-Dosis (EQD2, median 42,3 Gy), Vollständigkeit der geplanten RT, simultane Chemotherapie und Operation vor RT. Die univariaten Analysen erfolgten mittels Kaplan-Meier-Methode und log-rank Test. Signifikante Faktoren ($p<0,05$) wurden zusätzlich in einer multivariaten Analyse (Cox Proportional Hazards Model) auf Unabhängigkeit überprüft.

Ergebnis: In der univariaten Analyse für das Gesamtüberleben waren ein Hämoglobinvwert vor RT ≥ 12 g/dl (vs. <12 g/dl, $p=0,003$), eine EQD2 $>42,3$ Gy (vs. $\leq 42,3$ Gy, $p=0,003$) und Vollständigkeit der geplanten RT (vs. unvollständige RT, $p<0,001$) signifikant mit einer besseren Prognose assoziiert. In der multivariaten Analyse war der Hämoglobinvwert vor RT signifikant (HR 0,52; 95 %-CI 0,29–0,92; $p=0,024$); für die EQD2 (HR 0,59; 95 %-CI 0,34–1,02; $p=0,057$) und die Vollständigkeit der RT (HR 0,61; 95 %-CI 0,34–1,09; $p=0,093$) zeigten sich entsprechende Trends.

Schlussfolgerung: Prognosefaktoren wurden identifiziert, die zur Personalisierung einer palliativen RT bei einem SCCHN beitragen können. Das Ergebnis, dass eine höhere EQD2 und die Vollständigkeit der geplanten RT mit einer besseren Prognose assoziiert waren, unterstreicht die Bedeutung einer engmaschigen und intensiven Betreuung dieser Patienten/innen.

P03-53

Planvergleich Halcyon vs. Linac bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

S. Vitzthum, A. Mirus, V. Budach, D. Böhmer

Strahlentherapie Campus Benjamin Franklin, Charité
Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Fragestellung: Das Halcyon-System (Varian Medical Systems) wurde als neues Linearbeschleuniger-Konzept mit Zweischicht-Multi-Leaf-Kollimator im Sinne einer neuen Behandlungsplattform eingeführt. Die optimierte Bildgebung, eine höhere Gantry-Geschwindigkeit sowie eine verbesserte Effizienz der Arbeitsabläufe soll zu einer einfacheren Bedienung, einer schnelleren Behandlung und erhöhtem patientenorientiertem Komfort und Sicherheit führen.

Methodik: Ziel dieser prospektiven Untersuchung ist ein Planvergleich zwischen dem Halcyon-System (HS) und einem konventionellen LINAC System (DHX) mit Plänen von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Hierzu wurden mehr als 40 VMAT Pläne von 20 Patienten für beide Therapiesystem geplant und anschließend analysiert. Es wurden Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten (Karzinome des Oro- und Hypopharynx, Larynx, Nasopharynx und der Mundhöhle), Therapiekonzepten (definitive und postoperative Bestrahlungen oder Radiochemotherapien) und Fraktionierungskonzepten (normofraktionierte, hyper- und hypofraktionierte Bestrahlungskonzepte) einge-

schlossen. Die Planung erfolgte hierbei mit identischen Planvorgaben bezüglich der Zielvolumenabdeckung, der Risikoorgan-Grenzdosen, der Photonenenergie (6 MeV) und der Anzahl der Arcs (2–3). Beide Pläne wurden hinsichtlich ihrer Zielvolumenabdeckung sowie Dosisbelastung der Risikoorgane (OAR), Monitor-Units (MU) und Beam-On-Time verglichen.

Ergebnis: Der Planvergleich zeigte im Mittel (\pm Standardabweichung) höhere MU-Werte für identische Pläne des DHX gegenüber dem HS (389 ± 114 MU, versus 330 ± 113 MU). Auch die Beam-On-Time war für das HS signifikant kürzer als für den DHX (HS 0.59 ± 0.19 min, versus DHX 3.86 ± 1.35 min). Hinsichtlich der Zielvolumenabdeckung zeigte sich dagegen kein Unterschied beider Therapiesysteme. Ebenfalls kein Unterschied wurde hinsichtlich der Dosis an Risikoorganen gefunden. Die Maximaldosis am Hirnstamm ergab für DHX und HS beispielsweise 52,8 Gy versus 52,7 Gy.

Schlussfolgerung: Durch die deutlich geringere Anzahl an Monitor-Units bei gleicher PTV-Abdeckung und gleicher Dosis der Risikoorgane kann mit dem Halcyon-System eine signifikant höhere Effizienz der Therapieapplikation gezeigt werden. Die verbesserte und schnellere Bildgebung sowie die kürzere Beam-On-Time führten zu deutlich verkürzten täglichen Bestrahlungszeiten. Damit einhergehend resultiert ist eine Effizienzsteigerung mit möglichem erhöhtem Patientendurchsatz.

P04 | Mammakarzinom

P04-1

2-Jahres-Daten zur Lebensqualität der multizentrischen, randomisierten IMRT-MC2-Studie: IMRT mit simultan integriertem Boost im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung mit sequenziellem Boost in der adjuvanten Radiotherapie des Mammakarzinoms

T. Forster¹, A. Hommertgen¹, M. Häfner¹, N. Arians¹, L. König¹, S. Harrabi¹, I. Schlampp¹, C. Köhler¹, E. Meixner¹, V. Heinrich², N. Weidner², J. Hüsing¹, M. Golatta¹, C. Sohn¹, J. Heil¹, H. Hof³, D. Krug⁴, J. Debus¹, J. Hörner-Rieber¹

¹Uniklinikum Heidelberg, Heidelberg

²Uniklinikum Tübingen, Tübingen

³Strahlentherapie Rhein-Pfalz, Neustadt

⁴Uniklinikum Kiel, Kiel

Fragestellung: Vor kurzem haben wir die 2-Jahres-Daten zur lokalen Kontrolle und Kosmetik der prospektiven, randomisierten IMRT-MC2-Studie (NCT 01322854) veröffentlicht. Diese zeigten für Brustkrebspatienten eine Nichtunterlegenheit der konventionell fraktionsierten, intensitätsmodulierten Radiotherapie mit simultan integriertem Boost (IMRT-SIB) im Vergleich zur 3D-konformalen Radiotherapie mit sequenziellem Boost (3D-CRT-seqB). In der nun vorliegenden Arbeit stellen wir die Ergebnisse der Lebensqualität nach zwei Jahren vor.

Methodik: Um die Nichtunterlegenheit der IMRT-SIB (50,4 Gy in 1,8 Gy-Fraktionen mit einem SIB auf das Tumorbett von 64,4 Gy in 2,3 Gy-Fraktionen) im Vergleich zur 3D-CRT-seqB (50,4 Gy in 1,8 Gy-Fraktionen, gefolgt von einem sequentiellen Boost von 16 Gy in 2 Gy-Fraktionen) zu untersuchen, wurden 502 Patienten in die Studie eingeschlossen. Zur Beurteilung der Lebensqualität (QoL) wurden die Patienten gebeten, zu Studienbeginn sowie sechs Wochen und zwei Jahre nach der Strahlentherapie die Fragebögen QLQ-C30 (15 Skalen) und QLQ-BR23 (8 Skalen) auszufüllen. Sechs Wochen und zwei Jahre nach der Strahlentherapie erfolgte ein Vergleich der Lebensqualität zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Der Friedmann-Test wurde eingesetzt, um die Lebensqualität zu verschiedenen Zeitpunkten während der Nachuntersuchung (Therapiebeginn, sechs Wochen und zwei Jahre nach der Strahlentherapie)

miteinander zu vergleichen und signifikante Veränderungen über den Zeitverlauf zu untersuchen.

Ergebnis: Nach sechs Wochen sowie zwei Jahren konnten in der IMRT-Gruppe jeweils 237 und 212 (94 % und 84 %) und in der Kontrollgruppe jeweils 231 und 210 (93 % und 84 %) Fragebögen zur Lebensqualität ausgewertet werden. Sechs Wochen nach Radiotherapie zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der IMRT in den Lebensqualitätsskalen für Schmerzen (22,3 Punkte für die IMRT; 27,0 Punkte für die 3D-CRT-seqB; $p=0,033$; $r=0,102$) und für Armsymptome (18,1 Punkte für die IMRT; 23,6 Punkte für die 3D-CRT-seqB; $p=0,013$; $r=0,118$).

Verglichen mit den Ausgangswerten wiesen beide Behandlungsarme nach zwei Jahren signifikante Verbesserungen der globalen Lebensqualität auf (IMRT: $p=0,009$, $r=0,021$; 3D-CRT: $p=0,001$, $r=0,028$) und leichte Beeinträchtigungen der Rollen- (IMRT: $p=0,008$, $r=0,021$; 3D-CRT: $p=0,001$, $r=0,038$) und Sozialfunktion (IMRT: $p=0,013$, $r=0,021$; 3D-CRT: $p=0,001$, $r=0,033$) sowie der Lebensqualitätsskala für die Zukunftsperspektive (IMRT: $p=0,003$, $r=0,026$; 3D-CRT: $p=0,0034$, $r=0,020$).

Schlussfolgerung: Dies ist die erste randomisierte Phase-III-Studie, die zeigt, dass bei der adjuvanten Radiotherapie des Mammakarzinoms die simultan integrierte Boost-Bestrahlung im Vergleich zur konventionellen, sequentiellen Boost Applikation sogar zu einer leicht verbesserten Lebensqualität führt. Diese Ergebnisse unterstützen weiter die breite klinische Implementierung der simultan integrierten Boost-Bestrahlung in der adjuvanten Brustkrebsbehandlung.

P04-2

Einfluss von CDK4/6-Inhibitoren und ionisierender Strahlung auf die Seneszenz bei Mammakarzinom-Zellen

L. Quarz, T. Jost, R. Fietkau, L. Distel

Strahlenklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Zellaktivierung geschieht hauptsächlich durch Nekrose und Apoptose, aber auch durch Seneszenz. Da Seneszenz durch die meisten Messmethoden nicht erfasst wird, haben wir untersucht, ob die CDK4/6-Kinaseinhibitoren Palbociclib, Abemaciclib und Ribociclib Seneszenz beeinflussen.

Methodik: Die Mammakarzinom Zelllinien MCF-7 und MDA-MB-231 wurden mit 0,5 μ M eines CDK4/6-Inhibitors (Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib) behandelt und zusätzlich einmalig mit 2 Gy bestrahlt. Ab Tag 3 bis Tag 7 erfolgte die Auswertung mittels Durchfluszytometrie an lebenden Zellen (Färbung mit Hoechst 33342, C₁₂-FDG, AnnexinV und 7AAD), bei der diese vor allem hinsichtlich ihrer Seneszenz untersucht wurden. Als Seneszenz-Marker diente die β -Galactosidase-Aktivität, welche mittels C₁₂-FDG bestimmt wurde.

Ergebnis: Die Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren führte zu erhöhter β -Galactosidase-Aktivität im Vergleich zu den Kontrollen – vor allem bei kombinierter Bestrahlung.

So lag der Anteil an C₁₂-FDG-positiven Zellen bei CDK4/6-Inhibitor behandelten MCF-7-Zellen an Tag 5 beispielsweise bei 33,7 % (Palbociclib), 26,9 % (Ribociclib) und 26,8 % (Abemaciclib), während der Anteil der C₁₂-FDG positiven Population bei unbehandelten MCF-7-Zellen im Mittel bei 9,4 % lag. Bei zusätzlicher Bestrahlung mit 2 Gy stieg der Anteil der C₁₂-FDG-positiven Zellpopulation auf 37,0 % (Palbociclib), 33,0 % (Ribociclib) und 34,9 % (Abemaciclib). MCF7-Zellen, die zwar bestrahlt, aber nicht mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt wurden hatten im Durchschnitt eine C₁₂-FDG positive Population von 24,0 %. Bei MDA-MB-231 lag der Anteil der C₁₂-FDG positiven Population bei Monotherapie mit CDK4/6-Inhibitoren an Tag 5 bei 25,1 % (Palbociclib), 7,2 % (Ribociclib) und 20,7 % (Abemaciclib) – bei der Kontrolle an Tag 5 lag der Anteil durchschnittlich bei 1,6 %. In Kombination mit 2 Gy stieg er auf 27,0 % (Palbociclib),

16,0 % (Ribociclib) und 32,5 % (Abemaciclib). Die Monotherapie mit 2 Gy führte zu einer C₁₂-FDG positiven Population von 7,3 %. Die Bestrahlung mit 2 Gy führte so bei allen drei Kinaseinhibitoren zu einer Steigerung der C₁₂-FDG positiven Population im Vergleich zur Monotherapie mit CDK4/6-Inhibitor, bei MCF-7 von etwa 3 % (Palbociclib), 6 % (Ribociclib) und 8 % (Abemaciclib). Bei MDA-MB-231 stieg der Anteil um 1,9 % (Palbociclib), 8,8 % (Ribociclib) und 11,8 % (Abemaciclib).

Schlussfolgerung: Alle drei untersuchten CDK4/6-Inhibitoren führen zu einer deutlichen Zunahme der Seneszenz bei beiden Brustkrebszelllinien. Die Kombination mit ionisierender Strahlung steigert diesen Effekt zusätzlich.

P04-3

PROMs (Patient Reported Outcome Measures) zur postoperativen moderat-hypofraktionierten Ganzbrustbestrahlung (mhWBRT) mit simultan integriertem Boost (SIB) und hypofraktionierten Teilbrustbestrahlung (APBI)

L. Höng, O. Unterkirhere, A. Kaever, S. Abbeel, P. Logaritsch, C. Glanzmann, G. Studer

Klinik für Radio-Onkologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern (Schweiz)

Fragestellung: Erhebung der PROMs unserer Patientinnen (Pat.) mit SIB-mhWBRT und APBI nach brusterhaltender Operation bei invasivem Mammakarzinom oder duktalem Carcinoma in situ (DCIS).

Methodik: APBI und SIB-mhWBRT sind seit 02/2017 bzw. 07/2017 an unserem Zentrum im Routine-Einsatz. Die Patientinnen wurden prospektiv erfasst und in definierten Zeitabständen (unmittelbar vor und nach RT, nach 6/12/24/36 Mo.) klinisch untersucht und mit ihrer Einwilligung befragt (PROMs, LENT-SOMA scale). Die Verlaufserfassung beinhaltet die objektive Beurteilung durch einen Arzt, sowie PROMs zur Therapieverträglichkeit (Hautsensibilität, Schmerzen, kosmetisches Ergebnis). APBI (26–28 Gy/5 Frakt./1 Wo.) wird bei Frühstadien gemäss ASTRO CONSENSUS STATEMENT eingesetzt, für fortgeschrittenere Stadien wurde die SIB-mhWBRT (40/48 Gy/15 Frakt./3 Wo.) durchgeführt. Seit 05/2018 werden zusätzlich Pat. mit Lymphabflussbestrahlung mit diesem Konzept behandelt ($n=62$). Im Beobachtungszeitraum bis 04/2020 qualifizierten 198 Pat. für APBI (DCIS (26), pT1 (151), pT2 (21), N0-1a), bzw. 391 für SIB-mhWBRT (DCIS (30), pT1 (198), pT2 (156), pT3 (4), pT4a (2)/, Tx (1), N0-3). Das mittlere Alter der SIB-Kohorte war 60 J. (27–88), die mittlere/mediane Beobachtungszeit 18/16 Mo. (1–38); für die APBI-Kohorte waren dies 65 J. (45–88) bzw. 21/22 Mo. (1–46).

Ergebnis: PROMs-Daten von 225/128 Pat. der SIB/APBI-Kohorten waren für die 6 Mo.-Evaluation verfügbar: 78/91 % gaben keine Sensibilitätsveränderung, 56/78 % Schmerzfreiheit in der Brust an; starke Schmerzen gaben nur 3 % aus der SIB-Schmerz-Kohorte an, Analgetika wurden in 5/3 % der Subgruppen mit Schmerzen benötigt. Das kosmetische Ergebnis wurde in 55/42/2/1 % (SIB) und 72/25/3/0 % (APBI) als ausgezeichnet/gut/ordentlich/schlecht angegeben. PROMs nach 1 J. (n PROMs = 137/88 SIB/APBI) blieben vergleichbar: keine Sensibilitätsveränderungen in 85/90 % der SIB/APBI-Kohorte, Schmerzfreiheit in 62/78 %; oft Schmerzen nur in 1/1 %, Analgetika wurden von 2/1 % (SIB/APBI) der Pat. mit Schmerzen benötigt. Das kosmetische Ergebnis wurde in 62/34/4 % (SIB) und in 80/19/1 % (APBI) als ausgezeichnet/gut/ordentlich taxiert. Nach 2 J. (n PROMs = 31/62 SIB/APBI) gaben 88/89 % (SIB/APBI) keine Sensibilitätsveränderungen an. Schmerzfreiheit bestand bei 50/84 % (SIB/APBI); über oft auftretende Schmerzen berichteten 3/5 %. Analgetika wurden in 10/2 % dieser Subgruppen benötigt. Das kosmetische Ergebnis wurde in 59/34/3 % (SIB) und in 82/18/0 % (APBI) als ausgezeichnet/gut/ordentlich taxiert. Für die 3 J.-Evaluation liegen aufgrund der COVID-Pandemie in 2020 derzeit zu wenige Daten vor. Objektiv fand sich

eine Lokal-/Nodal-Kontrollrate von 99/100 % (SIB) und 99.5/99.7 % (APBI) (03/2021); Grad 3 Spätreaktionen wurden nicht beobachtet. **Schlussfolgerung:** PROMs nach SIB-mhWBRT und APBI bestätigten die objektiv sehr hohe frühe/intermediäre Therapietoleranz, mit objektiv erwarteterweise leicht besseren PROMs-Werten nach APBI.

P04-4

Dosimetrische Auswirkungen der Bestrahlung in tiefer Inspiration auf kardiale und pulmonale Strukturen beim linksseitigen Mammakarzinom im Vergleich zur Bestrahlung in freier Atmung

J. Reinalter^{1,3}, S. Stoller^{2,3}, J. Lübke^{1,3}, T. Rothe^{1,3}, M. Serpa^{1,3}, T. Sprave^{2,3}, D. Baltas^{1,3}, A. – L. Grosu^{2,3}, N. H. Nicolay^{2,3}

¹Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Abteilung Medizinische Physik, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau

²Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau

³Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Freiburg, Heidelberg

Fragestellung: Es wird untersucht, inwiefern eine Bestrahlung in tiefer Inspiration (DIBH) im Vergleich zur freien Atmung (FB) zu einer Dosisreduktion in kardialen und pulmonalen Risikoorganen führt und wie sich die Patientencompliance darstellt.

Methodik: Die Studie umfasst 130 Patientinnen mit einem medianen Alter von 59 Jahren (31–83 Jahre), die im Zeitraum von Dezember 2017 bis Dezember 2019 eine Strahlentherapie bei links – oder beidsei-

	FB	DIBH	Veränderung [%]	p-Wert
Volumen [ccm]	168.5 (82.1–308.1)	156.7 (69.2–290.8)	-7.00	<0.0001
Average [Gy]	2.79 (1.09–9.51)	1.49 (0.55–4.46)	-46.59	<0.0001
D50 [Gy]	1.79 (0.87–3.51)	1.31 (0.49–2.47)	-26.82	<0.0001
Maximum [Gy]	43.51 (7.67–57.86)	11.23 (2.05–54.14)	-74.19	<0.0001
D2 [Gy]	16.70 (2.52–50.49)	3.31 (1.22–39.47)	-80.18	<0.0001
V5 [%]	7.30 (0.02–36.00)	0.24 (0.00–15.62)	-96.71	<0.001
V10 [%]	3.64 (0.00–22.23)	0.00 (0.00–9.84)	-100.00	<0.0001
V15 [%]	2.37 (0.00–19.30)	0.00 (0.00–7.22)	-100.00	<0.0001
V20 [%]	1.55 (0.00–17.27)	0.00 (0.00–5.24)	-100.00	<0.0001
V23 [%]	1.21 (0.00–16.13)	0.00 (0.00–4.68)	-100.00	<0.0001
V25 [%]	1.01 (0.00–15.48)	0.00 (0.00–4.31)	-100.00	<0.0001
V30 [%]	0.58 (0.00–13.69)	0.00 (0.00–3.54)	-100.00	<0.0001
V40 [%]	0.03 (0.00–7.99)	0.00 (0.00–1.91)	-100.00	<0.01

P04-4 | Abb. 1 Ergebnisse für LV: Mediane verschiedener Parameter mit relativer Reduktion und p-Wert

	FB	DIBH	Veränderung [%]	p-Wert
Average [Gy]	14.34 (2.42–37.46)	4.12 (1.21–33.25)	-71.27	<0.0001
D50 [Gy]	9.83 (2.06–45.36)	3.69 (1.24–44.40)	-62.46	<0.0001
Maximum [Gy]	43.41 (5.19–59.10)	16.28 (2.13–55.20)	-62.50	<0.0001
D2 [Gy]	38.71 (4.02–57.41)	8.92 (1.84–51.14)	-76.96	<0.0001
V5 [%]	72.11 (0.01–100.00)	20.84 (0.00–97.91)	-71.10	<0.0001
V10 [%]	49.79 (0.00–96.46)	0.78 (0.00–84.26)	-98.43	<0.0001
V15 [%]	37.86 (0.00–92.49)	0.00 (0.00–81.33)	-100.00	<0.0001
V20 [%]	28.08 (0.00–85.65)	0.00 (0.00–79.78)	-100.00	<0.0001
V25 [%]	22.06 (0.00–80.79)	0.00 (0.00–75.78)	-100.00	<0.0001
V30 [%]	14.37 (0.00–79.00)	0.00 (0.00–72.32)	-100.00	<0.0001
V40 [%]	0.51 (0.00–70.24)	0.00 (0.00–60.04)	-100.00	<0.0001

P04-4 | Abb. 2 Ergebnisse für LAD: Mediane verschiedener Parameter mit relativer Reduktion und p-Wert

tigem Brustkrebs am Universitätsklinikum Freiburg erhielten. Bei allen Patientinnen wurden CT-Aufnahmen in freier Atmung (FB) sowie in tiefer Inspiration (DIBH) mit vorherigem Coaching unter Verwendung eines Oberflächen-Scansystems (C-RAD AB, Schweden) durchgeführt. Die Bestrahlungsplanung erfolgte für beide CT-Aufnahmen. Für beide Pläne wurden verschiedene Parameter für kardiale Strukturen (Herz, linker Ventrikel (LV), „left anterior descending coronary artery“ (LAD), „right coronary artery“ (RCA)) und pulmonale Strukturen (rechter und linker Lungenflügel) bestimmt. Für die kardialen Strukturen wurden folgende Parameter untersucht: Volumen, maximale Dosis, mittlere Dosis, D2, D50, V5, V10, V15, V20, V23, V25, V30, V40. Bei den pulmonalen Strukturen wurde evaluiert: Volumen, maximale Dosis, mittlere Dosis, D20, D30, D50, V5, V20.

Ergebnis: Aus der Gesamtgruppe konnten 10 Patientinnen nicht berücksichtigt werden, da sie den hausinternen Anforderungen des Atemcoachings nicht entsprachen. 117 Patientinnen (90 %) wurden in DIBH bestrahlt, 4 davon mussten im Laufe der Behandlung auf FB umgestellt werden. Zum dosimetrischen Vergleich wurden die Mediane sowie die Spannweite bestimmt. Für die maximale Herzdosis ergaben sich Werte von 21.15 Gy (3.59–55.99)(DIBH) bzw. 46.06 Gy (12.85–59.43) (FB)($p<0.0001$), für D50 des Herzens 1.31 Gy (0.47–3.60)(DIBH) bzw. 2.22 Gy (0.89–8.82)(FB)($p<0.0001$). Für die maximale Dosis der RCA ergaben sich Werte von 1.46 Gy (0.64–2.70)(DIBH) bzw. 1.70 Gy (0.81–3.88)(FB)($p<0.0001$), für D50 der RCA 0.98 Gy (0.37–1.83)(DIBH) bzw. 1.21 Gy (0.53–2.49)(FB)($p<0.0001$). Für die maximale Dosis des linken Lungenflügels zeigte sich keine Signifikanz, bei D30 ergaben sich Werte von 3.58 Gy (1.37–11.52)(DIBH) bzw. 3.73 Gy (1.40–22.16)(FB)($p<0.001$). Die Werte für LAD und LV sind in den Abbildungen zu finden.

Schlussfolgerung: Für fast alle untersuchten dosimetrischen Parameter konnte im Mittel bei guter Compliance der Patientinnen eine signifikante Dosisreduktion bei Bestrahlung in DIBH erreicht werden. Lediglich bei der maximalen Dosis des linken Lungenflügels und bei V5 und V20 des rechten Lungenflügels zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Bei der rechten Koronararterie zeigte sich für V5, V10, V15, V20, V25, V30 und V40 kein Unterschied zwischen den beiden Verfahren, da bereits in freier Atmung der Wert null erreicht wurde.

P04-5

Oxygenation status in human skin and subcutis upon thermography-controlled wIRA-hyperthermia: Implications for thermoradiation of superficial cancers

A. Thomsen^{1,2}, M. Saalmann¹, M. Kollefrath¹, A. – L. Grosu^{1,2}, N. H. Nicolay^{1,2}, J. Scholber¹, M. Notter³, P. Vaupel^{1,2}

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Partnerstandort Freiburg, DKTK/DKFZ, Heidelberg

³Radioonkologie, Lindenhofspital, Bern (Schweiz)

Fragestellung: A high efficacy of water-filtered infrared A (wIRA) irradiation immediately followed by hypofractionated radiation has been documented in the treatment of locally recurrent breast cancer [1, 2]. In the present study, the temperature field and O₂ profiles were assessed in superficial tissues exposed to wIRA-hyperthermia, to verify that adequate thermal doses together with distinct improvements in the O₂-status as prerequisite for radiosensitization are present under these conditions. **Methodik:** Experiments on healthy volunteers were performed using a wIRA-irradiation system (THW1500, Hydrosun, Germany) with approval of the local ethics committee. Temperatures within the abdominal wall were measured with fiber optic sensors (OTG-M600, Opsens, Canada) at defined tissue depths (subepidermal, and 1–20 mm inside the tissue). The corresponding pO₂ values were assessed with the Oxylite-Pro system (Oxford Optronix, UK). In selected situations, hyper-

spectral tissue imaging (TIVITA, Diaspective Vision, Germany) was used to visualize the O₂ status of the skin and superficial patient tumors. **Ergebnis:** Upon wIRA-exposure, mean skin surface temperatures increased from 34.6 °C (pre-heating) to 41.6 °C within 5–12 min. Maximum temperatures of 41.8 °C were found at a tissue depth of 1 mm, with a steady decline in deeper layers (41.6 °C @ 5 mm, 40.8 °C @ 10 mm, 40.6 °C @ 15 mm, and 40.1 °C @ 20 mm). Tissue heating was accompanied by a significant increase in tissue pO₂ values [e.g., at a depth of 13 mm mean pO₂ rose from 46 mmHg to 81 mmHg (@ T=40.5 °C); in the post-heating phase (+ 5 min) pO₂ was 79 mmHg (@ T=38 °C) and 15 min post-heat, pO₂ was still elevated (72 mmHg), even though temperature had returned to normothermia (36.7 °C). pO₂ values remained on elevated levels for 30–60 min post-heat. Non-invasive monitoring in sub-papillary dermis layer of normal skin and recurrent breast cancers confirmed the improved O₂ status during wIRA-exposure, distinctly outlasting the time period needed for subsequent radiation.

Schlussfolgerung: wIRA-hyperthermia (T=39–43 °C) enables a distinct pO₂ rise in the treated tissues. Therefore, a major requirement for radiosensitization of superficial tumors is unequivocally fulfilled. The sequence of hyperthermia and irradiation should be considered carefully, as the benefit of improved oxygenation is only present if hyperthermia is applied shortly before irradiation. Effective hyperthermia levels (T≥39 °C) are established in tissue depths up to ~25 mm.

References

- Notter et al., Int. J. Hyperthermia 33: 227–236 (2017).
- Notter et al., Cancers 12, 606 (2020).

P04-6-jD

Sulfamaderivate der Maslinsäure als Therapieoption für humane Mammakarzinome

M. Petrenko¹, A. Gütterl¹, E. Pflüger¹, M. Kreuzer², J. Michl³, A. Hulikova³, P. Swietach³, A. Harris², I. Serbian⁴, M. Kahnt⁴, Y. Eiselt¹, J. Keßler¹, R. Csuk⁴, D. Vordermark¹, M. Bache¹, Molecular Oncology Laboratories, Weatherall Institute of Molecular Medicine, Oxford, United KingdomDepartment of Physiology, Anatomy and Genetics, Oxford, United KingdomOrganische Chemie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

²Weatherall Institute of Molecular Medicine, Molecular Oncology Laboratories, University of Oxford, United Kingdom, Oxford (Großbritannien)

³Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, United Kingdom, Oxford (Großbritannien)

⁴Organische Chemie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

Fragestellung: Hohe Expressionslevel der Carboanhydrase IX (CA IX) führen in Tumoren insbesondere unter Hypoxie zur Ansäuerung des Tumormikromilieus und begünstigen Tumorprogression und Therapieresistenz. In Voruntersuchungen konnten wir zeigen, dass die Inhibition von CA IX zu einer erhöhten Zytotoxizität, zur Inhibition der Zellmigration sowie einer Radiosensitivierung in Mammakarzinomzellen führt (Gütterl et al., 2019).

Im Fokus der Tumorhypoxie-Forschung befinden sich Therapeutika, die das Ansprechen von Chemo- sowie Radiotherapie verbessern. Tripterpene wie Maslinsäure (MS) weisen neben einer tumorspezifischen Zytotoxizität vielversprechende Eigenschaften für die Tumortherapie auf. MS induziert, neben inflammatorischen Eigenschaften sowie erhöhte Zytotoxizität in Tumoren, sowohl Autophagie als auch Apoptose in verschiedenen Tumorentitäten. Als effektive Carboanhydrase-Inhibitoren (CAI) gelten Sulfamate bzw. Sulfonamide. In dieser Studie

wurde infolgedessen das Konjugat aus einem Maslinoyl-Grundgerüst mit zwei Sulfamat-Gruppen („MSBA-S“) gekoppelt und auf zell- und strahlenbiologische Effekte in Mammakarzinomzellen untersucht.

Methodik: In den Mammakarzinom-Zelllinien MDA-MB-231 und HS578T wurde die Zytotoxizität (SRB-Assay) und das klonogene Zellüberleben, sowie die Radiosensitivität nach einer Behandlung mit MSBA-S untersucht. Apoptose wurde mit Hilfe von DAPI- bzw. Annexin V-PI-Färbung charakterisiert. Zusätzlich wurden freie Radikale (ROS) mit dem DCFDA-Assay analysiert. Der intrazelluläre pH-Wert (pH_i) wurde mittels cSNARF-1 und einer Fluoreszenz-basierten Messung, das Wachstum bzw. die Zytotoxizität mit Hilfe von Cytotox Green® im IncuCyte® im Sphäroidmodell in MDA-MB-231 und MDA-MB-468 Zelle untersucht. Mittels Wilbur-Anderson-Methode wurde die CA IX-Aktivität in Membranen getestet.

Ergebnis: Die IC_{50} -Werte für MSBA-S betragen $3,7 \mu\text{M}$ in MDA-MB-231 und $3,8 \mu\text{M}$ in HS578T Zellen. MSBA-S-behandelte Zelllinien wiesen eine deutliche Reduktion des klonogenen Zellüberlebens und eine Apoptoseinduktion auf. Zudem ließ sich eine 3,1- bzw. 5,5-fach höhere ROS-Produktion im Vergleich zu Kontrollzellen nach MSBA-S Gabe beobachten. Die Inkubation mit MSBA-S resultierte in einer starken Reduktion des pH_i Levels bzw. einer Reduktion der CA IX-Aktivität auf 59 % in Zellmembranen. Zudem führte die Behandlung mit MSBA-S zu einer deutlichen Wachstumsverzögerung in MDA-MB-231 und MDA-MB-468 Zellen im Sphäroidmodell. In MDA-MB-231 Zellen führte die Behandlung mit MSBA-S zu einer Radiosensitivierung ($DMF10 = 1,14, p = 0,13$).

Schlussfolgerung: Zell- und strahlenbiologische Untersuchungen zeigen, dass MSBA-S ein vielversprechendes Agenz für die Behandlung von Mammakarzinomzellen ist.

P04-7

Herzschonende adjuvante intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) der linken Brust mit Lymphabflusswegen mit kontinuierlichem positiven Atemwegsdruck (CPAP) als pragmatische Alternative zu Deep Inspiration Breath Hold (DIBH)

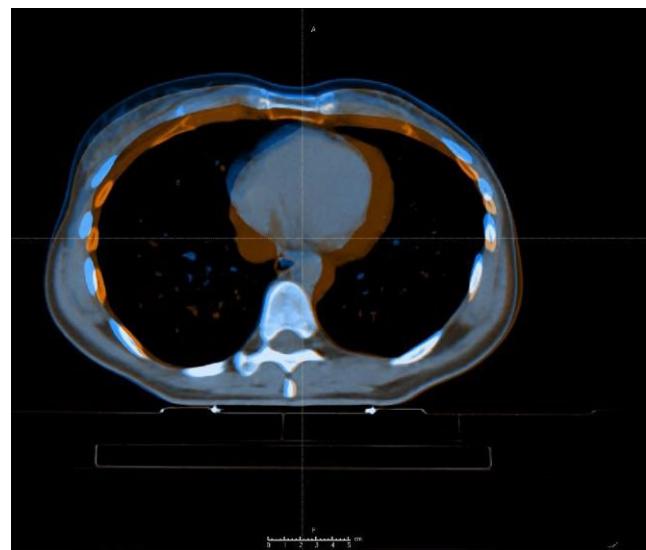
A. Gawish, F. Fox, M. Walke, B. Röllrich, T. Brunner

Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

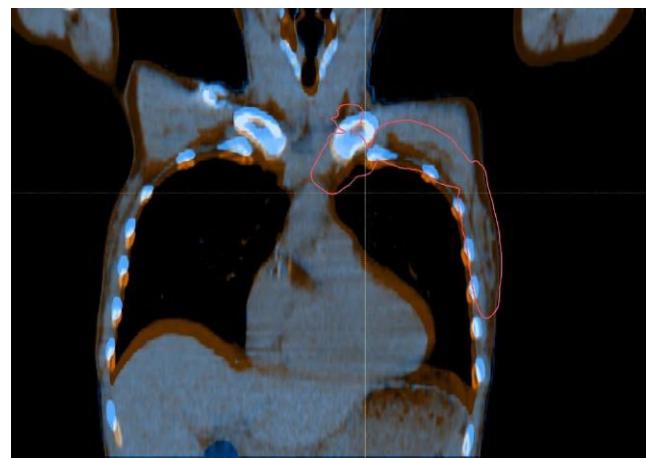
Fragestellung: Die Reduzierung der Herzdosis bei der linksseitigen Brustkrebs-Strahlentherapie ist sehr wichtig zur Vermeidung kardialer Spättoxizitäten. Wir wollten den Effekt der Verwendung von CPAP zur Minimierung der Herzdosise bei der IMRT bei linksseitigem Brustkrebs mit Therapie der Lymphabflusswege untersuchen.

Methodik: Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs, die eine adjuvante Step-and-Shoot IMRT der linken Brust und der Lymphabflusswege erhielten, wurden mit CPAP in diese Studie aufgenommen, um die Herzdosise für die Strahlentherapie zu minimieren. Jeder Patient wurde mit und ohne CPAP geplant und simuliert. Außerdem wurden Informationen oder Daten zu den Unterschieden in Herz- und Lungenvolumen und -position mit und ohne CPAP gut analysiert.

Ergebnis: In diese Machbarkeitsstudie schlossen wir vier Patientinnen ein. Das Durchschnittsalter betrug 54 Jahre, alle wurden mit 50 Gy in 25 Fraktionen an regionalen Knoten und Brust behandelt. Das mit CPAP vorhandene mittlere Lungenvolumen war um 28 % größer als ohne CPAP (3351 ccm gegenüber 2610 ccm), und dies vergrößerte den Abstand zwischen Herz und Wand des Thorax von durchschnittlich 2,7 cm (2,4–2,9) auf Mittelwert 4,17 cm (3,8–4,9). Die V20 Gy der Lunge verringerte sich mit CPAP von 14,8 auf 12,43 ml, und CPAP verringerte die mittlere D2 ml-Herzdosis von 14,4 auf 11,3 Gy. Dmean auf die LAD reduzierte sich ebenfalls von 15,4 auf 11,4 Gy. Bemerkenswert ist der Anstieg des totalen Herzvolumens unter CPAP. Die mittlere Differenz des Herzvolumens beträgt 83cc (40cc–153cc). Die



P04-7 | Abb. 1 Axial



P04-7 | Abb. 2 Vergleich zwischen CPAP und Ohne CPAP

Step-and-Shoot-IMRT konnte ohne Unterbrechungen durchgeführt werden. Im Vergleich war die dynamische IMRT mit Tomotherapy bezogen auf die Herzdosise unterlegen.

Schlussfolgerung: CPAP verbesserte das therapeutische Fenster im Hinblick auf die PTV-Dosis und die Herzdosise und führte im Gegensatz zu DIBH zu einer ununterbrochenen, raschen IMRT von linksseitigem Brustkrebs mit Lymphabflusswegen. Diese vielversprechende Technik sollte weiter für diese Indikation untersucht werden. Das erhöhte totale Herzvolumen bei bekannter Vorlastsenkung ist neben der Steigerung des Abstandes der Vorderwand des Herzens zur Thoraxwand dosimetrisch günstig.

P04-8

Schlafstörungen vor Beginn einer Strahlentherapie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom oder DCIS – Prävalenz und Risikofaktoren

D. Rades¹, C. Narvaez¹, L. Dziggel¹, S. Tvilsted², T. Kjaer³

¹Strahlentherapie, Universität zu Lübeck, Lübeck

²Research Projects and Clinical Optimization, Zealand University Hospital, Køge (Dänemark)

³Neurological Department, Zealand University Hospital, Roskilde (Dänemark)

Fragestellung: Das Mammakarzinom ist der häufigste Primärtumor in der Strahlentherapie (RT). Eine Bestrahlung erhalten zu müssen, kann bei den Betroffenen Ängste auslösen, sowohl allgemein vor dem Unbekannten als auch vor möglichen Nebenwirkungen der Therapie. Ängste und andere Faktoren können zu Schlafstörungen führen. Hierzu sind Patientinnen mit einem Mammakarzinom wahrscheinlich häufiger betroffen als andere Tumorpatienten/innen. Auch gibt es Hinweise darauf, dass Schlafstörungen häufiger vor Beginn und am Anfang einer RT auftreten als im weiteren Verlauf. Angaben zur Prävalenz von Schlafstörungen vor einer RT sind allerdings kaum vorhanden und heterogen. Gleiches gilt für mögliche Risikofaktoren.

Methodik: Diese retrospektive Studie ist Bestandteil des Interreg-Projekts NorDigHealth. Es wurden 175 konsekutive Patientinnen eingeschlossen, die sich zwischen 03/2020 und 02/2021 zu einer adjuvanten RT der Mamma oder der Thoraxwand in unserer Klinik vorgestellt und ein Distress-Thermometer ausgefüllt haben. Bei diesen Patientinnen wurde das Vorliegen von Schlafstörungen erfasst und hinsichtlich einer möglichen Assoziation mit diversen Charakteristika untersucht (Chi-Quadrat Test, Fisher's Exact Test). Die Charakteristika beinhalteten Alter, Allgemeinzustand (KPS), Charlson-Komorbiditätsindex, Mammakarzinom/DCIS oder andere Tumoren in der Eigen- oder Familienanamnese, Vorbestrahlungen, emotionale, körperliche oder praktische Probleme, Belastungs (Distress)-Score, Wunsch nach psychoonkologischer Unterstützung, Tumorstadium und -lokalisierung, Histologie, Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Status, histologisches Grading, Art der Operation (brusterhaltend vs. Mastektomie), Chemotherapie vor RT und Zielvolumen der RT (Mamma +/- Lymphabflusswege).

Ergebnis: Von den 175 Patientinnen haben N=78 (44,6 %) vor Beginn der RT Schlafstörungen angegeben. Das Auftreten von Schlafstörungen war signifikant mit einem höheren Distress-Score (≥ 5 vs. 0–4; $p < 0,0001$), dem Wunsch nach psychoonkologischer Unterstützung (ja vs. nein; $p < 0,001$) sowie gemäß Distress-Thermometer mit einer größeren Zahl emotionaler (≥ 2 vs. 0–1; $p < 0,0001$), körperlicher (≥ 4 vs. 0–3; $p < 0,0001$) oder praktischer Probleme (≥ 1 vs. 0; $p < 0,001$) assoziiert. Deutliche Trends ergaben sich für einen schlechteren Allgemeinzustand (KPS ≤ 80 vs. 90–100; $p = 0,062$) und einen höheren Komorbiditätsindex (≥ 4 vs. 0–3; $p = 0,059$).

Schlussfolgerung: Bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom kommt es vor Beginn einer Strahlentherapie häufig zu belastenden Schlafstörungen. Dies gilt insbesondere für Patientinnen mit schlechterem Allgemeinzustand und höherem Komorbiditätsindex sowie für Patientinnen, die emotional, körperlich und hinsichtlich praktischer Probleme stark belastet sind. Eine psychoonkologische Unterstützung sollte allen Patientinnen bereits beim Erstgespräch in einer strahlentherapeutischen Einrichtung angeboten werden.

P04-9-jD

Simultan integrierter Boost im Bereich der Lymphabflusswege beim Mammakarzinom

A. Peiler¹, K. Borm¹, S. Combs^{1,3}

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar/Technische Universität München, München

²Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung Standort München, München

³Institut für Strahlenmedizin am Helmholtzzentrum München, München

Fragestellung: Die Anwendung eines simultan integrierten Boost (SIB) im Bereich der Lymphabflusswege (LAW) bei Mammakarzinom ist bisher unzureichend untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine Analyse der Wirksamkeit und der Nebenwirkungsrate dieser Technik.

Methodik: 48 Patienten (47 Frauen, 1 Mann), welche an der TU München eine adjuvante Bestrahlung der Brust/Brustwand mit SIB im Bereich der LAW zwischen 2010 und 2020 erhielten, wurden in die aktuelle Studie eingeschlossen. Zur Evaluation der Nebenwirkungen und des onkologischen Outcomes erfolgte eine retrospektive Auswertung anhand der klinischen Verlaufsdocumentation und der Verlaufs-Bildgebung.

Ergebnis: Die Indikationen für den SIB bei N=41 Patienten (85,4 %) auf klinisch suspekte oder histologisch gesicherte (N=3 Patienten (6,25 %)), residualen Lymphknoten nach Operation oder nach einer R1/2-Situation (4 Patienten (8,3 %)) im Bereich der Lymphabflusswege zurückzuführen. Die Indikation zur Strahlentherapie wurde nach interdisziplinärer Diskussion im Tumorboard gestellt. Die SIB-Dosis im Bereich der Lymphabflusswege betrug 56–63 Gy á 2–2,25 Gy in 28 Fraktionen (5 Fraktionen pro Woche). Die verschriebene Dosis auf die Brust/Brustwand betrug 50,4 Gy á 1,8 Gy.

Bei N=44 Patienten (89,58 %) wurden zum Ende der Strahlentherapie lediglich leichte oder moderate Nebenwirkungen festgestellt (\leq CTCAE Grad II°). N=4 Patienten (8,3 %) entwickelten bis zum Abschluss der Strahlentherapie eine Strahlermatitis Grad III°, welche bei N=1 Patientin (2,1 %) auf ein ausgeprägtes Erythem und bei 3 Patienten (6,25 %) auf feuchte Epitheliolysen zurückzuführen war.

Nach einem medianen Follow-Up von 7,5 Monaten (1–110 Monate) zeigte sich bei einem Großteil der Patienten N=43 (89,6 %) geringe oder keine Nebenwirkungen der Strahlentherapie (\leq CTCAE Grad I°). Eine Patientin (2,1 %), welche ein SIB im Bereich der Mammaria Interna Lymphknoten erhielt, entwickelte im Verlauf ein Lymphödem Grad III° am ipsilateralen Arm. Bei N=3 Patienten (6,3 %) wurde im Verlauf ein Lymphödem Grad II° beobachtet.

Bei N=34 Patienten (70,8 %) zeigte sich während des Follow-Ups kein Anhalt für ein Rezidiv. Bei N=13 Patienten (27,1 %) wurde im Verlauf ein Rezidiv oder Progress des Mammakarzinoms diagnostiziert. Bei N=4 Patienten (8,3 %) konnte ein Rezidiv innerhalb der SIB-Region festgestellt werden. Bei N=3 dieser Patienten trat das Rezidiv im Rahmen eines ausgeprägten systemischen Progresses auf.

Schlussfolgerung: Unsere Analysen weisen, nach einem SIB im Bereich der Lymphabflusswege, auf eine überwiegend geringe bis moderate akute- oder Spättoxizitätsrate, bei guten lokalen regionären Kontrollraten, hin. Zur Validierung dieser Ergebnisse sind prospektive Daten mit einem längeren Follow-Up notwendig.

P04-10

Intraoperative Radiotherapie (IORT) als Boost bei brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms – eine monozentrische retrospektive Analyse

R. Stoian^{1,3}, T. Erbes², C. Zamboglou^{1,3}, J. Scholber¹, M. Gainey¹, I. Sachpazidis¹, E. Haehl¹, S. Spohn¹, A. Rühle^{1,3}, I. Juhasz-Böss², A.-L. Grosu^{1,3}, N. H. Nicolay^{1,3}, T. Sprave^{1,3}

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Klinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

³German Cancer Consortium (DKTK), partner site Freiburg, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany, Freiburg

Fragestellung: Adjuvante Ganzbrustbestrahlung (WBI) nach einer brusterhaltenden Operation (BCS) verringert signifikant das Risiko für ein Lokalrezidiv und verbessert das Gesamtüberleben. Eine Dosisaufsättigung mittels eines Boostes reduziert zusätzlich das Lokalrezidivrisiko. Zudem ermöglicht IORT eine präzise Boostapplikation auf das visualisierte Tumorbett und reduziert dadurch das geographische Fehlinterpretationsrisiko vor allem nach den onkoplastischen Eingriffen.

Es liegen derzeit keine Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien über den IORT Einsatz als Boost im Rahmen einer BCS vor. Ziel dieser retrospektiven monozentrischen Erhebung war die Evaluation der akuten und chronischen Toxizität sowie des Ansprechens nach der IORT bei BCS in einem großen Kollektiv.

Methodik: 2015–2019 erhielten an der Universitätsklinik Freiburg 214 Patientinnen eine BCS einschließlich des axillären Lymphknoten-Stagings sowie IORT mit 50 kV-Photonen, gefolgt von einer WBI und ggf. einer adjuvanten systemischen Therapie. Die Patientinnen wurden zur Evaluation eines akuten und späten Toxizitätsprofils (gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events Version (CTCAE v5.0) und Late Effects on Normal Tissues, Subjective Objective Management Analysis (LENT-SOMA) Kriterien) in drei- bis sechsmaligen Abständen nachbeobachtet. Zu den Endpunkten gehörten das ipsilaterale (IBTR) und kontralaterale progressionsfreie Überleben (CBE), das fernmetastasen-freie Überleben (DMFS) sowie das Gesamtüberleben (OS).

Ergebnis: Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 28 (range 2–59) Monate. Die meisten Patientinnen hatten eine T1-Erkrankung ($n=124$) und waren klinisch nodal negativ. Die Mehrheit der Patienten unterzog sich einer Sentinellympphonodektomie und bei 32 (15 %) war eine Nachresektion bei positivem Resektionsstatus erforderlich. Schließlich waren alle Tumorbettänder frei. Neun (4,2 %) und 48 (22,4 %) unterzogen sich einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten Chemotherapie. Die WBI wurde überwiegend als konventionell fraktionierte Radiotherapie durchgeführt ($n=187$, 87,4 %), und die mediane Zeit von BCS bis WBI betrug 54,5 Tage. Die IORT wurde mit einer Einzeldosis von 20 Gy durchgeführt. Die mediane WBI-Dosis betrug 50 Gy (range 29,4–50,4 Gy).

Während der gesamten Nachbeobachtungszeit wurde keine Toxizität ≥ 4 dokumentiert. Akute Toxizität Grad 3 beschränkte sich auf 17 (8 %) Fälle von Strahlendermatitis. Die postoperative Toxizität war gering. Nach WBI wurde nur ein Fall von späten Grad ≥ 2 Toxizität berichtet.

Es gab zwei Rezidive im Tumorbett und ein kontralaterales Rezidiv. Die 3-Jahres-IBRT und CBE lagen bei 98,1 % bzw. 99,4 %. Die 3-Jahres-DMFS- und OS-Rate lag bei 96,8 % bzw. 98,7 %.

Schlussfolgerung: IORT als Boost während der BCS in dieser prognostisch günstigen Kohorte zeigt eine exzellente lokale Kontrolle und geringe Toxizität. Diese Ergebnisse sollten in randomisierten Studien wie TARGIT-B prospektiv validiert werden.

P04-11-jD

Perkutane akzelerierte Teilbrustbestrahlung (APBI) beim low-risk Mammakarzinom mit 5 Fraktionen: ein erster Erfahrungsbericht

G. Kopytsia¹, J. Wichmann¹, M. Fischer², M. Bremer^{1,2}

¹Klinik für spezielle Onkologie und Strahlentherapie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

²Fachbereich Strahlentherapie, Ambulanzzentrum der MHH GmbH, Hannover

Fragestellung: Eine alleinige Teilbrustbestrahlung kann leitliniengerecht (vgl. S3 LL Mammakarzinom 2020) alternativ zur Ganzbrustbestrahlung bei Patientinnen mit niedrigem Rezidiv-Risiko methodenunabhängig durchgeführt werden. Die gezielte Teilbrustbestrahlung hat den Vorteil, das umliegende Gewebe noch besser zu schonen und Nebenwirkungen weiter zu reduzieren. Die moderat dosierte perkutane APBI mit 5 Fraktionen bietet zusätzlich den Vorteil einer kurzen Gesamtbehandlungszeit. Es sollen erste Erfahrungen der APBI mit $5 \times 5,2$ Gy in unserer Abteilung berichtet werden.

Methodik: Zwischen April 2020 und März 2021 wurden insgesamt 20 Patientinnen (21 Teilbrustbestrahlungen) mit überwiegend low-risk Mammakarzinom mittels APBI im Rahmen der Primärtherapie bestrahlt. Einschlusskriterien orientierten sich an der *DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation 2020* (Alter: 50+, pTis/T1-2 <= 3,0 cm, G1-2, R0, N0, keine Indikation zur neo- oder adjuvanten Chemotherapie). Individuelle Abweichungen hiervon erfolgten in Einzelfällen unter Berücksichtigung des Patientenwunsches.

Es kam eine 3D-CRT ($n=10$) bzw. VMAT-Bestrahlungstechnik ($n=11$) zum Einsatz. Es wurde eine Gesamtdosis von 26 Gy in 5 Fraktionen à 5,2 Gy in median 10 Tagen Gesamtbehandlungszeit eingeschossen.

Das Tumorbett (CTV) wurde mittels prätherapeutischer Bildgebung, Planungs-CT mit Narbenmarkierung, OP-Bericht und ggf. Clip-markierung konturiert. Das PTV betrug CTV + 6 mm mit Begrenzung zur Haut auf 3 mm. Folgende Risikoorgane wurden definiert: Lunge ipsi- und kontralateral, Herz, anteriore Koronararterie (RIVA/LAD), kontralaterale Brustdrüse, angrenzende Rippen.

Ergebnis: Das mediane Alter betrug 76 Jahre (53–86 Jahre). Es wurden 10 linksseitige und 11 rechtsseitige Mammakarzinome behandelt. Das T-Stadium verteilte sich folgendermaßen: pTis $n=3$, pT1a $n=3$, pT1b $n=3$, pT1c $n=10$, pT2 $n=2$. Die mittlere Tumogröße betrug $12,9 \pm 6,7$ mm. Alle Patientinnen waren pN0 und bezüglich des Rezeptorstatus meistens Hormonrezeptor-positiv (HER2-positiv $n=1$, ER/PR-positiv $n=19$, TNBC $n=1$).

Das mittlere PTV lag bei $V=107 \pm 43$ ml, die mittlere D_{95} im PTV betrug $24,3 \pm 0,9$ Gy. Die ipsilaterale Lungenbelastung betrug im Mittel $1,6 \pm 0,8$ Gy, die $V_{5\text{ Gy}}$ $8,7 \% \pm 6,5 \%$.

Es zeigte sich durchgängig eine sehr gute Therapieverträglichkeit mit nur wenigen erstgradigen Akutreaktionen (Grad 0: $n=14$, Grad 1: $n=6$). Weitere detaillierte Daten werden auf dem DEGRO-Kongress präsentiert.

Schlussfolgerung: Das gewählte Dosiskonzept der APBI mit $5 \times 5,2$ Gy vereint das „Beste aus zwei Welten“, nämlich: Florence Trial, Teilbrust mit 5×6 Gy (Meattini, JCO 2020) und FAST-FORWARD Trial, Ganzbrust mit $5 \times 5,2$ Gy (Brunt, Lancet Oncol 2020). Es stellt bei Patientinnen mit low-risk Mammakarzinom eine attraktive Behandlungsoption dar.

P04-12
Ermittlung des Zweitmalignomsrisikos nach Teilbrustbestrahlung am 1.5T MR-Linac

C. De-Colle¹, O. Dohm², D. Mönnich^{2,3}, M. Nachbar², S. Boeke¹, C. Gani¹, D. Zips^{1,3}, D. Thorwarth^{2,3}

¹Department of Radiation Oncology, University Hospital and Medical Faculty. Eberhard Karls University Tübingen, Tübingen

²Section for Biomedical Physics. Department of Radiation Oncology, University Hospital and Medical Faculty. Eberhard Karls University Tübingen, Tübingen

³German Cancer Consortium (DKTK), partner site Tübingen, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg

Fragestellung: Ausgewählte Patientinnen mit niedrig Risiko Mammakarzinom können durch eine brusterhaltende Operation und adjuvante Teilbrustbestrahlung (PBI) geheilt werden, sodass die möglichen Spätfolgen der Therapien von besonderer Bedeutung sind. Das neue Hybriderät 1.5T MR-Linearbeschleuniger (MRL) erlaubt im Vergleich zu konventionellen CT-gesteuerten Linearbeschleunigern (CTL) eine bessere Visualisierung des Brustgewebes und ermöglicht so eine tägliche Adaptation des Bestrahlungsplans. Verursacht durch die Lorentzkraft kommt es bei der Dosisdeposition im MRL zu Dosisüberhöhungen an Gewebe-Luft-Grenzflächen, welche eine zusätzliche Strahlendosis inner- und außerhalb des Bestrahlungsfeldes verursachen können. Ziel

dieser Arbeit war es, das Risiko der Entwicklung von Zweitmalignomen als mögliche Spätfolge der Strahlentherapie in Patientinnen, die mit PBI am MRL behandelt wurden, zu ermitteln und mit dem einer entsprechenden Behandlung am CTL zu vergleichen.

Methodik: Das Risiko eines strahleninduzierten Zweitmalignoms wurde für folgende Organe evaluiert: kontralaterale Brust, Lunge (insgesamt, ipsilateral und kontralateral), Schilddrüse, Ösophagus. Für jedes Organ wurden aus den Dosis-Volumen Histogrammen der Patientinnen, anhand etablierter Modelle^{1,2}, zunächst die äquivalente Organdosis und anschließend das exzessive absolute Risiko (EAR) berechnet. Organspezifische EARs von 11 Patientinnen, die mit PBI am MRL behandelt wurden, wurden mit den EARs von jeweils 11 Patientinnen, die im gleichen Zeitraum mit PBI oder einer Ganzbrustbestrahlung (WBI) am CTL behandelt wurden, verglichen (insgesamt 33 Patientinnen). Alle Patientinnen wurden mit 40,05 Gy in 15 Fraktionen bestrahlt. EAR Werte wurden pro 10.000 Patienten/Jahr berechnet. Statistische Unterschiede der EAR Werte zwischen Patientengruppen wurden mittels t-test mit Bonferroni-Korrektur verglichen.

Ergebnis: Das höchste Risiko eines Zweitmalignoms wurde in der ipsilateralen Lunge beobachtet, mit mittleren EAR Werten von 10,8, 10,5 und 11,4 für MRL, PBI am CTL und WBI am CTL ($p > 0,05$). Eine niedrigeres EAR für die kontralaterale Brust besteht für die PBI am MRL im Vergleich mit der PBI am CTL ($p = 0,008$). In dem sehr niedrigen absoluten Dosisbereich wurden niedrigere EARs für die Schilddrüse für die PBI am CTL (0,013) in Vergleich mit PBI am MRL (0,049, $p < 0,001$) und WBI am CTL (0,07, $p < 0,001$) beobachtet. Für alle weiteren untersuchten Organe wurden keine Unterschiede in den EARs beobachtet.

Schlussfolgerung: Die Bestrahlung am 1.5T MRL ist aufgrund der besseren Visualisierung des Brustgewebes und der täglichen Planadaption besonders attraktiv für Patientinnen mit Mammakarzinom. Diese kann ohne erhöhtes Risiko der Entwicklung von Zweitmalignomen durchgeführt werden. Die ermittelten EAR Werte für die Schilddrüse bei einer PBI am MRL waren höher als die einer PBI am CTL, liegen aber weiterhin im sehr niedrigen Risikobereich und bleiben niedriger als die Werte für die WBI.

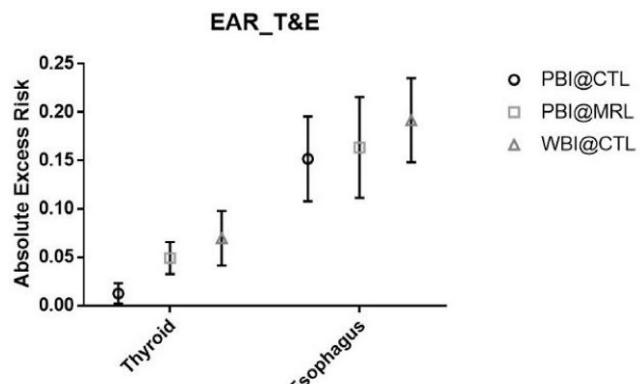
P04-13-jD
Vergleich der Hautdosis von SW- und VMAT-Bestrahlung in der adjuvanten Radiotherapie des Mammakarzinoms

A. Glasmacher¹, T. Müdder¹, C. Schmeel¹, F. Giordano¹, A. Faridi², A. Abramian², Y. Nour¹

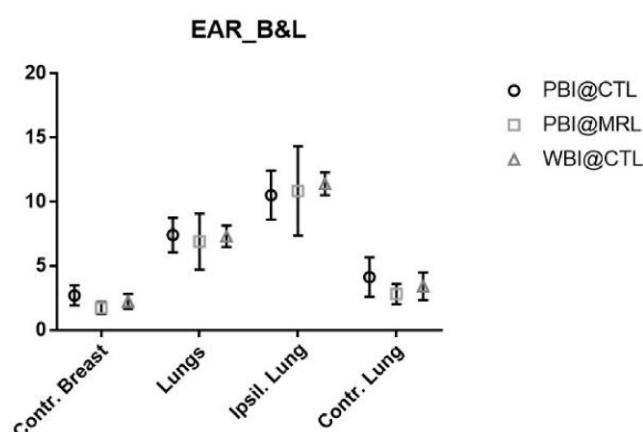
¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn
²Abteilung für Senologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Fragestellung: Bei der adjuvanten Radiotherapie des Mammakarzinoms entwickelt ein Großteil der Patientinnen eine Radiodermatitis. In dieser retrospektiven Auswertung wurden die Dosisverteilung der Haut bei Bestrahlung zwischen zwei verschiedenen intensitätsmodulierten Bestrahlungstechniken (Sliding Window (SW) versus VMAT) verglichen und die jeweiligen Auftretens-wahrscheinlichkeiten einer Radiodermatitis ermittelt. Gleichzeitig wurde für beide Techniken die Lungendosis bestimmt.

Methodik: Für zehn Patientinnen, die eine adjuvante Ganzbrustbestrahlung nach brusterhaltender Therapie erhielten, wurden je zwei Planvarianten (SW und VMAT) für eine Bestrahlung an einem Varian TrueBeam STx erstellt. Die Bestrahlungsdosis betrug 40,05 Gy in 15 Fraktionen, teils mit sequentiellem Boost bis zu einer Gesamtdosis von 50,05 Gy. Dabei wurde die Haut definiert als eine 3 mm umfassende Schicht unterhalb der Körperkontur, die min. 5 Gy Dosis erhält. Für die Ermittlung der Dosisverteilungen wurde Acuros XB v.15.606 verwendet. Die Berechnung der generalized Equivalent Uniform Dose (gEUD) und nachfolgend der Normal Tissue Complication Probability



P04-12 | Abb. 1 EAR Vergleich zwischen PBI am MRL, PBI am CTL und WBI am CTL für Schilddrüse und Ösophagus



P04-12 | Abb. 2 EAR Vergleich zwischen PBI am MRL, PBI am CTL und WBI am CTL für Lungen und Brust

ty (NTCP) erfolgten mit den folgenden strahlenbiologischen Parametern: $n=0,38$; $m=0,14$; $\delta 50=7$ und $TD50=39$ Gy. Für die Lungendosis wurden die V_{20Gy} und V_{30Gy} bestimmt.

Ergebnis: Für die gEUD der Haut ergab sich für die VMAT versus SW-Bestrahlung ein Median von 29,9 Gy ($r=23,7$ Gy – 35,2 Gy) versus 34,1 Gy ($r=29,2$ Gy – 37,8 Gy). Die daraus ermittelte NTCP (Endpunkt: G3 nach CTCAE) betrug bei der VMAT durchschnittlich 7,7% ($r=0,4\%$ – 24,1%) und bei der SW 22,2% ($r=4,0\%$ – 41,1%). Das V_{20Gy} war für die VMAT-Pläne im Mittel 10,7% ($r=3,6\%$ – 22,3%), für die SW im Mittel 11,3% ($r=4,7\%$ – 26,9%). Respektive betrug das V_{30Gy} 5,8% ($r=1,2\%$ – 15,0%) für VMAT und 8,3% ($r=2,7\%$ – 23,3%) für SW. Der Mittelwert aller Werte entsprach dem Median.

Schlussfolgerung: Insgesamt konnte durch die VMAT bei allen Patientinnen eine geringere Dosisdeposition im Bereich der Haut erzielt werden als bei der SW-Technik. Die NTCP war bei der SW im Durchschnitt fast dreimal höher als bei der VMAT. Mit primärem Blick auf eine adäquate Schonung der Lunge ist die Hautschonung bei VMAT-Plänen ein positiver Nebeneffekt. Eine individuelle Beurteilung der Lungendosis ist jedoch stets angezeigt, da teilweise durch eine SW-Bestrahlung eine geringere Lungenbelastung im Vergleich zu VMAT erzielt werden kann. Für die Zukunft erscheint es zudem interessant, in prospektiven Studien die in den jeweiligen Bestrahlungsplänen ermittelten Hautdosen mit der klinisch observierten Hauttoxizität zu korrelieren.

P04-14-jD

Nicht-Unterlegenheit eines reduzierten strahlentherapeutischen Nachsorgeschemas nach kurativer Brustbestrahlung bei Mammakarzinom

G. – H. Holtgrave, A. Knöchelmann, H. Christiansen, F. Bruns

Klinik für Strahlentherapie und spezielle Onkologie mit Fachbereich Strahlentherapie im Ambulanzzentrum der MHH, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Fragestellung: Es wurde im Rahmen der strahlentherapeutischen Nachsorge bei kurativ behandelten Patientinnen (Pat.) mit Mammakarzinom die Compliance zweier unterschiedlicher Nachsorgeschemata (4× versus 6× im 5 Jahres-Zeitraum) untersucht.

Methodik: Für diese Untersuchung wurden die Nachsorgejahrgänge 2011 sowie 2014 herangezogen; ausgeschlossen wurden Studienpatientinnen (divergierendes Nachsorgeschema) sowie Pat. mit M1-Situation. Es wurde untersucht, inwieweit die vorab festgelegten Nachsortermine wahrgenommen und zu welchem Zeitpunkt definierte Ereignisse wie bspw. Rezidiv oder strahlenbedingte Spätfolgen festgestellt wurden. Pat. mit geänderter Tumorsituation wurden (zensiert) aus der Compliance-Bewertung herausgenommen. Es fand ein Vergleich beider Nachsorgejahrgänge in Bezug auf ihre Charakteristika, ihre Termintreue und mögliche Ereignisse mittels Chi-Quadrat-Testung statt.

Ergebnis: In den genannten Zeiträumen qualifizierten sich insgesamt 193 Pat. für diese Untersuchung: 65 Pat. im Nachsorgejahrgang 2011 sowie 128 Pat. im Nachsorgejahrgang 2014. Das Durchschnittsalter der Pat. betrug 59,1 Jahre [2011: 60,2 Jahre; 2014: 58,5 Jahre; range: 27 bis 84 Jahre]. 169 Pat. (88 %) erhielten eine BET [2011: 61/65 (94 %); 2014: 108/128 (84 %)], 50 Pat. (26 %) waren nodal positiv [2011: 16/65 (25 %); 2014: 34/128 (27 %)]. Eine hypofraktionierte Bestrahlung erfolgte bei 44 Pat. (23 %) [2011: 18/65 (28 %); 2014: 26/128 (20 %)]. Im Nachsorgejahrgang 2011 hatten als Besonderheit 5 Patientinnen eine Strahlentherapie in Form einer IORT erhalten.

Die Teilnahmequoten im Nachsorgejahrgang 2011 betrugen 86 % nach 3M, 69 % nach 12M, 55 % nach 24M, 48 % nach 36M, 38 % nach 48M und 22 % nach 60M sowie im Nachsorgejahrgang 2014 93 % nach 3M, 75 % nach 12M, 59 % nach 36M und 31 % nach 60M. Für die letzte Nachuntersuchung nach 60M gab es eine statistisch signifikant höhere Teilnahmequote zugunsten des reduzierten strahlenthe-

rapeutischen Nachsorgeschemas ($p=0,015$). Im Erhebungszeitraum wurden insgesamt 7 lokoregionäre und 4 distante Rezidive registriert, zusätzlich auch 2 Zweitumoren. Bei 5 Patienten zeigten sich bei der letzten Nachuntersuchung leicht ausgeprägte Spätfolgen an Haut und/oder Weichteilen.

Schlussfolgerung: Beide Nachsorgeschemata zeigten im 5-Jahres-Zeitraum der Nachbeobachtungen eine weitgehend vergleichbare Teilnahmequote; für die späten Nachsortermine zeigte sich ein leichter Vorteil zugunsten des reduzierten Nachsorgeschemas. Das hier vorgestellte reduzierte Nachsorgeschema kann daher für Patientinnen mit kurativ behandeltem Brustkrebs und niedrigem Spätfolgenrisiko empfohlen werden.

P04-15

Mammakarzinom – Einfluss der intraoperativen Clipmarkierung im Rahmen der BET auf das Boostvolumen der adjuvantiven Strahlentherapie (RT)

H. Badura¹, O. Kölbl², A. Tobermann¹, T. Papathemelis³, A. Scharl³, M. Hipp¹

¹MVZ Strahlentherapie, Klinikum St. Marien Amberg, Amberg

²Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

³Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum St. Marien Amberg, Amberg

Fragestellung: Zur Delineation des simultan integrierten Boost-Volumens (SIB) zur adj. RT des Mammakarzinoms ist die möglichst optimale Kenntnis der Tumorbettlokalisation Voraussetzung, insbesondere bei Anwendung rekonstruktiver OP-Verfahren. Die S3-LL der DKG empfiehlt hierzu die Clipmarkierung. Ob die Einführung der Clipmarkierung an einem Brustzentrum zu einer Änderung der konturierten Volumina geführt hat, wurde in dieser unizentrischen, retrospektiven Studie geprüft.

Methodik: In diese Untersuchung wurden alle konsekutiven Patientinnen mit einem histologisch gesichertem Mammakarzinom im Stadium pT1 a-c (ohne pT1 m) cN0 cM0, die zwischen 05/2014 und 08/2020 bestrahlt wurden, eingeschlossen. Die Pat. wurden in eine Gruppe mit (A) und ohne Clipmarkierung (B) eingeteilt. Die 3D-Clipmarkierung erfolgte nach Kirby 2013 standardisiert mit 5–6 Titanclips, die Konturierung durch zwei Radioonkologen (RO, I/II), die 3D-Bestrahlungsplanung mit Pinnacle (Vers. 9.8–16.2), die Auswertung der Daten mit SPSS Statistics Vers. 26 unter Anwendung des Man-Withney-U-Test.

Ergebnis: Insgesamt wurden $n=62$ Patientinnen in die Studie eingeschlossen: Gruppen A und B je $n=31$. Das mediane Alter lag in A bei 60 Jahren (Min. 39,6, Max. 83,2), in B bei 58,7 Jahren (Min. 39,6, Max. 78,9). Die Konturierung in A $n=11$ von RO I, $n=20$ von RO II, in B $n=14$ von RO I, in $n=17$ von RO II. Die rechte Mamma wurde $n=18$ in A, $n=16$ in B, die linke Mamma $n=13$ in A, $n=15$ in B bestrahlt. In A Tumorstadium ypT0/Tis $n=0$, pT1a $n=3$, pT1b $n=13$, pT1c $n=15$, in B Tumorstadium ypT0/Tis $n=3$, pT1a $n=3$, pT1b $n=4$, pT1c $n=21$. Das Vol_{PTV} in A im Median bei 845,36 cm³ (Min 348,76 cm³, Max 2154,97 cm³), in B im Median bei 1022,40 cm³ (Min. 441,09 cm³, Max. 3477,13 cm³). Vol_{SIB} lag im Median in A bei 97,81 cm³ (Min. 27,71 cm³, Max. 681,27 cm³), in B bei 159,84 cm³ (Min. 38,79 cm³, Max. 349,48 cm³). Das Verhältnis Vol_{SIB}/Vol_{PTV} ergab in A im Median 12,31 % (Min. 7,62 %, Max. 36,71 %), in B 16,06 % (Min. 8,67 %, Max. 27,15 %). Die Auswertung zeigte einen signifikanten Unterschied für das Vol_{SIB} zwischen beiden Gruppen, Vol_{SIB} waren in B signifikant größer als in A ($p=0,002$). Zusätzlich war das Verhältnis Vol_{SIB}/Vol_{PTV} in B signifikant größer als in A ($p=0,001$).

Schlussfolgerung: Durch die Einführung der Clipmarkierung zeigt sich in diesem Kollektiv eine Vergrößerung des absoluten und des relativen SIB-Volumens. Ob es durch die Clipmarkierung zu einer Über- schätzung des Tumorbettes kommt oder ohne Clipmarkierung eine

regelhafte Unterschätzung des Tumorbettes stattfand, ist im Rahmen dieser Planungsstudie nicht beantwortbar. Onkologische Ergebnisse wurden in dieser Arbeit nicht ausgewertet. Der mögliche Einfluss der Clipmarkierung auf das onkologische Therapieergebnis wäre in einer prospektiven Untersuchung zu klären.

P04-16

Postoperative Tangentenbestrahlung beim linksseitigen Mammakarzinom: vergleichende DVH-Analyse der Herzelastung von zwei Zeiträumen mit und ohne DIBH

A. Knöchelmann¹, N. Ceylan², M. Bremer¹

¹Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, MHH, Hannover

²Hausarztpraxis Bemerode, Hannover

Fragestellung: Die postoperative Nachbestrahlung beim linksseitigen Mammakarzinom kann die kardiale Morbidität und Mortalität dosisabhängig erhöhen (Darby et al. 2013). Deshalb kommen Bestrahlungstechniken zum Einsatz, welche die Herzelastung minimieren sollen. Seit 2017 führen wir regelhaft die Atemhaltetechnik „Deep inspiration breath hold“ (DIBH) bei der Tangentenbestrahlung links durch. Mit dieser retrospektiven Datenanalyse sollte quantitativ untersucht werden, inwieweit die radiogene Herzdosiseinschließlich des Ramus interventricularis anterior (RIVA, LAD) durch die DIBH gesenkt werden konnte. Zum Vergleich dient ein früherer Zeitraum vor klinischem Einsatz der DIBH-Technik.

Methodik: Eingeschlossen wurden 357 Patienten mit linksseitigem Mammakarzinom und postoperativer Radiatio (RT) nach brusterhaltender Therapie ($n=302$) bzw. Ablatio ($n=55$) im Rahmen der Primärtherapie. Die Bestrahlung erfolgte mit tangentialer Bestrahlungstechnik und 3D-Bestrahlungsplanung. Zwischen 2011 und 2013 wurden 198 Patientinnen ohne DIBH (nDIBH) bestrahlt. Bei 150 dieser Pat. (75,8 %) erfolgte die Bestrahlung normofraktioniert mit einer mittleren Gesamtdosis (GD) von 49,8 Gy (45–50,4 Gy); 70 Patientinnen erhielten einen Boost (9,1 Gy). Bei 48 Pat. (24,2 %) erfolgte die RT hypofraktioniert mit einer GD von 40,05 Gy; 5 Pat. erhielten einen Boost mit 9,6 Gy. Bei 45 Pat. wurde zusätzlich die ipsilaterale periklavikuläre Lymphabfluss (LAG) mit einer mittleren Dosis von 45,2 Gy bestrahlt. Zwischen 2017 und 2019 wurden 159 Patientinnen mit DIBH-Technik (DIBH) bestrahlt. Bei 24 dieser Pat. (15,1 %) erfolgte die RT normofraktioniert mit einer GD von 50,04 Gy (45–50,4 Gy); 9 Pat. erhielten einen Boost (8,4 Gy). Bei 135 Patientinnen (84,9 %) erfolgte die RT hypofraktioniert mit einer GD von 39,93 Gy (36–42,56 Gy); bei 60 Pat. mit Boost (9,2 Gy). Bei 31 Pat. wurde der ipsilaterale LAG mitbestrahlt.

Ergebnis: Die mittlere Herzdosise (MHD) konnte durch die DIBH-Technik signifikant von 2,64 Gy (CI95 % 2,5–2,79) auf 1,39 Gy (CI95 % 1,33–1,45) gesenkt werden ($p<0,001$). In der DIBH Gruppe erreichten nur 2 Pat. (1 %) eine MHD >3 Gy (3,11 Gy respektive 3,09 Gy), während in der Gruppe ohne DIBH insgesamt 42 Pat. (21 %) eine MHD >3 Gy erreichten und 9 Pat. (5 %) >5 Gy. Die mittlere Dosis an der LAD wurde signifikant von 5,68 Gy (CI95 % 5,07–6,30) auf 3,88 Gy (CI95 % 3,55–4,22) gesenkt ($p<0,001$). Eine mittelstarke Korrelation zeigt sich zwischen der mittleren Dosis an der LAD und der MHD in der Hypofraktionierung bei DIBH ($r=0,75$) und nDIBH ($r=0,75$) und in der Normofraktionierung bei DIBH ($r=0,63$) und nDIBH ($r=0,73$).

Schlussfolgerung: Die Bestrahlung des linksseitigen Mammakarzinoms in DIBH Technik ist eine einfach umzusetzende und effektive Methode, um die radiogene Herzelastung unter die derzeit empfohlene Schwellendosis von 2,5 Gy (AGO Mamma der DEGRO 2018) zu senken. Auch die hypofraktionierte Bestrahlung führt unter Einsatz der DIBH zu keiner höheren Herzelastung.

P04-17

Volumetric Modulated Arc Therapy Versus Three-Dimensional Conformal Radiotherapy with Regional nodal Irradiation for left sided Breast Cancer Patients after Breast Conservative Surgery

Y. Hedayat Pour, R. Mücke, I. Adamietz, K. Fakhrian

Klinik für Strahlentherapie – Marien Hospital Herne, Ruhr Universität Bochum, Herne

Fragestellung: Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) is considered to deliver a better dose distribution and shorten treatment time. There is lack of studies regarding breast irradiation after breast conservative surgery by VMAT. The purpose of this study was to compare the dosimetric parameters and clinical outcomes between three-dimensional conformal radiotherapy (3D-RT) and VMAT for left sided breast cancer with regional node irradiation.

Methodik: Left sided Breast cancer patients who received adjuvant radiotherapy with regional nodes irradiation between January 2010 and December 2018 at three Departments of Radation Oncology (Bochum, Herne, Witten) were included. Prescription doses were 50 Gy/25F/2.0 Gy for the whole breast and elective nodes and 60 Gy/30F/2.0 Gy for the tumor bed. Two partial arcs with 6 MV were used for VMAT. Toxicities were assessed by CTCAE ver.4.0.

Ergebnis: A total of 57 consecutive patients were included in this study. Thirty-eight patients received 3D-RT and 19 patients received VMAT. The median follow-up was 28 months for 3D-RT patients and 14 months for VMAT patients. There was no difference between the incidence of grade 1–2 or grade 3 acute radiation dermatitis between the two groups ($p>0.1$). Grade 2 acute radiation esophagitis was observed in patients with irradiation of internal mammary nodes, who were treated with 3D-RT (3 in 3D-RT group vs. 1 in VMAT group). The dose to the heart was significantly higher in 3D-RT group ($p<0.01$). Mean dose was higher for VMAT (8.1 Gy) compared to 3D-CRT (7.6 Gy) ($P=0.001$). VMAT resulted in lower mean dose to heart (4.6 Gy) than 3D-RT(6.0 Gy).

Schlussfolgerung: We observed no higher toxicity in patients with left sided breast cancer with regional node irradiation in VMAT technique. Prospective studies are warranted to evaluate the impact of the higher mean lung dose and lower heart dose on patients outcomes after radiation therapy with VMAT.

P04-18

Organbelastung mit einer optimierten tangentialen IMRT-Technik bei der Bestrahlung von Mamma/Thoraxwand sowie der regionalen Lymphabflusswege bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom

Z. Sahin¹, C. Pöttgen¹, F. Spaan¹, F. Indenkämper¹, A. – K. Bittner², O. Hoffmann², M. Stuschke¹

¹Strahlentherapie, Universitätsklinik Essen, Essen

²Gynäkologie, Universitätsklinik Essen, Essen

Fragestellung: Die Planung einer postoperativen Strahlentherapie stellt bei den lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen eine Herausforderung bezüglich Schonung von Lungen und Herz dar. Die Bestrahlung in Deep-Inspiration-Breath-Hold ist ein Faktor um die Dosisexposition von Lungen und Herz zu reduzieren. Ziel dieser Untersuchung konsekutiver Patientinnen einer prospektiven Datenbank ist die Quantifizierung der Organbelastung mit einer optimierten Static-Field-IMRT der supraklavikulären und retrosternalen Lymphknotenstationen sowie der Restbrust/Thoraxwand.

Methodik: Patientinnen hatten neoadjuvant Chemotherapie (+/- Antikörpertherapie) erhalten. Nach Resektion wurden sie für eine adjuvan-

te Bestrahlung von Mamma/Thoraxwand zusammen mit dem supraclavikulären und retrosternalen Lymphabfluss vorbereitet und erhielten zur Planung ein CT in Inspiration-Breath-Hold.

Die Zielvolumen-Definition erfolgte in ECLIPSE (Varian) nach elastischer Bild-Fusion mit der prätherapeutischen diagnostischen Bildgebung (CT, MRT, PET/CT) und anhand der ESTRO-Konturleitungen. Anschließend wurde ein statischer IMRT-Plan mit Feldern in einem kleinen Winkelbereich um die optimale Tangentenrichtung zur Erfassung der Brust und des retrosternalen Lymphabflusses und mit isozentrischem Anschluss zu den Feldern zur Erfassung der cranialen Anteile des Zielvolumens mit gesonderten Feldrichtungen optimiert.

Ergebnis: Von 12/19 bis 02/21 wurden 25 Patientinnen (medianes Alter: 51 (32–85) J., alle Stadium III; Lokalisation links: 13, rechts: 12; Postmastektomie: 4, Brusterhaltend: 21) evaluiert. Die Bestrahlung erfolgte in konventioneller Fraktionierung (50,4 Gy/1,8G/F). Im finalen Bestrahlungsplan betrug die Belastung der ipsilateralen Lunge (Dmean) im Mittel über alle Patienten 21,9 % (16,9–26,3) und die Belastung beider Lungen im Mittel 11,5 % (8,5–15,3). Im Zuge einer iterativen Multi-Criteria-Optimization während der Planung lässt sich eine Reduktion der Lungen-Belastung um 0,8 Gy (0–5,0) im Vergleich zur konventionellen Optimierung erzielen, wobei zwischen einer Tumorkontrolle links gegenüber rechts kein statistisch signifikanter Unterschied erkennbar ist ($p=0,1$).

Die mittlere Belastung am Herzen (konturiert nach RTOG-Konsensus) betrug 2,8 % (1,1–7,2). Seitengetrennt beträgt die Herzbelastung bei rechtsseitigen 1,6 % (1,1–2,8), gegenüber 3,9 % (1,4–7,2) bei linksseitigen Mammakarzinomen ($p<0,001$), die korrespondierende mittlere Belastung (Dmean) der Koronararterien (RCA/LCA) beträgt rechts im Mittel 4,2 % (0,7–8,5)/0,9 % (0,1–2,3) und links 3,1 % (0,7–7,0)/5,8 % (3,4–8,2).

Schlussfolgerung: Mit einer Static-Field-IMRT basierend auf strikten Randbedingungen zur Schonung von Lunge und Herz und der Inspiration-Breath-Hold-Technik lassen sich auch bei der Bestrahlung der supraclavikulären und retrosternalen Lymphabflusswege eine gute Schonung der Risiko-Organe realisieren. Somit kann insbesondere bei multimodalen Therapien (Antikörper-/Chemotherapie mit Kardio- und Pulmotoxizität) die Gesamtverträglichkeit verbessert werden.

P05 | Lungenkarzinom

P05-1

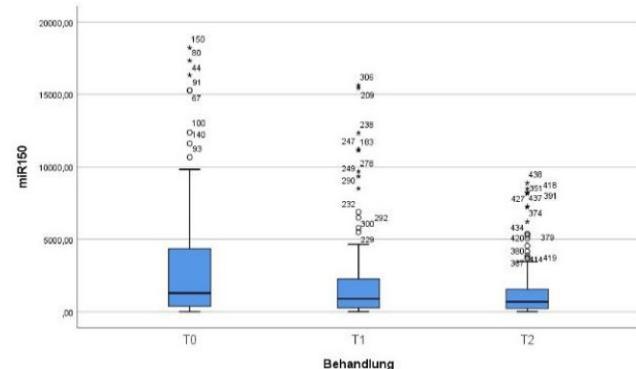
Zirkulierende miRNA als Biomarker im Plasma von Patienten mit Bronchialkarzinom vor, während und nach Strahlentherapie

F. Kadler, D. Medenwald, C. Ostheimer, O. Struck, G. Thomas, E. Opitz, M. Windberg, D. Vordermark, M. Bache

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle

Fragestellung: Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebskrankheiten mit den insgesamt meisten Krebstodesfällen. Um das Therapieansprechen für Patienten mit nicht-kleinzeligem Bronchialkarzinom (NSCLC) weiter zu verbessern, werden neue Biomarker mit prognostischer und prädiktiver Aussagekraft benötigt. Ein interessantes Feld stellen mikro-RNA (miRNA) dar, die auch als zirkulierende miRNA im Blut zu finden sind und Assoziationen zum Vorliegen maligner Veränderungen zeigten. Problematisch ist bei der Messung mittels RT-qPCR das Fehlen geeigneter Referenz-miRNA im Blut. Die droplet digital PCR (ddPCR) ist eine alternative Methode, mit der die Quantifizierung ohne Referenz-miRNA möglich ist.

Methodik: In die Untersuchungen wurden 178 Patienten mit der Diagnose NSCLC vor (t0, $n=178$), nach Bestrahlung mit 20 Gy (t1, $n=130$) und nach Ende der Strahlentherapie (t2, $n=147$) eingeschlossen. Aus



P05-1 | Abb. 1 – Expressionslevel der miR-150-5p im Therapieverlauf

Blutplasma wurde die Gesamt-miRNA mittels miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit (Qiagen) isoliert. Mittels RT-qPCR und ddPCR erfolgte die Messung von vier in der Literatur identifizierten miRNA (miR-16-5p, -29a-3p, -144-3p und -150-5p). Die Expressionslevel wurden im Verlauf der Strahlentherapie bzw. mit den klinischen Daten mittels Korrelationsanalyse nach Spearman bzw. Chi²-Test statistisch untersucht. Zudem erfolgten Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier.

Ergebnis: Der Vergleich der miRNA-Expressionslevel von RT-qPCR und ddPCR zeigte exponentielle Funktionen mit R²-Werten von 0,73–0,99, was auf eine gute Vergleichbarkeit hindeutet. Die miR-16 wies im Vergleich untereinander ca. 3-fach (miR-144) bzw. 20-fach (miR-29a, -150) höhere mediane Expressionslevel auf. Es bestanden signifikante Korrelationen der vier miRNA untereinander ($r_s=0,79$ –0,90). Die Analyse im Therapieverlauf ergab reduzierte Expressionslevel der miR-150 zwischen t0 und t1 ($p=0,039$) und t0 und t2 ($p<0,001$). Die anderen miRNA zeigten keine signifikanten Veränderungen. Prätherapeutisch untersuchte miRNA-Level wiesen keinen Zusammenhang zu prognostisch relevanten Parametern und dem Gesamtüberleben auf. Erst während (t1) bzw. nach Strahlentherapie (t2) ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen den miRNA-Leveln und T-, N-, M- bzw. UICC-Stadium. Patienten mit fortgeschrittenem Stadium wiesen niedrigere miRNA-Level auf. Auch zum Gesamtüberleben ergab sich während bzw. nach Bestrahlung ein Zusammenhang der untersuchten miRNA, wobei das Überleben der Gruppe mit höheren miRNA-Leveln besser war. Besonders die miR-144 ($p=0,024$) und miR-16 ($p=0,044$) waren nach einer Bestrahlung signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert.

Schlussfolgerung: Durch den Einsatz der ddPCR konnte die Problematik der heterogenen Normierung zirkulierender miRNA mittels RT-qPCR ausgeschlossen werden. Obgleich veränderte miRNA-Expressionslevel unter Strahlentherapie nur für die miR-150 nachweisbar waren, eignen sich alle untersuchten miRNA als prädiktive Biomarker für NSCLC-Patienten unter Strahlentherapie.

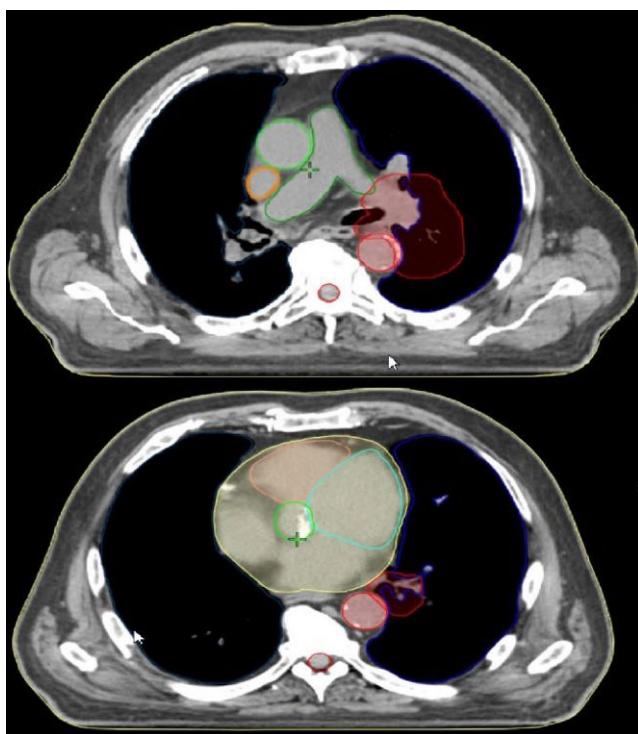
P05-2

Evaluation dosimetrischer Parameter von Risikoorganen bei adaptiver VMAT-Radiotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC

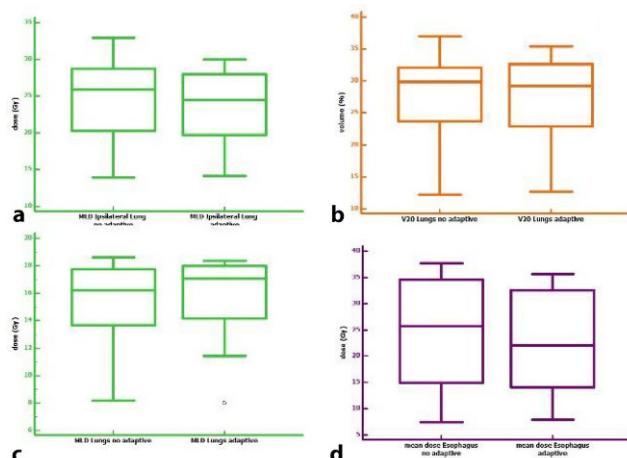
L. Agolli¹, Z. Eroglu¹, L. Nicosia², T. Azzam Jai¹, K. Kruppa¹, D. Habermehl¹

¹Strahlentherapie, radprax Medizinisches Versorgungszentrum Nordrhein GmbH, Wuppertal

²Radioonkologie, Advanced Radiation Oncology Department, Cancer Care Center, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Verona, Negrar, Italy, Verona (Italien)



P05-2 | Abb. 1 Axiale CT-Schichten mit Darstellung Risikoorgane inclusive kardialer Substrukturen (gemitteltes 4D-CT)



P05-2 | Abb. 2 Boxplot-Darstellung der signifikanten dosimetrischen Unterschiede zwischen ART-Planung und non-ART-Planung: a) Mittlere Lungendosis (MLD, $p=0,038$), b) Lunge $V_{20\text{Gy}}$ ($p=0,011$), c) ipsilaterale MLD ($p=0,021$), d) Mittlere Ösophagus-Dosis ($p=0,028$)

Fragestellung: Aktuell existieren keine detaillierten Standards zur Adaptierung der Zielvolumina und Risikoorgane bei Patienten mit NSCLC, die eine mehrwöchige definitive Radio(chemo)therapie durchlaufen. Ziel der Studie war die Evaluation von dosimetrischen Parametern in Risikoorganen und insbesondere kardialen Substrukturen bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen NSCLC nach adaptiver Strahlentherapie (adaptive radiotherapy, ART).

Methodik: Insgesamt wurden 30 Patienten nach definitiver Strahlentherapie mit 66 Gy in 33 Fraktionen mit oder ohne simultane Chemotherapie ausgewählt. Alle Patienten erhielten zur Bestrahlungsplanung

ein 4D-CT und eine volumetrisch-modulierte Arc-Therapie (VMAT). Bei allen Patienten wurden kardiale Substrukturen wie rechter und linker Ventrikel, der ramus interventricularis anterior (oder engl. left anterior descending coronary artery LAD) sowie die großen Gefäße (Aorta asc./desc., Vena cava sup., Pulmonalarterie) konturiert und dosimetrisch analysiert (Abb. 1). Bei acht Patienten wurde eine deutliche Tumorregredienz beobachtet, so dass eine Re-Planung mittels ART durchgeführt wurde. Bei dieser Patientengruppe wurden dann die kumulativen Pläne nach ART und die initialen Pläne (ohne Berücksichtigung der Tumorregredienz) miteinander verglichen und Unterschiede in den hieraus resultierenden dosimetrischen Parametern der Risikoorgane wie Herz, Lunge und Ösophagus sowie die der Substrukturen statistisch mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test untersucht. Darüber hinaus wurden dieselben dosimetrischen Parameter aus den kumulativen ART- ($n=8$) und den initialen („non“)-ART-Plänen ($n=22$) mittels Mann-Whitney-Test miteinander verglichen.

Ergebnis: Es zeigten sich in der ART-Gruppe nach Replanung und als Folge der Tumorregredienz die folgenden dosimetrischen Parameter statistisch signifikant verbessert im Vergleich zum initialen non-ART-Plan (Abb. 2): mittlere Lungendosis (MLD) (13,79 Gy vs. 15,6 Gy, $p=0,038$), $V_{20\text{Gy}}$ (17,88 % vs. 27,38 %, $p=0,011$), ipsilaterale MLD (20,87 Gy vs. 24,44 Gy, $p=0,021$) und die mittlere Ösophagus-Dosis (20,79 Gy vs. 24,2 Gy, $p=0,028$). Die Dosisbelastung insbesondere der LAD (Dosismaximum, mittlere Dosis und $V_{15\text{Gy}}$) war hingegen signifikant schlechter in der ART-Gruppe. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei den dosimetrischen Parametern des gesamten Herzens und denen der Lunge und der Ösophagus zwischen diesen beiden Gruppen gefunden.

Schlussfolgerung: Die Analyse zeigt, dass die ART zu einer deutlichen Verbesserung der dosimetrischen Belastung von Lunge und Ösophagus führen und somit potenziell Toxizität vermindern kann. Allerdings kam es in der ART-Gruppe zu einer erhöhten LAD-Dosisbelastung, was möglicherweise auf die nicht-routinemäßige Konturierung der Substrukturen zurückzuführen ist und somit bei der Optimierung nicht berücksichtigt wurde. Zukünftig sollten bei der ART verstärkt Substrukturen relevanter Risikoorgane bei der Planoptimierung berücksichtigt werden.

P05-3-jD

Unterschiede in der prognostischen Relevanz von residuellem metabolischem Tumorvolumen bei Patienten mit NSCLC im inoperablen Stadium III nach Radiochemotherapie mit oder ohne Immuncheckpointinhibition

J. Taugner¹, M. Unterrainer^{2,3}, L. Käsmann^{1,2}, C. Eze¹, W. Kunz², A. Tufman⁴, N. Reinmuth⁵, C. Belka^{1,2}, F. Manapov^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München

²Partnerstandort München, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

³Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München

⁴Medizinische Klinik und Poliklinik V – Pneumologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München

⁵Klinik für Pneumologie, Thoraxchirurgie, Intensiv-, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Asklepios Gauting, München Gauting

⁶Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

Fragestellung: PET-basiertes metabolisches Tumorvolumen (MTV) hat sich als unabhängiger prognostischer Faktor für NSCLC-Patienten unter konventioneller Radiochemotherapie (CRT) erwiesen. Wir analysierten den prognostischen Wert residualen MTVs nach abgeschlossener thorakaler Radiotherapie (TRT) bei Patienten mit NSCLC im inoperablen Stadium III, die CRT mit oder ohne Immuncheckpointinhibitoren (ICI) erhielten.

Methodik: 56 Patienten (16 weiblich, medianes Alter: 65 Jahre) erhielten ein 18F-FDG PET/CT vor und nach CRT bei inoperablem NSCLC im Stadium III. MTV wurde auf dem 18F-FDG PET/CT mittels eines Standardschwellenwerts (hepatisches SUV_{mean} + 2 × Standardabweichung) ermittelt. Die Patienten wurden anhand des Medians in volumetrische Subgruppen dichotomisiert (residuale MTV ≤ 4.0 ml & ≥ 4.0 ml). Residuale MTV, klinische Merkmale und ICI-Erhaltungstherapie (RCT-IO; 21/56 (37.5 %) Patienten)) wurden mit klinischem Outcome korreliert (progressionsfreies Überleben (PFS), lokales PFS (LPFS), metastasenfreies Überleben (MFS) und Gesamtüberleben (OS)).

Ergebnis: Das mediane Follow-up betrug 52.0 Monate. Zweiundfünfzig (93 %) Patienten wurden mit CRT behandelt, 12 (21 %) erhielten CRT gefolgt von Durvalumab, 9 Patienten erhielten CRT und Nivolumab (simultan und sequenziell). In der Gesamtkohorte war ein kleineres residuale MTV mit längerem PFS (Median 29.3 vs. 10.5 Monate, $p=0.015$) assoziiert; PFS von Patienten, die mit CRT und ICI behandelt wurden, war ebenfalls signifikant länger, verglichen mit der alleinige-CRT Subgruppe (Median 29.3 vs. 11.2 Monate, $p=0.1$). Allerdings war residuale MTV nur in der alleinigen-CRT-Subgruppe prädiktiv für ein längeres PFS (Median 33.5 vs. 8.6 Monate, $p=0.001$), nicht jedoch bei den CRT-ICI-Patienten ($p=0.909$).

Analog dazu hatten Patienten mit geringerem MTV ein längeres LPFS (Median 49.9 vs. 16.3 Monate, $p=0.002$); CRT-ICI-Patienten zeigten ein signifikant längeres LPFS verglichen mit alleinige-CRT-Patienten (Median nicht erreicht vs. 16.9 Monate, $p=0.016$). Residuale MTV blieb ein signifikanter prognostischer Faktor für LPFS in der alleinige-CRT-Subgruppe (Median 49.9 vs. 10.1 Monate, $p=0.001$), aber nicht für CRT-ICI-Patienten ($p=0.291$).

Auch für OS blieb geringes MTV ein signifikanter prognostischer Faktor in der alleinige-CRT-Subgruppe (Median 63.0 vs. 16.3 Monate, $p=0.004$), aber nicht bei CRT-ICI-Patienten (0.720). Selbst in Patienten mit größerem residualen MTV verbesserte die Anwendung von ICI das OS verglichen mit der CRT-only-Subgruppe. (Median nicht erreicht vs. 22.9 Monate, $p=0.004$).

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit inoperablem Stadium III NSCLC ist kleineres residuale MTV mit überlegenem klinischen Outcome assoziiert; insbesondere bei Patienten, die nur Radiochemotherapie erhielten. Im Gegensatz dazu war der klinische Outcome bei Patienten, die simultane oder sequenzielle Erhaltungstherapie erhielten, vom residualen MTV unabhängig. Daher könnten selbst Patienten mit ausgeprägtem residualen MTV signifikant von Erhaltungstherapie mit ICI profitieren.

P05-4

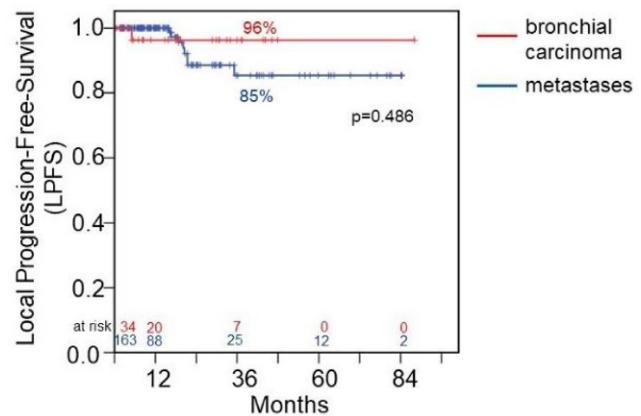
12×6 Gy stereotactic radiotherapy for lung tumours. Is there a difference in response between lung metastases and primary bronchial carcinoma?

D. Lubgan, S. Semrau, U. Lambrecht, U. Gaipl, R. Fietkau

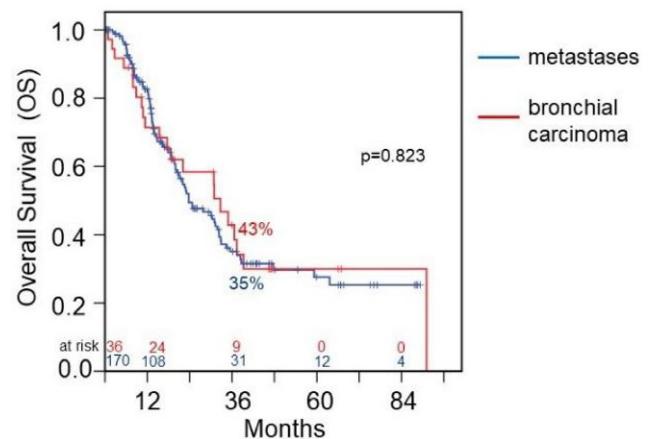
Strahlenklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen

Fragestellung: The aim of this study was to evaluate the safety and long-term tumour control after stereotactic radiotherapy (SRT) with 12×6 Gy of patients with primary bronchial carcinoma (BC) or with pulmonary metastases (MET) of various solid tumours. The local progression-free survival (LPFS), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and prognostic factors were compared.

Methodik: 168 patients with 206 pulmonary lesions (170 MET and 36 primary BC) were treated with 12×6 Gy (BED₁₀ 116 Gy) between 05/2012 and 01/2020. The irradiated pulmonary MET were from carcinoma of: 47 (27.6 %) head and neck, 37 (21.8 %) rectum or colon, 30 (17.6 %) bronchial, 13 (7.6 %) malignant melanoma, 9 (5.3 %) oesophagus, 9 (5.3 %) sarcoma and 25 (14.8 %) other carcinoma.



P05-4 | Fig. 1 – Local progression-free-survival rates of patients with MET in relation to BC. Local progression-free-survival rates of patients with metastases (blue curve) in relation to patients with primary bronchial carcinoma (red curve) after irradiation



P05-4 | Fig. 2 – Overall survival rates of patients with metastases in relation to patients with BC. Overall survival rates of patients with metastases (blue curve) in relation to patients with primary bronchial carcinoma (red curve) after irradiation

Ergebnis: The median follow-up was 16.26 months (range: 0.46–89.34) for BC and 19.18 (0.89–91.11) for MET. Survival rates at 3 years were: OS 43 % for BC and 35 % for MET; LPFS BC 96 % and MET 85 %; PFS BC 35 % and MET 29 %. The most frequently observed grade 3 adverse events (AEs) were pneumonitis (5.9 % BC, 4.8 % MET), pulmonary fibrosis (2.9 % BC, 4 % MET), and pulmonary embolism (2.9 % BC, 0.8 % MET). The favorable prognostic effects on overall survival of patients with MET were the female gender (log-rank: $p<0.001$), no systemic progression (log-rank; $p=0.048$, multivariate COX-regression $p=0.039$) and malignant melanoma histology (log-rank; $p=0.015$, multivariate COX-regression $p=0.020$). For patients with BC, it was the tumour location within the lower lobe (vs upper lobe, log-rank $p=0.027$). LPFS of patients with metastatic disease was beneficial influenced by female gender (log-rank: $p=0.049$).

Schlussfolgerung: The treatment concept of 12×6 Gy is associated with 96 % local progression-free survival for BC and 85 % for pulmonary metastases after 3 years. There was no difference in response after SRT of primary lung carcinoma or pulmonary metastases.

P05-5

Ein symptombasiertes Punktesystem zur Identifikation einer Pneumonitis nach Strahlentherapie beim Lungenkarzinom: Erste Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie (PARALUC)

E. Werner¹, E. Glatzel¹, S. Janssen^{1,2}, D. Olbrich³, S. Tvilsted⁴, S. Bohnet⁵, D. Rades¹

¹Strahlentherapie, Universität zu Lübeck, Lübeck

²Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie und Radioonkologie, Hannover

³Zentrum für Klinische Studien, Universität zu Lübeck, Lübeck

⁴Research Projects and Clinical Optimization, Zealand University Hospital, Köge (Dänemark)

⁵Medizinische Klinik III – Pulmologie, Universität zu Lübeck, Lübeck

Fragestellung: Eine Pneumonitis ist eine mögliche Nebenwirkung der Strahlentherapie (RT) oder Radiochemotherapie (RCT) beim Lungenkarzinom. Da diese zumeist erst Wochen bis Monate nach Abschluss der Behandlung auftritt, werden die Symptome häufig nicht mit der RT in Verbindung gebracht. Dies führt zu einer Verzögerung von Diagnose und Behandlung. Diese Studie soll dazu beitragen, eine behandlungsbedürftige radiogene Pneumonitis frühzeitiger zu erkennen.

Methodik: Diese multizentrische prospektive Studie ([clinicaltrials.gov](#): NCT04335409) ist Bestandteil des Interreg-Projekts NorDig-Health. Primäres Ziel ist die Entwicklung eines symptombasierten Scoring-Systems zur Diagnose einer behandlungsbedürftigen (Grad ≥2) radiogenen Pneumonitis. Eingeschlossen werden Patienten/innen mit Lungenkarzinom und erhöhtem Risiko für eine Pneumonitis (mittlere ipsilaterale Lungendosis >20 Gy oder >13 Gy plus mindestens einer der Risikofaktoren Chemo- oder Immuntherapie, signifikante Herzgefäßerkrankungen, ≥40 Pack Years). Die Patienten/innen werden einmal pro Woche während und bis zu 24 Wochen nach RT hinsichtlich möglicher Symptome (Husten, Luftnot, Fieber) befragt. Je nach Schwere werden pro Symptom 0–3 Punkte vergeben (Gesamtpunktwert 0 bis 9 Punkte). Bei einem Anstieg um 2 Punkte erfolgt eine pulmonologische Abklärung. Primäres Ziel ist es, den optimalen Punktwert für die Identifikation einer Pneumonitis unter Berücksichtigung von Sensitivität und Spezifität zu ermitteln. Dieser Wert ist die Voraussetzung für eine mobile Applikation (Warn-App). Die geplante Fallzahl beträgt $N=98$ ($N=93+5\%$ drop-outs).

Ergebnis: Bisher wurden 21 Patienten/innen (10 Frauen, 11 Männer, medianes Alter=68 (50–86) Jahre) eingeschlossen. Die Histologien beinhalteten 7 kleinzellige, 7 Adeno- und 7 Plattenepithel-Karzinome. Bei 10 Patienten/innen liegen bislang Daten hinsichtlich des primären Endpunkts vor; deren medianes Follow-up nach RT beträgt derzeit 6,5 Wochen. Der maximale individuelle Punktwert ohne Pneumonitis beträgt im Median 2 (0–4) Punkte, die Zunahme im Vergleich zur Baseline (direkt vor Beginn der RT) 1 (0–2) Punkt. Bei einem Patienten wurde eine Pneumonitis 2 Wochen nach RT diagnostiziert (Score=5 Punkte, Zunahme gegenüber Baseline=4 Punkte), bei zwei weiteren Patienten eine Pneumonie während der RT-Serie (Score jeweils 3 Punkte, Zunahme jeweils 2 Punkte).

Schlussfolgerung: Nach den ersten Ergebnissen dieser Studie lässt sich noch keine valide Aussage hinsichtlich des optimalen Punktwerts für die Identifikation einer radiogenen Pneumonitis machen. Allerdings scheint sich abzuzeichnen, dass eine Zunahme gegenüber der Baseline von 2 Punkten klinisch relevant ist (Identifikation einer Pneumonitis oder Pneumonie bei 3 von 10 Patienten/innen). Sollte sich dieses Ergebnis im weiteren Verlauf bestätigen, hätte das einen wesentlichen Einfluss auf die geplante Warn-App. Daten basierend auf einer größeren Fallzahl werden auf der Jahrestagung präsentiert.

P05-6

Kombination von ortsaufgelöstem Radiomics und klinischen Variablen zur Prädiktion der strahleninduzierten Pneumonitis beim lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom

D. Vuong¹, C. Brink², M. Bogowicz¹, T. Schytte², O. Hansen², S. Long Krogh², M. Guckenberger¹, S. Tanadini-Lang¹

¹Klinik für Radioonkologie, Universitätsspital Zürich, Zürich (Schweiz)

²Department of Oncology, Odense University Hospital, Odense (Dänemark)

³Department of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense (Dänemark)

Fragestellung: Pneumonitis ist eine potentiell schwere Nebenwirkung der Strahlentherapie. Radiomics, eine Methode, die eine großen Anzahl von quantitativen Merkmalen aus medizinischen Bildern ermittelt, wurde bereits genutzt, um eine Pneumonitis aus CT-Bildern vorherzusagen. Bislang hat dieser Ansatz regionale Unterschiede in der Lunge nur begrenzt berücksichtigt. Ortsaufgelöste Radiomics, d.h. Radiomics aus Subvolumen, ermöglicht die Erfassung anatomischer Variationen in der bildbasierten Heterogenität und bietet potenziell einen zusätzlichen Wert für die Vorhersage einer Pneumonitis im Vergleich zu bisherigen klinischen Modellen. Das Ziel dieser Studie war die Vorhersage von Pneumonitis durch Einbeziehung der ortsaufgelösten Radiomics.

Methodik: Die Analyse beruht auf CT Aufnahmen von 418 Patienten mit NSCLC im Stadium III, die von 2007–2013 mittels Strahlen(chemo)therapie behandelt wurden. Mit einer in-house entwickelten Radiomics-Software (Z-Rad) wurden 17 Intensitäts- und 137 Texturmerkmale aus Sub-volumen ($11\times11\times11$ Voxel) jeder Lungenseite separat extrahiert. Eine unsupervised Cluster-Analyse wurde unabhängig für die ipsi- und kontralaterale Lunge durchgeführt. Jeder Patient wurde einem Cluster zugeordnet. Der Datensatz wurde in einen Trainings- und einen Testdatensatz aufgeteilt (75%/25%-Split). Pneumonitis wurde klinisch in vier Schweregraden nach CTCAE v4 bewertet. Die beste Feature-Teilmenge wurde basierend auf der Leistung der 5-fachen Kreuzvalidierung mit 40 Replikaten ausgewählt. Zusätzlich zu den ortsaufgelösten Radiomics-Clustern wurden klinische und dosimetrische Parameter in die Modellierung einbezogen (Alter, Geschlecht, forcierte Expirationsvolumen, forcierte Vitalkapazität, Performancestatus, log-Tumorvolumen, T, N, Histologie, Lungenseite, Operation vor Strahlentherapie, mittlere Lungendosis). Die am besten abschneidende Feature-Teilmenge innerhalb der Kreuzvalidierung wurde als finales Modell für die Pneumonitis-Vorhersage ausgewählt.

Ergebnis: Im Durchschnitt wurden $42(\pm15)$ und $53(\pm17)$ Subvolumen für die ipsi- bzw. kontralaterale Lunge gefunden. Basierend auf 30 und 28 unkorrelierten ortsaufgelösten Radiomics Merkmalen wurden für jede Lungenseite 3 Cluster als optimal identifiziert. Nur 52.1 % der Patienten wurden von ipsi- und kontralaterale Lunge gleichermassen zugeteilt. Unter allen klinischen Prädiktoren und ortsaufgelösten Radiomics-Clustern wurde nur die mittlere Lungendosis für das finale Modell ausgewählt. Das finale Modell zeigte eine gute Kalibrierung im Trainings- und Testset. Klinische Prädiktoren wie Alter oder Geschlecht wurden nicht ausgewählt, was darauf hindeutet, dass ihr Einfluss auf die Pneumonitis vernachlässigbar ist.

Schlussfolgerung: Lediglich die mittlere Lungendosis war prädiktiv für strahleninduzierte Pneumonitis bei lokal fortgeschrittenen NSCLC-Patienten während eine Radiomics Analyse basierend auf prätherapeutischen CT Aufnahmen keinen zusätzlichen Vorteil zeigte.

P05-7-jD

EBUS-TBNA und [¹⁸F]FDG-PET/CT zur präzisen Zielvolumendefinition vor Radiochemotherapie: Lymphonoduläre Ausbreitungsmuster bei NSCLC im Stadium III

M. Guberina¹, K. Herrmann^{2,3}, C. Pöttgen¹, N. Guberina¹, C. Hoffmann¹, T. Plönes⁴, T. Gauler¹, A. Wetter⁵, L. Umutlu⁵, H. Hautzel², D. Theegarten⁶, M. Schuler^{7,8}, W. Eberhardt^{8,9}, M. Metzenmacher^{8,9}, M. Wiesweg^{8,9}, C. Aigner⁴, K. Darwiche¹⁰, R. Karpf-Wissel¹⁰, M. Stuschke^{1,3}

¹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen

²Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Site University Hospital Essen, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Essen, Deutschland, DKFZ, Essen

⁴Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie, Essen Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen, Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen

⁵Institut für Diagnostische, Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen

⁶Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen

⁷Innere Klinik (Tumorforschung), Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Site University Hospital Essen, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen

⁸Thorakale Onkologie, Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum, Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen

⁹Innere Klinik (Tumorforschung), Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen

¹⁰Interventionelle Bronchologie, Universitätsmedizin Essen, Ruhrlandklinik, Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen

Fragestellung: Die kombinierte Radiochemotherapie (RCT) beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium III ist eine der wichtigsten Behandlungssäulen im Rahmen eines kurativen Behandlungsansatzes. Ziel dieser Studie war es den zusätzlichen Informationsgewinn einer systematischen EBUS-TBNA zur PET/CT Diagnostik für das genaue Lymphknoten Staging im Stadium III NSCLC vor RCT zu untersuchen.

Methodik: Es handelt sich um eine monozentrische Studie an einem universitären Lungenzentrum. Die Studie erhielt die Zustimmung der lokalen Ethikkommission. Im Zeitraum von 2011 bis 2018 wurden alle konsekutiven Patienten mit Erstdiagnose eines Stadium III NSCLC eingeschlossen. Eine EBUS-TBNA Untersuchung als auch ein [¹⁸F]-FDG-PET/CT zum gleichen Zeitpunkt vor Therapieeinleitung waren obligat. Weitere Haupt-Einschlusskriterien waren kurative Behandlungsabsicht, keine vorherige Tumordiagnose oder Therapie.

Ergebnis: Insgesamt erfüllten 180 Patienten die Einschlußkriterien. Der Lymphabfluss wurde in drei Haupt-Lymphabfluss-Regionen unterteilt: 1. Ipsiarteraler Hilus, 2. ipsilaterales Mediastinum bis unterhalb des Aortenbogens, 3. ipsilateral oberhalb des Aortenbogens, kontralateraler Lymphabfluss Mediastinum/Hilus. Das mittlere klinische Follow-Up der Patienten liegt bei 30 Monaten. Das Befallsmuster der Lymphknotenmetastasen unterschied sich nach EBUS-TBNA und PET signifikant ($p < 0,0001$, exakter Symmetrietest). Nur bei 38 % der Patienten mit PET-positiven Lymphknoten in allen drei Regionen

konnte dieser Befall auch mittels EBUS-TBNA in allen drei Regionen gesichert werden ($p < 0,0001$, exakter Symmetrietest). Konsekutiv wurden mehr Patienten mit ausschließlichem Befall in Region 1 und 2 oder nur von Region 1 mit dem EBUS-TBNA gesehen ($p < 0,01$ und $p < 0,005$, Symmetrie-Test). Skip-Läsionen waren mit beiden Methoden und bei weniger als 10 % der Patienten selten. Für Patienten mit linksseitigen Tumoren lag mittels EBUS-TBNA eine signifikant höhere Rate an Lymphknoten Metastasen zur Gegenseite vor (relatives Risiko = 4,9 (95 %-CI: 1,45–16,3)) als für Patienten mit rechtsseitigen Tumoren ($p = 0,0038$, Mantel-Haenszel-Test).

Schlussfolgerung: Bei einer Sensitivität von EBUS-TBNA von >80 % und einer Spezifität von 100 % kann die Falschaussassrate in Niedrig-Prävalenz-Level, wie dem kontralateralen Hilus oder dem kontralateralen Mediastinum bei rechtsseitigen Tumoren als gering beurteilt werden. Bei positiven Befunden mittels PET und negativen mittels EBUS-TBNA in diesen Regionen ist hier eine hohe Falscherkennungsrate gegen eine niedrige Falschaussassrate der EBUS-TBNA abzugrenzen. Ein uniformes Einbeziehen dieser Regionen in das Zielvolumen kann zu einer Überbehandlung bei einem deutlichen Anteil der Patienten führen. EBUS-TBNA ergänzt das PET/CT bei der Bestrahlungsplanung und ist als wichtige Grundlage der Planung einer kurativen Therapie beim NSCLC im Stadium III anzusehen.

P05-8-jD

Kombinierte Radioimmuntherapie mit Immun-Checkpointinhibitoren für stereotaktische Bestrahlung von Lungentumoren

K. Kraus¹, C. Bauer¹, K. Borm¹, S. Combs^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Technische Universität München, München

²Partner Site Munich, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

³Institute of Radiation Medicine (IRM), Department of Radiation Sciences (DRS), Helmholtz Zentrum München (HMGU), Neuherberg

Charakteristik	SBRT+ ICI [abs. Anzahl]	SBRT+ IT [%]	SBRT [abs. Anzahl]	SBRT [%]
Anzahl Patienten	9		30	
Medianes Alter [ys]	68		73,5	
Pulmonare Co-Morbidität	3	33,3	15	50,0
Anzahl Lungenmetastasen	4	44,4	15	50,0
Anzahl primärer Lungentumore	5	55,6	15	50,0
Vorherige CTx	3	33,3	9	30,0
Spätere CTx	2	22,2	2	6,7
Gleichzeitige CTx	2	22,2	0	0,0
Vorherige/Spätere thorakale RT	6	66,7	12	40,0
Mediane Zeit zw. ICI & RT	12	133,3	-	
Pneumonitis (alle Grade)	3	33,3	11	36,7
Mediane Zeit Pneumonitis nach RT [d]	89,7		58,6	
Pneumonitis <= II ^o CTCAE	3,0	33,3	9	30,0
BED >= 100 Gy	2,0	22,2	4	44,4
Vorherige thorakale RT	2,0	22,2	4	44,4
Pneumonitis >= III ^o CTCAE	0,0	0,0	2	6,7
BED >= 100 Gy	0,0		1	50,0
Vorherige thorakale RT	0,0		1	50,0
Mediane Zeit Nachsorge [d]	102		321	
Mittlere Zeit Nachsorge [d]	252		556	
Daten für Patienten mit Pneumonitis	SBRT+ ICI	SBRT		
Mittelwert Dmean _{Lung} [Gy]	3,36		4,76	
Standardabweichung Dmean _{Lung} [Gy]	2,10		3,01	
Median Dmean _{Lung} [Gy]	3,14		4,03	
Mittelwert V20Gy Lunge ipsilateral [%]	8,05		9,90	
Standardabweichung V20Gy Lunge ipsilateral [%]	6,10		7,90	
Median V20Gy Lunge ipsilateral [%]	9,46		6,58	

P05-8-jD | Abb. 1 Ergebnisse

Fragestellung: Welchen Einfluss hat die Kombination von stereotaktischer Bestrahlung (SBRT) von Lungentumoren und Immuntherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) auf die Penumonitisrate?

Methodik: 39 Patienten mit Lungentumoren wurden hinsichtlich der Toxizität einer SBRT analysiert. Alle Patienten erhielten mindestens einmal eine SBRT eines Lungentumors. 30 Patienten erhielten eine alleinige SBRT ohne ICI, 9 Patienten erhielten eine kombinierte SBRT mit PD-L1-/PDI- und CTLA-4-Inhibitoren. Diese wurde entweder sequentiell innerhalb von maximal 46 Tagen vor/nach der SBRT oder simultan verabreicht. Wir führten eine systematische Analyse anhand der Informationen aus den Patientenakten und der radiologischen Befunde durch und analysierten die mittlere Gesamtlungendosis Dmean_{Lung} und das Volumen des bestrahlten Lungenflügels, welches 20 Gy erhält (V20Gy). Die Signifikanzanalyse der Unterschiede erfolgte anhand eines Chi-Quadrat Tests bzw. eines unverbundenen t-Tests mit dem Signifikanzniveau 0,05.

Ergebnis: Das mediane Patientenalter war 68 Jahre in der SBRT+ICI Gruppe und 73,5 Jahre in der SBRT Gruppe. In der SBRT Gruppe waren 33,3 % pulmonal vorerkrankt und 50,0 % in der SBRT Gruppe. In der SBRT+ICI Gruppe erhielten 66,7 % eine vorherige thorakale Strahlentherapie und 40,0 % in der alleinigen SBRT Gruppe. In der SBRT+ICI Gruppe entwickelten 3 (33,3 %) der Patienten eine Pneumonitis und 11 (36,7 %) in der SBRT Gruppe ($p=0,855$). Im Median trat die Pneumonitis in der SBRT+ICI Gruppe später auf (89,7 vs. 58,6; $p=0,054$). Die Rate an Pneumonitiden \leq II. Grades nach CTCAE v.5 (Common Toxicity Criteria of Adverse Events) war in beiden Gruppen ähnlich (33,3 % vs. 30,0 %). Pneumonitiden \geq Grad III kamen in der SBRT+ICI Gruppe nicht vor, in der SBRT Gruppe machten diese 2 (6,7 %) der Fälle aus. Allerdings konnte bei einem Patienten mit leteraler Lungentoxizität in der SBRT+ICI Gruppe nicht eindeutig zwischen einer Pneumonie und Pneumonitis differenziert werden. Es zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied der Mittelwerte für V20Gy zwischen der SBRT+ICI und der alleinigen SBRT Gruppe (9,90 % vs. 8,05 %; $p=0,654$).

Schlussfolgerung: Die retrospektive Analyse zeigte keine signifikant unterschiedlichen Pneumonitisraten einer SBRT+ICI im Vergleich zu alleiniger SBRT bei ähnlichen Dosisparametern der Lunge. Dabei traten die Pneumonitiden in der SBRT+ICI Gruppe später auf. Dies lässt eine geänderte Wirkung durch die kombinierte SBRT+ICI vermuten. Im Gegensatz zur Literatur sahen wir keine gesteigerten Raten an hochgradigen Pneumonitiden. Allerdings haben wir einen unklaren Fall hochgradiger Lungentoxizität beobachtet, bei dem ein Zusammenhang zur SBRT+ICI nicht ausgeschlossen werden konnte. In der Zusammenschau führt eine kombinierte SBRT+ ICIs zu keiner Veränderung der niedriggradigen Pneumonitisrate. Eine Erweiterung der Daten sowie eine Ausweitung der Analyse ist in einer Folgestudie geplant.

P05-9-jD

Tumor Treating Fields (TTFields) reduces expression of DNA damage repair proteins in mesothelioma cells thus increasing the efficacy of DNA damaging chemotherapy agents

H. Mumblat², A. Martinez-Conde², O. Braten², M. Munster², E. Dor-On², R. Schneiderman², Y. Porat², T. Voloshin Sela², S. Davidi², R. Blatt², A. Shteingauz², C. Tempel Brami², E. Zeevi², C. Lajerter², Y. Shmueli², S. Danilov², A. Haber², M. Giladi², A. Kinzel¹, U. Weinberg², Y. Palti²

¹Novocure GmbH, München

²Novocure, Haifa (Israel)

Fragestellung: Malignant pleural mesothelioma (MPM) is an aggressive thoracic cancer. Tumor Treating Fields (TTFields) are low intensity (1–3 V/cm), intermediate frequency (100–500 kHz), alternating electric fields that display anti-mitotic effects on cancerous cells. TTFields therapy concomitant with pemetrexed and a platinum-based

agent demonstrated a promising median overall survival in patients with MPM without elevating systemic toxicity, and accordingly received FDA and CE approval as first line therapy for unresectable MPM. The goal of this study was to better characterize the mechanism underlying the clinical efficacy of TTFields in MPM.

Methodik: TTFields at various frequencies were applied to human MPM cell lines (NCI-H2052 and MSTO-211H) to identify the most effective frequency. The effect of TTFields at the optimal frequency was examined in regard to formation of DNA double strand breaks (DSB) and expression levels of DNA damage repair proteins. The former was examined based on fluorescent microscopy detection of γH2AX foci, and the latter by immunoblotting of cell lysates. The efficacy of combining TTFields with cisplatin or pemetrexed was tested in vitro, and efficacy of TTFields with both chemotherapies was examined in C57BL/6 mice inoculated subcutaneously with RN-5 cells, by measuring tumor volume and examining DNA damage within the tumor.

Ergebnis: TTFields frequency that was most cytotoxic to both MPM cell lines was 150 kHz. Application of TTFields to cells induced formation of DNA DSB and reduced expression levels of proteins from the Fanconi Anemia (FA) DNA repair pathway—FANCA, FAN-CD2, FANCJ, and BRCA1. Co-application of TTFields with cisplatin or pemetrexed significantly increased the efficacy of chemotherapy alone, with the TTFields-pemetrexed combination showing an additive effect, and a synergistic interaction displayed by the TTFields-cisplatin combination. In vivo, tumor volume fold change was significantly decreased for co-administration of TTFields and chemotherapy (cisplatin + pemetrexed) versus control, showing also elevated levels of DNA damage within the tumor.

Schlussfolgerung: This research sheds light on the mechanism of action of TTFields for MPM, a treatment already approved against this malignancy. The results demonstrated that TTFields reduced expression of FA pathway proteins and increased DNA DSB formation in MPM cells. This rationalizes the synergistic interaction seen for TTFields with cisplatin, as DNA damage caused by cisplatin requires the FA pathway for repair.

P05-10

Behandlungs- und Versorgungspraxis beim kleinzelligen Bronchialkarzinom

J. Gnüchtel, D. Medenwald

AG Onkologische Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Halle/Saale, Halle

Fragestellung: Die Behandlungs- und Versorgungspraxis beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) weist große Unterschiede auf, vor allem im Hinblick auf die Anwendung der Strahlentherapie und den Einsatz einer Antikörpertherapie mit Atezolizumab. Wir erstellten eine Umfrage, um einen Überblick über die Praxis in deutschen Zentren zu erhalten.

Methodik: Es wurde ein 34 Fragen umfassender Online-Fragebogen erstellt, der per E-Mail an Strahlentherapeuten in ganz Deutschland verschickt wurde. Die Fragen befassten sich u.a. mit Planungstechniken, Dosierung/Fraktionierung, Indikationen und der Festlegung des Zielvolumens bei der konsolidierenden Thoraxbestrahlung und der prophylaktischen Schädelbestrahlung. Gleichzeitig wurde zur Anwendung von Atezolizumab befragt. Die Umfrage bezog sich auf die Praxis im Stadium der Limited (LS-SCLC) und der Extensive Disease (ES-SCLC).

Ergebnis: Insgesamt erhielten wir 73 Antworten; regional auf ganz Deutschland verteilt.

Beim LS-SCLC wird die Therapie vorwiegend mit CT Thorax/Abdomen/Becken (88 %), PET-CT (86 %), und Lungenfunktionstestung (88 %) geplant. Zu 99 % wird beim LS-SCLC die Thoraxbestrahlung simultan zur Chemotherapie durchgeführt, bevorzugt im Zyklus 1 oder

2 (71 %) der Chemotherapie. Das am häufigsten genannte Dosierungs- und Fraktionierungsschema ist hierbei 60–66 Gy in 30–33 Fraktionen (1 × täglich) (62 %).

Beim ES-SCLC lautet das meist verwendete Schema für die Thoraxbestrahlung 30 Gy in 10 Fraktionen (1 × täglich) (33 %); 25 % verwenden hier eine Chemosensibilisierung.

Die Einschlusskriterien für eine Schädelbestrahlung gestalten sich für Limited und Extensive Disease ähnlich, wobei der Karnofsky-Index (78 % bzw. 75 %) den wichtigsten Entscheidungsfaktor darstellt. 30 Gy in 15 Fraktionen ist in beiden Stadien das am häufigsten verwendete Schema (68 % LS-SCLC, 60 % ES-SCLC).

Eine Antikörpertherapie findet beim LS-SCLC in 45 % Anwendung, wobei eine eingeschränkte Lungenfunktion (37 %), kardiale Komorbiditäten (30 %) und Leberinsuffizienz (30 %) die meist genannten Ausschlusskriterien für diese Therapieform sind. Beim ES-SCLC wird Atezolizumab in 78 % eingesetzt.

Schlussfolgerung: Unsere Umfrage zeigte eine Variabilität in der Behandlung des SCLC. Ergebnisse aus zukünftigen Studien könnten helfen, offene Fragen bezüglich der optimalen Behandlungsparadigmen zu klären. Darüber hinaus könnten neue Behandlungsmodalitäten, wie z. B. die Immuntherapie, die Praxis in naher Zukunft verändern.

P05-11

Die CRP/Albumin-Ratio als Prädiktor für das Überleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom nach Radiochemotherapie

A. Frey¹, D. Martin¹, E. Fokas^{1,2}, C. Rödel^{1,2}, L. D'Cruz¹, M. Fleischmann¹

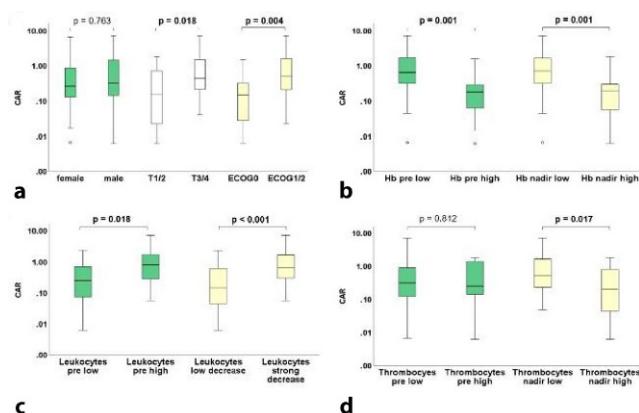
¹Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Goethe-Universität, Frankfurt am Main

²Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

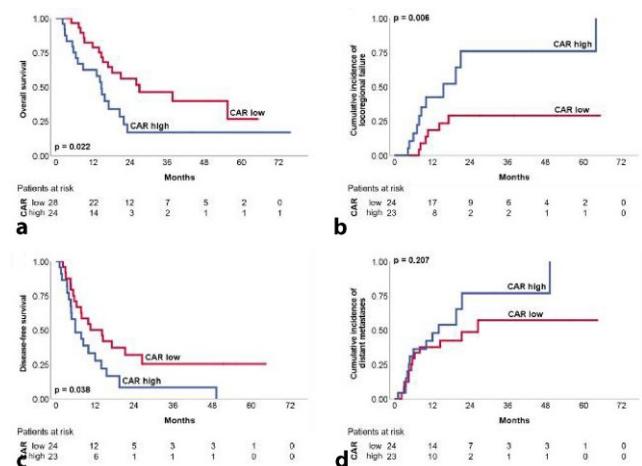
³Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK) Partnerstandort Frankfurt, Heidelberg

⁴Frankfurt Cancer Institute (FCI), Frankfurt am Main

Fragestellung: Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) gehören bei beiden Geschlechtern zu den häufigsten Krebserkrankungen weltweit. Bei mehr als zwei Dritteln der Patienten besteht bei Erstdiagnose eine lokal fortgeschrittenen, inoperable Erkrankung und trotz kombinierter Radiochemotherapie und gegebenenfalls sequentieller, konsolidierender Immuncheckpointblockade ist die Prognose schlecht. Eine hoher CRP/Albumin-Quotient (CAR) ist mit einer schlechteren Pro-



P05-11 | Abb. 1 Patientencharakteristika und Blutbildparameter in Korrelation zur CAR. Geschlecht, Tumorstadium und Performance-stadium (a) sowie Baseline-Blutbild und Blutbild im Nadir (b, c, d) in Korrelation zur CAR



P05-11 | Abb. 2 Kaplan-Meier-Kurven. Gesamtüberleben (a), kumulative Inzidenz lokoregionaler Progress (b), krankheitsfreies Überleben (c) und kumulative Inzidenz von Fernmetastasen (d) anhand der dichotomisierten CAR

gnose bei anderen Malignomen assoziiert. In der hier vorliegenden Analyse zeigen wir erstmals den Einfluss einer elevierten CAR auf das Überleben sowie Korrelationen der CAR mit etablierten, prognostischen Faktoren bei Patienten mit NSCLC nach kombinierter Radiochemotherapie.

Methodik: Wir identifizierten 52 Patienten mit Lungenkarzinom UICC Stadium III, die im Zeitraum zwischen 2014 und 2019 mit definitiver oder neoadjuvant-intendierter Radiochemotherapie behandelt wurden. Es erfolgte die retrospektive Analyse der Follow-up-Daten.

Ergebnis: In unserer Kohorte konnte zunächst gezeigt werden, dass eine erhöhte Baseline-CAR mit einem fortgeschrittenen T-Stadium ($p=0.018$) sowie einem schlechteren Perfomancestatus ($p=0.004$) assoziiert ist. Außerdem wiesen Patienten mit einer prätherapeutisch erhöhten CAR signifikant niedrigere Hämoglobinwerte ($p=0.001$) sowie signifikant häufiger eine Leukozytose ($p=0.018$) auf. Im Nadir zeigte sich ein signifikant stärkerer Abfall der Leukozyten ($p<0.001$) sowie niedrigere Hämoglobin- und Thrombocytenwerte (Hämoglobin $p=0.001$; Thrombocyten $p=0.017$) bei Patienten mit erhöhter CAR. Eine elevierte Baseline-CAR war zudem mit einer schlechteren lokoregionalen Kontrolle (LPFS, $p=0.006$), krankheitsfreiem Überleben (DFS, $p=0.038$) und Gesamtüberleben (OS, $p=0.022$), nicht jedoch mit dem Fernmetastasen-freien Überleben (DMFS) assoziiert. In der multivariaten Analyse konnte ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben für Patienten mit eleviertem Baseline-CAR bestätigt werden.

Schlussfolgerung: Diese Daten zeigen erstmals eine signifikante Korrelation zwischen einer prätherapeutisch erhöhten CAR und einem schlechteren klinischen Verlauf nach kombinierter Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom. Anhand des CRP/Albumin-Quotienten lassen sich darüber hinaus weitere interessante Aspekte zu therapeutischen Entscheidungen ableiten, die in Zukunft weiter untersucht werden sollten.

P05-12-jD

Der Zusammenhang zwischen PTV und PFS bei Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium 3, nach Radiochemotherapie mit simultaner und/oder sequenzieller Immuncheckpointinhibition

J. Taugner¹, M. Karin¹, L. Käsmann^{1,2}, C. Eze¹, B. Flörsch¹, J. Guggenberger¹, A. Tufman^{3,4}, C. Belka^{1,2}, F. Manapov^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München

²Partnerstandort München, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

³Comprehensive Pneumology Center München (CPC-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), München

⁴Medizinische Klinik und Poliklinik V – Pneumologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München

Fragestellung: Die vorliegende Studie untersucht das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das metastasenfreie Überleben (eMFS) nach Radiochemotherapie (CRT) mit simultaner und/oder sequenzieller Programmed Cell Death 1 (PD-1) oder Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immuncheckpointinhibition (CPI) bei Patienten mit inoperablem nicht-kleinzellem Lungenkarzinom im NSCLC Stadium III, in Abhängigkeit des Planning Target Volume (PTV).

Methodik: Prospektive Daten von 39 konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit NSCLC im inoperablem Stadium III, welche mit CRT und mit sequenziellem Durvalumab (72 %, 28 Patienten) oder simultanem und sequenziellem Nivolumab (28 %, 11 Patienten) behandelt hatten, wurden analysiert. Verschiedene Cut-offs für PTV, sowie PTV als kontinuierliche Variable wurden hinsichtlich eines Zusammenhangs mit dem progressionsfreien Überleben (PFS) und metastasenfreien Überleben (eMFS) untersucht.

Ergebnis: Alle Patienten erhielten konventionell fraktionierte thorakale Radiotherapie (TRT) bis zu einer Gesamtdosis von mindestens 60 Gy (Spanne: 60–63.6 Gy), 97 % (27 Patienten) erhielten zwei Zyklen simultaner platinbasierter Chemotherapie. Das mediane Follow-up der gesamten Kohorte betrug 23.2 (Spanne: 6.0–42.6) Monate; medianes Overall-survival (OS) und eMFS wurden nicht erreicht. Das media-ne PFS betrug 22.8 (95 CI: 10.3–35.2) Monate. Alter (65 Jahre), Geschlecht und UICC Stadium hatten keinen signifikanten Einfluss auf das PFS. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Durvalumab und Nivolumab. Patienten mit PTV \geq 900ccm hatten ein signifikant kürzeres PFS (11.77 vs. 26.3 Monate, $p=0.049$) und eMFS (11.7 Monate vs nicht erreicht, $p=0.019$). Des Weiteren erzielten Patienten mit PTV \geq 900ccm und Stadium IIIC (UICC 8. Edition) ein schlechtes medianes PFS von nur 3.6 Monaten (vs. 26.3 Monate, $p<0.001$). PTV als kontinuierliche Variable zeigte einen Trend für kürzeres PFS ($p=0.064$) und war ein signifikanter negativer Prognosefaktor für eMFS ($p=0.030$; HR 1.148–14.397).

Schlussfolgerung: Das PTV hat signifikanten Einfluss auf PFS und eMFS nach CRT kombiniert mit simultaner und/oder sequenzieller CPI bei Patienten mit NSCLC im inoperablen Stadium III. Patienten mit einem PTV \geq 900ccm zeigten ein signifikant kürzeres PFS und eMFS.

P05-13-jD

Pneumonitisinzidenz unter Durvalumab Erhaltungstherapie bei Patienten mit nicht-kleinzellem Lungenkarzinom in der klinischen Praxis

D. Utz¹, C. Gani¹, S. Boeke^{1,2}, J. Schreiber¹, D. Zips^{1,2}, C. De-Colle¹, COI: Forschungscooperationen mit Elekta, Philips, Siemens, Dr. Sennewald Medizintechnik, Kaiku Health, TheraPanacea, PTW, ITV

¹Department of Radiation Oncology. University Hospital and Medical Faculty, Eberhard Karls University Tübingen, Tübingen

²German Cancer Consortium (DKTK) partner site Tübingen and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg

Fragestellung: Die Gabe des PD-L1 Inhibitors Durvalumab über ein Jahr ist der Therapiestandard für Patienten mit nicht kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC) Stadium III nach einer platinbasierten Radiochemotherapie, sofern PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimiert wird und die Erkrankung nach Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Das Hauptrisiko von Durvalumab sind autoimmune Nebenwirkungen, u. a. eine Immuntherapieassoziierte Pneumonitis (IAP). Dieses Krankheitsbild zeigt klinisch eine große Ähnlichkeit mit der radiogenen Pneumonitis (RP). Die Unterscheidung zwischen einer RP und einer IAP ist für die Entscheidung über die weitere Therapie relevant. Zudem sind bei Patienten mit NSCLC pulmonale Therapiekomplikationen von herausragender Bedeutung, da die Lungenfunktion häufig bereits vor Therapiebeginn schon eingeschränkt ist.

In der PACIFIC-Studie kam es in 33,9 % der Patienten der Durvalumab-Gruppe zu einer Pneumonitis, davon in 3,4 % zu einer Pneumonitis $>$ G2. In der Studie wurde zwischen IAP und RP nicht unterschieden. In dieser retrospektiven Analyse untersuchten wir, welche Rate an Pneumonitiden in unserer klinischen Praxis beobachtet wurde, ob es klinische und dosimetrische Risikofaktoren für das Auftreten von Pneumonitiden gibt und ob sich diese klar einer Genese zuordnen lassen.

Methodik: 29 Patienten, die zwischen Oktober 2018 und Februar 2021 in unserer Klinik Durvalumab erhielten, wurden retrospektiv analysiert. Die Pneumonitiden wurden durch die CTCAE Version 5 klassifiziert. Für die Patienten, die eine Pneumonitis entwickelten, wurden die Isodosen der Bestrahlungspläne mit den Pneumonitis darstellenden diagnostischen Bildern verglichen. Wenn die radiologischen Veränderungen nicht die typische Lungenanatomie (Lappenspalten) respektierten, sondern dem Isodosenverlauf, wurde die Pneumonitis als RP klassifiziert. Der Zusammenhang der Pneumonitiden mit der Lungen V20 wurde untersucht.

Ergebnis: Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten elf Patienten (37,9 %) ein Jahr Durvalumab komplettiert. Acht Patienten (27,6 %) erhalten aktuell Durvalumab, bei 10 Patienten wurde die Therapie bei Progress oder Pneumonitis vorzeitig beendet. Es zeigten sich insgesamt 15 Pneumonitiden: 7 Patienten (24,1 %) G1, 6 Patienten (20,7 %) G2, 2 Patienten (6,9 %) G3. Es kam zu keiner Pneumonitis $>$ G3. Zwölf von 15 Pneumonitiden ließen sich mit dem RT-Feld korrelieren. Die mittlere V20 aller Patienten betrug 22,7 %, bei Patienten mit RP G1 23,3 %, bei G2 23,2 % und bei G3 29,1 %.

Schlussfolgerung: Die Raten an Pneumonitiden und Pneumonitiden $>$ G2 liegen in unserer Analyse höher als in der PACIFIC-Studie. Eine höhere V20 wurde für die Patienten mit einer Pneumonitis $>$ G2 beobachtet, obwohl die Anzahl an Patienten für eine statistische Analyse zu niedrig ist. Der Vergleich zwischen den diagnostischen CT-Bildern und der Bestrahlungspläne ermöglicht häufig die Zuordnung der Genese. Eine größere Patientenzahl ist für die weitere Charakterisierung und Korrelation mit klinischen und dosimetrischen Risikofaktoren vonnöten.

P05-14-jD**Durchführbarkeit der MR-gesteuerten stereotaktischen ablativen Einzeit-Stereotaxie bei peripheren Lungentumoren: erste klinische Erfahrungen**

C. Eze¹, S. Schoenecker¹, R. von Bestenbostel¹, L. Nierer¹, K. Straub¹, H. Weingandt¹, G. Landry¹, M. Niyazi^{1,3}, C. Belka^{1,3}, F. Manapov^{1,2}, S. Corradini¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, LMU Klinikum, München

²Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Comprehensive Pneumology Center München (CPC-M), München

³Partnerstandort München, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

Fragestellung: Die stereotaktische ablative Einzeit-Stereotaxie ist eine effektive Behandlung für inoperable primäre Lungen- oder oligometastatische Tumore. Die MR-geführte Strahlentherapie (MRgRT) ist eine neue Hybridtechnologie, die u. a. eine Echtzeitverfolgung des Zielvolumens mit atem-gesteuertem Gating gewährleistet. Im Folgenden stellen wir die ersten Erfahrungen mit MR-geführter Einzeit-Stereotaxie aus unserer Klinik vor.

Methodik: Patienten mit peripheren (definiert als ≥ 2 cm von den mediastinalen Strukturen und dem proximalen Bronchialbaum gelegenen) Lungentumoren und einem ECOG-PS 0-2 erhielten eine Einzeitbestrahlung. Die Tumore waren ≤ 3 cm im Maximaldurchmesser, > 1 cm von der Thoraxwand entfernt. Alle Patienten wurden an einem 0,35 T hybriden MR-Linac (Viewray Inc., Mountain View, CA) behandelt und erhielten eine Verschreibungsdosis von 30 Gy [$\text{BED}(\alpha/\beta=10)=120 \text{ Gy}$] verschrieben auf die 80 %ige Isodose. Alle Behandlungen wurden mit einer intrafraktionellen Echtzeit-Bewegungserkennung des Tumors in der Sagittalebene mittels online-2D-Cine-MRT und atemgeriger Gating-Technik durchgeführt.

Ergebnis: Zwischen Oktober 2020 und Februar 2021 wurden acht konsekutive Patienten mit 8 Lungentumoren (5 primäres NSCLC, 2 Metastasen von CRC und 1 neuroendokriner Tumor), 6 rechts und 2 links lokalisiert, 6 im Ober- und 2 im Unterlappen behandelt. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 72,5 Jahre (Spanne: 60–86). Die mediane berechnete „beam-on“ Bestrahlungszeit betrug 15 Minuten (Spanne: 13–16), die mediane berechnete Bestrahlungszeit plus Gantry/MLC-Bewegungen betrug 17 Minuten (Spanne: 15–19). Die bei der Behandlung gemessene Gesamtbehandlungsdauer inklusive Workflow und atem-gesteuerter Bestrahlung betrug 41 Minuten (Spanne: 30–78). In der Tabelle sind relevante dosimetrische Parameter aufgelistet. Darüber hinaus war der mittlere Prozentsatz des normalen ipsilateralen Lungenvolumens, das mindestens 5 Gy (V5), 10 Gy (V10) erhielt, 16,0 % bzw. 8,6 % und die mittlere Dmax der Thoraxwand, des Rückenmarks und der Speiseröhre 21,9 Gy ($\pm 3,5$), 5,9 Gy ($\pm 2,9$) bzw. 6,1 Gy ($\pm 2,0$). Es wurde keine akute behandlungsbedingte pulmonale Toxizität jeglichen Grades festgestellt.

Schlussfolgerung: Die Behandlung konnte bei allen Patienten problemlos und ohne akute Toxizität umgesetzt werden. Außerdem war die MR-gesteuerte Einzeit-Stereotaxie in einer angemessenen Behandlungszeit durchführbar. Eine weitere Nachbeobachtung ist erforderlich, um onkologische Endpunkte beurteilen zu können.

med. GTV (Spanne)	GTV Dmax (±SD)	GTV D50 (±SD)	GTV D50 [BED($\alpha/\beta=10$)]	GTV D95 (±SD)	GTV D100 (±SD)
2,6 cm ³ (1,2–17,5)	37,9 Gy ($\pm 0,6$)	35,3 Gy ($\pm 0,5$)	159,8 Gy ($\pm 3,9$)	33,3 Gy ($\pm 0,69$)	32,2 Gy ($\pm 0,8$)
med. PTV (Spanne)	PTV Dmax	PTV D50	PTV D50 [BED($\alpha/\beta=10$)]	PTV D95	PTV D100
5,2 cm ³ (5,6–39,1)	37,9 ($\pm 0,6$)	33,2 ($\pm 0,6$)	143,6 Gy ($\pm 1,5$)	30,6 ($\pm 0,3$)	29,9 ($\pm 1,8$)

P05-14-jD | Abb. 1 Relevante dosimetrische Parameter

P05-15-jD**Auf die Expirationsphase gegatete IMRT/VMAT-Therapie lokal fortgeschritten Lungenkarzinome nach 6D-Image Guidance: Stabilität der akkumulierten Effective Uniform Dose (gEUD) und Einflußfaktoren für interfraktionale Abweichungen**

N. Guberina¹, C. Pöttgen¹, W. Lübcke¹, S. Levegrün¹, A. Santiago¹, M. Chan¹, M. Guberina¹, S. Qamhiyeh¹, F. Indenkämper¹, M. Stuschke^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Essen

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung DKTK, Standort Essen

Fragestellung: Ziel dieser Analyse ist die Charakterisierung der dosimetrischen und geometrischen Präzision der IMRT/VMAT bei fortgeschrittenem Lungenkarzinom in Expiration-Gating und 6D-Image Guidance.

Methodik: Tägliches Gating bei freier Atmung in Expiration wurde mithilfe eines Respiratory Gating Systems sichergestellt. Tägliche low-dose kV-CBCT-Aufnahmen dienten dem online Set-up mithilfe eines 6D-Positioniertisches am TrueBeam (Varian) und erlaubten die Bestimmung der Deviationen des CTV der einzelnen Fraktion (CTV_i) von dem CTV im Planungs-CT (CTV_{plan}). Unter Verwendung des präfraktionell durchgeföhrten, rigiden Online-Matches wurde das Planungs-CT offline auf die CBCTs der einzelnen Fraktionen deformiert (Eclipse v15.5, Varian) und anschließend das CTV_i in das Planungs-CT entlang der rigiden Online-Registration zurückkopiert.

Die Dosisakkumulation wurde mithilfe der MiM-Software (Version 6.9.6, MIM Software Inc.) durch Deformation der Dosisverteilung des inversen, geometrischen Deformations-Vektorfeldes durchgeführt. Die Hausdorff-Distanz zwischen CTV_i und CTV_{plan} (HDD_i) wurde durch isotrope Expansion des CTV_{plan} bestimmt und die Koordinaten der dazugehörigen Hausdorff-Punkte auf der Kontur des CTV_{plan} (HDP_i) und deren Deformationsvektoren (DV) ausgelesen. Zudem wurden die DV am Hausdorff-Punkt (HD_{max}) mit der größten Deformation über alle Fraktionen bestimmt. D_{min} im CTV_i und deren DV wurden identifiziert. Es wurde der klinische 5-mm-PTV-Bestrahlungsplan mit einem 3-mm-PTV-Plan verglichen. Die wirkungsäquivalente, homogene Dosis (engl. Equivalent Uniform Dose – gEUD) mit $a=-20$ wurde untersucht, um die dosimetrischen Konsequenzen der residualen Deformationen des online Image Guidance zu analysieren.

Ergebnis: Insgesamt wurden 218 Fraktionen von 10 Patienten (7 mit Unterlappen-Tumoren) evaluiert. Die akkumulierte gEUD über alle Fraktionen mit CBCTs reicht von 100 %–103 % der verschriebenen Dosis des klinischen Bestrahlungsplanes und bleibt mit >97 %–103 % stabil im 3-mm-PTV-Plan. Bei 38/218 Fraktionen des 3-mm-PTV-Planes reduziert sich gEUD unterhalb 93 %. Die Absolutgröße der HD-D_i-Deformation ist ein prognostischer Faktor für gEUD [Spearman $r=-0,53$ (95 % CI: -0,42 – -0,61)] mit einem mittleren gEUD-Abfall von $-4,5\% +/- 0,6$ für eine 5-mm-HDD_i mit dem klinischen Plan und von $-10\% +/- 1\%$ mit dem 3-mm-PTV-Plan. Die absolute Deformation in z-Richtung an D_{min} ist noch stärker korreliert mit einem gEUD-Abfall von $-18 +/- 3\%$ pro 5 mm im klinischen Plan.

Schlussfolgerung: Die atmungskontrollierte Bestrahlung in Expiration mit präfraktionell gegatetem CBCT und online 6D-Image Guidance erlaubt eine Hochpräzisionstherapie. Residuale Deformationen zeigen in dieser Patientengruppe nach der geometrischen Auswertung nur einen geringen Einfluss auf die akkumulierte, wirkungsäquivalente Gesamtdosis. Aufgrund der steileren Dosisgradienten sind residuale Deformationen in kraniokaudaler Richtung kritischer als axiale zu bewerten.

P05-16-jD
Analyse der Therapiesequenz und Wirksamkeit einer Durvalumab-Erhaltung nach Radiochemotherapie bei NSCLC-Patienten

J. Taugner¹, L. Käsmann^{1,2}, C. Eze¹, B. Flörsch¹, J. Guggenberger¹, A. Tufman³, N. Reimuth⁴, T. Duell⁴, C. Belka^{1,2}, F. Manapov^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München

²Partnerstandort München, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

³Medizinische Klinik und Poliklinik V – Pneumologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München

⁴Klinik für Pneumologie, Thoraxchirurgie, Intensiv-, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Asklepios Gauting, München Gauting

Fragestellung: Ziel dieser prospektiven Studie ist es, den Nutzen und die Wirksamkeit einer Durvalumab-Erhaltungstherapie nach Radiochemotherapie (CRT) bei inoperablem nicht-kleinzeligem Lungenkrebs (NSCLC) im klinischen Alltag zu untersuchen.

Methodik: Es wurden alle Patienten mit PD-L1-exprimierendem ($\geq 1\%$) NSCLC, die nach Oktober 2018 behandelt wurden, konsekutiv in diese Studie eingeschlossen. Regelmäßige Nachuntersuchungen, einschließlich körperlicher Untersuchung, PET/CT und/oder kontrastmittelverstärkter CT-Thorax/Abdomen wurden alle drei Monate nach CRT durchgeführt. Es wurden deskriptive Analysen der Behandlungsmuster, einschließlich Salvage-Treatment und Gründen für einen Behandlungsabbruch, durchgeführt. Als Indexdatum wurden der letzte Tag der thorakalen Bestrahlung (TRT) definiert und für alle Endpunkte herangezogen.

Ergebnis: Sechsundzwanzig Patienten mit PD-L1 exprimierendem inoperablem NSCLC wurden multimodal behandelt. Das mediane Follow-up betrug 20,6 (1,9–30,6) Monate. Durvalumab wurde im Median 25 (13–103) Tage nach Abschluss der CRT initiiert. Im Median wurden 14 (Spanne: 2–24) Zyklen Durvalumab innerhalb von 6,4 (1–12,7) Monaten appliziert. Sechs Patienten (23 %) befinden sich noch in Behandlung und sieben (27 %) haben die Behandlung mit 24 Zyklen abgeschlossen. Die Erhaltungstherapie wurde bei 13 (50 %) Patienten abgebrochen: 4 (15 %) Patienten entwickelten eine Grad-3-Pneumonitis gemäß CTCAE v5 nach einem Median von 3,9 (Bereich: 0,5–11,6) Monaten und 7 (2–17) Zyklen Durvalumab. Vier (15 %) Patienten entwickelten eine Grad 2 Hauttoxizität. Ein (4 %) Patient hat die Behandlung aufgrund von fehlender Therapieadhärenz abgebrochen.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) nach 6 und 12 Monaten betrug 82 % und 62 %, das mediane PFS wurde nicht erreicht. Es wurde kein Fall von „Hyperprogression“ dokumentiert. Acht (31 %) Patienten erlitten während der Erhaltungstherapie nach median 4,8 (Bereich: 2,2–11,3) Monaten und 11 (Bereich: 6–17) Durvalumab-Zyklen ein Rezidiv. Zwei Patienten (9 %) entwickelten ein lokoregionäres Rezidiv nach 14 bzw. 17 Zyklen Durvalumab. Bei 4 (15 %) Patienten wurden extrakranielle Fernmetastasen bzw. bei 2 (8 %) Patienten Hirnmetastasen festgestellt. Drei (13 %) Patienten stellten sich außerhalb regulärer Nachsorgen mit einem symptomatischen Progress vor.

Schlussfolgerung: Unsere prospektive Studie bestätigte ein günstiges Sicherheitsprofil einer Durvalumab-Erhaltungstherapie nach Abschluss der CRT bei PD-L1-exprimierenden inoperablen NSCLC-Patienten im klinischen Alltag. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,6 Monaten wurde Durvalumab bei 27 % aller Patienten aufgrund von Krankheitsprogression abgesetzt. Alle Patienten mit Krankheitsprogression kamen für eine Zweitlinienbehandlung in Frage.

P05-17
Strahlentherapie beim malignem Pleuramesotheliom: Vergleich von RapidArc-Therapie und helikaler Tomotherapie

T. Müdder, G. Sarria, C. Henkenberens, J. Holz, S. Garbe, F. Röhner, T. Buchstab, F. Giordano, C. Leitzen

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Fragestellung: Durchführung eines dosimetrischen Vergleiches zweier moderater Bestrahlungstechniken (RapidArc-Therapie eines Truebeam (TB) versus helikale Tomotherapie (HT)) bei Patienten mit malignem Pleuramesotheliom (MPM) nach Pleurektomie/Dekortikation (PD).

Methodik: Vergleich von 10 retrospektiven Bestrahlungsplanungen die unter Verwendung eines anisotropen analytischen Algorithmus mit einem Gitter von 2,0 mm für jede Modalität durchgeführt wurden. Ausgehend von einer Resektion ohne makroskopischen Resttumor wurde eine Gesamtdosis von 50,4 Gy in 28 Fraktionen für die Pleurahöhle verschrieben. Verglichen wurde die Abdeckung des Planungszielvolumens (PTV) und die Exposition von Lungen und Nieren für jede Modalität.

Ergebnis: Für linksseitige Bestrahlungen (lsRT) ergab sich am TB/HT für die PTV-Abdeckung ein Median der D98 % von 48,2/47,7 Gy ($\cong 94,2/95,8\%$) und für die D2 % von 55,8/54,2 Gy ($\cong 111,3/107,5\%$), rechtsseitig (rsRT) lagen die Medianwerte für die D98 % bei 49,0/48,7 Gy ($\cong 96,8/95,8\%$) und für die D2 % bei 55,5/54,4 Gy ($\cong 109,9/108,3\%$).

Mit beiden Modalitäten konnte die mediane Dosis der kontralateralen Lunge sowohl für rsRT- als auch für lsRT < 5 Gy (TB) vs. < 4 Gy (HT) erzielt werden. Gleichzeitig lag die mittlere V20 der ipsilateralen Lunge für rsRT bei 86,3/82,1 %, für die lsRT bei 90,2/79,3 %. Die Strahlenexpositionen der kontralateralen Nieren lag am TB/HT für rsRT- als auch für lsRT < 4 Gy vs. < 2 Gy. Die Mediandosis der ipsilateralen Nieren betrug für rsRT 12,5/8,6 Gy und für die lsRT 15,6/14,1 Gy.

Schlussfolgerung: Für beide Techniken können die angestrebten Dosisgrenzwerte, die u. a. auf den Quantec-Daten basieren, unproblematisch eingehalten werden. Im direkten Vergleich wurden allerdings für beide Behandlungsseiten bei den RapidArc-Plänen höhere kontralaterale Lungen- und Nierenexpositionen und eine höhere V20 der ipsilateralen Lungen festgestellt. Somit ist eine adjuvante RT nach PD bei MPM-Patienten mit einer RapidArc- oder HT-basierten Plattform mit guter Zielvolumenabdeckung bei gleichzeitiger Schonung der Risikorganen machbar. Die Auswahl der Technik muss nach Verfügbarkeit und klinischen Kriterien erfolgen.

P05-18-jD
Strahlentherapie des NSCLC I-III in einem geriatrischen Kollektiv – eine monozentrische Analyse

N. Alt, J. Muster, S. Rieken, M. Leu, F. – N. Habermann, L. Dröge

UMG, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Göttingen

Fragestellung: Nahezu 50 % der Pat. mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen in den Stadien I, II und III sind ≥ 70 Jahre alt; in zahlreichen Studien zur multimodalen Therapie des NSCLC waren ältere Pat. unterrepräsentiert. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf ältere Pat.-Kollektive ist nicht geklärt und soll Gegenstand dieser retrospektiven Analyse sein.

Methodik: 339 Pat. mit einem histologisch diagnostizierten NSCLC, die zwischen 2008 und 2019 am Universitätsklinikum Göttingen in kurativer Intention normofraktioniert bestrahlt wurden, wurden in die

Analyse eingeschlossen. Neben patienten- wurden tumorcharakteristische und therapiespezifische Daten aus den Patientenakten sowie den Klinikinformationssystemen ixserv, SAP, ONKOSTAR und Aria extrahiert. Die Analyse der Überlebenszeiten erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode, und potentielle Prognostikatoren wurden mit dem log-rank-Test analysiert. (SPSS v.27).

Ergebnis: 153 Pat. (45 %) waren zum Zeitpunkt der NSCLC-Diagnose ≥ 70 Jahre alt. Diese wiesen gegenüber jüngeren Pat. mehr Komorbiditäten auf (Charlson Comorbidity Score Mittelwert = 5,5 vs. 4,1; $p < 0,05$).

Die Bestrahlung der Pat. ≥ 70 Jahre erfolgte im Rahmen einer postoperativen Radiochemotherapie nach Tumorresektion bei 14 Pat. (9,2 %); 4 Pat. (2,6 %) erhielten eine alleinige adjuvante Radiatio. 90 Pat. (58,8 %) wurden primär definitiv radiochemotherapiert, wobei eine simultane Chemotherapie bei 84 Pat. (54,9 %) erfolgte. 45 Pat. (29,4 %) wurden primär definitiv bestrahlt.

Das mediane 5J-Überleben für die Gesamtkohorte beträgt 17,6 % (alle Patienten); für Pat. ≥ 70 Jahre beträgt das 5J-Überleben 11,5 %. Als positive Prognostikatoren für ein verbessertes Überleben in der Gruppe der ≥ 70 -jährigen Pat. wurden eine Gesamtdosis von >60 Gy bei primär definitiv radio(-chemo)therapierten Pat., ein trimodaler (OP/RT/CTx) gegenüber einem bimodalen (RT/CTx) Therapieansatz und das Vorliegen eines Adenokarzinoms gegenüber einem Plattenepithelkarzinom identifiziert.

Schlussfolgerung: Auf Grund signifikant ausgeprägterer Komorbiditäten erreichen Pat. ≥ 70 Jahre nach multimodaler Therapie bei NSCLC I-III kürzere Überlebenszeiten. Allerdings profitieren auch diese Pat. von der Eskalation der Lokaltherapie in Form der Operation + postoperative Radiochemotherapie oder der primär definitiven hochdosierten thorakalen Bestrahlung (>60 Gy). Adenokarzinome sind mit einer besseren Prognose verbunden als Plattenepithelkarzinome.

P05-19-jD

Monozentrische Analyse von Überleben und Toxizität nach stereotaktischer Radiotherapie bei Pat. mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen

F. – N. Habermann, N. Alt, J. Muster, D. Schmitt, T. Failing, S. Donath, S. Rieken, M. Leu, L. Dröge

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

Fragestellung: Die stereotaktische ablativen Radiotherapie ist die Standardbehandlung bei Pat. mit inoperablen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) in den Stadien I und II (N0). In der vorliegenden Arbeit werden onkologische Therapieergebnisse und Toxizitäten eines großen unizentrisch und homogen behandelten Kollektivs beschrieben.

Methodik: Eingeschlossen wurden Pat. ≥ 18 Jahre mit inoperablen NSCLC, die zwischen 2012 und 2020 unter Verwendung stereotaktischer Bestrahlungstechniken am Universitätsklinikum Göttingen bestrahlt wurden. Die Datenakquise erfolgte unter Verwendung der Klinikinformationssysteme IXSERV, ONKOSTAR, SAP und ARIA sowie der schriftlichen Patientenakten. Akute und späte Toxizitäten wurden anhand der CTCAE-Kriterien erfasst (Version 5.0). Die Darstellung von Überlebenszeiten erfolgte nach Kaplan-Meier, und Prognostikatoren wurden mit Logrank-Test statistisch analysiert (SPSS v.27).

Ergebnis: 81 Pat. wurden in die Auswertung eingeschlossen ($n=61$ UICC Stad. I, $n=15$ UICC Stad. II, $n=5$ UICC Stad. III). Alle Pat. waren internistisch inoperabel und hatten bei fortgeschrittenem Alter erhebliche Komorbiditäten (medianes Alter = 72 Jahre, medianer Charlson Comorbidity Index (CCI)=7). Die Bestrahlung erfolgte in 3–18 Fraktionen mit Einzeldosen von 3–18 Gy. 77 Patienten erhielten eine biologisch effektive Dosis > 100 Gy_{RBE}, $\alpha/\beta=10$. Bei zentraler vs. peripherer Lage (Cut-off: 2 cm Distanz zu zentralen Atemwegen) wurden re-

gelmäßig weniger doseskalierte Fraktionierung verwendet ($p=0,05$). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 17,5 Monate. Nach 3 Jahren betragen das Gesamt-, das progressionsfreie sowie das lokal-progressionsfreie und das distant-progressionsfreie Überleben 35,7 %, 33,4 %, 32,9 % und 34,5 %. Ein signifikant längeres Gesamtüberleben zeigte sich bei Pat., die vor Bestrahlung ein FDG-PET/CT erhalten hatten (2y-OS = 56,8 % vs. 15,6 %; $p < 0,05$).

Ein signifikant längeres lokal-, distant- und gesamtprogressionsfreies Überleben zeigte sich nach Bestrahlung peripherer vs. zentraler Läsionen (1y-PFS = 73 vs. 38 %, 1y-LPFS = 75 vs. 37 %, 1y-DPFS = 79 vs. 55 %). Bei 40 % der Pat. kam es zu akuten Nebenwirkungen. Jedoch zeigten nur 7 % des gesamten Kollektivs schwerwiegendere Toxizitäten (CTCAE ≥ 3).

Schlussfolgerung: Die ablative Strahlentherapie erreicht bei Pat. mit lokal begrenzten inoperablen NSCLC hohe Kontroll- und Überlebensraten bei nur moderater Toxizität. Die Durchführung einer prätherapeutischen FDG-PET/CT-Untersuchung ermöglicht die Selektion geeigneter Pat. und sollte bei jedem Pat. vor Bestrahlung erwogen werden.

Eine lagebedingt erforderliche Minderdosierung zentraler vs. peripherer Läsionen führt zu schlechteren Kontrollraten bei unverändertem Gesamtüberleben.

P05-20

Die Verwendung der Positronen-Emissions-Tomographie in der Bestrahlungsplanung von Bronchialkarzinomen: Gibt es einen klinischen Einfluss?

R. Bücker¹, E. Fricke², U. Schäfer¹

¹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld Campus Klinikum Lippe, Lemgo

²Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld Campus Klinikum Lippe, Lemgo

Fragestellung: Für die Definition des Planungszielvolumens (PTV) in der Bestrahlung von Bronchialkarzinomen wird zunehmend die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) inkludiert. Fragestellung dieser Studie war, ob die Verwendung der PET- basierten Bestrahlungsplanung die klinischen Ergebnisse beeinflusst.

Methodik: Die Daten von 287 Patienten (Pts) mit der Erstdiagnose eines lokalisierten Bronchialkarzinoms im Zeitraum vom 1. Januar 2010 bis zum 1. Januar 2019 wurden retrospektiv analysiert. 68 % der Pts hatten ein nichtkleinzelliges und 32 % ein kleinzelliges Bronchialkarzinom. Das Alter der Pts betrug im Median 67 (41–89) Jahre. 97 Pts erhielten eine postoperative und 190 Pts eine definitive Radiotherapie, jeweils mit oder ohne simultane Systemtherapie. Die Planung der Strahlentherapie erfolgte bei 116 Pts zusätzlich PET-basiert, bei 171 Pts lediglich auf der Basis einer Computertomographie (CT). Erhoben wurden das Gesamtüberleben, das allgemeine progressionsfreie Überleben sowie Lokalisation eines lokalen oder regionalen Prozesses (intrathorakaler Progress). Jeder intrathorakale Progress außerhalb des initialen PTV wurde als PTV-Fehler definiert. Die Schätzung des Gesamtüberlebens sowie des progressionfreien Überlebens erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Methode, Testung auf Unterschied zwischen CT und PET- basierter Planung erfolgte mittels des Log rank-Tests (Signifikanzniveau $< 0,05$).

Ergebnis: Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 21 (3–108) Monate (M.). 169 von 287 Pts erlitten einen intrathorakalen Progress. Hier von wurden 55 der 169 (33 %) intrathorakalen Prozesse als PTV-Fehler identifiziert. 20 von 55 (36 %) PTV-Fehler traten bei der PET-basierten und 35 von 55 (64 %) bei der alleinigen CT-basierten Planung auf. Das mittlere progressionsfreie Überleben bzw. Gesamtüberleben von Pts mit PET-basierter Planung betrug 34,1 M. bzw. 60,3 M. verglichen mit 31,4 M. bzw. 56,2 M. ohne PET-Planung, wobei die Unterschiede zwischen PET- und CT basierter Planung nicht signifikant unterschiedlich waren.

Schlussfolgerung: In dieser retrospektiven Studie zeigten sich zwar weniger intrathorakale Rezidive außerhalb des bestrahlten Volumens bei Verwendung der PET in der Bestrahlungsplanung von Pts mit Bronchialkarzinomen, dieses führte aber nicht zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens. Ein möglicher Grund könnte in der grundsätzlichen biologischen Aggressivität der Grunderkrankung liegen.

P05-21

Prophylaktische Schädelbestrahlung bei Pat. mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen im Stadium Extensive Disease

D. Ziegler, S. Ziegler, L. Dröge, M. Leu, S. Donath, M. Guhlich, M. Schirmer, S. Rieken

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

Fragestellung: Der Stellenwert der prophylaktischen Schädelbestrahlung (PCI) bei fortgeschrittenem kleinzelligem Bronchialkarzinom (ED-SCLC) ist in Zeiten hochauflösender MRT-Untersuchungen und der Integration immunonkologischer Therapien vielfach kontrovers diskutiert worden. Wir analysierten retrospektiv bei 101 Pat. den Einfluss der PCI auf das Gesamtüberleben (OS).

Methodik: Unter Verwendung der Klinikinformationssysteme SAP, ixserv, ARIA und ONKOSTAR wurden die Pat. unter Verwendung der Suchworte „SCLC“ und „kleinzelliges Bronchialkarzinom“ identifiziert. Es wurden alle Pat. in die Analyse inkludiert, die im Stadium Extensive Disease an mindestens einer Lokalisation bestrahlt wurden; Pat. mit Hirnmetastasen bei Erstdiagnose wurden ausgeschlossen. Zum Vergleich des ECOG und der Rate an Bestrahlungen von ossären Metastasen der Gruppen mit PCI und ohne PCI wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Das Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Die Signifikanz prognostischer Einflussgrößen wurde mit dem Log Rank Test überprüft.

Ergebnis: Zwischen 2007 und 2017 wurden 101 Pat. am Universitätsklinikum Göttingen bei ED-SCLC ohne cerebrale Metastasierung behandelt.

66 der 101 Pat. erhielten eine PCI in Fraktionierungen von 10–15 × 2–3 Gy. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug in dieser Gruppe 64 Jahre, die Pat. hatten größtenteils einen guten Allgemeinzustand (ECOG 0=37 Pat.; ECOG 1=24 Pat.; ECOG 2=3 Pat.; ECOG 3=2 Pat.). Ergänzend zur PCI erhielten 26 Pat. (39,4 %) eine Radiotherapie des Primärtumors und 11 Pat. (16,7 %) eine Radiotherapie von ossären Metastasen.

35 Pat. erhielten keine PCI, das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei 64 Jahren, die Pat. hatten mehrheitlich einen guten Allgemeinzustand (ECOG 0=6 Pat.; ECOG 1=20 Pat.; ECOG 2=6 Pat.; ECOG 3=3 Pat.), 15 Pat. (42,9 %) erhielten eine Radiotherapie des Primärtumors und 17 Pat. (48,6 %) eine Radiotherapie der ossären Metastasen.

Der Allgemeinzustand der Pat., welche eine PCI erhalten haben (ECOG 0–1: 61/66 Pat. (92,4 %); ECOG 2–3: 5/66 Pat. (7,6 %)) gegenüber denen ohne PCI (ECOG 0–1: 26/35 Pat. (74,3 %); ECOG 2–3: 9/35 Pat. (25,7 %)) war signifikant besser ($p < 0,05$).

Die Rate an ossären Metastasen bestrahlten Pat. unterschied sich zwischen der Kohorte mit PCI (11/66 Pat. = 16,7 %) zu der ohne PCI (17/35 Pat. = 48,6 %) ($p < 0,05$).

Das mediane OS im Gesamtkollektiv betrug 5,16 Monate.

Bei Pat. mit PCI zeigte sich ein signifikant besseres OS (1-Jahres-Überlebensrate 25,8 %) als bei Pat. ohne PCI (1-Jahres-Überlebensrate 11,4 %) ($p < 0,05$). Das mediane Gesamtüberleben betrug bei Pat. mit einer PCI 6,60 Monate, bei Pat. ohne PCI 3,22 Monate.

Schlussfolgerung: Pat. mit ED-SCLC ohne cerebrale Metastasierung, welche eine PCI erhalten haben, zeigen ein signifikant längeres OS gegenüber Patienten ohne PCI. Angesichts der Unterschiede zwischen den hier berichteten Kohorten (ECOG und Radiotherapie bei ossären Metastasen) ist ein Selection-Bias nicht auszuschließen, hierzu sollten weitere Studien durchgeführt werden.

P05-22

Successful treatment of metastatic pulmonary EBV-associated lymphepithelioma-like carcinoma (LELC) with combination of chemotherapy, immune check-point inhibition and all-active-sites moderate hypofractionated image-guided irradiation (IGRT) – a case report

M. Pazos¹, K. Kahnert², A. Tufman², M. Delius³, T. Kirchner⁴, F. Manapov¹

¹Department of Radiation Oncology, LMU Munich, München

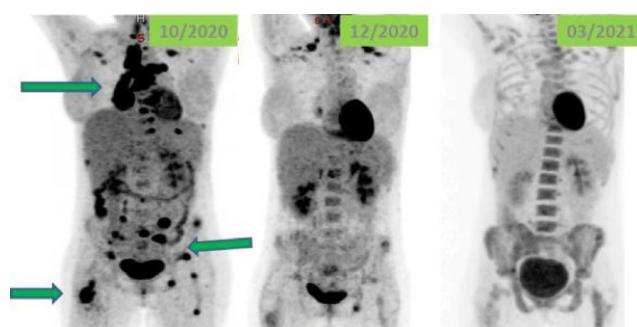
²Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), LMU Munich, München

³Department of Gynaecology, LMU Muncih, München

⁴Department of Pathology, LMU Munich, München

Fragestellung: Epstein-Barr-Virus (EBV) associated lymphoepithelial lung carcinoma (LELC) is an aggressive cancer associated with prior exposure to EBV and dismal prognosis when metastasized. Only about 150 cases have been described, most of them treated before the era of immunotherapy. The promising results in trials with combination of radio-immuno-chemotherapy for standard NSCLC supports the hypothesis that this multimodal treatment could also be advantageous for LECL stage IV

Methodik: We describe a 34-year old, never-smoker ECOG2 pregnant female patient who presented in 09/2020 with progressive back and hip pain irradiated to the right leg. Three days after delivery a magnetic resonance imaging of the pelvis and spine was performed, showing multiple bone metastases (upper third of the right femur, sacral bone, TH8-9 and multiple ribs). A biopsy of the right femur revealed a NSCLC with special pathologic features: LECL with EBV-association, p-16 negative, estrogen receptor 30 %, progesterone receptor 10 %. Next-generation sequencing was performed using the Oncomine Panel. No driver mutations were found. The tumor cell PD-L1 expression was 10 %. Initial 18F-FDG-PET-CT scan showed a large stenotic tumor around the lower right bronchus with multiple PET positive mediastinal and infraclavicular lymphnodes (Fig. 1), whereas brain MR revealed no cerebral metastases. The initial tumor stage was cT3 cN3 cM1c. In view of the extensive tumor burden, systemic treatment was initiated: combined chemoimmunotherapy (Cisplatin 75 mg/m², Paclitaxel 200 mg/m² and Pembrolizumab 200 mg every 21 days) and bisphosphonate (Zoledronate 4 mg every 28 days). Between the first two cycles of systemic therapy a hypofractionated radiotherapy of the upper right femur, TH8-9, primary tumor of the lung and the affected lymphnodes was conducted in five consecutive days (VMAT-technique, IGRT, 5 × 4 Gy/20 Gy). The patient tolerated the first radiation series well. Therefore, a second series of 5 × 4 Gy/20 Gy to the rest of the PET positive lesions in sacral bone was performed before the third cycle of chemoimmunotherapy was applied.



P05-22 | Fig. 1 PET-CT at first diagnosis and after 2-/6- cycles chemoimmunotherapy

Ergebnis: This “multi-site” radiation strategy led to significant improvement of pain and performance status (ECOG 1). The 18F-FDG-PET-CT staging after two cycles of chemoimmunotherapy revealed partial radiologic and complete metabolic response (Fig. 1). The patient received six cycles of chemoimmunotherapy without relevant limitations. The last staging showed no signs of disease (Fig. 1). Until now, the patient is in good general condition on maintenance therapy with pembrolizumab.

Schlussfolgerung: To the best of our knowledge this is the first report on the multimodal therapy for metastatic pulmonary EBV-associated LELC with chemo-immunotherapy and all-active-sites moderate hypofractionated IGRT. This treatment combination is very promising. Further research is needed to understand the underlying mechanisms of EBV association in this rare tumor, identifying patients at risk and establishing treatment protocols.

P05-23-jD

Longitudinale Analyse von Lungenfunktionsparametern bei Patienten mit schlechten Risikofaktoren und stark verminderter pulmonaler Reserve, die moderat-hypofraktioniert bestrahlt wurden

C. Eze¹, J. Guggenberger¹, J. Taugner¹, L. Käsmann^{1,5}, N. – S. Schmidt-Hegemann¹, A. Tufman^{2,5}, T. Duell³, J. Karin³, C. Belka^{1,4}, F. Manapov^{1,5}

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, LMU Klinikum, München

²Medizinische Klinik und Poliklinik V – Pneumologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München

³Klinik für Pneumologie, Thoraxchirurgie, Intensiv-, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Asklepios Gauting, München

⁴Partnerstandort München, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

⁵Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Comprehensive Pneumology Center München (CPC-M), München

Fragestellung: Beurteilung der longitudinalen Veränderungen von Lungenfunktionsparametern in einer distinkten Patientenkollektive mit initial stark eingeschränkter Lungenfunktion und schlechten Risikofaktoren, die mit einer moderat-hypofraktionierten Bestrahlung (Hypo-IGRT) behandelt wurde.

Methodik: Konsekutive inoperable Patienten mit nodal-positiven NSCLC im Stadium IIB-IIIC (TNM 8th Edition), ECOG-PS ≥2, FEV1 ≤ 1,0 L und/oder DLCO-SB ≤ 40 % und/oder unter Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT) wurden eingeschlossen. Es wurde eine Hypo-IGRT mit einer Gesamtdosis von 45,0–48,0 Gy/15–16 (3,0 Gy/Fraktion) [EQD2/BED(α/β = 10) = 48,8–52,0 Gy/58,5–62,4 Gy] ohne gleichzeitige Chemotherapie durchgeführt. Lungenfunktionstests (PFTs), sofern verfügbar, einschließlich des forcierten expiratorischen Volumens in 1 Sekunde (FEV1), der Vitalkapazität (VK) und der Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid (FEV1) wurden zur Bewertung der Lungenfunktion zu Beginn, drei, sechs und zwölf Monate nach der Hypo-IGRT ausgewertet. Die relativen Veränderungen der PFT-Parameter wurden mittels eines gepaarten t-Tests bewertet.

Ergebnis: Zwischen August 2017 und März 2020 wurden zwanzig konsekutive Patienten behandelt. Das mediane Follow-up betrug 21,8 (Spanne: 3,4–33,3) Monate nach der Strahlentherapie. Das mediane Alter betrug 73,2 (Spanne: 52,2–84,7) Jahre; 9 (45 %) Patienten hatten COPD GOLD III-IV und 8 (40 %) waren unter LTOT. Der mediane Ausgangswert für FEV1 lag bei 1,1 L (0,7–2,8), der 3-Monats-FEV1 bei 1,3 L (0,9–2,1), der 6-Monats-FEV1 bei 1,1 L (0,9–1,6) und der 12-Monats-FEV1 bei 1,2 L (0,8–1,9). Der mediane Ausgangswert für DLCO lag bei 39 % (29–56), der 3-Monats-DLCO bei 35 % (22–41). Der mediane Ausgangswert der VK betrug 1,8 L (1,2–2,8), der 3-Monats-VK 2,1 L (1,3–4,4), der 6-Monats-VK 1,9 L (1,7–2,4) und

der 12-Monats-VK 2,1 L (1,2–3,1). Es wurden keine signifikanten longitudinalen Veränderungen der mittleren Lungenfunktionsparameter ($p > 0,05$; gepaarter t-Test) festgestellt. Die Behandlung wurde insgesamt gut vertragen mit nur einem (5 %) Fall einer Pneumonitis dritten Grades und keiner pulmonalen Toxizität > 3.

Schlussfolgerung: Eine Hypo-IGRT ist in dieser distinkten Patientenkollektive sicher durchführbar. Eine weitere Validierung in einer größeren Patientenkollektive ist erforderlich, um diese vorläufigen Ergebnisse zu bestätigen.

P05-24

Erlanger Erfahrungen mit der Durvalumaberhaltungstherapie nach definitiver Radiochemotherapie bei Patienten mit NSCLC: Überlebens- und Toxizitätsdaten aus der klinischen Routine

S. Lettmaier, M. Hecht, T. Weissmann, R. Fietkau

Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

Fragestellung: Die Erhaltungstherapie mit Durvalumab nach abgeschlossener definitiver Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC stellt einen Meilenstein in der Therapie dieser Tumorentität dar. Überlebens- und Toxizitätsdaten aus der klinischen Routine werden anhand des mittlerweile 25 Patienten umfassenden Erlanger Patientenkollektivs demonstriert.

Methodik: Beginnend ab 15.03.2018 bis 05.10.2020 wurde bei insgesamt 25 Patienten mit lokal fortgeschrittenem irresektabilem NSCLC und PD1 Expression > 1 % nach abgeschlossener simultaner Radiochemotherapie mit einer Platindoublette und nachgewiesener Therapieansprechen eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab (10 mg/kg, q14d) eingeleitet. Die Erfassung der Überlebens- und Toxizitätsdaten erfolgte im Rahmen der routinemäßigen Nachsorge.

Ergebnis: Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 16,28 Monate. Das Gesamtüberleben nach 20 Monaten betrug 81,1 %, das progressionsfreie Überleben nach 20 Monaten betrug 57,8 %. Autoimmunnebenwirkungen wurden bei insgesamt 9 Patienten beobachtet. Alle Nebenwirkungen waren klinisch gut beherrschbar.

Schlussfolgerung: Die Überlebens- und Toxizitätsdaten der Pacific Studie erweisen sich in der klinischen Routine als gut reproduzierbar.

P06 | Gastrointestinale Tumoren

P06-1

Expression von Immunphänotypen im Rektumkarzinom nach neoadjuvanter Radiochemotherapie

S. Schnellhardt¹, J. Hirneth¹, M. Büttner-Herold², C. Daniel², R. Fietkau¹, L. Distel¹

¹Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²Abteilung für Nephropathologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Das Entzündungszellinfiltrat eines Tumors kann modellhaft drei zunehmend inflammatorischen Phänotypen zugeordnet werden: „immune-desert“, „immune-excluded“ und „inflamed“. Dem PD-1/PD-L1 Pathway wird in letzterer Gruppe eine besondere Bedeutung zugeschrieben, was diese Tumoren für eine Behandlung mit Immuntherapien prädestiniert. Regulatorische T-Zellen (Tregs) werden im „immune-desert“ Phänotyp als immunsuppressive Element gesehen, während sie sich in der „inflamed“ Konstellation eher lenkend an der Immunantwort beteiligen. Ausgehend von diesen Annahmen konnten wir in unbehandeltem Gewebe von Kopf-Hals Tumoren abhängig vom Infiltrat CD8+ zytotoxischer T-Zellen gegenläufige pro-

gnostische Assoziationen von FoxP3+ Treg-Dichten beobachten und so die entsprechenden Subgruppen identifizieren. In der vorliegenden Arbeit wurde Tumorgewebe von Rektumkarzinomen auf dieses Phänomen untersucht.

Methodik: Gewebeschnitte wurden aus Tissue Microarrays aus Stanzbiopsien von insgesamt 202 lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen erstellt und einer immunhistochemischen FoxP3-/CD8-Doppelfärbung unterzogen. Von 103 Patienten lagen nicht vorbehandelte Gewebebiopsien vor und von 154 Patienten stand post-Radiochemotherapy (RCT) Tumorgewebe zur Verfügung. Zelldichten von Tregs und CD8+ zytotoxischen T-Zellen wurden in Tumorepithel und Stroma bestimmt. Die epithelialen und stromalen Grenzwerte von CD8+ Zelldichten bezüglich der drei Immunphänotypen wurden unter Berücksichtigung der prognostischen Relevanz von FoxP3+ Zellen ermittelt.

Ergebnis: In post-RCT Tumorgewebe konnten drei Gruppen identifiziert werden: Im „immune-desert“ Phänotyp ($n=44$), definiert durch sehr niedrige stromale CD8+ Zelldichten (<40 Zellen/mm²), waren hohe Dichten an FoxP3+ Zellen mit einer Tendenz zu reduziertem 10-Jahres Gesamtüberleben (10-yr OS) assoziiert (40% vs. 52% 10-yr OS, $p=0.179$). In der „inflamed“ Gruppe ($n=36$) hingegen, welche durch sehr hohe Dichten an CD8+ Zellen im Epithel definiert wurde (≥ 170 Zellen/mm²), gingen hohe stromale Zelldichten an Tregs mit verbessertem 10-yr OS einher (74% vs. 33% 10-yr OS, $p=0.049$). Alle Tumoren, die nicht diesen beiden Gruppen zugeordnet werden konnten, galten als „immune-excluded“ ($n=73$) und Treg-Dichten hatten hier keine Assoziation mit der Prognose. Der Vergleich mit prä-RCT Biopsien zeigte, dass Tumoren, welche anhand ihrer post-RCT Zelldichten in Phänotypen eingeteilt wurden, vor der neoadjuvanten Behandlung keine Unterschiede bezüglich CD8+ und FoxP3+ Zelldichten sowie ihrer prognostischen Relevanz aufwiesen.

Schlussfolgerung: Auch im Rektumkarzinom lassen sich Immunphänotypen durch die Erfassung von zytotoxischen T-Zellen in Tumorepithel und Stroma abgrenzen. Der „inflamed“ Subtyp könnte dabei besonders vom Einsatz von Immuntherapien profitieren. Eine wichtige Erkenntnis dieser Studie war, dass solche Phänotypen nicht wie häufig angenommen nur in unbehandeltem Gewebe zu finden sind, sondern möglicherweise auch erst nach Radiochemotherapy exprimiert werden.

P06-2

1.5 T MR-linac Planungsstudie zum Vergleich von zwei verschiedenen Rektum-Boost Strategien in Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom

P. Bonomo¹, M. Lo Russo², M. Nachbar³, S. Boeke^{2,5}, S. Gatidis⁴, D. Zips^{2,5}, D. Thorwarth^{3,5}, C. Ganj^{2,5}

¹Department of Radiation Oncology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, University of Florence, Florence (Italien)

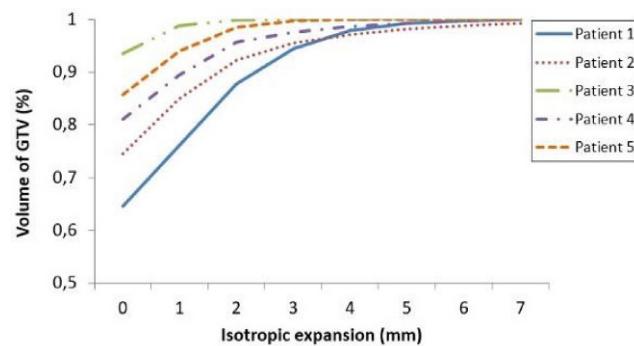
²Department of Radiation Oncology, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

³Section for Biomedical Physics, Department of Radiation Oncology, Universitätsklinikum, Tübingen

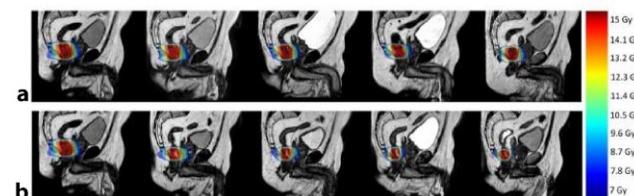
⁴Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

⁵German Cancer Research Center (DKFZ) Heidelberg and German Consortium for Translational Cancer Research (DKTK), Tübingen

Fragestellung: Online MR-adaptive Strahlentherapie könnte auf Grund der besseren Visualisierung und der Echtzeitbildgebung zu einer Reduktion der Sicherheitssäume führen und damit eine präzise Dosisescalation erlauben. Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Behandlungspläne zweier unterschiedlicher rektaler Boost-Strategien zu vergleichen: Up-front versus adaptiver Boost am 1.5 T MR-Linac (MRL).



P06-2 | Fig. 1 Correlation between the isotropic expansion in millimetres of the GTV at the start-of-treatment time



PTV	UpFront Boost (cm ³)*	Adaptive Boost (cm ³)*	p value
Standard margins	81.4 (43.2-181.3)	44.4 (15-173.5)	.031
Reduced margins	31.2 (14.6-93.1)	15 (3-89.2)	.031

P06-2 | Fig. 2 Boost dose distribution and planning target volumes of the two boost strategies. Sagittal views (T2w-6 min images) of target volume with dose distribution in the Up-Front boost plan (a) and Adaptive boost (b) and median and IQR of the PTV volumes

Methodik: Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom wurden am MRL im Rahmen eines prospektiven Protokolls (NCT04172753, Ethik 659/2017BO1) neoadjuvant mit 50,4 Gy in 28 Fraktionen behandelt. T2-gewichtete MRT-Sequenzen vor und nach der Behandlung wurden zur Konturierung der Gross Tumor Volume (GTVs) und der Risikoorgane (OARs) durchgeführt. Die Datensätze wurden verwendet, um vier verschiedene Boost-Strategien zu simulieren (50,4 Gy plus 15 Gy in 5 Fraktionen): Up-Front-Boost (5 tägliche Fraktionen in der ersten Woche der Behandlung) und ein adaptiver Boost (eine Fraktion pro Woche), jeweils mit Standard- (7 mm lateral, 10 mm in allen anderen Richtungen) und reduzierten (3 mm isotrop) Sicherheitssäumen für das PTV. Die Bewegung innerhalb der Fraktionen wurde anhand von MRT-basierten Konturen vor und nach der Behandlung ermittelt. Teile der Daten wurden bereits publiziert (Clin Transl Radiat Oncol. 2020 Dec 3;26:86–91).

Ergebnis: Fünf Patienten mit insgesamt 44 MRT Datensätzen wurden analysiert. Die medianen Volumina des PTV für den adaptiven Boost waren signifikant kleiner als beim Up-Front-Boost: 81,4 cm³ vs 44,4 cm³ für PTV mit Standardrändern ($p=0,031$), bzw. 31,2 cm³ vs 15 cm³ für PTV mit reduzierten Rändern ($p=0,031$). Die V60Gy und V65Gy betrug 41,2 % (PTV mit Standardrändern) und 24,8 % (PTV mit reduzierten Rändern) beim adaptiven Boost im Vergleich zu 59 % (PTV mit Standardrändern) und 29,9 % (PTV mit reduzierten Rändern) beim Up-Front Boost ($p=0,031$). Die mediane (min; max) intrafraktionelle GTV-Bewegung betrug 2 (0; 8) mm.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Analyse legt nahe, dass eine adaptive Boost-Strategie unter Ausnutzung der Tumorschrumpfung mit reduziertem Sicherheitssumma zu einer besseren Schonung von Rektum führen könnte. Individuelle Sicherheitssäume, Bewegungsmanage-

ment und adaptive Echtzeit-Strahlentherapie scheinen attraktive Anwendungen für eine MRgRT zur individualisierten und sicheren Dosisescalation bei Patienten mit Rektumkarzinom zu sein.

MRgRT Programm wird gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (ZI 736/2-1; PAK997/1; GA 2996/1-1; ZI 736/4-1).

COI: Forschungskooperationen mit Elekta, Philips, Siemens, Dr. Sennewald Medizintechnik, Kaiku Health, TheraPanacea, PTW, ITV

P06-3

Brachytherapie zusätzlich zur definitiven kombinierten Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms kann die Lokalkontrolle verbessern

J. Mangesius¹, K. Hörmanninger¹, S. Skvortsov¹, R. Jäger¹, M. Plankensteiner², P. Lukas¹, M. Maffei², U. Ganswindt¹

¹Strahlentherapie-Radioonkologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck (Österreich)

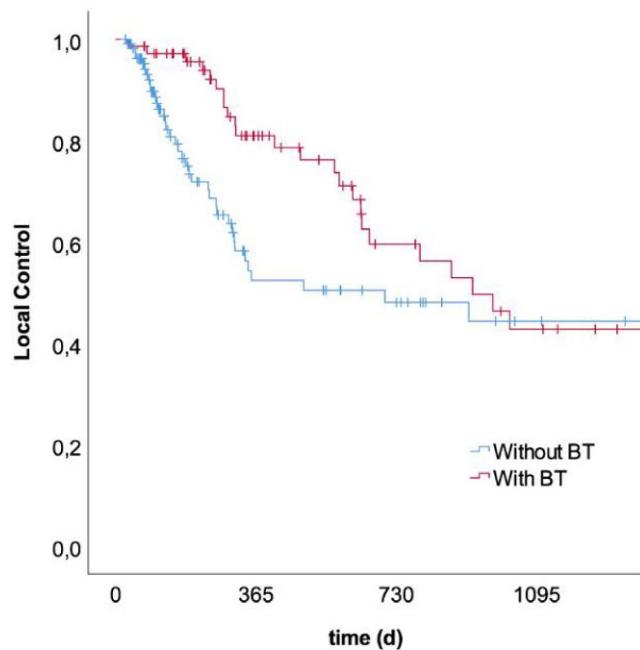
²Radioonkologie, Krankenhaus Bozen, Bozen (Italien)

Fragestellung: Das Ösophaguskarzinom ist die sechsthäufigste Ursache krebssbedingter Mortalität weltweit. Die Mehrheit der Patienten weist lokal fortgeschrittene Tumoren mit einer schlechten Gesamtüberlebensrate von nur 15–25 % nach 5 Jahren auf. Das Ziel dieser Studie war zu untersuchen, ob eine lokale Dosisescalation mit Brachytherapie (BT) zusätzlich zur definitiven Radiochemotherapie (CRT) das lokale progressionsfreie Überleben (LPFS) verbessern kann.

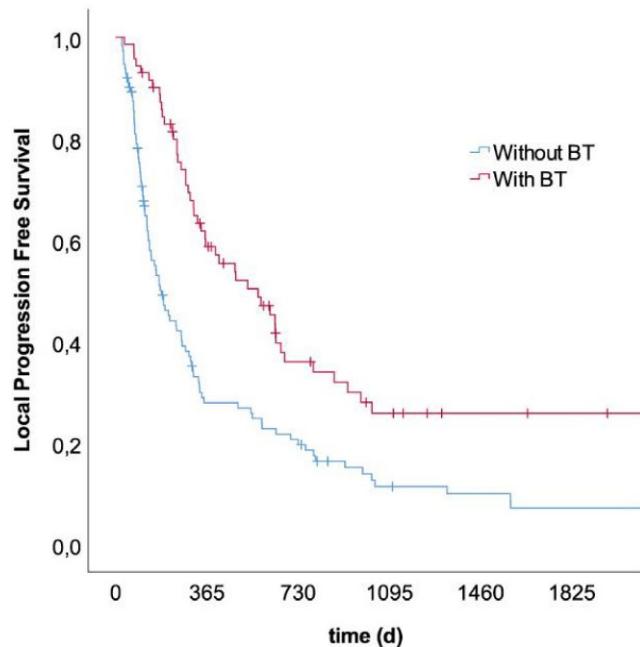
Methodik: In dieser zweizentriegen retrospektiven Auswertung wurden alle aufeinanderfolgenden Patienten, welche von 2002 bis 2019 eine definitive Radiotherapie (RT) im Krankenhaus Bozen und Innsbruck erhalten haben, eingeschlossen. Die RT wurde in beiden Zentren mit 50,4 Gy/1,8 Gy/5,5 Wochen auf den Tumor und die regionalen Lymphabflusswege, sowie mit einem sequentiellen Boost mit 9 Gy/1,8 Gy auf den Primärtumor, durchgeführt. Die Chemotherapie wurde in Innsbruck mit 5-Fluorouracil (5-FU) kontinuierlich 350 mg/m²/d, 5 Tage pro Woche, bis 39,6 Gy durchgeführt. Im Krankenhaus Bozen wurde neben diesem Schema auch Cisplatin 75 mg/m² und 5-FU 1000 mg/m² über 96 h d1 und d29 verabreicht. Die BT wurde mit HDR-Afterloading mit Ir-192 in 2 Sitzungen zu je 5 Gy, gesamt 10 Gy in 5 mm Gewebetiefe, durchgeführt. Es wurde das LPFS, die Lokalkontrolle (LC) und das Gesamtüberleben (OS), sowie Früh- und Spättoxizität untersucht.

Ergebnis: Es wurden 183 Patienten inkludiert, davon erhielten 71 eine CRT mit BT, und 112 ohne BT. Das mediane LPFS betrug mit BT 569 Tage (KI 95 % 341–796) und ohne BT 183 Tage (KI 95 % 123–242; $p<0,0001$). Die univariante Analyse zeigte die Brachytherapie, das Tumorstadium nach UICC und den Differenzierungsgrad als signifikante Faktoren für das LPFS. In der multivariaten Analyse erwiesen sich nur die Brachytherapie (HR=1,66; $p=0,011$) und das Tumorstadium (I vs IV, HR=2,84; $p=0,039$) als signifikant. Die mediane LC war mit BT 928 (CI 561–1295) und ohne BT 344 Tage (KI 95 % 145–543; $p=0,008$). Das mediane OS war mit BT 689 Tage (CI 537–841) und ohne BT 278 Tage (CI 176–380; $p<0,0001$). Die Schwere der Akuttoxizitäten war unverändert zwischen den Therapiegruppen, es wurde aber eine signifikant höhere Rate an G1 Ösophagitis festgestellt (52 % vs 36 %; $p<0,05$). Auch die Schweregrade der Spättoxizitäten gesamt war unverändert, jedoch findet sich eine erhöhte Rate an G1 (10 % vs 2 %) und G3 (5 % vs 10 %) Ösophagusstenose ($p<0,05$).

Schlussfolgerung: Eine lokale Dosisescalation mit BT zusätzlich zur CRT kann das LPFS verbessern ohne signifikante Steigerung der Früh- und Spättoxizität. Prospektive randomisierte Studien sind notwendig, um den Stellenwert der BT abzusichern.



P06-3 | Abb. 1 Lokale Kontrolle. Kaplan Meier Kurven der Lokalen Kontrolle nach kombinierter Radiochemotherapie mit (median 928 Tage) oder ohne Brachytherapie (median 344 Tage; $p<0,008$)



P06-3 | Abb. 2 – Lokales Progressionsfreies Überleben. Kaplan Meier Kurven des Lokalen Progressionsfreien Überlebens nach kombinierter Radiochemotherapie mit (median 569 Tage) oder ohne Brachytherapie (median 183 Tage; $p<0,0001$)

P06-4**Die körperliche Belastbarkeit in Kombination mit dem Alter ist ein überragender prognostischer Faktor beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom**T. Fitz², C. Sörgel², S. Rutzner¹, R. Fietkau¹, L. Distel¹¹Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen²Humanmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Das kolorektale Karzinom ist trotz stetigen Rückgangs der Fallzahlen weiterhin eine der häufigsten Krebserkrankungen. Trotz einer extrem aufwendigen und ausgereiften neoadjuvanten Therapiestrategie kann ein deutlicher Anteil der Patienten nicht geheilt werden. Wir haben bei 360 Patientinnen untersucht, ob die Daten zur Lebensqualität relativ frühzeitig (vor oder während der Therapie) den Verlust der Therapiekontrolle anzeigen können und ob es möglichst, mit Abfragen geringerem Aufwands dies vorhersagen zu können.

Methodik: 360 Patientinnen wurden mit standardisierten Fragebögen (QLQ-C30 und QLQ-CR38) konsekutiv über 15 Jahre befragt. Die Abfragezeitpunkte waren vor, während und unmittelbar nach der Strahlentherapie. Darüber hinaus im Rahmen des Follow-Ups vier Monate nach der Therapie und dann jährlich. Als Scores wurden die Funktionalität in Hinblick auf körperliche, kognitive, emotionale, soziale und freizeitliche Belastbarkeit sowie die Symptome Erschöpfung, Schmerzen, Übelkeit, Dyspnoe, Appetitverlust analysiert.

Ergebnis: Insgesamt konnten fünf Scores beim 5-Jahresüberleben das Gesamtüberleben mit einer hohen Wahrscheinlichkeit ($p<0,001$) vorhersagen, so dass im Kaplan Meier Plot das Überleben zwischen 80 % und 50 % unterschiedlich war. Es zeigte sich die körperliche Belastbarkeit als relevanter Score. Dieser Score ist bei allen Abfragezeitpunkten bis 5 Jahre nach Therapie prognostisch wertvoll. Der Score zur körperlichen Belastbarkeit setzt sich aus 5 Einzelfragen zum Alltag des Patienten zusammen. Vier dieser Einzelfragen erzielten ähnlich gute Überlebenszeitprognosen, allerdings bleibt der summierte Score allen überlegen.

In der multivariaten Analyse ist die körperliche Belastbarkeit unabhängig. Die körperliche Belastbarkeit wurde dann gemeinsam mit weiteren klinischen Charakteristika untersucht und es wurde gefunden, dass in Kombination mit dem Alter der Patienten ein überragender prognostischer Faktor entsteht, der allen anderen klassischen Prognosefaktoren weit überlegen ist und nur noch von der Metastasierung als Risiko höher einzuschätzen ist.

Schlussfolgerung: Durch die Abfrage von lediglich fünf Fragen in Kombination mit dem Alter der Patienten kann ein Prognosefaktor, der allen anderen prognostischen Faktoren überlegen ist, erzeugt werden.

P06-5**Erhöhtes Plasma CRP vor Beginn einer Radiochemotherapie als ungünstiger prognostischer Parameter bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom**R. Partl¹, K. Lukasiak¹, W. Renner², H. Stranzl-Lawatsch¹, T. Langsenlehner¹¹Universitätsklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Medizinische Universität Graz, Graz (Österreich)²Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Graz (Österreich)

Fragestellung: Karzinome im Bereich des Kolons und Rektums zählen zu den weltweit häufigsten Krebsdiagnosen mit einer besonders auffallenden Zunahme der Inzidenz bei Erwachsenen unter 50 Jahren. Ziel der vorliegenden Studie war es, in einer Kohorte mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom, die mit neoadjuvanter Radiochemo-

therapie und anschließender chirurgischer Resektion behandelt wurde, den Einfluss von Plasma C-reaktivem Protein (CRP) auf die Überlebensdaten zu untersuchen.

Methodik: Retrospektive Auswertung von 423 konsekutiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom, die in kurativer Intention mittels neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation therapiert wurden. Um den prognostischen Einfluss von Patienten- und Tumorparametern vor Behandlungsbeginn auf das rezidivfreie Überleben (RFS), die lokale Kontrolle (LC), das metastasenfreie Überleben (MFS) und das Gesamtüberleben (OS) zu untersuchen, wurden uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Die Überlebensanalysen erfolgten mittels der Kaplan-Meier-Methode.

Ergebnis: Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 73 Monate. In der univariaten Auswertung war der CRP-Spiegel vor der Behandlung ein signifikanter Prädiktor für RFS (Hazard Ratio (HR) 1,015, 95 % CI 1,006–1,023; $p<0,001$), LC (HR 1,015, 95 % CI 1,004–1,027; $p=0,009$), MFS (HR 1,014, 95 % CI 1,004–1,023; $p=0,004$) und OS (HR 1,016, 95 % CI 1,007–1,024; $p<0,001$). Der im MRT gemessene Abstand zur Mesorektalfaszie und das karzinoembryonale Antigen (CEA) vor Behandlungsbeginn waren signifikante Prädiktoren für RFS (HR 2,082, 95 % CI 1,106–3,919; $p=0,023$ und HR 1,005, 95 % CI 1,002–1,008; $p<0,001$). Darüber hinaus hatten der Abstand zur Mesorektalfaszie (HR 2,089, 95 % CI 1,052–4,147; $p=0,035$) und das CEA (HR 1,006, 95 % CI 1,003–1,008; $p<0,001$) einen Einfluss auf MFS. Alter und CEA waren Prognosefaktoren für das OS (HR 1,039, 95 % CI 1,013–1,066; $p=0,003$ und HR 1,005, 95 % CI 1,002–1,008; $p<0,001$). In der multivariaten Analyse blieb das CRP vor der Behandlung ein signifikanter Prognosefaktor für RFS (HR 1,013, 95 % CI 1,001–1,025; $p=0,036$), LC (HR 1,014, 95 % CI 1,001–1,027; $p=0,031$) und MFS (HR 1,013, 95 % CI 1,000–1,027; $p=0,046$).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass ein erhöhter Plasma CRP-Spiegel vor der Behandlung ein Prädiktor für ein schlechtes Ergebnis ist. Wenn dies durch zusätzliche Studien bestätigt wird, könnte dieser leicht messbare Biomarker zur Identifizierung von Patienten beitragen, die Kandidaten für aggressivere lokale oder systemische Behandlungsansätze oder die Verabreichung von entzündungshemmenden Arzneimitteln sein könnten.

P06-6**Prospektive Erhebung der Lebensqualität prä-, peri- und posttherapeutisch bei definitiver Radiochemotherapie von Analkarzinomen: Interimsanalyse**F. Fuchs¹, M. Hoffmann¹, M. Rottler¹, G. Goemann¹, F. Roeder², S. Gerum², C. Belka¹, F. Walter¹¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinik der Universität, LMU München, München²Klinik für Radiotherapie und Radioonkologie, Universitätsklinik Salzburg, Salzburg (Österreich)

Fragestellung: Die definitive Radiochemotherapie (RCT) ist die etablierte Standardtherapie bei lokal fortgeschrittenen Analkarzinomen mit einem stadiumabhängigen 5-Jahres Überleben von bis zu 80–90 %. Wir initiierten 02/19 eine Beobachtungsstudie zur Therapieverträglichkeit und zur prä-, peri- und posttherapeutischen Lebensqualität und präsentieren eine geplante Interimsanalyse.

Methodik: Es wurden prospektiv Patienten eingeschlossen, die eine primäre RCT (VMAT, 1,8/2,2 bis 45/55 Gy + 2 Zyklen 5FU/MMC) bei Analkarzinom zwischen 02/19 und 03/21 an der LMU München erhielten. Die Nachsorge der Patienten erfolgte gemäß der klinikinternen Standards. Zusätzlich erhielten die Patienten die EORTC Fragebögen QLQ C30 und QLQ CR29 sowie den Wexner- und LARS Score zu definierten Zeitpunkten zur Erfassung der prä-, peri- und posttherapeutischen Lebensqualität.

Ergebnis: Es wurden bis zum Auswertungszeitpunkt 16 Patienten (14w, 2 m) eingeschlossen. 2 Patienten hatten T1 Tumore, 8 hatten T2 und 6 hatten T3 Tumore. 8 Patienten waren nodal positiv. Das mediane Follow-Up betrug 12 (3–23) Monate, bei 2 Patienten kam es zu einer Fernmetastasierung, wovon ein Patient verstarb. 14 Patienten sind aktuell lokal kontrolliert ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen.

Die Radiotherapie konnte bei allen Patienten zeitgerecht und ohne Unterbrechungen durchgeführt werden. Bei 6 Patienten wurde aufgrund von Akuttoxizität eine Dosisreduzierung der Chemotherapie vorgenommen. Bei Abschluss der Radiochemotherapie zeigte sich eine radiogene Dermatitis I°/II°/III° CTCAE bei 3/9/4 Patienten. Diarrhoe I°/II°/III° CTCAE bestand bei Therapieende bei 4/9/1, nach 6 Wochen nach Therapieende bei 4/2/0 und nach 3 Monaten bei 4/1/0 Patienten.

Die Rücklaufquote der Patientenfragebögen betrug insgesamt 94 %/88 %/81 %/86 % und bei Patienten, welche die Nachsorge wahrgenommen haben 94 %/88 %/100 %/93 %/100 % bei Therapiebeginn/Therapieabschluss/6 Wochen/3 Monate/6 Monate nach Therapieende.

Die Lebensqualität in der letzten Woche auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet) wurde von den Patienten vor der Einleitung der Therapie im Median mit 6 Punkten, bei Abschluss der Radiochemotherapie mit 3 Punkten und nach 6 Wochen/3 Monaten/6 Monaten nach Therapieende mit 5/6/5,5 Punkten angegeben.

Schlussfolgerung: Unsere geplante Interimsanalyse zeigt eine gute Compliance der Patienten zur fragebogenbasierten Erhebung der Lebensqualität prä-, peri- und posttherapeutisch. Es zeigt sich eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität unter Therapie, jedoch auch eine rasche Verbesserung bereits 6 Wochen nach Abschluss der Therapie.

P06-7

Retrospektive Analyse prädiktiver Parameter für den chirurgischen Sphinktererhalt bei lokal fortgeschrittenen distalen Rektumkarzinomen

R. Partl¹, E. Hassler², M. Magyar², T. Langsenlehner¹

¹Universitätsklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Medizinische Universität Graz, Graz (Österreich)

²Universitätsklinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz, Graz (Österreich)

Fragestellung: Die neoadjuvante Radiochemotherapie (nRCT) gefolgt von einer Tumorresektion gilt als Goldstandard in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms. Eine sphinktererhaltende Operation, sofern onkologisch sinnvoll durchführbar, bedeutet eine entscheidende Verbesserung der Lebensqualität für betroffene PatientInnen. Die Distanz zwischen Tumoruntrand und Analsphinkter gilt als bekannter Einflussfaktor für den Sphinktererhalt. Ziel der vorliegenden Auswertung ist die Untersuchung weiterer relevanter klinischer Parametern zur Vorhersage des Sphinktererhaltes bei distaler Tumorkontrolle.

Methodik: Retrospektive Auswertung des chirurgischen Sphinktererhaltes von PatientInnen mit lokal fortgeschrittenem distalem Rektumkarzinom, die zwischen 2004–2015 einer nRCT unterzogen wurden. Uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen wurden für die Auswertung prädiktiver patienten- und tumorspezifischer Parameter angewendet.

Ergebnis: Im Untersuchungszeitraum wurden 280 geeignete PatientInnen identifiziert, davon konnten 158 (56,4 %) sphinktererhaltend operiert werden. Eine Verkleinerung der Tumorgroße ($ypT < cT$) nach nRCT konnte bei 164 PatientInnen (58,6 %) sowie eine komplett pathologische Remission bei 39 PatientInnen (13,9 %) beobachtet werden. In der multivariaten Analyse waren die Parameter Alter (hazard ratio (HR)=1.05, CI95 %: 1.02–1.09, $p=0.003$), relative Lymphozytenzahl (HR=0.94, CI95 %: 0.89–0.99, $p=0.029$) und Intervall zwis-

schen nRCT und Operation (HR=2.39, CI95 %: 1.17–4.88, $p=0.016$) unabhängige Faktoren für den Sphinktererhalt.

Schlussfolgerung: Unsere Daten erweitern den aktuellen Wissensstand zum Sphinktererhalt bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen mit distaler Tumorkontrolle. Sollten sich diese Parameter in prospektiven Studien bestätigen, könnten die gewonnenen Informationen dazu beitragen die Wahrscheinlichkeit für einen Sphinktererhalt vor Behandlungsbeginn vorherzusagen. Darüber hinaus könnten jene PatientInnen identifiziert werden, die von einer intensiveren neoadjuvanten Behandlung profitieren könnten.

P06-8

Prognostische Bedeutung der metabolischen Response während der Induktionschemotherapie für die definitive Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome des Ösophagus

C. Pöttgen¹, E. Gkika², M. Stahl³, J. Abu Jawad¹, T. Gauler¹, S. Kasper⁴, T. Trarbach⁵, K. Herrmann⁶, N. Lehmann⁷, K. – H. Jöckel¹, H. Lax⁷, M. Stuschke¹

¹Klinik für Strahlentherapie, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum, Essen

²Klinik für Strahlentherapie, Universität Freiburg, Universitätsklinikum, Freiburg

³Klinik für Innere Medizin, Onkologie, Hämatologie, Evang. Kliniken Essen-Mitte, Essen

⁴Innere Klinik/Tumorforschung, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum, Essen

⁵Zentrum für Tumoriologie und Integrative Medizin, Klinikum Wilhelmshaven, Wilhelmshaven

⁶Klinik für Nuklearmedizin, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum, Essen

⁷Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universität Duisburg-Essen, Essen

Fragestellung: Die Optimierung der definitiven Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome des Ösophagus ist in einer prospektiven Phase I/II Studie (SPOT) untersucht worden. Eine Dosis-Steigerung der Strahlentherapie erfolgte nach Zielvolumendefinition unter Verwendung von PET/CT-Bildgebung vor und nach Induktions-Chemotherapie.

Methodik: Patienten mit uT3/uT4-Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wurden mit 2 Zyklen Induktions-Chemotherapie (Irinotecan, 5-FU/FA wöchentlich, Cisplatin 2-wöchentlich (Wo 1–6, 8–13) gefolgt von simultaner Radiochemotherapie mit Cisplatin/Irinotecan (Wo 14, 15, 17, 18, 20) behandelt. Diagnostik wurde mit PET/CT-Scans und Endoskopie vor und nach Induktion durchgeführt. Die Dosis-Steigerung der Strahlentherapie wurde in 3 Dosis-Stufen (60 Gy, 66 Gy, 72 Gy, konventionelle Fraktionierung) durchgeführt. Die PTV-Definition der initialen Phase (~50 Gy) berücksichtigte die prä-therapeutische Tu-morausdehnung mit Sicherheits-Saum. Die Definition des Boost-PTV erfolgte auf der Basis des post-Induktions-PET/CT-Scans mit reduziertem Sicherheitssaum.

Ergebnis: Zwischen 09/2006 und 02/2010, wurden 17 Patienten (m/w:13/4 Pat., medianes Alter: 59 [Spanne 48–66] J., Stadium uT3N0/T3N1/T4N1: 4/12/1 Pat.) interdisziplinär evaluiert und für eine definitive Radiochemotherapie geplant. Ein Patient zeigte Progress unter Induktionschemotherapie und wurde reseziert, alle übrigen Patienten wurden aufgrund von Tumorkontrolle, -ausdehnung und/oder Lymphknoten-Befall nicht zur Operation vorgesehen und erhielten die definitive Radiochemotherapie. Die metabolische Response nach Induktion gemessen am relativen SUVmax (SUVmaxPostInduktion/SUVmaxInitial) betrug median 39 % (11–132 %) und war univariat neben dem prätherapeutischen GTV-Volumen stärkster prognostischer Parameter. In der multivariablen Cox proportional hazard Analyse (mit

den Faktoren Alter, Stadium, prätherapeutisches GTV-Volumen, metabolische Response, Dosis) war metabolische Response der alleinige prognostische Parameter für das Gesamt-Überleben (HR 5,87, 95 %CI: 1,08–31,9, $p=0,03$), was sich auch in der Zeit-abhängigen ROC-Analyse mit einer AUC von 80 % (95 %CI: 64–96 %), 93 % (86–100 %) bzw. 76 % (63–89 %) bei ein, 3 und 5 Jahren bestätigt. Loco-regional Progressions-freies Überleben nach 1, 3, und 5 Jahren war 59 % [40–88], 35 % [19–67], and 29 % [14–61] und multivariat auch am stärksten mit der FDG-Response assoziiert (HR 15,9, 95 %CI: 1,81–139, $p=0,013$).

Schlussfolgerung: Die metabolische Response nach Induktionschemotherapie erlaubt eine Separation von Patienten, die bei der definitiven Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin/Irinotecan eine günstigere Prognose im Vergleich mit metabolischen Non-Respondern zeigen. Dieser Befund kann prospektiv ein zusätzliches Kriterium für die Selektion der Lokaltherapie werden.

P06-9-jD

Toxizitätsanalyse der strahlentherapeutischen Behandlung von cholangiocellären Karzinomen

M. Oertel¹, F. Gattermann¹, S. Scobioala¹, C. Wilms², H. Schmidt², A. Pascher³, U. Haverkamp¹, H. T. Eich¹

¹Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

²Medizinische Klinik B (Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Klinische Infektiologie), Universitätsklinikum Münster, Münster

³Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Münster, Universitätsklinikum Münster, Münster

Fragestellung: Cholangiocelluläre Carcinome (CCC) weisen eine hohe Rezidivneigung auf und werden häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, sodass die Radiotherapie (RT) neben der Chirurgie als Lokaltherapie eine Bedeutung hat [1, 2]. Unsere Ergebnisse zur Wirksamkeit der strahlentherapeutischen Behandlung von CCC wurden bereits vorgestellt [3], die vorliegende Analyse ergänzt Daten zur Toxizität.

Methodik: Es wurden 53 RT-Serien bei 39 Patienten (31 Männer, 8 Frauen) mit CCC zwischen Januar 2005 und September 2018 monozentrisch und retrospektiv untersucht. Die Toxizitäten wurden nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [3] graduiert. Die Beziehung zwischen kategorialen Variablen wurde mithilfe des exakten Tests nach Fisher geprüft.

Ergebnis: Aktue Toxizitäten waren vor allem Fatigue (4 Grad 1, 4 Grad 2), epigastrischer Schmerz (6 Grad 1, 2 Grad 2), Sodbrennen (3) sowie Nausea oder Emesis (10 Grad 1, 1 Grad 2). Neun Patienten hatten mindestens eine akute Toxizität Grad 3 oder 4. Insgesamt zeigten sich 13 Grad 3/4 Erhöhungen der Leberparameter (9 Grad 3, 4 Grad 4). Im Vergleich der Parameter prä- zu post-RT fand sich ein Fall einer Bilirubinerhöhung um 3 CTCAE-Grade. Ein Anstieg um 2 Grade zeigte sich in wenigen Fällen für GPT (1), GOT (4) bzw. γ -GT (3), während alle anderen Laborwerte maximal um eine CTCAE-Stufe angehoben wurden. Drei Patienten konnten die RT aufgrund von Toxizitäten nicht komplettieren. Ein vorzeitiger Abbruch der RT ($p=0,012$) und ein Anstieg von GOT ($p=0,042$) oder GPT ($p=0,001$) waren signifikant häufiger nach einer normofraktionierten RT im Vergleich zur hypofraktionierten RT. Auch fanden sich bei stereotaktischer Bestrahlung weniger Fälle einer GPT-Erhöhung ($p=0,003$) und von Sodbrennen ($p=0,044$). Allerdings bestand zwischen den RT-Konzepten ein deutlicher Unterschied in der Größe des Zielvolumens (39,5 cm³ für die stereotaktische RT vs. 225,5 cm³ für die normofraktionierte RT), sodass hier eine mögliche Verzerrung entsteht.

Schlussfolgerung: Das Toxizitätsspektrum einer RT von CCC ist insgesamt beherrschbar, erfordert jedoch klinische und laborchemische Überwachungen aufgrund der strahlensensiblen Nachbarorgane. Patienten müssen auch über seltene (schwere) Nebenwirkungen sorgfältig aufgeklärt werden.

Literatur

1. Bridgewater (2016) Am Soc Clin Oncol Annu Meet 35:e194–203.
2. Sahai P, Kumar S (2017) Br J Radiol 90:20170061.
3. Oertel M, Gattermann F, SUON (2019) (Suppl 1) 195:S1–S218 VS11-2-jD
4. National Institutes of Health National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)

P06-10-jD

Simulation intraoperativer Strahlentherapie und SRS bei Lebermetastasen: Ein dosimetrischer Vergleich

D. Scafà, T. Müdder, J. Holz, A. Feißt, F. Giordano, G. Sarria

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Fragestellung: Vergleichende Simulation und Dosimetrie einer intraoperativen Kilovolt-Strahlentherapie (IORT) und stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) in tiefer Einatmung (DIBH) und freier Atmung (FB) zur Behandlung von Lebermetastasen.

Methodik: Computertomographien (CT) eines Patientenkollektivs mit hepatischer Metastasierung wurden randomisiert und retrospektiv für die Studie ausgewählt. Mittels 1 cm kraniokaudaler und 0,5 cm radikal Erweiterung des *gross target volume* (GTV) wurde ein *internal target volume* (ITV) für die FB-SRS erstellt. Anschließende Erstellung eines zirkumferentiell um 0,5 cm erweiterten Planungszielvolumens (PTV) sowohl für DIBH- als auch für FB-SRS. Unter Berücksichtigung der GTV-Inhomogenität für die IORT und zur Simulation einer Resektionshöhle wurde eine zirkumferentielle Kontur entsprechend der maximalen GTV-Durchmesser (GTV-IORT) konturiert und die passendste Rundapplikatorgröße ausgewählt. SRS-Pläne wurden zu D95 = 40 Gy berechnet. IORT-Pläne wurden mit 40 Gy an der Applikatoroberfläche verschrieben, um eine D90-Abdeckung zu erreichen. Alle Behandlungspläne wurden mit einem Montecarlo-Algorithmus kalkuliert. Die Dosen der Risikoorgane (OAR) und Zielvolumina wurden für IORT und beide SRS-Modalitäten verglichen. Dabei wurden die Dosis-Constraints aus einer kürzlich veröffentlichten Dosis-Eskalationsstudie berücksichtigt. Die statistische Analyse wurde nach dem Wilcoxon Signed-Rank-Test durchgeführt.

Ergebnis: 10 Patienten mit 10 Läsionen wurden in die Studie aufgenommen. Das mittlere Lebervolumen betrug 2050,97 cm³ (SD 650,82) und das mittlere GTV-Volumen 12,23 cm³ (SD 12,62). Das GTV-IORT (19,44 cm³ [SD 17,26]) war signifikant kleiner als sowohl das PTV DIBH-SRS (30,74 cm³ [SD 24,64], $p=0,002$) als auch das PTV FB-SRS (75,82 cm³ [SD 45,65], $p=0,002$). Die mediane Applikatorgröße betrug 3 cm (1,5–4,5) und die mittlere IORT-Zeit war 45,45 min (SD 19,88). Die Dosis-Constraints wurden durchgehend in jeder Modalität erfüllt. Im Vergleich zur DIBH-SRS (150,12 cc [SD 81,43], $p=0,002$) oder FB-SRS (306,13 [SD 128,75], $p=0,002$) ergab sich für die Leber V_{9,1} eine signifikant geringere Strahlenbelastung mit der IORT (63,39 cc [SD 35,67]). Beziiglich Magen, Rückenmark oder Gallenwegen ergab sich kein statistisch oder dosimetrisch relevanter Unterschied beobachtet. Der mittlere D90-Wert der IORT betrug 34,12 Gy (SD 2,42), der mittlere D95-Wert für DIBH-SRS und FB-SRS 39,61 Gy (SD 0,68, $p=0,042$) und 39,22 Gy (SD 1,38) ($p=0,036$).

Schlussfolgerung: Die intraoperative Kilovolt-Strahlentherapie bietet eine mögliche neue Behandlungsmethode für solitäre, resektable

Lebermetastasen mit signifikanter Reduktion der Strahlenexposition gesunden Lebergewebes. Die Ergebnisse und die Unterschiede in der Zielvolumenabdeckung sollten aufgrund von softwarebedingten, dosimetrisch potentiell relevanten Faktoren vorsichtig interpretiert werden. Bei der Dosisvorgabe ist zudem die differente relative biologische Wirksamkeit niederenergetischer Röntgenstrahlen zur berücksichtigen.

P06-11jD

Monozentrischer Vergleich der onkologischen Therapieergebnisse, der Toxizitäten und der Therapiecompliance nach definitiver Radiochemotherapie bei älteren (≥ 70 Jahre) vs. jüngeren Patienten mit Analkarzinomen

J. Possiel, M. Schirmer, M. Guhlich, S. Rieken, L. Dröge, M. Leu

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

Fragestellung: Die definitive Radiochemotherapie (RCT) ist die Standardtherapie bei Pat. mit Analkarzinomen. Ein relevanter Anteil der Analkarzinome tritt im fortgeschrittenen Lebensalter (≥ 70 Jahre) auf. Die onkologischen Therapieergebnisse sowie die Therapie-bedingten Toxizitäten sind in dieser Altersgruppe wenig untersucht. In der vorliegenden retrospektiven Analyse vergleichen wir diese nach definitiver Radiochemotherapie bei älteren vs. jüngeren Pat.

Methodik: Es wurden 155 Pat. ($n=114 < 70$ Jahre, $n=41 \geq 70$ Jahre) ≥ 18 Jahre mit nicht-metastasierten Analkarzinomen eingeschlossen, die von 03/1992–05/2019 in unserer Klinik definitiv mittels Radiochemotherapie behandelt wurden. Akute und späte Toxizitäten wurden anhand der CTCAE-Kriterien bzw. der LENT/SOMA-Kriterien erfasst. Pat.-, Tumor-, RCT-Charakteristika und Akut- und Spättoxizitäten sowie Therapiecompliance wurden zwischen Pat. ≥ 70 Jahre vs. < 70 Jahre mittels Kruskal-Wallis- und Chi-Quadrat-Test verglichen. Die Überlebenszeiten wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzer evaluiert und mittels Log-rank-Test verglichen.

Ergebnis: Das mediane Follow-up betrug 48.3 Monate (min. 2,4 – max. 268,4 Monate). Im Rahmen der Radiotherapie (RT) wurden im Median 50.4 Gy (min. 36.0- max. 60.0 Gy) appliziert. Die Radiotherapie wurde mittels 2D/3D-konformaler RT ($n=88$, 56.8 %), IMRT ($n=4$, 2.6 %) bzw. VMAT ($n=63$, 40.6 %) durchgeführt. Bei 146/155 Pat. (94.2 %) wurde eine konkomitante Chemotherapie appliziert. Ältere Pat. wiesen signifikant häufiger relevante Komorbiditäten als jüngere Pat. auf (Charlson Comorbidity Index ≥ 7 bei 8/41 (19.5 %) vs. 4/114 (3.5 %), $p<0.05$). Bei Pat. ≥ 70 Jahre wurde eine konkomitante Chemotherapie seltener ($n=34/41$, 82.9 %) als bei Pat. < 70 Jahre ($n=112/114$, 98.2 %) verabreicht ($p<0.05$). Darüber hinaus zeigten sich keine Unterschiede bei Therapiecompliance (Applikation von 100 % der geplanten RT- bzw. Chemotherapie-Dosis bei >80 % der Patienten) und Raten an Akut- und Spättoxizitäten. Bei Pat. ≥ 70 Jahre ergaben sich ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben (71.4 vs. 54.0 %, $p<0.05$), krebsspezifisches Überleben (88.8 vs. 76.5 %, $p<0.05$) und progressionsfreies Überleben (62.6 vs. 46.2 %, $p<0.05$).

Schlussfolgerung: Nach Anwendung modernerer Bestrahlungstechniken (IMRT und VMAT) und bei eher zurückhaltendem Einsatz der konkomitanten Chemotherapie bei älteren Pat. zeigen sich eine zufriedenstellende Radiotherapie-Compliance und moderate Toxizitätsraten. Ältere Pat. können aufgrund der Komorbiditäten seltener die konventionelle Chemotherapie erhalten und versterben daher deutlich häufiger Analkarzinom-bedingt. Zukünftige Studien sollten hier durch Optimierung der Systemtherapie und ggf. Integration der Immuntherapie die Ergebnisse verbessern.

P06-12

Neoadjuvante versus definitive Radiochemotherapie des lokoregionär fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms – wer profitiert?

C. Schiffner¹, Prof. H. Christiansen¹, Dr. I. Brandes², Dr. R. Merten¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Hannover, Niedersachsen

²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Hannover, Niedersachsen

Fragestellung: Das Ösophaguskarzinom (ÖCA) ist eine Tumorentität schlechter Prognose. Standard der Behandlung des lokoregionär fortgeschrittenen ÖCA ist die neoadjuvante Radiochemotherapie mit nachfolgender Operation (nRCT-O), sofern die Patienten chirurgisch und anästhesistisch operabel sind. Die Überlegenheit dieses trimodalen Ansatzes gegenüber der definitiven Radiochemotherapie (dRCT) wird jedoch seit Jahren kontrovers diskutiert. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, unser Patientenkollektiv hinsichtlich der Unterschiede im Überleben und im Auftreten von Rezidiven zwischen nRCT-O und dRCT auszuwerten.

Methodik: Daten von 33 Patienten mit nRCT-O und 68 Patienten mit dRCT mit Behandlungsbeginn in den Jahren 2010 bis 2018 wurden retrospektiv analysiert. Patienten mit palliativer oder adjuvant postoperativer Bestrahlung wurden ausgeschlossen. Vorerkrankungen wurden mittels Charlson Comorbidity Index (CCI) erfasst. Rezidivmuster wurden als „in-field“ oder „out-field“ erfasst. Die Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen wurden verglichen mithilfe des t-Tests für stetige Variablen, des χ^2 -Tests für dichotome sowie des Mann-Whitney U-Tests für weitere ordinale und kategoriale Variablen. Kaplan-Meier- und Log-Rank-Analysen wurden zur Schätzung und zum Vergleich von Follow-Up und Überlebensdaten wie Gesamtüberleben (GÜ), progressionsfreies Überleben (PFÜ) und lokoregionäre Kontrolle (LRK) verwendet.

Ergebnis: Patienten, die nRCT-O erhielten, hatten signifikant niedrigere CCI-Werte als die dRCT-Gruppe ($\bar{\chi} \text{ CCI bei nRCT-O}=4.6$ vs. $dRCT=6.1$, $p=0.001$). Alter, Geschlecht, Histologie, Staging und Grading zeigten sich ausgeglichen. Das mediane Follow-Up betrug 47 Monate (M). Das mediane GÜ betrug 31 M für nRCT-O und 12 M für dRCT ($p=0.009$). Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug für nRCT-O 41,5 % und für dRCT 22,6 %. Einziger weiterer Faktor mit signifikantem Einfluss auf das GÜ war der CCI-Wert ($p=0.016$). Das mediane PFÜ betrug 11 M für nRCT-O und 9 M für dRCT ($p=0.057$). Die mediane LRK wurde nicht erreicht für nRCT-O und betrug 23 M für dRCT ($p=0.037$). In Subgruppenanalysen für die Komorbidität hinsichtlich Unterschiede des GÜ zwischen den Behandlungsgruppen war die Überlegenheit von nRCT-O für die CCI-Werte 2–6 weiterhin beinahe signifikant ($p=0.061$). Diese Subgruppe beinhaltete 31 von 33 Patienten mit nRCT-O und 45 von 68 Patienten mit dRCT. Innerhalb der Subgruppe unterschieden sich die Behandlungsgruppen nicht signifikant in den CCI-Werten ($\bar{\chi} \text{ CCI bei nRCT-O}=4.5$ vs. $dRCT=4.9$, $p=0.174$).

Schlussfolgerung: Unsere Studie zeigte ein signifikant längeres GÜ sowie LRK für Patienten mit nRCT-O im Vergleich zu denjenigen, die dRCT erhielten. Aufgrund unterschiedlicher Komorbidität der Patientengruppen kann aus der Subgruppenanalyse abgeleitet werden, dass vor allem Patienten mit geringer Komorbidität vom trimodalen Ansatz mit Operation zu profitieren scheinen. In der Zukunft muss eine prospektive randomisierte Studie beide Therapieverfahren besser bewerten.

P06-13**N-CROSS neoadjuvante Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms am Klinikum Nürnberg Nord**

T. Gryc¹, C. Albrecht¹, C. Grehn¹, I. Bosancu¹, C. Cabuk¹, M. Wilhelm², M. Seifert², A. Dubecz³, W. Brückl², H. Stein³

¹Strahlentherapie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg Nord, 90419

²Innere Medizin, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg Nord, 90419

³Chirurgie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg Nord, 90419

Fragestellung: Wir führten eine Analyse der Effektivität unseres Behandlungskonzeptes für die neoadjuvante Radiochemotherapie beim lokoregionär fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom durch.

Methodik: Zwischen 01/2015 und 09/2020 wurden Patienten, die am Klinikum Nürnberg wegen eines lokoregionär fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms oder einem Tumor des gastroösophagealen Übergangs behandelt worden waren, retrospektiv ausgewertet. Die Patienten erhielten dabei eine neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (RCT) in Analogie zum CROSS-Protokoll. Die Alternative bestand aus einer RCT mit einer Platin/5-Fluorouracil Kombination. Nach einem medianen Intervall von 2,1 Monaten erfolgte die chirurgische Sanierung und eine Zwei-Feld Lymphadenektomie.

Ergebnis: Insgesamt konnten 49 Patienten ausgewertet werden, davon waren 83,7 % männlichen Geschlechts. Die histologische Aufarbeitung ergab in 61,2 % der Fälle ein Adenokarzinom und in 38,2 % ein Plattenepithelkarzinom. 33,3 % der plattenepithelialen Tumore und 27,8 % der Adenokarzinome wurden analog dem CROSS-Protokoll behandelt. Die Übrigen erhielten eine simultane Radiochemotherapie mit 45 Gy mit einer Platin/5-FU Kombinationschemotherapie. Eine pathologische Komplettremission wurde bei 26,5 % erreicht, bei weiteren 36,7 % waren nach neoadjuvanter Behandlung <10 % Tumorzellen im Tumorbett nachweisbar (Remissionsgrad IB nach Becker). Eine R0 Resektion konnte bei allen Patienten erreicht werden. Das 2-Jahres Gesamtaüberleben für alle Patienten lag bei 80 % und war nicht abhängig von der Histologie ($p=0,325$) oder dem eingesetzten Therapieregime ($p=0,923$). Das mediane disease free survival (DFS) lag bei 7,3 Monaten. Bei guter pathologischer Remission von ≥90 % verbesserte sich das DFS signifikant auf 12,8 Monate ($p=0,034$). Das DFS war für Adenokarzinome signifikant kürzer als für plattenepithiale Tumore ($p=0,021$), unterschied sich jedoch nicht zwischen dem CROSS-Protokoll und der Platin/5-FU basierten Therapie ($p=0,436$). Demgegenüber war für plattenepithiale Tumore die mit CROSS behandelte wurde das DFS signifikant verlängert.

Schlussfolgerung: Unsere Daten belegen, wie im Rahmen einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit multimodale Therapie-Regime erfolgreich eingesetzt werden können. Neben der guten Durchführbarkeit in der klinischen Routine resultiert für die Patienten ein exzellentes onkologisches Ergebnis. Dabei sollte Wert auf eine individuelle Anpassung des Therapieschemas an die Tumorspezifikationen geachtet werden. Insbesondere die Ausprägung des pathologischen Ansprechens übt dabei deutlichen Einfluss auf das klinische Ergebnis aus.

P06-14**Akuttoxizität nach intensitätsmodulierter Bestrahlung mit simultaner und sequenzieller Dosisaufsättigung (SIB/SEB IMRT) in Kombination mit Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Karzinom des Analkanals**

K. Radlanski¹, F. Behrens², S. Exner², O. Bislich², A. Scheffler², H. Annweiler², F. Fehlauer²

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin

²Strahlenzentrum Hamburg MVZ, Hamburg

Fragestellung: Darstellung der akuten Nebenwirkungen (NW) nach ambulanter, primärer Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen Analkarzinoms, bestrahlt mittels IMRT mit einem simultanen Boost (SIB) gefolgt von einem sequenziellen Boost (SEB).

Methodik: Retrospektive Auswertung von 11 Patienten, die zwischen 2017 und 2018 mit einem lokal fortgeschrittenen Analkanal-Karzinom (T3-4, und/oder N+) eine primäre Radiochemotherapie erhielten. Nach Planungs-CT und MRT-Bildfusion erfolgte die Bestrahlungsplanung (Pinnacle) und IMRT mit SIB (Elekta). Tägliche Lagerungskontrolle (CBCT) und wöchentliche Beurteilung der Zielregion und Reizerscheinungen wurden durchgeführt sowie Anpassung (Verkleinerung) des Zielvolumens des hoch-konformalen SEB (GTV + 5 mm). Constraints gemäß Quantec der organs at risk (OAR) wurden eingehalten. Chemotherapie-Applikation erfolgte in üblicher Weise (5-Fluorouracil/Mitomycin C). Primärtumor und regionäre Lymphabflussswege (pelvin und inguinal beidseits): 25 × 1,8 Gy (45 Gy Gesamtdosis, GD), SIB des Primärtumors und ggf. makroskopische Lymphknotenmetastasen: 25 × 2,13 Gy (53,25 Gy GD). SEB des Primärtumors und ggf. makroskopischen Lymphknotenmetastasen: 5 × 1,8 Gy (9 Gy), somit 62,25 Gy GD im Makrotumor. Die Akuttoxizität (sowie NW 3 Monate nach Therapie) wurden gemäß common terminology criteria of adverse events (CTCAE) Version 5.0 erfasst.

Ergebnis: 11 Patienten (8w, 3m) mit 47–88 Lebensjahren (66 Jahre im Mittel) wurden in dem Zeitraum behandelt. Akut: Haut: CTC1=5, CTC2=6; Blase: CTC0=4, CTC1=6, CTC2=1; Darm CTC1=9, CTC2=2. Nach 3 Monaten waren die akuten NW weitestgehend abgeheilt (Haut CTC0=11, Blase CTC0=11, Darm CTC0=8, CTC1=3).

Schlussfolgerung: Die moderne, hoch-konformale intensitätsmodulierte Bestrahlung (einschließlich SIB/SEB) beim lokal fortgeschrittenen Analkarzinom ist praktikabel, ermöglicht eine geringe Dosisanhebung im Makrotumor und wird trotz der begleitenden Chemotherapie gut vertragen. Eine weitere Verlaufsbeobachtung (Nachsorge) ist vorgesehen, um mögliche Spätnebenwirkungen und das Therapieergebnis zu erfassen.

P06-15**Twenty-five-year experience with radiochemotherapy for anal cancer**

Y. Hedayat Pour, R. Mücke, I. Adamietz, K. Fakhrian

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Ruhr Universität Bochum, Herne

Fragestellung: The aim of this study was to evaluate the prognostic factors, patterns of failure, and late toxicity in patients treated with radio(chemo)therapy (RCT) for anal cancer.

Methodik: We retrospectively reviewed data from 107 patients with cT1-4, cN0-3, cM0 AC, who were referred to 3 German radiation oncology centers for RCT between 1995 and 2020. The median radiotherapy dose to the primary site was 54 Gy. (range, 18–66 Gy). 3D conformal radiation therapy (3D-RT) or intensity-modulated radiation therapy (IMRT) techniques were used in 62 patients (58 %) and 45

patients (42 %), respectively. Concurrent chemotherapy was administered to 89 patients (83 %).

Ergebnis: With a median follow-up time of 6 years, the 5-year rates of disease-free survival (DFS), colostomy-free survival (CFS), and overall survival (OS) were 85 %, 76 %, and 84 %, respectively. In the multivariate analysis, lower T stage, N0 stage, female gender were significantly associated with a better DFS, CFS and OS. Five-year DFS, CFS and OS did not differ based on the radiation technique ($p>0.1$). Acute grade ≥ 3 skin and gastrointestinal toxicity were significantly worse in the 3DCRT group ($p=0.001$, $p=0.02$). There was a trend to a lower vaginal toxicity in female patients, who were treated with IMRT ($p=0.07$).

Schlussfolgerung: DefinitiveRCT leads to excellent long-term survival and colostomy-free survival for anal cancer patients. IMRT-based RCT for anal cancer results in significant reductions in normal tissue dose and acute toxicities.

P06-16

Carcinome nach Säuren- und Laugenverätzung des Oesophagus – Fallbericht zweier individueller Therapiekonzepte

B. Hültenschmidt¹, M. Veerman¹, L. Goßner², K. Lindel¹

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Städtisches Klinikum, Karlsruhe

²Klinik für Medizinische Klinik II, Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Diabetologie, Städtisches Klinikum, Karlsruhe

Fragestellung: Risikofaktoren für Oesophagusca. sind Rauchen, Alkohol, synchr. HNO-Tumoren, stattgehabte Radiotherapie (Mamma-Ca.) sowie Oesophagustenosen nach Ingestion von Säuren oder Lauge. Bei diesen in der Literatur beschriebenen Fällen ($n=198$) traten bei 25 % Carc. an der Stenose auf. Die therapeut. Vorgehensweisen bei 2 Patienten (Pat.) mit Carcinomen nach unbeabsichtigter Aufnahme von Säure (Kasuistik 1, weibl., 49J.) und Lauge (Kas.2, männl., 68J.) im Kindesalter werden beschrieben.

Methodik: Kas.1: 11/2019 Diagnose eines Plattenepithelcarc., cT4 G3 cN0 M0 an der proximalen Anastomose nach Dünndarminterponat. 1976 Oesophagektomie nach Schwefelsäurebedingter Stenose mit retrostern. Coloninterponat, danach Revision und Einfügen eines Dünndarminterponats prästernal mit Anastomose kaudal des Larynx. Hier Ausbildung des PEC mit kompletter Einengung des Dünndarmeingangs sowie Weichteilinfiltration der darüberliegenden Haut, keine weiteren Tumormanifestationen nach PET-CT.

Prim. Radiochemotherapie des Halses bds./obere Mediastinalregion bis 50,4 Gy à 1,8 Gy ED, im Bereich des PET positiven Tumors simultan integrierter bzw. sequentieller Boost mit 2 Gy ED bis 56/60 Gy ZVD (VMAT, 6 MV-Phot.), Abschließender Elektronenboost auf das initial involvierte Hautareal bis 64 Gy GD. Simultan dazu 5 Zyklen Carboplatin/Taxol weekly.

Kas.2: Seit 2017 bekanntes Frühcarcinom (verrucöses PEC, G1) im Bereich des stenosierten mittleren Drittels. Z. n. multiplen Bougierungen, Argon Plasma Koagulationen (APC), Endoskop. Mucosaresektionen (EMR) – 07/2020 Progress des PEC proximal der Stenose auf cT3 cN2 M0 nach PET CT.

Prim. Radiochemotherapie der PET pos. Region/mediast. Lymphabflusgebiet bis 41,4 Gy à 1,8 Gy (adaptive radiotherapy n. 34,2 Gy), Booste bis 48,6 Gy/55,8 Gy ZVD. Simultan 5 Zyklen Carboplatin/Taxol weekly.

Wdh. PET-CT bei 34,2 Gy mit fast vollständiger Regredienz des Tumors, allerdings entzündliche Aktivität periösophageal i.S. einer beginnenden Fistel. Überbrückung mit voll gecovertetem Metallstent (10 cm Länge, D. m. 26 mm). Nach 10 Tagen Pause problemlose Fortsetzung der Radiatio

Ergebnis: Kas.1: 03/2021 nach PET-CT lokal komplette Remission, kein Lokalrezidiv. Seit 10/2020 Lebermetastasierung, partielle Remission unter Pembrolizumab und Folfox.

Kas.2: Stententfernung 12/2020 problemlos erfolgt, 01/2021 gastroskopisch kein Tumornachweis, entzündlich-teils narbige Schleimhaut, allerdings Bougierung erforderlich bei erneuter Stenosysymptomatik. CT Thorax ohne Tumor- oder Metastasenverdacht.

Schlussfolgerung: Die vorgestellten Kasuistiken zeigen, dass trotz anatomisch problemat. Situation (Dünndarmmanastomose) und multiplen Vorbehandlungen mit Bougierungen, EMR und APC die geplanten Behandlungen lokal erfolgreich durchgeführt werden konnten. Die Fistelbildung (Pat 2) ist mutmaßlich dem raschen Tumoransprechen geschuldet, die Stenteinlage hat die Fortsetzung der Radiatio ermöglicht. Der mittel- u. langfristige Verlauf bzgl. Tumorkontrolle, aber auch potentieller Spätfolgen z.B. am Dünndarminterponat bleiben abzuwarten

P07 | Urologische Tumoren

P07-1

Langzeittoxizität nach Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) des Prostatakarzinoms mit gezielter Dosiseskalation im MR-definierten Tumorvolumen

B. Hentschel, D. Strauß, D. Uta

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Südharz-Klinikum Nordhausen, Nordhausen

Fragestellung: Ziel der Untersuchung war es, die Toxizität der VMAT bei Prostatakarzinom-Patienten in Abhängigkeit von einer MR -basierter Dosiseskalation im Tumor sowie vom bestrahlten Prostatavolumen zu bestimmen

Methodik: Ausgewertet wurden 801 Patienten, die seit Januar 2009 eine definitive VMAT des Prostatakarzinoms (mittlere GD 82,1 Gy) erhielten. In 57 % der Fälle(Gruppe A) erfolgte eine gezielte Dosisescalation im MR definierten Tumorvolumen ($D_{95,Tumor}$ 84,6 Gy). Die VMAT erfolgte als Conebeam-CT basierte IGRT in 2 „Arc“ Technik.

543 Patienten mit MR-tomografisch lokal fortgeschrittenen Tumorstadien erhielten im Bereich des Lymphabflusses (pLA) eine Gesamtdosis von 50,4 Gy; 21 % einen Boost bei Lymphknotenmetastasen.

Das mittlere Zielvolumen betrug für Prostata und pLA $815,4 \text{ cm}^3$ ($402,4\text{--}1477,7 \text{ cm}^3$), $64,6 \text{ cm}^3$ ($23,2\text{--}226,2 \text{ cm}^3$) für die Prostata; das mittlere MR-definierte Tumorvolumen $3,1 \text{ ccm}$ ($0,5\text{--}17,6 \text{ cm}^3$).

Die Akut- und Spättoxizitäten (gastrointestinal (GI), genitourinär (GU)) wurde gemäß der CTCAEv4.0 Kriterien prospektiv erfasst; für die Auswertung wurden die Patienten hinsichtlich ihres Prostatavolumens unterteilt (a) $<50 \text{ ccm}$, b) $50\text{--}100 \text{ ccm}$, c) $>100 \text{ ccm}$. Die Nachbeobachtungszeit betrug 70(6–135) Monate.

Ergebnis: Akute G1/G2/G3/G4 GU bzw. GI-Toxizitäten traten bei 44,4 %/1,1 %/0,4 %/0 % bzw. maximal bei 36,1 %/1,2 %/0 %/0 % aller Patienten der Gruppe A auf vs. 44,5 %/8,5 %/0,7 %/0 % bzw. bei maximal 40,5 %/2,6 %/0 %/0 % bei Patienten ohne MR-tomografischen Tumornachweis (B).

Patienten beider Gruppen, die unter Einschluss des pLA bestrahlt wurden, entwickelten häufiger passagere G1/G2 GI- Nebenwirkungen (38,2 %/1,9 % vs. 11,5 %/0 %),>Grad 2 GI – Akutnebenwirkungen traten nicht auf.

Mehr als 90 % der Patienten beider Gruppen waren während der gesamten Nachsorgezeit frei von jeglicher Toxizität.

Die Rate der G1/G2/G3/G4 GU bzw. GI-Spättoxizität betrug in Gruppe A max. 2,7 %/1,7 %/2,5 %, 0 %, bzw.max. 2,7 %/2,5 %/0 %, 0 % vs. 3,2 %/0 %/1,8 %, 0 %, bzw.max. 2,8 %/0,7 %/0,8 %, 0 %, für Gruppe B.

Die Auswertung der Subgruppen ergab tendenziell höhere Raten an G1°/2°/3°/4°GU-Akut-/Spättoxizitäten in Gruppe c): 40,0 %/6,1 %/0,8 %/0 %; 6,7 %/0 %/5 % vs. 35,1 %/2,2 %/0 %/0 %; 1,9 %/1,1 %/0,7 %/0 % bzw. 34,5 %/0,9 %/0,9 %/0 %; 1,6 %/0 %/0,4 % in Gruppe a) bzw. b).

Hinsichtlich der GI-Akuttoxizität bestanden in den Gruppen a-c) analog zu A) und B) bei Mitbestrahlung des pLA häufiger passagere G1°/2° GI- Nebenwirkungen (37,6 %/2,6 % vs. 10,1 %/0 %), jedoch keine Unterschiede in der Spättoxizität.

Die Prostatagröße beeinflusste die G1°/2° GI- Akut-/Spättoxizität nicht; höhergradige Toxizitäten wurden nicht registriert: a) 28,8 %/1,4 %/1,6 %/0 %; b) 23,9 %/1,2 %, 1,6 %/0,8 %; c) 18,9 %/1,9 %, 0,9 %/0 %.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass die CBCT-bildgeführte VMAT des Prostatakarzinoms mit gezielter Dosisescalation im MR-definierten Tumorvolumen ohne relevante Erhöhung der Langzeittoxizität erfolgen kann; ein großes Prostatavolumen allerdings die UG-Toxizität tendenziell erhöht.

P07-2-jD

Automatische Konturierung der Prostata-Zonen für die fokale Strahlentherapie

T. Dassow¹, M. Kachanov², M. Wegner^{1,3}, D. Krause³, L. Budäus², E. Gargioni¹

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

²Martini-Klinik, Prostatakrebszentrum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

³Institut für Produktentwicklung und Konstruktionstechnik, Technische Universität Hamburg, Hamburg

Fragestellung: Zur Diagnose von Prostatakrebs ermöglicht eine MRT-Fusionsbiopsie, zusätzlich zu systematisch entnommenen Proben, die histologische Untersuchung der im multi-parametrischen MRT sichtbaren Läsionen. Die Befunde werden typischerweise anhand der anatomischen Zonen der Prostata (anteriores Stroma, Transitionalzone, zentrale Zone, Peripherie Zone) zugeordnet, sodass diese Information eine personalisierte Dosisescalation in der Strahlentherapie ermöglichen könnte. Die anatomischen Zonen der Prostata sind jedoch nur bedingt im MRT und überhaupt nicht im CT sichtbar, sodass die Einbindung der Biopsie-Ergebnisse in den Prozess der Bestrahlungsplanung beschwerlich ist. In dieser Arbeit wurde ein Registrierungsbasierten Algorithmus zur Segmentierung der Prostata und der entsprechenden anatomischen Zonen für die Individualisierung der fokalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms entwickelt.

Methodik: Anhand von Patientendaten wurde ein dreidimensionales Prostatamodell mit den anatomischen Zonen erstellt. Für eine Gruppe von 11 Patienten wurde die Modellprostata mittels elastischer Bildregistrierung auf die Prostata des individuellen Patienten registriert. Die registrierte Prostata wurde dann mittels des Dice-Koeffizienten (DK) und den Hausdorff-Abständen (HA) mit im CT und MRT konturierten Prostatae verglichen. Im MRT wurden zusätzlich die dort sichtbaren Transitionszone (TZ) und die zentrale Zone (CZ) manuell konturiert und mit den jeweiligen registrierten Zonen des Modells verglichen.

Ergebnis: Die registrierte Prostata zeigt bei allen untersuchten Patienten einen hohen Überlapp mit den ursprünglich konturierten Prostatae, mit jeweils einem mittleren DK von $0,93 \pm 0,015$ und einem HA von $(6,1 \pm 3,3)$ mm. Auch die im MRT sichtbaren Zonen zeigen gute Übereinstimmung mit dem registrierten Modell, mit jeweils einem mittleren DK von $0,74 \pm 0,05$ für die Summe der TZ und der CZ, und von $0,66 \pm 0,03$ für die TZ.

Schlussfolgerung: Mittels elastischer Bildregistrierung wurde ein Prostata-Zonenmodell auf die im CT und MRT konturierten Prostatae registriert. Sowohl die gesamte Prostata als auch die Subzonen des

Modells zeigten hohe Übereinstimmung mit den manuell konturierten Strukturen. Im Folgenden soll die Segmentierung für eine durch histologische Ergebnisse motivierte fokale Bestrahlungsplanung genutzt werden.

P07-3

Outcome nach PSMA-PET/CT-basierter Salvagebestrahlung bei Lymphknotenrezidiven nach radikaler Prostatektomie

C. Trapp¹, P. Rogowski¹, R. von Bestenbostel¹, M. Li¹, U. Ganswindt², P. Bartenstein³, C. Stief⁴, C. Belka¹, N. – S. Schmidt-Hegemann¹

¹LMU Klinikum, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München

²Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie,

Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck (Österreich)

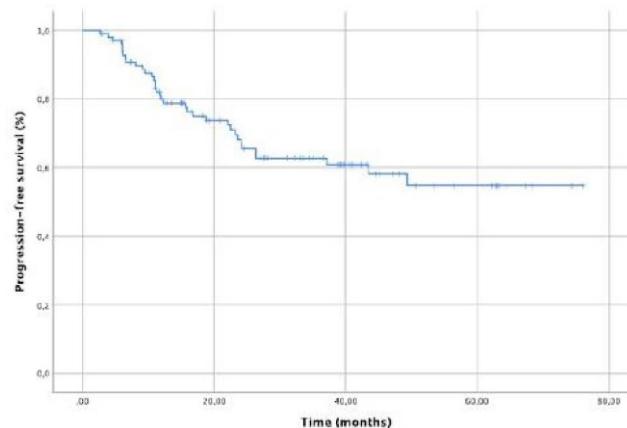
³LMU Klinikum, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität, München

⁴LMU Klinikum, Urologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität, München

Fragestellung: Lymphknoten (LK)-Rezidive kommen nach einer radikalen Prostatektomie (RPE) häufig vor und können unter anderem mit einer Salvagebestrahlung (sRT) der Lymphabflusswege behandelt werden. Mit der Positronenemissions-/Computertomographie mit prostataspezifischem Membranantigen (PSMA-PET/CT) können Rezidive bereits bei niedrigen PSA-Werten diagnostiziert werden. In dieser Studie soll das Outcome nach einer PSMA-PET/CT-basierten sRT bei LK-Rezidiven beleuchtet werden.

Methodik: Insgesamt 100 Patienten, die bei einem LK-Rezidiv mit einer PSMA/PET-CT-basierten sRT behandelt wurden, wurden retrospektiv analysiert. Die PSMA-PET/CT wurde aufgrund eines nicht adäquat abfallenden PSA-Werts (biochemische Persistenz, BCP, 76 %) oder eines biochemischen Rezidivs (BCR, 24 %) nach RPE durchgeführt. Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und die Kurven mit dem Log Rank-Test verglichen. Für die multivariate Analyse wurde eine Cox-Regression-analyse verwendet ($p < .05$).

Ergebnis: Das mediane Follow-Up betrug 37 Monate. Der PSA-Wert zum Zeitpunkt der PSMA-PET/CT betrug im Median 1,65 ng/ml (0,1–40,1) bei BCP und 1,41 ng/ml (0,3–5,1) bei BCR. Im PET/CT kamen eine (35 %), zwei (23 %) bzw. drei oder mehr (42 %) LK-Metastasen zur Darstellung, wobei diese zu 83 % nur pelvin, zu 2 % nur paraortal und zu 15 % pelvin und paraortal gelegen waren. Die Gesamtdosis betrug 66 Gy (60–72 Gy) auf ein ggf. vorhandenes Lokalrezidiv bzw. die Prostataloge, 61,6 Gy (55–66 Gy) auf die PET-positiven LK-



P07-3 | Abb. 1 Progressionsfreies Überleben

Patient characteristics	n	univariate		multivariate	
		median	PFS	p-value	HR (95% CI)
ISUP Score				0.271	0.95 (0.43-2.09) 0.898
≤3	39	NR			
≥4	61	NR			
Initial tumor stage				0.695	1.16 (0.35-3.8) 0.813
≤ T2	21	NR			
≥ T3	79	NR			
Initial nodal stage				0.625	0.73 (0.34-1.56) 0.418
N0	54	NR			
N1	42	NR			
Number of metastases				0.319	1.40 (0.90-2.18) 0.132
1	35	NR			
2	23	NR			
≥3	42	NR			
Lymph node localisation				0.075	2.14 (0.84-5.43) 0.110
pelvic	83	NR			
paraaortic (+/-pelvic)	17	23.6			
Concomitant ADT				0.001	0.231 (0.09- 0.003
present	83	NR			
absent	17	18.8			
PSA persistence vs. recurrence				0.143	2.00 (0.55-7.33) 0.293
PSA persistence	76	NR			
PSA recurrence	22	NR			
PSA before sRT				0.013	2.25 (1.02-4.93) 0.044
< 1 ng/ml	42	NR			
≥ 1 ng/ml	58	26.3			

Uni- und multivariate analysis for factors associated with progression-free survival.

Abbreviations: ADT = androgen deprivation therapy; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ISUP: International Society of Urological Pathology; NR = not reached; PSA = prostate specific antigen; sRT = salvage radiotherapy

P07-3 | Abb. 2 Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse

Metastasen und 50,4 Gy (45–54 Gy) auf die Lymphabflusswege. Eine konkomitante antihormonelle Therapie (AHT) erhielten 83 % der Patienten. Das PFÜ lag nach einem Jahr bei 79,9 %, nach zwei Jahren bei 68,2 % und nach fünf Jahren bei 54,7 %. Eine konkomitante AHT und ein PSA-Wert von < 1 ng/ml zum Zeitpunkt der sRT waren in der uni- und multivariaten Analyse mit einem besseren PFÜ assoziiert, wohingegen die Anzahl und die Lokalisation der LK-Metastasen das PFÜ nicht signifikant beeinflussten.

Schlussfolgerung: Die PSMA-PET/CT-basierte sRT ist ein effektives lokales Therapieverfahren. Eine konkomitante AHT und der PSA-Wert zu Beginn der sRT sind prädiktiv für das PFÜ.

P07-4-jD

Stereotaktische MR-geführte Radiotherapie des Lokalisierten Prostatakarzinoms – die SMILE-Studie

S. Koerber^{1,2}, J. Ristau^{1,2}, J. Hoerner-Rieber^{1,2}, L. Baumann³, C. Jäkel^{1,2}, S. Klüter¹, C. Buchele¹, M. Niyazi^{4,5}, C. Belka^{4,5}, N. Andratschke⁶, M. Guckenberger⁶, J. Debus^{1,7}

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

²Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg

³Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Universität Heidelberg, Heidelberg

⁴Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum München (LMU), München

⁵Standort München, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

⁶Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Zürich, Zürich (Schweiz)

⁷Standort Heidelberg, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Heidelberg

Fragestellung: Die hypofraktionierte Radiotherapie für Patienten mit noch unbehandeltem Prostatakarzinom hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Aufgrund des niedrigen α/β-Wertes

beim Prostatakarzinom kann eine erhöhte Einzeldosis gut und sicher appliziert werden und führt zu einer deutlich verkürzten Gesamtbehandlungszeit. Im Hinblick auf eine extreme Hypofraktionierung liegen allerdings deutlich weniger Daten vor. Gerade hier könnte der Einsatz einer MR-geführten Radiotherapie sehr hilfreich sein.

Methodik: Die SMILE-Studie ist eine prospektive, multizentrische Phase II mit dem Ziel, die Sicherheit und Durchführbarkeit einer primären, ultra-hypofraktionierten Bestrahlung der Prostata unter Verwendung einer MR-geführten, adaptiven Radiotherapie zu untersuchen. Die Studie soll insgesamt 68 Patienten an drei Standorten in Europa einschließen. Die Behandlung wird als MR-geführte Photonentherapie bis zu einer Gesamtdosis von 37,5 Gray (Einzeldosis: 7,5 Gy) an jedem zweiten Tag durchgeführt (Gesamtbehandlungszeit maximal 14 Tage). Primärer Endpunkt ist die Beurteilung der Sicherheit und Durchführbarkeit der Studienbehandlung anhand jedweder Grad ≥ 2 urogenitalen Toxizität und/oder eines behandlungsassoziierten Therapieabbruchs. Sekundäre Endpunkte umfassen das biochemische progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben, die Lebensqualität sowie Toxizität.

Ergebnis: Trotz eines hohen Personal- und Kostenaufwandes bietet die MR-geführte Radiotherapie ein großes Potential durch die Möglichkeit einer täglichen Adaptation sowie MRT-Bildgebung.

Schlussfolgerung: Die prospektive SMILE-Studie zielt darauf ab, die Rolle der primären, ultra-hypofraktionierten Radiotherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom unter Verwendung eines MR Linacs zu untersuchen.

P07-5

Prospektive Evaluation der Bildqualität und Tumorläsionsbeurteilung für die Radiotherapie des Prostatakarzinoms am MR-Linac: Ein Vergleich mit einem diagnostischen 3T MRT

H. Almansour¹, S. Afat¹, F. Schick⁴, M. Nachbar³, D. Thorwarth³, D. Zips², V. Fritz⁴, A. – C. Müller², K. Nikolaou¹, A. Othman¹, D. Wegener², MRgRT Programm wird gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (ZI 736/2-1; PAK997/1; MU 4603/1-1)-COI: Forschungskooperationen mit Elektro, Philips, Siemens, Dr. Sennewald Medizintechnik, Kaiku Health, TheraPanacea, PTW, ITV

¹Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Eberhard-Karls Universität, Tübingen

²Klinik für Radioonkologie, Eberhard-Karls Universität, Tübingen

³Klinik für Radioonkologie, Sektion für biomedizinische Physik, Eberhard-Karls Universität, Tübingen

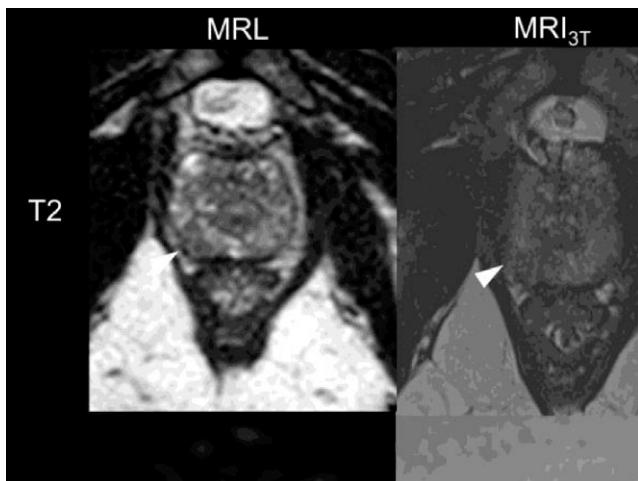
⁴Klinik für Radiologie, Sektion für experimentelle Radiologie, Eberhard-Karls Universität, Tübingen

Fragestellung: Qualitativer und Quantitativer Vergleich der Beurteilbarkeit der Prostata und der intraprostatischen Tumorläsion in MRT-Bildsätzen von Prostatakarzinopatienten am MR-Linac (MRL) gegenüber einem diagnostischen 3T MRT (MRT_{3T}).

Methodik: 13 Patienten mit Prostatakarzinom erhielten jeweils vor Radiotherapie ein Planungs-MRT am MRL (schnelle 2 min Sequenz aus der Routine, nativ, ohne Buscopan) und ein MRT_{3T} in Bestrahlungsposition (mit Kontrastmittel, mit Buscopan).

Drei Reader (2 Radiologen, 1 Radioonkologe) verglichen unabhängig Qualitäts- und Quantitätsparameter der MRT-Datensätzen (jeweils T2-Wichtung (T2w) und diffusion weighted images (DWI)).

Qualitative Parameter waren: Anatomie der Prostatazonen, Abgrenzbarkeit der Kapsel, Auflösung, Abgrenzbarkeit der Samenblasen, geometrische Distorsion, Artefakte, Bildqualität gesamt, Sichtbarkeit der Tumorläsion und diagnostische Sicherheit. Es wurde eine ordinale 4 Punkt Likert-Skala genutzt. Sichtbarkeit der Tumorläsion und diagnostische Sicherheit wurden zuerst am MRL analysiert und dann unter Einbeziehung des MRT_{3T} reanalyisiert. Quantitative Parameter waren



P07-5 | Abb. 1 60-jähriger Patient mit PSA 2,3 ng/ml und gesichertem cT2a Prostatakarzinom. Axiale T2-Wichtung, diffusion-weighted images (DWI) und apparent diffusion coefficient (ADC) maps von 1,5T MR-Linac (MRL) und diagnostischem 3T MRT (MRI_{3T}). Der Pfeil markiert die Tumoraläsion (hypointens apikal in der rechten peripheren Zone). Die MRI_{3T} Bilder zeigen generell eine bessere Bildqualität

Durchmesser anterior-posterior (AP) sowie rechts-links (RL), Größe der Läsion und apparent diffusion coefficient (ADC) Wert der Läsionen. Vergleiche der Gruppen erfolgten mit Wilcoxon-sign rank tests und T Tests. Zur Läsionsbeurteilung wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Inter- und Intrareader Übereinstimmung wurde mittels Fleiss' Kappa, Intraklassen-Korrelation und Bland-Altman plots analysiert.

Ergebnis: Die Bildqualität der T2w am MRL war insgesamt gut (Likert-Skala median 3 oder 4). Es gab keine signifikanten Unterschiede für die Abgrenzbarkeit der Kapsel oder geometrische Distorsion gegenüber einem MRT_{3T}. Die DWI war hinsichtlich Bildqualität dem MRT_{3T} unterlegen (Likert-Skala median MRL 2–3 vs. 4). Die Abgrenzbarkeit der Läsion (T2w und DWI) war akzeptabel am MRL, wurden aber deutlich verbessert durch Hinzuziehen der MRT_{3T} Bildsätze (Odds ratio: 9–11fach für T2w, 5–8fach für DWI, $p < 0,001$). Die Beurteilung der Läsionsgröße, des Durchmessers der Prostata (AP und RL), das Inter- und Intrareader Agreement waren exzellent ($ICC > 0,90$) und es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen MRL und MRT_{3T}. Es gab eine signifikante Korrelation der ADC-Werte der Tumoraläsionen ($r = 0,76$, $p < 0,01$) zwischen MRL und MRT_{3T} ohne signifikante Unterschiede der ADC-Werte.

Schlussfolgerung: Die Bildqualität einer schnellen T2w am MRL (ohne KM und ohne Buscopan) war vergleichbar mit diagnostischen Sequenzen eines MRT_{3T}. Die DWI am MRL erreichte unter den genannten Bedingungen und mit den Spezifikationen unserer Abteilung keine vergleichbaren Werte und sollte weiter optimiert werden. Sowohl T2w als auch DWI am MRL profitierten bezüglich Abgrenzbarkeit der intraprostatatischen Tumoraläsion signifikant vom Hinzuziehen der Bildsätze vom MRT_{3T}. Die ADC-Werte der Tumoraläsion waren an beiden Geräten vergleichbar, sodass diese auch am MRL als Response-Parameter genutzt werden können.

P07-6

Efficacy of Psma Pet-Guided Radiotherapy for Oligometastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer

C. Henkenberens^{1,2}, L. Schmeel¹, G. Sarria¹, F. Giordano¹, H. Christiansen², T. Derlin⁴, C. von Klot³

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinik Bonn, Bonn

²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Hannover

³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Urologie und Urologische Onkologie, Hannover

⁴Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nuklearmedizin, Hannover

Fragestellung: To assess the outcome of radiotherapy (RT) to all PSMA ligand positive metastases for patients with castrate-resistant prostate cancer (mCRPC).

Methodik: A total of 42 patients developed oligometastatic mCRPC and received PSMA PET-guided RT of all metastases. The main outcome parameters were biochemical progression-free survival (bPFS), and second-line systemic treatment free survival (SST-FS).

Ergebnis: A total of 141 PSMA ligand-positive metastases were irradiated. The median follow-up time was 39.0 months (12–58 months). During the follow-up five out of 42 (11.9 %) patients died of progressive mPCa. Five out of 42 (11.9 %) patients showed no biochemical responses and presented with a PSA level $\geq 10\%$ of the baseline PSA at first PSA level measurement after RT and were classified as non-responders. The median PSA level before RT was 4.79 ng/mL (range, 0.4–46.1), which decreased significantly to a median PSA nadir level of 0.39 ng/mL (range, <0.07–32.8; $p = 0.002$). The median PSA level at biochemical progression after PSMA ligand-based RT was 2.75 ng/mL (range, 0.27–53.0; $p = 0.24$) and was not significantly different ($p = 0.29$) from the median PSA level (4.79 ng/mL, range, 0.4–46.1) before the PSMA ligand-based RT. The median bPFS was 12.0 months after PSMA ligand PET-based RT (95 % CI, 11.2–15.8) and the median SST-FS was 15.0 months (95 % CI, 14.0–21.5).

Schlussfolgerung: Conclusion: In well-informed and closely followed-up patients, PSMA PET-guided RT represents a viable treatment option for patients with oligometastatic mCRPC to delay further systemic therapies

P07-7

Die Auswirkung einer Urethra-Schonung auf die Tumorkontrolle und Normalgewebskomplikationen in fokal dosiseskalierter hypofraktionierter Strahlentherapie des primären Prostatakarzinoms – eine Planungsstudie auf Basis der histopathologischen Referenz

S. Spohn^{1,7}, I. Sachpazidis², R. Wiehle², B. Thomann², A. Sigle³, P. Bronsert⁴, J. Ruf⁵, M. Benndorf⁶, N. H. Nicolay^{1,7}, T. Sprave^{1,7}, A. – L. Grosu^{1,7}, D. Baltas², C. Zamboglou^{1,7}

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Klinik für Strahlenheilkunde – Medizinische Physik, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

³Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁴Institut für Klinische Pathologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁵Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁶Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁷Partnerstandort Freiburg, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, Freiburg

Fragestellung: Die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) und die Positronen-Emissions-Tomographie mit Tracern gegen das Prostata-spezifische-Membran-Antigen (PSMA-PET/CT) können für eine fokale Dosisescalation in der Strahlentherapie (RT) des primären Prostatakarzinoms (PCa) genutzt werden, wodurch die Rate an biochemischen Rezidiven verbessert werden soll. Zudem ist die Aufrechterhaltung einer guten Lebensqualität essenziell. Diese Planungsstudie untersucht deshalb, welchen Einfluss eine Urethra-Schonung bei moderat hypofraktionierter RT (MHRT) mit fokaler Dosisescalation von mpMRT- und PSMA-PET/CT definierten GTVs auf die Tumorkontrolle (tumor control probability, TCP) und Normalgewebskomplikationen (normal tissue complication probability, NTCP) hat.

Methodik: 10 Patienten mit primärem PCa mit präoperativer 68Ga-PSMA-PET/CT und mpMRT und durchgeführte radikaler Prostatektomie wurden eingeschlossen. GTV-PET und GTV-MRT wurden auf Basis validierter Konturierungsmethoden erstellt und ein GTV-Union durch Fusion beider Volumina erstellt. Die Prostata und Risikoorgane wurden nach ESTRO-ACROP-Empfehlungen segmentiert. Für jeden Patienten wurden 3 IMRT (intensiv modulated radiotherapy)-Pläne mit einer Dosis von 60 Gy in 20 Fraktionen auf die gesamte Prostata und simultan integriertem Boost bis 70 Gy in 20 Fraktionen auf das GTV-Union erstellt. Die Dosisvorgaben erfolgten analog der DELINATE-Studie. In Plan 1 wurden keine Dosisvorgaben für die Urethra berücksichtigt, in Plan 2 wurden diese für die Urethra und in Plan 3 für das PRV-Urethra (Urethra + 2 mm isotrope Expansion) berücksichtigt. Volumina und die Distanz von GTV-Histo und GTV-Union zur Urethra wurden in den Histo- bzw. CT-Schnitten evaluiert. Die TCP-Histo wurde auf Basis der ko-registrierten Histologie als Referenz (GTV-Histo) mit dem linear-quadratischen Poisson Model berechnet. Die NTCP-Rektum und NTCP-Blase wurden auf Basis des relativen Serialitätsmodell und die NTCP-Urethra mittels Lyman-Kucher-Burman Modell berechnet. Die Komplikation-freie Tumorkontrolle (P+) wurde berechnet und die intrafraktionäre Bewegung simuliert.

Ergebnis: Die minimale Distanz von GTV-Histo bzw. GTV-Union zur Urethra betrug im Median 3,6 mm (IQR 2–7 mm) bzw. 1,8 mm (IQR 0–5 mm). Die vorgegebenen Dosisvorgaben wurden in allen Plänen erreicht. Die Urethra-Schonung in Plan 2 und 3 führte zu einer signifikanten Reduktion der NTCP-Urethra ($p=0.002$). TCP-Histo (Reduktion von 99,7 % bis zu 99,2 %) ($p>0,28$), NTCP-Blase ($p>0,85$) und NTCP-Rektum ($p=0,85$) wurden nicht signifikant beeinflusst. P+- war in Plan 2 und 3 signifikant besser (je 88,8 % vs 91,9 %, $p=0.006$). Die Simulation der intrafraktionären Bewegung erzielte in Plan 3 sogar noch höhere P+-Werte (92,3 %).

Schlussfolgerung: Eine Urethra-Schonung bei fokal dosiseskalierter MHRT auf mpMRT- und PSMA-PET/CT-definierte GTVs ist durchführbar und verbessert das Verhältnis von Wirkung und Nebenwirkung. Deshalb sollte eine Urethraschonung bei Konzepten der fokalen Dosisescalation eingesetzt werden.

P07-8

Einfluss der Koregistrierung-Technik und Analysen-Methode in Vergleichsstudien zwischen histopathologischer Information und präoperativer MRT und PET/CT Bildgebung von Patienten mit primärem Prostatakarzinom

S. Spohn^{1,6}, M. Kramer¹, S. Kiefer², P. Bronsert², L. Ceci¹, A. Sigle³, W. Schultze-Seemann³, C. Jilg³, T. Sprave^{1,6}, T. Faßbender⁴, N. H. Nicolay^{1,6}, J. Ruf⁴, M. Benndorf⁵, A. – L. Grosu^{1,6}, C. Zambolou^{1,6}

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Institut für Klinische Pathologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

³Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁴Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁵Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁶Partnerstandort Freiburg, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, Freiburg

Fragestellung: Histopathologische Vergleichsstudien ermöglichen die Validierung fortschrittlicher bildgebender Verfahren, wie der multiparametrischen MRT (mpMRT) oder Positronen-Emissions-Tomographie mit Tracern gegen das Prostata-spezifische Membranantigen (PSMA-PET/CT). Ziel dieser Studie ist, den Einfluss der Technik des Registrierungswegs der histologischen Schnitte, sowie verschiedener Analysemethoden zu untersuchen.

Methodik: 10 Patienten mit primärem PCa, durchgeführter mpMRT und [¹⁸F]PSMA-1007-PET, sowie erfolgter Prostatektomie wurden prospektiv eingeschlossen. In der präoperativ durchgeführten Diagnostik (in-vivo) wurde die intraprostatische Tumormasse (GTV-MRT bzw. GTV-PET) auf Basis validierter Konturierungsmethoden segmentiert. Die Prostatektomiepräparate wurden nach Formalinfixierung einer ex-vivo CT bzw. -MRT unterzogen und anschließend die PCa-Läsionen in den Schnitten markiert (GTV-Histo). Diese Schnitte wurden digitalisiert und in einem intermediären Schritt auf das ex-vivo CT (Registrierung 1 inkl. GTV-Histo 1) und -MRT (Registrierung 2 inkl. GTV-Histo 2) übertragen. Nach Ko-Registrierung der ex-vivo CTs und -MRTs mit den entsprechenden in-vivo CT und -MRTs erfolgte die statistische Analyse.

Die Volumina für GTV-Histo, -PET und -MRT wurden bestimmt. Sensitivität und Spezifität für GTV-PET und GTV-MRT mit der registrierten Histologie als Referenz wurden für beide Registrierungswägen mittels vier verschiedener Analysemethoden ermittelt: 1. Aufteilung jedes Schnitts in 4 Quadranten, 2. Aufteilung der Prostata in 18 Segmente, 3. Aufteilung der Prostata in 6 Segmente und 4. Läsionsbasierte Analyse.

Ergebnis: GTV-Histo zeigte keine signifikanten Unterschied zwischen Registrierung 1 und 2. GTV-MRT (median 2,6 ml) war signifikant kleiner als GTV-Histo 1 (median 3,5 ml, $p=0,02$) und 2 (median 3,7 ml, $p=0,02$). GTV-PET (median 4,8 ml) wies keinen signifikanten Unterschied zu GTV-Histo 1 und 2 auf ($p>0,38$). Der Registrierungsweg hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Sensitivität und Spezifität von MRT- und PET-Untersuchung ($p>0,05$). Die Verwendung von Analysemethoden mit geringer räumlicher Auflösung erbrachte eine höhere Sensitivität (MRT und PET: Quadranten-basiert 60–69 % und 83–85 %, 18 Segmente 71–75 % und 92–96 %, 6 Segmente 76–90 % und 100 %). Die Spezifität war nur bei Verwendung der Quadranten-basierten Analyse plausibel berechenbar. Beim Vergleich zwischen PET und MRT zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Registrierungswegen und eine signifikant überlegene Sensitivität ($p=0,05$ und 0,02) bei ähnlicher Spezifität in der PSMA-PET.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Wahl des intermediären Registrierungswegs in histopathologischen Vergleichen-

studien keinen signifikanten Einfluss ausübt. Analysemethoden mit höherer räumlicher Auflösung ermöglichen eine differenzierte Evaluation. Die überlegene Sensitivität der PSMA-PET/CT gegenüber der mpMRT ist unabhängig von der angewandten Technik und Analysemethode zur Registrierung zwischen Bildgebung und Histopathologie.

P07-9

Klinische Implementierung von MR-geführter Strahlentherapie des Prostatakarzinoms am Halcyon-System

M. Zimmermann¹, A. Lange^{2,3}, M. Sabatino¹, J. Struck⁴, C. Giro¹, F. Würschmidt¹, J. Dahle¹, J. Lorenzen⁴, M. Kretschmer¹

¹Strahlentherapie, Radiologische Allianz, Hamburg

²Physikalische Technik – Medizinphysik, Beuth Hochschule für Technik Berlin, Berlin

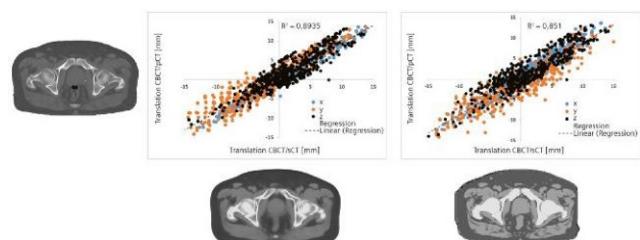
³Strahlentherapie, Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH, Berlin

⁴Diagnostische Radiologie, Radiologische Allianz, Hamburg

Fragestellung: Prostatakrebs ist in Deutschland zurzeit das häufigste Karzinom beim Mann. Die 3D-Bestrahlungsplanung basiert dabei standardmäßig auf CT/MR Fusion zur Definition des CTV. Der hier eingeführte Fusionsfehler beruht auf veränderter Morphologie von CTV und umgebenden Risikoorganen (OARs) durch zeitlich unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte. Ein MR-only-Workflow bietet dem Strahlentherapeuten erheblich verbesserten Weichteilkontrast zur CTV Definition und dient Medizinphysikern und MTRAs zur OAR Abgrenzung ohne Fusionsfehler. Schwerpunkt unserer Untersuchungen war die klinische Implementierung des *MR only Workflows* an einem neuartigen Ring-Gantry-basierten Linearbestrahlungssystems



P07-9 | Abb. 1 MR-only-Workflow am MR und Linearbeschleuniger. Patientenpositionierung am MR (a) mit MRT-kompatiblen Positionierungshilfen: flache Tischplatte mit Knie-Immobilisationsvorrichtung zur Nachbildung der Patientenpositionierung von der Simulation bis zur Behandlung mit dem Halcyon (b)



P07-9 | Abb. 2 Ergebnisse der IGRT am Halycon mit CT und synthetischer CT als Referenz. Streudiagramm der Translationen von CBCT zu pCT und von CBCT zu sCT, für Spectronic (links) und Siemens (rechts) ($n = 513$ CBCTs). Schätzungen des Bestimmtheitsmaßes unter Berücksichtigung aller Richtungen als unabhängige Werte. Jede Richtung ist durch eine andere Farbe dargestellt Farbe dargestellt: blau = x, lateral; orange = y, vertikal; schwarz = z, longitudinal

(Halcyon, VARIAN, Abb. 1b) mit täglicher Cone-Beam-Bildführung (IGRT). Dieser Workflow erfordert die Konvertierung des MRs in ein synthetisches CT (sCT) zur Dosisberechnung und IGRT. Wir berichten über die Verwendung von sCT zweier Hersteller als Basis einer MR-only-RT bei der täglichen IGRT-geführten Strahlentherapie des Prostatakarzinoms mit dem Halcyon-System.

Methodik: Die Implementierungsphase zwischen Mai – August 2019 schloss 15 Prostatapatienten im Stadium T1-2, N0, M0 – T3a-T3b, N0, M0 ein. Jeweils im direkten Anschluss an die CT-Simulation (PCT) wurde ein MRT (Magnetom Aera, Siemens Heathineers, Abb. 1a) mit T2- und T1-DIXON-Sequenzen zur Erzeugung zweier sCTs (Spectronic SA, Schweden und Siemens Heathineers) erstellt. Die Konturierung und RT-Planung in ARIA erfolgte auf axialen T2-Sequenzen mit VMAT Optimierung (Eclipse 15.6) mit 6 MV Flattening-Filter-Free Photonen eines Halcyon-Linearbeschleunigers. Nach jeder Fraktion erfolgte die Registrierung erneut offline CBCT/PCT versus CBCT/sCT (Siemens bzw. Spectronic).

Ergebnis: Insgesamt wurden herstellerabhängig jeweils Translationen nach offline IGRT zwischen CBCT/CT versus CBCT/sCT von 15 Patienten mit insgesamt 513 CBCTs ausgewertet. Das Bestimmtheitsmaß dieser Korrelation betrug für sCT (Spectronic)/PCT über alle Raumrichtungen $R^2 = 0.894$, zwischen sCT (Siemens)/PCT $R^2 = 0.851$ (Abb. 2). In beiden sCTs findet sich die beste Korrelation in lateraler Richtung (X). Die mittlere Differenz der resultierenden Translationen zwischen PCT und sCTs als Referenz ist kleiner 1,1 mm.

Schlussfolgerung: Durch die Einführung der MR-Only-RT konnte die anatomische Unsicherheit durch Bildfusion im Planungssystem von CT/MR aufgrund unterschiedlicher Lagerung und Untersuchungszeitpunkte eliminiert werden. Die Standard-Simulationszeit für MR-only-RT Patienten beträgt unabhängig von der verwendeten Art des sCT 45 min. Dabei wurden die herstellertypischen Sequenzen zur Erzeugung des synthetischen CT eingebettet in das diagnostische Sequenzpaket das abschließend befunden in ARIA zur Verfügung steht. Die auf synthetische-CT-basierte IGRT kann mit dem Halcyon-System durchgeführt werden und ermöglicht eine adäquate Ersetzung des konventionellen Workflows mittels PCT als Referenz.

P07-10

Diagnostic efficiency of hybrid imaging using PSMA ligands, PET/CT, PET/MRI and MRI in identifying malignant prostate lesions

S. Scobioala¹, C. Kittel¹, H. Wolters¹, K. Elsayad¹, L. Stegger², M. Weckesser², U. Haverkamp¹, H. T. Eich¹, K. Rahbar²

¹Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

²Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Münster, Münster

Fragestellung: The objective of this study was to assess the accuracy of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MRI, ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT, ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT, and multiparametric (mp)MRI for the delineating of dominant intraprostatic lesions (IPL).

Methodik: 35 patients with organ-confined prostate cancer who were assigned to definitive radiotherapy (RT) were divided into three groups based on imaging techniques: ⁶⁸Ga-PSMA-PET/MRI ($n=9$), ¹⁸F-PSMA-PET/CT ($n=16$) and ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT ($n=10$). All patients without PSMA-PET/MRI received an additional mpMRI. PSMA-PET-based automatic isocontours and manual contours of the dominant IPLs were generated for each modality. The biopsy results were then used to validate whether any of the prostate biopsies were positive in the marked lesion using Dice similarity coefficient (DSC), Youden index (YI), sensitivity and specificity. Factors that can predict the accuracy of IPLs contouring were analysed.

Ergebnis: Diagnostic performance was significantly superior both for manual and automatic IPLs contouring using ⁶⁸Ga-PSMA-PET/MRI (DSC/YI SUV₇₀ %—0.62/0.51), ¹⁸F-PSMA-PET/CT (DSC/YI SUV₇₀

%—0.67/0.53) or ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT (DSC/YI SUV₇₀%—0.63/0.51) compared to mpMRI (DSC/YI—0.47/0.41; $p < .001$). The accuracy for delineating IPLs was not improved by combination of PET/CT and mpMRI images compared to PET/CT alone. Significantly superior diagnostic accuracy was found for large prostate lesions (at least 15 % from the prostate volume) and higher Gleason Score (at least 7b) comparing to smaller lesions with lower GS.

Schlussfolgerung: IPL localization was significantly improved when using PSMA imaging procedures compared to mpMRI. No significant difference for delineating IPLs was found between hybrid method PSMA-PET/MRI and PSMA-PET/CT. PSMA-based imaging technique should be considered for the diagnostics of IPLs and focal treatment modality.

P07-11

Permanente interstitielle Brachytherapie des Prostatakarzinoms nach der Anwendung der Prostata-Arterienembolisation

H. Haddad¹, H. Hermani¹, A. Kovács², P. Bischoff², H. Hanitzsch³, A. Heidrich³, L. Timm¹, S. Temming¹, M. Pinkawa¹

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Mediclin Robert Janker Klinik, Bonn

²Klinik für interventionelle und diagnostische Radiologie und Neuroradiologie, Mediclin Robert Janker Klinik, Bonn

³Urologische Abteilung, Mediclin Robert Janker Klinik, Bonn

⁴CUROS urologisches Zentrum, Wesseling

Fragestellung: Die permanente interstitielle Brachytherapie (PIB) ist eine gut etablierte Behandlung für das Prostatakarzinom. Die Behandlungsindikation kann durch das Prostatavolumen begrenzt sein. Das Prostatavolumen wird üblicherweise durch eine neoadjuvante Hormontherapie verringert.

Ziel dieser Studie: Evaluation der Veränderung des Prostatavolumens und erste klinische Ergebnisse mit dem Fokus auf Patienten nach neoadjuvanter Prostataarterienembolisation (PAE).

Methodik: Eine Gruppe von 102 Patienten wurde in den Jahren 2016–2019 mit PIB behandelt, 13 Patienten erhielten eine vorherige PAE (median 12 Wochen vor PIB). Die Dosis-Volumen-Analyse wurde mittels intraoperativer TRUS- und CT-Scans an Tag 1 und Tag 30 durchgeführt. Alle Patienten wurden mit einer verschriebenen Dosis von 145 Gy behandelt (0,47mCi Seedsaktivität für alle Patienten).

Ergebnis: Das mittlere intraoperative Prostatavolumen betrug 41 ± 12 cc (mittlere \pm Standardabweichung). Die Patienten wurden mit 62 ± 10 Seeds und 21 ± 3 Nadeln behandelt. Prostata-D90 von betrug 155 ± 20 Gy. Akute genitourinäre und gastrointestinale Toxizität \geq Grad 2 traten in 64 % und 1 % auf. Der mediane PSA-Wert 12 Monate nach PIB betrug 0,59 ng/ml.

Die Patienten nach PAE hatten ein signifikant größeres Prostatavolumen (52 ± 11 cc vs. 39 ± 11 cc; $p < 0,01$; 66 ± 17 cc vor PAE), aber eine größere Volumenabnahme auf 43 ± 10 cc vs. 35 ± 10 cc wurde an Tag 30 festgestellt ($p < 0,05$). Das initiale PSA und das erste PSA nach PIB waren bei Patienten mit PAE vs. ohne PAE ähnlich ($5,9 \pm 2,9$ ng/ml vs. $6,2 \pm 2,8$ ng/ml und $1,5 \pm 0,8$ ng/ml vs. $1,91,5$ ng/ml).

Allerdings war das PSA 12 Monate nach PIB signifikant niedriger bei PAE-Patienten ($0,4 \pm 0,3$ ng/ml vs. $0,8 \pm 0,6$ ng/ml; $p = 0,03$).

Vier Patienten ohne vorherige PAE benötigten einen Eingriff nach Harnverhalt – TURP in 3 Fällen und PAE in einem einzigen Fall. Harninkontinenz trat in 2 Fällen nach TURP auf.

Schlussfolgerung: Die Prostata-Arterien-EMBOLISATION kann erfolgreich zur Verkleinerung des Prostatavolumens vor der permanenten interstitiellen Brachytherapie oder als Behandlung des Harnverhalts eingesetzt werden.

P07-12

Einsatz des LDR-Brachytherapie-Setups bei der MRT gestützten transperinealen Fusionsbiopsie der Prostata

F. Grabenbauer, M. Zimmermann, S. Ströhle, K. Baier, M. Flentje, B. Polat

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg

Fragestellung: Durch den Einsatz der multiparametrischen MRT (mpMRT) Bildgebung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms können klinisch signifikante Tumore besser detektiert werden. Um diese sogenannten Target Läsionen (TL) gezielt zu biopsieren, bedarf es einer speziellen Software, die eine Bildfusion mit den MRT Daten und die Navigation der transrektalen Ultraschallsonde (TRUS) ermöglicht. Die transperineale Prostatabiopsie (tpPB) stellt aufgrund einer niedrigen Komplikationsrate eine Alternative zur transrektalen Biopsie dar. Aufgrund des ähnlichen Aufbaus wie bei der LDR-Brachytherapie untersuchten wir, ob dieses Setup besonders im Hinblick auf die Software, zuverlässig für die Diagnosesicherung eingesetzt werden kann?

Methodik: Die Vorstellung zur tpPB erfolgte bei suspektem mpMRT-Befund (PIRADS >3) und/oder entsprechender PSA-Dynamik. Die Entnahme der Gewebeproben erfolgte in Allgemeinanästhesie in Steinschnittlagerung. Mittels TRUS wurden axiale Bilder (2 mm Schichten) an die VariSeed-Software (v8.1) übertragen. Hierauf erfolgte die rigide Bildfusion mit den diagnostischen mpMRT Sequenzen und die suspekten Areale (ROI 1–3) wurden zusätzlich zu Prostata, Harnröhre und Rektum konturiert. Zunächst erfolgte eine systematische Biopsie analog der PIRADS v2 Klassifikation. Zuletzt wurden die suspekten Areale biopsiert. Für die Auswertung wurden folgende Parameter erfasst: PIRADS, Gleason-Score, Prostatavolumen, PSA zum Zeitpunkt der Biopsie, PSA density, Anzahl der Stanzen (systematische Biopsie und TL) und der Anteil der tumorpositiven Stanzen.

Ergebnis: Insgesamt wurden 43 Patienten, die im Zeitraum von 12/2018 bis 11/2020 eine tpPB erhielten, ausgewertet. Das mittlere Patientenalter betrug 66 Jahre, der durchschnittliche PIRADS Score lag bei 4, der initiale PSA-Wert lag bei 9,3 ng/ml und die PSA-Density bei 0,23 (ng/ml)/ml. Aus jeder Prostatahälfte wurden durchschnittlich 10 Stanzen entnommen, zusätzlich erfolgte die Biopsie der Taget Lesions (TL) mit bis zu 5 Stanzen. Bei 33 der 43 (77 %) untersuchten Patienten konnte ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden. Die Zuverlässigkeit der TL-Stanzen, der Anteil positiver TL-Stanzen bei vorliegendem Prostatakarzinom, zeigte sich abhängig von Gleason- und PIRADS-Score. In PIRADS 4 Läsionen waren etwa 67 % aller TL-Stanzen befallen, in PIRADS 5 Arealen 80 %. Ähnliches zeigte sich auch nach der pathologischen Aufarbeitung mit steigendem Gleason-Score: Bei einem Gleason von 6 zeigten sich 20 % der Stanzen befallen, 64 % bei Karzinomen mit Gleason 7a/b. Insgesamt zeigten sich für diese 33 Patienten 33 % aller entnommenen Stanzen befallen. Darunter erbrachten 22 % aller systematisch entnommenen Stanzen und 55 % aller TL-Stanzen einen Tumornachweis.

Schlussfolgerung: Die transperineale Biopsie der Prostata ist im Rahmen der MRT- gesteuerten Fusionsbiopsie unter dem Setup der LDR-Brachytherapie ohne Zuhilfenahme spezieller Fusions-Software möglich und zuverlässig diagnostisch sichernd.

P07-13
Retrospektive Evaluation der Wirksamkeit und Toxizität der Radiochemotherapie bei muskelinvasivem Harnblasenkarzinom – Abbild der Realität

R. von Bestenbostel¹, C. Baudermann¹, P. Rogowski¹, C. Trapp¹, N.-S. Schmidt-Hegemann¹, C. Belka^{1,2}, M. Li¹

¹Poliklinik und Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, LMU München, München

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

Fragestellung: Harnblasenkarzinome (MIBC) werden Stadienabhängig therapiert, wobei chirurgischen Verfahren bevorzugt werden. MIBC werden in der Regel durch eine radikale Zystektomie (ZE) behandelt, obwohl mehrere klinische Studien gezeigt haben, dass MIBC durch eine simultane Radiochemotherapie (RCT) geheilt werden können. Durch diesen Ansatz können Patienten (Pat) ihre Blase erhalten und profitieren von einer besseren Lebensqualität. Bislang wird dieser kurative Therapieansatz eher als zweite Wahl nur den Pat angeboten, die entweder eine ZE ablehnen oder funktionell inoperabel sind. Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die therapeutischen Effekte, Nebenwirkungen und den Erhalt der Blasenfunktion nach Strahlentherapie (RT) oder simultaner RCT als Alternative zur ZE zu evaluieren.

Methodik: Wir werteten retrospektiv Daten zum Überleben (OS), Zeit bis zur Progression und zur Blasenfunktion von Pat aus, die zwischen 01/2000–12/2020 in unserer Abteilung aufgrund eines MIBC behandelt wurden. Ausschlusskriterien war die RT von Metastasen oder postoperative RT nach radikaler ZE.

Ergebnis: 90 Pat, 75 Männer (83 %) und 15 Frauen (17 %) mit einem medianen Alter von 80 Jahren (43–93 J.) und einem medianen Karnofsky-Index (KI) von 70 % (40–100 %) wurden analysiert. 49 Pat (54 %) erhielten eine RT mit kurativer Intention, 41 Patienten (46 %) mit palliativer Absicht. 18 Pat (20 %) erhielten eine RCT, 72 Pat (80 %) erhielten eine alleinige RT. 85 Pat (94 %) schlossen die R(C)T ab, 5 Pat (6 %) brachen die RT aufgrund von schweren AZ-Verschlechterung oder Tod vorzeitig ab.

Als RT-Techniken wurden IMRT/VMAT in 34 (38 %) und 3D-RT in 56 (62 %) Fällen eingesetzt. Die mediane Gesamtdosis (mGD) betrug 47,5 Gy (Bereich: 8–69,36 Gy). Die mGD bei kurativer, abgeschlossener RT lag bei 58,8 Gy (Bereich: 45–69,36 Gy). Pat mit palliativer, abgeschlossener RT erhielten eine mGD von 36,5 Gy (Bereich: 8–40 Gy). Das mediane Gesamtüberleben (mOS) betrug 12 Monate (M). Pat, die in kurativer Intention behandelt wurden, zeigten ein mOS von 23M, Pat mit palliativer Intention zeigten ein mOS von 5M ($p=0,012$). In der multivariaten Analyse war die moderne RT-Technik unabhängig von der Intention mit einem besseren OS assoziiert: Pat, die mit VMAT/IMRT behandelt wurden, zeigten ein mOS von 32M, und Pat, die mit 3D-RT behandelt wurden, zeigten ein mOS von 6 M ($p=0,00$). Bei Pat, die mit kurativer Absicht behandelt wurden, betrug das mOS 34M für VMAT/IMRT-RT und 12M für 3D-RT ($p=0,003$). Informationen zur strahlentherapeutischen Nachsorge wurden bei 41/49 kurativ behandelten Pat gefunden. Nach einer medianen Zeit von 4M (Spanne: 1–46M) zeigten 24 Pat eine Progression, mit einem Lokalrezidiv (15 Pat), regionaler Lymphknotenmetastasen (2 Pat) u/o Fernmetastasen (15 Pat).

Schlussfolgerung: Die Pat, die mittels R(C)T bei MIBC behandelt wurden, waren in der Realität eher alt und vorerkrankt. Sie zeigten jedoch nach einer kurativ intendierten R(C)T, eine zufriedenstellende lokale Krankheitskontrolle mit Organerhalt.

P07-14
High-Dose-Rate Brachytherapie bei makroskopischem Prostatakarzinom-Lokalrezidiv nach Prostatektomie und perkutaner salvage-Strahlentherapie der Prostataloge

F. Mohammad¹, M. von Büren², M. Gainey¹, C. Jilg², M. Kamps², M. Kollefrath¹, S. Spohn¹, A. – L. Grosu^{1,3}, D. Baltas¹, C. Zamboglou¹

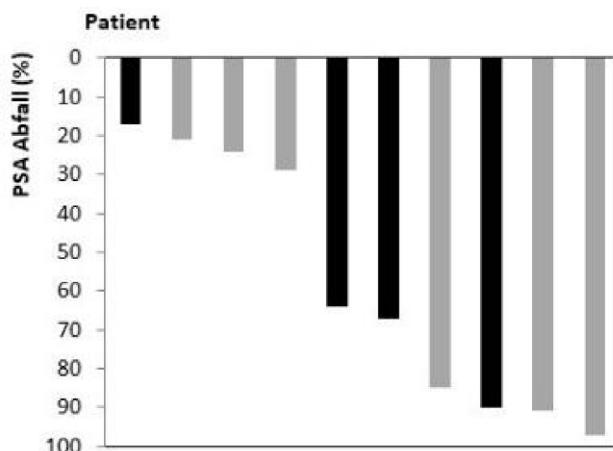
¹Klinik für Strahlenheilkunde, Uniklinik Freiburg, Freiburg

²Klinik für Urologie, Uniklinik Freiburg, Freiburg

³Partnerstandort Freiburg, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, Freiburg

Fragestellung: Ziel dieser Analyse war die Untersuchung der Durchführbarkeit und der Verträglichkeit einer salvage-high-dose-rate Brachytherapie (HDR BT) bei Patienten mit einem isolierten makroskopischen Lokalrezidiv eines Prostatakarzinoms (PCa) in der Prostataloge nach primärer radikaler Prostatektomie sowie perkutaner salvage Strahlentherapie (sEBRT). Obwohl eine Re-Bestrahlung mittels HDR BT eine potenziell kurative Therapieoption sein könnte, liegen bis dato wenige Daten über diese Therapieform vor.

Methodik: In dieser monozentrischen, retrospektiven Analyse wurden Patienten eingeschlossen, die eine salvage-HDR BT erhalten haben. Einschlusskriterien waren: makroskopisches Lokalrezidiv des PCa nach durchgeführter Prostatektomie und EBRT, prätherapeutisch mittels Biopsie gesichertes Rezidiv, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen, prätherapeutisch durchgeführte PSMA-PET/CT und MRT. Folgende klinischen Parameter wurden erfasst: Gleason-Score, TNM-Stadium, PSA-Werte, ADT, Bestrahlungsdosen im Zielvolumen sowie in den Risikoorganen. Akute und chronische gastrointestinale (GI) und urogenitale (GU) Toxizitäten wurden anhand der CTCAEv5 bestimmt. **Ergebnis:** Zwischen 2015 und 2019 wurden 10 Patienten mit salvage-HDR BT behandelt. Der mediane PSA-Wert vor HDR betrug 1,38 ng/ml (0,35–4,69 ng/ml). Das mediane Planungs-Zielvolumen (PTV) betrug 2,79 ml (1,16–55 ml). Die mediane D₉₀ im PTV betrug 28,7 Gy (17,54–32,43 Gy), welches einer Dosis von 90,8 Gy nach EQD_{2α/β=1,6} entspricht. Im Median erfolgte die Behandlung in 3 Fraktionen (1–4 Fraktionen). Die medianen D_{0,1} und D₁₀ im Bereich der Urethra entsprachen 45 % (7–107 %) und 49 % (8–110 %) der verschriebenen Dosis. Die D_{0,1} des Rektums betrug 59 % (27–59 %) der verschriebenen Dosis. Vier Patienten erhielten eine konkomitante ADT.



P07-14 | Abb. 1 Das Wasserfalldiagramm zeigt den maximalen Abfall des PSA-Werts nach Brachytherapie. Patienten die eine Adrenalin-deprivationstherapie (ADT) erhielten, sind schwarz gekennzeichnet. Patienten ohne ADT sind grau gekennzeichnet

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 32 Monate (5–41 Monate). Der PSA Nadir nach HDR wurde im Median nach 116 Tagen (56–327 Tage) erreicht. Die mediane Reduktion des PSA nach HDR BRT betrug 65 % (17–97 %, Abb. 1). Bis zum Zeitpunkt der Auswertung erlitten 8 Patienten ein biochemisches Rezidiv. Bei sechs Patienten zeigte sich ein Lokalrezidiv in der PSMA-PET/CT oder MRT. Lediglich ein Patient entwickelte Fernmetastasen.

Es traten keine akuten oder chronische Grad 3 GI- oder GU-Toxizitäten auf. Ein Patient entwickelte eine akute Grad 1 GI-Toxizität, welche persistierte (chronische GI-Toxizität), 3 Patienten erlitten akute Grad 1–2 GU- und 7 Patienten chronische Grad 1–2 GU-Toxizitäten. **Schlussfolgerung:** Die salvage-HDR BT für isolierte makroskopische Lokalrezidive in der Prostatalogie nach vorheriger Prostatektomie und sEBRT war technisch durchführbar und zeigte eine gute Verträglichkeit ohne höhergradige akute oder chronische Toxizitäten.

Allerdings erlitten 7 von 10 Patienten einen lokalen Progress trotz initialem PSA-Abfall. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die suboptimale Anlage der Therapienadeln sein, sodass das Rezidiv nicht komplett erfasst wurde. Zudem könnte eine insuffiziente Bestrahlungsdosis ursächlich sein.

P07-15

Vergleich von moderater Hypofraktionierung in VMAT-Technik und konventioneller 3D-Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie

M. Moll¹, D. D'Andrea², A. Zaharie¹, B. Grubmüller², C. Paschen^{1,3}, S. Zehetmayer⁴, S. Shariat^{2,5}, J. Widder¹, G. Goldner¹

¹Universitätsklinik für Radioonkologie, Medizinische Universität Wien, Wien (Österreich)

²Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Wien, Wien (Österreich)

³Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien (Österreich)

⁴Zentrum für Medizinische Statistik, Informatik und Intelligente Systeme, Abteilung für Medizinische Statistik, Medizinische Universität Wien, Wien (Österreich)

⁵Department of Urology, Weill Cornell Medical College, New York, New York (USA)

⁶Department of Urology, University of Texas Southwestern, Dallas (USA)

⁷Second Faculty of Medicine, Department of Urology, Charles University, Prag (Tschechien)

⁸Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moskau (Russland)

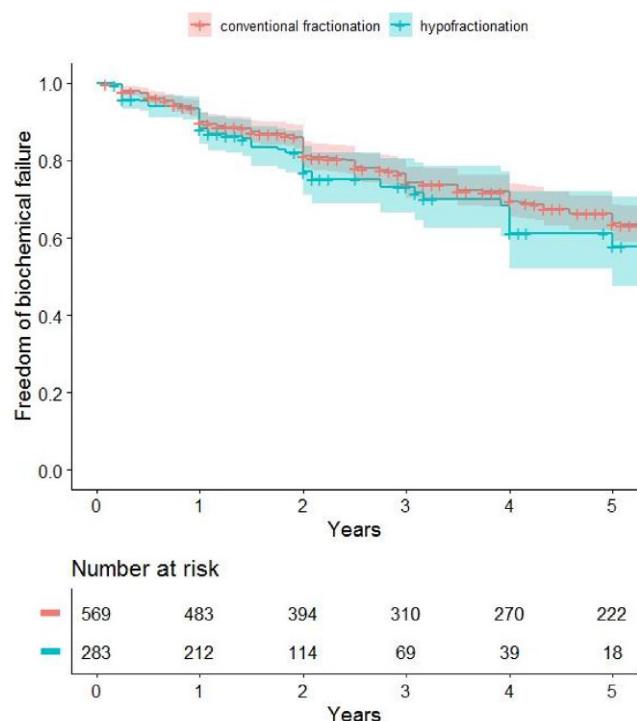
⁹Department of Urology, Department of Special Surgery, Jordan University Hospital, The University of Jordan, Amman (Jordanien)

Fragestellung: Hintergrund: Die Hypofraktionierung (HF) ist bei Prostatakarzinom-Patienten in der Primärtherapie etabliert, im postoperativen Setting jedoch nicht.

Ziel: Vergleich der biochemischen Kontrolle und Toxizitäten von konventionell fraktionierter 3D-konformaler Radiotherapie (CF-3DRT) und hypofraktionierter Radiotherapie in VMAT-Technik (HF-VMAT) nach radikaler Prostatektomie.

Methodik: Insgesamt wurden 855 Patienten analysiert, wobei 572 Patienten mit CF-3DRT mit 65–72 Gy (ED 1,8–2,0 Gy) behandelt und 283 mit HF-VMAT mit 62,5 oder 63,75 Gy (ED 2,5–2,55 Gy) bestrahlt wurden. Retrospektiv untersucht wurde der Zusammenhang zwischen Behandlungsart und biochemischer Kontrolle, Gesamtüberleben, gastrointestinalen (GI) und urogenitalen (GU) Nebenwirkungen (EORTC/RTOG).

Ergebnis: Das mediane Follow-Up lag bei 23 Monaten in der HF-Gruppe und 72 Monaten in der CF-Gruppe. Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der biochemischen Kontrolle (nach 2 Jahren 77 % für



P07-15 | Abb. 1 – Biochemische Kontrolle. Rezidivfreies Überleben mit 95 %-Konfidenzintervall nach Hypofraktionierung (HF) und konventioneller Fraktionierung (CF), $p = 0.20$

HF/81 % für CF; nach 5 Jahren 58 % für HF und 64 % für CF; $p = 0.20$ und Gesamtüberleben (95 % für HF und 93 % für CF, $p = 0.72$). Weniger Patienten, die mit HF-VMAT behandelt wurden, zeigten akute GI- und GU-Nebenwirkungen mit RTOG-Grad 2 oder höher ($p = 0.03$ und 0.005). Hinsichtlich GI-Spätnebenwirkungen zeigten sich keine Unterschiede ($p = 0.98$) hinsichtlich des Auftretens von RTOG Grad-2 oder mehr, für GU-Spät-Nebenwirkungen zeigten sich mehr Nebenwirkungen nach HF ($p = 0.03$).

Schlussfolgerung: Eine moderate Hypofraktionierung mittels VMAT-Technik zeigt auch im postoperativen Setting (adjuvant od salvage) zur konventionellen Fraktionierung vergleichbare Resultate hinsichtlich der biochemischen Kontrolle.

P07-16

Bildgeführte Radiotherapie beim Prostatakarzinom mittels Cone Beam-CT: Ein Vergleich zwischen Organführung versus Fiducial Markern

R. Bücker¹, A. Gunnemann², U. Schäfer¹

¹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld Campus Klinikum Lippe, Lemgo

²Klinik für Urologie, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld Campus Klinikum Lippe, Lemgo

Fragestellung: Die Verwendung vom implantierten Bezugsmarken (Fiducial Marker) oder der Prostatakontur sind zweialternative Methoden bei der bildgesteuerten Strahlentherapie (IGRT) eines Prostatakarzinoms, wenn die IGRT auf ein Cone Beam-CT basiert. Die Frage dieser Analyse war, ob die beiden Methoden zu unterschiedlichen Korrekturverschiebungen führen.

Methodik: Die Daten von insgesamt 13 Patienten (Pts.) wurden analysiert, die aufgrund eines Prostatakarzinoms eine definitive Strahlenthe-

rapie erhielten. Vor der Strahlentherapie wurden bei allen Pts. Fiducial Marker in die Prostata implantiert. Die Bestrahlung erfolgte in allen Fällen mit einschließlich täglicher IGRT mittels Cone-beam CT. Die IGRT erfolgte ausschließlich auf Basis der Fiducial Marker, die Korrekturwerte in Millimeter (mm) von allen 3 Achsen wurden fortlaufend dokumentiert. Nach Abschluss der Therapie erfolgte eine Review der Cone-BeamCT's. Hierbei wurde nun eine imaginäre Korrekturverschiebung lediglich anhand der Prostatakontur durchgeführt ohne Kenntnis der vorher erfolgten Korrektur anhand der Fiducial Marker. Die Verschiebungen in alle 3 Achsen zwischen den beiden Methoden wurden verglichen.

Ergebnis: Die mittlere Verschiebung für die alleinig Fiducial Marker basierte IGRT betrug in vertikaler, längs- und lateraler Richtung 3,4 mm, 3,6 mm und 2,6 mm im Vergleich zu 2,1 mm, 2,1 mm und 1,5 mm, wenn alleinig die Prostatakontur verwendet wurde. Die konturbasierte IGRT-Korrektur war somit in vertikaler, längs- und lateraler Richtung um 38,6%, 41,5% und 42,6% geringer als die Fiducial Marker-basierte IGRT.

Schlussfolgerung: Die Fiducial Marker-basierte IGRT führt zu einer 40 %-zigen höheren Verschiebung als die Prostatakontur-basierte IGRT. Ein möglicher Grund könnte die unschärferen Auflösungen der Prostatakontur im Vergleich zu den Fiducial Marker im Cone Beam-CT zu sein. Eine mögliche Folgerung wären unterschiedliche Sicherheitssäume in Abhängigkeit von der gewählten Technik.

P07-17-jD

Integration von ePROMs in den Workflow einer Radiotherapie – Erste Erfahrungen mit einer digitalen Patientenplattform

A. Tenev, C. Gani, S. Böke, E. Dickreuter, D. Thorwarth, D. Zips

Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

Fragestellung: Ziel war die Auswertung prospektiv digital erhobener Daten zu Symptomen und Nebenwirkungen vor, während und nach online MR gestützter adaptiver Bestrahlung von Prostatakarzinompatienten mittels einer digitalen Patientenplattform, welche ab Februar 2021 am Universitätsklinikum Tübingen behandelt werden.

Erste Erfahrungen mit der Integration der gesammelten electronic patient reported outcome (ePROMs) in das im alltäglichen Workflow bereits etablierte Patientenmanagementsystem werden dargestellt.

Methodik: Patienten erhalten vor Behandlungsbeginn einen Einladungslink zur ePROM Plattform (Kaiku Health®), welche webbasiert oder in einer mobilen Patienten-App aufgerufen werden kann. Jeder Patient wird einem individuellen Behandlungsteam zugeordnet, das bei eintreffen neuer ePROMs oder überschreiten vorgegebener

Tab. 1 | P07-17-jD Verlauf der ePROMs des ersten Patienten (74J.) mit einem intermediate risk Prostata-CA und hypofraktionierter Radiatio (5×3,0 Gy; Gesamtdosis 60,0 Gy), Daten ab Woche 3 folgen

Woche	0	1	2	3	4
Blut im Stuhl	0	0	0		
Blut im Urin	0	0	0		
Diarrhoe	0	0	2		
Harndrang	0	0	0		
Erythema/Epitheliolysen	–	0	0		
Miktionsfrequenz	0	0	0		
Fatigue	0	0	0		
Schmerzen	3	0	0		
Schmerzen bei Miktions	0	0	0		
Urinkontinenz	0	0	0		
QLQ30	67	–	–		

Schwellenwerte elektronisch informiert wird. Lebensqualität wird mittels EORTC QLQ-C30 monatlich, Nebenwirkungen mittels PRO-CTCAE wöchentlich erfasst. Patienten erhalten hierzu automatisiert eine elektronische Erinnerung. Bei kurzfristiger Symptomänderung können die Patienten jederzeit zusätzlich Daten übermitteln. Zudem sind Fragebögen im Rahmen der Nachsorge vorgesehen.

Eine Integration in das Patientenmanagementsystem MOSAIQ® ist geplant und wird den Abruf der Daten weiter vereinfachen.

Ausgewertet wurden zunächst die Daten von Patienten, welche sich von Februar 2021 bis Mai 2021 am MR Linac in einem prospektiven Protokoll (NCT04172753) primär kurativer Radiotherapie bei Prostatakarzinom in Behandlung befanden.

Ergebnis: Die ePROM Plattform wurde erfolgreich implementiert. Berichtet werden erste Erfahrungen der Patienten und des Behandlungsteams. Aktuell befinden sich noch alle bisherigen Patienten in der Behandlung, so dass vollständige Datensätze noch ausstehend sind.

Schlussfolgerung: Bisherige Erfahrungen zeigen, dass die Nutzung webbasierter Patientenplattformen eine Erleichterung der Erhebung von Behandlungsdaten für Patienten und Behandler darstellt. Die hierdurch generierten Daten haben ein großes Potenzial zur Optimierung der Patientenversorgung in der Radioonkologie.

MRgRT Programm wird gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (ZI 736/2-1; PAK997/1)

COI: Forschungskooperationen mit Elekta, Philips, Siemens, Dr. Sennewald Medizintechnik, Kaiku Health, TheraPanacea, PTW, ITV

P07-18

Prospective evaluation of the quality of life in prostate cancer patients treated with a definitive radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and -PR25 questionnaires

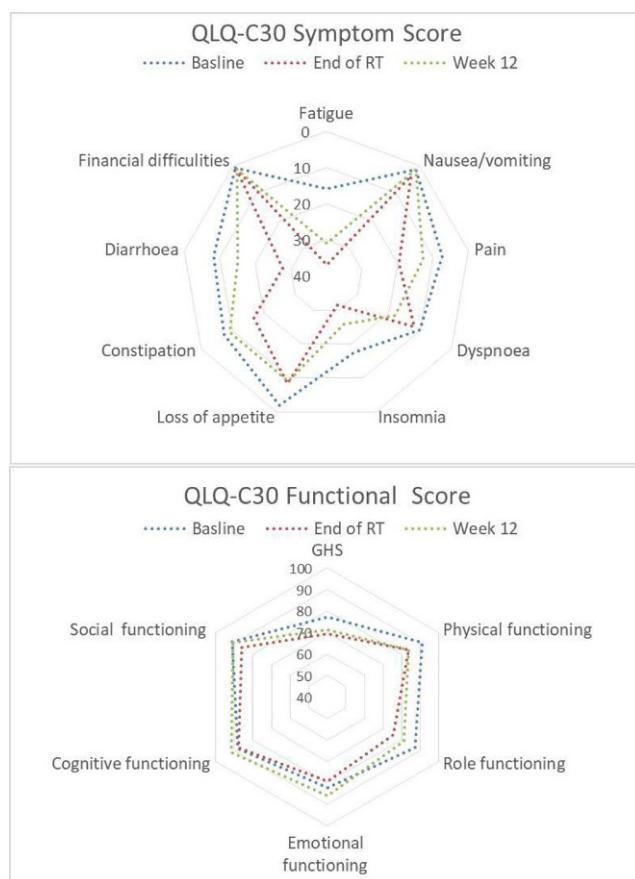
J. Ma, P. Rogowski, C. Trapp, N. – S. Schmidt-Hegemann, C. Belka, M. Li

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum München, München

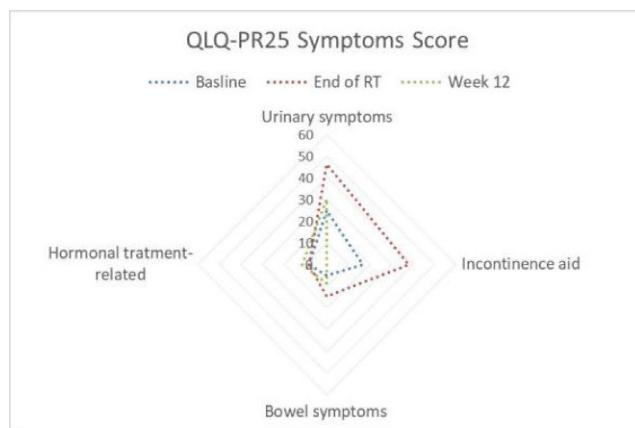
Fragestellung: To evaluate the quality of life in patients with localized prostate cancer treated with a definitive radiotherapy (RT) using EORTC QLQ-C30 and -PR25 questionnaires.

Methodik: In this prospective study, 36 patients with localized prostate cancer were included from Sep. 2019 to Jan. 2021. The most of them (32 patients) were treated with a hypofractionated RT of prostate (60 Gy with 3 Gy single dose), two patients were treated with 76 Gy with 2 Gy single dose and two with ultra-hypofractionated RT (5×7.25 Gy, 3 fractions per week). Each patient fulfilled EORTC QLQ-C30 and -PR25 questionnaires before RT and on the last day of RT, and 22 patients also at 3 months after RT. Diverse functional scores (100 for the best and 0 for the worst functioning) and symptom scores (100 for the strongest and 0 for no symptoms) were figured out at each time point. Moreover, the changes of these scores were calculated using the data before RT as baseline.

Ergebnis: In general, QLQ-C30 functional scores before RT were satisfactory (the mean of group for general healthy status 77.1, role functioning 90.9, emotional functioning 82.4, cognitive functioning 88.0, social functioning 91.2) and symptom scores were sparse (fatigue 15.7, nausea/vomiting 1.4, pain 7.4, dyspnoe 10.2, insomnia 17.6, loss of appetite 1.9, constipation 7.4, diarrhea 8.3, financial difficulties 0.9). QLQ-PR25 symptom scores before RT were also sparse except urinary symptoms (24.8). The sexual functional scores were modest, probably due to the old age (median 78). At RT end, there is a slight decline of all the functional scores except cognitive functioning and a moderate increase of all the symptom scores except nausea/vomiting, financial difficulties and hormonal treatment-related which stayed stable. Three months after RT, some functional scores (emotional, cognitive and social functioning, sexual activity) recovered to their base line



P07-18 | Fig. 1 – EORTC QLQ-C30 symptom and functional scores. The quality-of-life in prostate cancer patients treated with a definitive radiotherapy before RT, directly after RT and 3 months after RT



	Basline	End of RT	Week 12
Sexual activity	38,6	23,7	28,6
Sexual functioning	66,7	60,6	55

P07-18 | Fig. 2 – EORTC QLQ-PR25 symptom and functional scores. The quality-of-life in prostate cancer patients treated with a definitive radiotherapy before RT, directly after RT and 3 months after RT

level respectively, while general healthy status and role functioning only partially recovered, physical functioning stayed as low as at RT end and sexual functioning went even worse.

Schlussfolgerung: Definitive radiotherapy of prostate cancer caused a decline of most functioning and worsening of symptoms which already recovered 3 months after RT at the first follow-up.

P07-19-jD

Biochemische Kontrolle nach adjuvanter Radiatio in Prostatakarzinom Patienten: eine retrospektive, unizentrische Analyse

A. Zaharie, G. Goldner, M. Moll

Radioonkologie, Medizinische Universität Wien, Wien (Österreich)

Fragestellung: Retrospektive Analyse zur Evaluation der biochemischen Kontrolle (bNED) und Nebenwirkungen nach adjuvanter Radiatio von Prostatakarzinom Patienten.

Methodik: Patienten ($n=85$), welche im Zeitintervall von 1997 bis 2013 mittels Teletherapie (EBRT) nach radikaler Prostatektomie behandelt wurden, die ein pathologisches Tumorstadium pT2c mit positiven Resektionsrändern oder pT3- und pT4- Karzinome mit oder ohne positiven Resektionsrändern zeigten, und die ein postoperativen, beziehungsweise prätherapeutischen PSA-Wert unter 0,1 ng/ml hatten, wurden in der Analyse inkludiert. Die durchschnittlich applizierte Dosis betrug 66 Gy in konventioneller Fraktionierung (4-Felder-Box-Technik). Eine antihormonelle Therapie wurde bei dieser Gruppe nicht verabreicht und Patienten mit inkompletten Daten (Gleason score, pT-Stadium, PSA Monitoring) wurden exkludiert. Das biochemische Rezidiv wurde als ein Anstieg des PSA Wertes über 0,2 ng/ml während des Follow-ups definiert. Die Patienten wurden anhand der Roach Formel zur Einschätzung des Risikos für Lymphknotenbefall in zwei Gruppen stratifiziert. Der cut-off-Wert lag bei 15 %. Gastrointestinale (GI) und urogenitale Nebenwirkungen (UG) (EORTC/RTOG) wurden erhoben.

Ergebnis: Nach einem medianen Follow-up von 60 Monaten betrug die biochemische Kontrolle 88 % nach 5 Jahren und 72 % nach 10 Jahren für die gesamte Kohorte. Patienten mit einem niedrigen Risiko für Lymphknotenbefall (Gruppe <15 %) hatten eine 5-Jahres- und 10-Jahres- bNED von 97 % beziehungsweise 85 %, während diejenigen mit einem erhöhten Risiko für Lymphknotenbefall (Gruppe >15 %) eine bNED von 77 % beziehungsweise 52 % aufwiesen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Urogenitale und gastrointestinale Nebenwirkungen >Grad 2 wurden in 10 % bzw. 15 % der Fälle registriert.

Schlussfolgerung: Die adjuvante Radiatio in einer Dosierung von 66 Gy im Bereich der Prostatalage nach RPE zeigte gute Kontrollraten mit einem akzeptablen Toxizitätsprofil. Patienten mit einem Risiko >15 % für Lymphknotenbefall zeigten signifikant schlechtere Kontrollraten.

P07-20

Adaptive Radiochemotherapie von Harnblasenkarzinomen: ein klinischer Fall aus Nordhausen

D. Strauß, K. Berger, C. Genz, N. Vorotniak, B. Hentschel

Radioonkologie und Strahlentherapie, Südharzklinikum Nordhausen gGmbH, Nordhausen

Fragestellung: Bei der Therapie von Harnblasenkarzinomen ist das radiochemotherapeutische Konzept neben der Totaloperation, welche oft mit Funktionseinschränkungen und einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität verbunden ist, die Therapie der Wahl. In der Vergangenheit erwies sich, auch durch die entsprechende Vorbüffung für die Chemotherapie, die sich ändernde Füllung und Lage der Harnblase (Hbl) und somit eine genaue Erfassung des Zielvolumens

(ZV) als schwierig. Es soll an einem typischen klinischen Beispiel in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie im Südharzklinikum Nordhausen die Vorgehensweise und die klinische Praktikabilität bei der adaptiven kombinierten Radiochemotherapie von Harnblasenkarzinomen vorgestellt werden.

Methodik: Vorgestellt wird ein 52-jähriger Patient mit einem pT₂ cN₀ M₀ GIII Hbl-Karzinom. Die MR- gestützte Zielvolumendefinition erfolgte für 3 Bestrahlungsplanungs-CT (Hbl leer, Hbl halb gefüllt, Hbl gefüllt).

ZV-Definition:

ZV1:

Harnblase + tumortragende Anteile der Prostata und des lokoregionären pelvinen Lymphabflusses bis zu einer GD von 50,4 Gy.

ZV2:

Boost im Bereich der Harnblase bis 59,4 Gy

ZV3:

kleinräumige Aufsättigung im Bereich der R₂-resezierten Tumorregion bis 66,6 Gy

Simultan erfolgte eine strahlensensibilisierende Chemotherapie mit 20 mg Cisplatin/m² KOF (als Kurzinfusion) und 600 mg 5-FU/m² KOF (als 5-Tage-Dauerinfusion) an den Tagen 1–5 bzw. 29–33.

Die physikalische Bestrahlungsplanung erfolgte mit dem Varian Eclipse 13 Planungssystem und dem AAA Berechnungsalgorithmus für alle 3 Bestrahlungsplanungs-CT. Eine 18 MV Photonen VMAT Bestrahlungstechnik mit 2 kompletten Bögen ermöglichte eine genaue Erfassung des ZV bei gleichzeitiger Schonung der Risikoorgane. Die adaptive IGRT wurde am Varian Truebeam 2.0 Linearbeschleuniger durchgeführt. Eine Cone Beam CT (CBCT) vor jeder Behandlung gab Aufschluss über die Lage und Füllung der Hbl. Dem entsprechend wurde der dazugehörige schon bereitgestellte Plan ausgewählt und appliziert.

Ergebnis: Der Patient tolerierte die kombinierte Radiochemotherapie sehr gut. Eine genaue Lokalisation bei Behandlungsbeginn durch CBCT und Auswahl des entsprechenden Bestrahlungsplanes sowie kurze Behandlungszeiten (<6 min einschließlich CBCT) ermöglichen eine punktgenaue Bestrahlung.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse und eine Rezidivfreiheit des Harnblasenkarzinoms nach 3 Jahren zeigen eine sehr gute klinische Praktikabilität der adaptiven kombinierten Radiochemotherapie von Harnblasenkarzinomen.

P08 | Gynäkologische Tumoren

P08-1

Sozioökonomische Disparitäten im Überleben bei Endometriumkrebs in Deutschland

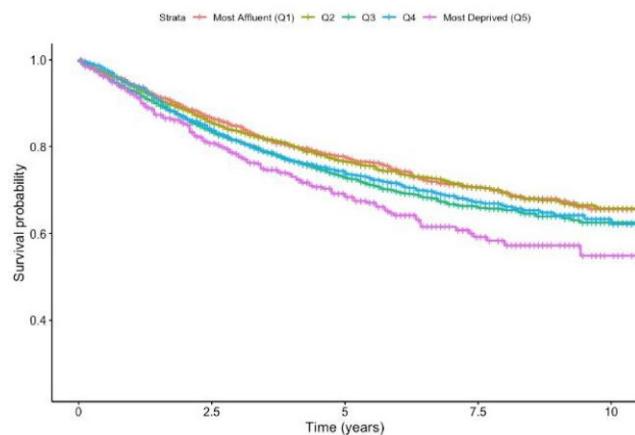
A. Bedir¹, S. Abera¹, D. Vordermark^{1,2}, D. Medenwald^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Health Services Group, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

²Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

Fragestellung: Gebietsbezogene sozioökonomische Benachteiligung hat sich als wichtiger Indikator für Gesundheit und als potenzieller Prädiktor für das Überleben etabliert. Wir wollten in dieser Studie den Effekt sozioökonomischer Ungleichheit auf das Überleben bei Endometriumkarzinom messen.

Methodik: Bevölkerungsbasierte Daten zu Patientinnen, bei denen zwischen 2004–2014 Endometriumkarzinom diagnostiziert wurde, wurden vom Deutschen Zentrum für Krebsregisterdaten bezogen. Die sozioökonomische Ungleichheit wurde durch den deutschen Index der sozioökonomischen Deprivation definiert. Wir untersuchten den Zu-



P08-1 | Abb. 1 – Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des 10-Jahres-Gesamtüberlebens von Patientinnen mit Endometriumkarzinom

sammenhang von Deprivation und Gesamtüberleben mittels relativer Überlebensanalyse und cox-proportionalen Regressionsmodellen.

Ergebnis: Die beobachtete 5-Jahres-Gesamtüberlebenszeit (OS) für die wohlhabendsten Patienten (erstes Quintil) betrug 77,4 %. Das OS nahm mit zunehmendem Deprivationsgrad ab (76,5 %, 72,9 %, 73,8 %, 68,0 %, jeweils für Patienten im zweiten, dritten, vierten und fünften Quintil (am meisten deprivierte Patienten)). Das altersstandardisierte 5-Jahres-Überleben zeigte, dass das erste Quintil das höchste relative Überleben hatte (86,4 %), während das fünfte Quintil immer noch das niedrigste relative Überleben von 80,2 % zu haben schien. Unsere Cox-Regressionsmodelle zeigten, dass die am stärksten benachteiligten Patienten im Stadium I im Vergleich zu den wohlhabendsten Patienten das höchste Risiko für die Gesamt mortalität aufwiesen [adjustierte Hazard Ratio: 1,39; 95 % Konfidenzintervall (0,99–1,97)].

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse deuten auf Unterschiede im Überleben von Endometriumkarzinomen in Abhängigkeit von der sozioökonomischen Deprivation hin, insbesondere bei Patientinnen im Stadium I. In Anbetracht der Datenbeschränkungen sollten zukünftige Studien mit Zugang zu individuellen Patientendaten durchgeführt werden, um die Gründe für die beobachteten Unterschiede im Überleben von Krebs zu untersuchen.

P08-2

Kurativ intendierte Radio- und Radiochemotherapie des Vaginalkarzinoms: Outcome, Rezidivmuster und prognostische Faktoren

E. Meixner, N. Arians, N. Bougatf, L. König, K. Lang, J. Debus, J. Hörner-Rieber

RadioOnkologie und Strahlentherapie, Universität Heidelberg, Heidelberg

Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg

Heidelberg Ion Therapy Center (HIT), Heidelberg

Clinical Cooperation Unit Radiation Oncology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg

National Center for Tumor diseases (NCT), Heidelberg

Fragestellung: Vaginalkarzinome zählen mit ca. 1 % der gynäkologischen Tumoren zu den seltenen Tumorentitäten und stellen aufgrund der anatomischen Gegebenheiten eine Herausforderung für die interdisziplinäre Therapie dar. Prospektive randomisierte Studien existieren nicht, sodass die Evidenz zur Festlegung einer optimalen Therapiestrategie und Bestimmung prognostischer Faktoren als gering einzuschätzen ist.

Methodik: Erfasst wurden Patientinnen mit primärem oder lokal rezidiviertem Vaginalkarzinom, die im Zeitraum von 2000–2021 in der Abteilung für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Universitätsklinikums Heidelberg eine kurativ intendierte Radio- oder Radiochemotherapie +/- HDR-Brachytherapie erhielten. Retrospektiv wurden dazu klinische Patientendaten, pathologische Tumormerkale und dosimetrische Behandlungsparameter erfasst sowie das onkologische Ansprechen und therapie-assoziierte Toxizitäten anhand der Nachsorgeuntersuchungen gemäß RECIST- und CTCAE-Kriterien erhoben. Ferner erfolgte die Analyse weiterer Einflussfaktoren für das Überleben und die lokale sowie distante Tumorkontrolle.

Ergebnis: Insgesamt konnten 53 Patientinnen mit einem medianen Alter von 66,8 Jahren (31–92 Jahre) eingeschlossen werden. Hierbei stellte das Plattenepithelkarzinom histologisch mit 77 % den häufigsten Subtyp dar, gefolgt vom Adenokarzinom mit 13 %. Gemäß FIGO-Klassifikation zeigte sich bei 26 Patientinnen (49 %) ein frühes Tumorstadium (FIGO I/II), während in 51 % ein fortgeschritten Befund (FIGO III/IV) therapiert wurde. Die Bestrahlung erfolgte in 23 Fällen in einem postoperativen, bei 30 Fällen in einem definitiven Therapiekonzept.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 64,5 Monaten (0,3–247,4 Monate) zeigte sich ein 2-, 5- und 7-Jahres Gesamtüberleben (OS) von jeweils 74,8 %, 62,8 %, und 58,9 %. Die lokoregionäre (LC) sowie distante Kontrolle (DC) betrug nach jeweils 2, 5 und 7 Jahren 67,8 %, 65 % und 65 % sowie 74,4 %, 62,6 % und 62,6 %. Als signifikante Prognosefaktoren konnten univariat für das OS das FIGO-Stadium (Hazard Ratio 1,782, $p=0,042$), die postoperative Radiatio (HR 0,409, $p=0,044$) sowie die Gabe einer simultanen Chemotherapie (HR 0,313, $p=0,009$) identifiziert werden. Die lokoregionäre Kontrolle zeigte sich univariat bei einer Radiotherapie mit einer EQD2 von ≥ 65 Gy (HR 0,216, $p=0,028$) sowie durch die simultane Gabe einer Chemotherapie (HR 0,248, $p=0,011$) signifikant überlegen. Distanter Rezidive traten univariat signifikant weniger in den Subgruppen der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (HR 2,191, $p=0,024$) sowie durch die simultane Gabe einer Chemotherapie auf (HR 0,244, $p=0,013$). Insgesamt wurde die Radiotherapie gut vertragen, es wurden keine höhergradigen Toxizitäten (>CTCAE Grad 2) berichtet.

Schlussfolgerung: Eine hochdosierte Bestrahlung in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie zeigt effektive lokale Kontrollraten mit geringem Nebenwirkungsprofil. Patienten scheinen insbesondere von einer Bestrahlung mit einer EQD2 ≥ 65 Gy und der simultanen Gabe einer Chemotherapie zu profitieren.

P09 | Maligne Lymphome/Hämatologische Erkrankungen

P09-1-jD

Niedrigdosis-Radiotherapie als effektive Behandlungsoption für Patienten mit primär kutanen T-Zell-Lymphomen

P. Linde, K. Wagner, J. Rosenbrock, M. Trommer, S. Wegen, S. Marnitz, C. Baues

Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie, Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Köln

Fragestellung: Die Radiotherapie (RT) ist eine wirksame lokale Behandlungsmethode primärer kutaner T-Zell-Lymphome (CTCL). Als etablierter Therapiestandard werden konventionell fraktionierte Gesamtdosen von 24–30 Gy appliziert. Es zeigt sich jedoch zunehmend im Rahmen der Behandlung indolenter Lymphome, dass auch weitaus geringere Dosen in den zumeist palliativen Indikationsstellungen zu sehr guten Ansprechraten mit teils langer lokaler Kontrolle führen. In einzelnen Kollektiven konnte gezeigt werden, dass eine Niedrigdosis-

Radiotherapie (LDRT) vergleichbare Ergebnisse zur konventionellen Radiotherapie erzielt. Diese retrospektive Studie vergleicht Ansprechraten von CTCL auf eine konventionell-dosierte RT mit denen einer LDRT mit 2×4 Gy.

Methodik: In diese monozentrische Analyse konnten 32 Patienten mit 228 Läsionen eingeschlossen werden, die zwischen 1990 und 2019 behandelt wurden. Hierbei handelte es sich um 180 Mycosis fungoides (MF)-, neun Sézary-Syndrom- und 39 sonstige CTCL-Läsionen. Insgesamt wurden 195 Läsionen (86 %) mit LDRT (2×4 Gy) und 33 Läsionen (14 %) mit einer RT in konventioneller Dosis (mean 33,5 Gy, median 32 Gy) behandelt. Die Ansprechraten wurden durch dermatologische Untersuchung definiert; Toxizitäts- und Ansprechraten wurden mittels χ^2 -Test verglichen.

Ergebnis: Das mediane Follow-up der Patienten betrug 21 Monate (Mean 35 Monate, Range 322 Monate). Bei der ersten Verlaufskontrolle (Median 2 Monate) lag die Rate kompletter Remissionen (CRR) bei 73 % (LDRT: 74 %; konventionelle RT: 70 %; $p=0,62$) und die Gesamtansprechraten (ORR) bei 93 % (LDRT: 93 %; konventionelle RT: 97 %). Von 195 mit LDRT behandelten Läsionen zeigte sich im selben Zeitraum bei 144 Läsionen eine komplett Remission (CR) (74 %), 37 eine partielle Remission (PR) (19 %), 12 waren Non-Responder (6 %) und zwei zeigten sich progradient (1 %). Mit einem medianen Follow-up von 21 Monaten und einer lokalen Kontrollrate von durchschnittlich 27 Monaten (Median 13) betrug die lokale CR-Rate nach LDRT 74 % (136/184) und die PR-Rate 3 % (5/184). Bei 41 Läsionen (22 %) trat ein Progress/Rezidiv auf.

Demgegenüber betrug die CR-Rate nach konventioneller RT beim ersten Follow-up (Median 2 Monate) 70 % (23/33 Läsionen), 27 % PR (9/33) bei einer Non-Responder Läsion (3 %). Bei einem medianen Follow-up von 58 Monaten betrug die mediane lokale Kontrollrate 55 Monate. Von insgesamt 28 Läsionen (fünf loss to follow-up) zeigten 26 eine CR (93 %), eine Läsion eine PR (3,5 %) und eine PD (3,5 %).

Hauttoxizität (CTCAE) größer Grad I ließ sich in 4,6 % (LDRT) vs. 12 % der betrachteten Fälle beobachten ($p=0,09$).

Schlussfolgerung: Die LDRT stellt eine effektive Alternative zur konventionell-dosierten RT beim kutanen T-Zell-Lymphom dar. Bei vergleichbaren Ansprechraten, kürzerer Therapiedauer und geringerer Toxizität kann die LDRT mehrfach wiederholt und nach konventioneller RT als Re-Bestrahlung durchgeführt werden.

P09-2

Phase II Trial to assess the Efficacy of Low Radiation Dose of 20 Gy for the Treatment of Marginal Zone Lymphoma or Follicular Lymphoma Stage I-II localized in the Stomach or the Duodenum

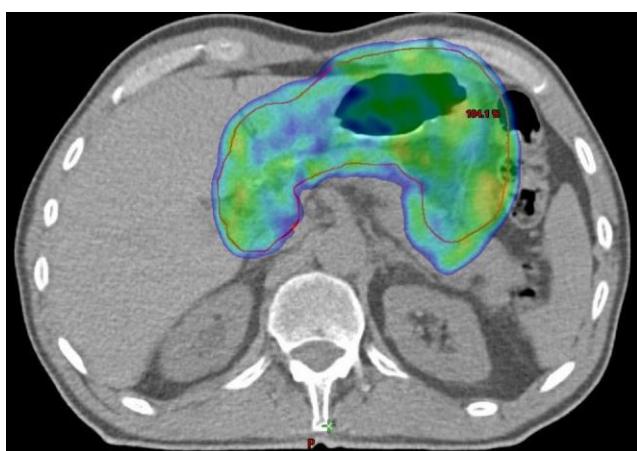
S. Rehn¹, G. Reinartz¹, M. Oertel¹, D. Hering¹, C. Pott², B. Greve¹, H. T. Eich¹

¹Strahlentherapie, Universitätsklinikum Münster, Münster

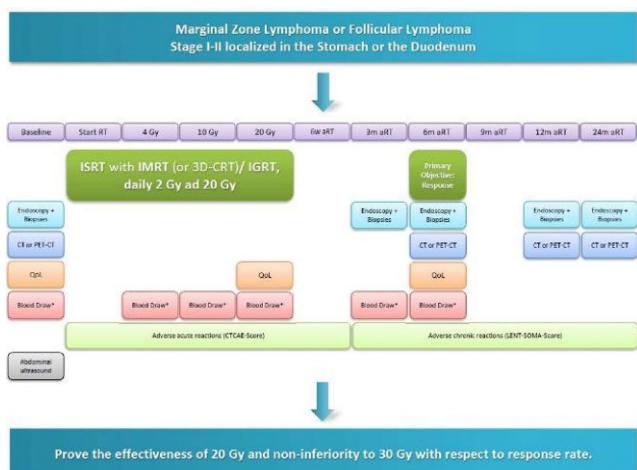
²Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

Fragestellung: Radiation therapy is an established and effective curative treatment in localized indolent lymphoma of the stomach or duodenal volume. The prospective single-arm multicenter trial aims to prove the effectiveness of 20 Gy and non-inferiority to 30 Gy Involved Site Radiotherapy (ISRT) in indolent gastric or duodenal lymphoma (Fig. 1). The primary endpoint is the overall response rate (ORR) 6 months after end of treatment. As an accompanying approach, we perform two additional research program, which includes the blood analysis of biomarker and immunologic parameter. The recording of survival rates, acute/chronic toxicities and the new prospective analysis quality of life (QoL) are additional priority objectives.

Methodik: The trial is designed in cooperation with the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) and the German



P09-2 | Fig. 1 Color-washed dose distribution (dose range 19 to 21 Gy) of a radiation treatment plan with 20 Gy for gastric lymphoma, optimized protection of organs at risk (kidneys, liver, small bowel), highly conformal coverage of target volume



P09-2 | Fig. 2 Tabular summary of the study schedule

Lymphoma alliance group (GLA) as a single-arm, prospective, open label, interventional, multicenter study. Historic data from treated indolent gastrointestinal lymphomas with standard 30 Gy serves as a basis for the intended response rate of $\geq 95\%$. According to few evidences 20 Gy has already achieved complete remission in small patient numbers. Other (inter-)national sites possessing explicit expertise in radiation treatment of gastrointestinal lymphomas participate, after approval of their Ethics Committee/IRB.

Ergebnis: First patients have already been enrolled during the last quarter of 2019. Their radiation treatment was successfully implemented and recorded in the Department of Radiation Oncology of the University Hospital of Muenster. The blood sampling was carried out at baseline and investigational visits (Fig. 2). The blood samples are successfully stored in the radiobiology lab Muenster and in the hematology lab Kiel. For the enrolled patients the follow-up is still in progress. The pandemic caused substantial delays in the communication and contractual agreements with participating centers and their ethical approvals. Thereby the worldwide pandemic has considerable negative impact on the progress of this study and leads to a much lower recruitment rate than originally estimated. Although the study was extended

by 6 months and therefore one year is left until February 2022, there are still 8 patients recruited (of 83 patients needed).

Schlussfolgerung: In the next few months, it will be important to recruit more patients to compensate the reduced recruiting caused by the pandemic. The final study evaluation will take place next year. This includes the two additional blood marker research programs. The biomarker analysis opens up the opportunity to evaluate prospectively the effectiveness and the anti-tumor immune response of low dose ionizing radiation. This study may also have impact on the future radiation dose recommendation of localized indolent lymphoma in the stomach or duodenum.

P09-3-jD

Pneumonitiden nach konditionierender Ganzkörperbestrahlung – eine unterschätzte Gefahr? Risikoabschätzung mittels NTCP-Rechner und Korrelation mit klinischen Daten

M. Oertel¹, C. Kittel¹, J. Martell¹, J. Mikesch², U. Haverkamp¹, M. Stelljes², H. T. Eich¹

¹Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

²Knochenmarktransplantationszentrum, Universitätsklinikum Münster, Münster

Fragestellung: Die Ganzkörperbestrahlung (TBI) ist Bestandteil verschiedener Konditionierungsschemata vor allogener Stammzelltransplantation, ist jedoch mit relevanter (Langzeit-)Toxizität verbunden. Im Bereich der Lunge initiiert sie einen komplexen Schädigungsmechanismus des Alveolarepithels mit initialer Entzündung und nachfolgender Fibrose (1). Die vorliegende Auswertung verfolgt eine rechnerische Risikoermittlung für pulmonale Toxizitäten mittels Normalgewebe-Komplikationswahrscheinlichkeit (NTCP)-Rechner und korreliert diese mit klinischen Daten.

Methodik: Es erfolgte die dosimetrische Nachplanung von 22 Patienten, die eine 8 Gy TBI in Vierfelder-Technik an unserem Zentrum erhalten haben. Zur Bestrahlungsplanung lagen Computertomographie-Datensätze vor, an denen die Risikoorgandelineation der Lungen durchgeführt wurde. Anschließend erfolgte die dosimetrische Auswertung im Hinblick auf eine symptomatische bzw. radiographische Pneumonitis innerhalb der ersten 6 Monate nach TBI bzw. Lungenfibrose nach mehr als 6 Monaten gemäß NTCP-Modell nach Lyman (2). Dieses beinhaltet die Parameter „m“ zur Beschreibung der Steigung der Dosis-Effektkurve, „n“ für die Stärke der Volumeneffekte und TD₅₀ als Gewebedosis mit 50 % Nebenwirkungsrisiko. In Analogie zu (3) wurden für „n“ als Werte 1,02; 0,8 bzw. 0,5, für „m“ 0,26; 0,37 bzw. 0,34 und für TD₅₀ 21,0; 21,9 bzw. 28,8 für die symptomatische Pneumonitis, alle Pneumonitiden (klinisch und radiographisch) bzw. eine Lungenfibrose angenommen. Es fand ein Vergleich mit klinischen Daten von 335 hämatologischen Patienten statt, die im Zeitraum 2001–2018 mittels TBI behandelt wurden.

Ergebnis: Die Gruppe der nachgeplanten Patienten war im Median bei TBI 50,7 Jahre alt (19,6–70,6) und wurde am meist 2 aufeinanderfolgenden Tagen behandelt (2–3). Es ergibt sich eine NTCP der symptomatischen oder radiographischen Pneumonitis von im Median 20,3 % (19,4 %–23,3 %). Eine Fibrose ist im Median bei 20,4 % der Patienten zu erwarten (19,7 %–20,4 %), während die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Pneumonitis bei im Median 0,6 % (0,5 %–1,5 %) liegt. In der klinischen Vergleichskohorte fand sich eine Rate von 1,2 % für das Auftreten eines nicht-infektiösen Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS) bzw. 3,3 % für das einer infektiösen Pneumonie innerhalb der ersten 6 Monate nach Engraftment.

Schlussfolgerung: Die aus dem NTCP-Rechner extrapolierte Wahrscheinlichkeit für klinisch symptomatische Pneumonitiden ist niedrig und korrespondiert mit der Häufigkeit eines nicht-infektiösen ARDS,

auch wenn die zugrundeliegenden Pathomechanismen verschieden sind. Radiographische Pneumonitiden oder Fibrosen sind rechnerisch bei deutlich mehr Patienten zu erwarten, wobei hier die Korrelation mit dem klinischen Kollektiv eine dezidiertere Dokumentation durch Transplantationsmediziner, Strahlentherapeuten und Radiologen erfordert.

Literatur

1. The British Journal of Radiology 2019; 92: 20180473.
2. Radiat Res Suppl. 1985;8:S13-9.
3. Radiotherapy and oncology 67, 265–274, 2003

P09-4

Langzeitüberleben bei Patienten mit Mantelzelllymphom nach Ganzkörperbestrahlung, Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation

K. Kröger¹, J. Siats¹, M. Stelljes², G. Lenz², H.T. Eich¹, G. Reinartz¹

¹Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, 48149

²Medizinische Klinik A – Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Münster, 48149

Fragestellung: Bei Patienten mit Mantelzelllymphom (MCL) können mittels Stammzelltransplantation (SZT) langfristige Remissionen erreicht werden. Es existieren verschiedene Therapieprotokolle mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung (Total body irradiation, TBI). Es sind nur wenige Daten zur Rolle der TBI vor autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) oder allogener Stammzelltransplantation (alloSZT) publiziert. Wir berichten über die Überlebensdaten von Patienten, die mittels TBI vor autologer oder allogener SZT an unserem Zentrum behandelt wurden.

Methodik: In einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von Patienten, die in der Zeit von Mai 2004 bis Februar 2015 im Universitätsklinikum Münster therapiert wurden, erhoben und ausgewertet. Zur Analyse wurden alle Daten von Patienten verwendet, bei denen ein MCL histopathologisch diagnostiziert und eine TBI vor einer Stammzelltransplantation (SZT) durchgeführt wurde.

Ergebnis: Insgesamt wurden 22 Patienten (19 Männer und 3 Frauen) mittels TBI vor einer SZT behandelt. Im Median betrug das Alter bei Erstdiagnose 57,5 Jahre (38–65 Jahre). Bei 17 Patienten lag ein Ann Arbor Stadium IV, bei zwei Patienten ein Ann-Arbor Stadium III und bei drei Patienten ein Ann-Arbor Stadium Stadium IIVor. Bei 19 Patienten wurde eine autoSZT und bei 3 Patienten eine alloSZT durchgeführt. Bei 18 Patienten erfolgte die autoSZT im Rahmen der Erstlinientherapie, bei einem nach Rezidiv. Zwei Patienten erhielten eine alloSZT nach Rezidiv des MCL, ein Patienten in der Erstlinientherapie bei unzureichenden Therapieansprechen.

Die TBI wurde bei 12 Patienten mit 10 Gy und bei 6 Patienten mit 12 Gy durchgeführt, diese Patienten erhielten anschließend eine autoSZT. In der Gruppe der 4 Patienten, die eine TBI mit 4 Gy erhielten, bekamen im Anschluss 3 Patienten eine alloSZT und ein Patient eine autoSZT.

Im Median betrug das Gesamtüberleben nach autoSZT und TBI 11,4 Jahre (142 Monate). 11 von 19 mittels autoSZT behandelten Patienten lebten länger als 6,8 Jahre (82–202 Monate). Nach alloSZT und TBI betrug das mediane Gesamtüberleben 3,25 Jahre (14–59 Monate).

Schlussfolgerung: Ein großer Teil der Patienten mit fortgeschrittenem MCL überlebt nach Hochdosischemotherapie, TBI und SZT länger als 11,4 Jahre. Dies unterstützt publizierte Berichte, dass mittels TBI-basierter Hochdosistherapie gefolgt von einer SZT Langzeitremissionen in dieser prognostisch schlechten Krankheitssituation möglich sind.

P09-5

Wirksamkeit der low-dose Ganzhautelektronenbestrahlung gefolgt von oraler Erhaltungsretinoiden bei Patienten mit Mycosis Fungoïdes und Sézary Syndrom

K. Elsayad¹, D. Rolf¹, C. Sunderkötter², C. Weishaupt³, E. Müller¹, T. Nawar¹, R. Stranzenbach⁴, E. Livingstone⁶, R. Stadler⁵, K. Steinbrinck³, R. Moritz², H.T. Eich¹

¹Strahlentherapie-Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

²Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Halle, Halle

³Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

⁴Dermatologie und Venerologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

⁵Dermatologie und Venerologie, Johannes Wesling Klinikum, Minden

⁶Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Essen, Essen

⁷Dermatologie und Venerologie, Helios Klinikum Krefeld, Krefeld

Fragestellung: Die Ganzhautelektronenbestrahlung (TSEBT) gefolgt von einer Erhaltungstherapie ist eine sinnvolle Herangehensweise um die Remissionsrate und Dauer bei Patienten mit Mycosis Fungoïdes (MF) und Sézary Syndrom (SS) zu verbessern. Diese Prospektive Studie untersucht die Effektivität einer Erhaltungstherapie mit oraler Retinoid Therapie nach Niedrig-Dosis TSEBT bei Patienten mit MF oder SS.

Methodik: Patienten mit MF/SS wurden prospektiv rekrutiert zur TSEBT mit oder ohne oraler Reinoid Therapie. Die Toxizitäten und die Therapieergebnisse wurden dokumentiert.

Ergebnis: 44 Patienten mit MF oder SS erhielten zwischen 2016 und 2020 eine TSEBT in unserer Klinik für Strahlentherapie. Im Anschluss an die TSEBT erhielten 26 Patienten (59 %) eine Erhaltungstherapie mit Retinoiden per os. Die mediane Nachverfolgungszeit betrug 12 Monate. Die Ansprechrate (ORR) betrug 86 %. Die Ansprechrate war mit Erhaltungstherapie signifikant höher im Vergleich zur alleinigen TSEBT (96 % vs. 72 %, P=0,03). Das mediane PFS für den kombinierten Therapieansatz wurde nicht erreicht (≥ 47 Monate) versus 5 Monate mit alleiniger TSEBT (P=0,002). Die Gabe einer Erhaltungstherapie mit Retinoiden hat die radiogenen Toxizitäten nicht verstärkt. Bei einem Patienten (4 %) in der Retinoid Gruppe wurde die Erhaltungstherapie aufgrund von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen abgebrochen.

Schlussfolgerung: Die Ansprechrate und das PFS könnten durch eine Erhaltungstherapie mit oralen Retinoiden im Vergleich zur alleinigen TSEBT verbessert werden.

P09-6-jD

Biophysikalische Analyse von Toxizitäten bei Magenlymphomen – Einfluss von Dosis und Feldgröße

A. Baehr, G. Reinartz, C. Kittel, M. Oertel, U. Haverkamp, H.T. Eich
Strahlentherapie, Universitätsklinikum Münster, Münster

Fragestellung: Die Behandlung indolenter Magenlymphome konnte bei konstant guten Überlebensraten erfolgreich in Dosis und Feldgröße deeskaliert werden¹. Die zu erwartende Toxizitätsrate (normal tissue complication probability, NTCP) kann mittels des Lyman-Kutcher-Burman (LKB) Modells berechnet werden. Ziel dieser Untersuchung ist die erstmalige Anwendung des LKB Modells für Magenlymphome mit Vergleich verschiedener Dosis- und Feldkonzepte. Dazu wurden kohortenbasiert neue Parameter für das Modell entwickelt, die erstmals die Wahrscheinlichkeitsberechnung niedriggradiger Toxizitäten der Abdominalorgane erlauben.

Methodik: Für eine Kohorte von 18 Patienten wurden jeweils 4 Behandlungspläne erstellt (40 Gy involved field (IF), 40 Gy involved site

Tab. 1 | P09-6-jD Mediane der mittleren Organdosen, Leber V30 und Dünndarm V35 sowie NTCP für die vier Gruppierungen der Bestrahlungspläne

Organ/ Dosis (Gy)	40 Gy IF	40 Gy IS	30 Gy IF	30 Gy IS
Milz Mittel	23,2	22,8	17,4	17,1
Leber Mittel/V30(%)	18,1/14,5	16,7/12,7	13,7/3,2	12,5/3,0
Dünndarm Mittel/V35(%)	9,8/9,2	8,2/8,3	6,6/0,0	6,1/0,0
Endpunkte/NTCP (%)				
Transaminasen↑	22,8	21,7	16,6	15,9
Thrombopenie	32,4	33,6	29,8	27,6
Diarrhoe	26,4	26,1	21,5	21,3
Ulzeration/Perforation	0,06	0,04	0,0	0,0
RILD	0,0	0,0	0,0	0,0

(IS), 30 Gy IF und 30 Gy IS) und die mittlere Dosis für Risikoorgane sowie NTCP verglichen. Die Abschätzung von höhergradigen NTCP (radiation-induced liver disease (RILD)² und Perforation/Obstruktion des Dünndarms³) erfolgte anhand von Literaturwerten. Dokumentierte Toxizitäten <3° von Dünndarm, Leber und Milz dienten zur Optimierung der LKB Parameter mittels Levenberg-Marquart-Algorithmus.

Ergebnis: Es wurden Parameter n, m und TD50 für drei Endpunkte ermittelt (erhöhte Transaminasen 0,32, 0,61 und 39,6 Gy/Diarrhoe 0,15, 0,79 und 55,0 Gy/Thrombopenie 0,5, 0,85 und 35,0 Gy). Verminderung von Dosis und/oder Bestrahlungsfeld führte zur Verminderung von Organbelastung und NTCP (Tab. 1). V30 Leber, V35 Dünndarm und mittlere Dosis für die Milz korrelierten stark mit den jeweiligen NTCP (Pearson's Koeffizient 0,97/0,95/0,91). Die Wahrscheinlichkeit für Toxizitäten ≥3° war gering.

Schlussfolgerung: Reduktion von Feldgröße und Dosis hatten deutlichen Einfluss auf Organbelastung und NTCP. Die ermittelten Parameter des LKB Modells erlauben eine dezidierte Bewertung moderner Bestrahlungstechniken hinsichtlich möglicher Toxizitäten.

Literatur

- Reinartz, G. et al. Favorable radiation field decrease in gastric marginal zone lymphoma: Experience of the German Study Group on Gastrointestinal Lymphoma (DSGL). SUON 195, 544–557 (2019).
- Dawson, L.A. et al. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. Int. J. of Radiation Oncology*Biology*Physics53, 810–821 (2002).
- Burman, C., Kutcher, G.J., Emami, B. & Goitein, M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. Int. J. of Radiation Oncology*Biology*Physics21, 123–135 (1991).

P09-7

Modifikation der total nodalen Bestrahlung (TNI) als Teil der Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation (aSZT) bei hämatologischen Erkrankungen mittels helikaler Tomotherapie oder IMRT anhand einer retrospektiven Kohorte

T. Gauler¹, H. Ottinger², O. Basu³, C. Pöttgen¹, M. Guberina¹, N. Guberina¹, R. Trenschel², D. Reinhardt³, C. Reinhardt², M. Stuschke¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Essen

²Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Essen, Essen

³Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderheilkunde 3, Universitätsklinikum Essen, Essen

Fragestellung: Die TNI ist ein wichtiger Bestandteil der immunsuppressiven Konditionierung vor aSZT bei hämatologischen Erkrankungen, insbesondere nach Transplantatabstoßung oder -versagen. Dabei ist die optimale Dosierung, Fraktionierung und Dosisverteilung unklar.

Methodik: Einschluss von Patienten, die am Zentrum eine TNI im Rahmen der Konditionierung vor aSZT erhalten hatten seit 2014 nach interdisziplinärer Indikationsstellung. Bei der TNI wurden die Lymphknoten mittels supradiaphragmalen Mantelfeld teilweise unter Einschluss des Waldeyer'schen Rachenrings und infradiaphragmalen modifiziertem invertierten y-Feld unter Einschluss der Milz bestrahlt. Hierbei wurde ein modifiziertes Fraktionierungsschema gewählt (1×2,5 Gray pro Tag (Gy/T) an drei aufeinanderfolgenden Tagen ad 7,5 Gy Gesamtdosis in 7 Fällen, 2×2 Gy/T ad 8 Gy in 2 Fällen und 2×3,6 Gy/T ad 7,2 Gy in 1 Fall). Die TNI erfolgte bis 2017 mittels IMRT am C-Arm Linac und wurde ab 2018 auf die helikale Tomotherapie umgestellt, mit dem Ziel das Outcome zu verbessern und die Toxizitäten zu senken. Hierfür wurden die Parameter Transplantatversagen, krankheitsfreies Überleben und durchschnittliche Lungenbelastung untersucht.

Ergebnis: Insgesamt erfüllten in dieser retrospektiven Analyse 10 Patienten die Einschlusskriterien, wovon 4 Patienten mittels IMRT und 6 mittels helikaler Tomotherapie bestrahlt wurden. Bei Therapiebeginn betrug das durchschnittliche Alter 29,3 Jahre (7–68 Jahre), 5/10 waren männlich. 4 Patienten hatten als Grunderkrankung eine akute Leukämie, 3 ein myelodysplastisches Syndrom und 2 eine schwere aplastische Anämie. Eine weitere Patientin litt an einer Fanconi-Anämie. Bei 8/10 Patienten war der Grund der TNI ein Transplantatversagen nach aSZT, davon hatten zwei Patienten bereits eine Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der 1. Transplantation. 5/10 Patienten leben weiterhin rezidivfrei (Median 9 Monate (1–72 Monate). Bei keinem der 5 verstorbenen Patienten war ein Transplantatversagen festzustellen bzw. die Ursache des Versterbens. Die durchschnittliche Lungendosis betrug am C-Arm Linac 47,4 % und mittels helikaler Tomotherapie 48,0 % der Spezifikationsdosis.

Schlussfolgerung: Insgesamt handelt es sich hierbei um ein Hochrisikokollektiv (Grunderkrankung mit ungünstiger Prognose, 80 % nach 1. aSZT). Die TNI kann ein erneutes Transplantatversagen verhindern. Sie ist eine schonende Variante bei der Konditionierung und kann sicher durchgeführt werden ohne erkennbare, messbare Vorteile bei der durchschnittlichen Lungenbelastung für die helikale Tomotherapie.

P10 | Sarkome/Pädiatrische Malignome

P10-1

Risk stratification of pulmonary toxicities by the combination of whole lung irradiation and high-dose chemotherapy for Ewing Sarcoma patients with lung metastases: a review

S. Scobioala, H. T. Eich

Strahlentherapie/Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

Fragestellung: Whole lung irradiation represents an important part of multimodal therapy in Ewing Sarcoma (EwS) patients diagnosed with pulmonary metastases. This review discusses pulmonary toxicity in EwS patients with pulmonary metastases treated with WLI, who received different modes of high-dose chemotherapy (HD-Cth).

Methodik: Literature was compiled using the Cochrane Library, PubMed® database, and the National Institute of Health (NIH) clinical trials register. Relevant patient information, including nature of HD-Cth, acute and late lung toxicities, and pulmonary function disorders, were selected from the above databases.

Ergebnis: 9 reports with a total of 227 patients, including 57 patients from a singular randomized trial were included in this review. Grade 1

or 2 acute or chronic pulmonary toxicities were observed in up to 30 % of patients who received WLI after HD-Treo/Mel or HD-E/Mel, and no pulmonary toxicities were registered in patients after HD-Bu/Mel. Interstitial pneumonitis was present in 9 % of patients treated concurrently with E/Mel and TBI with 8 Gy. Radiation doses as well as time between HD-Cth and WLI were both identified as significant risk factors for pulmonary function disorders.

Schlussfolgerung: A cumulative radiation dose up to 15 Gy, and time interval between HD-Cth and WLI of at least 60 days could significantly reduce the risk of pulmonary function disorders and lung toxicities. No evident lung adverse effects were registered in patients who received simultaneous therapy of HD-Cth and TBI, however, PFTs and lung toxicity reports were missing in most of these patients.

P10-2-jD

Hypofraktionierte neoadjuvante Radiotherapie für Hochrisiko-Weichteilsarkome bei geriatrischen Patienten

V. Potkrajcic¹, F. Traub², S. Sachsenmaier³, B. Hermes⁴, A. Golf⁴, M. Scharpf⁵, J. Kollenschlag⁶, D. Zips¹, F. Paulsen¹, F. Eckert¹

¹Universitätsklinik für Radioonkologie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

²Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz

³Orthopädische Universitätsklinik, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

⁴Zentrum für Weichteilsarkome, GIST und Knochentumoren, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

⁵Allgemeine und Molekulare Pathologie und Pathologische Anatomie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

⁶Hand-, Plastische, Rekonstruktive und Verbrennungsschirurgie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

Fragestellung: Weite Exzision kombiniert mit präoperativer oder postoperativer Radiotherapie über mehrere Wochen (gegebenenfalls mit konkomitanter Chemotherapie oder Hyperthermie) ist die Standard Therapie für lokalisierte Hochrisiko-Weichteilsarkome. Diese Therapie ist bei geriatrischen Patienten oft kaum durchführbar. Eine hypofraktionierte präoperative Radiotherapie wurde evaluiert, um eine Alternative zur Standard-Behandlung für diese spezifische Subgruppe von Patienten zu ermöglichen.

Methodik: In einer retrospektiven Analyse wurden geriatrische Patienten mit lokalisiertem, resektablem Weichteilsarkom der Extremitäten sowie der Thoraxwand ausgewertet. Eingeschlossen wurden alle Patienten ($n=18$), bei denen aufgrund des Alters (>75 Jahre) und des Allgemeinzustands eine normofraktionierte Therapie über 5–7 Wochen nicht durchzuführbar schien. Nach Staging erfolgte die Radiotherapie mit 25 Gy in 5 Fraktionen. Eine Resektion des Tumors wurde 3–4 Wochen nach Ende der Radiotherapie geplant. Analysiert wurden die onkologische Ergebnisse sowie postoperative Komplikationen nach erfolgter Therapie. Zusätzlich wurden, angelehnt an die institutseigenen Vorgaben für Normofraktionierung, Dosis-Constraints für eine hypofraktionierte Radiotherapie der Extremitäten berechnet.

Ergebnis: Das mediane Patientenalter betrug 83,7 Jahre (79,4–91,4 Jahre). Alle Patienten beendeten die 5 Radiotherapiesitzungen. Keine Strahlentoxizität über Grad 1 (CTCAE V4.0) wurde beobachtet. 17/18 Patienten wurden im Anschluss operiert. 5/17 Patienten entwickelten eine postoperative Komplikation, die eine weitere chirurgische Intervention dedingte. Das mediane Follow-up betrug $5,1 \pm 1,6$ Monate. Die 6 Monats-lokale Kontrollraten- und krankheitsfreies Überleben betrugen $92 \pm 8\%$ und $84 \pm 10\%$. Mithilfe des linear-quadratischen Modells wurden die Dosis-Constraints für Zirkumferenz der Extremitäten und Röhrenknochen für das hypofraktionierte Schema übertragen. Die Constraints konnten in allen Fällen eingehalten werden.

Schlussfolgerung: Die hypofraktionierte Strahlentherapie konnte in allen Patienten durchgeführt werden. 94 % der Patienten schlossen die geplante Therapie inklusive Resektion ab. Frühe Ergebnisse zeigen keine Hinweise auf erhöhte Raten an postoperativen Komplikationen oder Lokalrezidiven.

P10-3

Beeinflusst die Breite des minimalen Resektionsrandes bei kurativ intendiert bestrahlten Weichgewebesarkom-Patienten das Outcome?

I. Sarif¹, K. Elsayad¹, D. Rolf¹, G. Gosheger², E. Wardelmann³, C. Kittel¹, H. T. Eich¹

¹Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

²Klinik für Allgemeine Orthopädie und Tumororthopädie, Universitätsklinikum Münster, Münster

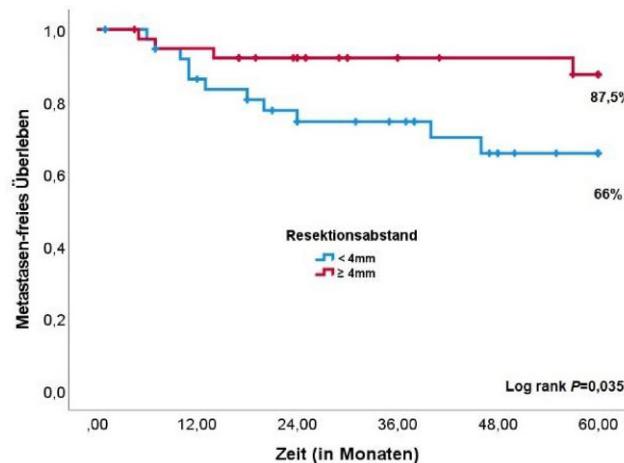
³Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

Fragestellung: In der vorliegenden Analyse sollte der Einfluss des Ausmaßes des minimalen Resektionsrandes auf das Outcome (5Y-event-free-survival(-EFS), recurrence-free-survival(-RFS), overall-survival (-OS), -metastasis-free-survival(-MFS), -local-recurrence-free-survival (-LRFS)) bei der kurativ intendierten adjuvanten RT von 77 Patienten mit vollständig resezierten Weichgewebesarkomen (WGS) analysiert werden.

Methodik: Bei dem retrospektiv analysierten Patientenkollektiv von 77 Patienten, welche am Universitätsklinikum Münster zwischen 2000 und 2018 bestrahlt wurden, lag der minimale Resektionsrand in mm vor (Median 4 mm; Standardabweichung 15,7 mm, Range: 1 mm–100 mm). Anhand des Medians erfolgte die Gruppierung und der Vergleich der Gruppen mit Resektionsrand <4 mm (38 Patienten) und ≥4 mm (39 Patienten).

Ergebnis: Im Median wurde inklusive lokaler Dosisaufsättigung (Boost) eine Gesamtdosis von 66,6 Gy in 37 Fraktionen a 1,8 Gy appliziert. Die mediane follow-up Dauer war 47 Monate.

Der Großteil der Patienten (85,6 %) hatte ein Extremitäten-WGS (untere Extremität 54 Pt. (70 %); obere Extremität 12 Pt. (15,6 %)). Die restlichen 11 Patienten hatten eine thorakale (3 Pt.), eine abdominale/retroperitoneale (3 Pt.), oder eine pelvine Lokalisation (3 Pt.) des Weichgewebesarkoms. An histologischen Subtypen waren 17 pleo-



P10-3 | Abb. 1 Metastasenfreies Überleben von bestrahlten WGS-Patienten in Abhängigkeit vom Resektionsrand. Der Resektionsrand hat sich retrospektiv als univariat signifikanter Einflussfaktor auf das metastasenfreie Überleben herausgestellt

morphe Sarkome (22 %), 13 spindelzellige Sarkome (17 %), 12 Synovialsarkome (15 %), 8 myxoide Liposarkome (10 %), 6 pleomorphe Liposarkome (7 %), 10 Myxofibrosarkome (13 %), 3 Fibrosarkome (4 %), 2 alveolare Sarkome, 2 epitheloide Sarkome sowie 2 Leiomyosarkome und 2 NOS (not otherwise specified) Sarkome (jeweils 3 %) vertreten.

Es erfolgte die Kaplan-Meier Analyse der beiden Gruppen mit dem univariaten Einflussfaktor (Resektionsrand <4 mm vs. ≥4 mm) bezogen auf die o. g. Endpunkte. Hinsichtlich des 5YMFS zeigte sich ein univariat signifikant besseres Outcome der Gruppe mit ≥4 mm Resektionsrand (66 % vs. 87,5 %; $p=0,035$; HR 3,22 (95 %CI:1,02–10,13).

Es zeigte sich hinsichtlich 5YEFS (57 % vs. 78 %, $p=0,1$), 5YRFS (60 % vs. 80 %, $p=0,09$), 5YOS (83 % vs. 95 %; $p=0,2$), sowie 5YL-RFS (83 % vs. 89 %) ein Trend zu besserem Outcome des Kollektivs mit einem Resektionsrand ≥4 mm ohne univariat signifikantes Ergebnis.

Schlussfolgerung: Vor dem Hintergrund eines in der Literatur nicht einheitlich beschriebenen, notwendigen minimalen Resektionsrand bei der multimodalen Therapie von Weichgewebesarkomen, zeigen die vorliegenden Daten, dass ein breiterer Resektionsrand das 5YMFS univariat signifikant verbessert. Um den Trend hinsichtlich der weiteren Endpunkte zu bestätigen, sind ggf. größere Kollektive notwendig.

P10-4

Immunsuppressive TNI-basierte primäre Konditionierung für die allogene Stammzelltransplantation pädiatrischer Patienten

D. Wegener¹, P. Lang², F. Paulsen¹, N. Weidner¹, D. Zips¹, M. Ebinger², U. Holzer², M. Döring², F. Heinzelmann³

¹Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

²Klinik für Kinderheilkunde I, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

³Klinik für Radioonkologie, Klinikum Esslingen, Esslingen

Fragestellung: Diese Analyse untersucht Toxizität und Wirksamkeit einer „Total nodal irradiation“ (TNI)-basierten primären Konditionierung pädiatrischer Patienten vor allogener Transplantation.

Methodik: Es wurden retrospektiv für 7 Kinder mit malignen ($n=2$) und nicht-malignen ($n=5$) hämatologischen Erkrankungen, die eine Einzeit-TNI mit 7 Gray (Gy) zur primären Konditionierung erhalten hatten, Therapieerfolg sowie Akut- sowie Langzeittoxizität erfasst. Dafür wurden Daten im Vorfeld und im Anschluss an die allogene Transplantation und aus Nachsorgeuntersuchungen (Arztbriefe, Laborparameter und Diagnostik (EKG, Echokardiogramm, Lungenfunktionsuntersuchung, Sonographien)) verwendet. Die Konditionierungsregime enthielten neben der TNI Fludarabin, Melphalan, Thiotepa ($n=7$) und Muromonab-CD3 (OKT3, $n=5$) oder Anti-Thymozyten-globulin (ATG, $n=2$) mit nachfolgender Infusion peripherer Blut-Stammzellen ($n=7$) haploidenter Spender.

Ergebnis: Ein Engraftment erreichten 6/7 Kinder nach einem Median von 9,5 Tagen. Bei einem Kind trat ein Graft-Versagen nach 10 Tagen auf, konnte aber 37 Tage nach der TNI erfolgreich mit einer Ganzkörperbestrahlung (2×2 Gy) re konditioniert werden. Nach einem mittleren Follow-Up von 103,5 Monaten (Range 8,8–138,5 Monate) lagen das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei 71,4 % bzw. 85,7 %. Trotz Engraftment kam es bei einem Kind 8,8 Monate nach der Transplantation zu einem Krankheitsrückfall und ist an einem septisch bedingten Multiorganversagen unter Chemotherapie verstorben. Langzeit-Follow-up Daten konnten bei 5/6 der überlebenden Patienten erhoben werden (medianes Follow-Up: 106,2 Monate, Range 54,5–138,5 Monate). Eine Schilddrüsenunterfunktion und ein Mangel an Sexualhormonen traten jeweils bei 3/5 Kindern auf. Die durchschnittliche FEV1 nach TNI lag bei 71 %, die durchschnittliche Vitalkapazität bei 78 %. Schwere Wachstumsstörungen (<10. Perzentile)

traten bei 2/5 Patienten für die Körperlänge und bei 1/5 Patienten für das Gewicht auf. Es wurden keine relevante kardiale, hepatische oder renale Toxizität und keine Zweitmalignome nachgewiesen.

Schlussfolgerung: Für dieses Patientenkollektiv konnte für ein nicht-myeloablatives Konditionierungsregime unter Verwendung einer 7 Gy Einzeit-TNI ein dauerhaftes Engraftment mit hohem krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben gezeigt werden. Nach über 9 Jahren mittlerem Follow-Up wurden v. a. gut behandelbare Störungen der Hormonachsen, Wachstumsstörungen und eine akzeptable Einschränkung der Lungenfunktion beobachtet. Inwiefern eine Reduktion insbesondere der Spättoxizität durch Verwendung einer fraktionierten TNI erreicht werden kann, bleibt abzuwarten.

P11 | Oligometastasierung/SBRT/Kranielle und extrakranielle stereotaktische Bestrahlung

P11-1

Progressmuster unter Radioimmuntherapie – klinische Auswertung der prospektiven STICI-Studie

P. Schubert, C. Schweizer, J. Roesch, M. Haderlein, S. Rutzner, S. Semrau, A. – J. Donaubauer, J. – G. Zhou, B. Frey, F. Rainer, G. Udo, H. Markus

Strahlenklinik, Universität Erlangen, Erlangen

Fragestellung: Immuncheckpoint Inhibitoren (ICI) eröffnen mit steigenden Zulassungen neue Möglichkeiten zur Behandlung der progredienten, metastasierten Patienten, teilweise auch in der Primärsituation. Allerdings kommen diese, wie auch jede andere Tumortherapie irgendwann an ihre Grenzen. Die prospektiven ST-ICI-Studie (NCT03453892) untersucht die Kombination von Strahlen- und Immuntherapie mit ICI bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten Tumorerkrankungen. In vorliegender Analyse beschreiben wir die Progressmuster unter obengenannter Kombination der Therapieformen.

Methodik: Zwischen 04/2017 und 01/2021 wurde im Rahmen der an der Strahlenklinik Erlangen durchgeführten ST-ICI Studie prospektiv 71 Patienten mit verschiedenen metastasiertem Tumorerkrankungen mit kombinierter Immuntherapie und Strahlentherapie behandelt. Der Abstand der Erstgabe der Immuncheckpoint-Inhibitoren durfte maximal 30 Tage zur Bestrahlung betragen. Hieraus wurden die Gruppen mit Bestrahlung lediglich einer Metastase (palliative RT, pRT) und mit Bestrahlung aller Metastasen (ablative RT, aRT) zum Zeitpunkt des Einschlusses gegenübergestellt. Innerhalb dieser Gruppen analysierten wir nun das vorliegende Muster hinsichtlich Progress der vormals bekannten Lokalisation gegenüber Auftreten neuer Metastasen.

Ergebnis: 71 Patienten wurden insgesamt analysiert. Die häufigsten Tumorentitäten waren Bronchialkarzinome (47 Patienten, 66 %) und Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich (13 Patienten, 18 %). Die mediane Follow-up-Zeit betrug 8,7 Monate. 43 Patienten wurden an allen aktuellen Tumorlokalisierungen bestrahlt (aRT-Gruppe), 28 Patienten wurden an einer Metastase von mehreren behandelt (pRT-Gruppe). 37 Patienten waren innerhalb der Follow-Up Zeit unter Therapie progredient (52 %). In dieser Kohorte ließ sich feststellen, dass die Mehrzahl der Patienten ($n=20$, 54 %) unter Therapie isoliert neue Metastasen entwickelten. 12 Patienten (32 %) entwickelten neue Metastasen und waren an bestehenden progredient. Die wenigsten ($n=5$, 14 %) waren isoliert an der bereits bekannten Lokalisation progredient. In der aRT-Gruppe traten lokale Progresse (der bestrahlten Läsionen) bei 25 % auf. In der pRT-Gruppe traten Progresse bei 14 % im bestrahlten und 86 % im unbestrahlten Bereich auf (kumulativ 57 % der Progresse). Bei der Bestrahlung aller Lokalisationen lag die Rate der Entwicklung isoliert neuer Metastasen bei 40 % ($n=8$) verglichen mit 60 % ($n=12$) in der Gruppe mit Bestrahlung von einzelnen Läsionen. Das mediane progressionsfreie Überleben war mit 7,8 (CI 95 %,

4.8–10.8 Monate) versus 3.7 Monaten (CI 95 %, 2.2–5.1 Monate) signifikant ($p < 0.001$) besser.

Schlussfolgerung: Die Bestrahlung sämtlicher Tumorlokalisierungen im Vergleich zur Bestrahlung nur weniger Metastasen trägt zum progressionsfreien Überleben bei metastasierten Patienten unter kombinierter Strahlen-Immuntherapie verschiedener Entitäten bei. Eine konsequente Lokaltherapie unter laufender Immuntherapie wirkt sich möglicherweise auch positiv auf die systemische Tumorkontrolle aus.

P11-2

Re-Bestrahlung cerebraler Metastasen nach prophylaktischer Hirnschädelbestrahlung beim kleinzellig-neuroendokrinen Lungenkarzinom (SCLC)

C. Pöttgen¹, T. Gauler¹, M. Guberina¹, D. Piercianek², K. Wrede², M. Wiesweg^{3,4}, W. Eberhardt^{3,4}, M. Schuler^{3,4}, M. Stuschke¹

¹Klinik für Strahlentherapie, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Essen

²Klinik für Neurochirurgie, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Essen

³Innere Klinik/Tumorforschung, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Essen

⁴Abteilung Thorakale Onkologie, Universitätsmedizin Essen – Ruhrlandklinik, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Essen

Fragestellung: Hochkonformale Strahlentherapie-Techniken ermöglichen maximale Gradienten in Richtung auf Nicht-Tumor-Gewebe, sodass das Konzept der Re-Bestrahlung makroskopischer Hirnmetastasen nach prophylaktischer Hirnschädelbestrahlung (PCI) unter Rücksichtnahme auf die cerebrale Risiko-Organ-Toleranz beim kleinzelligen Lungenkarzinom zunehmend Verwendung findet. Faktoren, die für einen routinemässigen Einsatz dieser Therapie sprechen, sind jedoch wenig evaluiert und wurden hier an konsekutiven Patienten einer prospektiv erhobenen Datenbank untersucht.

Methodik: Patienten mit Hirnmetastasen eines kleinzelligen Lungenkarzinoms erhielten nach interdisziplinärer Bewertung durch das neuroonkologische Tumorboard eine Re-Bestrahlung der makroskopischen Tumormanifestationen mittels Radiochirurgie, fraktionierter Stereotaxie oder hypofraktionierter Teilhirn-Bestrahlung. Das Zielvolumen entsprach den kontrastmittelauflaufnehmenden Läsionen in der T1-gewichteten mprage-MR-Sequenz nach Kontrastmittel-Gabe, je nach Volumen mit einem PTV-Saum von 1–3 mm. Klinische Verlaufsuntersuchungen erfolgten nach Therapie-Ende in 3-Monats-Intervallen.

Ergebnis: Zwischen 02/2015 und 06/2020 wurden 32 SCLC Patienten (m/w: 18/14 Pat., medianes Alter 60 (Spanne: 50–70) Jahre, Limited-/Extensive-Disease bei Erst-Diagnose: 20/12 Pat., ECOG 0–1 versus 2–3: 15 vs. 17 Pat.) mit Platin-basierter Chemotherapie +/- thorakaler Bestrahlung und PCI behandelt. Die mediane Zeit zwischen Durchführung der PCI und dem Auftreten einer cerebralen Metastasierung betrug 15 (3–56) Monate. Sechs Patienten erhielten eine Radiochirurgie (20–24 Gy/1 F), 13 Patienten erhielten eine fraktionierte Präzisionsstrahlentherapie (30–45 Gy/10 F), 13 Patienten erhielten eine konformale Bestrahlung mit hypo- oder konventioneller Fraktionierung (2.0–3.0 Gy/F). Die Gesamt-Überlebensrate nach der Re-Bestrahlung betrug nach 1 bzw. 2 Jahren 33 % (95 %CI: 20–56 %) und 25 % (12–54 %). ECOG-Status (1 versus 2–3) zum Zeitpunkt der Behandlung und die Durchführung einer Radiochirurgie repräsentieren Faktoren, die in univariater und multivariater Analyse eine Assoziation mit einer Überlebensverbesserung zeigen. Patienten in gutem Performance-Status zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung (ECOG 0–1) haben nach 1 Jahr eine Überlebensrate von 47 % (27–80 %) gegenüber 20 % (6–61 %, $p=0.04$) bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2–3). Patienten, die für eine Radiochirurgie qualifizierten, zeigten ein 1-Jahres-Überleben von 60 % (29–100 %) gegenüber 26 % (13–52 %) für

Patienten, die aufgrund von Metastasen-Anzahl/-Volumen nicht für die Radiochirurgie geeignet waren.

Schlussfolgerung: Die stereotaktische Re-Bestrahlung stellt bei cerebraler Metastasierung nach PCI eine Therapie-Option dar, die bei weniger als 4 Metastasen und gutem Performance-Status eine signifikante Verbesserung der Prognose erzielt.

P11-3

Oberflächen-Tracking oder Ultraschall – Methodenvergleich zum intrafraktionellen Monitoring bei SBRT von Oberbauchorganen in Atemanhalt

L. Streb¹, F. Stieler¹, D. Sihono^{1,2}, J. Fleckenstein¹, I. Kalisch¹, D. Buergy¹, M. Ehmann¹, F. Lohr^{3,1}, J. Boda-Heggemann¹, L. Vogel¹

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Mannheim, Mannheim

²Departemen Fisika, FMIPA, Yogyakarta (Indonesien)

³Struttura Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Az. Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena (Italien)

Fragestellung: Durch Deep-inspiration-breath-hold (DIBH) werden inter- und intrafraktionelle Organbewegungen während Oberbauch-SBRT reduziert. Potenziell auftretende Restbewegungen während DIBH können dennoch relevante Auswirkungen auf PTV Sicherheitsräume und Outcome und somit auf die lokale Kontrolle haben. Zur Überwachung der Zielregion in Echtzeit können ultraschallbasiertes Monitoring oder Oberflächen-Scanning-Systeme eingesetzt werden. Die Bewegungen von Oberfläche und inneren Organen bei abdomineller SBRT sind bisher noch nicht direkt miteinander korreliert worden. In einer prospektiven Studie wurde die intrafraktionelle Restbewegung während DIBH-SBRT simultan durch ein Oberflächen-Scanning-System (SCAN), ein 4D-Ultraschall-System (US) und ein DIBH-Cone-beam-CT (CBCT) erfasst und verglichen.

Methodik: Während der täglichen DIBH-CBCT Akquisition vor Oberbauch-SBRT wurde bei 460 DIBHs von 12 Patienten intrafraktionelles Monitoring zeitgleich mit SCAN und US durchgeführt. Durch SCAN wurden Bewegungen in anterior-posteriorer (AP) Richtung erfasst, durch US in AP und craniocaudaler (CC) Richtung. Zusätzlich wurde die Positionsänderung der Diaphragmakuppel in CC Richtung auf den DIBH-CBCT-Projektionen bestimmt. Alle DIBHs wurden

Restbewegung	SCAN (AP)		US (AP)		US (CC)		CBCT (CC)	
	DIBHs (n)	gesamt	325	336	336	294	212	72 %
< 2 mm	212	65 %	253	75 %	246	73 %	212	72 %
2–5 mm	101	31 %	68	20 %	82	24 %	80	27 %
> 5 mm	12	4 %	15	5 %	8	3 %	2	1 %

P11-3 | Abb. 1 Restbewegungen je Methode. Restbewegung während DIBH, gemessen durch die verschiedenen Methoden (SCAN AP, US (AP/CC), CBCT(CC)) und Einteilung der DIBHs in Subgruppen (<2, 2–5 und >5 mm)

Restbewegung	DIBHs	US (AP)			US (CC)		
		> 2 mm	2–5 mm	> 5 mm	> 2 mm	2–5 mm	> 5 mm
SCAN (AP) vs. US (AP)	gesamt (n)	83	68	15	90	82	8
	PCC > 0,5 (n)	72	87 %	58	85 %	14	93 %
CBCT (CC) vs. US (CC)	gesamt (n)	71	57	14	76	69	7
	PCC > 0,5 (n)	48	68 %	36	63 %	12	86 %
SCAN (AP) vs. US (CC)	gesamt (n)	83	68	15	90	82	8
	PCC > 0,5 (n)	60	72 %	46	68 %	14	93 %

P11-3 | Abb. 2 Korrelationsanalyse. DIBHs analysiert nach Größe der Restbewegung in US AP/CC und Anzahl bzw. Anteil an korrelierten DIBHs (PCC > 0,5) zwischen den verschiedenen Messmethoden. Für DIBHs < 2 mm Restbewegung wurde keine Korrelationsanalyse durchgeführt

nach Ausmaß der Restbewegung in Subgruppen eingeteilt (<2 mm, 2–5 mm, >5 mm) und hinsichtlich Größe, maximaler Differenz der größten Restbewegung zweier Messmethoden pro DIBH (Δ MAX) und Konkordanz ausgewertet. Als konkordant zwischen zwei Systemen wurden DIBHs definiert, welche jeweils der gleichen Restbewegungssubgruppe angehörten. Eine Korrelationsanalyse (Pearson'scher Korrelationskoeffizient) wurde nur bei DIBHs mit einer Restbewegung >2 mm in US durchgeführt.

Ergebnis: Die erfasste Restbewegung während DIBH war <2 mm in 65 % (SCAN)/75 % (US-AP) bzw. 73 % (US-CC)/72 % (CBCT) aller verfügbaren DIBHs (Tab. 1). Konkordante DIBHs zwischen SCAN und US-AP/CC konnten in 70%/71 % und zwischen US-CC und CBCT in 75 % aller DIBHs gefunden werden. Die intrafraktionellen Bewegungen von SCAN und US-AP/CC bzw. CBCT und US-CC korrelierten ($PCC \geq 0,5$) in 87%/70 % bzw. 76 % (Tab. 2). Zwischen US-CC und CBCT war Δ MAX <2 mm in 90 %, zwischen US-AP/CC und SCAN in je 85 % aller DIBHs. Sowohl in US-AP als auch in US-CC hatten je 8 von 12 Patienten eine Restbewegung <2 mm in 75 % aller DIBHs. Bei 9 Patienten lag in mindestens 70 % aller DIBHs ein Δ MAX <2 mm vor.

Schlussfolgerung: Sowohl die durch SCAN und US detektierte AP-Bewegung, als auch die durch US und CBCT detektierte CC-Bewegung, zeigten eine starke Korrelation. SCAN kann bei geringerer Korrelation mit CC-Bewegungen und Überschätzung der AP-Bewegung (>2 mm in 35 % vs. 25 % bei US-AP) nur orientierend als Surrogat für interne Organbewegungen dienen. Bei einzelnen Patienten können größere Restbewegung und Diskrepanzen zwischen den einzelnen Monitoring-Methoden mit der Notwendigkeit von individuellen PTV-Sicherheitssäumen, weichteilbasiertem Monitoring oder adaptiver Planung bestehen.

P11-4

Atemanhaltung während der MRT-geführten Strahlentherapie mit einem visuellen Feedback-System, Patientenerfahrung und Gating-Effizienz

N. Weitkamp, S. Ehrbar, M. Chamberlain, C. Sousa, S. Perryck, T. Rudolf, L. Wilke, H. Garcia Schüler, S. Tanadini-Lang, M. Guckenberger, N. Andratschke

Klinik für Radioonkologie, Universitätsspital Zürich, Zürich (Schweiz)

Fragestellung: Patienten, welche mit Atemkommandos am MRIdian (Viewray®) behandelt werden, waren in unserem Zentrum bisher ausschließlich auf verbale Kommandos der MTRA's angewiesen. Ziel dieser Studie war es, ein visuelles Feedback-System für Patienten zu

implementieren, sowie die Patientenerfahrung und die Gating-Effizienz zu evaluieren.

Methodik: Das visuelle Feedback-System besteht aus einem Spiegel, welcher über dem Patienten innerhalb der Bore angebracht wird. Auf einem Bildschirm außerhalb der MRT-Bore werden die CINE MR Bilder mit Gating- und Boundarystruktur angezeigt, in der Regel entspricht dies dem Tumor/GTV oder der Tumorregion. Um die Effizienz des visuellen Feedback-Systems festzustellen, wurden Patienten, welche mit dem Feedback-System bestrahlt wurden, mit denen ohne Feedback-System verglichen. Für alle Behandlungsfraktionen wurden CINE MRT-Bilder exportiert, um die Gating-Effizienz zu berechnen. Die Gesamtzeit des CINE wurde dividiert durch die Zeit, in der sich das GTV bzw. die Gating-Struktur innerhalb des Boundary-Fensters befand. So konnte folglich die Gating-Effizienz berechnet werden. Von den 41 Patienten erhielten 15 Patienten, die ihre Behandlung mit dem visuellen Tracking-System abgeschlossen hatten, eine Umfrage mit vier Aussagen. Sie wurden gebeten, eine Punktzahl zwischen 0 und 10 zu vergeben. Die Umfrage enthielt folgende Aussagen: „Die Atemkommandos, bei denen ich meine Atmung selber sehen konnte, empfand ich ...“, „Meinen Tumor während der Behandlung zu sehen empfand ich ...“, „Das aktive Mitwirken an der Bestrahlung empfand ich ...“ und „Die Informationen vorangehend der ersten Bestrahlung fand ich ...“. Die Ergebnisse dieser Umfragen wurden ausgewertet.

Ergebnis: 41 Patienten wurden für diese Studie ausgewertet. Mittelwert der Gating-Effizienz mit und ohne visuellem Tracking betrug 64,7 % bzw. 68,0 % (Wilcoxon-Test: nicht signifikant, $p=0,0697$).

Schlussfolgerung: Insgesamt können wir sagen, dass die subjektive Patientenerfahrung positiv war. Die Patienten haben genügend Informationen bekommen um das visuelle Feedback-System zu verstehen. Die Patienten schätzten es, aktiv an ihrer eigenen Behandlung mitzuwirken. Der Anblick ihres Tumors wurde nicht als störend empfunden. In der Gating-Effizienz mit oder ohne Visualisierung der Target-Struktur ergab kein signifikanter Unterschied.

Tab. 1 | P11-4 Befragung der Patienten, die mit dem visuellen Feedback-System behandelt wurden

Frage (n=Anzahl der Patienten)	Bewertung (10–9) (Sehr Belastend)	8–6			5–3			0–2 (Überhaupt nicht belastend)		
		8–6	5–3	0–2	5–3	0–2	Zu wenig	5–3	0–2	Zu wenig
Die Atemkommandos, bei denen ich meine Atmung selber sehen konnte, empfand ich:	1	3	0	11						
Meinen Tumor während der Behandlung zu sehen empfand ich: (3 Patienten sahen Ihren Tumor nicht)	1	0	0	11						
Das aktive Mitwirken an der Bestrahlung empfand ich:	1	0	2	12						
Die Informationen vorangehend der Erste Bestrahlung fand ich:	12	1	0							

P11-5
MAGELLAN: Magnetresonanz-geführte adaptive stereotaktische Radiotherapie von Lungentumoren in ultrazentraler Lokalisation

S. Regnery^{1,2}, F. Weykamp^{1,2}, P. Hoegen^{1,2}, S. Sprengel^{1,2}, T. Eichkorn^{1,2}, C. Buchele^{1,2}, K. Paul^{1,2}, S. Klüter^{1,2}, M. Pohl³, J. Meis³, L. König^{1,2}, S. Adeberg^{1,2}, S. Koerber^{1,2}, J. Debus^{1,2}, J. Hörner-Rieber^{1,2}

¹Abteilung für RadioOncologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

²Heidelberger Institut für Radioonkologie (HIRO), Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie (NCRO), Heidelberg

³Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Universität Heidelberg, Heidelberg

Fragestellung: Generell ermöglicht die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) von primären und sekundären Lungentumoren eine hervorragende lokale Kontrolle bei geringer Toxizität. Die SBRT von ultrazentralen Lungentumoren (ULT), deren Planungszielvolumen (PTV) mit den zentralen Atemwegen oder dem Ösophagus überlappt, ist jedoch weiterhin mit einem potentiell hohen Risiko für schwere Komplikationen assoziiert. Deshalb ist die Wahl der SBRT-Fraktionierung bei ULT ein kritischer Balanceakt zwischen adäquater lokaler Kontrolle einerseits und Minimierung schwerer Toxizität anderseits. Hier eröffnet die Magnetresonanz-geführte (MRg) SBRT mittels Gating und täglicher Planadaption neue Spielräume. MAGELLAN ist eine prospektive Phase I Dosisescalationsstudie zur MRgSBRT von ULT.

Methodik: Das Ziel der MAGELLAN Studie ist die Feststellung der maximal tolerierten Dosis (MTD) einer MRgSBRT von ULT, bei welcher in 35 % der Fälle eine dosislimitierende Toxizität (DLT) auftritt. Dazu werden bis zu 38 Patienten mit primären oder sekundären ULT, einem Tumordurchmesser <5 cm und der Indikation zur SBRT an einem 0.35 Tesla MR-Linac (MRIdian® ViewRay Inc.) behandelt. Es kommen sowohl das Gating des Behandlungsstrahls als auch die tägliche Planadaption zum Einsatz. Insgesamt sind vier verschiedene Dosisstufen möglich:

Schlussfolgerung: Die MAGELLAN-Studie wird ein prospektives Fundament für die Wahl einer sicheren und zugleich effektiven Fraktionierung zur MRgSBRT von ULT bilden. Die Kombination aus MR-

geföhrter Technik und dynamischer Eskalation können als Vorlage für zukünftige Dosisescalationsstudien in vulnerablen Zonen dienen.

P11-6
Outcome nach metastasengerichteter Strahlentherapie von Knochenmetastasen beim oligometastasierten Prostatakarzinom

P. Rogowski¹, N. – S. Schmidt-Hegemann¹, C. Trapp¹, R. Shi¹, R. von Bestenbostel¹, J. Ma¹, C. Belka^{1,2}, M. Li¹

¹Klinik für Strahlentherapie, Klinikum der Universität, LMU München, München

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

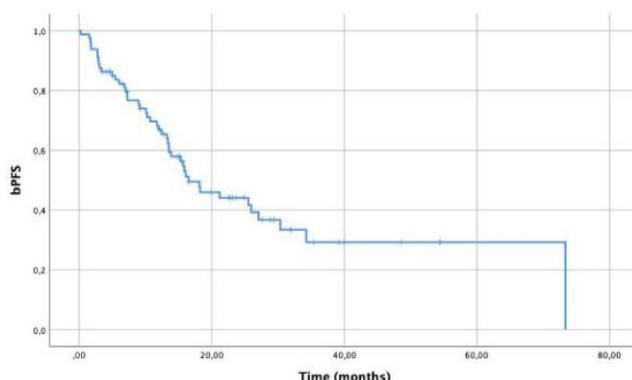
Fragestellung: Die Datenlage zum Outcome einer Knochen-Oligometastasierung beim Prostatakarzinom ist spärlich, verglichen mit der bei nodaler Oligometastasierung. Ziel dieser Studie war es, die Ergebnisse einer metastasengerichteten Radiotherapie (MDT) von bis zu 4 Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom zu evaluieren.

Methodik: Die klinischen Daten von 80 oligometastasierten Patienten mit insgesamt 115 Knochenläsionen, die zwischen 2011 und 2019 eine MDT erhielten, wurden retrospektiv ausgewertet. Hormonsensitive (77.5 %) und kastrationsresistente (22.5 %) Patienten wurden eingeschlossen. Eine MDT wurde mittels konventionell fraktionierter Technik oder mittels extrakranieller Körperstereotaxie (SBRT) durchgeführt. Kaplan-Meier-Methode, Log Rank-Test und Cox-Regressionsanalyse wurden verwendet um das biochemische und klinische progressionsfreie Überleben (bPFS/cPFS) zu berechnen.

Ergebnis: Zum Zeitpunkt der MDT hatten 31 % der Patienten eine de-novo synchrone Oligometastasierung, 46 % hatten ein metachrones Oligorezidiv nach Primärbehandlung und 23 % hatten entweder eine oligoprogressive, eine wiederholte oligometastatische oder eine induzierte oligometastatische Erkrankung. Die mediane BED₃ betrug 93,3 Gy (Range 75,8 Gy – 95,3 Gy). Eine konkomitative antihormonelle Therapie (AHT) wurde in 69 % verabreicht. Nach einem medianem Follow-Up von 23 Monaten betrug das mediane bPFS und cPFS 16,5 und 21,5 Monate. Die lokale Kontrollrate nach 2 Jahren betrug 98,3 %. In der multivariaten Analyse waren ein Alter <70 Jahren und eine konkomitative AHT mit einem besseren Behandlungsergebnis (bPFS

Tab. 1 | P11-5

	Stufe 0	Stufe 1: Start	Stufe 2	Stufe 3
Fraktionierung	10×5.0 Gy	10×5.5 Gy	10×6.0 Gy	10×6.5 Gy
Biologisch effektive Dosis ($\alpha/\beta = 10$)	75 Gy	82.25 Gy	96 Gy	107.25 Gy
				Stufe 0 entspricht unserem langjährigen hausinternen Standard und ist basierend auf retrospektiven Daten sicher. Stufe 3 sollte durch eine biologisch effektive Dosis ($BED_{10} > 100$ Gy) eine gute lokale Tumorkontrolle ermöglichen. MAGELLAN nutzt eine time-to-event continual reassessment Methode (TITE CRM) mit innovativem Backup-Element. Hierbei wird in Interimsanalysen aufgrund aller vorliegenden Toxizitätsdaten die DLT-Rate auf jeder Dosisstufe geschätzt. Im Anschluss wird eine Kohorte aus drei Patienten derjenigen Stufe zugewiesen, welche der MTD am nächsten liegt (DLT-Rate 25–35 %). Die nächste Interimsanalyse erfolgt nach 18 Monaten kumulativer Beobachtungszeit. Alle während dieser Beobachtungszeit eingeschlossenen Patienten erhalten eine Behandlung auf der nächst-niedrigeren Dosisstufe (sog. Backup-Patienten). Dies ermöglicht eine kontinuierliche Rekrutierung mit dynamischer Dosisescalation und -deeskalation. Die Studie endet bei Erreichen eines der Stoppkriterien: Rekrutierung der maximalen Patientenzahl von 38, Ablauf der maximalen Rekrutierungsdauer, Schätzung der MTD in hinreichend engem Intervall, Einschätzung aller Dosisstufen als überdosiert



P11-6 | Abb. 1 – Biochemisch progressionsfreies Überleben

und cPFS) assoziiert. Von den Patienten, die rezidivierten, wiesen 19 (42,2 %) eine wiederholte oligometastatische Erkrankung auf, 14 Patienten (31,1 %) erhielten eine zweite MDT. Es traten keine Nebenwirkung \geq Grad 3 auf.

Schlussfolgerung: MDT ist gut verträglich und bietet eine hohe lokale Kontrollrate bei Knochen-Oligometastasierung eines Prostatakarzinoms. 2 Jahre nach der Behandlung ist mehr als ein Drittel der Patienten progressionsfrei. Prospektive Studien sind nötig, um diejenigen Patienten zu identifizieren die am meisten von einer MDT profitieren.

P11-7

Lebertoxizität nach SBRT bei Patienten mit malignen Lebermetastasen und Leberzirrhose

A.A. Mohamed, K. Gester, M. Eble

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen

Fragestellung: Die Rolle der stereotaktischen Körperstrahlentherapie (SBRT) bei der Behandlung von primären und sekundären malignen Lebermetastasen als ablatives Instrument entwickelt sich exponentiell weiter. Patienten mit primärem Leberkrebs haben jedoch meist eine Grundlebererkrankung, die die Verträglichkeit von Lebergewebe für Bestrahlung einschränkt.

Wir planten diese retrospektive Analyse, um bei Patienten mit zu grunde liegender Leberzirrhose und SBRT-induzierter Progression des Child Pugh (CP) -Scores > 1 Punkt die dosimetrischen Parameter, die mit der strahleninduzierten Toxizität verbunden sind, zu identifizieren.

Methodik: Wir haben in unserem Register 20 Patienten mit Leberzirrhose identifiziert, die eine SBRT zur Behandlung von primären oder sekundären Lebermetastasen erhalten (18 Patienten mit HCC, 1 Patient mit Angiosarkom der Leber und 1 Patient mit Lebermetastasen vom Kolonkarzinom). Der anfängliche CP-Score der Patienten war CP

A bei 12 Patienten, CP B bei 7 Patienten CP C bei einem Patienten. Die median verschriebene Dosis für PTV und die D2 % des PTV als EQD2 α/β_{10} betrugen 70,3 Gy bzw. 98,2 Gy.

Ergebnis: Bei keinem der Patienten trat eine RILD (klassisch und nicht klassisch) auf, bei 6 Patienten trat eine nicht relevante vorübergehende oder dauerhafte 1-Punkt-Progression des CP-Scores auf, und bei 3 Patienten trat eine 2-Punkte-Progression des CP-Scores „Lebertoxizität“ auf, ein Patient hatte eine CP-Progression von A nach B und ein anderer eine CP-Progression von B nach C..

Die mittlere Leberdosis (MLD), die mittlere Dosis für den kontralateralen Lappen/die Lappen (MD-CL) und D700 cm³ waren signifikant korreliert mit einer CP-Progression > 1 Punkt. Im Gegensatz zeigte das Volumen des kontralateralen Lappens/Lappen oder das Volumens welches <15 Gy erhielt keine Korrelation zur Lebertoxizität (Tabelle). **Schlussfolgerung:** Die SBRT der Lebermetastasen in der Leberzirrhose ist sicher, es sollten jedoch niedrigere Dosisbeschränkungen (MLD, MD-CL und D700 cm³) angewendet werden.

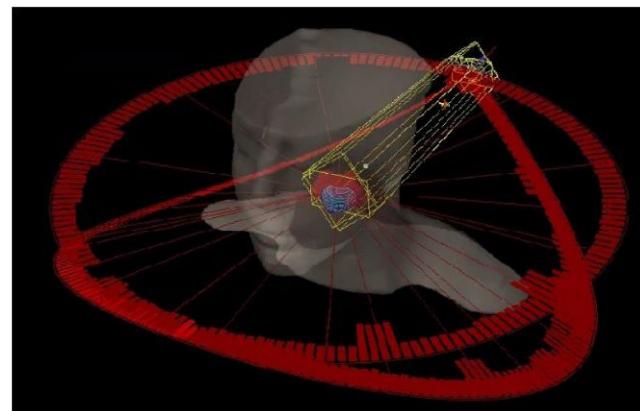
P11-8

Dosisintensivierte Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen mit dynamischen Trajektorienbestrahlungen

E. Lamaj, S. Ehrbar, M. Guckenberger, S. Tanadini-Lang, J. van Timmeren

Strahlentherapie, Radio-Onkologie, Zürich (Schweiz)

Fragestellung: Nicht coplanaren Feldern können eine Dosisreduktion in den Risikoorganen (OARs) Gehirn, Leber und Lunge ermöglichen, ohne die PTV-Abdeckung zu verschlechtern. Dynamische Tischbewegungen während der Gantry-Rotation (als Trajektorien-VMAT bezeichnet) könnten eine weitere Dosisreduktion für das gesunde



P11-8 | Abb. 1 Beispiel eines dynamischen Trajektorien-VMAT-Plans

Tab. 1 | P11-7

Parameter	Median bei Patienten ohne Lebertoxizität	Median bei Patienten mit Leber- toxizität	P-Wert (einseitige Korre- lation)
Lebervolumen	1414 cm ³	1345 cm ³	0.344
MLD (EQD2 α/β_3)	790 cGy	1980 cGy	0.002 **
Volumen des kontralateralen Leberlappens/der Leberlappen (V-CL)	742,5 cm ³	576 cm ³	0.164
MD-CL (EQD2 α/β_3)	400 cGy	1130	0.007**
Liver volume receives < 15 Gy	1064 cm ³	775 cm ³	0.056
D700 cm ³	330 cGy	1010 cGy	0.017*

	Klinische Plan	Trajektorie1	Trajektorie2
Hochdosis PTV			
V_{100%}	85.4% ± 6.2%	87.4% ± 6.09% *	87.7% ± 5.5% *
D_{98%}	80.57% ± 10.9%	81.1% ± 11.15%	80.7% ± 10.95%
D_{2%}	106.3% ± 1.39%	105.7% ± 1.05%	106.7% ± 1.4%
CI	1.04 ± 0.12	1.04 ± 0.07	1.13 ± 0.12
Niedrigdosis PTV			
V_{95%}	96.9% ± 5.48%	97.3% ± 5.17% *	97.3% ± 4.99%
D_{98%}	94.8% ± 9.41%	96.3% ± 8.07% *	97% ± 8.06%
OARs			
Ösophagus	D_{1cc}	26.86 ± 9.85	26.62 ± 9.98
Myelon_PRV	D_{0.1cc}	30.74 ± 5.64	30.62 ± 5.82
			30.79 ± 5.48

P11-8 | Abb. 2 Mittelwert und Standardabweichung der Dosisstatistik zum PTV. Statistisch signifikante Unterschiede zu den klinischen Plänen sind mit * gekennzeichnet ($p < 0.05$) CI: Konformitätsindex

Gewebe ermöglichen. Diese Studie untersucht die Planqualität von Trajektorien-VMAT Plänen für SBRT von Wirbelsäulenmetastasen. **Methodik:** Sieben Patienten mit Metastasen der Halswirbelsäule (HWK1-HWK7) oder Brustwirbelsäule (BWK1-BWK3), die mit SBRT bestrahlt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Ein integriertes Boost Konzept von 40 Gy/20 Gy in 5 Fraktionen oder 48.5 Gy/30 Gy in 10 Fraktionen wurde angewendet. Es wurden zwei dynamische Trajektorien erstellt, die erste mit zwei nicht-coplanaren Rotationen und einer coplanaren Rotation und für das zweite eine zusätzliche coplanare Rotation. Die dynamischen Trajektorien wurden so definiert, dass sich der Patiententisch während der kontinuierlichen Gantry-Drehung in Richtung des gewünschten Tischwinkels dreht, um Kollisionen zu vermeiden, während die Zeit bei Winkeln ungleich Null maximiert wird. Die Pläne wurden mit einer Forschungsversion von Eclipse optimiert. Die Pläne wurden normalisiert, dass mindestens 80 % des Hochdosis PTVs 100 % der Dosis erhalten, gleichzeitig aber das PRV des Rückenmarks unterhalb von 23.8 Gy bzw. 35 Gy zu D0.1cc bleibt. Als Maximumsdosis D2 % wurde 107 % gefordert und 109 % akzeptiert. Der RTOG-Konformitätsindex (CI) und die DVH-Parameter wurden zwischen dynamischen Trajektorie-VMAT-Plänen und den Klinischen Plänen verglichen. Wilcoxon Signed-Rank-Test wurde verwendet, um Unterschiede zu den klinischen Plänen zu bewerten, ein p -value unter 0.05 wurde als signifikant angesehen.

Ergebnis: Die Dosisstatistiken für das hochdosierte und das niedrigdosierte PTV sind in Tab. 1 aufgeführt. Die Abdeckung des Hochdosis-PTVs (V100 %) ist signifikant besser für die beiden dynamischen Trajektorien Pläne im Vergleich zu den klinisch verwendeten Plänen. Die Abdeckung des Niedrigdosis-PTV war nur mit Trajektorie 1 besser im Vergleich zum klinischen Plan. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Dosis zum Myelon PRV und Ösophagus zwischen den Techniken sowie zwischen den zwei Trajektorien.

Schlussfolgerung: Dynamische nicht coplanare Trajektorien-VMAT Pläne können in der spinalen SBRT eine bessere PTV Coverage ohne erhöhte Dosisbelastung der angrenzenden Risikoorgane erzielen. In weiteren Auswertungen wird die Bestrahlungseffizienz und Genauigkeit dieser Technik evaluiert werden.

P11-9

Durchführbarkeit und erste klinische Erfahrung mit einer adaptiven, MR-gesteuerten SBRT von Lebertumoren

P. Rogowski¹, R. von Bestenbostel¹, F. Walter¹, K. Straub¹, L. Nierer¹, G. Landry¹, M. Reiner¹, C. Kurz¹, C. Auernhammer^{2,4}, C. Belka^{1,3}, M. Niyazi^{1,3}, S. Corradini¹

¹Klinik für Strahlentherapie, Klinikum der Universität, LMU München, München

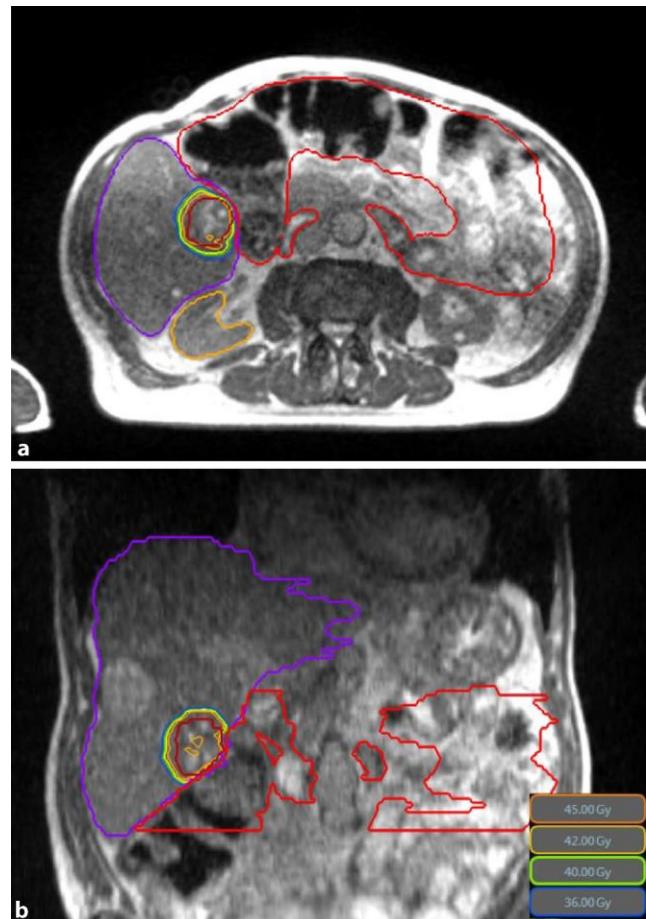
²Medizinische Klinik IV, Klinikum der Universität, LMU München, München

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

⁴Interdisziplinäres Zentrum für Neuroendokrine Tumoren des GastroEnteropancreatikums (GEPNET-KUM), Klinikum der Universität, LMU München, München

Fragestellung: Die extrakranielle Körperstereotaxie (SBRT) hat bei der Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren aufgrund vielversprechender lokaler Kontrollraten bereits an Bedeutung gewonnen. Allerdings begrenzen benachbarte Risikoorgane oft die applizierbare Dosis. In Zukunft könnte die Einführung von hybriden MR-gesteuerten Strahlentherapiesystemen (MR-Linac) eine Dosisescalation mit besserer Schonung der umliegenden Risikoorgane durch bessere Weichgewebendarstellung, adaptive Behandlungsplanung und Echtzeit Atem-gating ermöglichen. Allerdings gibt es bisher nur wenige klinische Erfahrungen mit dieser neuen Technologie. Wir berichten über erste klinischen Erfahrungen an unserer Institution und analysieren die Durchführbarkeit und die ersten klinischen Ergebnisse der Strahlentherapie von Lebertumoren mithilfe einer online-adaptiven MR-gesteuerten Strahlentherapie (oMRgRT).

Methodik: Wir untersuchten retrospektiv Patienten mit primären oder sekundären Leberläsionen, die an unserer Einrichtung mit einem 0,35 T hybriden MR-Linac (Viewray Inc., Mountain View, CA) behandelt wurden. Es wurde eine online-adaptive Bestrahlungsplanung verwendet, um interfraktionelle anatomische Veränderungen zu berücksichtigen. Die intrafraktionelle Echtzeit-Bewegungserkennung des Tumors erfolgte mittels online-2D-Cine-MRT und atemgetriggerte Gating-



P11-9 | Abb. 1 MRT-basierter Bestrahlungsplan in axialer (a) und koronarer (b) Ebene mit Schonung des Dünndarms (rot)

Technik. Im Follow-Up wurden das Therapieansprechen und die Toxizität gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 untersucht.

Ergebnis: Es wurden elf Patienten und insgesamt 15 Läsionen ausgewertet. Das Durchschnittsalter betrug 66 Jahre (Range 47–84), 5 Patienten waren weiblich und 6 männlich. Histologisch handelte es sich bei den Läsionen um Cholangiozelluläre Karzinome und Metastasen von neuroendokrinen Tumoren, kolorektalen Karzinomen, Sarkomen und einem gastrointestinalen Stromatumor. Die mediane BED₁₀ der PTV Verschreibungsdosis betrug 84,4 Gy (59,5–112,5 Gy) in 3 bis 5 Fraktionen, und die mittlere GTV BED₁₀ betrug im Median 147,9 Gy (71,7–200,5 Gy). Eine Online-Planadaption wurde in 98 % (46/47) der Fraktionen durchgeführt. Die mediane Gesamtbehandlungsdauer betrug 53 Minuten. Die Behandlung konnte bei allen Patienten durchgeführt und erfolgreich abgeschlossen werden. Nach einem medianen Follow-Up von 5 Monaten trat kein Lokalrezidiv auf und es wurde keine Toxizität ≥ Grad 2 beobachtet.

Schlussfolgerung: Die ersten Ergebnisse der MR-gesteuerten SBRT mit online-adaptiver Bestrahlungsplanung bei primären und sekundären Lebertumoren sind vielversprechend. Die Behandlung war in allen Fällen durchführbar und bei minimaler Toxizität gut verträglich.

P11-10-jD

Quantifizierung der Atembeweglichkeit von stereotaktisch behandelten Lungentumoren durch intrafraktionelle Cone Beam CTs

D. Utz¹, M. Nachbar², C. Gani¹, S. Boeke^{1,3}, D. Thorwarth^{2,3}, D. Zips^{1,3}, C. De-Colle¹, COI: Forschungskooperationen mit Elekta, Philips, Siemens, Dr. Sennewald Medizintechnik, Kaiku Health, TheraPanacea, PTW, ITV

¹Department of Radiation Oncology, University Hospital and Medical Faculty, Eberhard Karls University Tübingen, Tübingen

²Section for Biomedical Physics, Department of Radiation Oncology, University Hospital and Medical Faculty, Eberhard Karls University Tübingen, Tübingen

³German Cancer Consortium (DKTK) partner site Tübingen and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg

Fragestellung: Die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) von kleinen primären und sekundären Lungentumoren bietet exzellente lokale Kontrollraten. Um das Planning Tumor Volume (PTV) so klein wie möglich zu halten, ohne ein Verfehlen zu riskieren, ist eine bildgeführte Bestrahlung (IGRT) essentiell. Diese wird in der Planung durch eine vier-dimensionale Computertomographie (4D CT) und bei Bestrahlung durch ein dreidimensionales Cone Beam CT (3D CBCT) vor jeder Fraktion umgesetzt. Die Atembeweglichkeit wird durch das 4D CT berücksichtigt und mit einem 3–5 mm PTV Sicherheitssumme werden Lagerungsunsicherheiten einkalkuliert. Bisher konnte die Atembeweglichkeit innerhalb einer Fraktion nur durch invasive Implantation von Markern untersucht werden. In den letzten Jahren besteht es in unserem Zentrum die Möglichkeit, ein 4D CBCT und ein CBCT während der Bestrahlung (intrafraktionelles CBCT, iCBCT) durchzuführen.

Ziel dieser Studie war es, die interfraktionelle Beweglichkeit durch iCBCT zu untersuchen, die Unterschiede zwischen diesem und dem 4D Planungs-CT zu quantifizieren und die Validität der Sicherheitssumme des PTVs zu überprüfen.

Methodik: Die Daten von insgesamt 20 Patienten, die zwischen Januar 2020 und Februar 2021 mit SBRT im Lungenbereich behandelt wurden, wurden ausgewertet. Die Fraktionierung reichte von 1 × 20 Gy bis 10 × 5,5 Gy. Hierbei wurden bei 83 Fraktionen ein 3D CBCT, ein 4D CBCT und ein iCBCT aufgezeichnet. Das Zielvolumen auf dem iCBCT wurde konturiert und mit den Zielvolumen auf dem 4D CT verglichen. Für jede Struktur wurden das Volumen, der dazugehörige Schwerpunkt und deren relativer Versatz in den drei Richtungen

als ΔX (lateromedial), ΔY (kraniokaudal) und ΔZ (ventrodorsal) mit MATLAB Version R2020 ausgerechnet.

Ergebnis: In 42 der 83 analysierten Fraktionen zeigte sich eine Verschiebung von >3 mm in mindestens eine Richtung, in 15 Fällen >5 mm. In 6/20 Patienten gab es keine Fraktion mit >3 mm Verschiebung und in 13 Patienten keine mit >5 mm. Nur in 2/83 Fraktionen wurde eine Verschiebung von >5 mm nach lateromedial und nur in 1/83 Fraktionen nach kraniokaudal registriert. Die meisten >5 mm Verschiebungen (11/83) wurden nach ventrodorsal registriert. Ein ähnlicher Trend wurde für >3 mm Verschiebungen beobachtet (17/83 X, 12/83 Y und 26/83 Z).

Schlussfolgerung: Trotz der 4D Planung erscheinen Sicherheitsabstände von 3 mm für das PTV gemäß der iCBCT Beobachtungen für viele Patienten zu gering zu sein. Auch wenn sich ein Versatz des Achsenenschwerpunkts nicht direkt in eine Abweichung der Volumengrenze übersetzt, erscheint ein Sicherheitsabstand von bis zu 5 mm adäquat, um insbesondere die ventrodorsale Variabilität abzudecken. Weiter sollen dosimetrische Konsequenzen, systematische oder zufällige Unterschiede bezüglich der intra- und interfraktionellen Atemvariabilität in Abhängigkeit der Tumorlage analysiert werden.

P11-11-jD

Radiotherapie von Knochenmetastasen mit simultan integriertem Boost bei Patienten mit oligometastasierter oder oligoprogredienter Tumorerkrankung

V. Potrajcic, F. Eckert, A. – C. Müller, B. Frey, B. Herz, D. Zips, F. Paulsen

Universitätsklinik für Radioonkologie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

Fragestellung: Für Patienten mit oligometastasierter oder oligoprogredienter Erkrankung werden zunehmend SBRT Konzepte zur Dosiseskaliert verwendet. Für Herde, die aufgrund der Nähe zu Risikoorganen oder schwieriger Abgrenzbarkeit nicht für eine typische Hypofraktionierung in Frage kommen, ist ein mögliches Therapiekonzept die Behandlung mit 30/40 Gy mit simultan integriertem Boost (SIB) in 10 Fraktionen. Für palliative Strahlentherapien wurde das Konzept bei radioresistenten Histologien eingesetzt. Ziel dieser Studie war, die Machbarkeit dieses Konzeptes sowie die akuten und subakuten Toxizitäten zu untersuchen.

Methodik: Retrospektiv wurden klinische Daten für eine dosiseskalierte Strahlentherapie von 24 Patienten (29 Zielvolumina) ausgewertet. Zusätzlich wurden die Bestrahlungspläne analysiert. Die Größe der Zielvolumina wurde ebenso ausgewertet wie deren Dosisabdeckung und die Dosisbelastung nahe gelegener Risikoorgane. Akute und subakute Toxizitäten wurden nach RTOG ausgewertet.

Ergebnis: Die häufigsten Metastasenlokalisationen waren Wirbelkörper (79,2 %) und Rippen (12,5 %). Häufigste Histologien waren Prostatakarzinom (45,8 %), Nierenzellkarzinom (12,6 %) und Urothelkarzinom (8,3 %). Oligometastasierung oder Oligoprogress war die Indikation für Radiotherapie bei den meisten Patienten ($n=19$). Bei 5 Patienten wurde die Indikation trotz diffuser Metastasierung gestellt (bei 3 Patienten wegen radioresistenter Histologie und bei 2 Patienten bei Wirbelkörpermetastase mit intraspinaler Komponente). Alle Patienten beendeten die zehn geplanten Strahlentherapiesitzungen. Eine akute Toxizität Grad 1 (CTCAE V4.0) wurde bei 33,3 % der Patienten dokumentiert. Ein Patient mit Metastase im distalen Femur wurde aufgrund einer Osteonekrose operiert, die 5 Monate nach Ende der Strahlentherapie festgestellt wurde. Während der Nachbeobachtung wurden keine sonstigen Spättoxizitäten dokumentiert. Es wurden keine pathologischen Frakturen beobachtet. Die 1-Jahres patientenbezogene lokale Kontrolle und progressionsfreies Überleben betrugen $85,7 \pm 13,2\%$ und $18,6 \pm 14,9\%$.

Schlussfolgerung: Dosiseskalierte hypofraktionierte Radiotherapie von ossären Metastasen führte zu guter lokaler Kontrolle mit vertretbaren Akuttoxizitäten. Lediglich ein Patient entwickelte eine interventionspflichtige Komplikation. Das Konzept stellt eine Alternative zur SBRT in wenigen Fraktionen bei ausgewählten Patienten dar.

P11-12

Patientenperspektive zur Behandlung an einem 1.5 T MR-Linac im Vergleich zu einem CT-gestützten Linac

J. Ehlers¹, C. Gani^{1,2}, C. Marks¹, A. Stolte¹, D. Thorwarth^{2,3}, N. Weidner¹, A. – C. Müller^{1,2}, D. Mönnich³, N. Marcel³, O. Dohm¹, H. Barnes⁵, H. McNair^{5,4}, D. Zips^{1,2}, S. Boeke^{1,2}, MRgRT Programm wird gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (ZI 736/2-1; PAK997/1).COI: Forschungscooperationen mit Elekta, Philips, Siemens, Dr. Sennewald Medizintechnik, Kaiku Health, TheraPanacea, PTW, ITV

¹Universitätsklinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

²Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK), Partner site Tübingen; und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

³Sektion für Biomedizinische Physik, Universitätsklinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

⁴Institute of Cancer Research, Sutton (Großbritannien)

⁵Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton (Großbritannien)

Fragestellung: Hybrideräte aus einem Linearbeschleuniger und einem Hochfeld-MRT (MR-Linac) sind eine Neuentwicklung in der Radioonkologie. Die aktuelle Studie soll untersuchen, ob gerätespezifische Faktoren, wie räumliche Aspekte, Dauer der Therapie oder Geräuschpegel die Belastung der Patienten erhöhen und damit die Therapiecompliance einschränken könnten. Zur Erfassung dieser Belastung stellen patient reported outcome measures (PROMs) einen wichtigen Baustein dar.

Methodik: Ein patient reported outcome measures (PROMs) Bogen (entwickelt von Helen McNair, adaptiert von Ahlander et al., Journal of Advanced Nursing, 2016 und Olausson, tipsRO, 2017) wurde wöchentlich an Patienten, die am MR-Linac behandelt wurden sowie an eine Vergleichsgruppe am konventionellen Linac ausgegeben. Die Skala erfasste Werte zwischen 0 für keine, 1 für leichte, 2 für moderate und 3 für starke Belastung durch das jeweilig abgefragte Item. Ein Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen erfolgte mittels Welch's t-Test für Stichproben ungleicher Varianz.

1. Ich fand die Lagerung für die Behandlung bequem	10. Ich fühlte mich schwindelig während der Behandlung
2. Ich fand den Behandlungstisch bequem	11. Ich fühlte mich schwindelig direkt nach der Behandlung
3. Ich fand es leicht ruhig liegen zu bleiben während der Behandlung	12. Mir war warm während der Behandlung
4. Ich wollte das Gerät während der Behandlung verlassen	13. Ich fühlte ein Kribbeln während der Behandlung
5. Ich fühlte mich entspannt während der Behandlung	14. Ich bemerkte einen metallischen Geschmack während der Behandlung
6. Ich hätte mir vor der Behandlung detailliertere Informationen gewünscht	15. Ich hätte mir während der Behandlung mehr Kommunikation mit dem Behandlungsteam gewünscht
7. Ich fand die Geräusche/Lautstärke im Raum gut auszuhalten	16. Ich habe mich gezwungen die Situation zu überstehen
8. Ich fand die Beleuchtung im Raum angenehm	17. Ich fand es gut Musik während der Behandlung zu hören
9. Ich fand die Behandlungszeit gut auszuhalten	18. Ich verstehe die Behandlung

P11-12 | Abb. 1 Abgefragte Items

Ergebnis: Insgesamt konnten 103 Patienten am MR-Linac und 50 Patienten am konventionellen Linac ausgewertet werden. In der Gruppe am MR-Linac gaben 32 % der Patienten an, sich gezwungen zu haben, die Situation zu überstehen (Score 2 oder 3), komplettierten die Fraktionen aber planmäßig. 8 % bzw. 32 % der Patienten berichteten von einem Schwindelgefühl (Score 2 oder 3) vor oder nach der Bestrahlung. Der Wunsch nach mehr Kommunikation mit dem Team und nach mehr Informationen zur Behandlung (jeweils Score 2 oder 3) wurde von 33 % bzw. 42 % geäußert, wobei 88 % der Patienten angaben, die Therapie zu verstehen. Ein signifikanter Unterschied für die PROMs in der Vergleichsgruppe ergab sich lediglich für die häufigere Wahrnehmung eines metallischen Geschmacks am konventionellen Linac (9 % vs. 16 %).

Schlussfolgerung: Insgesamt wurde die Behandlung am MR-Linac seitens der Patienten sehr gut toleriert. Es kam zu keiner Unterbrechung der täglichen Bestrahlung oder der Behandlungsreihe am MR-Linac auf Patientenwunsch. Die Behandlungszeit wurde von 75 % der Patienten als aushaltbar bezeichnet. Zur Vergleichsgruppe am konventionellen Linac ergaben sich außer der metallischen Geschmackswahrnehmung keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse zu potenziellen Belastungsquellen werden zur besseren Beratung künftiger Patienten und zur Optimierung der MRL-Verfahren verwendet.

P11-13

Stereotaktische Strahlentherapie von Lymphknotenmetastasen unter MR-Anleitung: Erste klinische und vom Patienten berichtete Ergebnisse

C. Herder-Wagner, F. Weykamp, S. Regnery, P. Hoegen, C. K. Renkamp, J. Liermann, C. Rippke, S. Koerber, L. König, C. Buchele, S. Klüter, J. Debus, J. Hörner-Rieber

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

Fragestellung: Die stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) ist eine nicht-invasive Behandlungsalternative für Patienten mit Lymphknotenmetastasen (LNM). Magnetresonanz- (MR)-geführte Bestrahlung besitzt einen höheren Weichgewebskontrast und erlaubt daher auch die Behandlung von Zielvolumina in der Nähe von Risikoorganen (OAR). Es existieren jedoch wenig Daten zur MR-geführten SBRT von LNM und keine Daten zum Behandlungsergebnis. Das Ziel unserer Studie war es, erste Ergebnisdaten bereitzustellen und über die Akzeptanz der Patienten bezüglich dieser neuartigen Behandlungsmethode zu berichten.

Methodik: Die vorliegende Arbeit ist die Subgruppenanalyse einer prospektiven Beobachtungsstudie bezüglich der SBRT von LNM. Die Patienten erhielten eine MR-geführte SBRT an unserem MRIdian Linac System zwischen 01/2019 und 02/2020. Lokale Kontrolle (LC), progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode mit dem log rank Test zur Signifikanzprüfung ($p < 0.05$) analysiert. Unser „patient-reported outcome questionnaire“ wurde zur Objektivierung der Patientenakzeptanz genutzt. Zur Beschreibung der Toxizität wurde die CTCAE v. 5.0 verwendet.

Ergebnis: Neunundzwanzig Patienten (72.4 % mit Prostatakarzinom; 51.7 % ohne Fernmetastasen) erhielten eine MR-geführte SBRT für insgesamt 39 LNM. Die mediane biologisch effektive Dosis (BED für $\alpha/\beta = 10$) betrug 51.3 Gy (range: 43.2–100.0 Gy). Nach einem Jahr betrugen LC, PFS and OS 92.6 %, 67.4 % bzw. 100.0 %. Verglichen mit der Ausgangsuntersuchung entwickelten sechs Patienten (20.7 %) neue Grad I° Toxizitäten (hauptsächlich Fatigue). Eine einzige Grad II° Toxizität trat auf (Fatigue), keine Grad $\geq III$ Nebenwirkungen. Generell wurde die Behandlung als sehr gut bewertet, wobei die technisch notwendige Absenkung der Raumtemperatur noch immer eine der größten

Herausforderung auf dem Weg zur größtmöglichen Patienten-Akzeptanz darstellt.

Schlussfolgerung: Die MR-geführte SBRT von LNM ist eine sehr nebenwirkungsarme Behandlungsmöglichkeit mit ausgezeichneten ersten Behandlungsergebnissen. Anhand von Langzeit-Daten wird sich das wahre Potenzial der MR-geführten SBRT von LNM bemessen lassen.

P11-14

Magnet-Resonanz-Tomographie-geführte adaptive stereotaktische Radiotherapie hepatischer Metastasen – die MAESTRO Studie

P. Hoegen^{1,4}, K. S. Zhang⁵, P. Naumann^{1,2}, E. Tonndorf-Martini^{1,2}, F. Weykamp^{1,2}, S. Regnery^{1,2}, S. Koerber¹, S. Klüter^{1,2}, C. Buchele^{1,2}, L. König^{1,2}, C. Rippke^{1,2}, C. Büsch⁶, J. Krisam⁶, O. Sedlaczek⁵, H.-P. Schlemmer⁵, M. Niyazi^{7,8}, S. Corradini^{7,8}, J. Debus^{1,9}, J. Hörner-Rieber^{1,4}

¹Department of Radiation Oncology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg

²Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg University Hospital, Heidelberg

³National Center for Tumor diseases (NCT), Heidelberg University Hospital, Heidelberg

⁴Clinical Cooperation Unit Radiation Oncology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg

⁵Division of Radiology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg

⁶Institute of Medical Biometry and Informatics (IMBI), Heidelberg University Hospital, Heidelberg

⁷Department of Radiation Oncology, University Hospital, LMU Munich, Munich

⁸Partner Site Munich, German Cancer Consortium (DKTK), Munich

⁹Heidelberg Ion-Beam Therapy Center (HIT), Heidelberg University Hospital, Heidelberg

¹⁰Partner Site Heidelberg, German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg

Fragestellung: Die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) stellt eine etablierte Therapiemethode bei hepatischer Oligometastasierung dar. SBRT basierend auf einem Internal Target Volume (ITV) ist vielerorts die Standardtechnik. Lebermetastasen werden oftmals in direkter Nähe zu radiosensitiven Risikoorganen (bspw. Magen, Duodenum, Colon) diagnostiziert. Daher kann in diesen Fällen die für eine optimale lokale Kontrolle erforderliche Dosis oft nicht appliziert werden. Die MR-geführte Radiotherapie (MRgRT) bietet das Potential durch bessere Zielvolumenabgrenzung aufgrund des überlegenen Weichgewebekontrasts, durch Gating sowie durch die Möglichkeit der täglichen Adaption in Echtzeit deutliche Verbesserungen der Leber-SBRT zu ermöglichen.

In der MAESTRO Studie soll die Wirksamkeit der adaptiven MRgRT im Vergleich zur konventionellen SBRT an einem Linearbeschleuniger mit Internal-Target-Volume (ITV)-Konzept geprüft werden.

Methodik: In dieser prospektiv randomisierten 3-armigen Phase-II-Studie werden 82 Patienten mit hepatischen Metastasen eines soliden Tumors (1–3 durch MRT bestätigte Metastasen, maximaler Metastasendurchmesser 5 cm, bei 3 Metastasen kumulativ maximal 12 cm Durchmesser, Alter ≥ 18 Jahre, Karnofsky Index ≥ 60 %) mittels SBRT behandelt. Wenn in der initialen Bestrahlungsplanung eine biologisch effektive Dosis (BED) ≥ 100 Gy erreichbar ist, erfolgt eine Randomisierung auf MRgRT oder ITV-SBRT. Andernfalls werden Patienten mittels MRgRT ohne Randomisierung mit der höchstmöglichen Dosis behandelt.

Ergebnis: Primärer Endpunkt ist das Auftreten jeglicher gastrointestinaler oder hepatobiliärer Toxizität ≥ CTCAE III°. Es wird angenommen, dass die MRgRT hier der ITV-SBRT nicht unterlegen ist. Für jede Technik wird die Rate an Metastasen, bei denen eine BED ≥ 100 Gy erreicht wird, ausgewertet. Als weitere Endpunkte werden Lokalkontrolle, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Lebensqualität, morphologische und funktionelle bildgebende Veränderungen (mittels MRT) erhoben.

Schlussfolgerung: Die MRgRT ist sowohl kosten- als auch personalintensiv. Ziel der MAESTRO Studie ist es daher, den klinischen Vorteil der MR-geführten SBRT mit „on-table“-Adaptation und Gating zur Erfahrung einer Dosisescalation bei kritisch lokalisierten Lebermetastasen nahe strahlensensibler Risikoorgane aufzuzeigen.

P11-15

Bildgeführte ablative Bestrahlung multipler cerebraler Metastasen mittels helikaler Präzisionsbestrahlung

G. Fischbeck¹, C. Pöttgen¹, W. Lübcke¹, T. Gauler¹, M. Guberina¹, N. Guberina¹, D. Pierscianek³, E. Livingstone⁴, J. Hense², W. Eberhardt², M. Stuschke¹

¹Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Essen

²Innere Klinik/Tumorforschung, Universitätsklinikum Essen, Essen

³Neurochirurgie, Universitätsklinikum Essen, Essen

⁴Dermatologie, Universitätsklinikum Essen, Essen

Fragestellung: Die Behandlung multipler cerebraler Metastasen ist mit besonderen Problemen verbunden, da die Radiochirurgie nur für limitierte Metastasen an Zahl/Volumen geeignet ist und die Ganzhirnbestrahlung mit einer Erhöhung der neurokognitiven Morbidität bei limitierter Effektivität einhergeht. In einem prospektiven Register erfolgt die Analyse von Patienten mit multiplen cerebralen Metastasen, die eine ablative fokale Bestrahlung mittels fraktionierter helikaler Tomotherapie erhalten.

Methodik: Patienten mit multiplen Hirnmetastasen (4–10) oder limitierten Metastasen, die nicht für eine Radiochirurgie qualifizierten (Durchmesser >3 cm)), wurden bei stabilem Performance-Status (ECOG 0–2) für eine hypofraktionierte helikale Tomotherapie mit 10×4.5 Gy geplant. Das PTV entsprach den makroskopischen Läsionen im Kontrastmittel-verstärkten T1-gewichteten 3D-mprage-MRT-Neurovaginations-Datensatz, mit einem PTV-Saum von 0–1 mm. MRT-Verlaufsuntersuchungen waren in 3-Monats-Intervallen nach Therapie-Ende vorgesehen.

Ergebnis: Zwischen 01/2020 und 11/2020 wurden 48 Patienten (m/w: 29/19, medianes Alter 65 (41–86) Jahre, NSCLC 27, Mamma-Ca. 4, Melanom 11, andere 6) behandelt. Im Mittel wurden 6 (1–28) Metastasen behandelt. Das GTV-Volumen betrug im Mittel 16.9 (0.2–82.0) ml. Die mediane Gesamt-Dosis betrug 45 Gy (IQR: 5 Gy), Dosis pro Fraktion war median 4.5 (3.0–4.5) Gy.

Während und bis 6 Wochen nach Abschluss der Therapie war keine Toxizität > Grad 2 zu beobachten. Eine symptomatische Verschlechterung war bei 1 Patienten nach 3 Monaten mit einem Kortikoid behandlungsbedürftig, symptomatische Hirnnekrosen wurden in diesem Kollektiv bei keinem Patienten beobachtet.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7 (3.8–14.3) Monaten zeigen nur 6 Patienten (13 %) eine cerebrale Progression (ausserhalb des therapierten Volumens). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 6 und 9 Monaten betragen 85 % (95 %CI: 74–97 %) bzw. 65 % (47–91 %).

Schlussfolgerung: Eine bildgeführte fraktionierte Präzisionsbestrahlung zeigt bei multiplen cerebralen Metastasen eine hohe lokale Effektivität und erweitert die therapeutischen Optionen für dieses prognostisch ungünstige Patientenkollektiv.

P11-16**Dosimetrischer Parametervergleich von interstitielle BT und SBRT unter Berücksichtigung der ICRU91 und des SIP-Konzeptes**

P. Hass, M. Walke, A. Gawish, T. Brunner

Klinik für Strahlentherapie, OvGU, Biederitz

Fragestellung: Sind interstitielle Brachytherapie und SBRT gleichwertige Therapieoptionen für die Behandlung von oligometastasierten oder primären Lebrmalignomen?

Methodik: In einer 2020 publizierten Studie konnte der signifikante Vorteil einer interstitiellen BT (iBT) bezüglich der tumormuschließenden Dosis (D99,9), D90 und V5 der Leber gezeigt werden. Die Autoren selbst wiesen allerdings darauf hin, dass zum Zeitpunkt der Datenerhebung und Berechnung die ICRU91-Norm noch nicht berücksichtigt werden konnte, daher die Ergebnisse zumindest bezüglich der D99,9 kritisch zu bewerten seien.

Für zwei aktuell brachyterapierte Fälle wurden nun SBRT-Pläne unter Beachtung sowohl der ICRU91-Empfehlungen als auch des SIP-Konzeptes berechnet.

Um vergleichbare umschließende PTV-Dosen zu erzielen ordinieren wir eine EQD2-äquivalente SBRT-Einzeitdosis, obwohl die gegenwärtigen Dosiskonzepte eine fraktionierte Bestrahlung mit zumeist 5 Einzeldosen vorsehen. Die Dosislimitationen der umgebenden OAR fanden bei der Dosiskalkulation besondere Berücksichtigung.

Ergebnis: In beiden Fällen waren die maximalen Tumordurchmesser gering, sodass nach isotroper BT-PTV-Expansion um 5 mm die resultierenden maximalen SBRT-Durchmesser unter 3 cm lagen. Im ersten Fall konnte mittels des SBRT Planes der dem subkapsulären Lebermalignom (CRC-Metastase) eng benachbarte Magen deutlich besser geschont werden (D1cc SBRT vs iBT: 10,33 Gy vs 13,5 Gy). Im Fall 2 erhielt das Colon eine deutlich geringer Dosis nach SBRT-Planung (D1cc SBRT vs iBT: 5,27 Gy vs 10,9 Gy), allerdings zu Lasten einer signifikant erhöhten Gallenblasenexposition (D1cc SBRT vs iBT: 14,62 Gy vs 2,43 Gy).

Bezüglich D99,9 waren beide Verfahren vergleichbar effizient, methodisch bedingt ist die D90 für die BT-Pläne signifikant höher. Die Dosisexposition V5 der Leber war in den BT-Kalkulation jeweils deutlich niedriger (Pat.1_V5 SBRT vs BT: 11,8 % vs 4,96%; Pat.2_V5 SBRT vs BT: 23 % vs 16,4 %).

Schlussfolgerung: SBRT und auch iBT sind effektive radio-ablative Verfahren für die Behandlung von Oligometastasen und primärer Lebertumoren.

Vor- und Nachteile beider Methoden sollten in einer prospektiven Vergleichsstudie evaluiert werden um Entscheidungskriterien (Tumogröße, -lage; Tumorentität etc.) zu evaluieren.

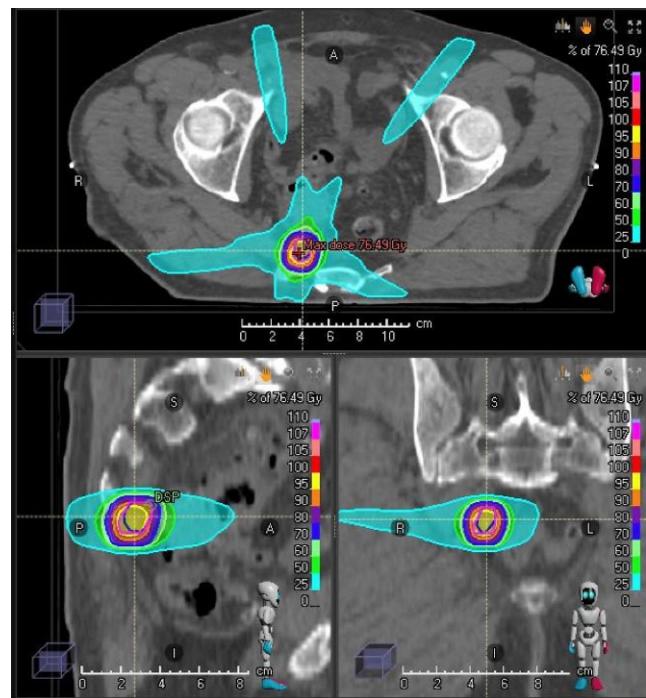
P11-17**Safety and feasibility of PSMA-PET guided SBRT to Oligo-Metastatic Prostate Cancer**

A. Gawish¹, M. Schostak², H. – J. Ochel¹, T. Brunner¹

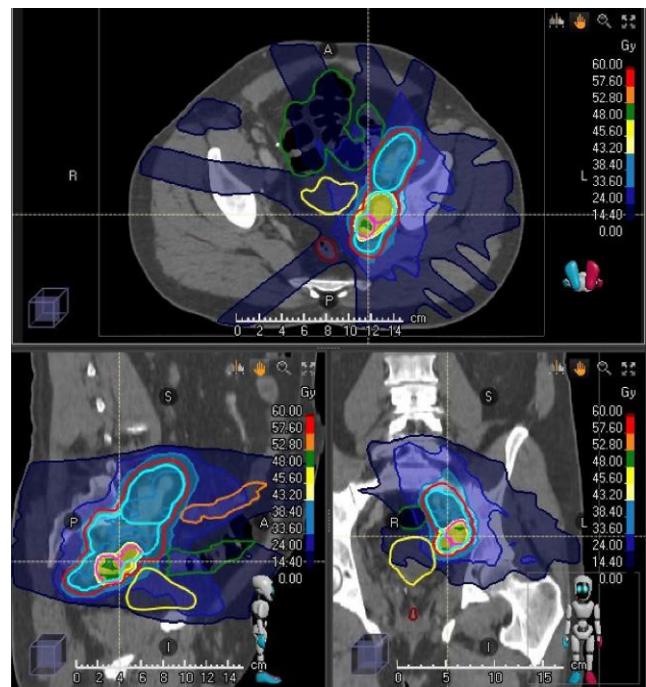
¹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

²Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

Fragestellung: With the increased use of PSMA-PET to direct treatment of oligorecurrent prostate cancer (ORPC) after radical prostatectomy (RP), we evaluated the results of stereotactic body or hypofractionated radiotherapy (SBRT/HFRT) for the treatment of patients with ORPC with ≤5 lesions using gallium prostate-specific membrane antigen positron emission tomography (68Ga-PSMA-PET/CT).



P11-17 | Fig. 1 –isolated lesion SBRT



P11-17 | Fig. 2 – SIB-SBRT Plan

Methodik: We enrolled patients who suffered from biochemical failure and received 68Ga-PSMA-PET/CT before SBRT (≤12 fractions)/HFRT (>12 fractions, minimal single dose 3 Gy) without androgen-deprivation therapy (ADT). We evaluated the effect of 68Ga-PSMA-PET/CT for the planning and the progression-free survival (PFS). Treatment related toxicity was measured using Common Terminology Criteria for

Adverse Events (CTCAE, v4.0). For acute and late toxicities EQD2 a/b 10 Gy and a/b 3 Gy were assumed.

Ergebnis: 68Ga-PSMA-PET/CT modified the treatment in 70% (12/17) of the patients. Median follow-up was 12 months (2–24 months). Of 17 patients with 31 lesions (2 bones, 27 nodes and 2 local recurrence), 36 % received radiotherapy only for the isolated lesion, while 64 % of the patients received radiotherapy for the local regional nodal station with an EQD₂ of 50 Gy with boost to the positive PSMA-LN. Mean high dose PTV -PSMA was 19 cc (range 2.54–147), mean dose was 50 Gy (30–74 Gy) in a mean of 14 fractions (6–24), High dose PTV median boost EQD₂ of all patients was 72 Gy (52–78 Gy), EQD_{2,10} 56 Gy and EQD_{2,3} 67.2 (48–74.4). Non-boost median EQD₂ values were 57.75 Gy, 47.25, and 54.6 Gy respectively (EQD_{2,2}, EQD_{2,10}, EQD_{2,3}). No patients suffered from recurrence in RT-field, SBRT/HFRT led to prolonged PSA decrease in 7/14 patients, however with 3 of these 8 patients receiving repeated PSMA based irradiation of novel lesions during follow-up. Overall acute toxicity was low with 2 patients with reported toxicities > grade 1. Nevertheless, there was one patient with grade 4 acute toxicity and 1 patient with grade 3 toxicity, both bowels. Both were associated with large pelvic PTVs close to or at the prostatic bed. Late toxicity was ≤ grade 1 in all patients.

Schlussfolgerung: This study demonstrated the feasibility and safety of metastasis directed SBRT/HFRT to treat ORPC lesions defined by 68Ga-PSMA-PET/CT and promising results regarding intermediate-term PSA decrease were observed. Overall treatment related toxicity was well but PTVs close to RP regions should be restricted

P11-18

Automatisierter Delineation-Algorithmus als adaptives Planungstool in der Lungen-SBRT

A. A. Mohamed, K. Gester, L. Schmitz, M. Schlenter, M. Eble

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen

Fragestellung: Das Tumorvolumen im Verlauf der Strahlentherapie ist ein dynamischer Prozess. Solche Volumenänderungen können sich negativ auf die dosimetrischen Daten und nachfolgend auf das prognostische Ergebnis auswirken. Eine frühzeitige Erkennung im Verlauf der Behandlung und eine adaptive Planung könnten das negative Ergebnis dieser Veränderungen begrenzen.

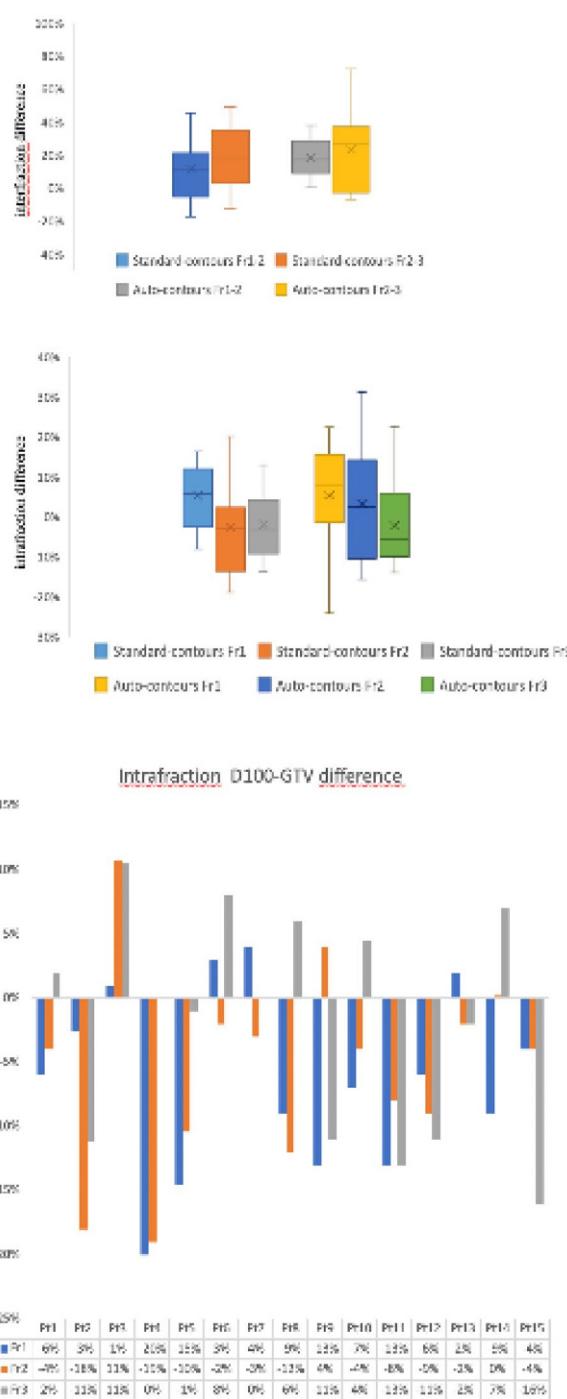
Methodik: Für diese Studie wurden 15 Patienten ausgewählt, bei denen eine SBRT der Lungenläsionen in 3 Fraktionen durchgeführt wurde. Das Gross Target Volumen (GTV) für 18 Läsionen wurde in 15 Planungs-CTs (P-CT) und 90 Cone-Beam CTs (CBCT) (CBCT vor und nach der Bestrahlung) von einem Experten für Radioonkologie des Thorax und von einem im eigenen Haus entwickelten automatisierten Delineations-Algorithmus (basierend auf der Änderung der Hounsfield-Einheiten) durchgeführt. Die manuellen und automatischen Konturen wurden unter Verwendung der Dosisvolumenhistogramme (DVHs) aus dem ursprünglichen Bestrahlungsplan für jeden Patienten bewertet.

Ergebnis: Unter Verwendung der Pre-RT-CBCTs zur Bewertung der GTV-Volumenänderungen der Interfraktionellen Bewegung fanden wir bei den meisten Patienten eine Änderung des GTV-Volumens im Verlauf der Strahlentherapie. Bei 11 Patienten wurde eine mittlere Volumenzunahme von 33,4 % (Bereich 6,3 % –72,1 %) beobachtet, und vier Patienten zeigten eine Abnahme des Tumorvolumens (4,6 %, Bereich 2,7 % –6,7 %). Das Verhältnis der Patienten mit Volumenzunahme und -abnahme war nach automatischer und manueller GTV-Delineation gleich (ein nicht signifikanter Unterschied im mittleren Volumen, der bei manueller Konturierung 14,6 % und automatischer Segmentierung mit 20,5 % beobachtet wurde).

Die intrafraktionellen GTV-Volumenänderungen wurden unter Verwendung der CBCTs vor und unmittelbar nach RT für die entsprechen-

de Fraktion im Verlauf der Strahlentherapie bewertet. Insgesamt war sowohl nach manueller als auch nach automatischer Delineation ein Volumenrückgang zu verzeichnen (Abbildung). Die automatische Abgrenzung ergab ein verringertes GTV-Volumen unmittelbar nach der SBRT bei 4 Patienten für Fraktion 1, 5 Patienten für Fraktion 2 und 10 Patienten für Fraktion 3 und bei der manuellen Delination lag der Wert bei 4, 9 und 9 Patienten.

Die Anwendung der intrafraktionellen Tumorvolumenänderungen mit dem ursprünglichen Behandlungsplan führte zu einer Unterdosierung des mittleren D100-GTV von 9.45 % ±5.2 % bei 11 Patienten in



P11-18 | Abb. 1

der 1. Fraktion, $7.95\% \pm 5.94\%$ bei 12 Patienten in der 2. Fraktion und $9.31\% \pm 5.63\%$ bei 7 Patienten in der 3. Fraktion.

Schlussfolgerung: Der automatisierte Delineations-Algorithmus könnte als adaptives Online-Delineation-Tool zur frühzeitigen und genauen Erkennung von Volumenänderungen und zur Notwendigkeit einer adaptiven Neuplanung verwendet werden.

P11-19

Prophylaktischer Einsatz von Dexamethason während zerebraler Bestrahlung: Eine Umfrage in Deutschland

A. Glowka, H. Mesrogi, D. Vordermark, D. Medenwald

Strahlentherapie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle

Fragestellung: Während einer zerebralen Bestrahlungen wird Dexamethason häufig prophylaktisch begleitend zur Therapie gegeben, um eine potentielle Hirndrucksymptomatik zu verhindern, obwohl Nebenwirkungen auftreten können und die Substanz für den prophylaktischen Einsatz in Deutschland keine Zulassung hat.

Ziel der Arbeit ist es die aktuelle Behandlungspraxis in Bezug auf die prophylaktische Dexamethasongabe während der strahlentherapeutischen Behandlung von Hirnmetastasen abzubilden. Dabei stellt sich die Frage, bei welchen Bestrahlungstechniken ein Steroid prophylaktisch verschrieben wird, welche Dosen appliziert werden und wie die Verteilung dieser über den Tag aussieht.

Methodik: Hierfür wurde eine Patterns-of-care Umfrage an StrahlentherapeutenInnen der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie – DEGRO e.V. verschickt. Die Befragten sollten anhand von Fallbeispielen ihre Einschätzung zur supportiven Therapie bei palliativer Ganzhirnbestrahlung, stereotaktischer Bestrahlung und Ganzhirnbestrahlung mit simultan integriertem Boost abgeben.

Die fiktiven Fälle waren so konstruiert, dass zu Beginn keine neurologischen Symptome wie Kopfschmerz, Paresen, Organisches Psychosyndrom, Krampfanfälle, Hirnnervenparesen oder Hirndruckzeichen vorlagen. Seit mindestens zwei Wochen vor Beginn der Radiotherapie wurde kein Dexamethason gegeben und es findet keine antikonvulsive Therapie statt.

Ergebnis: An der Umfrage nahmen 220 StrahlentherapeutenInnen teil. Von diesen wurden 218 in die Auswertung eingeschlossen. Unter den Teilnehmenden befinden sich 46,8% ($n=102$) aus dem ambulanten Sektor und 53,2% ($n=116$) aus dem stationären Bereich – 53,4% ($n=62$) von diesen arbeiten an einem Universitätskrankenhaus. 61% ($n=133$) der Befragten geben an, dass sie monatlich über 6 PatientInnen mit zerebralen Metastasen behandeln. 17,4% ($n=38$) entschieden sich im Falle einer palliativen Ganzhirnbestrahlung für die vorsorgliche Steroidgabe, wobei die täglich applizierte Dosis zwischen 2 und 16 mg schwankte. 92% ($n=19$) empfahlen dabei eine Tagesdosis von 8 mg oder weniger. Bei der Ganzhirnbestrahlung mit integriertem Boost präferierten 45,4% ($n=100$) die Steroidgabe. Die angegebenen Dosen umfassten 2 bis 24 mg täglich, bei 83,8% ($n=83$) jedoch Dosen von 8 mg oder weniger. Im Zuge einer stereotaktischen Bestrahlung befürworteten 66,5% ($n=141/212$) die prophylaktische Gabe, wobei 9,4% ($n=20$) eine intravenöse Applikationsform bevorzugten. Die Tagesdosen variierten zwischen 4 und 32 mg. In allen drei Fällen variierte die Aufteilung der Dosen zwischen 1 bis 4 Gaben am Tag.

Schlussfolgerung: Viele PatientInnen erhalten bei der Bestrahlung von Hirnmetastasen prophylaktisch Steroide. Die Befragung zeigt dabei erhebliche Unterschiede in den eingesetzten Therapieregimes auf. Auffallend sind diese Differenzen besonders bei der stereotaktischen Bestrahlung, hier variieren die empfohlenen Behandlungskonzepte am stärksten. Der prophylaktische Einsatz von Dexamethason bleibt somit Gegenstand der Diskussion und weiterführende prospektive Studien werden benötigt.

P11-20

Präzision der Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) bei pelvinen Lymphknotenmetastasen mit dem Halcyon-System

K. Radlanski, V. Budach, D. Böhmer

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Fragestellung: Intrafraktionelle Bewegungen des Gross-Tumor-Volumen (GTV) stellen eine große Herausforderung in der SBRT dar. Um auch ein bewegtes Ziel sicher mit Dosis abzudecken, werden die Planning-Target-Volumes (PTV) Sicherheitssäume entsprechend institutioinsinterner Lagerungsgenauigkeit sowie der vermuteten Beweglichkeit des Tumors während der Beam-On-Time (BOT) gewählt. In der Regel belaufen sich die Sicherheitsabstände um 0 mm (GTV=PTV in der cerebralen Stereotaxie) bis ca. 8 mm in der Leber- und Lungenstereotaxie. Die Gesamtliegedauer eines Patienten korreliert mit der Lagerungsgenauigkeit. Das Halcyon ist eine neue Generation Linearbeschleuniger mit einer schnelleren Bildgebung und kürzerer BOT. Ziel dieser Pilot-Untersuchung ist die Evaluation der gewählten GTV-PTV-Margins.

Methodik: 22 Männer mit 51 Lymphknotenmetastasen eines Prostatakarzinoms erhielten eine definitive Radiohormontherapie einschließlich der Prostata und Lymphabflusswege. Innerhalb des Lymphabflusgsgebiets wurden makroskopische Lymphknotenmetastasen stereotaktisch mit 1–3 Fraktionen in Einzeldosen von 5–6 Gray (Gy) aufgesättigt. Vor jeder Applikation der SBRT und unmittelbar im Anschluss wurde jeweils ein Conebeam CT (CBCT) zur Lagerungskontrolle durchgeführt. Die Zeitpunkte dieser beiden CBCTs markieren Anfang und Ende der Liegedauer. Es wurde jeweils das Planungs-CT mit dem CBCT vor und nach der Bestrahlung bildfusioniert. In beiden CBCTs wurden die Abstände der aktuellen Position des GTV zum PTV in allen Richtungen gemessen: lateral, kranial/kaudal sowie anteroposterior. Um die tatsächliche Abweichung des GTVs zu bestimmen, wurde die Differenz aus beiden Absolutwerten berechnet (CBCT1–CBCT2).

Ergebnis: Die Abweichung des Tumors in axialer Ebene nach rechts/links betrug im Mittel $0,07\text{ cm} \pm 0,07\text{ cm}$ / $0,09\text{ cm} \pm 0,1\text{ cm}$, in der Frontalebene nach kranial/kaudal $0,13\text{ cm} \pm 0,1\text{ cm}$ / $0,12\text{ cm} \pm 0,11\text{ cm}$, in der Sagittalebene anterior/posterior $0,1\text{ cm} \pm 0,08\text{ cm}$ / $0,1\text{ cm} \pm 0,1\text{ cm}$. Im Mittel betrug die Liegedauer 3:08 min \pm 2:01 min, die BOT 2:58 min \pm 0:52 min. Daraus ergibt sich eine Gesamtliegedauer von im Mittel 6:42 min \pm 2:21 min.

Schlussfolgerung: Das Halcyon-System zeichnet sich im Vergleich zu konventionellen Linearbeschleunigern durch eine kürzere Liegedauer aus. Die GTVs bewegen sich im Mittel um $0,07\text{ cm}$ bis $0,13\text{ cm}$ in allen drei Dimensionen. Aktuell werden Sicherheitssäume von $0,3\text{ cm}$ verwendet. Auch nach Analyse durch die van Herk-Formel deutet die geringe intrafraktionelle Beweglichkeit des GTV darauf hin, dass diesbezüglich die gewählten Sicherheitssäume ausreichend groß gewählt werden. Ein weiterer Einflussfaktor der PTV-Margins ist die Matchingsgenauigkeit, die in dieser Fragestellung jedoch nicht relevant ist. Eine größere Kohortenanalyse ist geplant, um die Daten aus der vorliegenden Pilotuntersuchung zu verifizieren.

P12 | Benigne Erkrankungen

P12-1

Strahlentherapie inguinaler Lymphfisteln nach gefäßchirurgischen Eingriffen – retrospektive Auswertung von 206 Fällen

M. Hautmann¹, B. Dietl¹, L. Wagner², F. Zeman³, O. Kölbl¹, K. Pfister², W. Schierling²

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

²Abteilung für Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

³Zentrum für Klinische Studien, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

Fragestellung: Inguinale Lymphfisteln stellen eine typische Komplikation gefäßchirurgischer Eingriffe dar. In der Literatur wird die Prävalenz mit 0,5 % bis 5,2 % angegeben. Eine international anerkannte standardisierte Therapie existiert nicht. Die Strahlentherapie stellt eine optionale konservative Therapie dar, allerdings ist die Evidenz bislang begrenzt. Ziel dieser Arbeit war die klinische Auswertung der relativ homogenen Daten eines deutschen Universitätsklinikums.

Methodik: Diese Auswertung schließt 191 Patienten mit 206 behandelten inguinalen Lymphfistel ein. Es wurden ausschließlich Lymphfisteln nach gefäßchirurgischen Eingriffen erfasst. Hinsichtlich des Ansprechens wurde vier unterschiedliche Endpunkte untersucht. Neben einer Abnahme der Sekretion um mindestens 25 % waren dies die Reduktion der Sekretion auf weniger als 50 ml/24 Stunden, die Drainagenentfernung innerhalb von neun Tagen nach Strahlentherapie und die fehlende Notwendigkeit einer weiteren Therapie.

Ergebnis: Die Patienten wurden nach 3D-CT-Planung am Linearbeschleuniger mit einer Einzeldosis von 3,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 9,0 bzw. 18,0 Gy (bei einer Sekretionsmenge von mehr als 50 ml/24 Stunden nach 9,0 Gy) behandelt. Relevante strahlentherapiebedingte Toxizitäten traten nicht auf.

Der Altersmedian lag bei 70 Jahren. 74,3 % der Patienten waren männlich. Am häufigsten war die Lymphfistel nach Anlage eines arteriellen Bypasses oder Arterieneröffnung auf Grund von Endostents aufgetreten.

Hinsichtlich der vier unterschiedlichen Endpunkte verzeichneten 88,3 %, 79,6 %, 80,6 % bzw. 74,8 % der Patienten ein Ansprechen. Das Gesamtansprechen (als Kombination aller vier Endpunkte) lag bei 62,6 %.

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der medianen Sekretionsmenge von initial 150 ml/24 Stunden auf 50 ml/24 Stunden zum Abschluss der Bestrahlung und 20 ml/24 Stunden am 9. posttherapeutischen Tag.

Relevante prädiktive Parameter konnten nicht gefunden werden.

Schlussfolgerung: Die Strahlentherapie inguinaler Lymphfisteln stellt eine effektive und nebenwirkungsarme Therapie dar. Nach Kenntnis der Autoren schließt dieses Kollektiv die größte bisher publizierte Patientenanzahl ein. Da an der durchführenden Institution ein relativ standardisiertes Protokoll zum Einsatz kommt und das Kollektiv homogen ist, sind die Ergebnisse als relativ valide anzusehen. In Zusammenhang mit der bereits vorliegenden Literatur kann daher das o. g. Konzept zur Behandlung inguinaler Lymphfisteln erwogen werden.

P12-2

Bildgestützte 3D-CT-Planung bei Fibromatosen – Prämissen & Perspektiven

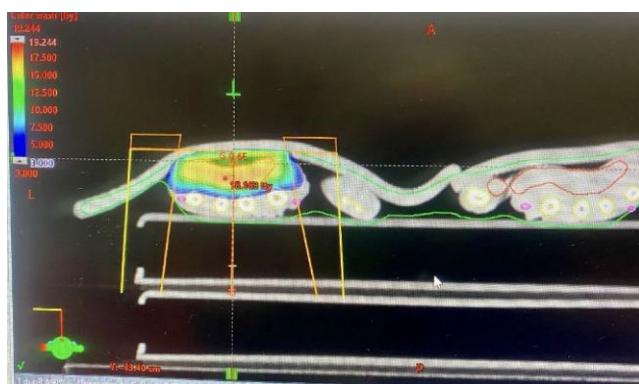
H. Seegenschmiedt¹, F. Pascher¹, F. Schlaich¹, A. Windschall¹, A. Grajda¹, R. Kurek², S. Röddiger²

¹Strahlentherapie GmbH, MVZ RON Niedersachsen, Osnabrück

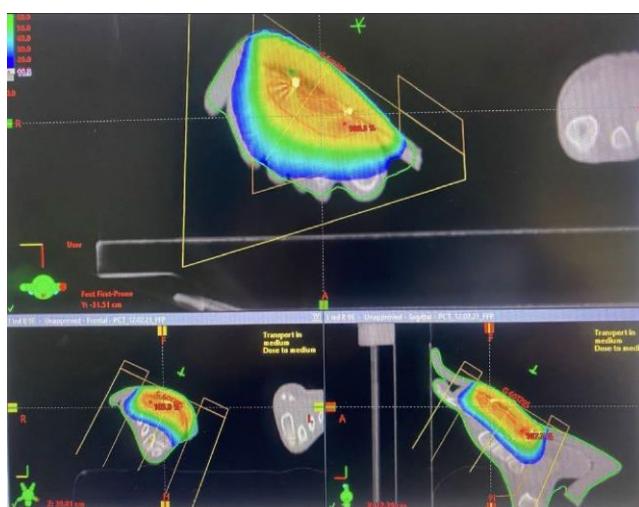
²Praxisverbund RadioOncologieNetzwerk, Aalen

Fragestellung: Die Strahlentherapie bei Gutartigen Erkrankungen wird seit vielen Jahrzehnten erfolgreich praktiziert. Daraus resultieren in der alltäglichen Praxis noch heute oft einfache Geräteanwendungen (Orthovolt-Strahlentherapie), einfachste RT-Techniken (meist Stehfeldtechniken), einfache Dosisfestlegung und -verschreibung bezogen auf einen Referenzpunkt bzw. eine Referenzisodose. Dies entspricht nicht mehr den modernen Ansprüchen unter In Anspruchnahme moderner Bildgebung (Ultraschall, Computer- und Kernspintomographie) und 3d-CT-gestützter Bestrahlungsplanung und Ausführung.

Methodik: Anhand von 4 klinischen Beispielen (Morbus Dupuytren, Morbus Ledderhose, Morbus Peyronie und Keloid/hypertrophe Narbenbildung) demonstrieren wir optimierte Lagerungstechniken, die Fusion von ergänzenden Bildgebenden Verfahren (US, MRT), die exakte Definition von GTV, CTV und PTV in den einzelnen klinischen Beispielen und die genaue Definition von Risikostrukturen – sofern relevant. Unter Einsatz von verschiedenen Dosismodifikationen (Än-



P12-2 | Abb. 1 3D-CT-Planung beim Morbus Dupuytren



P12-2 | Abb. 2 3D-CT-Planung beim Morbus Ledderhose

derung der Energie und Anwendung von Bolusmaterial sowie optimaler Lagerungen) werden 3D-dosisoptimierte RT-Pläne vorgestellt.

Ergebnis:

1. Unser praktisches Vorgehen zeigt, dass mit Hilfe dieser Optimierungsverfahren deutlich bessere Dosisverteilungen im Zielgebiet erzielt werden können.
2. Die zusätzlichen bildegebenden Verfahren verbessern die Definition von GTV und PTV und die Erkennung von Risikostrukturen (z. B. Nagelbett bei M. Dupuytren).
3. Die individuellen anatomischen Bedingungen können besser berücksichtigt und dadurch Risikostrukturen besser geschont werden.
4. Die Planung ist insgesamt zeitaufwendiger als die klassischen „on-site“ Ersteinstellungen rechtfertigen dafür aber auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten eine 3D-Abrechnung sowohl im Planungs- als auch im Bestrahlungsmodul
5. Zwei Beispiele zeigen die optimierten 3D-Pläne bei M. Dupuytren und M. Ledderhose.

Schlussfolgerung: Gerade bei höher dosierten RT-Konzepten am Beispiel der gutartigen Fibromatosen kann durch eine 3D-CT-bild-gestützte Bestrahlungsplanung eine bessere Dosisverteilung mit möglicherweise besseren Ergebnissen und geringeren Nebenwirkungen erzielt und damit das ALARA-Prinzip verbessert werden

P12-3

Low-Dose Strahlentherapie hocheffektiv in der Behandlung schmerzhafter Fußgelenksarthrosen

T. Weissmann, F. Putz, M. Hecht, J. – G. Zhou, A. – J. Donaubauer, R. Fietkau, U. Gaapl, O. Ott, F. Benjamin

Strahlentherapie, FAU Erlangen, Erlangen

Fragestellung: Schmerzhafte Fußgelenkarthrose ist eine Indikation für die lokale niedrig Dosis Bestrahlung. An unserem Zentrum wurden in den letzten 15 Jahren ca. 194 Patienten mit dieser Indikation behandelt. Die retrospektive Auswertung dieser Daten stellt eine wichtige Grundlage zur weiteren Planung prospektiver Studien in der Röntgentherapie dar. Deshalb haben wir die bei uns bestrahlten Patienten umfassend retrospektiv erfasst, um die Effektivität der Behandlung abschätzen zu können.

Methodik: In einem Zeitraum von Dezember 2004 bis Oktober 2019 erfolgte bei 194 Patienten mit diagnostizierter schmerzhafter Fußgelenkarthrose eine niedrig dosierte Orthovolt Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 0,5 oder 1,0 Gy. Die Patienten erhielten mindestens eine Serie zu je sechs Bestrahlungen in mindestens 48 stündigen Abständen. Alle Patienten wurden am Ende der Behandlung nach einer subjektiven Einschätzung ihrer Schmerzen im Vergleich zur initialen Schmerzbelastung vor Radiotherapie befragt. Im Rahmen der regulären Nachsorge nach drei und sechs Monaten post radiatio wurden die Patienten nach Ihrem aktuellen Schmerzniveau befragt und potenzielle Nebenwirkungen abgeklärt. Die so festgestellten Schmerzwerte der Patienten wurden analysiert und zudem Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht der Patienten sowie Anzahl der Serien oder die zur Bestrahlung verwendete Einzeldosis berücksichtigt.

Ergebnis: Von 194 Patienten konnten bei 78 % (151/194) eine subjektiv gut spürbare Besserung der Beschwerden festgestellt werden. Keine subjektive Besserung gaben lediglich 22 % (43/194) der Patienten nach erfolgter Therapie an. Bemerkenswert ist allerdings, dass 73 % (142/194) sogar eine Besserung der Beschwerden bis hin zur Remission (Verbesserung zwischen 20 % –100 % vom Ausgangswert) festgestellt hatten. Bezuglich der Einflussfaktoren konnte weder für Geschlecht, Alter noch Schmerzmuster ein signifikanter Einfluss auf die Schmerzlinderung nachgewiesen werden. Zudem konnten wir feststellen, dass kein Patient über eine Verschlechterung der Symptome nach Bestrahlung berichtet hatte. Nebenwirkungen oder bestrahlungsasso-

zierte Zweitneoplasien der Behandlung konnten nicht nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Auf Grund der von uns bisher analysierten Verläufe der bestrahlten Patienten können wir feststellen, dass die Röntgentherapie ein sehr gut verträgliches und vor allem effektives Mittel zur Schmerzbehandlung von Patienten mit Fußgelenksarthrose darstellt. Um den Stellenwert der Röntgentherapie in prospektiven Studien zu festigen sind diese Daten als Planungsgrundlage essentiell. Dennoch zeigen unsere Daten auch, dass Schmerz leidende Patienten trotz aktueller Kritik auch in Zukunft von dieser Therapiemodalität effektiv und langlebig profitieren können.

P12-4

Retrospective comparison of once-weekly vs. twice-weekly radiation therapy for painful heel spurs

Y. Hedayat Pour, R. Mücke, I. Adamietz, K. Fakhrian

Klinik für Strahlentherapie – Marien Hospital Herne, Ruhr Universität Bochum, Herne

Fragestellung: This study is comparing two radiation therapy regimens with a total dose of 3 Gy in three weeks for painful heel spurs either with once-weekly fractions ($3 \times 1 \text{ Gy}$) or with twice-weekly fractions ($6 \times 0.5 \text{ Gy}$).

Methodik: We performed a retrospective analysis of subjective statements from 162 patients with painful heel spur treated with the once-weekly regimen ($N=65$) or with the twice-weekly regimen ($N=97$) at the Department of Radiation Oncology between January 2014 and December 2016. There was an unintended randomization during this period of time as the two radiation oncologists at the center used different radiation therapy regimens for benign diseases. In all patients, lateral opposing 6 MV beams of linear accelerator were used. The results were measured using the VAS scale (visual analogue scale), ranging 0 through 10, before RT, on the last day of radiation therapy, 10–12 weeks and one year after RT. In case of persisting or recurrent pain after 3 months, RT was repeated with identical procedure. Primary endpoint was outcome, defined by physicians as complete response/no pain (CPR/pain score:0), good pain relief (GPR/pain reduced by ≥ 2 points), partial pain relief (PPR/reduced by 1 point) and no reduction/increased pain (NPR). The impact of predictive factors—treatment regimens, duration of symptoms, initial pain score, response to pain relief medication—was evaluated in uni- and multivariate analysis (Chi-square Test, logistic regression).

Ergebnis: The mean duration of pre-treatment symptoms was 8 months (3–72 months). Initial pain was mild/moderate (≤ 5 points) in 99 (61 %) patients. A retreatment was performed in 75 (46 %) of patients in a median time of 3 months after the first radiation therapy. In the univariate analysis, initial pain score (≤ 5 vs. >5), duration of symptoms (≤ 6 months vs. >6 months), gender (female vs. male) and response to pain relief medication (yes vs. no) were significant predictive factors ($p < 0.05$) for CPR. In the multivariate analysis initial score remained a significant prognostic factor for CPR.

In univariate analysis for CPR, GPR, PPR and NPR on the last day of radiation therapy, 10–12 weeks and 1 year after RT, there was no statistical difference between the two radiation therapy regimens ($p > 0.05$). There was no difference between the two groups considering the necessity for a second course of radiation therapy.

Schlussfolgerung: These findings indicate the equivalence for the treatment results between the two regimens for the treatment of painful heel spurs. However, once-weekly radiation therapy with 1 Gy to a total dose of 3 Gy is more suitable considering the fewer visits to the radiation centers, especially in COVID-19 pandemic.

P12-5**Halcyon-geführte Strahlentherapie entzündlicher Gelenkerkrankungen**

S. Heyden¹, A. Kasch¹, C. Giro¹, M. Sabatino¹, F. Würschmidt¹, J. Dahle¹, J. Lorenzen², R. Bischoff¹, M. Kretschmer¹

¹Strahlentherapie, Radiologische Allianz, Hamburg

²Diagnostische Radiologie, Radiologische Allianz, Hamburg

Fragestellung: Die analgetische Strahlentherapie entzündlicher Gelenkerkrankungen hat in der ambulant-niedergelassenen Versorgung von benignen Erkrankungen mittels Linearbeschleunigern einen hohen Stellenwert. Durch Integration der Geräte in Onkologieinformations-Systeme werden hohe Qualitätsstandards in Bezug auf Dosisprotokollierung, Therapie- und Nachsorgedokumentation erreicht.

Das Halcyon-System (Fa. Varian, Palo Alto, USA) in der Version 3.0 ist ein kompaktes, auf einer Ring-Gantry montiertes Linearbeschleunigersystem mit einer CT-ähnlichen Öffnung von 100 cm Durchmesser. Ein klassisches Lichtfeld mit Laserisozentrum zur direkten Einstellung von Stehfeldern steht nicht zur Verfügung. Die Kolimierung des ausgleichsfilterlosen (FFF) 6 MV Behandlungsstrahls als IMRT- oder VMAT-Behandlung, erfolgt durch einen Dual-Layer MLC ($28 \times 28 \text{ cm}^2$) mit einer virtuellen Leafbreite von 5 mm. Zwingend jeder Fraktion vorgeschaltet ist IGRT, entweder als kV-CBCT oder orthogonale 2D-MV-Aufnahmen.

Wir berichten erstmals über die technische Realisation von Halcyon-geführter Strahlentherapie bei der Behandlung entzündlicher Gelenkerkrankungen mit Stehfeldern.

Methodik: Um die typischerweise lichtfeldgeführte Einstellung der Behandlungslokalisierung zu umgehen, wurde zunächst eine spezielle Tischauflage mit Aufdrucken klinisch verwendeter Stehfelder im FOA 100 cm angefertigt. Bei distalen Lokalisationen wie Finger, Hand oder Ellenbogen steht der Patient „hinter“ dem Halcyon-System und bringt stehend oder sitzend die RT Region auf die geplante Abbildung in der Bore. Fuss- und Kniestabilisationen werden auf der Behandlungscouch liegend, feet-first in analoger Weise eingestellt. Da Halcyon stets einen IGRT-Workflow (MV/MV) mit Referenz CT und RT-Plan fordert, werden zur RT-Planung vordefinierte DICOM 3D-RT-Pläne (korrespondierend zur Tischauflage) basierend auf synthetischen CTs verschiedener Dicken zum Patienten importiert. Durch zwingende MV-Bildgebung vor RT wird die korrekte Lagerung gewährleistet.

Ergebnis: Der oben beschriebene Workflow „benigne RT“ konnte erfolgreich am Halcyon implementiert werden und ermöglicht Umlaufzeit pro Fraktion und Patient (Transfer Umkleide/Halcyon, Lagerung, IGRT, Behandlung, Transfer Halcyon/Umkleide) von unter 5 min. Durch vordefinierte DICOM-RT Pläne mit fluenzeditierter FFF-Stehfeldern konnte die RT-Planung auf unter 5 min im Mittel realisiert werden. Die zur IGRT benötigte MV-Bildgebungsdoxis von 2MU/Fraktion wird im RT-Plan bereits berücksichtigt.



P12-5 | Abb. 1 Behandlungssituation am Halcyon. Typische Behandlungssituationen für analgetische (a) Fersenspornbehandlungen und (b) Bestrahlungsfelder im Bereich der Hand am Halcyon

Schlussfolgerung: Die Halcyon-geführte Strahlentherapie zur Behandlung entzündlicher Gelenkerkrankungen für die Lokalisationen Finger, Hand, Ellenbogen, Fuss und Knie ist innerhalb von üblichen Behandlungstimeslots möglich. Rumpfnähe Lokalisationen wie Schulter oder Hüfte können CT-geplant in konventioneller Weise behandelt werden. Die notwendige MV/MV Bildführung ermöglicht eine dosisneutrale nahtlose Dokumentation der Behandlungssituation.

P12-6**Ergebnisse der symptomatischen Radiotherapie bei Rhizarthrose**

J. Schultze, G. Bockelmann, C. Schulz, J. Dunst

Klinik für Strahlentherapie, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

Fragestellung: Trotz Pandemie-bedingter Einschränkungen der strahlentherapeutischen Behandlung gutartiger Erkrankungen ist die Nachfrage nach solchen Therapien ungebremst. Es sollte am Beispiel der Rhizarthrose überprüft werden, welchen Beitrag die Strahlentherapie zur symptomatischen Befundbesserung leisten kann.

Methodik: Von Oktober 2019 bis März 2021 wurden 40 Patienten mit Rhizarthrose in der Klinik für Strahlentherapie behandelt. Das mediane Lebensalter betrug 67 Jahre, das durchschnittliche Lebensalter 67,5 Jahre. Das Verhältnis Männer zu Frauen war 9 zu 31 Patienten. In 13 Fällen war das rechte Daumengrundgelenk betroffen, in 10 Fällen das linke, 17 mal waren es die beidseitigen Daumengrundgelenke. Bei 13 der 40 Patienten erfolgten zwei Behandlungsserien, bei einer Patientin drei Serien im Untersuchungszeitraum, insgesamt also 54 Serien.

Symptomatisch wurden Einzeldosen von 0,5 Gy zweimal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 3 Gy, ausschließlich am Linearbeschleuniger und mit 6 MeV-Elektronen appliziert.

Der Therapieerfolg wurde standardisiert unmittelbar bei Behandlungsende und 6 Wochen danach in Orientierung am von Pannewitz-Schema erhoben.

Ergebnis: Nebenwirkungen der Radiotherapie wurden nicht festgestellt.

Beschwerdefreiheit konnte bei 10 (25 %) von 40 Patienten erreicht werden, gebessert waren 21 Patienten (52,5 %), in 9 Fällen waren die Beschwerden unbeeinflusst (22,5 %). Damit war bei 77,5 % der Patienten ein positives Ansprechen auf die Therapie feststellbar, obwohl in diesem Kollektiv ein hoher Anteil mit beidseitigem Befall und Re-Bestrahlungen enthalten war. Beschwerdefrei, gebessert und unverändert waren bei den Patienten mit beidseitigem Befall jeweils 3, 11 und 3 Patienten, bei den wiederholten Serien jeweils 3, 7 und 3 Patienten. 23 von 40 Patienten (57,5 %) gaben eine initiale Schmerzverstärkung nach der 1. oder 2. Bestrahlungsfaktion an, die sich dann jedoch schnell zurückbildete.

Der Effekt der Radiotherapie trat üblicherweise vier Wochen nach Therapie ein, wesentliche geschlechtsspezifische Unterschiede ergaben sich nicht.

Schlussfolgerung: Die Radiotherapie ist eine effektive Methode zur symptomatischen Behandlung der Rhizarthrose. Re-Bestrahlungen führen zu guten, schmerzlindernden Effekten. Die Strahlentherapie hat einen bleibenden Stellenwert nach initial konservativer Therapie und sollte auf jeden Fall vor invasiven, chirurgischen Maßnahmen durchgeführt werden.

P12-7

Symptomatische Hyperostosis der Protuberantia occipitalis externa – ungewöhnliche Indikationsstellung zur perioperativen Strahlentherapie zur Ossifikationsprophylaxe – Fallbericht

B. Hültenschmidt¹, D. Brücher², H. Seegenschmiedt³, K. Lindel¹

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Städtisches Klinikum, Karlsruhe

²Klinik für Unfall-, Hand- und Orthopädische Chirurgie, Städtisches Klinikum, Karlsruhe

³Strahlentherapie, Radiologie am Stern, Essen

Fragestellung: Die Hyperostosis der Protuberantia occipitalis externa ist medizinisch gesehen in der Regel eine Variante ohne Krankheitswert. Allerdings kann es zu ausgeprägten Beschwerden insbes. beim dornförmigen Typ III (Varghese, 2017) mit schmerzhafter Schwellung, Schmerzen beim Liegen oder Kopfbewegung sowie im Fall der Größenzunahme auch infolge der subperiostalen Dehnung kommen. Therapie ist dann die Resektion mit Glättung der Protuberans. Diese operative Sanierung wiederum kann heterotope Ossifikationen (HO) mit erneuter/ähnlicher Schmerzsymptomatik induzieren, weswegen hier wie dargestellt, die Indikation zur Ossifikationsprophylaxe mittels Radiotherapie (DEGRO- S2 Leitlinie 2018) gegeben war.

Methodik: Eine 34jährige Patientin stellte sich aufgrund einer seit mehreren Monaten andauernden druckschmerzhaften Schwellung im linken Nacken ohne Auslöser sowie starken Schmerzen beim Liegen mit dem MR-tomographischen Verdacht auf eine ausgedehnte Myositis ossificans im Bereich des M. semispinalis capitis linksseitig in der hiesigen unfallchirurgischen Klinik vor. Trotz des jungen Alters wurde die Indikation zur strahlentherapeutischen Prophylaxe einer HO peripher gestellt.

Die Strahlentherapie der Operationsregion unter Einbeziehung des Drainageaustritts entsprechend der Angabe des Unfallchirurgen erfolgte nach Anfertigung einer Maske in Bauchlage nach 3-D Planung in isozentrischer tangentialer Mehrfelder-Keilfiltertechnik unter Verwendung von 6 MV Photonen mit je 5 Gy ED 4 h präoperativ sowie 24 h postop. bis 10 Gy ZVD. Intraoperativ zeigte sich anstelle der Myositis ossificans eine Hyperostosis der Protuberantia occipit. ext. von $4,5 \times 4 \times 1 \text{ cm}^3$ Größe, die mittels Meißel abgetragen wurde. Die Knochenoberfläche wurde mit Paraffin abgedichtet. Zusätzlich als weitere HO-Prophylaxe erfolgte die Verabreichung von Indometacin postop über 5 Tage.

Die empfohlene Dosierung von $3 \times 4 \text{ Gy}$ – einmal präop. am Tag der Op. dann postop. konnte aufgrund des engen OP-Plans nicht eingehalten werden.

Ergebnis: Aktuell, 8 Monate nach Operation und Radiotherapy gab die Pat. noch ziehende Beschwerden im Nacken an. Die Schmerzen beim Liegen waren abgeklungen. Es ist nun nochmals als Ausgangsbefund eine MRT dieser Region geplant.

Schlussfolgerung: Die vorgestellte Kasuistik zeigt eine ungewöhnliche Indikation der Ossifikationsprophylaxe mittels Strahlentherapie. Auch wenn der MR-Läsion keine Myositis ossificans, sondern eine Hyperostose der Protub. occipitalis zugrunde lag, war aufgrund des operativen Eingriffs mit einem erhöhten Risiko der HO zu rechnen, der es vorzubeugen galt.

Literatur

- Varghese 2017, BMJ Case report; DEGRO S2 Leitlinie gutartige Erkrankungen

P13 | Palliative Strahlentherapie/Supportive Therapie

P13-1-jD

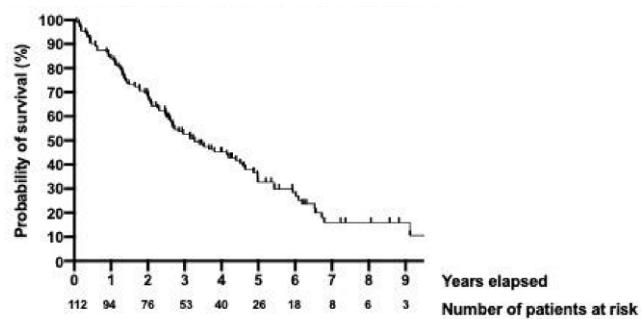
Monozentrische Analyse von Krebspatienten, die mit mehreren wiederholten Strahlentherapien behandelt wurden

M. Ahmadsei, S. Christ, L. Wilke, A. Kühnis, E. Vlaskou Badra, J. Willmann, S. Tanadini-Lang, M. Guckenberger

UniSpital Zürich/Klinik für Radio-Onkologie, Universität Zürich, Zürich (Schweiz)

Fragestellung: Die Zahl der Langzeitüberlebenden bei Krebspatienten hat aufgrund der großen Fortschritte in der Krebsbehandlung und -betreuung erheblich zugenommen. Gleichzeitig können bei Patienten mehrmals onkologische Situationen auftreten, die eine lokale Strahlentherapie in kurativer oder palliativer Absicht erfordern. Diese monozentrische Analyse zielt darauf ab, Patterns-of-Care und Behandlungsergebnisse von Patienten zu evaluieren, die mehrmals strahlentherapiert wurden.

Methodik: Alle Patienten, die in den letzten zehn Jahren in der Abteilung für Radioonkologie des UniversitätsSpitals Zürich eine Strahlentherapie erhalten hatten, wurden im Rahmen dieser Analyse untersucht. Ein radiotherapeutischer „Kurs“ (RT) wurde definiert als alle Behandlungssitzungen an einer anatomischen Stelle unter einer medizinischen Indikation. Demografische Daten, Tumor- und Behandlungseigenschaften sowie das Gesamtüberleben von Patienten, die mehrere Bestrahlungszyklen durchlaufen hatten, wurden evaluiert.



Abkürzung: RT = Radiotherapy.

P13-1-jD | Abb. 1 Gesamtüberleben ab dem ersten Radiotherapie-Kurs

Parameter	Daten (n=660 RT-Kurse; n=112 Pt.)
Behandlungsabsicht	
➤ Kurativ, n (%)	147 (22.3)
➤ Palliativ, n (%)	513 (77.7)
Bestrahlungsort	
➤ Knochenmetastase, n (%)	265 (40.1)
➤ Hirnmetastase, n (%)	214 (32.4)
➤ Lungenmetastase, n (%)	71 (10.1)
➤ Primärtumor, n (%)	36 (5.4)
➤ Lymphknotenmetastase, n (%)	29 (4.4)
➤ Lebermetastase, n (%)	16 (2.4)
➤ Weichteilmetastase, n (%)	13 (2.0)
➤ Nebennierenmetastase, n (%)	9 (1.4)
➤ Andere, n (%) ¹	7 (1.1)

Abkürzung: Pt. = Patienten; RT = Radiotherapy.

¹Beinhaltet mediastinale, renale, thyroideale und pleurale Metastasen.

P13-1-jD | Abb. 2 Behandlungscharakteristika

Ergebnis: Im Jahr 2011 betrug der Anteil der Patienten, die mit mindestens drei oder fünf Strahlentherapien behandelt wurden, 2,1 % bzw. 0,7 %. Bis 2019 stiegen diese Zahlen deutlich, auf 12,5 % bzw. 4,5 % an. Bei den 112 Patienten, die mit mindestens fünf Kursen behandelt wurden, war die primäre Histologie Lungenkrebs in 42,0 % ($n=47$), malignes Melanom in 9,0 % ($n=10$) und Brustkrebs in 8,0 % ($n=9$) der Fälle. Ein Median von fünf Strahlentherapienkursen wurde mit einem Medianintervall von fünf Jahren (maximal 8 Jahre) zwischen dem ersten und dem letzten Kurs verabreicht. Die häufigsten Behandlungsstellen (**Abb. 2**) waren Knochen (40,1 %) und Hirnmetastasen (32,4 %). Die Behandlungsabsicht war zum Zeitpunkt des ersten Strahlentherapienkurses in 53 % der Fälle kurativ und in 47 % der Fälle palliativ. Im 5. RT-Verlauf war die Indikation in 86 % der Fälle palliativ. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben, gemessen ab dem ersten RT-Kurs, betrug 30,3 % (**Abb. 1**). Gemessen ab dem fünften RT-Kurs betrug das mediane Gesamtüberleben und das 5-Jahres-Gesamtüberleben 1,2 Jahre bzw. 16,0 %.

Schlussfolgerung: Immer mehr Patienten werden im Rahmen einer erhöhten langfristigen Krebsüberlebensrate in mehreren kurativen und palliativen Strahlentherapien behandelt. In Zukunft sind verstärkte Forschungsanstrengungen erforderlich, um das Sicherheits- und Wirkungsprofil mehrerer Bestrahlungsverläufe bei Langzeitkrebsüberlebenden differenzierter zu untersuchen.

*Haben zu gleichem Anteil zur Arbeit beigetragen.

P13-2-jD

Zeiterfassung der Arbeitsprozesse im Routinebetrieb einer Strahlentherapiegroßpraxis bei der Anwendung der Reizbestrahlung bei gutartigen Erkrankungen und Gegenüberstellung mit den im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) veranschlagten Prüfzeiten

M. Sonnhoff, M. Graff, J. Münster zu, T. Mielenz

Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie, Bremen

Fragestellung: Der EBM versucht Leistungen mit Prüfzeiten zu versehen, um neben den Vergütungen auch die zeitliche Plausibilität der Leistung im Abrechnungsquartal zu belegen. Wir haben über drei Monate (Dezember 2020 bis Februar 2021) in unserer Praxis im Routinebetrieb die Arbeitszeiten erfasst und diese mit den Prüfzeiten verglichen.

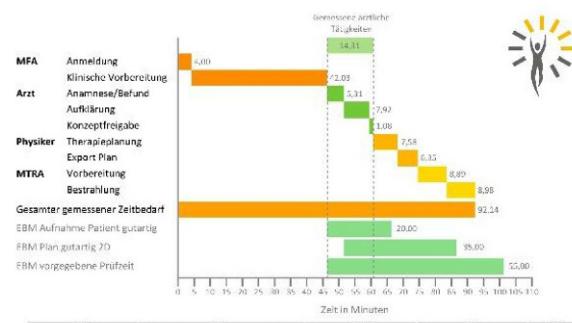
Methodik: Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Patienteneinschleusung für eine 2D-gestützte Reizbestrahlung bei entzündlichen Erkrankungen des Bewegungsapparates. Die beteiligten Berufsgruppen haben ihre Arbeitszeiten auf einem Dokumentationsbogen erfasst. In der Auswertung wurden die Mittelwerte dieser erfassten Zeiten errechnet.

„Aufklärung und Anamnese/Befunderhebung“ erfasst in unseren Abläufen die klinische Sichtung des Patienten, die Beurteilung und Festlegung der Therapieindikation sowie letztlich die individuelle patientenbezogene Aufklärung. Die im EBM damit repräsentierte Leistung wird als „Aufnahme gutartig“ deklariert.

In die Leistung „Plan gutartig 2D“ ordneten wir die ärztliche Validierung des von den Medizinischen Fachangestellten formulierten Therapievorschlags und die von der Abteilung Medizinphysik angelegten Bestrahlungsparameter. Die Zeit der ärztlichen Validierung und Freigabe wurden unter dem Punkt „Konzeptfreigabe“ erfasst.

Die für die Abrechnung relevanten Arztszenen wurden dann mit den im EBM hinterlegten Prüfzeiten verglichen.

Ergebnis: In der Auswertung ergibt sich ein Gesamtzeitaufwand von 92,14 Minuten um einen Patienten von der Aufnahme bis zum Abschluss der ersten Bestrahlung zu begleiten. Hierzu sind nur 14,31 Minuten in unserem Praxisablauf als ärztliche Tätigkeit hinterlegt, die übrigen Aufgaben werden durch andere Berufsgruppen übernommen. Der Zeitaufwand für die Erbringung der abrechnungsrelevanten Tätigkeiten wird vom EBM um insgesamt fast 41 Minuten überschätzt. Die größte Abweichung ergibt sich bei den Zeitvorgaben für die Bestrahl-



P13-2-jD | Abb. 1 – Übersicht der erfassten Zeiten. Darstellung aller erfassten Zeiten und Gegenüberstellung mit den Prüfzeiten des EBM. Erfasste und vom EBM vorgegebene Arztszenen sind im Graphen grün hinterlegt (Graphik erstellt in GIMP)

EBM Leistung	Aufnahme Patient gutartig	Plan gutartig 2D	Gesamter Zeitbedarf
In der Leistung enthaltende Tätigkeiten	Anamnese/Befund	Aufklärung	-
Leistungserbringer	Arzt	Arzt	-
Anzahl Messwerte n	32	40	-
Durchschnitt der gemessenen Zeiten [in Min]	5,31	7,82	14,81
vom EBM veranschlagte Prüfzeit [in Min]	20,00	35,00	55,00
Von uns ermittelte Zeiten [in Min]	13,23	1,08	14,31
Differenz zu den Prüfzeiten [in Min]	-6,77	-33,92	-40,69

P13-2-jD | Abb. 2 Vergleich Prüfzeiten mit erfassten Zeiten. Rein arztbezogene Werte der Zeiterfassung im Vergleich zu den im EBM veranschlagten Prüfzeiten

lungsplanung. Dabei wird in der Regel nicht mehr als eine Minute aufgewendet, um die ärztliche Leistung zu erbringen.

Schlussfolgerung: Prozessoptimierung und Standardisierung sichern die Qualität und verkürzen Arbeitszeitabläufe. Die Prüfzeiten des EBM überschätzen jedoch den Arbeitszeitaufwand des Arztes und weisen dabei keine adäquate Datengrundlage für die Festlegung der Prüfzeiten nach. Bereits unsere überschaubare Stichprobe zeigt, dass die Prüfzeiten nicht plausibel die Prozesse in unserer Praxis abbilden. Zu berücksichtigen gilt, dass die Daten der DEGRO QUIRO-Studie diese Arbeitsprozesse nie untersucht haben.

Es werden strukturierte Untersuchungen benötigt, welche die Arbeitsweisen in niedergelassenen Praxen in der Regelversorgung abbilden, um mit den Prüfzeiten die abrechnungsrelevanten Leistungen adäquat darstellen zu können, damit individuelle qualitätssichernde Strukturen an unterschiedlichen Zentren nicht benachteiligt werden.

P13-3

App zur Früherkennung von Nebenwirkungen der Immuntherapie

L. Goldbrunner, M. Hecht, R. Fietkau, L. Distel

Strahlenklinik, Universitätsklinikum, Erlangen

Fragestellung: Bei der Immuntherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren kann es zu immunassoziierten Nebenwirkungen kommen, die bei verzögter Erkennung zu gravierenden Komplikationen führen können. Insbesondere die langen Applikationsintervalle von bis zu 6 Wochen beinhalten ein Risiko, dass Nebenwirkungen zu spät erkannt werden. Wir möchten mithilfe einer App die Patienten besser an die Klinik anbinden und ihnen die Möglichkeit geben, sie engmaschiger zu betreuen, bzw. ihren Gesundheitszustand zu erfassen, um sie bei Komplikationen möglichst früh behandeln zu können.

Methodik: Um den Gesundheitszustand der Patienten während ihrer Therapie zu erfassen, haben wir einen Fragenbogen entwickelt mit

zwei Einstiegsfragen, die mit einer visuellen Analogskala erfasst werden: eine zum aktuellen Gesundheitszustand (Skala von 1 bis 10) und eine zum Gesundheitszustand im Vergleich zur letzten Abfrage (Skala von -5 bis +5). Geben die Patienten einen schlechten Zustand an, oder geht es ihnen schlechter im Vergleich zur letzten Woche, so kommen weitere Fragen zu immunassoziierten Nebenwirkungen. Bei den Symptomen können die Patienten die Stärke der Ausprägung angeben. Die Patienten sollen zwei Mal pro Woche abgefragt werden. Bei einer Verschlechterung des Gesundheitszustands und bei der Angabe von relevanten Symptomen, wird die Klinik per Email benachrichtigt und kann über den weiteren Vorgang entscheiden.

Um den Schwankungsbereich der Antworten zu analysieren, haben wir mit einem Papier-basierten Fragebogen ausgegeben, der bereits von 78 Patienten ausgefüllt wurde, die aktuell eine Immuntherapie erhalten.

Ergebnis: Von den 78 Patienten haben 20 den Fragebogen bisher mindestens vier Mal beantwortet. Dabei haben sie am Tag der Abfrage einen Gesundheitszustand im Mittel von 4,08 ($SD=+/-0,68$) angegeben. Im Vergleich zur letzten Befragung haben die Patienten kaum eine Veränderung ihres Gesundheitszustandes angegeben ($M=0,37$, $SD=+/-0,69$). Zwei Patienten haben eine wesentliche Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes im Vergleich zur letzten Abfrage angegeben haben, was in der App zu einer Benachrichtigung der Klinik geführt hätte. Drei weitere Patienten hätten ebenfalls eine Benachrichtigung ausgelöst, da sie am Tag der Abfrage einen schlechten Gesundheitszustand als in der vorherigen Erfassung angegeben haben. Aus diesen Werten wird künftig ein Schwellenwert festgelegt, ab dem die Patienten-App den Arzt informiert und den Patienten zum Aufsuchen der Klinik auffordert. Die Befragungen der Patienten wird aktuell von der Papierversion auf die App umgestellt.

Schlussfolgerung: Bisherige Ergebnisse zeigen, dass die Art der Erfassung von den Patienten akzeptiert wird und kohärente Ergebnisse im zeitlichen Verlauf liefert. Die Gestaltung der Fragen gewährleistet, dass einzelne Patienten, bei denen es zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes gekommen ist, erfasst werden.

P13-4

Geriatrisches Assesment in der Radioonkologie

K. Lampe¹, S. Stegmann³, H. Schmidt^{1,2}, T. Nordhausen², D. Vordermark¹

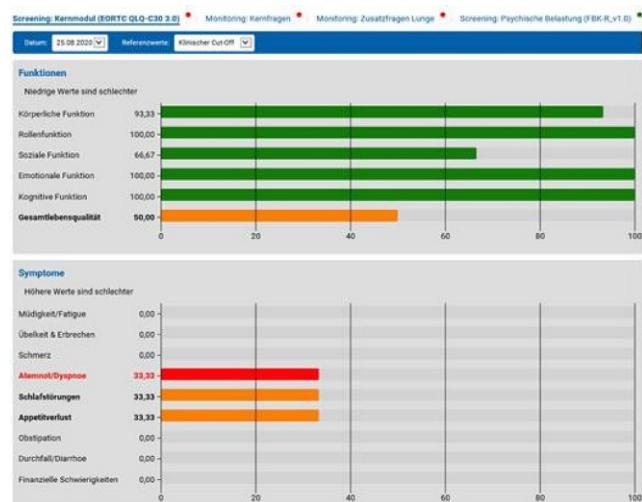
¹Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale)

²Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

³Arbeitsbereich Geriatrie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Krukenberg Krebszentrum Halle (Saale), Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale)

Fragestellung: Geriatrisch-onkologische Patienten sind sehr heterogen, z. B. bezüglich biologischem Alter, körperlicher und kognitiver Funktion sowie Ausmaß der Komorbiditäten. Mit den modernen Therapien ist die onkologische Behandlung dieser Patientengruppe möglich, aber es sollte hier besonders auch der Erhalt der Lebensqualität vs. Lebenszeitverlängerung gemeinsam mit den Patienten beachtet werden.

Methodik: Dazu nutzen wir ein geriatrische Konsil, welches ein fokussiertes Gespräch, den Lachtest, für die körperliche Funktion den Timed up and go (TUG) und den MOCA- sowie den Uhrentest für Kognition, die patientenberichtete HRQOL mittels EORTC QLQ-C30 beinhaltet sowie zusätzlich bei psychischen Belastungen den PHQ9. Behandlungsempfehlungen werden auf Basis aller Befunde erstellt, wobei auch die Optimierung der Medikation (cave Polypharmazie) eine wichtige Rolle spielt. So wird die supportive Therapie auch mit



P13-4 | Abb. 1 Auswertung Aufnahme-Screening. Aufnahme-Screening (Funktions- und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, Werte 0–100)

Dokumentation Gesprächsinhalte	
Festgestellte Risikofaktoren / Einschränkungen Ressourcen	Gelb: auffällig pathologisch Grün: unauffällig
Empfehlung	Tumorkonferenz
Mögliche Nebenwirkungen	individuell in Bezug auf Risikofaktoren
Erwarteter Nutzen	
Patientenpräferenzen - Was ist am wichtigsten? (z.B. Lebensverlängerung, Symptomkontrolle, Mobilität)	
1. 2. 3. 4.	
Wo sieht der Patient mögliche Probleme?	
Ggf.: Wo sehen die Angehörigen mögliche Probleme?	
Entscheidung und Behandlungsplanung	

P13-4 | Abb. 2 Therapieentscheidung. Dokumentationsvorlage für ärztliches Gespräch zur Entscheidungsfindung nach Schmidt et al. 2017

wöchentlichen Visiten angepasst, z. B. bzgl Ernährung, Physiotherapie, Ergotherapie, Kognitionsübungen, Logopädie.

Ergebnis: Von den 170 Patienten 70 Jahre oder älter mit heterogenen Tumodiagnosen, welche das elektronische Aufnahme-Screening der HRQOL ausgefüllt haben, waren $n=103$ Männer und $n=67$ Frauen darunter $n=104$ im Alter von 70–79 Jahren, $n=62$ im Alter von 80–89 Jahren und $n=4>90$ Jahre. Es zeigte sich, dass die Betroffenen v. a. unter Beeinträchtigungen der körperlichen Funktionalität sowie unter Fatigue leiden, mehr als 3/4 gaben hier mäßige oder schwere Belastungen an. Auch hinsichtlich emotionaler Funktion, Schmerzen, Schlafstörungen, Appetlosigkeit sowie globaler Lebensqualität im Gesamten äußerte jeweils mehr als die Hälfte der Befragten, sich mäßig oder schwer belastet zu fühlen. Bzgl. der Ergebnisse wird dann abgewogen, ob Beispielsweise eine simultane Radiochemotherapie möglich ist, um auch Über – und Untertherapien zu vermeiden.

Schlussfolgerung: In Verbindung mit dem Geriatrischen Assessment und ggf. weiterer Diagnostik können die Ergebnisse für die partizipativen Entscheidungsfindung genutzt werden, um gemeinsam mit den geriatrisch-onkologischen Patienten die individuellen Chancen und Ri-

siken der Therapieoptionen abzuwägen und die Therapie dann frühzeitig gezielt supportiv zu begleiten.

P13-5

Einfluss der Morphologie von Hirnmetastasen auf das Ansprechen nach Einzeitstereotaxie

G. Fischedick¹, U. Haverkamp², J. Kriz³

¹Strahlentherapie, Uniklinik Essen, Essen

²Strahlentherapie, Uniklinik Münster, Münster

³Strahlentherapie, Clemenshospital, Münster

Fragestellung: Beeinflusst die Morphologie von Hirnmetastasen das Outcome einer Einzeitstereotaxie?

Methodik: Ein Patientenkollektiv von 247 Patienten wurde retrospektiv analysiert. Die Einzeitstereotaxie wurde mittels Linac-Beschleuniger mit dem Brainlab-Stereotaxiesystem sowie mittels VMAT und Micro-Multi-Leaf Kollimatoren durchgeführt. 20 Gy wurden auf die 80 % Isodose des PTVs appliziert. Metastasen, Morphologie und Ausdehnung wurden durch T1-gewichtete, Gadolinium kontrastierte MRTs analysiert. Die Messungen erfolgen anhand der RANO-BM Kriterien. Zur Datenauswertung wurde Excel, das Statistikprogramm „R“ und „Osirix“ genutzt.

Ergebnis: Das Gesamtkollektiv wies 40,9 % zystische und 59,1 % solide Metastasen auf. Die Patienten mit soliden Metastasen wiesen eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p=0,0041$) als die mit zystischen Metastasen auf. Das mediane Überleben nach Stereotaxie von zystischen Metastasen betrug 7,0 Monate, wohingegen Patienten mit soliden Metastasen 11,8 Monate überlebten.

Das Ansprechen der Metastasen wurde in die RANO-BM Ansprechgruppen „Stable Disease“, „Partial Response“ und „Progressive Disease“ eingeteilt. In der Gruppe „Progressive Disease“ waren die soliden Metastasen deutlich überrepräsentiert. Hier war der Anteil der soliden Metastasen ca. 12 % bis 14 % höher als in den anderen Ansprechgruppen. Dieser Trend zeigte sich auch im Größenverlauf der soliden Metastasen über 18 Monate. Zunächst sprachen beide Metastasenmorphologien auf die Radiotherapie adäquat an, jedoch wird ab Monat 9 deutlich, dass die zystischen Metastasen deutlich größerenregredienter wurden. Dieser Trend blieb bis zum Ende des Beobachtungszeitraums erhalten.

Schlussfolgerung: Die Morphologie von Hirnmetastasen hat einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und auf das lokale Ansprechen nach Stereotaxie. Das bessere Ansprechen der zystischen Metastase steht im Kontrast zur Literatur in der postuliert wird, dass hypoxische Anteile in zystischen Metastasen der Grund für ein schlechteres Ansprechen sind. Die Diskrepanz zu dieser Studie liegt in der streng angewandten Messtechnik nach den RANO-BM Kriterien. Dadurch wird nicht die gesamte Zyste, sondern nur die kontrastmittel-aufnehmenden Anteile gemessen und so eine genauere, reproduzierbare Messung vorgenommen. Dass zystische Metastasen trotz besserem lokalem Ansprechen ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben zeigen erscheint zunächst paradox. Eine Erklärung wäre, dass schnell wachsende Tumore durch eine schlechtere Blutversorgung mehr zur Ausbildung von zentralen Nekrosen und so zu einer zystischen Morphologie neigen, jedoch durch das rapide Wachstum auch insgesamt aggressiver sind, was das schlechtere Gesamtüberleben erklärt. Abschließend ist festzuhalten, dass die Morphologie von Hirnmetastasen ein kritischer Messwert für das Outcome von Hirnstereotaxien ist.

P13-6

Targeted RT-Studie: Vorläufige Ergebnisse zur akuten Toxizität von zielgerichteten Therapien und Strahlentherapie

D. Konnerth, S. Schönecker, D. Reitz, A. Schäfer, M. Niyazi, C. Belka, S. Corradini

Abteilung für Radioonkologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

Fragestellung: Bislang gibt es nur sehr wenige prospektive Daten zur Verträglichkeit der Kombination von zielgerichteten Therapien (ZT) und Strahlentherapie (RT). Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Durchführbarkeit und Toxizität der Kombination von Strahlentherapie und gleichzeitiger zielgerichteter Therapie bei Krebspatienten prospektiv zu untersuchen.

Methodik: In diese prospektive Analyse wurden alle Patienten mit histologisch gesicherter Krebserkrankung eingeschlossen, welche sich an unserer Einrichtung zwischen 03/2020 und 01/2021 einer Strahlentherapie und einer zielgerichteten Therapie unterzogen (fortlaufende Studie). Die Toxizitätsprofile verschiedener zielgerichteter Therapien wurden systematisch erfasst, um den Evidenzgrad für die gleichzeitige Gabe von zielgerichteten Substanzen zusammen mit einer Strahlentherapie zu verbessern. Die Bewertung der Toxizität erfolgte in Übereinstimmung mit den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0.

Ergebnis: In dieser vorläufigen Analyse wurden insgesamt 115 abgeschlossene Strahlentherapien (RTs) von 102 Patienten bewertet. Insgesamt wurden 22 verschiedene ZT-Substanzen gleichzeitig mit der RT verabreicht (s. Tab. 1) und eine Vielfalt unterschiedlicher Körperregionen behandelt. 2 RTs (1,74 %) wurden im Kopf-Halsbereich, 18 RTs (15,65 %) im zentralen Nervensystem, 45 RTs (39,13 %) im Thoraxbereich, 23 RTs (20,0 %) im Brustbereich, 22 RTs (19,13 %) im Abdomen-/Beckenbereich und 5 RTs (4,35 %) an den Extremitäten durchgeführt. Insgesamt hatten 31 (26,96 %) der 115 RTs eine adjuvante Behandlungsintention, 7 (6,09 %) waren definitive Bestrahlungen, 45

Tab. 1 | P13-6 Zielgerichtete Therapiesubstanzen:

Alectinib
Atezolizumab
Bevacizumab
Bortezomib
Cabozantinib
Cetuximab
Dabrafenib
Durvalumab
Erlotinib
Everolimus
Imatinib
Ipilimumab
Nivolumab
Obinutuzumab
Olaparib
Palbociclib
Pembrolizumab
Pertuzumab
Ponatinib
Ribociclib
Trastuzumab
Trastuzumab Emtansin

(39,13 %) palliativ, 27 (23,48 %) lokal-ablativ und 3 (2,61 %) waren konsolidierende RTs. Bei 23 Patienten (20,0 %) war die ZT vor Beginn der Bestrahlung länger als 1 Woche pausiert worden. Bei 25 Patienten (21,74 %) betrug die Pause weniger als 1 Woche vor der Bestrahlung und bei 42 Patienten (36,52 %) wurde die ZT nicht pausiert und während der RT fortgesetzt.

Die Kombination aus RT und ZT wurde insgesamt gut vertragen. Die häufigste Toxizität war die Strahlendermatitis mit 18 Fällen von CTCAE Grad 1 Toxizität, 3 Fällen von CTCAE Grad 2 Toxizität und 1 Fall von CTCAE Grad 3 Toxizität. Nur bei 1 Patienten (0,87 % der ausgewerteten RTs), welcher mit Imatinib behandelt wurde, kam es zu einem Abbruch der ZT aufgrund von Melaena während der RT. Weitere leichte CTCAE-Grad 1-2-Toxizitäten, die gelegentlich auftraten, waren Dysphagie, Dyspnoe, trockener Husten, Hyperpigmentierung, Ödeme und Müdigkeit.

Schlussfolgerung: Die gleichzeitige Behandlung mit Strahlentherapie und ZT hat in unserer Analyse bisher keine übermäßig erhöhte oder zusätzliche Toxizität gezeigt.

P13-7

Ernährungsbezogene Beratungsbedarfe älterer Krebspatient*innen in ambulanter strahlentherapeutischer Behandlung – eine Pilotstudie

A. König¹, E. Shehu¹, A. Steckelberg¹, G. Stangl², A. Diestelhorst³, D. Vordermark³, H. Schmidt^{1,3}

¹Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Hallen (Saale)

²Institut für Agrar- und Ernährungswissenschaften, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Hallen (Saale)

³Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Krukenberg Krebszentrum, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale)

Fragestellung: Der Ernährungszustand ist insbesondere bei älteren Menschen mit Tumorerkrankungen von großer Bedeutung für Therapieverträglichkeit und Prognose. Daher wird die Durchführung eines Screenings auf Mangelernährung empfohlen. Um einer drohenden Mangelernährung entgegenzuwirken, sind gezielte supportive Strategien erforderlich. Dazu sollten auch Demenz oder Depression, reduzierte Alltagsfunktion und Selbstversorgungsfähigkeiten sowie mangelnde soziale Unterstützung als Risikofaktoren einbezogen werden. Ziel dieses Projektes war es, im Rahmen einer multimodalen Supportivintervention Machbarkeit, Akzeptanz und potentiellen Nutzen einer niederschwelligen Beratung in Verbindung mit schriftlichen und digital verfügbaren Informationsmaterialien zur Unterstützung der individuellen Ernährung bei älteren Patient*innen unter ambulanter strahlentherapeutischer Behandlung zu untersuchen.

Methodik: Materialien mit grundlegenden und spezifischen Ernährungsinformationen und Selbstmanagementhinweisen wurden evidenzbasiert entwickelt und mit Rezepten ergänzt. In die Studie wurden Patient*innen ab 60 Jahren und heterogenen Diagnosen zu Beginn ambulanter Strahlentherapie eingeschlossen und in zwei Gruppen (schriftliche oder video-basierte Informationen) randomisiert. Basierend auf Assessments des Ernährungszustands (Bioimpedanzanalyse, Laborparameter, Gewichtsverlust, Verzehrsprotokoll), patientenberichteter Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), Kognition, Depression und sozialer Unterstützung, wurden individuelle Ernährungsempfehlungen formuliert.

Ergebnis: Es wurden 24 Patient*innen (14 Frauen; Alter MW 69,6 ($\pm 6,8$) in die Studie eingeschlossen. Die Baseline Assessments zeigten bei häufig noch unauffälligem objektivem Ernährungszustand (z. B. kein Gewichtsverlust) subjektiv erlebte Symptome, welche die Ernährung beeinträchtigten (z. B. trockener Mund, Appetitmangel, Geschmacks- und Schluckstörungen). Während manche Patient*innen das Ausfüllen des Verzehrsprotokolls als zu aufwendig empfanden, schätz-

ten andere die darauf basierende konkrete Beratung zu Ernährungsfragen. Teilweise zeigte sich eine große Verunsicherung bezüglich der „richtigen“ Ernährung bei Krebs. Trotz unauffälligem Ernährungszustand wurden Beratungsbedarfe z. B. bezüglich Nahrungsergänzungsmitteln oder der „richtigen“ Lebensmittelauswahl (bzgl. Vermeidung von Alkohol, Zucker, tierischen Produkten) geäußert. Die schriftlichen Informationen zur Ernährung wurden als praktikabel bewertet als die video-basierten.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser kleinen Pilotstudie geben Hinweise auf ernährungsbezogene Beratungsbedarfe von älteren Patient*innen in ambulanter strahlentherapeutischer Behandlung. Insbesondere die subjektiv erlebte Verunsicherung bezüglich der Ernährung kann belastend sein. Um ungünstigem Ernährungsverhalten entgegenzuwirken, könnten niederschwellige Beratungen hilfreich sein. Die Ergebnisse sollten in weiteren Studien überprüft werden.

P13-8-jD

Strahlentherapie von Wirbelsäulenmetastasen: Spinalkanaldosis-limitierende 3D-CRT vs. konventionelle 2D-Techniken

C. Arnold^{1,2}, A. Toussaint², F. Mantel², K. Bratengeier², M. Flentje²

¹Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt

²Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg

Fragestellung: Verbesserte Behandlungsoptionen sorgen für steigende Überlebensraten onkologischer PatientInnen, auch im Fall einer bereits eingetretenen Metastasierung. Dies macht eine Optimierung von Radiotherapie-Techniken für die Metastasen-Bestrahlung erstrebenswert. Eine 3D-konformale Technik, die eine Limitierung der Spinalkanaldosis erwarten ließ, wurde im Rahmen einer Planungsstudie mit konventionellen „2D“- und weiteren 3D-konformalen Techniken für die Strahlenbehandlung von Wirbelsäulenmetastasen verglichen.

Methodik: Für 41 reelle Wirbelsäulen-Zielvolumina wurden jeweils 7 verschiedene Bestrahlungspläne generiert. Mit CT-basierter Vorwärtsplanung kamen dabei 1 bis 5 Bestrahlungsfelder nach festen Vorgaben für Einstrahlrichtung, MLC-Adaption und Feldgewichtung zur Anwendung. Die zur Spinalkanaldosis-Limitierung konzipierte 3D-CRT-Technik „1F2S-18 MV“ wurde zwei konventionellen „2D“-Techniken („PA“ und „APPA“), drei weiteren 3D-CRT-Techniken („1F2S-6 MV“, „1F4S“, „2F“) sowie den individuellen Originalplänen gegenübergestellt. Zum Vergleich der unterschiedlichen Bestrahlungs-techniken wurden Parameter zur Dosishomogenität im Zielvolumen, sowie zur Dosisbelastung des Spinalkanals und weiterer Risikoorgane erfasst. Als Dosierung wurde das palliative Standardkonzept $10 \times 3\text{ Gy}$ gewählt.

Ergebnis: Die konventionellen 2D-Techniken zeigten eine deutliche Unter- und Überdosierung im Zielvolumen. Insbesondere die PA-Technik erzielte hier im Mittel unvorteilhafte Werte (CTV Dmin: 24,8 Gy; CTV Dmax: 34,6 Gy; PTV D95: 25,7 Gy). 1F2S-18 MV dagegen wies diesbezüglich signifikant bessere Ergebnisse auf. So lag etwa der mittlere CTV Dmin-Wert bei 1F2S-18 MV mit 27,3 Gy deutlich über dem der PA-Technik (+8,9 %, $p < 0,001$). Zudem konnte durch 1F2S-18 MV gegenüber den 2D-Techniken eine signifikante Limitierung der Spinalkanaldosis (SC) erreicht werden (SC Dmean: -4,0 %/-4,0 %; SC Dmax: -4,9 %/-2,8 %; SC D1 cm³: -5,0 %/-3,2 %, jeweils $p < 0,001$). Eine (signifikant) bessere Dosislimitierung im Spinalkanal war auch im Vergleich zu den zeitaufwendigeren 3D-CRT-Techniken (1F4S, 2F) und den Originalplänen zu verzeichnen (SC Dmean: -4,2 %/-3,3 %/-2,7 %; SC Dmax: -3,2 %/-0,3 %/-1,9 %; SC D1 cm³: -4,0 %/-2,3 %/-2,6 %), ohne dabei relevante Kompromisse hinsichtlich der Dosishomogenität im Zielvolumen und der Dosisbelastung der anderen Risikoorgane eingehen zu müssen. 1F2S-18 MV zeigte außerdem vorteilhaftere Ergebnisse als die Variante mit 6 MV, 1F2S-6 MV.

Schlussfolgerung: Einfache Modulationen in der 3D-konformalen Bestrahlungsplanung von Wirbelsäulenmetastasen ermöglichen eine signifikante Limitierung der Spinalkanaldosis bei gleichzeitig suffizienter Dosisabdeckung des Zielvolumens. In Betracht der steigenden Lebenserwartung onkologischer PatientInnen mit einer metastasierten Erkrankung und der potenziellen Notwendigkeit einer Re-Bestrahlung kann dies einen entscheidenden Vorteil darstellen.

P13-9

Fallbericht: 14-Monats-Ergebnis einer brachytherapeutischen Re-Bestrahlung eines mehrfach rezidivierten Oropharynxkarzinoms mittels individuell anmodulierter Moulage

P. Hass, J. Scheermann, A. Gawish, N. Abdullayev, T. Brunner

Klinik für Strahlentherapie, OvGU, Biederitz

Fragestellung: Ist nach hoher Vorbelastung eine erneute palliative Strahlentherapie realisierbar?

Methodik: Dx: Re-Rezidiv eines multimodal vorbehandelten Plattenepithel-Karzinoms im Bereich der rechten Wange.

NB: langjähriger Nikotin- & C2-Abusus, Z. n. Nekrosektomie, Hemikolektomie rechts bei nekrotisierender Pankreatitis; latente Hyperthyreose.

JA: 52 j. Pat., zunehmende tumorbedingte Schmerzen, Probleme bei der Nahrungsaufnahme, ECOG 0.

EA: 02/15 Oropharynxteilresektion re.& funktionelle Neck diss. bds., pT2pN0cM0 L1V0Pn1 R0G3.

Adj.RCTx mit 2 Zyklen Cisplatin in Wo.1+5 ad 50,4/1,8 Gy+Boost ad 10/2 Gy

06/17 inop. Lokalrez. im Bereich der Wange re., def. Re-RTx (involved field) ad 55,8/1,8 Gy in Komb. mit 2 Zyklen Cisplatin.

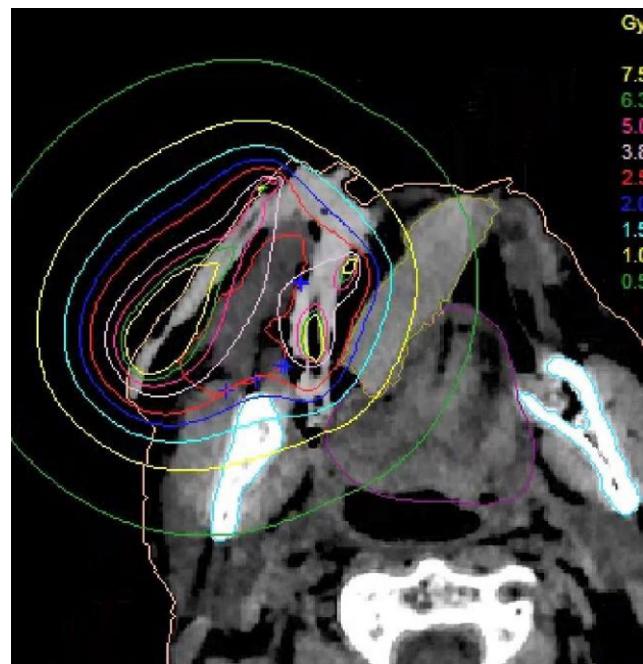
06/18 2.Rez., pall. CTx mit Cis/5-FU+Cetuximab bis 12/18, ab 01/19 Cet.mono.

10/19 nach initial PR erneut Progress, im Staging cN0cM0.

Interdisziplinäre Falldiskussion: bei Ausschluss einer PD-L1-Expression, Entscheidung aufgrund der zweimaligen perkutanen Vorbelastung und signifikanter Dosisexposition der OAR für eine palliative HDR-BT. Hierfür wurde eine sowohl dem oralen als auch kutanen Tumoranteil anliegende Moulage angefertigt mit 12 integrierten parallel verlaufenden 6F-BT-Kathetern. PTV-Verschreibungsdoxis: 30,2,5 Gy, bid.

Der Patient erhielt ein KM verstärktes Planungs-CT, die Moulage lag nach Mundschluss sehr stabil und konstant, was durch ein Kontroll-CT verifiziert werden konnte. Die Dosisberechnung wurde mit dem Brachymodul Oncentra Masterplan realisiert.

Ergebnis: Es konnte eine tumorumschließenden kumulative Minimaldosis von 30,6 Gy appliziert werden. Bereits zum Abschluss der Brachytherapie gab der Patient einen deutlichen Rückgang der Schmerzsymptomatik an, korrelierend mit einem abnehmenden Tumorvolumen (subjektiv sowie im Kontroll-CT). Außer einem Erythem °2 und einer Mukositis °1 traten keine weiteren Akutnebenwirkungen auf.

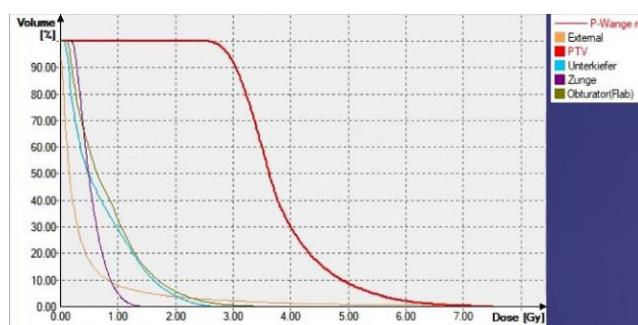


P13-9 | Abb. 2 Brachytherapie der rechten Wange in 3 Gy Einzeldosis/Fraktion. Die Moulage stellt sich hufeisenförmig hyperdens mit Öffnung nach dorsal im axialen CT-Bild dar, die Zunge (violett) wird durch einen Keil nach links-lateral verschoben. Isodosen für eine Fraktion wie in der Legende rechts oben

Brachytherapie gab der Patient einen deutlichen Rückgang der Schmerzsymptomatik an, korrelierend mit einem abnehmenden Tumorvolumen (subjektiv sowie im Kontroll-CT). Außer einem Erythem °2 und einer Mukositis °1 traten keine weiteren Akutnebenwirkungen auf.

11 Monate nach der Kontakt-Brachytherapie entwickelte der Patient ein glattrandiges Ulkus im Bereich der dreifach bestrahlten Wangenregion rechts. Ein Resttumor konnte jedoch nicht mehr nachgewiesen werden, sodass bis zum letzten Patientenkontakt 03/21 eine CR vorliegt. Der Wangendefekt wurde mit einer Epithese zur vollsten Zufriedenheit des Patienten versorgt. Er gibt keinerlei Probleme an und bestätigt rückblickend auch in Kenntnis des bestehenden Defektes die Entscheidung zur damaligen BT-Behandlung.

Schlussfolgerung: Eine brachytherapeutische Rezidivbestrahlung bei lokalisierten HNO-Rezidiven ist in vielen Fällen sinnvoll und sollte in den interdisziplinären Tumorboards auch diskutiert werden. Im hier dargestellten Fall handelt es sich aber fraglos um eine äußerst individuelle Entscheidung, die bei signifikanter Vorbelastung auch nur wegen mangelnder Therapiealternativen vorgeschlagen wurde. Solche Patienten müssen detailliert über das hohe Risiko insbesondere eines Gewebedefektes aufgeklärt werden. Da jedoch Epithesen zur Verfügung stehen, ist die Relation zwischen palliativem Therapiezield und erhöhtem Nebenwirkungsrisiko vertretbar.



P13-9 | Abb. 1 Dosis-Volumen-Histogramm für eine 3 Gy Einzelfraktion

P13-10

Ungewöhnlich starker Leberwertanstieg mit folgendem Therapieabbruch unter hochkalorischer parenteraler Ernährung während Radiochemotherapie

R. Büttner¹, K. Papsdorf¹, R. – D. Kortmann¹, S. Mussa², T. Kuhnt¹

¹Radioonkologie, Uniklinikum Leipzig, Leipzig

²Viszeralchirurgie, Diakonissenkrankenhaus Leipzig, Leipzig

Fragestellung: Kachexie ist ein ungünstiger prognostischer Faktor in der Krebstherapie.(1,2) Die entrale oder parenterale Ernährung als Supportivmaßnahme hat einen hohen Stellenwert und soll früh begonnen werden, um Komplikationen zu minimieren.(2)

Methodik: Case Report

Ergebnis: Ein 42 Jahre alter Patient mit einem uT4, cN+, cM0 Rektumkarzinom bei 10 cm ab ano wurde uns im Dezember 2016 aus einem externen Krankenhaus vorgestellt. Bereits seit einem Jahr beklagte der Pat. vermehrte Diarrhoeen, ab Oktober 2016 trat ein Gewichtsverlust von 15 kg auf, so dass die parenterale Ernährung mit einem individuell hergestellten Nährstoffgemisch über 24 h begonnen wurde. Bei unpassierbarem Rektum in der Rektoskopie die Ileostomaanlage. Der Patient wurde in die CAO-ARO/AIO-12-Studie eingeschlossen und in den Arm A randomisiert. Am 04.01.2017 wurde der Patient für die neoadjuvante Chemotherapie mit Folinsäure 400 mg/m² KOF, Oxaliplatin 100 mg/m² KOF, sowie 5-FU 2400 mg/m² KOF über 46 h aufgenommen. Das Aufnahmelabor bot eine Anämie Grad 1 nach CTC; eine milde Thrombozytose; sowie leichte Erhöhung von ALAT, AP und gGT. An Tag 2 verschlechterten sich die Leberwerte deutlich. Die gGT war nun auf 10,31 µkat/l, die AP auf 8,73 µkat/l, die ASAT auf 2,45 µkat/l und die ALAT auf 6,03 µkat/l angestiegen. Der Patient beklagte Übelkeit, trotz antiemetischer Begleitmedikation. Am Folgetag stieg außerdem das Bilirubin an und Patient begann zu erbrechen. Die Sonografie des Abdomens zeigte keine Auffälligkeiten. Nach Rücksprache mit den Kollegen der Hepatologie verabreichten wir ACC 2500 mg i. v. bei V.a. toxische Genese. Darunter besserte sich der Allgemeinzustand bei weiterhin erhöhten Leberwerten. Der 2. Zyklus der Chemotherapie konnte nicht appliziert werden. Bei Allgemeinzustandsminderung, Fieber und Schüttelfrost erfolgte eine unplanmäßige Aufnahme. Es handelte sich um eine Portinfektion mit *Staph. epidermidis*. Somit wurde der Port explantiert. Ebenfalls auffällig waren ein Haut- und Sklerenikterus. Im Labor sah man einen CRP-Sprung auf 60,48 mg/l, eine Erhöhung des Bilirubins auf 85,5 µmol/l, sowie weiterhin erhöhte Leberwerte mit gGT 10,82 µkat/l, AP 8,65 µkat/l, ASAT 1,3 µkat/l, sowie ALAT 3,46 µkat/l. Eine familiäre, autoimmune, sowie virale Genese der Leberwerterhöhungen wurde ausgeschlossen. Wir werteten die Kombination aus hochkalorischer parenteraler Ernährung und Chemotherapie als ursächlich. Es erfolgte die Konzeptumstellung auf eine alleinige hypofraktionierte Kurzzeit-RT mit 2 × 2,5 Gy/d an 5 Tagen. Die Operation erfolgte nach 6 Wochen. Der Patient war in der Folge tumorfrei und arbeitsfähig. Die Rückverlegung des Stomas erfolgte im Jahr 2017. Die Nachsorgen waren unauffällig.

Schlussfolgerung: Kachektische Patienten benötigen eine ausreichende Kalorienzufuhr, um die Therapien erfolgreich zu absolvieren.(3) Je- doch ist auch hier ein besonderes Augenmerk der behandelnden Ärzte bezüglich der Neben- und Wechselwirkungen notwendig.(4,5)

P13-11-jD

Da ist ein Kraut gewachsen- Untersuchung zur Kenntnis und Nutzung von deutschen Heilpflanzen zur Behandlung abdominaler Beschwerden bei HNO-Tumor- und Palliativpatienten

S. Büntzel², M. – L. Ritschel², H. Büntzel¹, J. Büntzel³

¹Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Palliativmedizin, Südharz Klinikum, Nordhausen

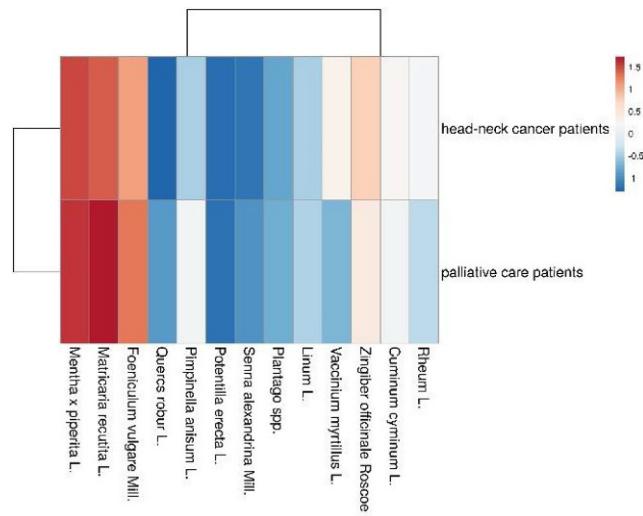
²Universitätsklinikum, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg

³Hämatologie und Medizinische Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

Fragestellung: 40–90 % aller TumorpatientInnen nutzen Methoden der komplementären und alternativen Medizin (KAM), es ist anzunehmen, dass Heilpflanzen hierbei einen großen Anteil ausmachen. Ihre Anwendung wird jedoch in der Regel nicht thematisiert, obwohl sie Chancen zu Linderung von Symptomen, aber auch Gefahr der Interaktion mit bestehenden Tumortherapien bietet. Welche Pflanzen werden in der einschlägigen (Fach-) Literatur am häufigsten bei abdominalen Beschwerden empfohlen? Sind diese Pflanzen den onkologischen PatientInnen vertraut und wenn ja, werden sie angewendet?

Methodik: Anhand von Fach- und Laienliteratur wurden die bekanntesten Heilpflanzen (des deutschsprachigen Raumes) zur Behandlung der Symptome „Blähung“, „Durchfall“, „Verstopfung“ und „Übelkeit“ herausgearbeitet und ein Anamnesesleiflatt, welches die Kenntnis und Nutzung dieser Heilpflanzen abfragt, erstellt. Es erfolgte anschließend eine punktuelle Befragung von HNO-TumorpatientInnen und PatientInnen unter stationärer, palliativer Behandlung. Für die statistische Analyse wurde die t-Statistik (GraphPad Prism) sowie multivariate Cluster-Analyse (ClustVis 2.0) verwendet.

Ergebnis: Es konnten 125 HNO-Tumor- und 39 PalliativpatientInnen eingeschlossen werden. HNO-TumorpatientInnen kannten mehr Pflanzen (9,00 ± 2,78 Pflanzen) als die PalliativpatientInnen (7,38 ± 2,17 Pflanzen, $p=0.001$, unabhängiger t-test). Dafür wendeten



P13-11-jD | Abb. 1 Nutzungsverhalten von HNO-Tumor- und PalliativpatientInnen zur Behandlung abdominaler Symptome. Multivariate Cluster-Analyse des Nutzungsverhalten zu den 13 abgefragten Heilpflanzen mittels Heat-Map. HNO-TumorpatientInnen zeigen ein ähnliches Nutzungsmuster. HNO-TumorpatientInnen zeigen eine höhere Nutzung von Zingiber officinale, während bei PalliativpatientInnen die Nutzung von Matricaria recutita ausgeprägter ist

PalliativpatientInnen häufiger Heilpflanzen an ($5,33 \pm 1,80$ Pflanzen PalliativpatientInnen vs. $4,37 \pm 2,87$ Pflanzen HNO-TumorpatientInnen; $p < 0,05$, unabhängiger t-test). Die bekanntesten Heilpflanzen waren bei den HNO-TumorpatientInnen *Mentha x piperita*, *Matricaria recutita* und *Foeniculum vulgare*, bei den PalliativpatientInnen *Mentha x piperita*, *Foeniculum vulgare* und *Zingiber officinale*. Die drei bekanntesten Pflanzen wurden in beiden Gruppen von mehr als der Hälfte der PatientInnen genutzt. Die Multivariate Cluster-Analyse zeigt, dass PatientInnenkollektive trotz unterschiedlichem Kenntnisstand und Nutzungsaktivität ähnliche Heilpflanzen anwenden.

Schlussfolgerung: HNO-Tumor- wie PalliativpatientInnen sind die in der Literatur geläufigsten Heilpflanzen zur Behandlung von Blähung, Durchfall, Verstopfung und Übelkeit bekannt. Kenntnisstand und Nutzungshäufigkeit von Pflanzen unterscheiden sich, jedoch zeigen beide Gruppen ein ähnliches Nutzungsmuster.

P13-12

Fallbericht: Primäre Strahlentherapie eines lokal fortgeschrittenen exulzerierten Mammakarzinoms als definitives Konzept

K. Radlanski¹, A. Scheffler², H. Annweiler², B. Peters², D. Faßbender², O. Bislich², F. Fehlauer²

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin

²Strahlenzentrum Hamburg MVZ, Hamburg

Fragestellung: Weibliche Patientin *1931 in reduziert stabilem Allgemeinzustand, Karnofsky-Index (KI 70 %), verwitwet und kinderlos, alleinlebend und selbstversorgend mit täglichen Besuchen des Pflegediensts. Im Oktober 2018 stationäre Aufnahme aufgrund Exsikkose/Verwirrtheit mit V.a. Teilinfarkt im Mediastromgebiet rechts. Dabei nebenbefindlich Erstdiagnose und stanzbiotische Sicherung eines Mammakarzinoms cT4 (exulziert) cN0 cM0, triple negativer Hormonrezeptorstatus, Ki67 90 %. Interdisziplinärer Tumorkonferenzbeschluss: OP (großer Eingriff aufgrund des ausgedehnten Befunds, Thoraxwandinfiltration) und Chemotherapie, beides von Patientin abgelehnt. Stattdessen Vorstellung in ambulanter Strahlentherapiepraxis. Klinische Untersuchung: 10 cm x 12 cm x 8 cm großer exulzierter Tumor in den oberen beiden Quadranten der linken Mamma, nicht kontrollierbar spontan blutend mit starkem Odor. Die Patientin stört sich an der durch den Tumor verursachten Verschmutzung ihrer Kleidung, gibt darüberhinaus keine Beschwerden an.

Methodik: Palliative Strahlentherapie (RT) der linken Mamma mittels 6 MeV-Photonen eines Linearbeschleunigers mit 3 Gray (Gy) Einzel-



P13-12 | Abb. 2 15.10.2018 Ersteinstellung

dosis bis zur Gesamtdosis von 48 Gy in 3D-Planung mit 5 mm Bolus mit dem Ziel der lokalen Kontrolle und Blutungsstillung. Bestrahlung vom 15.10.–08.11.2018 1 x täglich, 5 x wöchentlich.

Ergebnis: 36,0 Gy: keine Blutungsquelle mehr, gelbliche Fibrinbeläge. 48,0 Gy: deutlich komakterer Befund, keine spontane Blutung/Sekretion. Mäßiges Erythem der Mamma (common toxicity criteria of adverse events Version 5.0 CTC=2), zwei kleine Epitheliolysen (CTC=0–1), kein Ödem der Brust. KI 70 %. Patientin ist sehr zufrieden. Fortführung der Wundpflege. 1. follow-up (FU) nach 3 Monaten: leichtes Erythem, deutlich kleinerer Tumor, Exulzeration gut abgeheilt, Restbefund ca. 5 cm, schmierig belegt (reizlos). Brustödem CTC=1. Patientin ist sehr zufrieden. 2. FU nach 7 Monaten: Allseits reizlose und intakte Haut, Exulzeration ist komplett verschlossen und glatt verheilt. Tumor noch zu tasten, deutlich kompakter. Brust wirkt verhärtet, kein Ödem. Patientin ist sehr zufrieden. 3. FU nach 14 Monaten: Status idem, anhaltende Remission, KI 90–100 %. 4. FU nach 22 Monaten: Status idem, anhaltende Remission, KI 90–100 %. 5. FU nach 28 Monaten: Status idem, anhaltende Remission, KI 90–100 %.

Schlussfolgerung: Wir konnten im Einzelfall mithilfe einer lokalen Strahlentherapie bei exulziertem Tumorleiden und funktioneller Inoperabilität bzw. auf Patientenwunsch einen sehr guten Behandlungserfolg erzielen. Im Vordergrund stand die Symptomkontrolle und der Erhalt der Lebensqualität einer sich selbst versorgenden Patientin im Seniorenalter. Diese Ziele wurden zur vollsten Zufriedenheit erreicht. Die Patientin konnte während der gesamten Behandlungszeit ihrem normalen Alltag nachgehen, ist 28 Monate nach Abschluss der RT noch immer in voller Remission und erfährt aktuell weder durch die Krebskrankung noch durch die stattgefundenen Behandlung eine Einschränkung ihrer Lebensqualität.



P13-12 | Abb. 1 05.07.2019 Follow-Up nach 7 Monaten

P14 | Sonstige

P14-1

Development of Admission to Radiotherapy Departments in Germany: A Population-Based Study of DRG Data

D. Medenwald¹, R. Fietkau², G. Klautke³, F. Würschmidt⁴, D. Vordermark⁵

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Martin Luther Universität Halle-Wittenberg, Halle

²Klinik für Strahlentherapie, Universität Erlangen, Erlangen

³Klinik für Strahlentherapie, Klinikum Chemnitz, Chemnitz

⁴Radiologische Allianz Hamburg, Hamburg

⁵Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Martin Luther Universität Halle-Wittenberg, Halle

Fragestellung: With the increasing complexity of oncological therapy, the amount of inpatient admissions to radiotherapy and non-radiotherapy departments might have changed. In this study, we aim to quantify the number of inpatient cases and the number of radiotherapy fractions delivered under inpatient conditions in radiotherapy and non-radiotherapy departments, respectively.

Methodik: The analysis is founded on data of all hospitalized cases in Germany based on Diagnosis-Related Group Statistics (G-DRG Statistics, delivered by the Research Data Centres of the Federal Statistical Office). The data set includes information on the main diagnosis of cases (rather than patients) and the performed procedures during the hospitalization based on claims of reimbursement. We used linear regression models to analyze temporal trends. The considered data encompass the period from 2008 to 2017.

Ergebnis: Overall the number of patients treated with radiotherapy as inpatients remained constant between 2008 ($N=90,952$) and 2017 ($N=88,998$). Starting in January 2008, 48.9 % of 4,000 monthly cases received their treatment solely in a radiation oncology department. This figure decreased to 43.7 % of 2,971 monthly cases in October 2017. We found a steplike decrease between December 2011 and January 2012 amounting to 4.3 %.

Fractions received in radiotherapy departments decreased slightly by 29.3 (95 % CI: 14.0–44.5) fractions per month.

The number of days hospitalized in radiotherapy departments decreased by 83.4 (95 % CI: 59.7, 107.0) days per month starting from a total of 64,842 days in January 2008 to 41,254 days in 2017. Days per case decreased from 16.2 in January 2008 to 13.9 days in October 2017. **Schlussfolgerung:** Our data give evidence to the notion that radiotherapy remains a discipline with an important inpatient component. As treatment become more complex and patients become older, radiotherapy clinics could sustain a steady number of cases.

P14-2

Additive Strahlentherapie bei rezidiviertem Porokarzinom mit regionärer Lymphknotenmetastase. Eine Kasuistik.

S. Brinkmann, S. Karnitzki, M. Szücs, G. Hildebrandt

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universität Rostock, 18059

Fragestellung: Wann sollte eine additive Radiotherapie bei Porokarzinom erfolgen?

Methodik: Das Porokarzinom ist ein sehr seltener Hauttumor ausgehend von den ekkrinen Schweißdrüsen.¹ Die Prävalenz beträgt 0,005 % bis 0,01 % aller Hautkrebsarten.² Klinisch stellt sich das Porokarzinom warzenförmig, polypös wachsend oder als ulzerierte Läsion dar.³ Es betrifft bevorzugt ältere Menschen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren.⁴ Die unteren Extremitäten sind mit 35 % am häufigsten betroffen. In 24 % der Fälle liegen sie im Kopf- und Nacken-Bereich vor und in 14 % im Bereich der oberen Extremitäten.² In 30 % der Fälle metastasiert das Porokarzinom. Die regionalen Lymphknoten sind dabei die häufigste Metastasenlokalisierung (57%), aber auch Hautmetastasen sind beschrieben.⁴

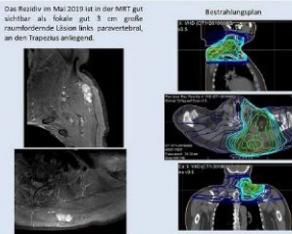
Additive Strahlentherapie bei rezidiviertem Porokarzinom mit regionärer Lymphknotenmetastase. Eine Kasuistik.

Siegmar Brinkmann, Sarah Karnitzki, Marcella Szücs, Guido Hildebrandt
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie in Rostock

Einleitung

Das Porokarzinom ist ein sehr seltener Hauttumor ausgehend von den ekkrinen Schweißdrüsen.¹ Die Prävalenz beträgt 0,005 % bis 0,01 % aller Hautkrebsarten.² Klinisch stellt sich das Porokarzinom warzenförmig, polypös wachsend oder als ulzerierte Läsion dar.³ Es betrifft bevorzugt ältere Menschen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren.⁴ Die unteren Extremitäten sind mit 35 % am häufigsten betroffen. In 24 % der Fälle liegen sie im Kopf- und Nacken-Bereich vor und in 14 % im Bereich der oberen Extremitäten.² In 30 % der Fälle metastasiert das Porokarzinom. Die regionalen Lymphknoten sind dabei die häufigste Metastasenlokalisierung (57%), aber auch Hautmetastasen sind beschrieben.⁴

Das Rezidiv im Mai 2019 ist in der MRT gut sichtbar als lokale gut 3 cm große raumfordernde Läsion links paravertebral, an den Trapezius anliegend.



Ergebnisse

Insgesamt wurde die Behandlung gut toleriert. Therapieassoziiert stand zum Behandlungsende eine Radiodermatitis CTC Grad 1. Des Weiteren gab der Patient eine Dysphagie CTC Grad 2 und Parageusie an. Aktuell (Februar 2021, 17 Monate nach RT) gibt es keinen Hinweis für ein Rezidivgeschehen.

Schlussfolgerung

Die primäre Therapie des Porokarzinoms ist die chirurgische Exzision. Publizierte Daten zur adäquaten postoperativen Behandlung sind sehr selten. In einem Review (2016) mit lediglich 10 Patienten kam es bei 3 von 8 Patienten (37,5%) ohne adjuvante Behandlung zu einem lokalen Rezidiv.⁵ Eine adjuvante Strahlentherapie sollte bei prognostisch ungünstigen Faktoren wie Tumorgroße über 5 cm, knappen Resektionsrändern, positiven Lymphknotenmetastasen und extrakapsulärem Wachstum erwogen werden.

P14-2 | Abb. 1 Poster zur additiven Radiotherapie bei Porokarzinom

bei 68 Jahren.⁴ Die unteren Extremitäten sind mit 35 % am häufigsten betroffen.² In 30 % der Fälle metastasiert das Porokarzinom. Die regionalen Lymphknoten sind dabei die häufigste Metastasenlokalisierung (57 %), aber auch Hautmetastasen sind beschrieben.⁴

Bei einem 76-jährigen Patienten mit rezidiviertem Porokarzinom der linken Schulter wurde ein lokal begrenztes Porokarzinom im August 2015 erstdiagnostiziert (cT3 cN0). Die primäre Therapie war eine Exkochleation. Bei R1-Resektion erfolgte zwei Wochen später eine lokale Nachresektion (R0). Die Tiefeninfiltration des Primärtumors betrug 15 mm, der minimale tumorfreie Resektionsrand war basal 6 mm, lateral 13 mm. Eine adjuvante Therapie erfolgte nicht. Bildmorphologisch wurde im Mai 2019 der Verdacht auf ein Lokalrezidiv medial der linken Skapula geäußert. Ferner wurde auch ein metatasensuspekter Lymphknoten am M. sternocleidomastoideus links supraclavicular beschrieben (in der MRT 8 × 12 mm). Nach erneuter lokaler Resektion wurde das Rezidiv histologisch gesichert (rpT3 (Durchmesser 27 mm, Tiefeninfiltration 19 mm) rpN1)). Der minimale tumorfreie Resektionsrand war basal < 1 mm, lateral 5 mm. Bei histologisch angioinvasiver Ausbreitung sowie Fragmentierung der Lymphknotenmetastase konnte der Residualstatus nicht bestimmt werden (RX). Wir stellen die Indikation zur additiven, konventionell fraktionierten Strahlentherapie des Tumorbetts der Rezidivregion mit dem befallenen links supraclavikulären und dem elektiven Lymphabflussgebiet links zervikal (Einzeldosis: 2,0 Gy, 5x/W., Gesamtdosis: 50 Gy). Insgesamt wurde die Behandlung gut toleriert. Therapieassoziiert bestand zum Behandlungsende eine Radiodermatitis CTC Grad 1. Des Weiteren gab der Patient eine Dysphagie CTC Grad 2 und Parageusie an. Das Gewicht blieb konstant.

Ergebnis: In der ersten Nachsorge drei Monate nach adjuvanter RT bestand in der CT-Thorax kein Anhalt für ein lokoregionäres Rezidiv oder eine Fernmetastasierung. Der Patient gab eine leichtgradige Dysphagie

und Parageusie an. Aktuell (Februar 2021, 17 Monate nach RT) gibt es keinen Hinweis für ein Rezidivgeschehen.

Schlussfolgerung: Die primäre Therapie des Porokarzinoms ist die chirurgische Exzision. Publizierte Daten zur adäquaten postoperativen Behandlung sind sehr selten. In einem Review (2016) mit lediglich 10 Patienten kam es bei 3 von 8 Patienten (37,5 %) ohne adjuvante Behandlung zu einem lokalen Rezidiv.⁵ Eine adjuvante Strahlentherapie sollte bei prognostisch ungünstigen Faktoren wie Tumogröße über 5 cm, knappen Resektionsrändern, positiven Lymphknotenmetastasen und extrakapsulärem Wachstum erwogen werden.

P15 | Strahlenbiologie

P15-1

The importance of chemosensitivity and extracellular ATP for RT-induced abscopal effects facilitated by platinum-based chemotherapy

R. Luo^{1,2}, K. Onyshchenko^{1,2}, L. Wang¹, E. Fırat¹, G. Niedermann^{1,2}

¹Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg im Breisgau

²Partner Site Freiburg, German Cancer Consortium (DKTK), Freiburg im Breisgau

³German Cancer Research Center (DKFZ), Freiburg im Breisgau

Fragestellung: Localized radiotherapy (RT) can cause T cell-mediated abscopal effects on non-irradiated metastases, particularly in combination with immune checkpoint blockade (ICB). However, results of prospective clinical trials have not met the expectations. We study whether chemotherapeutics can enhance the abscopal effect. Oxaliplatin (Oxa) has been considered as immunogenic, but cisplatin (Cis) and carboplatin (Carbo) have not. We compared these three platinum derivatives in two different abscopal mouse models.

Methodik: In mice bearing bilateral tumors, the primary tumor was irradiated with 2×12 Gy (B16 melanoma model) or 2×8 Gy (C51 colon carcinoma model); Cis, Carbo, or Oxa were given once together with RT; anti-PD1 was given weekly. Tumor growth and survival of mice were determined (5–15 mice per group). The dependence of the therapeutic effects on CD8 + T cells and on extracellular ATP was determined by using T cell-depleting antibodies and PPADS (a non-toxic broad-spectrum inhibitor of purinergic receptors), respectively. Frequencies and functionality (differentiation and exhaustion state) of tumor-specific CD8 + T cells were determined by FACS using MHC tetramers and various antibodies. *In vitro*, we determined the chemosensitivity of the tumor cell lines and their production of extracellular ATP using CellTiter-Glo® 2.0.

Ergebnis: The enhancement of the abscopal effect compared to RT/αPD-1 was as follows: RT/αPD-1/Cis ($p<0.01$) > RT/αPD-1/Oxa ($p<0.01$) >> RT/αPD-1/Carbo ($p>0.05$) (B16 melanoma); RT/αPD-1/Cis ($p<0.001$) ≈ RT/αPD-1/Carbo ($p<0.01$) >> RT/αPD-1/Oxa ($p>0.05$) (C51 model). Triple therapy with Cis resulted in complete abscopal regression in 7/15 and 8/9 mice bearing B16 or C51 tumors, respectively. Of note, triple therapy with Cis was also significantly better than the Cis/αPD-1 double combination in both tumor models (B16 model, $p<0.01$; C51 model, $p<0.05$). *In vitro*, the chemosensitivity was as follows: Cis ≈ Oxa > Carbo (B16 melanoma); Cis ≈ Carbo > Oxa (C51 colon carcinoma). Cis and Carbo induced more extracellular ATP than Oxa in both tumor cell lines. In the C51 model, triple therapy with Cis induced more mature dendritic cells ($p<0.05$), more Ki67 + CD8 + T cells ($p<0.05$), and more tumor-specific T cells ($p<0.01$) compared to triple therapy with Oxa. The enhanced abscopal effect was abrogated when CD8 + T cells were depleted or extracellular ATP signaling was blocked.

Schlussfolgerung: Both the chemosensitivity of tumor cells and the potency of chemotherapeutics to induce ATP secretion may be crucial for the platinum-mediated enhancement of the abscopal effect. Our findings may be important for the planning of clinical trials of triple combinations of RT, chemotherapy, and ICB in metastatic patients.

P15-2

Establishment of small molecule inhibitors to impact on Survivin-DNA-PKcs interaction and to radiosensitize colorectal cancer cells

Ö. Güllü¹, S. Hehlgans¹, E. Fokas^{1,2}, C. Rödel^{1,2}, F. Rödel^{1,2}

¹Department of Radiotherapy and Oncology, University Hospital, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main

²Frankfurt Cancer Institute (FCI), Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main

Fragestellung: The inhibitor of apoptosis protein (IAP) Survivin serves as a prognostic and predictive marker showing high expression in almost all human cancers and functions as a modulator of DNA double-strand break (DSB) repair. Recent own investigations unraveled the involvement of Survivin Baculovirus IAP Repeat (BIR) domain amino acids S20 and W67 in the interaction with the Phosphoinositide-3-Kinase (PI3K) domain of the DNA-dependent Protein Kinase, catalytic subunit (DNA-PKcs) which significantly enhanced the *in vitro* kinase activity of DNA-PKcs. This study employs an advanced virtual drug screening methodology to discover small molecule inhibitors of Survivin-DNA-PKcs protein-protein interaction and to investigate their radiosensitization effects on colorectal cancer cells.

Methodik: A virtual drug screening approach was performed by employing ~8×10⁶ drug/drug-like chemical compounds to target Survivin-DNA-PKcs interaction. The evaluation of candidates was based on four conditions: Attraction/interaction (via H-bond, Pi-Pi stacking, Pi-cation or Salt bridge), virtual docking score (XP Gscore), KDEEP pKd value -predicted dissociation constant- (ligand binding affinity), and ΔG binding free energy. The evaluation revealed a variety of candidate ligands according to the XP GScore/pKd/ΔG comparative scoring and the best three components were selected for further experimental analysis. Selected candidates were tested on colorectal cancer cells by MTS toxicity/viability assay, flow cytometry-based Förster resonance energy transfer (FACS-FRET), 3D γH2AX/53BP1 DNA repair foci analysis, 3D colony formation assay and western immunoblotting.

Ergebnis: SW480 and DLD-1 colorectal cancer cells treated with the inhibitors indicated non-toxic doses of 1 μM and 10 μM. Treatment for 24 h with the compounds revealed a specific and significant reduction of the interaction between Survivin and PI3K domain of DNA-PKcs after a 4 Gy irradiation as assayed by FACS-FRET analyses. Moreover, treatment resulted in elevated numbers of DNA repair γH2AX/53BP1 foci relative to DMSO conditions, but displayed no side effects on protein expression or stability of Survivin and DNA-PKcs. Finally, the addition of the compounds demonstrated a significant radiation sensitization in 3D colony forming assays.

Schlussfolgerung: This study identified several specific Survivin-DNA-PKcs small molecule inhibitors which revealed a significant reduction in the Survivin-DNA-PKcs interaction in line with enhanced cellular radiosensitization and DNA damage. Thus, our findings strengthen the notion that Survivin-DNA-PKcs interaction is essential for the regulation of DNA-DSB repair and hold promise for further pre-clinical applications in human tumor organoids and in animals.

P15-3
Strahlentherapie des vaskulären Endothels führt zur Modulation von Adhäsonsrezeptoren

E. Wagner^{2,3}, L. – N. Niu^{1,2}, M. Kiljan^{1,2}, O. Ibruli^{2,3}, I. Heßelmann^{1,2}, Y. Sahbaz^{2,3}, J. Cai^{1,2}, M. Hettich¹, M. Mayer¹, F. Kamp¹, C. Baues¹, S. Marnitz¹, G. Herter-Sprie^{2,3}, J. Herter^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Köln, Köln

²Zentrum für Molekulare Medizin Köln, Universität zu Köln, Köln

³Klinik für Innere Medizin I, Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Köln, Köln

Fragestellung: Die Kombination aus PD-1/PD-L1-Immuntherapie und Radiotherapie (RT) hat sich als wirksamer Ansatz zur Krebsbekämpfung erwiesen. Klinische Studien haben kürzlich bestätigt, dass Patienten ein verbessertes Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Inhibitoren zeigen, wenn sie zusätzlich mit RT behandelt werden. In diesem Zusammenhang kann RT die Rekrutierung von Immunzellen in Tumoren erleichtern, in denen sonst die Infiltration von T-Zellen gering ist oder gar fehlt. Diese Rekrutierung hängt hauptsächlich von der Endothelaktivierung ab: Aktivierte Endothelzellen exprimieren verstärkt Endotheladhäsionsrezeptoren, über die Immunzellen aus dem Blut rekrutiert werden. Trotz mehrerer Hinweise, dass RT die Rekrutierung von T-Zellen in Tumoren fördern kann, gibt es bislang keine systematische Analyse der Expression der endothelialen Adhäsonsrezeptoren und der in diesem Zusammenhang am besten geeigneten Fraktionierungsdozen. Wir nehmen an, dass RT zu Veränderungen der Expression von Adhäsonsrezeptoren auf Endothelzellen führt.

Methodik: Unter Verwendung der endothelialen Mauszelllinie bEnd5 untersuchten wir die Expression der Adhäsonsrezeptoren ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, E-Selektin und P-Selektin nach RT im Bereich von 0,5 bis 10 Gy zu verschiedenen Zeitpunkten (1,5 h, 4 h und 24 h) mit oder ohne vorherige Stimulation mit TNF-α. Die Analyse erfolgte anhand von qPCR, Durchflusszytometrie und Immunfluoreszenz.

Ergebnis: Wir beobachteten bereits 1,5 h nach RT eine Hochregulation von E-Selektin, P-Selektin und VCAM-1. Die frühe Hochregulation von Selektinen war dosisunabhängig; eine anhaltende Hochregulation von Selektinen und eine Hochregulation von VCAM-1 war jedoch dosisabhängig. Nach vorheriger Stimulation mit TNF-α kam es zu einer erhöhten Baseline-Expression von E-Selektin und VCAM-1, welche nach zusätzlicher RT, verglichen mit der Expression ohne vorherige Stimulation, in einem noch größeren Maße anstieg. Diese Effekte waren zu frühen Zeitpunkten stärker ausgeprägt und zeigten eine Dosisabhängigkeit für VCAM-1. Während die ICAM-2 Level durch RT nicht verändert oder sogar herunterreguliert wurden, erhöhte die Zugabe von RT nach TNF-α Behandlung die ICAM-1 Spiegel. Dieser Effekt wurde ohne vorherige TNF-α-Stimulation nicht beobachtet. *In vivo* Experimente mit *Kras^{G12D}, Tp53^{#fl}*-getriebenen NSCLC-Tumoren zeigten Veränderungen von P-Selektin, E-Selektin und VCAM-1, welche den Veränderungen der *in vitro* Experimente ohne vorherige TNF-α-Stimulation entsprachen.

Schlussfolgerung: Unsere Studie zeigt, dass die Endothelrezeptoren auf Endothelzellen *in vitro* sowie *in vivo* durch RT induziert werden können. Während die Regulation des Integrinliganden VCAM-1 von der Dosis abhing, war die Regulation der Selektine dosisunabhängig. Unsere Ergebnisse zeigen, dass sowohl Dosis als auch Zeitfolge der Bestrahlung bei der Beeinflussung des Endothels durch RT wichtig sind.

P15-4
Ensuring fuels for DNA repair – analysis of irradiated cancer cells reveals mitochondrial shutdown

A. Krysztofiak¹, K. Szymonomicz¹, J. Hlouschek¹, K. Xiang², C. Waterkamp³, S. Larafa², I. Goetting², S. Vega-Rubin-de-Celis², C. Theiss⁴, V. Matschke⁴, D. Hoffmann³, V. Jendrossek², J. Matschke²

¹University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Equal contribution; Institute of Cell Biology (Cancer Research), 45147 Essen

²University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Institute of Cell Biology (Cancer Research), 45147 Essen

³University of Duisburg-Essen, Bioinformatics and Computational Biophysics, 45117 Essen

⁴Medical Faculty, Ruhr University Bochum, Department of Cytology, Institute of Anatomy, 44801 Bochum

Fragestellung: Altered metabolism is considered a major driver for cancer progression and subsequent development of therapy resistance. In previous work we revealed opportunities for therapeutic intervention by pharmacologic inhibition of metabolic processes associated with environment-induced resistance to ionizing radiation (IR). Here, we aimed to explore potential vulnerabilities arising from metabolic rewiring of cancer cells in response to IR. We reasoned that cell metabolism will be essential to provide energy and metabolites required for chromatin remodeling and double-strand break (DSB) repair and thus impact cancer cell radiosensitivity.

Methodik: We systematically screened a panel of cancer cell lines with distinct genetic backgrounds for time-dependent changes in their acute metabolic response to IR and recorded the kinetics of IR-induced DSB in parallel. Statistical modelling of metabolic response in irradiated cancer cells identified critical vulnerabilities. We identified metabolic bottlenecks critical for recovery from exposure to IR by using metabolic inhibitors.

Ergebnis: Our screening-approach combined with mathematical modelling of the obtained metabolic and radiobiological data revealed a common metabolic response of irradiated cancer cells with impact on the kinetics of DSB repair. These were characterized by i) a common transient mitochondrial shutdown that occurred independently of the genetic background due to physical oxidizing events, ii) a common activation of compensatory glycolysis and iii) a delayed recovery of mitochondrial activity that was influenced by oncogenic driver mutations in KRAS and p53. Combining IR with inhibitors of compensatory glycolysis or mitochondrial respiratory chain slowed both mitochondrial recovery and DNA repair kinetics, supporting the functional relevance of compensatory glycolysis for DNA repair and survival.

Schlussfolgerung: Mathematical modeling of the metabolic response to IR allowed us to generate new hypotheses on the metabolic requirements of irradiated cancer cells and potential associated metabolic vulnerabilities. Our study demonstrates that oncogene-driven compensatory glycolysis and mitochondrial recovery constitute potential therapeutic targets for radiation response modulation.

Supported by DFG (GRK1739/2, VE 1154/1-1, MA8970/1-1), Deutsche Krebshilfe (70112711) and the European Commission Horizon 2020 (Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Network THERADNET; Grant No. 860245)

P15-5-jD**Auswirkungen von Partikelbestrahlung auf humane mesenchymale Stromazellen**

A. Rühle^{1,2}, P. Dai², R. Lopez Perez², M. Strack¹, S. Brons^{3,4}, J. Debus^{3,4}, P. Wuchter⁵, A. – L. Grosu¹, P. Huber^{2,3}, N. H. Nicolay^{1,2}

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

²Abteilung für Molekulare Radioonkologie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

³Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

⁴Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT), Heidelberg

⁵Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim, Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Heidelberg

Fragestellung: Mesenchymale Stromazellen (MSCs) erwiesen sich in vergangenen Studien als relativ resistent gegenüber Photonenbestrahlung und behielten ihre Stammzelleigenschaften nach

Photonenstrahlung bei. Inwieweit der radioresistente Phänotyp jedoch auch auf Partikelstrahlung zutrifft, ist bisher relativ unbekannt.

Methodik: MSCs aus dem Knochenmark gesunder Spender sowie humane Fibroblasten (HS68) zum Vergleich wurden mit unterschiedlichen Partikelarten, nämlich Protonen (1H), Helium (4He), Kohlenstoff (12C) und Sauerstoff (16O) am Heidelberger Ionenstrahltherapie-Zentrum (HIT) bestrahlt, wobei Photonenbestrahlung als Referenz diente. Die relative biologische Wirksamkeit (RBW) wurde mittels klonogenen Überlebensversuchen für die einzelnen Partikeltypen bestimmt. Die Auswirkungen der Teilchen auf die Expression der MSC-Oberflächenmarker sowie auf die adipogene, osteogene und chondrogene Differenzierungsfähigkeit wurden im Hinblick auf die Stammzelleigenschaften von MSCs evaluiert. Die Zellzyklusverteilung und Apoptoseraten wurden durchflusszytometrisch gemessen und die Reparaturkinetik von DNA-Doppelstrangbrüchen mittels γH2AX-Immunfluoreszenz und automatischer Foci-Quantifizierung. Western Blots dienten der Analyse von Proteinen der DNA-Schadensreparatur und Zellzyklusregulation.

Ergebnis: Die RBW-Werte schwankten je nach Spender zwischen 1,0–1,1 für 1H, 1,7–2,3 für 4He, 2,9–3,4 für 12C und 2,6–3,3 für 16O, womit sie für alle Partikeltypen höher als bei HS68 Fibroblasten waren (1,0 für 1H, 1,4 für 4He, 1,9 für 12C und 2,1 für 16O). Sowohl Photonenbestrahlung mit 2 Gy als auch Partikelbestrahlung mit den biologisch äquivalenten Dosen veränderte nicht die Expression von CD73, CD90 und CD105. Die Differenzierungsfähigkeit blieb in allen MSCs nach Bestrahlung erhalten. Obgleich die Effekte auf den Zellzyklus nach 2 Gy Photonen bzw. den biologisch äquivalenten Dosen der Partikeltypen gering waren, ließ sich zumindest bei MSC1 und MSC2 ein geringer G2M-Anstieg 96 h nach Bestrahlung beobachten. Die mittels Caspase-3-Aktivierung quantifizierten Apoptoseraten nach 2 Gy Photonen oder den äquivalenten Partikeldosen waren 96 h nach Bestrahlung bei <10 %. Die γH2AX-Focianzahl war 24 h nach Bestrahlung sowohl in der Photonen- (2 Gy) als auch der Teilchengruppe (biologisch äquivalente Dosis) vergleichbar mit den unbestrahlten Kontrollen. Korrespondierend dazu induzierte sowohl Photonen- als auch Partikelbestrahlung einen Anstieg der phosphorylierten ATM- sowie chk2-Expression nach 2 h mit weitgehendem Rückgang auf das Ausgangsniveau nach 24 h.

Schlussfolgerung: Humane Knochenmark-MSC behielten ihre Stammzelleigenschaften nach Partikelbestrahlung bei, wobei die RBW-Werte von MSCs höher als die humaner Fibroblasten waren. Die erhaltenen Stammzelleigenschaften, die geringen Apoptoseraten und die effektive DNA-Reparatur sind vielversprechende Zeichen, was den Einsatz MSC-basierter Therapien für Normalgewebsschäden nach

Partikelbestrahlung anbelangt, z. B. im Rahmen der Strahlentherapie oder von Weltraummissionen.

P15-6**Eine verminderte Leukozytenadhäsion an Endothelzellen nach Bestrahlung mit niedrigen Dosen wird abhängig von der Strahlenart und den Kultivierungsbedingungen durch reaktive Oxygenspezies moduliert**

S. Hehlgans¹, D. Eckert², F. Rapp², A. Tsedeke², F. Rödel¹, C. Fournier²

¹Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main

²GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt

Fragestellung: Ein Charakteristikum der anti-inflammatorischen Wirkung von niedrigen Strahlendosen ist eine nicht-lineare Dosis-Effekt-Beziehung, die auch für die Modulation einer Leukozytenadhäsion an primäre humane mikrovaskuläre Endothelzellen (HMVEC) nach Bestrahlung im Dosisbereich von 0,1 bis 0,5 Gy belegt ist. Zudem existiert ein Zusammenhang zwischen der Expression anti-oxidativer Enzyme und des Transkriptionsfaktors *Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2* (Nrf2), des intrazellulären Gehalts an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und der Leukozytenadhäsion an die Hybrid-Zelllinie Ea.hy926 nach Röntgenbestrahlung. Unklar ist jedoch bisher, welchen Einfluss die Strahlenqualität auf die Expression anti-oxidativer Faktoren, die intrazelluläre ROS-Menge und die Leukozytenadhäsion unter laminaren Bedingungen bei primären Endothelzellen ausübt.

Methodik: HMVEC Zellen wurden unter statischen oder laminaren Bedingungen in einer *Flow chamber* kultiviert, mit 0,1, 0,5 oder 1 Gy bestrahlt (X-ray; He-Ionen, linearer Energietransfer in Wasser (LET_{H2O}): 82 keV/μm; C-Ionen, LET_{H2O}: 323 keV/μm) und mit Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α; 10 ng/ml) stimuliert. Nach 24 h wurde die Expression der anti-oxidativen Faktoren Nrf2, Superoxid-Dismutase 1 (SOD1), Catalase und Glutathion-Peroxidase 1 (GPx1) mittels quantitativer Real-Time PCR, die intrazelluläre ROS-Menge mittels Durchflusszytometrie (2',7'-Dichlorodihydrofluorescein-Diacetat, H2DCF-DA) und die Anzahl gebundener Leukozyten erfasst.

Ergebnis: Unter laminaren Bedingungen zeigte sich in Abhängigkeit von der verwendeten Strahlenart eine verminderte Leukozytenadhäsion bei 0,1 bzw. 0,5 Gy und eine erhöhte Expression anti-oxidativer Faktoren in HMVEC-Zellen nach 0,1 Gy X-ray und He-Ionen, verbunden mit einer erniedrigten ROS-Konzentration 24 h nach Bestrahlung. Nach Bestrahlung mit C-Ionen mit einem höheren LET-Wert verschob sich das lokale Maximum der Expression anti-oxidativer Faktoren und das lokale ROS-Minimum hin zu 0,5 Gy, während unter statischen Bedingungen für alle Strahlenarten und Dosen sowohl die Expressionsdaten als auch die ROS-Menge annähernd unverändert blieben.

Schlussfolgerung: Eine Bestrahlung mit niedrigen Dosen moduliert unter physiologischen laminaren Bedingungen in Abhängigkeit vom LET_{H2O} der verwendeten Strahlenquelle die Expression von Schlüsselenzymen des anti-oxidativen Systems, die intrazelluläre ROS-Menge und die Adhäsion von Leukozyten an Endothelzellen.

Gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, Verbundprojekt GREWISalpha, Förderkennzeichen: 02NU-K050A, 02NUK050D).

P15-7**HSP90-Inhibition und Radiotherapie führen zur synergistischen Aktivierung des cGAS/STING Signalwegs**

I. Heßelmann^{1,2}, M. Reinscheid^{1,2}, M. Kiljan^{1,2}, L. – N. Niu^{1,2}, J. Cai^{1,2}, E. Wagner^{2,3}, O. Ibruli^{2,3}, Y. Sahbaz^{2,3}, M. Mayer¹, F. Kamp¹, C. Baues¹, S. Marnitz¹, G. Herter-Sprie^{2,3}, J. Herter^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Köln, Köln

²Zentrum für Molekulare Medizin Köln, Universität zu Köln, Köln

³Klinik für Innere Medizin I, Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Köln, Köln

Fragestellung: Das Ansprechen auf eine alleinige Immuntherapie bei malignen Erkrankungen ist meist zeitlich begrenzt und auf wenige Tumorarten beschränkt. Da gezeigt werden konnte, dass Radiotherapie (RT) die tumorspezifische Immunantwort positiv beeinflusst, rückt eine Kombinationstherapie aus Immun- und Radiotherapie immer mehr in den Fokus der Forschung. Von großer Bedeutung in diesem Zusammenhang ist die Einschränkung von DNA-Reparaturmechanismen, da diese, wie RT an sich, durch Aktivierung des cGAS/STING Signalwegs die Sekretion von Typ-I-Interferonen induziert, welche wesentlich zu den immunmodulatorischen Effekten von RT beitragen.

Methodik: Die Einschränkung der DNA-Reparaturmechanismen wurde mittels Inhibition des Heat Shock Protein 90 (HSP90) durch den Wirkstoff TAS-116 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.) vermittelt. Zur Bestimmung der spezifischen Zytotoxizität wurde der Wirkstoff in murinen Tumorzelllinien titriert und mittels Durchflusszytometrie der Anteil der in Zelltod übergegangenen Zellen nach 24 h analysiert. TAS-116 wurde daraufhin eine Stunde vor RT bis 12 Gy in einer subtoxischen Konzentration appliziert. Wir untersuchten die Induktion von DNA-Schäden 3 h nach RT mittels Immunfluoreszenzfärbung für γH2AX. Um unsere Hypothese zu verifizieren, dass der beobachtete DNA-Schaden eine Aktivierung des STING Signalwegs bewirkt, quantifizierten wir den Gehalt phosphorylierten STINGs in Tumorzellen mittels Western Blot und Immunfluoreszenz.

Ergebnis: Unsere Ergebnisse zeigen einen Anstieg der γH2AX Foci in RP157.8 SCLC und B16F10 Melanom Zellen in Folge der kombinierten Behandlung mit 8 Gy RT. 12 Gy RT resultierte jedoch in einem Rückgang der γH2AX Foci *in vitro*. Die Induktion von DNA-Schäden nach Behandlung mit TAS-116 und 8 Gy RT konnte auch in einem transplantierbaren Maus-Tumormodell bestätigt werden. Während TAS-116 allein eine Zunahme an pSTING bis 72 h nach Behandlung zur Folge hatte, resultierte die Kombination mit 8 Gy RT in einer Beschleunigung der STING Phosphorylierung mit einem Anstieg bis 3 h nach RT. Des Weiteren zeigte sich nach jeweils alleiniger Behandlung mit TAS-116 oder 8 Gy RT in einem *in vitro* Ansatz mit der transduzierten Lymphom-Zelllinie E.G7 eine Verbesserung der CD8⁺ T-Zell-vermittelten Immunantwort. Die Kombination beider Behandlungen resultierte jedoch in einer Reduktion dieses Effekts. Wir vermuten, dass dieses Phänomen auf eine ebenfalls beobachtete vermehrte Expression von PD-L1 auf der Tumorzelloberfläche zurückzuführen ist.

Schlussfolgerung: Wir konnten in dieser Arbeit eine Synergie zwischen Inhibition von HSP90 und RT für die Aktivierung des immuno-stimulatorischen cGAS/STING Signalwegs in verschiedenen klinisch relevanten Tumorzelllinien nachweisen. Um diesen Effekt jedoch therapeutisch nutzen zu können, scheint eine zusätzliche Therapie mit PD-1 Checkpoint-Inhibitoren notwendig zu sein.

P15-8**Zelluläre Kooperation: Warum der plattierungseffizienzbasierte Koloniebildungstest weniger robust ist als gewünscht**

N. Brix¹, D. Samaga², R. Hennel¹, K. Gehr¹, H. Zitzelsberger^{2,3}, K. Lauber^{1,3}

¹Department of Radiation Oncology, University Hospital, LMU München, Munich

²Research Unit Radiation Cytogenetics, Helmholtz Center Munich, German Research Center for Environmental Health GmbH, Neuherberg

³Clinical Cooperation Group ,Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer⁴, Helmholtz Center Munich, German Research Center for Environmental Health GmbH, Neuherberg

⁴Partner site Munich, German Cancer Consortium (DKTK), Munich

Fragestellung: Der Koloniebildungstest ist bis heute der Goldstandard zur Bestimmung des klonogenen Überlebens eukaryontischer Zellen nach Bestrahlung *in vitro*. Hierbei wird der Anteil klonogener Zellen auf einer bestrahlten Platte unter Verwendung der Plattierungseffizienz einer unbehandelten Kontrolle normalisiert. Sofern – wie bei strahlentherapeutischen Fragestellungen üblich – eine hinreichend genaue Aussage über die Radioresistenz eines Zelltyps getroffen werden soll, setzt dieses Vorgehen eine lineare Korrelation zwischen der ausgesäten Zellzahl (S) und der erhaltenen Anzahl an Kolonien (C) bei allen untersuchten Bedingungen voraus. Die Bedeutung und Gültigkeit dieser essentiellen Grundannahme wurde in dieser Arbeit untersucht.

Methodik: Ein Set von 50 Tumorzelllinien unterschiedlichen Ursprungs (Mamma-, Bronchial- und Pankreaskarzinom-, HNSCC- und Glioblastom-Zelllinien), wurde hinsichtlich seines Verhaltens im Koloniebildungstest untersucht. Hierbei wurden die Robustheit der Plattierungseffizienz-basierten Auswertung unter Berücksichtigung verschiedener Einflussgrößen wie ausgesäter Zelldichte, Volumen an Kulturmedium und Inkubationszeit sowie der durch zelluläre Kooperation bedingte Einfluss auto- und parakriner Wachstumsstimulation betrachtet. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wurde eine alternative Methode zur Auswertung von Koloniebildungstests etabliert, welche keiner Normalisierung auf eine (vermeintlich) konstante Plattierungseffizienz bedarf.

Ergebnis: Für viele Zelllinien war die Plattierungseffizienz unter Kontrollbedingungen nicht konstant. Vielmehr beeinflusste die ausgesäte Einzelzelldichte die erhaltenen Überlebenswerte teils erheblich. Das Ausmaß der zellulären Kooperation war in mehr als der Hälfte der untersuchten Zelllinien so groß, dass eine nach strahlenbiologischen Standards robuste Bestimmung des klonogenen Überlebens nach traditionellem Vorgehen nicht möglich war.

Durch Verwendung eines Regressionsmodells der Form $C = a \times S^b$ konnte der die Auswertung beeinträchtigende Zelldichte-Effekt in die Datenanalyse integriert werden, sodass die Robustheit der erhaltenen Überlebensdaten bei Verwendung des exakt gleichen Datensatzes in allen Fällen erheblich verbessert im Vergleich zur Plattierungseffizienz-basierten Methode war.

Schlussfolgerung: Zelluläre Kooperation – die auto- und parakrine Wachstumsstimulation von Einzelzellen innerhalb desselben Zellkulturgefäßes – beeinflusst in einer relevanten Anzahl von Zelllinien die Robustheit des Koloniebildungstests bei Plattierungseffizienz-basierter Auswertung. Eine präzise Bestimmung klonogener Überlebenswerte sowie strahlentherapeutisch etablierter Parameter wie dem Alpha-Beta-Wert erscheint vor diesem Hintergrund fraglich, sofern zelluläre Kooperation nicht für alle untersuchten Versuchsbedingungen ausgeschlossen werden kann. Deutlich robustere Überlebensdaten werden durch das hier präsentierte Regressionsmodell erhalten, durch welches überdies das Maß an zellulärer Kooperation bestimmt werden kann .

P15-9**Acute toxicity and efficacy of hypofractionated compared to single-dose high-precision irradiation in an orthotopic pancreatic tumor mouse model**S. Dobiasch^{1,2}, S. Kampfer^{1,4}, D. Schilling^{1,2}, J. Wilkens^{1,4}, S. Combs^{1,2}¹Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), München²Institut für Strahlenmedizin (IRM), Department of Radiation Sciences (DRS), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Site Munich, München⁴Physik-Department, Technische Universität München (TUM), Garching

Fragestellung: High-precision irradiation devices for preclinical tumor models provide the ability to closely mimic contemporary treatment of cancer patients and to translate new therapeutic approaches into the clinic. This study aims to establish a hypofractionated irradiation treatment regime, to characterize the efficacy and occurrence of adverse effects after high-precision radiotherapy as well as to compare different treatment concepts in an orthotopic pancreatic tumor mouse model.

Methodik: An orthotopic pancreatic xenograft tumor mouse model was established with the human pancreatic cancer cell line Mia-PaCa-2. Imaging using cone beam computed tomography (CBCT) and image-guided high-precision RT (IGRT) were performed with a small animal irradiation device. A total of 18 mice were included and divided into three treatment groups: 6 non-irradiated, tumor-bearing control mice (control), a cohort of 6 mice, which were irradiated with a single-dose IGRT (stereotactic body radiotherapy, SBRT) and 6 mice, which were irradiated with a hypofractionated concept in 5 fractions (fractionated stereotactic body radiotherapy, FSBRT). IGRT was either delivered with a single dose of 25 Gy (SBRT) or with a biologically equivalent dose of 45.71 Gy in five fractions with single doses of 9.14 Gy (FSBRT) in arc technique with a gantry rotation from 178° to –178°. The efficacy of tumor response was assessed volumetrically by weekly CBCT imaging and the tumor volume was determined by segmentation. The physical condition of mice, mouse body weight and skin disorders according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) were monitored at least weekly.

Ergebnis: The tumor volume was significantly reduced four weeks after IGRT: 33 % (SBRT)/44 % (FSBRT) of irradiated orthotopic pancreatic tumors were categorized as complete response and 67 % (SBRT)/56 % (FSBRT) as partial regression. The average tumor volume increased by 50 % in the unirradiated tumor-bearing control cohort. The average mouse body weight decreased by 15 % in 50 % one week after SBRT and in 22 % one week after hypofractionated IGRT, whereas no changes of the body weight were observed in the untreated control group. Three weeks after IGRT, 50 % of the mice irradiated in SBRT or FSBRT developed a skin atrophy CTCAE °I and 10 % a radiation dermatitis CTCAE °II. There were no differences observed in the physical condition between the three cohorts.

Schlussfolgerung: In this study, we established a hypofractionated IGRT in an orthotopic pancreatic tumor mouse model. An improved tumor response with simultaneous reduced bowel toxicity and similar skin disorders were observed after hypofractionated in comparison to single-dose IGRT. Summarizing, we demonstrated feasibility as well as the advantages of a hypofractionated high-precision irradiation concept.

This preclinical platform reflects the clinical situation and therefore allows the evaluation of potential novel IGRT concepts for pancreatic cancer treatment.

P15-10-jD**Sekundärmalignomrisiko nach Protonen- vs. Photonenbasiertem Bestrahlung in der Behandlung von epithelialen Thymustumoren: Eine vergleichende Modellierungsstudie zum Organ-spezifischen Krebsrisiko**¹L. König¹, M. Forsthöfel², P. Haering³, E. Meixner¹, A. Krämer¹, T. Eichkorn¹, S. Regnery¹, T. Mielke¹, E. Tonndorf-Martini¹, M. Häfner¹, K. Herfarth¹, J. Debus¹, J. Lischalk⁴, J. Hörner-Rieber¹¹Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg²Department of Radiation Oncology, Georgetown University Hospital, Washington (USA)³Medizinische Physik in der Strahlentherapie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg⁴Department of Radiation Oncology, Perlmutter Cancer Center New York University Langone Health, New York City (USA)

Fragestellung: Für die Protonenstrahltherapie (PT) wird aufgrund der geringeren Integraldosis ein verminderter Risiko für Sekundärmalignome für die umliegenden Risikoorgane (OARs) postuliert. Prospektive Studien, die dies bestätigen, fehlen aufgrund der Notwendigkeit einer langfristigen Nachbeobachtung und der ethischen Komplexität der Randomisierung von Patienten zwischen den unterschiedlichen Therapiemodalitäten. Das Ziel der aktuellen Analyse ist die Berechnung des Sekundärmalignomrisikos nach photonenbasierter 3D-konformaler (3DCRT) und intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) im Vergleich zur PT.

Methodik: Für 17 Patienten (9 weiblich, 8 männlich) mit epithelialen Thymustumoren wurden vergleichende Behandlungspläne für jede der verschiedenen Behandlungsmodalitäten an zwei Strahlentherapiezentren in Deutschland und den USA erstellt. Das Risiko für Sekundärmalignome wurde mit Hilfe von zwei verschiedenen Vorhersagemodellen (dem Dasu- und dem Schneider-Modell) geschätzt und bewertet.

Ergebnis: Nach dem Dasu-Modell lag das mediane absolute Gesamtrisiko für die Tumorinduktion nach 3DCRT bei 2,0 % (1,0–2,4 %), 16,4 % (2,8–34,7) und 17,9 % (0,2–34 %), 1,0 % (0,6–1,5 %) und 3,1 % (0–49,2 %) für die Lunge, linke und rechte Mamma, den Ösophagus und die Schilddrüse. Nach IMRT wurde das Risiko mit 2,1 % (1,6–2,6 %), 11,3 % (3,4–23,9 %) und 11,6 % (1,8–22,4 %), 1,0 % (0,6–1,5 %) und 2,5 % (0–59,2 %) für ein Lungen-, links- und rechtsseitiges Mamma-, Ösophagus- bzw. Schilddrüsen-Karzinom berechnet. Für die PT war es für alle oben genannten Organe mit Ausnahme der Schilddrüse mit 0,8 % (0,4–1,5), 5,2 % (1,3–17,4) bzw. 3,2 % (0–14,6), 0,6 % (0–1,0) und 2 % (0–59,0) signifikant niedriger ($p < 0,001$). Das Mortalitätsrisiko aufgrund eines Sekundärmalignoms war mit Ausnahme der Schilddrüse ebenfalls für die PT im Vergleich zur 3DCRT und IMRT signifikant geringer. Beim Vergleich der IMRT mit der 3DCRT zeigte sich lediglich für die Mamma eine signifikante Reduktion sowohl für das Gesamt- als auch für das Mortalitätsrisiko.

Unter Verwendung des Schneider-Modells wurde ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion für die PT für alle oben genannten OARs außer für die Schilddrüse detektiert ($p < 0,001$). Auch hier bestätigte das Schneider-Modell, dass die IMRT im Vergleich zur 3DCRT nur das Risiko für ein Mammakarzinom signifikant reduzierte ($p = 0,019$ und 0,017).

Schlussfolgerung: Basierend auf den beiden Vorhersagemodellen wird erwartet, dass die PT bei Thymustumoren das Risiko für strahleninduzierte Sekundärmalignome im Vergleich zu den beiden photonenbasierten Techniken für die fast alle thorakale OARs reduziert. Aufgrund des jungen Alters und der guten onkologische Prognose sollten insbesondere bei diesen Patienten moderne Strahlentherapietechniken wie die PT zur Reduktion des Sekundärmalignomrisikos in Betracht gezogen werden.

P15-11**Der Einfluss der Unfolded Protein Response auf die Radioresistenz im duktalen Adenokarzinom des Pankreas**

J. Kern¹, S. Dobiasch^{1,3}, D. Schilling^{1,2}, C. Schneider⁴,
C. Schneeweis⁴, G. Schneider⁴, R. Schmid⁴, S. Combs^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München

²Institut für Strahlenmedizin (IRM), Department of Radiation Sciences (DRS), Helmholtz-Zentrum München, Neuherberg

³Partnersite Munich, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

⁴Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München

Fragestellung: Die *Unfolded Protein Response (UPR)* ist ein zentraler Signalweg, der durch die Anhäufung von fehlgefalteten Proteinen im Endoplasmatischen Retikulum induziert wird und durch kompensatorische Mechanismen versucht die Proteinanhäufung auszugleichen. Im duktalen Adenokarzinom des Pankreas (PDAC), welches weltweit eine der tödlichsten Krebserkrankungen ist, zeigt die UPR eine hohe Aktivität und es gibt Hinweise darauf, dass die UPR an der Chemoresistenz des PDAC beteiligt ist. Das Ziel dieses Projektes ist es die Relevanz der UPR an den Mechanismen der Radioresistenz im PDAC zu untersuchen und Mitglieder der UPR, die möglicherweise Biomarker für das Ansprechen auf Bestrahlung darstellen könnten, zu identifizieren.

Methodik: Aus einer Kohorte von 38 murinen PDAC Zelllinien wurden RNA Sequencing Daten der jeweils 10 radiosensitivsten und 10 radioresistentesten Zelllinien mittels Gene Set Enrichment Analyse (GSEA, Broad Institute Inc.) verglichen. Hierbei zeigten die Mitglieder der UPR den höchsten Expressionsunterschied zwischen den Gruppen. Basierend auf dieser Analyse wurden zwei radioresistente sowie zwei radiosensitive Zelllinien aus der untersuchten Kohorte mit Inhibitoren gegen PERK (*Protein Kinase RNA-like Endoplasmic Reticulum Kinase*), ATF6 (aktivierender Transkriptionsfaktor 6), eIF2α (*eukaryotic initiation factor 2α*) und IRE1α (*inositol-requiring enzyme 1 α*) in Kombination mit Bestrahlung im Koloniebildungssassay behandelt. Hierzu wurde der Inhibitor jeweils 48 Stunden nach Aussaat 30 Minuten vor Bestrahlung zugegeben. Anschließend wurden die Zellen mit 130 kV, 5 mA Röntgenstrahlung (CellRad, Faxitron Biophysics, LLC) mit 0, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 Gy bestrahlt. Nach einer Inkubation von 7–10 Tagen wurden die Zellen mit Methanol fixiert und mit Kristall-violett gefärbt.

Ergebnis: Anhand der signifikanten Ergebnisse der GSEA ($p < 0.005$) konnte die UPR als möglicher Signalweg, der an der Radioresistenz beteiligt ist, identifiziert werden. Die Inhibition von PERK und eIF2α zeigte hierbei keinen radiosensitivierenden Effekt. Die Inhibition von ATF6 und IRE1α zeigte eine signifikante Radiosensitivierung ($p < 0.0001$) in den radioresistenten Zelllinien. Eine Inhibition gegen ATF6 und IRE1α in Kombination mit Bestrahlung führte hingegen zu keiner Änderung des Zellüberlebens in den beiden radiosensitiven Zelllinien.

Schlussfolgerung: Die Inhibition von IRE1α und ATF6 und die damit verbundene Radiosensitivierung geben Hinweise darauf, dass die UPR an der Radioresistenz im PDAC beteiligt sein könnte. Der Einfluss dieser beiden Kandidaten auf Apoptose, DNA Reparatur und Zellzyklus sowie der mechanistische Zusammenhang zu Radioresistenz wird mittels FACS Analyse und Western Blot evaluiert. Das Ziel ist den Mechanismus zwischen Radioresistenz und der UPR aufzuklären und einen möglichen Biomarker zu finden, der auch in der Klinik zur Vorhersage des Therapieansprechens bei Patienten mit PDAC genutzt werden kann.

P15-12**In-vitro-Untersuchungen zur Kombination von Imidazolyl-Ethanamid-Pentandisäure (IEPA) mit Radiochemotherapie in humanen Tumorzellen**

L. Pfau, A. Glasow, C. Seidel, I. Patties

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universität Leipzig, Leipzig

Fragestellung: In Patienten mit Kopf-Hals-Tumor oder Glioblastom kommt es unter Radiochemotherapie besonders häufig zu einer therapiassozierten Leuko- oder Thrombozytopenie und zum Abbruch der Tumorthерапie. Derzeit gibt es keine ausreichende medikamentöse Prophylaxe hämatologischer Toxizität, die nicht die Wirksamkeit der Radiochemotherapie auf das Tumorgewebe beeinflusst.

Imidazolyl-Ethanamid-Pentandisäure (IEPA, Myelo001), ein oral verfügbares niedermolekulares Pseudopeptid, induziert die Reifung und Differenzierung von hämatopoietischen Progenitorzellen im Knochenmark und reduziert so chemotherapie-assoziierte Zytopenien im peripheren Blut [Nebolsin VE, 2011]. Insofern erscheint IEPA auch als Kombinationspartner für eine Radiochemotherapie zur Minderung der Nebenwirkungen geeignet.

Da bisher jedoch Daten zur Wirkung von IEPA auf Tumorzellen aus Kopf-Hals-Tumoren und Glioblastom fehlen, wurden hier erstmals die kombinatorischen Effekte von IEPA und Radiochemotherapie in diesen Entitäten *in vitro* untersucht.

Methodik: Zwei humane Tumorzelllinien, representativ für Kopf-Hals-Tumoren (FaDu) und das Glioblastom (A172), wurden mit IEPA und 1 h später mit Bestrahlung (RT) bzw. Chemotherapie (CT; Cisplatin, Lomustin, Temozolomid) behandelt. Folgende Endpunkte wurden analysiert: metabolische Aktivität (WST), Apoptose (AnnexinV), Proliferation (BrdU), Induktion von ROS (DCFDA), Langzeit-Überleben klonogener Tumorzellen (klonogener Überlebenstest), Zytokinfreisetzung (cytometric bead array; IL6, IL8).

Ergebnis: IEPA reduzierte dosisabhängig die RT-induzierte Induktion von ROS. Die 72 h nach RT verminderte Proliferation, metabolische Aktivität und Apoptoseinduktion wurde jedoch durch IEPA nicht beeinflusst. Die entsprechend klinischem Protokoll verwendeten Chemotherapeutika Cisplatin (Kopf-Hals-Tumoren, FaDu) sowie Temozolomid und Lomustin (Glioblastom, A172) als auch Bestrahlung verminderten das klonogene Langzeit-Überleben. IEPA zeigte auch hier keinen protektiven Effekt auf die Tumorzellen beider Entitäten. Auch die 24 h nach RT erhöhte Zytokinfreisetzung (IL8 und IL6) blieb durch IEPA unverändert.

Schlussfolgerung: IEPA hat keinen Einfluss auf radio- und chemotherapie-induzierte Effekte in Tumorzellen, wie Proliferationsinhibition, Apoptoseinduktion und klonogenem Zelltod. Eine Protektion von humanen Tumorzellen konnte in unseren *In-vitro*-Untersuchungen ausgeschlossen werden. Damit erscheint IEPA insgesamt als geeigneter Kandidat für klinische Studien zur Prophylaxe hämatologischer Toxizität während Radiochemotherapie. Das Projekt wurde von Myelo Therapeutics GmbH gefördert.

P15-13**Individuelle Strahlenempfindlichkeit von Tumorpatienten mit Rheumatoide Arthritis**

D. Rzepka¹, B. Schuster¹, H. Geinitz², R. Fietkau¹, L. Distel¹

¹Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

²Radioonkologie, Ordensklinikum Linz GmbH Barmherzige Schwestern, Linz (Österreich)

Fragestellung: Das Risiko, dass Patienten mit einer erhöhten individuellen Strahlenempfindlichkeit unerwünschte Therapiefolgen erle-

den, ist, verglichen mit Patienten, die eine im Normbereich liegende Strahlenempfindlichkeit aufweisen, erhöht. Manche Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, wie der Systemische Lupus erythematoses (SLE) oder andere Kollagenosen, scheinen mit einer erhöhten Strahlenempfindlichkeit assoziiert zu sein. Daher stellt sich die Frage, ob auch an der Rheumatoide Arthritis (RA) erkrankte Patienten allgemein eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit aufweisen, auch wenn diese nicht so offensichtlich im klinischen Alltag bei Strahlentherapien auffallen, wie es beim SLE der Fall ist.

Dazu wurde die Strahlenempfindlichkeit von 18 RA-Patienten mit einer Tumorerkrankung, neun davon mit einem Mammakarzinom, bestimmt.

Methodik: Die Strahlenempfindlichkeit wurde mithilfe eines Drei-Farb-FISH (Fluoreszenz *in situ* Hybridisation) ermittelt, bei dem die aus dem peripheren Blut isolierten Lymphozyten quantitativ hinsichtlich ihrer Chromosomenaberrationen (Brüche pro Metaphase, B/M) untersucht werden. Es werden die durchschnittlichen B/M-Werte von einer unbestrahlten (Hintergrund) und einer mit 2,0 Gy bestrahlten Blutprobe bestimmt, sodass sowohl die Suffizienz der Strahlenprozessierungsmechanismen untersucht, als auch der 2Gy_{korr}-Wert (individuelle Strahlenempfindlichkeit) bestimmt werden können. **Ergebnis:** Der Durchschnittswert der Hintergrundwerte (0 Gy) der 18 untersuchten RA-Patienten mit Tumor beträgt 0,038 B/M (95 % CI: 0,001–0,076), der durchschnittliche 2Gy_{korr}-Wert beträgt 0,424 B/M (95 % CI: 0,314–0,534).

Insgesamt 218 Gesunde und 516 Tumorpatienten sind bereits vom Labor auf ihre Strahlenempfindlichkeit untersucht worden (Stand 01.02.2021). Anhand der Ergebnisse dieses Strahlenempfindlichkeitskollektivs wird eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit ab einem 2Gy_{korr}-Wert von 0,5 B/M und eine deutliche Erhöhung ab 0,6 B/M vermutet.

Mit einem Durchschnittswert von 2Gy_{korr}=0,424 B/M liegt die individuelle Strahlenempfindlichkeit von RA-Patienten mit Tumorerkrankung im Normbereich und scheint mit dem Mittelwert von Gesunden des Strahlenempfindlichkeitskollektivs ohne RA vergleichbar zu sein (2Gy_{korr}=0,421 B/M; 95 % CI: 0,407–0,434). Verglichen mit der durchschnittlichen Strahlenempfindlichkeit von Tumorpatienten des Strahlenempfindlichkeitskollektivs ohne RA (2Gy_{korr}=0,476 B/M; 95 % CI: 0,459–0,492) scheint die Strahlenempfindlichkeit der RA-Patienten mit Tumor nicht erhöht zu sein.

Bei vier der 18 Patienten liegt die Strahlenempfindlichkeit über 0,5 B/M, bei zwei Patienten davon über 0,6 B/M.

Schlussfolgerung: Die mit der FISH-Methode gewonnenen Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass es – anders als bei SLE-Patienten – eher keine bei RA-Patienten allgemein erhöhte individuelle Strahlenempfindlichkeit zu geben scheint.

Bei einer in Einzelfällen erhöhten individuellen Strahlenempfindlichkeit kann eine Reduktion der täglichen Strahlendosis sinnvoll sein.

P15-14-jD

Hypofraktionierte Bestrahlung erhöht die Expression des Immuncheckpoint-Moleküls HVEM auf TS/A Mammakarzinom- und B16 Melanomzellen

A. – S. Flohr, A. Grün, R. Fietkau, M. Rückert, U. Gaipf

Translational Radiobiology, Department of Radiation Oncology, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, dass Strahlentherapie nicht nur DNA-Schäden induziert und somit zur lokalen Tumorkontrolle führt, sondern dass sie auch immunologische Effekte, wie die Regulation von immunsuppressiven Immuncheckpoint-Molekülen, zur Folge hat. Um diesem negativen Effekt der ionisierenden Strahlen entgegen zu wirken, können den Patienten Immuncheckpoint-Inhibitoren verabreicht werden. Vor allem Antikörper gegen den „Pro-

grammed death ligand 1“ (PD-L1) und gegen „cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4“ (CTLA-4) stehen im Mittelpunkt der Forschung und klinischen Anwendung. Trotz großer Erfolge in den letzten Jahren, spricht ein großer Teil der Patienten nicht auf diese Therapien an, woraus sich schließen lässt, dass weitere Immuncheckpoint-Moleküle involviert sein können. Die Expression von „Herpes virus entry mediator“ (HVEM), welcher zur „Tumor necrosis factor receptor superfamily“ (TNFRSF) gehört, und dessen Liganden werden mit einer supprimierten anti-Tumor Immunantwort etwa beim Brustkrebs assoziiert. HVEM ist nicht nur auf Tumorzellen exprimiert, sondern befindet sich auch auf T-, B- und Natürlichen Killer (NK)-Zellen. Wenn HVEM an „B and T lymphocyte attenuator“ (BTLA) oder CD160 bindet, werden inhibitorische Signale an T-Zellen gesendet, während das Binden an TNFSF14 co-stimulatorische Signale induziert.

Methodik: Um zu analysieren, wie Brustkrebszellen in Bezug auf die Expression von HVEM und dessen Liganden nach Bestrahlung reagieren, wurden TS/A Mammakarzinom- und vergleichend B16 Melanomzellen mit einer Einzeldosis von 2 Gy, hohen Einzeldosen (8 Gy und 20 Gy) und sowohl hypofraktioniert (2×8 Gy) als auch normfraktioniert (2×2 Gy) bestrahlten und nach 6 h, 24 h und 48 h auf ihre HVEM, BTLA, CD160 und TNFSF14-Expression mittels Durchflusszytometrie analysiert.

Ergebnis: Die beiden Zelllinien verhalten sich bezüglich ihrer HVEM Expression nach Bestrahlung sehr ähnlich. Die Bestrahlung mit 2×8 Gy führt zur größten signifikanten Hochregulierung von HVEM im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle bei allen drei Analysezeitpunkten. Außerdem ist festzustellen, dass die Expression von HVEM nach Bestrahlung kontinuierlich ansteigt und nach 48 h am höchsten ist. Zusätzlich lässt sich ein signifikanter Anstieg der HVEM Expression bei einer Bestrahlung mit 20 Gy und 8 Gy nach 48 h feststellen. Im Gegensatz zu HVEM lassen sich bei den Liganden keine signifikanten Veränderungen nach Bestrahlung feststellen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse suggerieren, dass HVEM ein mögliches Ziel für Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit Radiotherapie wäre, vor allem bei hypofraktionierter Bestrahlung. Um diese Annahme zu bestätigen sind weitere Experimente nötig, beispielsweise *in vivo* mit HVEM KO Tumoren in syngenen Mäusen. Zusätzlich wäre auch die Kombination mit weiteren Immuncheckpoint-Inhibitoren wie beispielsweise anti-PD-L1 denkbar.

Diese Arbeit wird von der DFG im Rahmen des GRK2599 unterstützt.

P15-15

Kinase Inhibitoren steigern die individuelle Strahlenempfindlichkeit von Krebspatienten

T. Jost¹, B. Schuster¹, L. Heinzerling², T. Weissmann¹, R. Fietkau¹, L. Distel¹, M. Hecht¹

¹Strahlenbiologie, Strahlenklinik Erlangen, Erlangen

²Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, LMU Klinikum München, München

Fragestellung: Seit 10 Jahren ist bekannt, dass Kinaseinhibitoren (KI) wie Vemurafenib und Dabrafenib in der Lage sind die Strahlenempfindlichkeit von Krebspatienten zu erhöhen. Für moderne KI sind jedoch nur wenige *in vivo* Daten vorhanden.

Methodik: In unserer Studie konnten wir Blutproben von vier unterschiedlichen Kohorten auf Strahlenempfindlichkeit mit Hilfe einer 3-Farben FISH Analyse untersuchen. Die Blutproben wurden mit einer Dosis von 2 Gy bestrahlt und die entstandenen chromosomal Aberrationen ausgewertet (Brüche pro Metaphase; B/M). Grenzwerte von 0,5 bzw. 0,6 B/M zeigten eine moderate bzw. starke Erhöhung der Strahlensensibilität an.

Ergebnis: Vier Kohorten (Gesunde Probanden $n=219$, strahlenempfindliche Patienten $n=24$, Krebspatienten $n=452$, Patienten mit KI Therapie $n=49$) wurden in unserer Studie untersucht. In der Kohor-

te mit KI waren Patienten mit folgenden KI enthalten: Dabrafenib ($n=12$), Vemurafenib ($n=8$), Pazopanib ($n=12$), Osimertinib, ($n=7$), Lenvatinib ($n=4$), Alectinib ($n=3$) und Crizotinib ($n=3$). Die gesunden Probanden (Negativkontrolle) zeigten in 5 % aller Fälle einen erhöhten B/M-Wert ($\geq 0,6$) im Vergleich zur strahlenempfindlichen Kohorte (Positivkontrolle) mit 79 %. In der Kohorte der KI-Patienten (35 %) konnte ein signifikanter Anstieg der Strahlenempfindlichkeit im Vergleich zur Kohorte mit Krebspatienten (19 %) ermittelt werden ($p=0,014$). Insgesamt konnte bei 6 der 7 getesteten KI Fälle mit deutlicher Steigerung der Strahlenempfindlichkeit festgestellt werden. Zusätzlich wurden bei 6 Patienten Blutproben vor und während der KI-Therapie genommen. Diese separate Kohorte zeigte ebenfalls eine signifikante Steigerung der individuellen Strahlenempfindlichkeit ($p=0,047$) durch die KI-Therapie.

Schlussfolgerung: Kinaseinhibitoren sind in der Lage mit ionisender Strahlung zu interagieren und dementsprechend die Strahlenempfindlichkeit individuell zu steigern. Jedoch zeigen zwei Drittel der Patienten während einer KI-Therapie keine erhöhte Strahlenempfindlichkeit. Eine Ausweitung individueller Testungen ist hier wichtig um relevante Patienten zu identifizieren und deren Überwachung zu gewährleisten.

P15-16

Die Hemmung des Y-Box binding protein-1-Signalweges durch Fisetin inhibiert die DNA-Doppelstrangbruch-Reparatur und induziert eine Strahlensensibilisierung in triple-negativen Brustkrebszellen

S. Khoozoei^{1,2}, E. Dimitrov^{1,2}, K. Lettau^{1,2}, D. Zips^{1,2}, M. Toulany^{1,2}

¹Sektion für Strahlenbiologie & Molekulare Umweltforschung, Klinik für Radioonkologie, Universität Tübingen, University of Tübingen, Tübingen

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Tübingen, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

Fragestellung: Das Y-Box-bindende Protein-1 (YB-1) ist ein multifunktionales Protein, welches an den bisher beschriebenen Krebsmerkmalen beteiligt ist. Insbesondere die Zelltod-Resistenz durch Stimulation der DNA-Doppelstrangbruch (DSB)-Reparatur nach Strahlenexposition ist in diesem Kontext zu nennen. Die erhöhte Expression und die nukleäre Lokalisation von YB-1 sind mit einer schlechteren Prognose und einem schlechten klinischen Ergebnis nach Strahlentherapie oder Radiochemotherapie assoziiert. Triple-negativer Brustkrebs (TNBC) exprimiert keine Progesteron- und Östrogenrezeptoren und ist durch das Fehlen einer HER2-Amplifikation gekennzeichnet. Da diese drei Rezeptoren das Hauptziel der meisten Hormontherapien sind, bleibt die Behandlung von Patienten mit TNBC eine Herausforderung. p90 ribosomale S6-Kinase (RSK) und AKT sind die Schlüsselkinasen, welche YB-1 direkt aktivieren. Das Flavonoid Fisetin weist eine bekannte Anti-Tumor-Aktivität auf und blockiert die RSK2-vermittelte YB-1-Phosphorylierung. Daher schlagen wir vor, dass eine Fisetin-Behandlung die Strahlensensitivität erhöhen und somit das Ergebnis der Strahlentherapie bei TNBC verbessern kann.

Methodik: Die TNBC-Zelllinien MDA-MB-231 und MDA-MB-453 wurden verwendet. Eine phospho-proteomische Analyse wurde durchgeführt, um die Wirkung von Fisetin auf die Phosphorylierung von YB-1-abhängigen und -unabhängigen Signalkomponenten nach der Bestrahlung zu untersuchen. Der Status der YB-1-Phosphorylierung an Ser-102 nach Behandlung mit Fisetin und zweier RSK-Inhibitoren, LJI308 und BI-D1870, wurde sowohl in subzellulären Kompartimenten als auch im Gesamtlysat der Zellen mittels Western Blots untersucht. Die YB-1-abhängigen und -unabhängigen Effekte von Fisetin auf die Zellproliferation, klonogene Aktivität und DSB-Reparatur wurden mittels genetischen YB-1 Knockouts untersucht.

Ergebnis: Der Grad der Hemmung der YB-1-Phosphorylierung im Gesamtprotein, sowie in zytoplasmatischen und nukleären Fraktionen nach Fisetin-behandlung war vergleichbar mit der Wirkung der beiden RSK-Inhibitoren. Der Knockout von YB-1 mittels CRISPR-Cas9 hemmte die Zellproliferation und die klonogene Aktivität. Die durch Fisetin erzielten Effekte waren jedoch wesentlich stärker als jene durch den YB-1-Knockout, was auf einen zusätzlichen YB-1-unabhängigen Effekt von Fisetin hindeutet. Passend zu dieser Beobachtung zeigten die Ergebnisse aus dem Phospho-Proteom-Array, dass Fisetin neben der erwarteten Hemmung der RSK-Aktivität auch die Expression/Aktivierung einiger anderer Proteine, die für das Überleben der Tumorzellen nach der Bestrahlung wichtig sind, hemmt. Sowohl die Fisetin-Behandlung als auch der YB-1-Knockdown hemmten stark die Reparatur von DNA-DSB und bewirkten eine Strahlensensibilisierung.

Schlussfolgerung: Fisetin hemmt das Überlebenssignal von YB-1 effektiv. Somit könnte eine Vorbehandlung mit Fisetin das Ergebnis der TNBC-Strahlentherapie verbessern.

Diese Studie wurde gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (TO 685/2-1 und TO 685/2-3).

P15-17

Charakterisierung der Strahlenantwort muriner Pankreaskarzinomzellen und Modifizierung der Radiosensitivität durch MYC-Inhibition

P. Hoffmüller¹, S. Dobiasch^{1,2}, E. Saupp¹, G. Schneider³, R. Schmid³, D. Schilling^{1,2}, S. Combs^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), 81675 München

²Helmholtz Zentrum MünchenInstitut für Strahlenmedizin (IRM), Department of Radiation Sciences (DRS), Helmholtz Zentrum München, 85764 Neuherberg

³Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), 81675 München

⁴Partner Site Munich, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München

Fragestellung: Das duktale Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) zählt mit einer 5-Jahres Überlebensrate von unter 10 % weltweit zu den tödlichsten Tumoren.

Die Behandlung wird durch therapeutische Resistzenzen bedingt durch eine ausgeprägte genetische Heterogenität sowie ein weites Spektrum der intrinsischen Radiosensitivität erschwert.

In den meisten Fällen wird das PDAC durch die onkogene Mutante KRAS initiiert. Auch MYC wird als bedeutender Tumortreiber diskutiert, welcher zur p53-Expression beiträgt und somit therapeutische Resistzenzen begünstigt.

Das Onkogen MYC ist in 50 % der menschlichen Tumorentitäten dereguliert und ist häufig mit einer schlechten Prognose assoziiert.

Das Ziel dieses Projekts ist den Zusammenhang zwischen MYC-Expression und Strahlenresistenz sowie eine mögliche Radiosensibilisierung von radioresistenten Pankreaskarzinomzelllinien über eine Inhibition von MYC zu untersuchen.

Methodik: 6 verschiedene murine Pankreaskarzinomzelllinien mit unterschiedlichem genetischem Hintergrund wurden mittels Koloniebildungstest *in vitro* auf Strahlenresistenz untersucht. Dabei wurden definierte Zellzahlen ausgesät, nach 24 Stunden mit 130 kV und 5 mA Röntgenstrahlung bestrahlt (0 Gy, 2 Gy, 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy, 12 Gy; CellRad, Faxitron Biophysics, LLC) und in Abhängigkeit der Zelllinie nach 7 bis 8 Tagen fixiert.

Mittels RNA Sequenzierung wurde die Regulation von MYC auf RNA-Ebene quantifizierbar gemacht, was anschließend durch Western Blots auf Proteinebene bestätigt wurde.

Verschiedene Konzentrationen indirekter MYC-Inhibitoren (SUMO-Inhibitor ML-792, HDAC-Inhibitor MS-275 und SUMO-Inhibitor TAK-981) wurden in Kombination mit Bestrahlung evaluiert, um mögliche synergistische Effekte zu zeigen.

Ergebnis: Die Ergebnisse der Colony Formation Assays zeigen, dass sich die murinen Pankreaskarzinomzelllinien in ihrer Radiosensitivität signifikant unterscheiden, was eine Unterteilung in eine resistente Gruppe und eine sensitive Gruppe ermöglicht.

Zelllinien mit einer höheren MYC-Expression auf Basis der RNA-Sequencing-Daten weisen eine höhere Strahlenresistenz auf, was auf einen Zusammenhang zwischen hoher MYC-Expression und Strahlenresistenz schließen lässt. Vorläufige Daten bestätigen eine erhöhte Proteineexpression von MYC in den radioresistenten Zelllinien. Die MYC-Inhibitoren zeigten bei ICD50 Werten im niedrigen nanomolaren bis mikromolaren Bereich je nach Inhibitor und Zelllinie eine dosisabhängige Reduktion des Zellwachstums.

Schlussfolgerung: Die Heterogenität von PDAC bezüglich Strahlen-sensitivität und genetischer Zusammensetzung spiegelt sich auch *in vitro* in den verschiedenen Zelllinien wider.

Eine MYC-Überexpression ist dabei mit einer erhöhten Radioresistenz assoziiert, so dass der MYC-Status als Prädiktor für das Ansprechen auf Strahlentherapie dienen könnte.

Langfristiges Ziel ist eine Inhibition von MYC als neue Strategie zur Adressierung der Radioresistenz bei Patienten mit PDAC zu entwickeln.

P15-18-jD

Einfluss von Hydroxytyrosol und Thioredoxin-mimetischem Peptid CB3 auf strahleninduzierten oxidativen Stress

K. Borrmann, U. Haverkamp, H. T. Eich, B. Greve

Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Münster, Münster

Fragestellung: Ionisierende Strahlung wird therapeutisch genutzt, um eine Vielzahl von malignen Erkrankungen zu behandeln. Obwohl durch technische Optimierungen in den letzten Jahren eine gezieltere Bestrahlung möglich geworden ist, wird das Normalgewebe dennoch mit Dosis belastet. Die bei der Bestrahlung indirekt erzeugten reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) können die DNA des Normalgewebes schädigen und zu lokalen Hautreaktionen, wie der Radiodermatitis, als auch zu späteren Beschwerden (Fibrosen, Teleangiektasien, Hautnekrose etc.) führen. Da Antioxidantien ROS abfangen können, soll untersucht werden, ob sich diese positiv auf strahlenbedingte, inflammatorische Hautreaktionen auswirken können. Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines mit Antioxidantien beladenen Overlays zum Schutz des Normalgewebes während der Bestrahlung.

Methodik: Hydroxytyrosol (HT) und das Thioredoxin-mimetische Peptid CB3 (TMP) wurden aufgrund ihrer antioxidativen Wirkung für *in vitro*-Bestrahlungsexperimente an Keratinozyten (HaCaT) und primären Endothelzellen (HUVEC) verwendet. Die Zellen wurden 24 h mit den Antioxidantien inkubiert und anschließend mit 2, 4 und 6 Gy bestrahlt. Der Einfluss der Antioxidantien auf die ROS-Level in HaCaT und HUVEC nach Bestrahlung wurde anhand eines H_2O_2 Lumineszenz Assays bestimmt. Nach der Bestrahlung mit 2 Gy wurden mit den behandelten HUVEC Zellen zeitabhängige Angiogenesetests durchgeführt.

Ergebnis: Die ROS-Level in unbehandelten HaCaT waren nach Bestrahlung zu 100 % (2 und 4 Gy) bzw. 150 % (6 Gy) erhöht. Die mit HT bzw. TMP behandelten Zellen wiesen bei allen Strahlendosen eine signifikante Verringerung von 10–20 % auf. Bei unbehandelten HUVEC führte die Bestrahlung mit 2 Gy zu keiner Änderung am ROS, bei einer Dosis von 4 Gy stiegen die ROS-Level um 20 % und bei 6 Gy um 80 %. Durch die Behandlung mit dem jeweiligen Antioxidans wurden die ROS-Level bei allen Strahlendosen ebenfalls um 10–20 % reduziert.

Der Angiogenesetest zeigte, dass mit HT bzw. TMP behandelte HUVEC im Vergleich zu unbehandelten Zellen nach Bestrahlung mit 2 Gy doppelt so viele Gefäße ausbildeten. Auch blieb dieses Netzwerk an gebildeten Gefäßen unter dem Einfluss der Antioxidantien über einen längeren Zeitraum (12 h) stabil und wurde langsamer zurückgebildet.

Schlussfolgerung: Die Behandlung mit HT bzw. TMP reduziert die nach Bestrahlung gebildete Menge an ROS sowohl bei HaCaT als auch bei HUVEC. Auch wirkten sich beide Antioxidantien positiv auf die Gefäßbildung der HUVEC nach Bestrahlung aus, was auf einen pro-tektiven Effekt der Antioxidantien schließen lässt.

P15-19

Die Aktivität von AKT verhindert die strahlensensibilisierende Wirkung von RSK-Inhibitoren in Brustkrebszellen

K. Lettau^{1,2}, D. Zips^{1,2}, M. Toulany^{1,2}. Diese Studie wurde durch einen Zuschuss der Deutschen Forschungsgemeinschaft (TO 685/2-1) unterstützt.

¹Sektion für Strahlenbiologie & Molekulare Umweltforschung, Klinik für Radioonkologie, Universität Tübingen, Tübingen

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Tübingen und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

Fragestellung: Bei Krebserkrankungen sind die PI3K/AKT oft hyperaktiviert. AKT stimuliert die Reparatur von strahleninduzierten DNA-Doppelstrangbrüchen (DSB). Das multifunktionale YB-1 Protein wird in verschiedenen Tumoren überexprimiert und stimuliert die DSB-Reparatur *in vitro*. RSK und AKT sind zwei zentrale Kininas innerhalb der RAS/MAPK- und PI3K-Signalwege, welche YB-1 aktivieren. Wir zeigten zuvor, dass das Targeting von RSK die Phosphorylierung von AKT in kolorektalen Krebszellen stimuliert. Hierbei war das duale Targeting von RSK und AKT ein effizienter Ansatz, um die Empfindlichkeit von Darmkrebszellen für 5-FU zu erhöhen (Maier et al. *Cancers* 2019).

Methodik: Brustkrebszelllinien mit verschiedenen Mutationen in den Komponenten des YB-1-Signalweges wurden verwendet, d.h. MDA-MB-231 (*KRAS*-mutiert), MDA-MB-453 (*PIK3CA/PTEN*-mutiert), MDA-MB-468 (*PTEN*-mutiert), Hs 578T (*HRAS*-mutiert), MCF7 (*PIK3CA*-mutiert) und HBL100 (ohne bekannte Mutation). MCF-10A Zellen wurden als normale Brustzellen einbezogen. Die Korrelation zwischen der Phosphorylierung von AKT (S473) und YB-1 (S102) wurde analysiert. Der Einfluss des RSK-Inhibitors LJI308 auf die AKT-Phosphorylierung wurde untersucht, sowie die Menge an residualen DSB wurde 24 Stunden nach der Bestrahlung in den mit den RSK- und AKT-Inhibitoren behandelten Zellen analysiert. Die strahlensensibilisierende Wirkung der eingesetzten Inhibitoren wurde untersucht.

Ergebnis: YB-1 lag in den Tumorzelllinien stark phosphoryliert vor. Die Phosphorylierung von AKT war in MDA-MB-453, MDA-MB-468, Hs 578T und HBL100 Zellen deutlich höher als in MCF7, MDA-MB-231 und MCF-10A Zellen. Es wurde keine Korrelation zwischen dem Niveau der Phosphorylierung von YB-1 und AKT beobachtet. Mittels RSK- und AKT-Inhibitoren wurde gezeigt, dass die Phosphorylierung von YB-1 in MDA-MB-231 und Hs 578T Zellen vollständig RSK-abhängig ist, während sie in MDA-MB-453 und MCF-10A Zellen stark von AKT abhängig ist. Im Gegensatz dazu war sie in MDA-MB-468 und MCF7 Zellen von beiden Kininas gleichermaßen abhängig. Erhöhte AKT-Aktivität nach RSK-Targeting wurde nur in MDA-MB-231 und HBL100 Zellen beobachtet. LJI308 hemmte die DSB-Reparatur in MDA-MB-468 und Hs 578T Zellen deutlich. In MDA-MB-231 und MCF-10A Zellen wurde eine moderate Hemmung beobachtet, in MCF7 und HBL100 Zellen trat keine Wirkung auf. Die residualen DSB in allen Tumorzellen waren unabhängig von der AKT-

Aktivität beständig erhöht, wenn der AKT-Inhibitor MK-2206 mit LJI308 kombiniert wurde. Es zeigte sich, dass nur die Kombination beider Inhibitoren eine verlässliche Strahlensensibilisierung in den Tumorzellen bewirkte, was in MDA-MB-231 und MCF7 getestet wurde. Die Kombinationsbehandlung hatte in MCF-10A keine Strahlensensibilisierung zur Folge. Diese Daten wurden zum Teil kürzlich veröffentlicht (Lettau et al. IJROBP. 2021).

Schlussfolgerung: Co-Targeting von AKT anstelle des alleinigen Targetings von RSK ist ein effektiver Ansatz zur Hemmung der Funktion von YB-1 in der Strahlentherapie.

P15-20-jD

Die RNA-bindenden Proteine Musashi-1/-2 beeinflussen Zellzyklus und Radioresistenz im Ovarialkarzinom

M. Löblein¹, F. Troschel¹, M. Götte², B. Greve¹

¹Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

²Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster, Münster

Fragestellung: Musashi-1 und -2/(Msi-1/-2) sind RNA-bindende Proteine, die translational in die Genregulation eingreifen und so die Proteinexpression humaner Zellen modifizieren. In Tumoren regulieren sie Stammzellgene, deren Signalwege eine zentrale Rolle bei Tumorigenesis, -wachstum, Metastasierung und Radiosensitivität spielen und vielfach als potentielle therapeutische Targets diskutiert werden.

Das Protein p21 gilt als bedeutsame Zielstruktur für Stammzellen und Zellzyklusregulation. In einigen Tumorentitäten wurde p21 als regulatorisches Target von Msi-1/-2 identifiziert. Im Mittelpunkt der vorliegenden Studie stand die Frage, ob p21 im Ovarialkarzinom durch Msi-1/-2 beeinflusst wird, und welche potentiellen funktionalen Konsequenzen sich hieraus für die Therapieresistenz ergeben.

Methodik: In den zwei Ovarialkarzinom-Zelllinien Caov-3 und PA-1 führten wir einen siRNA-vermittelten Doppel-Knockdown beider Musashi-Proteine durch. Für die Zellzyklusanalyse wurden die Zellen mit 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI) gefärbt, sodass die Verteilung der Zellen auf die Zellzyklusphasen durchflusszytometrisch ermittelt und mit der Verteilung der Kontrollgruppe (Kontroll-siRNA) verglichen werden konnte. Des Weiteren wurde mittels Western Blot die Expression von p21 zwischen Knockdown- und Kontrollgruppe verglichen. Um den Einfluss auf die Strahlensensitivität zu zeigen, erfolgten abschließend Kolonietests nach Doppelknockdown und Bestrahlung mit 0, 2, 4 bzw. 6 Gy.

Ergebnis: Die Zellzyklusanalyse zeigte einen signifikant erhöhten Anteil an Zellen in der G1-Phase in Msi-depletierten Zellen in Caov-3 und PA-1.

Im Western Blot ließ sich für beide Zelllinien eine signifikant erhöhte Proteinexpression von p21 nach Doppel-Knockdown nachweisen.

In den Kolonietests zeigte sich in beiden Zelllinien eine signifikante Strahlensensitivierung nach Msi-1/-2 Knockdown für alle Strahlenden. PA-1-Zellen zeigten nach Knockdown auch unbestrahlt schon ein signifikant geringeres Wachstum.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen einen Einfluss von Msi-1 und -2 auf therapierelevante Zelleigenschaften. Insbesondere zeigt sich nach Msi-Doppel-Knockdown ein Zellzyklusarrest mit Akkumulation der Zellen in der G1-Phase, molekular korrelierend mit einer signifikant höheren Expression von p21 als antiproliferativem Zellzyklusregulator. Diese Veränderungen können mitverantwortlich sein für die verminderte Koloniebildungsfähigkeit der unbestrahlten Zellen und die signifikant erhöhte Strahlensensitivität über den gesamten Dosisbereich.

P15-21

Differenzielle Expression von Extrazellulärmatrix- und Immun-assoziierten Genen während strahleninduzierter Differenzierung humaner Hautfibroblasten *in vitro*

C. Herskind¹, C. Sticht², A. Sami¹, F. Giordano^{1,3}, F. Wenz^{1,4}

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim

²Zentrum für Medizinische Forschung, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim

³Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Centrum für Integrierte Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

⁴Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Fragestellung: Fibroblasten gelten als zentraler Zelltyp für die radiogene Fibrosierung. Ziel war es, strahleninduzierte Genexpressionswege im Rahmen der vorzeitigen Fibroblastendifferenzierung von Vorläuferfibroblasten in postmitotische Funktionszellen *in vitro* zu charakterisieren.

Methodik: Exponentiell wachsende primäre Hautfibroblasten (GS3, GS4, GS5) wurden in früher Passage mit 6 MV Röntgenstrahlen bestrahlt. Die Zellzahl wurde mikroskopisch verfolgt und der Phänotyp zytomorphologisch mit dem Koloniebildungstest quantifiziert. α-smooth muscle actin (ACTA2) wurde mit Immunfluoreszenzmikroskopie detektiert. Die differenzielle Genexpression wurde mit Human Genome U133 Plus 2.0 Microarrays (Affymetrix) und JMP Genomics Software analysiert und mit qPCR sowie Immunoblotting validiert. Analysen der Genexpressionswege (GSEA) wurde mit „Reactome“ durchgeführt.

Ergebnis: Bestrahlung exponentiell wachsender Fibroblastenkulturen mit 1×4 Gy führte nach 2–5 Tage zu phänotypischer Differenzierung im Sinne eines permanenten Zellzyklusarrests und zytomorphologischer Veränderungen. 2, 3, bzw. 5 Tage nach Bestrahlung von GS4 waren am mindesten einem Zeitpunkt 268 Gene >4-fach herunter- und 108 Gene >4-fach hochreguliert. Eine zweite Dosisfraktion am Tag 3 (insgesamt 2×4 Gy) mit RNA Isolierung am Tag 5 ergab eine deutlich höhere Korrelation ($R^2=0,93$) mit der Genexpression am Tag 5 nach 1×4 Gy im Vergleich zu Tag 2 ($R^2=0,76$). Durchgängig herunterregulierte Genexpressionswege waren zu einem Drittel mit Zellteilung und Zellzyklusprogression verbunden während ca. 60 % der hochregulierten Genexpressionswege mit dem Extrazellulärmatrix verbunden waren. Unabhängige Experimente mit GS3, GS4 und GS5 und RNA Isolierung am Tag 3 nach 1×4 Gy zeigten 243/320 herunter- und 61/125 hochregulierte Genexpressionswege, die gemeinsam für allen drei Stämme waren. Dabei konnte die Überrepresentation der Zellzyklus bzw. Extrazellulärmatrix-assoziierte Prozesse bestätigt werden. Darüber hinaus waren mit 10/61 der hochregulierten Genexpressionswege auch Inflammationssignalwege wie Interferon α/β und γ sowie das Komplementsystem markant vertreten. qPCR Nachweis der Expressionskinetik ausgewählter Genen am Tag 1–6 nach der Bestrahlung bestätigte eine kontinuierliche Hochregulierung mehrerer Gene der Kollagensynthese bzw. Kollagenverarbeitung, eine späte Hochregulierung von ACTA2, sowie die Hochregulierung vier Signalgenen (GDF15, THBS1, THBS2, PTX3). Darüber hinaus wurden die Hochregulierung von ACTA2 und PTX3 sowie die Herunterregulierung eines Cyclins (CCNB1) auf RNA und Proteinebene validiert.

Schlussfolgerung: Die differenzielle Genexpression war charakteristisch für die strahleninduzierte, vorzeitige Differenzierung von Vorläuferfibroblasten in postmitotische Funktionszellen. Insbesondere konnten auch relevante Aspekte inflammatorischer Signalwege, Wundheilung und Fibrosierung nach *in vitro* Bestrahlung beobachtet werden. Dies unterstützt den Einsatz primärer Hautfibroblasten als Modelsystem für Studien der radiogenen Fibrosierung.

P15-22

Photodynamische Therapie und Bestrahlung von murinen Glioblastomzellen beeinflusst die *In-vitro*-Aktivität von Immunzellen

F. Rothe, I. Patties, R. – D. Kortmann, A. Glasow

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universität Leipzig, Leipzig

Fragestellung: Das *Glioblastoma multiforme* (GBM) ist der häufigste bösartige Hirntumor im Erwachsenenalter. Durch Standardtherapie (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie) werden in Abhängigkeit vom Methylierungsgrad des MGMT-Promoters mittlere Überlebenszeiten von 14 bis 48 Monaten erreicht. Neue Therapieansätze, welche insbesondere lokale Rezidive verhindern, sind daher dringend erforderlich. Eine multimodale Strategie könnte die Standardtherapie durch die Kombination mit adjuvanter Vakzinierung und photodynamischer Therapie (PDT) verbessern. Um hierfür in einem ersten Schritt eine effiziente dendritische Anti-Tumorkanzine zu entwickeln, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht wie durch die Vorbehandlung von Tumorzellen mit PDT und/oder Röntgenbestrahlung (IR) die Aktivierung von Immunzellen *in vitro* optimiert werden kann.

Methodik: CD3-positive T-Zellen wurden aus der Milz von 8–10 Wochen alten C57BL/6 Mäusen isoliert. Knochenmarkzellen wurden aus Femur und Tibia gewonnen und zu dendritischen Zellen differenziert. Die Wirkung von THPTS-PDT und IR auf Zellen der murinen Glioblastomzellline GL261 wurde konzentrationsabhängig durch LDH, WST-1 und ROS (DCFDA)-Messungen analysiert. Zur Optimierung der Immunogenität wurden die Tumorzellen nach Aufnahme des Infrarotphotosensibilisators Tetrahydroporphyrin-Tetratosylat (THPTS) durch PDT und/oder IR und/oder Einfrier-/Auftauzyklen vollständig abgetötet. Anschließend wurde die Phagozytoseaktivität dendritischer Zellen mit CFSE-markiertem Tumorsatz durchflusszytometrisch bestimmt. Die resultierende T-Zell-Antwort wurde durch die T-Zellmarker (CD4, CD8, CD44, CD69) und Proliferationsmessungen (EdU, CFSE) quantifiziert.

Ergebnis: THPTS (50 µg/ml)–PDT (20 J/cm²) induzierte ROS-Spezies und tötete ebenso wie Bestrahlung (15 Gy) die GL261-Glioblastomzellen vollständig ab. Die Phagozytoseaktivität der dendritischen Zellen wurde durch zusätzliche Behandlung des Tumorsatzes mit THPTS-PDT gegenüber alleiniger Bestrahlung verdoppelt. Dendritische Zellen, die THPTS-PDT/IR-behandeltes Tumormaterial aufnahmen, bewirkten zudem eine Erhöhung der Proliferation zytotoxischer T-Zellen und verminderten das CD4/CD8-Verhältnis gegenüber ausschließlich bestrahltem Material. Ebenso wurden die Expression der T-Zell-Aktivierungsmarker CD44/CD69 und die spezifische Adhäsion der T-Zellen an GL261-Tumorzellen gegenüber alleiniger Bestrahlung verstärkt.

Schlussfolgerung: Die kombinierte Behandlung des Tumorsatzes mit THPTS-PDT/IR optimierte die Immunantwort hinsichtlich dendritischer Phagozytoseaktivität und T-Zell-Antwort, so dass die weiterführende Testung einer dendritischen Zellkanzine mit derart generiertem Tumorsatz im Tiermodell sinnvoll erscheint.

P15-23-jD

The Effect of Lomeguatrib on the Radiosensitivity of MGMT Unmethylated Human Glioblastoma Multiforme Cell Lines

A. Kirstein^{1,2}, D. Schilling^{1,2}, S. Combs^{1,2}, T. Schmid^{1,2}, Prof. Dr. S.E. Combs is affiliated to: Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Site Munich, Germany

¹Institute of Radiation Medicine (IRM), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg

²Department of Radiation Oncology, Technical University Munich (TUM), School of Medicine, Munich

³Partner Site Munich, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Munich

Fragestellung: Glioblastoma multiforme (GBM) is characterized by uncontrolled cellular proliferation, diffuse infiltration, and intense resistance to radiotherapy. Although the incidence rate with 2 % of all primary tumors is very low, mortality rates are significantly high. The five-year survival is less than 3 %, which indicates the urgent need for new therapeutic approaches. The O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) is involved in DNA repair removing methyl groups. It counteracts the therapeutic efficacy of temozolamide, however, its role in radiotherapy is still unknown. As therapy outcome for MGMT unmethylated patients is worse we aim to find alternative treatment options to inhibit MGMT. Here, we used the specific and highly potent inhibitor lomeguatrib (LM) to decrease MGMT levels *in vitro* and identify the correlation between MGMT and radioresistance.

Methodik: Two established human glioblastoma multiforme cell lines (LN18 and U118) were characterized based on their clonogenic survival, DNA repair capacities, and cell cycle distribution after x-ray irradiation (RT). Treatment with the MGMT inhibitor lomeguatrib aimed to decrease MGMT protein levels, which was shown via Western blot after different concentrations and durations of treatment. MGMT promoter methylation status was verified by MethyQESD (methylation-quantification of endonuclease-resistant DNA). All experiments were performed with and without the addition of 20 µM lomeguatrib for 6 hours or 24 hours following irradiation.

Ergebnis: LN18 and U118 (D_{50} of 1.61 Gy vs. 1.62 Gy) show comparable radiosensitivities as well as an unmethylated promoter region (0.27 % ± 0.13 % for LN18 and 13.8 % ± 4.2 % for U118). High MGMT protein expression was observed in both cell lines and MGMT inhibition was observed already after 4 hours of 0.01 µM LM (64 % in LN18 and 70 % in U118). Maximal MGMT inhibition was observed 6 and 24 hours after 1 µM (23 % vs. 66 % for LN18 and 78 % vs. 74 % in U118) and 20 µM LM (45 % vs. 72 % for LN18 and 96 % vs. 93 % in U118). After LM treatment alone an increase in G1 cells was observed (1.03-fold ± 0.03 in LN18 and 1.17-fold ± 0.07 in U118), as well as after combined LM treatment and 8 Gy RT (1.17-fold ± 0.07 in LN18 and 1.64-fold ± 0.22 in U118). Decreased yH2AX signal was observed with the addition of 20 µM LM 30 minutes after 8 Gy RT (0.56-fold ± 0.06 in LN18 and 0.63-fold ± 0.09 in U118) as well as 24 hours after RT for LN18 (0.47-fold ± 0.1); however, an increase in yH2AX signal was observed in U118 cells (1.11-fold ± 0.31).

Schlussfolgerung: Upon MGMT depletion after high dose lomeguatrib administration, cell lines show increased radioresistance, reduced DNA double strand breaks, and a G1 cell cycle arrest. Lomeguatrib therefore might have a radioprotective property in higher concentrations. Further characterization with a lower dose of 1 µM is currently ongoing, as well as *in vivo* experiments to further validate these findings in a tumor growth delay experiment where irradiation is combined with lomeguatrib.

P15-24**Sestrin 2 – ein Betulinsäure-induziertes Stressprotein des p53-Signalweges in Mammakarzinomzelllinien**

A. Güttsler¹, J. Reidt¹, C. Weinhold², E. Darnstaedt¹, A. Wildemann¹, M. Petrenko¹, M. Kappler³, I. Große², D. Vordermark¹, M. Bache¹, Dieses Projekt wurde gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Projektnummer: 410899006).

¹Klinik für Strahlentherapie, MLU Halle-Wittenberg, Halle

²Institut für Informatik, MLU Halle-Wittenberg, Halle

³Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie, MLU Halle-Wittenberg, Halle

Fragestellung: Betulinsäure (BS), ein Naturstoff der Birkenrinde, resultiert im Vergleich mit Normalzellen in verschiedenen Tumorzelllinien in einer hohen Zytotoxizität und der Induktion von Zelltod. Eigene Untersuchungen zeigen, dass Hypoxie die Zytotoxizität von BS steigert und additive bzw. radiosensitivierende Effekte in Kombination mit Bestrahlung bestehen (Bache *et al.*, 2011 und 2015). Die molekularen Mechanismen sind jedoch unbekannt.

Methodik: Mittels SRB-Assay wurde die Zytotoxizität von BS in Mammakarzinomzelllinien unter normoxischen bzw. hypoxischen Bedingungen ermittelt. Die Effekte von BS mit und ohne Bestrahlung wurden mittels cDNA-Microarray-Analyse in MDA-MB231 und MCF7-Mammakarzinomzellen analysiert. Die Verifizierung der im cDNA-Microarray identifizierten Gene des p53-Signalweges mittels qPCR bzw. Western Blot erfolgte in vier Mammakarzinomzelllinien. Die Analyse der Radiosensitivität nach Inhibition von Sestrin 2 mittels siRNA erfolgte mittels Zellkoloniebildungstest.

Ergebnis: In Mammakarzinomzelllinien führt die Behandlung mit BS zu IC₅₀-Werten zwischen 14,0–27,3 µM unter Normoxie. BS hat unter Hypoxie eine 1,2- bis 2,7-fach erhöhte Zytotoxizität (IC₅₀-Werte zwischen 8,5–13,0 µM). KEGG-Pathway-Analysen zeigen, dass durch Hypoxie und BS in Mammakarzinomzelllinien insbesondere der Aminosäuremetabolismus, die DNA-Replikation und -Reparatur signifikant beeinflusst werden. Während Hypoxie in der wtp53-Zelllinie MCF7 den p53-Signalweg signifikant aktiviert, erfolgt dies in der mtp53-Zelllinie MDA-MB231 erst nach zusätzlicher BS-Behandlung ($p=0,01$). Mittels cDNA-Microarray wurden 12 Gene des p53-Signalweges für beide Mammakarzinomzelllinien MDA-MB231 und MCF7 identifiziert. Mittels qPCR ließen sich die Ergebnisse sehr gut verifizieren (Korrelationskoeffizient R > 0,91). Dabei zeigt sich, dass zentral regulierte Gene wie p21, GADD45-A, -B bzw. -G und Sestrin 2 auch in weiteren Mammakarzinomzelllinien durch BS und/oder Hypoxie signifikant induziert sind. Auf Proteinniveau führt eine BS-Behandlung vor allem zum Anstieg von Sestrin 2, einem durch DNA-Schäden, Hypoxie, Mangel (z. B. Wachstumsfaktoren), Strahlung und oxidativen Stress hochregulierten Protein. Erste Untersuchungen zur Inhibition von Sestrin 2 mittels siRNA zeigen eine effektive Reduktion auf mRNA- und Proteinniveau bzw. deuten auf eine Radiosensitivierung in MDA-MB231-Zellen hin.

Schlussfolgerung: In Mammakarzinomzellen führt eine BS-Behandlung unter Hypoxie unabhängig von p53-Genstatus zu einer Aktivierung des p53-Signalweges. Vor allem Sestrin 2, ein Hypoxie-induziertes Stressprotein des p53-Signalweges, zeigt in allen Mammakarzinomzelllinien durch Betulinsäure erhöhte RNA- und Proteinlevel. In weiteren Untersuchungen soll die strahlenbiologische Bedeutung von Sestrin 2 untersucht werden.

P15-25-jD**Zytotoxisches und immunogenes Potential von Eisen(II)-Clathrochelaten und Bestrahlung auf Lungenkrebszelllinien**

I. Becker¹, M. Denzler¹, L. Heim¹, I. Klemt², Y.Z. Voloshin³, R. Selin⁴, A. Mokhir², R. Fietkau¹, U. Gaapl¹, B. Frey¹

¹Strahlenklinik/Radioonkologie, Translationale Radiobiologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²Organische Chemie II, Department Chemie und Pharmazie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

³Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, and Nesmeyanov Institute of the Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences, Moscow (Russland)

⁴Vernadskii Institute of General and Inorganic Chemistry NASU, Kyiv (Ukraine)

Fragestellung: Lungenkrebs ist einer der häufigsten Krebsarten und aufgrund seiner schlechten Prognose mit Abstand die häufigste Krebstodesursache. Da sich Tumorzellen, je nach Art des Karzinoms, stark in ihren Eigenschaften und dem Therapieansprechen unterscheiden, wird stetig an neuen Behandlungsansätzen geforscht. Daher wird Eisen(II)-Clathrochelat in Verbindung mit Strahlentherapie in seiner Wirkung auf Lungentumorzellen getestet. Dieser Wirkstoff verursacht ER und oxidativen Stress was folglich auch schädigend für den Tumor ist. Zwei Wirkstoffformen (PP und PsPh) dieses Clathrochelats wurden daher auf ihr zytotoxisches und immunogenes Potential in Kombination mit Strahlentherapie hin analysiert.

Methodik: Der Einfluss der zwei Wirkstoffformen wurde an drei verschiedenen Lungentumorzelllinien getestet. Zwei humane (SKMES und A549) und eine murine (LLC1) Zelllinie wurden hierbei verwendet. Es wurde die Wachstumskonstante berechnet, es wurde die Konzentration am freigesetzten Gefahrensignal Hitzeschockprotein 70 (Hsp70) mit Hilfe eines ELISA gemessen, sowie Messungen von reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS) und Zelltodesanalysen per Durchflusszytometrie durchgeführt. Zu Beginn der Experimente wurde eine Clathrochelatkonzentration gesucht die keinen letalen Effekt auf die Zelllinien ausübt. Diese Konzentration wurde dann für weitere Versuche zusammen mit der Bestrahlung mit 2 Gy und 10 Gy normo- und hypofraktioniert verwendet.

Ergebnis: Die Zelltodesanalysen zeigten, dass die 3 verschiedenen Zelllinien sehr unterschiedlich auf die zwei Wirkstoffformen reagieren. Während bei der murinen Zelllinie LLC1 schon bei geringen Chelatkonzentrationen ab 3 µM Effekte auftreten, benötigen die humanen Zelllinien Konzentrationen höher 10 µM. Für alle drei Zelllinien wurde festgestellt, dass ein additiver Effekt zusammen mit der Bestrahlung auftritt. Dieser ist jedoch abhängig von der Bestrahlungsdosis (2 Gy vs. 10 Gy), Wirkstoffform (PP oder PsPh) und der Zelllinie (SKMES, A549 oder LLC1). Auch die Menge an ROS und Hsp70 wird durch die Bestrahlung sowohl mit 2 Gy als auch mit 10 Gy beeinflusst. Es kommt zu einer Akkumulation von Hsp70 mit steigender Konzentration an Chelat in den humanen Zelllinien SKMES und A549 jedoch nicht in der murinen Zelllinie LLC1. Auch eine signifikante Erhöhung der ROS konnte in beiden humanen Zelllinien beobachtet werden.

Schlussfolgerung: Eisen(II)-Clathrochelate wirken auf Lungenkarzinomzellen zytotoxisch und zeigen synergistische Effekte mit Bestrahlung. Am Wirksamsten hierbei war die Wirkstoffform PP. Auch wird das immunogene Potential der Tumorzellen nach Behandlung erhöht. Zukünftige funktionelle Analysen werden hierüber noch weiter Aufschluss liefern. Diese Arbeit wurde von der Studienstiftung des deutschen Volkes, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (GREWIS und GREWIS-alpha: 02NUK017G und 02NUK050E) und vom EU-finanzierten Projekt CLATHROPROBES, 778245 (Pro-

gramm: Marie Skłodowska-Curie Actions, Research and Innovation Staff Exchange (RISE), H2020-MSCA-RISE-2017) gefördert.

P15-26-jD

Musashi-1-Knockdown erhöht Apoptose und erniedrigt Radioresistenz im hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom

F. Troschel¹, K. Borrmann¹, H. Palenta², K. Heshe¹, H. T. Eich¹, M. Götte², B. Greve¹

¹Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

²Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster, Münster

Fragestellung: Das RNA-bindende Protein Musashi-1 (MSI-1) ist ein wichtiger Tumorstammzellmarker in einer Vielzahl maligner Erkrankungen. Seine Rolle im Mammakarzinom, insbesondere im Therapiezusammenhang, ist aber bisher nur wenig untersucht. In der vorliegenden Studie sollen MSI-1-Knockdown-assoziierte Effekte auf das Zellüberleben und die Radioresistenz des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms beschrieben werden.

Methodik: In hormonrezeptorpositiven MCF-7-Zellen wurde MSI-1 mittels siRNA-Transfektion transient herunterreguliert und die Herunterregulation via quantitativer Polymerasekettenreaktion (qPCR) kontrolliert. Nach Knockdown wurden Stammzellmarker (Notch-1, Notch-3, Nanog, Tdgf1, Nestin) via qPCR sowie die Ausprägung des Apoptose-Regulators p21 via Western Blot eruiert. Anschließend wurde der Anteil apoptotischer Zellen durchflusszytometrisch und das Proliferationsverhalten durch klonogene Assays bestimmt. Mittels einer GEO-Datenbankanalyse von 9 gepaarten bestrahlten und unbestrahlten Patientenproben wurde die p21-Expression prä und post Radiatio nach 5 Gy bestimmt, parallel erfolgte die experimentelle Bestimmung per Western Blot in MCF-7-Zellen nach 6 Gy. Schlussendlich erfolgte eine Messung des klonogenen Zellüberlebens nach 6 Gy in MCF-7-Zellen mittels Koloniebildungstest, die MSI-1-Ausprägung wurde hierbei zudem via qPCR bestimmt.

Ergebnis: Der siRNA-Ansatz resultierte in einer Herunterregulation der MSI-1-Expression um mehr als 80% ($p<0.001$). Die untersuchten Stammzellmarker wurden gleichfalls reduziert exprimiert (alle außer Nestin $p<0.05$). Der Apoptoseregulator p21 wurde hingegen mehr als verdoppelt ausgeprägt ($p<0.05$). Der Anteil apoptotischer Zellen in MSI-1-Knockdownzellen war durchflusszytometrisch gegenüber den Kontrollen ebenfalls mehr als doppelt so hoch, gleichzeitig war die Proliferation um etwa 25% reduziert (je $p<0.05$). Die Datenbankanalyse zeigte eine hochsignifikant erhöhte Expression von p21 nach Bestrahlung ($p<0.01$), in Western Blots war die p21-Expression gleichgerichtet signifikant verändert. MSI-1-Knockdown-Zellen zeigten sich deutlich radiosensitiviert ($p<0.001$). MSI-1 war in den Knockdown-Zellen nach Bestrahlung deutlich erhöht im Vergleich zu unbestrahlten Knockdown-Zellen ($p<0.05$).

Schlussfolgerung: MSI-1-Knockdown reduziert Radioresistenz sowie Proliferation und erhöht Apoptose, möglicherweise durch eine Verstärkung der auch durch Bestrahlung induzierten Expression des Apoptose-Regulators p21. Im hormonsensitiven Mammakarzinom zeigte die Herunterregulation von MSI-1 potentiell therapeutisch nutzbare Ansätze.

P15-27

Proton minibeam radiation therapy – an innovative strategy in cancer treatment

T. Schmid^{1,2}, A. Dombrowsky^{1,2}, M. Sammer³, J. Reindl³, S. Bartzsch^{1,2}, G. Dollinger³, S. Combs^{1,2}

¹Institute of Radiation Medicine, Helmholtz Zentrum München GmbH, Neuherberg

²School of Medicine, Radiation Oncology, Technical University of Munich, München

³Institute for Applied Physics and, Universität der Bundeswehr, Neubiberg

Fragestellung: Normal tissue complications are a common side effect after conventional radiotherapy. Proton minibeam radiotherapy (pMBRT) is a spatial fractionation method that widens the therapeutic window. By using submillimeter proton beams the treatment dose can be modulated, known as spatial fractionation.

This is based on the dose-volume effect, which says that the tissue tolerance increases for smaller irradiation fields. The aim of this study was to analyze if normal tissue complications depend on the irradiation accuracies of a radiation treatment combining spatial fractionation with temporal fractionation.

Methodik: Four fractions of 20 MeV pencil proton minibeam with a size of $\sigma=222\pm5\text{ }\mu\text{m}$ were delivered daily to healthy ears of Balb/c mice in three different schemes. A total of 6 to 8 mice were assigned to each group. Ears were positioned in each fraction according to the characteristic blood vessel structure achieving an average position accuracy of $110\pm52\text{ }\mu\text{m}$. Acute toxicity (ear swelling) was evaluated in a period of 150 days. On day 150, fibrosis, as a late toxicity, was semi-quantitatively analyzed by Sirius red staining of collagen.

Ergebnis: A pattern of 16 minibeam with a center-to-center (ctc) distance of 1.8 mm was delivered to the same position in every fraction and induced the lowest swelling while a pattern shift by ctc/2 between the fractions led to a significant stronger acute reaction. The highest increase in ear thickness and additionally in fibrosis induction was measured when 64 minibeam with a ctc of 0.9 mm were irradiated. At the end of the follow-up, the ears which were irradiated four times at the same position were $265.8\pm3.6\text{ }\mu\text{m}$ thick which was not different to the sham-irradiated ears ($266.1\pm7.2\text{ }\mu\text{m}$). These results demonstrate that the normal tissue response depends largely on the spatial dose distribution of the minibeam pattern.

Schlussfolgerung: In conclusion, both acute and late normal tissue complications depend on the accuracy of the reirradiation position of proton minibeam. By using a high reirradiation accuracy, ear swelling and the amount of fibrotic tissue were almost on the same level as sham-irradiated mice. However, a lack of accuracy slightly increased the normal tissue complications when a highly dose modulated minibeam pattern is applied.

P15-28

Entwicklung eines Modells für die experimentelle Radiotherapie aus primären Hirntumorzellen im 3D Bioprint-Verfahren

F. Prehn¹, M. Al-Zeer², G. Hildebrandt¹, E. Schültke¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universität Rostock, Rostock

²Institut für Biotechnologie, Universität Berlin, Berlin

Fragestellung: In interdisziplinären internationalen Forschungsprojekten ist die Vergleichbarkeit der an verschiedenen Instituten mit unterschiedlicher Ausstattung, einer Vielzahl experimenteller Techniken

und lokal variierenden experimentellen Gegebenheiten erzielten Resultate von größter Wichtigkeit.

In einem Pilotexperiment haben wir erstmalig primäre Glioblastomzellen im 3D Druckverfahren eingesetzt, um standardisierte Proben für die experimentelle Strahlentherapie zu entwickeln, welche die Vergleichbarkeit der mit verschiedenen Techniken erzielten Ergebnisse gewährleistet.

Das Ziel dieses Experiments war es, die mechanische Stabilität und die Thermostabilität eines mit primären Glioblastomzellen beladenen Bioink-Gerüstes im Bestrahlungsvorgang zu überprüfen sowie einen ersten Eindruck von der Strahlensensibilität der für die Dauer einer Woche nach 3D Druck maturierten Zellen zu erhalten.

Methodik: Primäre Glioblastomzellen (HROG63) aus der Tumorbank der Universitätsmedizin Rostock wurden im Labor der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock kultiviert. Die Zellen wurden in einer an der Technischen Universität Berlin modifizierten Bioink suspendiert und mit Hilfe eines speziell für die Arbeit mit biologischem Material entwickelten Druckers im Gitter-Scaffold-Muster auf einer Fläche von etwa je 1 cm² gedruckt.

Es wurden Tests zum Langzeitverhalten der Bioprints sowie auch eine erste Eignungsstudie mit Bestrahlungsdosen von 0,5 Gy bis 400 Gy an einem Linearbeschleuniger (VERSA HD) durchgeführt.

Die Strahlendosen wurden als Vergleichswerte für zukünftige Mikrostrahlexperimente am Synchrotron PETRA III in Hamburg gewählt und entsprechen der typischen Dosisverteilung in solchen Experimenten sowohl in den Spitzendosen als auch in den Taldosen.

Ergebnis: Die im 3D Druckverfahren hergestellten Bioprints aus primären Glioblastomzellen haben sich in dieser Pilotstudie sowohl als mechanisch belastbar als auch thermostabil erwiesen. Die biodosimetrische Analyse mittels gamma H2AX Immunfärbung befindet sich derzeit in Arbeit.

Schlussfolgerung: Aus primären Glioblastomzellen hergestellte 3D Bioprints sind eine gute Grundlage für die Weiterentwicklung von gebeähnlichen Proben zur Nutzung in der experimentellen Strahlentherapie.

P15-29

Einfluss ionisierender Strahlung auf die Mitochondrien von Tumor- und Normalgewebszellen

K. Manda, J. Baake, A. – S. Zimmermann, G. Hildebrandt

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock

Fragestellung: Neben ihrer zentralen Funktion für die Energiegewinnung spielen Mitochondrien eine entscheidende Rolle bei vielen anderen zellulären Mechanismen, wie z. B. der Zellzyklus-Regulation und des programmierten Zelltods. Daher rücken Mitochondrien in den letzten Jahren als potenzielle Targets in der Tumorthерапie mehr und mehr in den Focus. In unserer Studie untersuchten wir den Einfluss ionisierender Strahlung auf die Mitochondrien von Tumor- und Normalgewebszellen. Zudem wurden erste Analysen mit Mitochondria-targeted Drugs in Kombination mit Bestrahlung durchgeführt.

Methodik: Zunächst wurde die Sensitivität humarer Zellen des Brustgewebes (Tumorzellen, Normalzellen, Primärzellen) gegenüber ionisierender Strahlung (0–8 Gy) ermittelt. Dazu dienten das klonogene Überleben und die Bildung strahleninduzierter Mikrokerne. Anschließend wurde die Wirkung der Bestrahlung auf verschiedene mitochondriale Faktoren untersucht. Um den Einfluss auf die Aktivität der Atmungskette zu analysieren, erfolgte die Bestimmung des WST-1-Umsatzes durch die mitochondriale Succinat-Dehydrogenase. Anschließend wurden die Mitochondrien-Morphologie sowie die Expression mitochondrialer antioxidativer Enzyme nach Bestrahlung näher betrachtet. Durchflusszytometrische Analysen dienten zur Bestimmung des Gehaltes an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in den

Mitochondrien sowie der mitochondrialen Masse. Schließlich wurden Untersuchungen zur kombinierten Wirkung von Mitochondria-targeted Drugs und ionisierender Strahlung durchgeführt.

Ergebnis: Das klonogene Überleben aller Zellen verringerte sich zunehmend mit steigenden Strahlendosen, wobei die Tumorzellen die sensibelsten, die Normalzellen die resistentesten Zellen waren. Die Mikrokernrate in den Zellen stieg sowohl zeit- als auch dosisabhängig an. Bei Betrachtung der Mitochondrien zeigte sich mit zunehmender Strahlendosis ein Anstieg der Aktivität der Atmungskette. Die dominierende Mitochondrien-Morphologie war die intermediaire Form. Die Bestrahlung als auch der zeitliche Verlauf beeinflussten die Expression mitochondrialer antioxidativer Enzyme deutlich. Durch die Strahlenexposition kam es zu einer vermehrten ROS-Bildung innerhalb der Mitochondrien, was bei den Normalzellen deutlich ausgeprägter war als bei den Tumorzellen. Die mitochondriale Masse wurde durch die Bestrahlung zelltypspezifisch beeinflusst. Erste Analysen mit Mitochondria-targeted Drugs zeigten eine deutliche Wirkung auf Tumorzellen.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass Mitochondrien durch ionisierende Strahlung nachweislich beeinflusst werden. Da diese Effekte in den Tumor- und Normalgewebszellen teilweise deutlich voneinander abweichen, sollten Mitochondrien als potenzielle Targets in der Tumorthерапie zukünftig näher betrachtet werden. Dass mitochondriale Angriffspunkte bei der Entwicklung neuer zielgerichteter Therapiemöglichkeiten von Bedeutung sein könnten, untermauern die ersten Ergebnisse zur kombinierten Wirkung von Mitochondria-targeted Drugs und Bestrahlung.

P15-30

Die strahlungsinduzierte Aktivierung von antitumor Immunmechanismen wird durch Inhibition des Hitzeschokoproteins 90 verstärkt

A. Ernst^{1,10}, R. Hennel¹, J. Krombach¹, H. Kapfhammer¹, N. Brix¹, G. Zuchtriegel^{2,3}, B. Uhl^{2,3}, C. Reichel^{2,3}, B. Frey⁴, U. Gaapl⁴, N. Winssinger⁵, S. Shirasawa⁶, T. Sasazuki⁷, M. Sperandio^{3,8}, C. Belka^{1,9}, K. Lauber^{1,9}

¹University Hospital, Department of Radiation Oncology, LMU Munich, Munich

²University Hospital, Department of Otorhinolaryngology, LMU Munich, Munich

³Faculty of Medicine, Walter Brendel Center for Experimental Medicine, LMU Munich, Munich

⁴Universitätsklinikum Erlangen, Department of Radiation Oncology, Friedrich-Alexander- University Erlangen-Nürnberg, Erlangen

⁵NCCR Chemical Biology, Department of Organic Chemistry, University of Geneva, Geneva (Schweiz)

⁶Department of Cell Biology, Faculty of Medicine Fukuoka University, Fukuoka (Japan)

⁷Institute for Advanced Study, Kyushu University, Fukuoka (Japan)

⁸Biomedical Center, Institute of Cardiovascular Physiology and Pathophysiology, LMU Munich, Munich

⁹partner site Munich, German Cancer Consortium (DKTK), Munich

¹⁰Division of Radiation and Cancer Biology, Department of Radiation Oncology, Stanford University School of Medicine, Stanford (USA)

Fragestellung: Strahlentherapie spielt eine essentielle Rolle in der multimodalen Krebstherapie. Für verschiedene Krebsentitäten wie das kolorektale Karzinom (CRC) ist der Einsatz der Strahlentherapie jedoch limitiert auf Grund von beispielsweise besonderen anatomischen Gegebenheiten oder der Strahlensensitivität des umgebenden Normalgewebes. Die Entwicklung von molekular zielgerichteten Kombinationstherapien könnte diese Therapieeinschränkungen überwinden. Diese Kombinationstherapien sollten nicht nur den strahlungsinduzierten Tumorzelltod verstärken und das klonale Tumorzellwachstum vermindern, sondern auch die Stimulierung antitumoraler Immunme-

chanismen unterstützen. Die vorliegende Studie fokussiert sich auf die Inhibition des Hitzeschockproteins 90 (HSP90) in Kombination mit Strahlentherapie, da diese Kombination vielversprechende Ergebnisse in präklinischen Studien mit verschiedenen Tumormodellen zeigt.

Methodik: In der vorliegenden Studie wurde mittels *In-vitro*- und *In-vivo*-Analysen die therapeutische Wirksamkeit der Kombinationstherapie im Hinblick auf die Aktivierung von Antitumor-Immunmechanismen im CRC untersucht.

Ergebnis: Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Kombinationstherapie von HSP90-Inhibition und Strahlentherapie Kras-abhängig Apoptose und nachfolgende sekundäre Nekrose in CRC-Zellen auslöst. Sekundär nekrotische CRC-Zellen setzen verschiedene Gefahrensignale frei, die die Migration und Rekrutierung von monozytären Immunzellen *in vitro* und *in vivo* stimulieren. Zusätzlich verstärken diese Gefahrensignale die Differenzierung der monozytären Zellen zu antigenpräsentierenden Zellen (APCs), welche verstärkt in der Lage sind, allogene T-Zellen *in vitro* zu primen.

Schlussfolgerung: Zusammengefasst wird durch HSP90-Inhibition nicht nur eine Verstärkung des strahlungsinduzierten Tumorzelltods, sondern auch die Aktivierung essentieller Schritte für eine Antitumor-Immunantwort erreicht. Die therapeutische Wirksamkeit der HSP90-Inhibition in der Strahlentherapie des CRC bedarf jedoch in weiteren Studien weiterer Charakterisierung.

P15-31

Quantitative Modellierung der kombinierten Wirkung von Strahlen- und Immuntherapie

T. Friedrich, M. Durante

Biophysik, GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt

Fragestellung: Fragestellung: Die Kombination von Immuntherapie mit Strahlung stellt eine neue, vielversprechende Behandlungsmodalität in der Krebstherapie dar. Die zugrundeliegende Hypothese ist, dass Strahlung Schadenssignale freisetzt, die Tumore für das Immunsystem wieder sichtbar werden lassen. In Kombination mit Immunkontrollen-Inhibitoren kann sich eine effektive Immunantwort gegen die Tumorzellen etablieren. Im Hinblick auf die Implementierung in der Klinik entstehen eine Vielzahl von Fragen, z.B. nach der optimalen Strahlen- und Inhibitordosis, dem Fraktionierungsschema, der benötigten Schädigung zum Einsetzen der immunmodulatorischen Strahleneffekte und dem Einfluss des Lymphozytenstatus. Biophysikalische Modelle können hier hilfreich sein, um die Mechanismen zu untersuchen und Informationen zur Dosis-Wirkungsbeziehung zu etablieren.

Methodik: Methodik: In diesem Beitrag wird ein Modellansatz zur gemeinsamen Wirkungsbeschreibung von Strahlung und Immunantwort vorgestellt. Im Vergleich zu anderen existierenden Modellansätzen wird hierbei insbesondere der zeitliche Verlauf der biologischen Prozesse mitberücksichtigt, zumal die Wirkung sich zeitlich verzögert zur Dosisgabe einstellt. Ebenso fließt in die Modellierung mit ein, in welchem Ausmaß Lymphozyten durch die Bestrahlung inaktiviert werden. Das Modell wird anhand von 12 präklinischen Datensets aus 8 verschiedenen Publikationen umfassend validiert.

Ergebnis: Ergebnis: Verschiedene Szenarien werden mit dem Modell untersucht und die kombinierte Wirkung charakterisiert. Das Modell reflektiert, dass (i) ein hinreichend hoher Lymphozytenstatus vor der Behandlung, (ii) eine hinreichend hohe Strahlendosis, (iii) geringer Einfluss der Bestrahlung auf Lymphozyten und (iv) eine hinreichend schnelle Dynamik positive Prädiktoren für Tumorentfernung sind. Im Vergleich zu den präklinischen Daten sagt das Modell in fast allen Fällen korrekt vorher, ob in der Mehrzahl der untersuchten Individuen Therapie durch Strahlung oder Checkpoint-Inhibitoren alleine oder in Kombination zur Tumorentfernung führen oder nicht.

Schlussfolgerung: Schlussfolgerung: Die Modellergebnisse stehen im Einklang mit bisherigen präklinischen und klinischen Befunden. Obgleich weitere Präzisierungen für quantitative Vorhersagen notwendig sind, legen die Ergebnisse nahe, dass schnell applizierte hohe Dosen in der Größenordnung von 10 Gy in möglichst kleinen Feldern von Vorteil sind. Zudem lässt sich ein potentieller Vorteil der Teilchentherapie mit hohem linearer Energietransfer vermuten, bei der typischerweise die Dynamik der durch die Bestrahlung angestoßenen Prozesse beschleunigt ist.

P15-32-jD

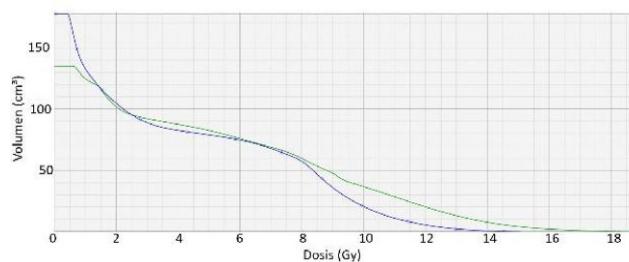
Systematische Auswertung und Optimierung der Modellparameter des LKB Modells durch Integration des Levenberg-Marquart Algorithmus bei niedrigen Organdosiswerten am Beispiel der Niere

D. Hering¹, M. Kerkering¹, J. Roers², G. Reinartz¹, S. Rehn¹, H.T. Eich¹, U. Havercamp¹

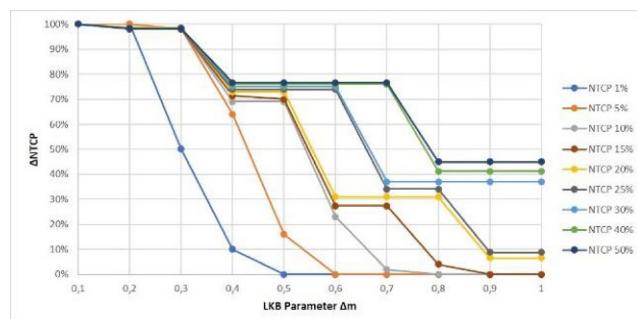
¹Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

²Technische Hochschule Mittelhessen, Gießen

Fragestellung: Im Rahmen der GDL-ISRT 20 Gy Phase II Studie ist eine Optimierung der Parameter des linear-quadratischen Modells auf-



P15-32-jD | Abb. 1 – DVH der Nieren als Grundlage zur Berechnung der NTCP Parameter. Dosisvolumenhistogramm (10 Fraktionen, 2,0 Gy Einzeldosis) der rechten (blau) und linken (grün) Niere wurde als Grundlage genutzt, um einen optimierten LKB m-Parameter mittels Levenberg-Marquardt-Algorithmus zu bestimmen



P15-32-jD | Abb. 2 Relative Abweichung der NTCP Werte der rechten Niere in Abhängigkeit vom LKB m-Parameter. Darstellung der relativen Abweichung der (theoretisch) beobachteten zur berechneten NTCP in Abhängigkeit von der Optimierungsbreite des LKB Modellparameters m für mehrere (theoretisch) beobachtete NTCP Werte. Repräsentativ für die Ergebnisdarstellung wurde hier die rechte Niere gewählt. Der LMA Optimierungsparameter wurde auf das Intervall {0,4–0,6} fixiert

grund niedriger Organdosiswerte nötig, um beobachtete „normal tissue complication probability“ (NTCP) entsprechend einer Verordnungsdosis von 20 Gy adäquat für ein Patientenkollektiv darstellen zu können. Hierfür wurde das linear-quadratische Modell nach Lyman-Kutcher-Burman (LKB) um den Levenberg-Marquardt Algorithmus (LMA) zur Optimierung der LKB Modellparameter n , m und TD50 erweitert. Die Abhängigkeit der Modellparameter untereinander, die Untersuchung des LMA Optimierungsparameter und deren Brauchbarkeit wurden bislang nicht untersucht. Die Anpassung des LKB Modells an niedrige Organdosiswerte stellt eine besondere Herausforderung dar.

Methodik: Anhand des Bestrahlungsplans eines Patienten der GDL-ISRT 20 Gy Studie wurde das Dosisvolumenhistogramm (DVH) (Abb. 1) der linken und rechten Niere erstellt und in die eigens programmierte LKB mit LMA Software (R: A Language and Environment for Statistical Computing) überführt. Als Startwert der Modellparameter wurden Literaturwerte nach Burman („Clinical Nephritis“ Nieren $n=0,7$, $m=0,1$, TD50=28 Gy) gewählt. n als Gewebeparameter wurde als Gewebeparameter fix gesetzt. Beobachtete NTCP_{beob.}, m , TD50, sowie der LMA Optimierungsparameter p wurden systematisch untersucht. Die (theoretisch) beobachtete NTCP_{theor.} variierte zwischen NTCP_{beob.} = {1, ..., 50}%, variable Optimierungsgrenzen wurden für $m=\{0-0,1; 0-0,2; \dots; 0-1,0\}$ gesetzt und für TD50 wurden Abweichungen von $\pm 10\%$ toleriert. Die Optimierungsgrenzen des LMA Optimierungsparameter p wurden zwischen $p=\{0,4-0,6; 0,2-0,8; 0-1,0\}$ gewählt. Als Ergebnis und Kontrolle stand der Vergleich zwischen beobachteter und berechneter NTCP.

Ergebnis: Es zeigte sich für die separate Auswertung beider Nieren, dass mit größer werdender beobachteter NTCP die Optimierungsspanne für den LKB m -Parameter ebenfalls größer werden müssen, um die Differenz zwischen beobachteter und berechneter NTCP zu minimieren. Oberhalb von NTCP_{beob.} = 20 % konnte der m -Parameter nicht soweit optimiert werden, dass die Differenz zum berechneten NTCP_{calc.} unter 5 % lag. TD50 wurde vom Optimierungsalgorithmus trotz 10 % Variationstoleranz annähernd konstant gehalten (<0,1%). Der Optimierungsparameter p lieferte für den Bereich {0,4-0,6} geringere NTCP Abweichungen bei kleineren Δm .

Schlussfolgerung: Anhand der Darstellung der Abhängigkeiten der Parameter Δm , NTCP_{beob.} und p kann direkt abgeschätzt werden, ob sich das LKB Modell mit LMA Optimierung zur Bestimmung eines m -Parameters eines Risikoorgans (Abb. 2) bei Grundlage einer Patientenkohorte eignet. In dem vorliegenden Fall sind die Grenzen im Modell bei beobachteten NTCP Werten der Niere oberhalb von 20 % gesetzt. Das LKB Modell mit LMA Optimierung stellt eine Möglichkeit dar, einen m -Parameter für niedrige Organdosen unter Berücksichtigung klinisch sinnvoller TD50 und n -Parameter zu ermitteln, wie es, bspw., innerhalb der GDL-ISRT 20 Gy Studie nötig ist.

P15-33

Vergleich der Tyrosinkinase-Inhibitoren Alectinib und Crizotinib

J. Vu, T. Jost, R. Fietkau, L. Distel

Strahlentherapie, Friedrich-Alexander, Erlangen

Fragestellung: Bestimmte Karzinomarten der Lunge weisen eine Mutation im ALK (Anaplastische Lymphomkinase) Gen auf. Das Medikament Crizotinib greift genau diese spezielle Kinase an. Jedoch zeigte sich bei manchen ALK positiven Patienten nach längerer Nutzung eine Resistenz. Infolgedessen entwickelte man sogenannte *second generation* ALK-Inhibitoren wie Alectinib. Beide Medikamente werden häufig in der simultanen Radiochemotherapie eingesetzt. In dieser Studie wird die Behandlung mit den beiden Medikamenten in einem Lebendzell-Mikroskop untersucht und ob eine Gabe von Alectinib oder Crizotinib die Strahlensensitivität steigert.

Methodik: In der Studie verwenden wir Lungeneipithelzellen der Zelllinie BEAS und humane Adenokarzinomzellen der Zelllinie A549. Die Zellen wurden je nach Zellart über 3–4 Tage alle 45 Minuten hinsichtlich ihrer Mitochondrien-, Nekrose- und Apoptose-Aktivität untersucht. Hierfür verwendeten wir Immunfloureszenz Farbstoffe, welche die verschiedenen Bereiche und Vorgänge detektieren. Die Zellen wurden in zwei Mikrofluidic Chips aufgeteilt, die je zwei Kammern mit einem Fassungsvermögen von 250 µl besitzen. Drei Stunden nach Gabe des Medikaments mit einer Konzentration von 1 µmol wurde ein Chip noch zusätzlich mit einer einmaligen Dosis von 2 Gy bestrahlt. Bei allen Aufnahmen wurde das Mikroskop Leica DM6000B und die Software Leica LASX eingesetzt. Das aufrechte Mikroskop wurde hierfür mit einer Styroporummantelung in ein Lebendzell-Mikroskop umgewandelt. Mit den Programmen Biomas und Excel wurden die Aufnahmen anschließend ausgewertet.

Ergebnis: In den Versuchen der Lungeneipithelzellen lagen alle Mitochondrien-, Nekrose- und Apoptose Aktivitätskurven bei Behandlung mit beiden Medikamenten eng beieinander. Jedoch lässt sich ein leichter Anstieg in den Bestrahlungskurven vermerken. Gleichzeitig konnte man erkennen, dass die Mitochondrien-Aktivität bei Bestrahlung am geringsten war. Die humanen Adenokarzinomzellen zeigten ebenfalls bei Gabe von Crizotinib kaum eine Wirkung. Alle Werte lagen sehr eng zusammen. Die Apoptose Aktivitätskurve war durchweg fast nicht bis nicht vorhanden. Bei Gabe von Alectinib konnte eine hohe Nekrose Aktivität vermerkt werden. Genauso wie bei der reinen Bestrahlung. Die Mitochondrien Aktivitätskurven waren dementsprechend weniger ausgeprägt. Die Apoptose kann auch in diesen Versuchen nur mäßig dargestellt werden.

Schlussfolgerung: Diese Studie zeigte, dass der *second generation* ALK-Inhibitor Alectinib größere Wirkung in der Behandlung bei Karzinomzellen erzielen konnte. Crizotinib war in den oben genannten Versuchen fast wirkungslos. Die Zellen reagierten auf Bestrahlung unterschiedlich, aber bei der Kombination konnte keine nennenswerte Strahlensensitivität der Zellen gezeigt werden.

P15-34

Proliferierende nicht-professionelle Phagozyten sind in der Lage Cell-in-Cell Strukturen zu generieren

A. Hofmann, R. Fietkau, L. Distel

Strahlenklinik/Strahlenbiologie, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

Fragestellung: Das Abräumen und Eliminieren nekrotischer Zellen ist essenziell zur Prävention von Schädigungen im umliegenden Gewebe und Erhaltung zellulärer Homöostase. Es konnte bereits in der Vergangenheit gezeigt werden, dass neben dendritischen Zellen und Makrophagen auch nichtprofessionelle Normalgewebszellen in der Lage sind Phagozytose zu betreiben. Dieser Vorgang wurde als Cell-in-cell Phänomen beschrieben und in Tumoren als aussagekräftiger Prognosemarkierer nachgewiesen. CIC-Strukturen definieren sich durch eine nekrotische Zelle, die vollständig vom Zytoplasma einer vitalen Zelle umschlossen ist. Der Abbau erfolgt für gewöhnlich lysosomal in Heterophagosomen.

Diese Arbeit untersucht das Auftreten von CICs in mesenchymalen (TE, SBLF7, HTKF) und epithelialen (BEAS, HEK293) humanen Normalgewebszelllinien. Des Weiteren wird herausgearbeitet, ob das Auftreten von CICs mit dem Fortschreiten im Zellzyklus korreliert.

Methodik: Mit rotem Lebendfarbstoff gefärbte, humane Normalgewebszellen wurden bei 56 °C für 60 min im Wasserbad hyperthermiert, auf 48 h vorher ausgesäte, homotypische Zellen gegeben und für 1–4 h im Brutschrank koinkubiert. Mittels Kernfärbung mit DAPI und Immunfloureszenzfärbung für Alpha Tubulin und Ki67 konnten CICs detektiert, sowie die zelllinienspezifische Proliferationsrate ermittelt werden. Mitotic shake off und Aphidicolin wurden genutzt, um BEAS

zu synchronisieren und CIC-Raten der einzelnen Zellzyklusphasen zu untersuchen. Mittels Nocodazol und Colcemid wurden Zellen in der G2-Phase und Mitose generiert und so die spezifischen Aufnahmeraten untersucht.

Ergebnis: Es konnten in allen untersuchten humanen Normalgewebszellen CIC-Strukturen nachgewiesen werden. Die mesenchymalen Zelllinien (BEAS 9.0 %, HEK293 6.5 %) zeigten im Allgemeinen eine höhere CIC-Rate als die epithelialen Zelllinien (HTKF 1.0 %, TE 1.2 %, SBLF 0.7 %). Das Vorkommen von Cell-in-Cell Strukturen konnte in allen durch Ki67 dargestellten Phasen des Zellzyklus beobachtet werden, insbesondere auch mitotische Zellen, die eine nekrotische Zelle inkorporierten. Durch die Behandlung der Lungen- und Nierenzelllinien mit Nocodazol oder Colcemid konnten die Aufnahmeraten von 9.0 % auf 20.7 % bzw. 16.7 % gesteigert werden. Mit Fortschreiten des Zellzyklus nahm die CIC-Rate zu, sodass in der G2-Phase die prozentual höchste Aufnahmerate (10.6 %) konstatiert werden konnte.

Schlussfolgerung: Die Resultate beweisen die Fähigkeit humaner Normalgewebszellen nicht-professionelle Phagozytose zu betreiben. Eine genetische Verankerung im jeweiligen Gewebe kann dabei nicht ausgeschlossen werden. CICs konnten in allen Phasen des Zellzyklus nachgewiesen werden, was auf die Unabhängigkeit des Ausgangsstadiums schließen lässt. Selbst in für die Zelle kritischen Phasen wie der Mitose werden so nekrotische Zellen inkorporiert.

P15-35-jD

A Lesson from Lynch Syndrome: Five-Year Survival of a Patient with Metastatic Pancreatic Cancer, Post Ovarian and Breast Cancer and MLH1 Heterozygosity

N. Abdullayev¹, J. Weitz², F. Lordick³, T. Brunner¹

¹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsmedizin Magdeburg, Magdeburg

²Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Dresden, Dresden

³Klinik für Hämatologenie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig

Fragestellung: To describe the biology and pathology of a patient with atypical Lynch syndrome and pancreatic cancer surviving more than five years after local relapse (pancreas), brain metastasis and diffuse pulmonary metastasis after cure of ovarian and breast cancer. Data on the prognostic and predictive significance in the context of pancreatic cancer treated by radiotherapy and chemotherapy are conflicting.

Methodik: Molecular pathology, patient history and treatment are put into context of the current knowledge on the predictive and prognostic value of Lynch syndrome with MLH1 heterozygosity and microsatellite stability (MSS). Details of radiotherapy and chemotherapy are reported.

Ergebnis: A lady presented with primary diagnosis of ovarian cancer at 37 (resection, relapse after 3 years, salvage by re-resection and adjuvant cisplatin-based chemoradiotherapy 30.4 Gy), right-sided breast cancer at 62 (BET: pT1c pN0 G1 ER+/PR+; adjuvant radiotherapy and anastrozole), and pancreatic cancer at 67 years with a positive family history (Amsterdam II criteria +, revised Bethesda criteria +) but stable microsatellites. The adenosquamous pancreatic tumour was resected in 03/2016 (pT3 pN1(3/23) V1 L1 Pn1; K-Ras mutant) followed by 3 cycles of poorly tolerated adjuvant gemcitabine. In 06/2018 she had local recurrence treated by SBRT (12×5.5 Gy). A singular right occipital brain metastasis was resected in 8/2018 followed by SFRT of the resection cavity with 7×5 Gy. A single pulmonary metastasis was treated with SBRT in 10/2018. In January 2019 multiple bilateral pulmonary metastases <=6 mm, progressive disease in number and size (<=10 mm) in 3/2019 occurred. Start of FOLFIRINOX in 4/2019, 8 cycles until 8/2019, clinical complete response in 12/2019. Local relapse of right occipital brain metastasis (cMRT and FET-PET/CT) in 03/2020 and re-SFRT with 7×5 Gy. Re-Staging (FDG-PET/CT 12/2020, CT chest/abdomen 1/2021 and cMRT 01/2021) without signs

of tumour. Last contact 03/2021, stable performance status, no clinical signs of disease.

Schlussfolgerung: Patients with a pathogenic variant of MLH1 have a risk to develop colorectal cancer (22 %–53 %), endometrial cancer (14–54 %) and other cancers e.g. ovarian (4 %–20 %), breast (5 %–18 %), pancreas (0.4 %–40 %). Our patient had atypical Lynch syndrome with MLH1 heterozygosity but MSS. Therefore, immune checkpoint inhibitor therapy was not recommended and the patient had excellent response to chemotherapy and radiotherapy. However, salvage options for the patient are required. Based on radiation induced sensitization to immune checkpoint inhibitors (ICI) and increased mutation frequency after radiotherapy of MSH1 deficient tumour cells (Yan T et al. Clin Cancer Res 2009) as well as 5-FU/oxaliplatin-induced ICI sensitization (van der Kraak J Immunother Cancer 2016; Kalanxhi E et al. Cancers 2020), our plan for rescue is radiotherapy plus 1–2 courses of FOLFIRINOX followed by ICI therapy despite MSS status.

P15-36

Die Relevanz von B- und NK-Zellen in der Korrelation der strahleninduzierten Lymphozytenapoptose (RILA) mit der Normalgewebsspättoxizität nach Strahlentherapie

M. Veldwijk¹, Y. Zhang^{1,2}, P. Seibold³, I. Helmbold³, E. Sperk¹, S. Behrens³, F. Wenz⁴, F. Giordano¹, J. Chang-Claude³, C. Herskind¹

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim

²Klinik für Strahlentherapie, St. Vincentius Klinik, Karlsruhe

³Abteilung Epidemiologie von Krebskrankungen, DKFZ Heidelberg, Heidelberg

⁴Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Fragestellung: Die strahleninduzierte Apoptoserate nach *in vitro* Bestrahlung von T-Lymphozyten (radiation-induced lymphocyte apoptosis assay, RILA) wird als vielversprechender prädiktiver Test für Spätfolgen nach der Radiotherapie (RT) betrachtet. In einer vorherigen Studie konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Apoptoseraten bestimmter T-Zellpopulationen und der Spätfolgen 10 Jahre nach der Strahlentherapie bei Brustkrebspatientinnen (subkutane Fibrose und Teleangiektasien) zeigen (Veldwijk et al. Clin. Cancer Res. 2019). In der Studie wurden ebenfalls NK-Zellen untersucht, die sich aber extrem strahlensensitiv zeigten. In mehreren Publikationen wurde die potentielle Relevanz von B- und NK-Zellpopulationen für die Prädiktion des Assays diskutiert. Ziel der aktuellen Studie war es die potentielle Assoziation der *in vitro* Apoptose von B-Zellen mit den Spätfolgen zu testen sowie die Eignung von NK-Zellen für den RILA-Assay zu untersuchen.

Methodik: Peripheres Blut von Brustkrebspatientinnen aus der deutschen ISE-Kohorte wurde für 24 h bei Raumtemperatur gelagert, danach 1:10 in Medium verdünnt, bestrahlt (B-Zellen: 0 vs 8 Gy; NK: 0–3 Gy; 6 MV Röntgenstrahlen) und für 48 h (B-Zellen; CD3/CD8-Lymphozyten) bzw. 0–48 h (NK; CD3/CD8⁺ Lymphozyten) bei 37 °C kultiviert. Die Apoptoseraten der B- und NK-Zellen wurden mittels Durchflusszytometrie (FACS) bestimmt. Die strahleninduzierten Nebenwirkungen der Therapie wurden nach über 10 Jahren mittels der LENT-SOMA-Klassifizierung erfasst.

Ergebnis: Es wurde ein medianer B-Zell-RILA-Wert von 39,6 % (4,8 %–72,2 %; n=228) bestimmt. B-Zell-RILA korrelierte nicht mit dem Alter der Patienten ($r^2=4,4 \times 10^{-4}$, $p=0,75$). Ebenfalls wurden keine signifikanten Unterschiede in RILA zwischen Patientinnen mit oder ohne subkutaner Fibrose ($p=0,78$) oder Teleangiektasien ($p=0,66$) gefunden. Auch für Fibrose außerhalb ($p=0,34$) bzw. nur innerhalb des OP-Bereichs ($p=0,68$) wurde keine signifikante Korrelation gefunden. Um die hohe Empfindlichkeit der NK-Zellen zu entgegnen, wurde eine Anpassung der Inkubationszeit nach Bestrahlung und/oder

der Dosis getestet. Eine relevante, dosisabhängige Apoptose-Induktion wurde erst >16 h beobachtet, jedoch sank dann ebenfalls die Gesamt-NK-Zellzahl unterhalb der Schwelle für eine zuverlässige RILA-Bestimmung.

Schlussfolgerung: Es konnte keine Assoziation zwischen B-Zell-RILA und Fibrose oder Teleangiektasien nach RT in einer Brustkrebskohorte beobachtet werden. Dies spricht gegen einen entscheidenden Einfluss von B-Zellen auf die Entstehung der Spätnebenwirkungen nach RT. NK-Zellen zeigten sich ungeeignet für den RILA-Assay, da keine Bedingungen (Bestrahlungsdosis, Inkubationszeit) gefunden werden konnte, wo ausreichend viele Zellen für eine zuverlässige RILA-Bestimmung überlebten. Somit bleibt vorerst die Relevanz der NK-Zellen im prädiktiven RILA-Assay ungeklärt.

P15-37

Webseite zur individuellen Strahlenempfindlichkeit von Tumorpatienten

D. Rzepka, R. Fietkau, L. Distel

Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

Fragestellung: Manche Erkrankungen, wie beispielsweise bestimmte rheumatische Erkrankungen, scheinen mit einer erhöhten Strahlenempfindlichkeit assoziiert zu sein.

Oftmals erreichen unser Labor Anfragen zu Tumorpatienten mit Vorerkrankung, mit der Bitte, sie hinsichtlich ihrer individuellen Strahlenempfindlichkeit zu untersuchen. Eine solche Untersuchung ermöglicht es, bei einer vorhandenen erhöhten Empfindlichkeit mit einer Reduktion der täglichen Strahlendosis reagieren zu können, um das Risiko akuter sowie chronischer Strahlenfolgen bei einer dennoch effektiven Radiotherapie möglichst weit zu senken.

Um Ärzten einen Überblick über die Informationen und Ergebnisse, die es bereits im Hinblick einer bestimmten Erkrankung in Kombination mit einer Radiotherapie gibt, anzubieten, scheint das Etablieren von Webseiten mit Zusammenstellungen zum Thema Strahlenempfindlichkeit bei verschiedenen Erkrankungen eine gute Möglichkeit zu sein. **Methodik:** In der Strahlenbiologie Erlangen hat sich das Verfahren des Drei-Farb-FISH (Fluoreszenz in situ Hybridisation) zur Bestimmung der individuellen Strahlenempfindlichkeit etabliert, bei dem die aus dem peripheren Patientenblut isolierten Chromosomen der Lymphozyten quantitativ hinsichtlich ihrer Chromosomenaberrationen untersucht werden. Es werden die durchschnittlichen Werte von einer unbestrahlten und einer mit 2,0 Gy bestrahlten Blutprobe bestimmt, sodass lediglich die Suffizienz der Schadensprozessierung untersucht wird.

Ergebnis: Eigene Laborergebnisse und Ergebnisse aus Literaturrecherchen wurden bereits für die Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis und Kollagenosen, wie der Sklerodermie/Systemischen Sklerose, Polymyositis/Dermatomyositis, dem Sjögren-Syndrom und dem Systemischen Lupus Erythematoses auf Webseiten der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Erlangen veröffentlicht: <https://www.strahlenklinik.uk-erlangen.de/forschung/strahlenempfindlichkeitssyndrome-und-erkrankungen/>. Diese geben bereits einen Überblick und eine Einschätzungs möglichkeit bezüglich der Strahlenempfindlichkeit und des erhöhten Risikos unerwünschter Therapiefolgen.

Schlussfolgerung: Zu manchen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sind bereits unsere eigenen Ergebnisse sowie die wichtigsten vorhandenen Daten aus der Literatur auf den Webseiten zusammengefasst worden. Diese werden in Zukunft unter anderem um genetische Erkrankungen, wie der homozygoten und vor allem heterozygoten Ataxia Teleangiectasia mutated, dem Nijmegen Breakage Syndrome, BRCA, Chk2 und um verschiedene Tumorentitäten, die mit einer erhöhten Strahlenempfindlichkeit assoziiert sind, über die rheumatischen Erkrankungen hinaus erweitert.

P15-38

Zell-Kannibalismus durch Normalgewebszellen als Überlebensvorteil nach BestrahlungBestrahlung von Normalgewebszellen führt zu einer Steigerung ihrer Aktivität als nicht-professionellen Phagozyten

T. Sonntag¹, L. Distel¹, R. Fietkau²

¹Strahlenbiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen/Nürnberg, Erlangen

²Strahlenklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen/Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Es wurde bereits gezeigt, dass neben professionellen Phagozyten wie Makrophagen oder dendritischen Zellen auch Normalgewebszellen und Tumorzellen in der Lage sind Phagozytose zu betreiben. Diese Strukturen, respektive dieser Vorgang, wurde als Cell-in-Cell Phänomen (CIC) beschrieben. Das Zytoplasma einer lebenden Zellen umschließt hier vollständig eine internalisierte nekrotische Zelle. Es wurde bereits nachgewiesen, dass CIC-Strukturen in Tumoren einen aussagekräftigen Prognosefaktor darstellen. Eine wichtige Säule der Therapie von Tumoren ist die Bestrahlung. Dabei entstandene DNA-Doppelstrangbrüche lassen sich durch die phosphorylierte Form des Histons H2AX (γ H2AX) nachweisen. Diese Arbeit untersucht den Einfluss von Bestrahlung auf die CIC-Rate in humanen Normalgewebszellen sowie Tumorzellen. Dabei wird zusätzlich herausgearbeitet, inwiefern das Ausmaß der DNA-Schädigung mit der anschließenden Ausbildung einer CIC-Struktur in Zusammenhang steht. Weiterhin wird untersucht, ob die Forcierung des CIC-Phänomens durch nekrotische Zellen nach Bestrahlung einen Überlebensvorteil birgt.

Methodik: Mit rotem Lebendfarbstoff gefärbte humane Lungenepithelzellen (BEAS:2B) wurden 60 min bei 60 °C hyperthermiert, anschließend auf 16 h zuvor bestrahlte, mit grünem Lebendfarbstoff gefärbte, homotypische Zellen gegeben und für 5 h im Brutschrank koinkubiert. Nach Fixation und Zellkernfärbung mit DAPI wurde die CIC-Rate mittels BIOMAS bestimmt. γ H2AX wurde mittels Immunostaining nachgewiesen. In einem Koloniebildungstest wurden BEAS:2B nach Bestrahlung für 72 h mit zuvor hyperthermierten, homotypischen Zellen koinkubiert und auf ihre Zellvermehrung untersucht.

Ergebnis: Eine Bestrahlung der Zelllinie BEAS:2B mit 2 Gy bzw. 5 Gy führte zu einer Erhöhung der CIC-Raten um den Faktor 1,9. Weiterhin zeigten Koloniebildungstests, dass bestrahlte Zellen in der Lage waren mehr Zellkolonien auszubilden, wenn sie mit nekrotischen Zellen koinkubiert wurden. Ein Zusammenhang zwischen DNA-Schädigung und der Ausbildung einer CIC-Struktur zeigte sich bisher jedoch nicht.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass humane Lungenepithelzellen nach Bestrahlung vermehrt CIC-Strukturen ausbilden und dadurch scheinbar einen Überlebensvorteil erlangen. Inwiefern hier die internalisierende Zelle profitiert ist bisher noch nicht bekannt.

P15-39

Hyperbarer Sauerstoff reduziert das Rezidiv-Potential bestrahlter humarer Glioblastomzellen

G. Strohm¹, H. Bühler¹, P. Nguemgo-Kouam¹, M. Lashgari¹, J. Boström², I. Adamietz^{1,2}

¹Strahlentherapie und Radio-Onkologie, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne

²Gamma Knife Center, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

Fragestellung: An kultivierten Krebszellen konnten wir zeigen, dass hyperbarer Sauerstoff (HBO) die Effizienz einer Bestrahlung mit

Photonen verstärkt. Da diese Untersuchungen nur an einer einzelnen Zelllinie durchgeführt wurden, haben wir jetzt diese Ergebnisse an weiteren humanen Glioblastomzellen überprüft und finden unsere Ergebnisse bestätigt.

Untersucht wurden das klonogene Überleben und die Motilität der Zellen, da beide Eigenschaften zusammen ein gutes Maß für Aggressivität und Rezidivneigung darstellen.

Methodik: U373-Glioblastomzellen wurden entweder mit Raumluft oder mit O₂ unter 0,0,8 oder 1,3 bar Überdruck für 30 min vorbehandelt und anschließend mit 2 Gy Photonen bestrahlt. Das klonogene Überleben der Zellen wurde mit einem Koloniebildungstest bestimmt, die Motilität durch Videographie und durch die Quantifizierung von Anzahl und Entfernung von Satellitenkolonien, die von einer zentralen Zellfläche absiedeln.

Ergebnis: Die Koloniebildung wurde durch eine O₂-Exposition vor der Bestrahlung deutlich reduziert: bei Normdruck um 18 %, bei 0,8 bar Überdruck um 22 % und bei 1,3 bar um 28 %.

Wie auch schon früher durch Videographie nachgewiesen stieg die Motilität der Zellen durch eine Bestrahlung mit Photonen um ca. 30 % an. Dieser Anstieg wurde durch O₂ bei Normdruck teilweise und bei 1,3 bar Überdruck vollständig verhindert. Die Wanderungsgeschwindigkeit der Zellen betrug unbehandelt 9,15 µm/h und stieg nach 2 Gy auf 11,6 µm/h an. Nach O₂ unter Normdruck und Bestrahlung betrug die Geschwindigkeit 9,9 µm/h und nach O₂ bei 1,3 bar Überdruck 8,9 µm/h.

Die Anzahl der Satellitenkolonien sank von 32±4 bei Raumluft auf 13±5 nach 1,3 bar O₂. Satelliten mit einem Abstand >30 mm vom Zentrum sanken von 11±2 auf 5±2 nach 1,3 bar O₂.

Schlussfolgerung: HBO verstärkt die Reduktion des klonogenen Überlebens durch Bestrahlung und reduziert die Migration von bestrahlten Tumorzellen.

P15-40

Strahlenempfindlichkeit bei Prostatakarzinompatienten

J. – M. Altmann¹, B. Schuster¹, H. Geinitz², R. Fietkau¹, L. Distel¹

¹Radioonkologie, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

²Radioonkologie, Ordensklinikum Barmherzige Schwestern Linz, Linz (Österreich)

Fragestellung: Die externe Strahlentherapie als auch die Brachytherapie sind wichtige Bestandteile in einem kurativen Therapiekonzept bei Prostatakarzinompatienten. Im Rahmen der Therapieplanung zur Strahlentherapie kann die individuelle Strahlenempfindlichkeit prospектив bestimmt werden, um bei Vorliegen einer erhöhten Strahlenempfindlichkeit eine Dosisanpassung zu ermöglichen. Diese Strahlenempfindlichkeitsmessung wurde unter anderem für 18 Prostatakarzinom-Patienten durchgeführt.

Methodik: Um die Strahlenempfindlichkeit zu ermitteln wurden Lymphozyten aus 8 ml Blut ex vivo mittels 3-Farb in situ Hybridisierung untersucht. Die Anzahl der Chromosomenaberrationen wurde nach Bestrahlung mit 2 Gy über die Brüche pro Mitose (B/M) bestimmt und dient als Maß für die individuelle Strahlenempfindlichkeit. Um ausschließlich den Einfluss der Bestrahlung zu analysieren lief die Hälfte der Blutprobe als unbestrahlte Kontrolle mit und der B/M-Wert der mit 2 Gy bestrahlten Probe wurde durch den Hintergrund (unbestrahlte Probe) korrigiert. Ab einem B/M-Wert von 0,46 spricht man von einer erhöhten Strahlenempfindlichkeit und ab 0,55 wird eine Dosisanpassung empfohlen.

Ergebnis: Retrospektiv wurde bei 18 Patienten mit Prostatakarzinom die Strahlenempfindlichkeit untersucht. Die Kohorte hatte ein mittleres Alter von 68,6 Jahren.

15 dieser Patienten (83,3 %) zeigten eine durchschnittliche Strahlenempfindlichkeit mit einem B/M-Mittelwert von 0,407 B/M (Standardabweichung: 0,147). Das mittlere Alter dieser Patientengruppe lag

bei 69,5 Jahren. 3 Patienten (16,7 %) zeigten eine stark erhöhte Strahlenempfindlichkeit mit einem B/M-Wert von 0,852 B/M (Standardabweichung: 0,095). Ihr mittleres Alter betrug 67 Jahre.

Diese 3 Patienten fielen bereits vor Untersuchung der Strahlenempfindlichkeit mit verstärkten strahlentherapiebedingten Nebenwirkungen auf. Beschrieben wurden unter anderem Folgen einer radiogenen Kolitis mit schmerhaften Defäkationen, rektalen Blutungen, Stuhl- als auch Harninkontinenz und perianale und rektale Ulzera. Letztere führten bei einem Patienten nach massiver Blutung zu einem hämorrhagischen Schock mit letalem Ausgang.

Schlussfolgerung: Eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit erscheint ungewöhnlich für Prostatakarzinompatienten, denn es ist eine Karzinomentität des höheren Lebensalters mit wenigen weiteren Risikofaktoren. Daher vermutet man auch eine Strahlenempfindlichkeit, die mit dem eines gesunden Kollektivs vergleichbar ist. Bei einer erhöhten Strahlenempfindlichkeit wäre zu erwarten, dass aufgrund einer generellen erhöhten Empfindlichkeit für toxische Noxen und Zellschäden andere Krebsentitäten in jüngeren Jahren entstehen und so scheint eine Erstmanifestation mit einem Prostatakarzinom ungewöhnlich. Diese Überlegungen geben den Anlass die Untersuchungen auf die Strahlenempfindlichkeit bei Prostatakarzinompatienten fortzusetzen, um die Fragestellung, ob und wie häufig diese Patientengruppe von einer erhöhten Strahlenempfindlichkeit betroffen ist, zu beantworten.

P15-41

Bestrahlung der Ursprungszellen hat Einfluss auf die Effekte sezernierter Exosomen in Zielzellen

H. Bühler¹, M. Lashgari¹, B. Priesch-Grzeszkowiak¹, A. Grillenberger¹, P. Nguemgo-Kouam¹, J. Boström², I. Adamietz¹

¹Strahlentherapie und Radio-Onkologie, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne

²Gamma Knife Center Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

Fragestellung: Wir haben untersucht, ob Exosomen aus Glioblastomzellen die Malignität beeinflussen, wenn sie von Zellen derselben Linie aufgenommen werden und ob Unterschiede bestehen, wenn die sezernierenden Zellen zuvor bestrahlt wurden.

Methodik: Untersucht wurden die Malignitätsparameter Motilität, Invasivität, Proliferation und klonogenes Überleben durch Videographie, 3d-Matrixabbau, colorimetrischen Vitalitätstest und Koloniebildung.

Ergebnis: Beide Exosomenfraktionen beeinflussten die untersuchten Parameter deutlich mit signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Fraktionen. Insgesamt zeigte sich, dass die Exosomen aus unbestrahlten Zellen die Malignität der Zielzellen deutlich erhöhten, während Exosomen aus bestrahlten Zellen diese tendenziell reduzierten.

Schlussfolgerung: Maligne Zellen scheinen über Exosomen stofflich zu kommunizieren und auf diesem Wege die Information „bestrahlt“ weiterzugeben. Möglicherweise ist dies ein Mechanismus, der zu By-stander- und abskopalen Effekten beiträgt.

P16 | Medizinische Physik und Informatik

P16-1

Klinische Validierung einer automatischen, KI-basierten Konturierung von MRT-Daten des Beckens für die adaptive MR-geführte Strahlentherapie

M. Nachbar¹, M. Lo Russo², S. Boeke², D. Wegener², J. Boldt², S. Butzer², T. Roque³, A. Lombard³, L. De Vitry³, N. Paragios³, D. Zips^{2,4}, D. Thorwarth¹

¹Universitätsklinik für Radioonkologie, Sektion Biomedizinische Physik, Eberhard Karls Universität, Tübingen

²Universitätsklinik für Radioonkologie, Eberhard Karls Universität, Tübingen

³Therapanacea, Paris (Frankreich)

⁴Standort Tübingen und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Heidelberg

Fragestellung: Die MR-geführte Radiotherapie (MRgRT) mit dem MR-Linac ermöglicht eine hochpräzise, adaptive Behandlung. Somit können tägliche Volumen- oder Positionsänderungen unmittelbar berücksichtigt werden. Jedoch ist aktuell zur Planadaptation eine manuelle Segmentierung von anatomischen Strukturen auf den MR-Daten erforderlich, was sehr zeitaufwändig ist. Ziel dieses Projektes war daher die Entwicklung einer automatischen MR-basierten Segmentierung basierend auf tiefen neuronalen Netzwerken sowie deren qualitative und quantitative Evaluierung.

Methodik: Der Trainingsdatensatz bestand aus T2-gew. MRTs des Beckens von 47 Patienten, jeweils fünf Fraktionen ($n=235$), aufgenommen am 1.5T MR-Linac und manuell konturiert unter Berücksichtigung von Prostata, Samenblasen, Rektum, Analkanal, Blase, Bulbus Penis und versch. Knochenstrukturen. Die Daten wurden in einem mehrstufigen Ansatz zum Training des Modells verwendet.

Für eine qualitative Bewertung wurden die automatisch erzeugten Konturen (KKI) von drei Radioonkologen bezüglich deren Nutzbarkeit zur MRgRT wie folgt bewertet: (1) kann direkt verwendet werden; (2) muss geringfügig modifiziert werden; (3) große Anpassungen nötig; (4) nicht nutzbar. Zur quantitativen Evaluierung wurden 10 weitere T2-gew. MRTs konturiert und mit den KKI verglichen. Hierzu wurden in einem Bereich von ± 3 cm ober- und unterhalb des PTV der Dice-Koeffizient (DK) sowie die 95 % Hausdorff-Distanz (HD95) bestimmt.

Ergebnis: Die automatische Erzeugung der KKI benötigte im Mittel 52 s. Die qualitative Bewertung ergab, dass 64 % dieser Strukturen direkt nutzbar wären, für 27 % geringfügige Modifikationen und für 7 % starke

Tab. 1 | P16-1 Qualitative Bewertung der automatisch erzeugten Strukturen

Struktur/Bewertung	1	2	3	4
Analkanal	77 %	23 %	0 %	0 %
Blase	40 %	50 %	0 %	10 %
Penis Bulbus	80 %	20 %	0 %	0 %
Prostata	13 %	43 %	40 %	3 %
Rektum	40 %	47 %	17 %	3 %
Samenblasen	33 %	47 %	17 %	3 %
Femur li	97 %	3 %	0 %	0 %
Femur re	100 %	0 %	0 %	0 %
Pelvis li	83 %	17 %	0 %	0 %
Pelvis re	80 %	20 %	0 %	0 %
Sakrum	57 %	30 %	13 %	0 %
Gesamt	64 %	27 %	7 %	2 %

ke Anpassungen notwendig gewesen wären. Lediglich 2 % der Konturen waren nicht nutzbar (Tab. 1). Die quantitative Evaluierung der KKI ergab eine gute Übereinstimmung mit den manuell erstellten Konturen im Bereich der Knochen (außer Sakrum) mit einem medianen $\text{DK}_{\text{med}} > 86 \%$. Für die anderen Strukturen lag DK_{med} zwischen 65 % (Samenblasen) und 95 % (Blase). Für alle Konturen war $\text{HD95}_{\text{med}} < 5.8 \text{ mm}$.

Schlussfolgerung: In diesem Projekt wurde ein erstes Modell zur automatischen Segmentierung von MR-Daten des Beckenbereichs trainiert und validiert welches zukünftig für die Echtzeit-MRgRT angewandt werden könnte. Die quantitative Bewertung der Konturen war sehr gut, was auch durch eine kleine HD95 bestätigt werden konnte. Vor einer zukünftigen klinischen Implementierung müssen jedoch noch weitere Untersuchungen zur Robustheit erfolgen.

Gefördert durch die DFG (ZI 736/2-1) und die EU (H2020 No. 880314).

Kooperationen mit Elektro, Philips, Dr. Sennewald, Kaiku Health, TheraPanacea, PTW, ITV.

P16-2

Sensitivität von sekundärer Monte Carlo Dosisberechnung mit 4 Hz log files bei MLC Fehlern zur Qualitätssicherung von VMAT Plänen

P. Szeverinski^{1,3}, M. Kowatsch¹, M. Meinschad¹, T. Künzler¹, P. Clemens², A. De Vries²

¹Institut für Medizinische Physik, Lehrkrankenhaus Feldkirch, Feldkirch (Österreich)

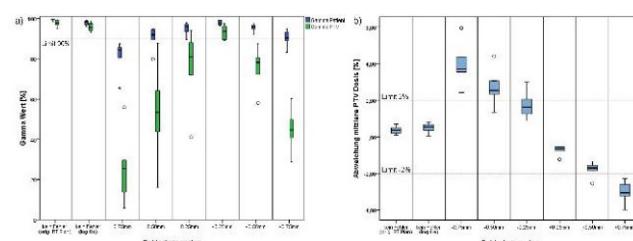
²Abteilung für Radioonkologie, Lehrkrankenhaus Feldkirch, Feldkirch (Österreich)

³Private Universität im Fürstentum Liechtenstein, Triesen (Liechtenstein)

Fragestellung: Die Berechnung von Patientenplänen in der Strahlentherapie stellt aufgrund von anatomischen Dichteunterschieden hohe Anforderungen an den Berechnungsalgorithmus. Komplexe Algorithmen werden oft nur oberflächlich mittels MU-Kontrolle überprüft, doch in dieser Arbeit wurde eine sekundäre Dosiskontrolle mit einem Goldstandard Monte Carlo (MC) Algorithmus klinisch umgesetzt.

Sensitivität	γ_{Pat}	γ_{PTV}	Mittlere PTV Dosis
Gesamt	30.6 %	86.1 %	55.6 %
-0.75mm MLC Fehler	100.0 %	100.0 %	100.0 %
-0.50mm MLC Fehler	33.3 %	100.0 %	83.3 %
-0.25mm MLC Fehler	16.7 %	83.3 %	33.3 %
+0.25mm MLC Fehler	0.0 %	33.3 %	0.0 %
+0.50mm MLC Fehler	0.0 %	100.0 %	16.7 %
+0.75mm MLC Fehler	33.3 %	100.0 %	100.0 %

P16-2 | Abb. 1 Sensitivitätsanalyse. Sensitivität der Auswertung von γ_{Pat} , γ_{PTV} und der mittleren PTV Dosis für RT log file Plan



P16-2 | Abb. 2 – Auswirkungen von MLC Fehler. Auswirkungen von MLC Fehler auf a) γ_{Pat} und γ_{PTV} von RT Plan und RT log file Plan b) mittlere PTV Dosis von RT Plan und RT log file Plan

Nach der Bestrahlung folgt die Überprüfung der vollständigen Übertragungskette von Patientenplänen mittels 4 Hz log files. Das Ziel dieser Arbeit ist die Bestimmung der Sensitivität bei MLC Fehlern eines sekundären unabhängigen MC Algorithmus in Kombination mit log file Daten, um die Patienten-QA zu verbessern.

Methodik: Insgesamt wurden sechs Prostata VMAT Bestrahlungspläne mit dem Planungssystem Monaco 5.11 (Elekta, Crawley) für den Elekta Agility Bestrahlungskopf berechnet. Vor der Bestrahlung wurden die Pläne (RT Plan) von Monaco nach SciMoCa übertragen und nachgerechnet (pre-treatment). Während des Bestrahlungsprozesses fand die Aufzeichnung und Speicherung von Bestrahlungsparametern als log files alle 250 ms (4 Hz) statt (RT log file Plan). Für die Auswertung der Daten erfolgte eine Gamma Analyse (2 %/2 mm/20 % Threshold) im gesamten Patientenvolumen (γ_{Pat}) und im PTV-Volumen (γ_{PTV}). Die mittlere PTV Dosis wurde zusätzlich ausgewertet. Alle Berechnungen der Gamma Analysen und die Auswertung der mittleren PTV Dosis wurden mit SciMoCa durchgeführt. Um die Sensitivität bei MLC Fehlern zu bestimmen, wurden mit Hilfe eines Matlab Programmes diverse MLC Fehler in die Pläne eingebaut (alle Leafs gleichzeitig, Größenordnung ± 0.75 mm mit einer Schrittweite von 0.25 mm, also sechs fehlerhafte Pläne pro Prostata Plan).

Ergebnis: Bei den sechs fehlerfreien Prostata Plänen ist der Gamma Wert von RT Plan $\gamma_{\text{Pat}} = (99.4 \pm 0.3)\%$ bzw. $\gamma_{\text{PTV}} = (97.7 \pm 1.6)\%$ und von RT log file Plan $\gamma_{\text{Pat}} = (98.1 \pm 1.1)\%$ bzw. $\gamma_{\text{PTV}} = (95.8 \pm 2.0)\%$. Die Abweichung der mittleren PTV Dosis von RT Plan beträgt $0.37 \pm 0.23\%$ und jene des RT log file Planes $0.50 \pm 0.27\%$ ($p=0.25$).

Es zeigt sich eine deutliche Reduktion des Gamma Wertes bei Vergrößerung oder Verkleinerung der Feldgröße (MLC Fehler). Weiters ist ersichtlich, dass γ_{PTV} stärker auf MLC Änderungen reagiert als γ_{Pat} , daraus folgt eine höhere Sensitivität für das Erkennen eines MLC Fehlers für γ_{PTV} (siehe Abb. 1).

Schlussfolgerung: Die Auswertung zeigt, dass γ_{Pat} , γ_{PTV} und die mittlere PTV Dosis mit dem sekundären Monte Carlo Dosisberechnungsalgorithmus SciMoCa sowohl für das Planungssystem (RT Plan) als auch für die Auswertung der log files (RT log file Plan) für die Patienten-QA verwendet werden kann. Bei den fehlerhaften Plänen zeigt sich eine deutliche Reduktion des Gamma Wertes und starke Änderungen in der mittleren PTV Dosis. Die Dosisauswirkungen von Bestrahlungsfehlern können mithilfe von SciMoCa und den jeweiligen log files zeitsparend überprüft werden. Die gesamte Qualitätssicherungskette von Bestrahlungsplanung bis zur Bestrahlung mit Aufzeichnung von log files kann mit dieser Form der Patienten-QA überprüft werden.

P16-3

Evaluierung eines neuen inversen konvexen Planoptimierungsalgorithmus für die Radiochirurgieplanung mit dem Gamma Knife

F. Heinzelmann¹, M. Budde², K. Kröninger¹, I. Adamietz^{2,3}, J. Boström^{3,2}

¹Experimentelle Physik 4, TU Dortmund, Dortmund

²Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie Marienhospital Herne, Universitätsklinik Bochum, Herne

³Gamma Knife Zentrum Bochum, Universitätsklinik Bochum, Bochum

Fragestellung: Die bisherige Bestrahlungsplanung basierte auf einer manuellen Vorwärtsplanung (Expertenplan), diese konnte durch eine geräteinterne Optimierung im GammaPlan® (GP) ergänzt werden, die durch Optimierung von Zahl, Position, Wichtung und Kollimatorkonfiguration aller Shots im Ziervolumen zu den lokalen Minima der Zielfunktion konvergiert, aber u. U. die optimale Lösung ausschließt. Die neue Software Intuitive Plan® (IP) verwendet dagegen einen neuen globalen konvexen Optimierungsalgorithmus. Basierend auf Dosisvor-

gaben in der Zielregion und den kritischen Organen soll die Konformität und Selektivität optimiert und gleichzeitig die Belastung von Risikoorganen minimiert werden. Eine systematische Untersuchung an einer größeren Patientenzahl zur Überprüfung des Nutzens im klinischen Alltag fehlt aber bisher.

Methodik: In einer prospektiven Anwenderstudie mit 100 Patienten wurde der neue Planungsalgorithmus getestet. Für jeden herkömmlich manuell vorwärts geplanten und lokal optimierten Expertenplan wurden Alternativpläne mit dem konvexen Planungsalgorithmus gerechnet. Je nach Erkrankung und Tumorentität wurden 3 verschiedene Planungsstrategien vorgegeben (Max. Selektivität, Max. Coverage zugunsten der Selektivität oder der Bestrahlungszeit). Allgemeine Parameter wie Art der Erkrankung, verordnete Dosis, verschriebene Isodose, Anzahl der Shots und der geblockten Sektoren, Wichtung der Shots, Kollimatordurchmesser wurden erfasst. Planqualitätsmetriken wie Coverage, Selektivität, Paddick Conformity Index (PCI), Efficiency Index (EI) sowie die Bestrahlungszeit (BOT) und Planungszeit wurden im Vergleich zu den Referenzplänen ausgewertet. Die Ergebnisse wurden vergleichend mit dem t-Test berechnet ($p < 0.05$).

Ergebnis: Bei der Planungsstrategie „maximale Selektivität“ ($n=43$) wurde mit einer Variation der verschriebenen Isodose von $50.3 \pm 1.6\%$ auf $53 \pm 7\%$ und unter Verwendung von mehr als doppelt so vielen Shots (GP 13 ± 7 ; IP 30 ± 15) sowohl eine Verbesserung der Selektivität von durchschnittlich 0.759 ± 0.125 auf 0.90 ± 0.05 , als auch des PCI von durchschnittlich 0.747 ± 0.124 auf 0.87 ± 0.06 und des EI im Mittel von 42.93 ± 10.9 auf 50.5 ± 11.7 erreicht. Für diese Planungsstrategie konnte auch eine Verkürzung der durchschnittlichen Planungszeit von 9 ± 5 auf 3.0 ± 0.5 min erzielt werden. Unabhängig von der Planungsstrategie wurde jeweils eine signifikante ($p < 0.05$) Verbesserung des PCI erreicht. Bei keiner Planstrategie ergaben sich signifikant höhere oder kürzere BOT. Für sogenannte „One-Shot-Pläne“ (bei multiplen Metastasen, Trigeminusneuralgie) ergaben sich keine Vorteile.

Schlussfolgerung: Bei der Radiochirurgie-Planung konnte insbesondere bei komplexen Ziervolumina mit dem neuen Optimierungsalgorithmus IntuitivePlan® eine bessere Selektivität unter Beibehaltung einer guten Coverage mit einer verkürzten Planungszeit ohne signifikante Verlängerung der Behandlungszeit erreicht werden. Bei bestimmten Erkrankungen und Planungsstrategien ergaben sich jedoch keine Vorteile.

P16-4

3D-Reichweitenmodulatoren: Dosissimulationen unter dem Aspekt potentieller Flash Bestrahlung mit Protonen

Y. Simeonov¹, U. Weber², C. Schuy², R. Engenhart-Cabillic³, P. Penchev¹, K. Zink^{1,3}

¹Institut für Medizinische Physik und Strahlenschutz, Technische Hochschule Mittelhessen, Giessen

²Biophysics division, GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt

³Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Marburg

Fragestellung: Bestrahlungen mit Dosisleistungen über 40 Gy/s („FLASH-Bestrahlungen“) könnten die Nebenwirkungen im gesunden Gewebe reduzieren und damit das therapeutische Fenster vergrößern. Im Falle von FLASH-Bestrahlungen mit Protonen müssen die klinischen Beschleuniger (Zyklotrone) mit der höchsten Energiestufe betrieben werden, um die nötige Dosisleistung bereitzustellen zu können. Energiewechsel, die bei dem in der Partikeltherapie genutzten raster-scanning Verfahren notwendig sind, sind aus Zeitgründen nicht möglich. Unter diesen Bedingungen kann ein 3D-Reichweitenmodulator (RM), der mit nur einer einzigen Energie ein quasi-statisches Bestrah-

lungsfeld erzeugt, einen optimalen Ansatz für die Flash-Dosisapplikation darstellen.

Der 3D-RM wird mit 3D-Druckern hergestellt und besteht aus vielen pyramidenförmigen Grundstrukturen (Pins), die für die individuelle Tumorform optimiert sind. Somit bietet der 3D-RM einen innovativen Weg, um eine extrem schnelle Bestrahlung mit hoher Dosis-Konformität und Homogenität zu erreichen.

Der potentielle Einsatz eines 3D-RM für Flash Bestrahlungen setzt voraus, dass die sehr hohe Reichweite der Protonen der höchsten Energiestufe (ca. 38 cm bei 250 MeV) mit einem passenden Absorber an die Tumortiefe angepasst wird. Diese Arbeit untersucht mittels Monte-Carlo (MC) Simulationen, wie sich der Einsatz eines Absorbers in Kombination mit 250 MeV Protonen auf die Dosisverteilung hinter einem 3D-RM im Vergleich zu einer Referenzsimulation mit 151 MeV ohne Absorber auswirkt.

Methodik: In einem ersten Schritt wurde die Dosisverteilung eines zuvor für 151 MeV Protonen und einer komplexen Tumorform optimierten 3D-RM im Wasserphantom simuliert (MC Paket FLUKA). Anschließend wurden zwei Änderungen durchgeführt: die Energie wurde auf 250 MeV erhöht und ein ca. 19 cm dicker PMMA Absorber wurde unmittelbar hinter dem RM und vor dem Wasserphantom positioniert. Die anschließende Simulation wurde so durchgeführt, dass der Dosisbeitrag von jedem Scan Spot (SS) einzeln bestimmt wurde. Diese Dosisbeiträge wurden mit einem Wichtungsfaktor multipliziert, aufsummiert und für eine homogene Dosis im Zielvolumen optimiert, um die veränderte Energie und Streuverhältnisse zu berücksichtigen. Die zweite finale Simulation wurde anschließend mit den optimierten scan-spots durchgeführt.

Ergebnis: Es besteht eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Dosisverteilungen, 151 MeV ohne Absorber und 250 MeV mit Absorber. Die Dosis im Zielvolumen zeigt ein hohes Maß an Homogenität und Konformität.

Schlussfolgerung: Der 3D-RM ist ein vielversprechender Ansatz um mit einer Energie eine sehr schnelle Behandlung mit hohem Maß an Dosiskonformität und Homogenität in der Protonentherapie zu erreichen. Der Einsatz eines 3D-RMs in Kombination mit einer hohen Protonenergie und einem angepassten Absorber kann zukünftig FLASH-Bestrahlung ermöglichen.

P16-5

Intrafraktionelle Röntgenüberwachung bei der kranialen Radiotherapie mittels unterschiedlicher Maskensysteme

D. Reitz, J. Muecke, V. da Silva Mendes, G. Landry, M. Reiner, M. Niyazi, C. Belka, S. Corradini, P. Freislederer

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, LMU Klinikum, München

Fragestellung: Patienten, die eine kraniale Strahlentherapie erhalten, werden mit einer individuell angefertigten thermoplastischen Maske immobilisiert, um das Ausmaß der Patientenbewegung während der Behandlung einzuschränken, was insbesondere bei Verwendung kleiner Sicherheitssäume bei einer stereotaktischen Behandlung wichtig ist. Dabei werden unterschiedliche Maskensysteme zur Bestrahlung eingesetzt. Intrafraktionelle Bewegungen innerhalb der Maske können mit dem ExacTrac Dynamic (Brainlab AG, Deutschland), einer Kombination aus Röntgenbildgebung und hybriden Oberflächen- und Wärmebildscanner, überwacht werden. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist der Vergleich der intrafraktionellen Bewegung für alle vier verschiedenen Maskensysteme, um die bestmögliche Lösung für die jeweilige Behandlungsmodalität zu ermitteln.

Methodik: Insgesamt wurden 40 Patienten mit vier verschiedenen Kopfmasken-Systemen (**Abb. 1**) während der Bestrahlungsserie mittels orthogonaler Röntgenbildgebung überwacht. Es wurden 490 Be-



P16-5 | Abb. 1 Vier unterschiedliche Maskensysteme (links nach rechts): *BLOF* Brainlab Cranial 4Pi Open Face Mask, *OM* IT V iCAST Head Double Micro Open Mask, *BLSRS* Brainlab Cranial 4Pi Stereotactic Mask, *DM* IT V iCAST Head Micro Double

BLOF						OM						
koplanar			nicht-koplanar			koplanar			nicht-koplanar			
MW	STD	95% KI	MW	STD	95% KI	MW	STD	95% KI	MW	STD	95% KI	
Laterale (mm)	0.07	[0.17] [0.33 0.31]	0.01	0.28	[0.56 0.68]	0.08	0.17	[0.74 0.45]	0.04	0.26	[0.55 0.57]	
Longitudinal (mm)	0.10	[0.22] [0.50 0.30]	0.06	0.30	[0.52 0.67]	0.13	0.23	[0.60 0.29]	0.06	0.32	[0.65 0.66]	
Vertikal (mm)	0.04	[0.17] [0.32 0.35]	0.08	0.18	[0.28 0.41]	0.09	0.17	[0.24 0.47]	0.13	0.20	[0.24 0.50]	
Pitch (°)	-0.02	0.18	[0.32 0.43]	-0.03	0.16	[0.30 0.27]	0.00	0.19	[0.36 0.38]	-0.01	0.24	[0.47 0.46]
Roll (°)	-0.03	0.16	[0.31 0.26]	-0.06	0.16	[0.45 0.27]	0.00	0.14	[0.29 0.23]	0.02	0.15	[0.29 0.31]
Yaw (°)	-0.06	0.17	[0.41 0.27]	0.05	0.26	[0.51 0.63]	0.09	0.15	[0.22 0.41]	0.13	0.28	[0.37 0.21]

BLSRS						DM						
koplanar			nicht-koplanar			koplanar			nicht-koplanar			
MW	STD	95% KI	MW	STD	95% KI	MW	STD	95% KI	MW	STD	95% KI	
Laterale (mm)	0.07	0.10	[0.22 0.10]	0.08	0.25	[0.29 0.70]	-0.03	0.16	[0.14 0.28]	0.02	0.19	[0.32 0.36]
Longitudinal (mm)	0.03	0.14	[0.34 0.22]	0.06	0.15	[0.35 0.19]	-0.09	0.15	[0.36 0.16]	0.06	0.18	[0.35 0.36]
Vertikal (mm)	0.12	0.11	[0.06 0.30]	0.08	0.17	[0.27 0.37]	0.04	0.15	[0.26 0.33]	0.06	0.16	[0.26 0.39]
Pitch (°)	-0.06	0.11	[0.26 0.11]	0.00	0.16	[0.27 0.41]	-0.03	0.10	[0.23 0.14]	-0.04	0.10	[0.25 0.16]
Roll (°)	-0.04	0.06	[0.13 0.07]	-0.04	0.06	[0.13 0.07]	-0.02	0.07	[0.17 0.11]	-0.02	0.07	[0.18 0.11]
Yaw (°)	-0.11	0.15	[0.50 0.11]	0.01	0.20	[0.32 0.63]	-0.03	0.12	[0.19 0.18]	0.00	0.16	[0.26 0.21]

P16-5 | Abb. 2 Röntgenbasierte gemessene Abweichungen für alle vier Maskensysteme in koplanarer und nicht-koplanarer Einstellung mit Mittelwerten (MW) für alle möglichen Translationen und Rotationen und den entsprechenden Standardabweichungen (STD) und 95 %-Konfidenzintervallen (95 % KI)

handlungsfraktionen durchgeführt und 3708 intrafraktionelle Kontrollaufnahmen erstellt.

Die Ergebnisse der intrafraktionellen röntgenbasierten Lagerungskorrekturen für die drei translatorischen und drei rotatorischen Bewegungen wurden zwischen den verschiedenen Maskensystemen verglichen. Stereoskopische Röntgenbilder wurden für jeden Behandlungsstrahl bei den möglichen Gantry-Positionen 0°, 90°, 180° und 270° aufgenommen. Mittelwert, Standardabweichung und das 95 %-Konfidenzintervall wurden für alle 3708 Bilddatensätze berechnet.

Ergebnis: Insgesamt wurden 3708 Röntgenaufnahmen analysiert und zwischen den vier verschiedenen Maskensystemen verglichen. **Abb. 2** zeigt die relativ geringen Abweichungen zwischen den röntgenbasierten Korrekturen, die alle im Submillimeterbereich für alle translatorischen und unter 0,8° für alle rotatorischen Bewegungen lagen. Kruskal-Wallis-Tests für translatorische und rotatorische Bewegungen gruppiert nach allen vier Maskensystemen zeigten einen signifikanten Unterschied. Post-Hoc Dunn-Bonferroni-Tests wurden zur weiteren Klassifizierung angewendet und ergaben signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) in lateraler und vertikaler Richtung zwischen OM und BLOF sowie zwischen OM und DM. Zwischen den stereotaktischen Maskensystemen (DM und BLSRS) gab es einen signifikanten Unterschied in Pitch-, Roll- und Yaw- Richtung.

Schlussfolgerung: Der Einsatz des ExacTrac Dynamic ermöglicht die intrafraktionelle Bewegungsüberwachung mittels röntgenbasiertem Goldstandard erweitert um einen Oberflächen- und Wärmebildscanner. Die geringsten Bewegungen zeigten sich bei den stereotaktischen Maskensystemen (DM, BLSRS), die insbesondere für radiochirurgische Behandlungen eingesetzt werden. Die Auswertung von über 490 Behandlungssitzungen hat eine Abweichung von weniger als 0,8 mm entlang aller Translationsrichtungen und weniger als 0,8° um alle Ro-

tationsachsen unter Verwendung der vier Arten von thermoplastischen Maskensystemen mit adäquater IGRT (Image Guided Radiotherapy) gezeigt.

P16-6

Bewertung eines dedizierten Bestrahlungsplanungs-MRTs für die kraniale Stereotaxie

J. Grigo, S. Masitho, F. Putz, R. Fietkau, C. Bert

Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

Fragestellung: Während in der Radiologie die Bildqualität im Vordergrund steht, ist für die Strahlentherapie die zusätzliche geometrische Genauigkeit unverzichtbar. Verschiedene der MRT-Bildgebung inhärente Ungenauigkeiten können die Behandlungsplanung beeinflussen, sowie z. B. die MR-CT Registrierungsgenauigkeit, Bewegungsartefakte und Signal zu Rausch Verhältnis (SNR). Daher werden Erfahrungen und Vorteile der Einführung eines dedizierten MRTs für die Bestrahlungsplanung geteilt.

Methodik: Die Planungsbilder werden mit einem 1.5 T Siemens MAGNETOM Sola aufgenommen. Zusätzlich wird ein System zur Immobilisierung in Behandlungsposition verwendet (Qfix). Es besteht aus einer flachen Tischplatte und Spulenhalterungen für Bildgebung in Masken (RT-Setup). Da die Halterungen der verwendeten Maskensysteme für Behandlungen im Kopf und Hals nicht MR-kompatibel sind, wurden hölzerne Halterungen entwickelt, die im MR-Scanner eine Positionierung des Kopfes exakt in RT-Position erlauben. Im RT-Setup werden zwei flexible 18-Kanal-Spulen benutzt, da eine Bildgebung in der Maske mit der Standard-Kopfspule (Diagnostiksetup), nicht möglich ist. Das SNR des RT-Setups wurde für 20 Patienten mit diesem Diagnostiksetup verglichen; zusätzlich wurden die MR-CT Registrierungsgenauigkeit mittels Hausdorff Distanz (HDD) und Normalized Mutual Information (NMI) sowie das Auftreten von Bewegungsartefakten quantifiziert. Sequenzprotokolle für Hirnmetastasen sowie für Gliome wurden nach RT-Anforderungen erstellt.

Ergebnis: Das mittlere SNR des RT-Setups betrug 84 ± 54 und 150 ± 48 in dem Diagnostiksetup. Das mittlere SNR des RT-Setups ist mit dem von Diagnostik-Setup anterior vergleichbar, während das SNR zentral und posterior niedriger sind. Die MR-Bilder im RT-Setup sind trotzdem für klinische Anforderungen geeignet. Die Registrierungsgenauigkeit ist höher in dem Diagnostiksetup (HDD(P95) im RT-Setup: 2,4 mm, Diagnostiksetup: 2,6 mm, NMI im RT-Setup: 0,37, Diagnostiksetup: 0,33). 25 % der Patienten zeigten starke Bewegungsartefakte in dem Diagnostiksetup (klinisch nicht verwendbar), wohingegen im RT-Setup starke Bewegungsartefakte vollständig verhindert werden konnten. Zusätzlich konnte die Häufigkeit von mittleren Bewegungsartefakten (sichtbare Bewegungsartefakte, beeinträchtigen nicht die Tumorsegmentierung) von 45 % auf 15 % reduziert werden. Das entwickelte Sequenzprotokoll für Hirnmetastasen umfasst eine T2-FLAIR, eine hochauflösende T1-MPRAGE oder eine T1-SPACE, das Protokoll für Gliome eine hochauflösende T2-SPACE-FLAIR und eine T1-MPRAGE oder eine T1-SPACE-Sequenz mit 3D-Distorsionskorrektur.

Schlussfolgerung: Das RT-Setup mit dedizierten RT-Protokollen bringt deutliche Vorteile für eine präzise kraniale Stereotaxie. So wurden Bewegungsartefakte, sowie die Registrierungsgenauigkeit deutlich verringert. Zusätzlich ist die identische Anatomie zwischen MRT und Bestrahlung sichergestellt. Auf Grund dieser Ergebnisse wird aktuell das Setup ein dediziertes Bestrahlungsplanungs-MRT auf andere Regionen, wie z. B. HNO, erweitert.

P16-7-jD

FAPI-PET/CT improves diagnostic staging and radiotherapy planning of Adenoid Cystic Carcinomas – imaging analysis and histological validation

M. Syed^{1,2}, M. Röhricht³, F. Giesel³, J. Liermann^{1,2}, P. Choyke⁴, H.-U. Kauczor⁵, J. Debus^{1,2}, U. Haberkorn³, S. Adeberg^{1,2}

¹Department of Radiation Oncology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg

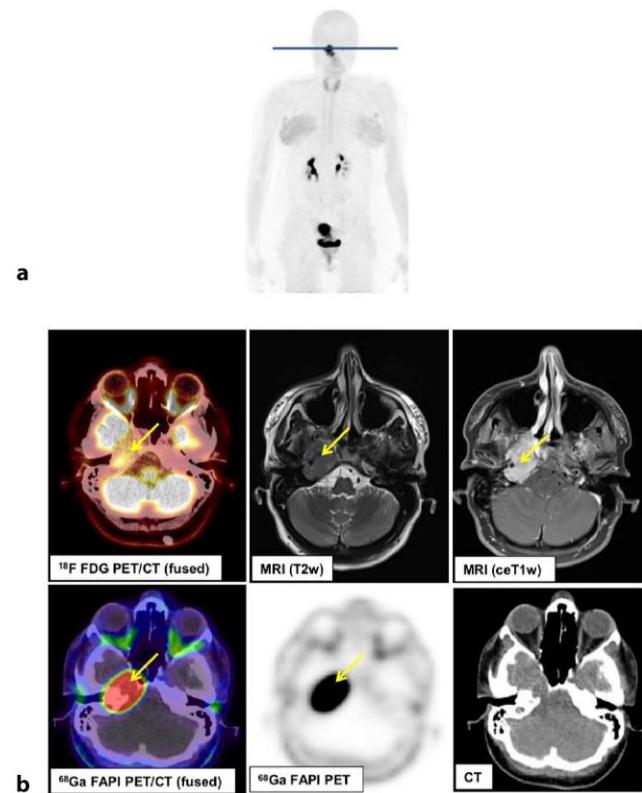
²Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), University Hospital Heidelberg, Heidelberg

³Department of Nuclear Medicine, University Hospital Heidelberg, Heidelberg

⁴Molecular Imaging Program, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda (USA)

⁵Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg

Fragestellung: Adenoid cystic carcinomas (ACCs) are rare epithelial tumors mostly situated in the head and neck region and characterized by infiltrative growth. The tumor stroma of ACCs includes cancer-associated fibroblasts (CAFs) expressing Fibroblast Activation Protein (FAP), a new target for positron emission tomography (PET) imaging. Here we describe the value of PET/computed tomography (PET/CT) imaging using ⁶⁸Ga-labelled FAP-Inhibitors (⁶⁸Ga-FAPI-PET/CT) and their clinical potential for staging and radiotherapy planning in 12 ACC patients (7 primary, 5 recurrent).



P16-7-jD | Fig. 1 FAPI PET vs CT vs MRI. In contrast to CT and MRI, FAPI-PET very specifically visualizes the ACC tumor. In addition almost no background FAPI avidity is seen in surrounding structures of the head and neck region. This make FAPI PET the ideal candidate for staging and radiotherapy planning of ACCs

Methodik: Patients underwent contrast enhanced CT (ceCT) and magnetic resonance imaging (ceMRI) before ^{68}Ga -FAPI—PET/CT. PET-scans were acquired 10, 60 and 180 minutes after administration of 150–250 MBq of ^{68}Ga -labelled FAPI tracers. SUV_{max} and SUV_{mean} values of ACCs and healthy organs were obtained using a 60 % of maximum iso-contour. FAP and alpha smooth muscle actin (α -SMA) immunohistochemistry was performed in 13 cases (3 with and 10 without ^{68}Ga FAPI-PET/CT). Staging and radiotherapy planning based on ^{68}Ga -FAPI-PET/CT versus ceCT/MRI alone were compared.

Ergebnis: We observed elevated tracer uptake in all ACCs. Immunohistochemistry showed FAP-expressing CAFs in the tumor. Compared to conventional staging, ^{68}Ga -FAPI-PET/CT led to upstaging in 2/12 patients and to detection of additional metastases in 3 patients, thus in total 42 % of patients had their staging altered. Moreover, ^{68}Ga -FAPI PET improved the accuracy of target volume delineation for radiotherapy, as compared to CT and MRI.

Schlussfolgerung: ^{68}Ga -FAPI-PET/CT is a promising imaging modality for ACC, providing additional information for staging and leading to altered radiotherapy planning compared to CT and MRI.

P16-8

Iridium-192 HDR Kontaktbrachytherapie perinasaler Tumore mit individuellen Moulagen: Workflow und dosimetrische Betrachtung

C. Scherf, J. Licher, C. Mletzko, M. Trommel, N. Tselis, G. Chatzikonstantinou, M. Diefenhardt, C. Rödel, J. Köhn, U. Ramm, Die Anfertigung der patientenspezifischen Moulagen erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Epithetik-Zentrum Hockenheim.

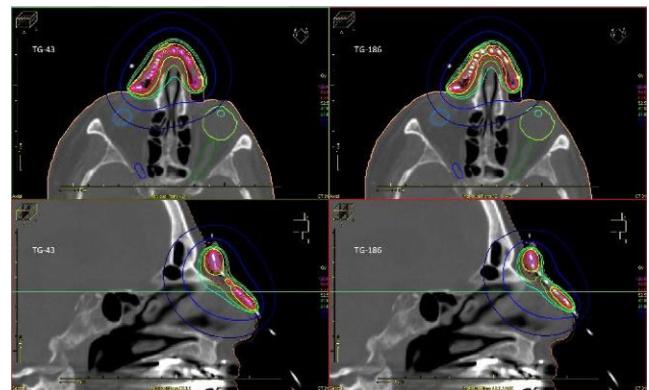
Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum, Goethe-Universität, Frankfurt

Fragestellung: Lässt sich eine Ir-192 *high dose rate* (HDR) Kontaktbrachytherapie mittels individueller Moulagen für die Behandlung perinasaler Tumore sicher in den klinischen Alltag integrieren? Wir stellen einen Workflow zur Brachytherapie perinasaler Hauttumore mit patientenadaptierten Moulagen sowie dosimetrische Auswertungen zur CT-basierten Bestrahlungsplanung unter Berücksichtigung der Material- und Gewebedichten im Vergleich zur klassischen TG-43 Dosisberechnung vor.

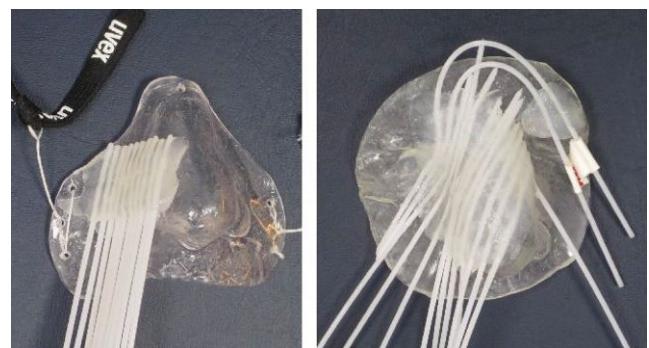
Methodik: Sechs Patienten mit perinasalen Hauttumoren wurden 2019 und 2020 mit individuell angefertigten Moulagen aus biokompatiblen epithelialen Materialien mit eingebetteten 6-French Kunststoffkathetern (Abb. 1) behandelt. Die Bestrahlungspläne für 36 Gy bis 44 Gy in 11 bis 14 Fraktionen wurden anhand hochauflösender CT-Bildgebung erstellt und optimiert. Die Dosisberechnung erfolgte dabei mit dem wasserbasierten TG-43 Formalismus. Retrospektiv wurden materialabhängige *Collapsed Cone* Dosisberechnungen der ansonsten unveränderten Bestrahlungspläne nach dem TG-186 Protokoll ausgewertet, um die Limitierungen des Wassermodells für diese oberflächennahe Technik der Brachytherapie zu quantifizieren. Ein Beispiel für den Vergleich beider Berechnungsverfahren mit absoluten Isodosen ist in Abb. 2 dargestellt.

Ergebnis: Die Dosis-Volumen-Parameter D90, V100 und V150 der Planungszielvolumina (PTVs) für die TG-43 Dosisberechnungen erreichten 92,2 % bis 102,5 %, 75,1 % bis 93,1 % und 7,4 % bis 41,7 % der jeweils verordneten Dosis. Für den ipsilateralen Augapfel als am höchsten belastete Risikostruktur variierte die Maximaldosis zwischen 8,9 Gy und 36,4 Gy. Die *Collapsed Cone* Berechnungen mit *Hounsfield Unit* basierter Dichtezuweisung ergaben durchschnittlich um 6,4 %, 16,7 % und 30,0 % niedrigere D90, V100 und V150 Werte der PTVs im Vergleich zu den TG-43 Daten. Die entsprechend berechneten Dosen der Risikostrukturen waren ebenfalls niedriger.

Dichtebasierte Dosisberechnungen berücksichtigen die gegenüber einer homogenen Wasserumgebung reduzierte Rückstreuung durch die



P16-8 | Abb. 1 – Isodosendarstellung eines Bestrahlungsplans. Transversale und sagittale Schnitte eines applizierten Bestrahlungsplans, dosiert auf 14 x 3 Gy. Vergleich für TG-43 (links) und TG-186 (rechts) Dosisberechnungen



P16-8 | Abb. 2 Individuell angefertigte Moulagen für die HDR Kontaktbrachytherapie

Umgebungsluft. Anstelle einer Wasserenergiedosis wird außerdem die Dosis im Medium berechnet, d. h. auch die materialabhängige Streuung und Schwächung der Kunststoffmoulagen und des Gewebes wird berücksichtigt. Bezuglich unterschiedlicher Moulagenmaterialien verhielten sich die Bestrahlungspläne weitgehend robust. Die mittlere Dosis im PTV nahm bei simulierten Dichteveränderungen der bis zu 7 mm hohen Moulagen zwischen 1,00 g/cm³ und 1,26 g/cm³ maximal um 0,5 % ab.

Schlussfolgerung: Die HDR-Kontaktbrachytherapie mit individuellen Moulagen ist eine effektive Behandlungsmethode für perinasale Hauttumore. Die Technik erlaubt eine gute Abdeckung der Zielvolumina bei adäquater Schonung der Risikostrukturen (z. B. Augäpfel, Linsen). Da die Unterschiede zur wasserbasierten Dosisberechnung bei manchen Patienten klinisch relevant sein können, sollten klinische TG-43 Dosisberechnungen stets in Verbindung mit den entsprechenden TG-186 Daten beurteilt werden.

P16-9

In-house Fertigung eines Kopfphantoms zur Überprüfung der strahlentherapeutischen Kette (end-to-end test)

M. Kurowski^{3,1}, K. Loot¹, O. Waletzko², R. Rohn², A. Block¹

¹Institut für Medizinische Strahlenphysik und Strahlenschutz, Klinikum Dortmund, Dortmund

²Praxis für Strahlentherapie am Klinikum Dortmund, Dortmund

³TU Dortmund, Dortmund



P16-9 | Abb. 1 Dreiteiliges Kopfphantom mit Einschub für Gafchromic-Film und maßgefertigter Kammerbohrung

Fragestellung: In der Qualitätssicherung der Teletherapie kommt der Überprüfung des Gesamtfilters der strahlentherapeutischen Kette eine große Bedeutung zu. Die Umsetzung zur Überprüfung der dosimetrischen und geometrischen Unsicherheit nach DIN 6864-1 und speziell für stereotaktische Behandlungen nach DIN 6875-1 wurde mit einem in-house gefertigten, equipmentspezifischen Kopfphantom (Abb. 1) realisiert.

Methodik: Die Herstellung des dreiteiligen Kopfphantoms erfolgt mit einem Stereolithografie-3D-Drucker (Form 3, Fa. Formlabs). Bei der Durchführung des Systemtests werden alle Teilschritte des Strahlentherapieprozesses einbezogen. Das anthropomorphe Phantom ermöglicht eine patientenäquivalente Abbildung des Bestrahlungsablaufes unter Einbeziehung individueller Lagerungshilfen. Für einen möglichst realistischen Ablauf werden die einzelnen Bearbeitungsschritte nicht ausschließlich durch die Physik, sondern von der jeweils in der Praxis zuständigen Berufsgruppe durchgeführt.

Die Bestimmung der absoluten dosimetrischen Genauigkeit erfolgt mit einer für Kleinfelddosimetrie geeigneten Ionisationskammer (PinPoint 31006, Fa. PTW). Hierfür wurde im Kopfphantom ein passender Hohlraum mit den Geometrien der verwendeten Kammer modelliert. Die geometrische Genauigkeit wird mit Hilfe eines Gafchromicfilms ermittelt. So erfolgt die Bestrahlungsplanung entsprechend für zwei Zielvolumina. Um mit dem Phantom beide obengenannten DIN-Normen erfüllen zu können, werden zwei verschiedene Bestrahlungspläne erstellt. Ein Test wird mit einem normofraktionierten Plan mit homogener Dosisverteilung, normiert auf TargetMean, durchgeführt. Ein weiterer Test erfolgt mit einem stereotaktischen Plan mit entsprechend inhomogener Dosisverteilung und steilerem Dosisgradienten, um die Auswirkungen der Kleinfelddosimetrie zu berücksichtigen.

Ergebnis: Dosimetrisch zeigte sich sowohl bei homogener als auch inhomogener Dosisverteilung im Zielvolumen im Vergleich zur geplanten Dosis im Planungssystem eine leichte Unterdosierung. Abhängig von den verschiedenen Feldgeometrien ergeben sich Schwankungen in der Dosisabweichung der Einzelfeldmessungen. Im Mittel beläuft sich der dosimetrische Gesamtfehler bei homogener Dosisverteilung auf 2,3 % und für die Stereotaxie-Planung auf 2,9 %. Die geometrische Unsicherheit, ermittelt durch Vergleich der Abmessungen der 50 %-Isodosenlinien, beträgt für beide Pläne im Mittel weniger als 1 mm.

Schlussfolgerung: Die Fertigung eines equipmentspezifischen Phantoms mittels 3D-Druck ist eine kostengünstige Möglichkeit, um einen Test des strahlentherapeutischen Gesamt-Systems (end-to-end test) unter Verwendung des individuell zur Verfügung stehenden Mess-Equipments durchzuführen.

P16-10

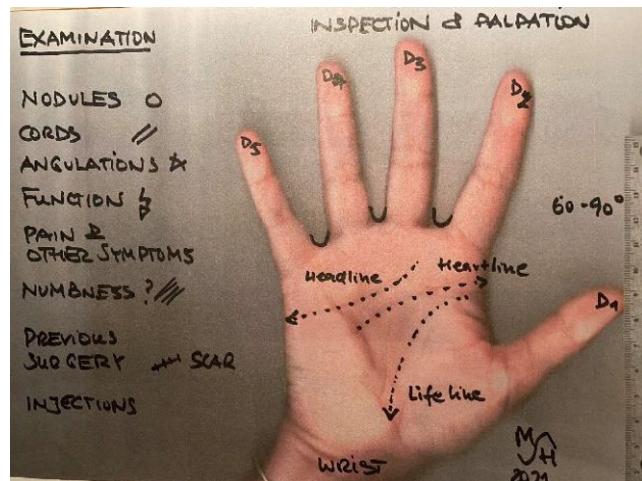
Videobasierte Konsultation bei gutartigen Erkrankungen wegen Pandemie am Beispiel von Morbus Dupuytren und Ledderhose – Neue Perspektiven für die Strahlentherapie?

H. Seegenschmiedt, S. Yilmam

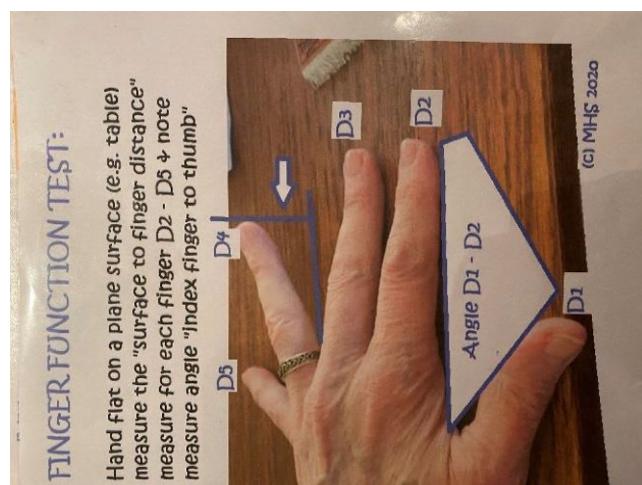
Strahlentherapie Radiologie am Stern, Essen

Fragestellung: Durch die PANDEMIE COVID 19 stoppte der seit Jahren bewährte Patientenzustrom aus dem In- und Ausland bezogen auf zahlreiche gutartige Erkrankungen, u. a. bei Morbus Dupuytren & Ledderhose. Daher entwickelten wir ein video-basiertes Konzept, mit dem sich Patienten in unsere Sprechstunde einloggen und ausführlich beraten und unter visueller Kontrolle auch ausreichend untersucht werden konnten, so dass wichtige Therapieentscheidungen ohne Verzögerung getroffen werden konnten.

Methodik: Von 01.04.2020 bis 28.02.2021 fanden insgesamt 53 video-basierte Konsultationen an 36 Frauen und 17 Männern mit den Diagnosen Morbus Dupuytren (MD; n=36) und Morbus Ledderhose (ML; n=7) bzw. beide Erkrankungen (MD & ML; n=10); 31 Patienten waren aus den USA & Canada & Mexiko; 14 aus Europa (England, Frankreich, Belgien, Niederlande und Italien); je 1 Patient aus



P16-10 | Abb. 1 Messung der Spreizbarkeit



P16-10 | Abb. 2 Erfassung der Winkelstellungen

Südafrika und Australien und 6 aus Deutschland und Österreich. 35 Beratungen waren sog. „ERSTBERATUNGEN“ zur Radiotherapie, 14 ZWEIT- und FOLGE-BERATUNGEN nach Radiotherapie bzw. invasiven Prozeduren oder bei Rezidiven oder Folgestörungen nach Radiotherapie. Es wurde systematisch beide Hände und Füsse per Video inspiert und alle Befunde (Faltenbildung; Verfärbung bei Spannung; Knoten, Stränge; Zwischenfingerräume und spezielle Bewegungsmuster) erfasst; mit speziellen Funktionstests wurde ie Spreizbarkeit, Überstreckfähigkeit; Table-Top-Test und Winkelstellungen der einzelnen Finger untersucht. Die einzelnen Messungen und Untersuchungen werden demonstriert.

Ergebnis: Je nach Befund und im Zusammenhang mit der Videokonsultation wurden die Patienten nach der Beratung in 3 Handlungskategorien eingeteilt: A = Wait and See mit definiertem Follow-Up (3–6 Monate) insgesamt 18 Patienten; B = Strahlentherapie erforderlich und/oder indiziert bei 21 Patienten; C = Strahlentherapie (noch) nicht indiziert bei 14 Patienten: Bei Indikation zur Bestrahlung wurde ein Letter of Exemption from Travel Restrictions erstellt, der in ALLEN Fällen erfolgreich zur Anreise aus dem Ausland nach Deutschland und Strahlenbehandlung in unserer Praxis führte.

Schlussfolgerung: Video-basierte Konsultationen nach einem fest definierten Schema sind möglich und erlauben eine gezielte Selektion von behandlungsbedürftigen Patienten. Die Akzeptanz der Sprechstunden ist hoch.

P16-11

Bestrahlungsplanungsmethode zur effizienten Hippocampus-Schonung bei Ganzhirnbestrahlung mit simultan integriertem Boost auf Metastasen

I. Popp¹, J. Fennell¹, M. Fischer¹, D. Baltas^{1,2}, A. – L. Grosu^{1,2}, R. Wiehle¹

¹Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Freiburg, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Freiburg

Fragestellung: Ganzhirnbestrahlung (GHB) ist eine wichtige Behandlungsoption für Patienten mit multiplen Hirnmetastasen, die jedoch zu signifikanten kognitiven Defiziten führen kann. Eine hippocampusschonende GHB (HS-GHB) kann das Risiko der kognitiven Verschlechterung reduzieren, jedoch gestaltet sich deren planerische Umsetzung vor allem bei zusätzlich simultan integriertem Boost (SIB) auf multiple Hirnmetastasen nicht immer einfach. Erschwerend kommt hinzu, dass schon bei niedrigen Dosen eine Hippocampusatrophie auftritt und somit immer die technisch maximal möglich hippocampale Schonung anzustreben ist. Ziel der aktuellen Studie ist, die Wirksamkeit eines kompletten Ausblockens der Hippocampi zur hippocampalen Dosisreduktion während HS-GHB+SIB zu analysieren.

Methodik: Es wurden 30 Patienten mit multiplen Hirnmetastasen identifiziert, die mit einer HS-GHB mit konventioneller Bestrahlungsplanung behandelt wurden. Die ordinierte Dosis für das Ganzhirn betrug 30 Gy in 12 Fraktionen mit SIB von 51/42/36 Gy in 12 Fraktionen auf Metastasen/Resektionshöhlen. Für die Hippocampus-Schonung sollten die Hippocampi ≤ 9 Gy in 98 % des Volumens und ≤ 17 Gy in 2 % des Volumens bekommen. Alternative Behandlungspläne wurden mit einem kompletten Ausblocken der Hippocampi berechnet. Die Behandlungspläne wurden hinsichtlich Zielabdeckung, Homogenität und Dosis am Hippocampus und an den Risikoorganen bewertet.

Ergebnis: Alle Pläne erreichten die ordinierten Dosen. 97 % der Pläne mit komplettem Ausblocken der Hippocampi hielten die Hippocampus-Constraints ein, verglichen mit nur 80 % der konventionell berechneten Pläne. Das Ausblocken der Hippocampi ermöglichte eine erfolgreicher Schonung des Hippocampus mit einer mittleren Dosis

von $8,79 \pm 0,99$ Gy in 12 Fraktionen ($6,00 \pm 0,52$ Gy Äquivalentdosis in 2 Gy Fraktionen [EQD2], $\alpha/\beta=2$) im Vergleich zu $10,07 \pm 0,96$ Gy in 12 Fraktionen ($7,14 \pm 0,50$ Gy EQD2, $\alpha/\beta=2$) mit der konventionellen Methode ($p < 0,0001$). Insgesamt konnten mit dem Ausblocken $1,28 \pm 0,64$ Gy (0,16–3,44 Gy) weniger an den Hippocampi appliziert werden. Die mittlere Dosis für das Ganzhirn (ohne Metastasen und Hippocampusschonungsregion) betrug $30,28 \pm 0,11$ Gy mit konventioneller Planung und $30,52 \pm 0,80$ Gy mit komplettem Ausblocken der Hippocampi. Die Zielabdeckung und Homogenitätsindizes für Ganzhirn und Metastasen sowie die Dosen für die Risikoorgane waren bei beiden Planungsmethoden nicht signifikant unterschiedlich.

Schlussfolgerung: Das komplette Ausblocken der Hippocampi ist eine effiziente Methode, um eine effektive hippocampale Dosisreduktion bei der HS-GHB+SIB zu erreichen.

P16-12

Ergebnisse eines automatischen Workflows für Atlas-basierte Konturierung von thorakalen Risikostrukturen für die Strahlentherapie

A. Santiago, S. Qamhiyeh, M. Guberina, N. Guberina, C. Pöttgen, M. Stuschke

Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Essen

Fragestellung: Diese Arbeit präsentiert einen quantitativen Vergleich von manuellen und automatisch, Atlas-basierten Konturen für thorakale Risikoorgane für die Strahlentherapieplanung.

Methodik: Ein klinischer Workflow für Atlas-basierte Konturierung wurde implementiert, um Konturen von Risikoorganen im Thorax automatisch zu erstellen. Klinische PlanungsCT von 24 Patienten mit Lungentumoren und Strukturdaten für rechte und linke Lunge, Herz, Spinalkanal, Trachea und Ösophagus wurden im Atlas aufgenommen. Die Testdatensätze unterteilen sich in 12 Lungentumoren im Frühstadium (Gruppe A) und 12 lokal-fortgeschrittene Lungentumoren (Gruppe B). Alle wurden manuell in ARIA (ARIA v15.5, Varian, Palo Alto, CA) konturiert. Die Nachbearbeitung der Atlas-Strukturen mittels, u.a., HU-basierte thresholding, smoothing, und boolesche Operationen, wurde nach der Atlas-Segmentierung auch automatisch durchgeführt. Die Applikation MIM MaestroTM v7.0 (MIM Software Inc., Cleveland, OH) wurde zur Atlas-Generierung, Atlas-basierten Konturierung, Nachbearbeitung der Konturen und Datenanalyse verwendet. Der Dice Coefficient (DC) und der Mean Distance to Agreement (MDA) wurden für die 24 Testpatienten ausgewertet, und mit den Werten der manuellen Konturen verglichen.

ROI	Gruppe A: Lungentumore in Frühstadien						Mean distance to agreement (MDA) [mm]		
	Dice Coefficient (DC)								
	Median	Min	Max	N ≥ 0.90	N ≥ 0.95	Median	Min	Max	
Herz	0.91	0.82	0.95	7	1	2.57	1.33	5.24	
Lunge L	0.98	0.94	0.99	12	12	0.95	0.46	1.87	
Lunge R	0.98	0.95	0.99	12	10	1.07	0.42	1.92	
Spinalkanal	0.88	0.76	0.91	2	0	0.72	0.54	3.28	
Trachea	0.82	0.75	0.88	0	0	1.22	0.86	3.61	
Ösophagus	0.60	0.42	0.72	0	0	2.68	1.52	6.25	
ROI	Gruppe B: lokal-fortgeschrittene Lungentumore						Mean distance to agreement (MDA) [mm]		
	Dice Coefficient (DC)								
	Median	Min	Max	N ≥ 0.90	N ≥ 0.95	Median	Min	Max	
Herz	0.87	0.77	0.93	4	0	3.57	1.81	4.99	
Lunge L	0.97	0.85	0.98	10	9	1.31	0.72	4.60	
Lunge R	0.97	0.75	0.99	11	10	1.16	0.77	6.52	
Spinalkanal	0.88	0.83	0.91	2	0	0.75	0.61	1.10	
Trachea	0.85	0.77	0.88	0	0	1.55	0.82	2.53	
Ösophagus	0.62	0.42	0.74	0	0	2.20	1.61	4.15	

P16-12 | Abb. 1 Statistische Zusammenfassung der DC und MDA für die Atlas- vs manuellen Konturen der Gruppen A und B

Ergebnis: Median [Min-Max] für DC und MDA und Zahl der DC-Werte ≥ 0.90 und ≥ 0.95 für die analysierten Strukturen sind in Tab. 1 dargestellt. Die DC-Medianwerte sind für Gruppe A geringfügig höher als für Gruppe B. Der DC in Gruppe B war ≥ 0.90 für 12/12 der Lunge L-, 12/12 Lunge R-, 7/12 Herz- und 2/12 Rückenmarkskonturen. Für 10/12 Lungen-L-, 11/12 Lungen-R-, 4/12 Herz- und 2/12 Rückenmarkskonturen in Gruppe A ergab sich einen DC ≥ 0.90 . Die mediane MDA-Werte waren in Gruppe B höher als in Gruppe A. DC für Trachea und Ösophagus zeigten insgesamt niedrigere Medianwerte für beide Gruppen. Keine Unterschiede der DC- und MDA-Werte zwischen Gruppen waren statistisch significant.

Schlussfolgerung: Dieser Atlas stellt eine ausreichende anatomische Variabilität dar, um die automatische Konturierung von Risikoorganen für frühe und lokal-fortgeschrittene Lungentumore in meisten Fällen zu ermöglichen. Lunge, Spinalkanal und Herz zeigen eine hohe bis sehr hohe Übereinstimmung zwischen manuellen und Atlas-Konturen. Bei einigen Patienten ist eine manuelle Änderung der automatisch generierten Konturen erforderlich, insbesondere in Fällen, in denen anatomische Deformationen aufgrund lokal-fortgeschrittener Tumoren auftreten. Organe mit einem geringeren Weichteilkontrast wie Ösophagus erfordern häufig signifikante Korrekturen. Patienten, deren Anatomie stark von der im Atlas dargestellten Variabilität abweicht (z. B. sehr großvolumige Tumore, fehlende Lunge, ungewöhnlich tief in der Brust liegendes Herz), müssen weiterhin manuell konturiert werden. Der Atlas wurde als geeignet für den klinischen Einsatz bewertet, sofern in allen Fällen eine sorgfältige Überprüfung aller Strukturen von einem Facharzt durchgeführt wird.

P16-13

Comprehensive approaches to increasing Tumor Treating Fields (TTFields) dose at the tumor

A. Kinzel¹, Z. Bomzon², N. Urman³, A. Naveh², T. Marciano², B. Berger⁴, S. Ochovosky², N. Kuplennik², Y. Wassermann²

¹Novocure GmbH, München

²Novocure Ltd., Haifa (Israel)

³Novocure, Haifa (Israel)

⁴Novocure Inc., New York (USA)

Fragestellung: Tumor Treating Fields (TTFields) are electric fields that disrupt cancer cell division. In clinical application, TTFields are delivered via arrays placed on the patient's skin close to the tumor. A recently published study has shown a connection of survival of newly diagnosed glioblastoma (ndGBM) patients with dose delivered to the tumor bed [Ballo et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(5):1106–11]. In this study, TTFields dose was defined as the product of the power density delivered by the field and device usage (% of time patient was on active treatment). Thus, increasing the efficacy of TTFields is to maximize dose delivery to the tumor, which can be managed by controlling three factors. (a) Designing the arrays to maximize the field intensity delivered, (b) Planning the placement of the arrays on the skin to maximize field delivery to the tumor (c) Designing the device to facilitate increased usage (% of time patient is on active treatment). Here, we present current research developing new methods for improving dose delivered to the tumor addressing these three factors.

Methodik: Using a previously described method [Ballo et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(5):1106–11], realistic computational head models of glioblastoma patients were created. Virtual arrays of different shapes and sizes were placed on the models, and the TTFields delivery was numerically simulated. The average power density within the brain and tumor bed delivered by each type of array was calculated. We devised an optimization algorithm aiming to place the arrays on the scalp in a manner that maximizes power density delivered to the tumor

bed. The algorithm utilized numerical simulation of TTFields delivery in an iterative manner.

Ergebnis: In general, a higher average power density was delivered to the entire brain and tumor bed by arrays with larger surface area. However, in some cases, the size of the arrays positioning the arrays on the head in a manner that maximized power density delivery to the tumor. For some type of arrays, the optimization algorithm yielded layouts that enhanced the power delivered to the tumor bed by over 30 % in comparison to a „standard“ central layout.

Schlussfolgerung: Our here presented work demonstrates how array design and optimization algorithms can be used to increase TTFields dose at the tumor. Furthermore, optimizing array shape and using lightweight thin materials for the arrays could yield arrays that not only deliver higher doses to the tumor bed, but also further improve patient comfort during treatment, thereby facilitating an increase in usage.

P16-14

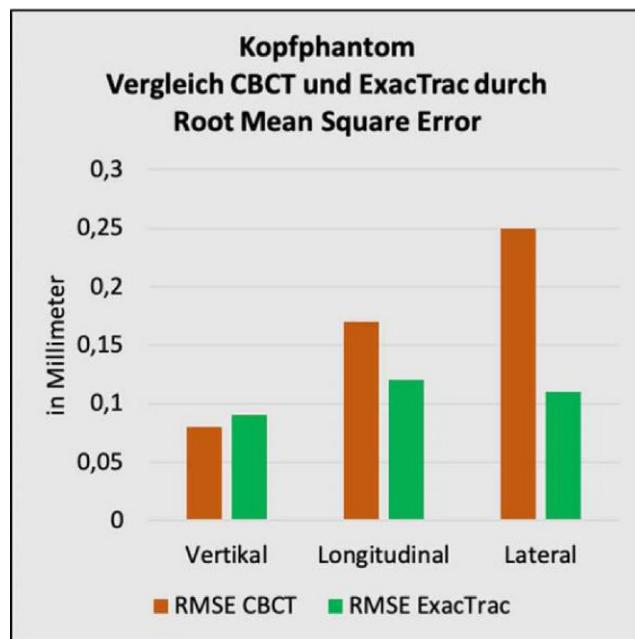
Geometrische Genauigkeit von ExacTrac und ConeBeam-CT bei stereotaktischer Strahlentherapie von Hirntumoren

J. – H. Bolten, J. Dunst, F. – A. Siebert

Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie), UKSH, Campus Kiel, Kiel

Fragestellung: Stereotaktische Radiotherapie (SRT) und Radiochirurgie (SRS) haben sich in den letzten Jahrzehnten zu einer anerkannten Therapieoption kleiner primärer Hirntumoren sowie von Hirnmetastasen entwickelt. Ein wichtiger technischer Aspekt in der Entwicklung der SRS/SRT ist eine verbesserte Patientenpositionierung durch die Fortschritte der modernen Bildgebung. In dieser Arbeit wird dazu die geometrische Genauigkeit des stereoskopischen Röntgens mit dem ExacTrac-System v6.0 (Fa. Brainlab) und des On-Board-kV-Cone Beam CT (CBCT) mittels Phantommessungen am Linearbeschleuniger TrueBeam STx (Fa. Varian) ermittelt und verglichen.

Methodik: Die vorläufigen Ergebnisse gehen aus Messungen an einem Kugelphantom (Winston-Lutz-Pointer) und an einem anthropomorphen Alderson Radiation Therapy Phantom (ART) hervor. Nach-



P16-14 | Abb. 1 Root Mean Square Error ExacTrac vs. CBCT

dem die Phantome isozentrisch am TrueBeam STx positioniert worden sind, wurden sie wiederholt ($N=10$) definiert verschoben und in der Ausgangsposition erneut positioniert. Die Abweichungen des Phantoms zur definierten Position wurden jeweils nach Verschiebung und nach Reposition durch Röntgen (ExacTrac) oder CBCT mit einer Schichtdicke von 0.8 mm ermittelt. Die Phantome wurden dazu jeweils in einer Ebene bzw. in drei Ebenen verschoben. Es wurde jeweils die mittlere Abweichung M , die Standardabweichung SD sowie die Wurzel des quadratischen Mittels der Abweichung $RMSE$ bestimmt.

Ergebnis: Die in den Messreihen am ART ermittelten $RMSE$ zeigten bei Bildgebung durch CBCT Abweichungen von weniger als 0.1, 0.2 und 0.3 mm (vertikal, longitudinal und lateral) und beim ExacTrac in allen drei Achsen jeweils etwa 0.1 mm (siehe Abb. 1). Der $RMSE$ bei den Messungen am Kugelphantom beträgt bei Bildgebung durch ExacTrac ebenfalls etwa 0.1 mm in jeder Achse und beim CBCT am Kugelphantom 0.3, 1.1, und 0.3 mm. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Positionsungenauigkeiten liefern beim ART für das ExacTrac ($M \pm SD$: $<-0.1 \pm 0.1$, $<-0.1 \pm 0.1$ und $<0.1 \pm 0.1$ mm) und CBCT ($M \pm SD$: $<0.1 \pm 0.1$, $<0.1 \pm 0.2$ und $<-0.1 \pm 0.3$ mm) sehr ähnliche Werte.

Schlussfolgerung: Insgesamt zeigen beide Messverfahren bei den Messungen am ART eine geometrische Genauigkeit im Submillimeter-Bereich mit geringen Vorteilen beim ExacTrac. Im weiteren Verlauf der Arbeit soll untersucht werden, welche dosimetrischen Auswirkungen die ermittelten Abweichungen am Patienten haben.

P16-15

Integration bildgebender Systeme der Strahlentherapie in das Dosismanagement-System DOSE

C. Baum, B. Loutfi-Krauß, A. Sparenberg, M. Zurabashvili, M. Alraun, S. Mose

Klinik für Strahlentherapie, Schwarzwald-Baar Klinikum VS GmbH, Villingen-Schwenningen

Fragestellung: Die neue Strahlenschutzgesetzgebung fordert eine regelmäßige Auswertung und Bewertung der Dosis bei der Anwendung von Röntgenstrahlen am Patienten (§ 122 StrlSchV). Dies geschieht in der Regel durch Dosismanagementsysteme (DMS). Diese erleichtern zusätzlich die Überwachung der Einhaltung der Kriterien aus Anlage 14 der StrlSchV bei der Röntgenbildgebung mit CT.

Methodik: Im Schwarzwald-Baar Klinikum wurde im September 2019 das DMS DOSE (Dedalus, Version 19.11) eingeführt. Angebunden werden sollten aus der Strahlentherapie das Planungs-CT (Brilliance BigBore, Philips), die Röntgenbildgebung am Röntgentherapiegerät T-200 (WOMed, St. Gangloff) sowie die Röntgenbildgebung am Elektro-Linac (XVI, Version 5.04) und am Cyberknife (Accuray).

Ergebnis: Das Planungs-CT konnte problemlos an DOSE angebunden werden. Dabei zeigte sich, dass innerhalb der Strahlentherapie der Prozess der Bildgebung an zahlreichen Stellen durch ein Team aus MTRAs, MPE und Ärzten angepasst werden musste (korrekte Beschreibung der Anforderung für das Planungs-CT, Anpassung der Nomenklatur der Bildgebungsprotokolle für eine korrekte Zuordnung zu Referenzwerten, Verwendung der Dosisautomatik). Für CTs mit extended Field of View (FoV) (über den physikalischen FoV hinaus) musste der Workflow angepasst werden, damit die Informationen vollständig in DOSE angezeigt werden können. Zugleich zeigte sich ein Bedarf für eine Optimierung der CT-Bildgebung mit dem Ziel einer Dosisreduktion ohne Verluste der Bildqualität.

Die Röntgenbilder des Cyberknife-Systems können nicht aus der Cyberknife-Welt exportiert werden. Die DICOM-Daten des XVI-Systems können zwar vom DMS empfangen, aber nicht verarbeitet werden, weil kein strukturierter Dosisbericht (RSRD) oder Rohdaten mit Dosisflächenprodukt wie bei anderen CBCT-Systemen von Elektro exportiert wird und zugleich DOSE aus den DICOM-Daten von Elek-

ta nicht die notwendigen Daten für das DMS berechnen kann. Die DICOM-Daten des T-200 enthalten alle notwendigen Informationen, für DOSE sind aber nicht alle Daten in den DICOM Tags enthalten, die DOSE erwartet.

Schlussfolgerung: Das Planungs-CT konnte problemlos in das DMS integriert werden. Dabei zeigten sich die bekannten Schwierigkeiten bei der Anbindung eines CT an ein DMS, die aber in der Strahlentherapie schnell gelöst werden können. Der Workflow zur Beurteilung der Ursache von Dosisüberschreitungen erfordert die Zuhilfenahme externer Software und ist daher aufwändig. Eine angestrebte deutliche Reduktion der Bildgebungsdoxis wäre für unser Gerät nur durch ein Software-Upgrade und die zukünftige Verwendung iterativer Rekonstruktion möglich.

Es ist aktuell nicht möglich, die strahlentherapietypischen kV-Bildgebung am Linac in das DMS zu integrieren. Hier zeigt sich, dass Hersteller in der Strahlentherapie und die DMS-Hersteller schnell Lösungen gemeinsam erarbeiten müssen, damit die Strahlentherapie den gesetzlichen Anforderungen entsprechen kann. Generell besteht Bedarf, die Handhabung des DMS zu vereinfachen.

P16-16

Dosimetrische Bestimmung der zusätzlichen Dosis durch den Quellenfahrweg bei der HDR-Brachytherapie des Basalzellkarzinoms

H. Hermani, H. Haddad, K. Werner, S. Temming, M. Pinkawa

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, MediClin Robert Janker Klinik, Bonn

Fragestellung: Das Basalzellkarzinom ist der häufigste maligne Tumor in Mitteleuropa. Bei der Behandlung mittels Strahlentherapie können unterschiedliche Techniken eingesetzt werden. Eine Möglichkeit ist die HDR-Brachytherapie (BT), bei der eine radioaktive Quelle mittels eines Afterloaders in die Nähe des Tumors geführt wird.

Ziel dieser Arbeit ist es, die durch den Quellenfahrweg des Afterloaders zusätzlich applizierte Dosis zu bestimmen.

Methodik: Dazu wurden retrospektiv zwei HDR-BT Bestrahlungspläne von Patienten mit einem Basalzellkarzinom am Kopf untersucht. Beide Pläne wiesen 6 Applikatoren auf und es wurden 12 Fraktionen je 4 Gy Einzeldosis appliziert. Ein QA-Plan wurde erzeugt (analog zur Verifikation von IMRT Plänen). Dieser bestand u. a. aus einem 2D Array (Fa. PTW) auf dem die 6 Applikatoren positioniert wurden. Dabei entsprach der Abstand zwischen der Quelle und dem effektiven Messpunkt der Ionisationskammern, der Dosierungstiefe aus dem Patientenplan. Die Dosis wurde mittels TG-43 Formalismus berechnet. Der Patientenplan wurde am Afterloader (Fa. Varian, GammaMedplus iX) bestrahlt. Die gemessene Dosis wurde mit der berechneten verglichen.

Zusätzlich wurden alle Transfer Tubes willkürlich auf dem 2D Array positioniert, um einen möglichen Kontakt mit der Haut des Patienten zu simulieren. Anschließend wurde ebenfalls der Patientenplan bestrahlt und die Dosis gemessen. Die Aktivität der HDR Ir-192 Quelle betrug zum Zeitpunkt der Messung 5,67 Ci.

Ergebnis: Die Quellenfahrzeit wird vom Bestrahlungsplanungssystem nicht berücksichtigt. Daher kommt diese zu der eigentlich applizierten Dosis hinzu. Für die Bestrahlung von oberflächennahen Tumoren mittels HDR-BT werden in der GEC-ESTRO ACROP Guideline unterschiedliche Fraktionierungsschemata empfohlen. In unserem Fall wurden 12 Fraktionen appliziert, d. h. die Quelle passiert jeden Transfer Tube 24 mal. Die Messung der willkürlich platzierten Transfer Tubes ergab einen Maximalwert von 0,040 Gy entlang des Fahrweges. Bei der Messung der beiden Patientenpläne betrug der Maximalwert 0,072 Gy in 6 cm Entfernung vom Zielvolumen. Dies ergibt bei 12 Fraktionen eine zusätzliche Dosisbelastung von 0,48 Gy und 0,86 Gy. Bei einer 10 Ci Quelle vergrößern sich die Werte entsprechend auf 0,85 Gy und 1,52 Gy.

Schlussfolgerung: Bei der Behandlung von Hauttumoren mittels HDR-BT kann unter ungünstigen Umständen eine zusätzliche Dosisbelastung entlang des Quellenfahrweges von 1,5 Gy auf der Patientenhaut auftreten. Dies entspricht nicht dem ALARA Prinzip. Daher ist es wichtig beim Positionieren der Applikatoren z. B. unter thermoplastischen Masken, die Transfer Tubes möglichst direkt nach dem Zielvolumen weit weg von dem Patienten zu führen. Es wäre wünschenswert, dass die Bestrahlungsplanungssysteme den Quellenfahrweg bei der Dosisberechnung mit berücksichtigen.

P16-17

Entwicklung eines offline Breathing Analyse Tools für ein RGSC Gating/Toshiba 4D-CT System

M. Walke, C. Gabriel, P. Hass, T. Brunner

Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

Fragestellung: Die Verwendung von 4D-CTs in der Therapieplanung gehört inzwischen zum Standardrepertoire moderner Strahlentherapien. Die Kombination eines Atemdetektionssystems mit einem bestimmten CT-Typ schränkt technisch oft die optimale Verwendung gemessener Atemsignale eines Detektionssystems ein. Der Typ der Signalauswertung (Amplituden und/oder Phasenanalyse) des Breathing Signals ist im Speziellen durch die herstellerabhängige 4D-CT Software festgelegt. Die Analyse und bessere Aufbereitung gemessener Breathing-Signale mit einer eigenen Software ermöglicht die gezielte Aufbereitung der Daten für die Implementierung einer optimalen auf den Herstellertyp (4D CT Software) angepassten Rekonstruktion gewünschter Atemphasen.

Methodik: Das Toshiba Large Bore CT kann herstellerbedingt nur Breathing-Signal-Phaseninformationen (Inspirations-Peaks) auswerten. Dies schränkt die Rekonstruktionsgenauigkeit ein, insbesondere wenn sich die Atemsignalamplitude während eines 4D CTs stark ändert. Die Analyse des Breathing Signal hinsichtlich der genauen Bestimmung von Inspirations-Peaks ist trotz obiger Einschränkung wichtig, um dem Toshiba Rekonstruktionsalgorithmus/Sortierungsverfahren wenigstens die optimalen Phasenstartzeitpunkte so genau wie möglich vorzugeben. Unabhängig von der Atemsignaldetektionssoftware, die ihrerseits eine Analyse des Breathing-Signals durchführt, wurde eine eigene Software entwickelt, die die Einschränkungen obiger Analysen umgeht.

Ergebnis: Verwendet wird das optische RGSC-System (Varian) mit einem Toshiba Large Bore CT mit 4D Analysesoftware. Die durch das RGSC System detektierten Breathing-Atemsignale werden mittels der verwendeten RGSC Software auf Inspirations-Peaks gescannt und folgend gegatet. Hier arbeitet lokal ein Prädiktions-Algorithmus, der das aktuelle Signal fortwährend analysiert. Die mit der Software bestimmten Phasenzeitpunkte werden an das CT übertragen. Treten Fehler beim Gaten des Signals auf, z. B. durch unregelmäßiges Atmen bzw. Atemabstände und stark schwankende Atemamplituden, werden unvollständige bzw. falsche Gating-Impluse/Zeitpunkte übertragen. Die eigene entwickelte Software (m-Interpreter Octave) liest die patientenabhängigen Rohdaten des RGSC-Systems ein (vxp-File Typ). Durch eine spezielle Peak-Detektionsanalyse können einstellbar alle Peaks in der Atemkurve genau berechnet werden und die relativen Phasenzeitpunkte bezüglich des CT Scanzeitpunktes berechnet und ausgegeben werden.

Schlussfolgerung: Durch die genaue Bestimmung von Phasenzeitpunkten durch die eigene Software kann eine sicherere Rekonstruktion und Sortierung der CT Schichten bei einem 4DCT erfolgen. Etwaige Übertragungs- bzw. Detektions-/Prädiktions-Fehler des RGSC/Toshiba Systems können sicher detektiert und bewertet werden. Die Software verbessert und optimiert die phasenbezogenen Rekonstruktionen und vermeidet grobe Sortierungsfehler.

P16-18

Framework for Tumor Treating Fields (TTFields) dosimetry and treatment planning

A. Kinzel¹, Z. Bomzon², B. Berger³, N. Urman⁴, O. Bakalo², M. Vardi², N. Shany², G. Zigelman², A. Naveh², S. Levi², E. Fedorov²

¹Novocure GmbH, München

²Novocure Ltd, Haifa (Israel)

³Novocure Inc, New York (USA)

⁴Novocure, Haifa (Israel)

Fragestellung: A post-hoc study suggesting the connection of Tumor Treating Fields (TTFields) dose at the tumor bed with overall survival in 340 newly diagnosed glioblastoma patients from the pivotal EF-14 clinical trial (Stupp R, et al. *JAMA*. 2017;318:2306–2316) was published with our co-investigators in 2019 [Ballo M, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(5):1106–1113]. More recently, we analyzed patient data from that same trial and were able to establish a connection between tumor progression patterns and TTFields dose distribution in TTFields treated patients. These results provide rationale for developing a framework for TTFields dosimetry and treatment planning. This framework aims at enabling physicians to maximize TTFields delivery to target regions, and adapt the dose as needed during the course of disease progression to address specific patterns of failure. Here, our first effort to develop such a framework is presented, utilizing computational simulations, automated optimization algorithms, and sophisticated visualization techniques.

Methodik: Our framework comprises the following steps. (a) Creation of a patient-specific computational algorithm: A patient MRI is segmented into different tissue types using semi-automatic and automatic algorithms, and conductivity values are assigned to each tissue type. During this step, the user needs to define the target region in which dose should be optimized, as well as areas on the skin where it would be preferable not to place the arrays. (b) Array placement optimization: During this phase, virtual arrays are placed on the computational model and an iterative optimization algorithm is applied to find arrays layouts maximizing TTFields dose in the target region. (c) Treatment plan selection: Several different array layouts resulting from the optimization algorithm are presented to the user, so that an effective treatment plan for the patient can be empirically determined. Isodose lines and color maps allow the user to compare field distributions produced by the different layouts. Additionally, tables and Dose Volume Histograms enable quantitative comparison of TTFields dose delivered to regions of interest.

Ergebnis: We tested this treatment planning framework for more than 20 image sets of glioblastoma patients. Our experience suggests this is a practical framework bearing the potential to significantly increase TTFields dose delivered to targeted tumor regions.

Schlussfolgerung: The here presented framework can assist physicians with optimizing TTFields treatment by providing qualitative and quantitative tools for planning and also by standardizing the process of individualized treatment. In addition, it will offer tools for adaptive treatment planning following any clinical need (e.g., tumor progression).

P16-19**Implementierung der Ganzhauttherapie: Dosimetrie, Optimierung und FMEA Analyse**

M. Shariff, M. Lotter, W. Stillkrieg, C. Bert

Department of Radiation Oncology, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Die Ganzhauttherapie (Total Skin Electron Irradiation TSEI) ist seit Mitte des 20. Jahrhunderts eine Methode zur Behandlung maligner kutaner T-Zell-Lymphome. Ziel ist es, die etablierte modifizierte Stanford-Ganzhauttechnik der neu installierten Linearbeschleuniger und deren Umgebung anzupassen, die Dosisverteilung zu optimieren sowie die mit der Umstellung verbundenen Risiken zu diskutieren und mittels einer FMEA Analyse zu quantifizieren.

Methodik: Anhand der Dosisverteilung eines Referenzwinkels wurden die optimalen Winkel, welche in Summe eine homogene Dosisverteilung ergeben, für die Ganzhautbestrahlung berechnet. Die sich damit ergebende Dosisverteilung wurde mit Kammermessungen in Patientenlängsachse messtechnisch verifiziert. Daneben wurde der Einfluss von der Form der Plexiglaswand sowie des Abstands der Wand vom Patienten messtechnisch ermittelt. Zur Kontrolle der Dosishomogenität wurde ein mit GafChromic Filmen bestücktes anthropomorphes Scheibenphantom bestrahlt und die sich ergebende Filmschwärzung densitometrisch ausgewertet. Für eine quantifizierbare Einschätzung der mit der Umsetzung dieser Spezialtechnik verbundenen Risiken wurden zunächst die einzelnen Schritte und Fehlermöglichkeiten als Prozessmap beschrieben. Für die Schritte wurden Risikokennzahlen festgelegt, um anschließend mit einer FMEA Analyse eine Risikobewertung durchzuführen.

Ergebnis: Bei einem Abstand von $SSD = 330$ cm wird eine optimale Dosisverteilung mit den Gantrywinkeln 289° und 251° erreicht. Die bislang verwendete segmentierte Plexiglaswand wurde durch eine plane Platte ($200 \times 120 \times 0,5$ cm 3) ausgetauscht, die in einem Abstand von 50 cm vor den Patienten aufgestellt wird. Die densitometrische Auswertung der GafChromic Filme im anthropomorphen Scheibenphantom ergab in einer Tiefe von bis zu 1,5 cm unter der Oberfläche eine erwartete Dosisverteilung von 3 Gy mit einer Homogenität von $\pm 10\%$ über die Phantomialängsachse. Unter Verwendung einer Skala von 1 bis 5 pro Bewertung für die Auswirkung, Eintrittswahrscheinlichkeit und Entdeckungswahrscheinlichkeit wurde unter Berücksichtigung aller Einzelschritte eine Risikoprioritätszahl von 30 ermittelt.

Schlussfolgerung: Anhand der durchgeföhrten Berechnungen und Messungen an den neuen Beschleunigern sowie des Ergebnisses der Risikoanalyse folgt, dass die Ganzhauttherapie in dieser Technik klinisch umgesetzt werden kann.

P16-20**Automatisierte Qualitätssicherung in der Strahlentherapie**K. Loot¹, R. Bauer¹, O. Waletzko², R. Rohn², A. Block¹

¹Institut für Medizinische Strahlenphysik und Strahlenschutz, Klinikum Dortmund, Dortmund

²Praxis für Strahlentherapie am Klinikum Dortmund, Dortmund

Fragestellung: Die technischen Neuerungen in der modernen Strahlentherapie haben den Aufwand für die Qualitätssicherung in den letzten Jahren deutlich erhöht. Allerdings lassen sich viele Messungen zeit- und ressourcensparend mit dem MV-Detektor des Linearbeschleunigers durchführen. Vorgestellt wird eine selbstentwickelte Python-Software, genannt „pyGQA“, mit der die Auswertung von MV-Aufnahmen für die Qualitätssicherung automatisiert werden kann.

Methodik: Die Installation erfolgte innerhalb einer Varian-Umbgebung (ARIA, Eclipse, TrueBeam/VitalBeam). Das Python-Programm ist auf einem Linux-Server installiert. Für jeden Beschleuniger wurde ein QA-Patient angelegt, so dass sämtliche MV-Aufnahmen auf dem ARIA Server gesichert werden.

Die Software basiert auf Routinen des open-source Python-Codes „PyLinac“ für die Qualitätssicherung nach TG-142 und wurde um die folgenden Features erweitert: Die Testinhalte wurden an die gültigen DIN Normen angepasst. Der Transfer der Bilddaten wurde automatisiert, indem während der Auswertung eines Tests die zugehörigen Bildaufnahmen von der ARIA MSSQL-Datenbank abgerufen werden. Das Programm stellt eine Web-Oberfläche zur Verfügung, die eine interaktive Übersicht über abgeschlossene und anstehende Konstanzprüfungen bietet. Über diese Oberfläche kann die Auswertung eines Tests mit einem einzigen (!) Klick durchgeführt werden.

Ergebnis: Im Unterschied zu proprietärer Software kann die Auswertung der Daten vollständig nach eigenen Vorgaben erfolgen. Es existieren bestehende Routinen (bspw. für den Picket-Fence-Test), die unverändert verwendet, aber auch beliebig abgewandelt werden können.

Mehr Flexibilität ergibt sich auch bei der Daten-Visualisierung und der Definition von Interventionsschwellen. Durch die Anbindung an die ARIA-Datenbank entfällt jeglicher Export/Import von Bild-Aufnahmen.

Der Aufruf der Programm-Oberfläche über einen Web-Browser ermöglicht den Zugriff von jedem Rechner im Netz ohne zusätzliche Programm-Installation.

Schlussfolgerung: Die automatisierte Auswertung von Konstanzprüfungen über Python-Software bietet maximale Flexibilität in der Gestaltung der Test-Auswertung. Einmal eingerichtet entfällt der gesamte Zeitaufwand für die Auswertung der Messungen mit MV-Detektor. In unserem Haus werden mittlerweile 80 % der monatlichen Konstanzprüfungen in dieser Form durchgeführt. Das Software-Tool steht interessierten Kolleg*innen auf GitHub zur Verfügung.

P16-21**Einsatz der PerfectPitch 6DoF Couch zur Bestrahlung von Kopf-Hals-Patienten**M. Glashörster, D. Hering, S. Scobioala, U. Haverkamp, H. T. Eich
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universität Münster, Münster

Fragestellung: Im Gegensatz zu herkömmlichen Bestrahlungstischen ermöglicht die PerfectPitch 6DoF Couch (Varian Medical Systems, Inc.) zwei zusätzliche Freiheitsgrade zur Lagerung des Patienten. Dadurch ist es möglich, den Tisch zu neigen oder seitwärts zu rollen, um die Patientenposition optimal an den Bestrahlungsplan anzupassen. Die PerfectPitch 6DoF Couch wird bisher für SRT und SBRT eingesetzt. Nun wurde untersucht, ob auch Kopf-Hals-Patienten bezüglich der Risikoorgane Myelon und Parotiden von dieser Couch profitieren.

Methodik: Es wurden 17 Patienten über 28 Fraktionen (50,4 Gy) unter Einsatz der PerfectPitch 6DoF Couch bestrahlt. Der Einsatz der Couch erfordert ein CBCT vor jeder Fraktion. Mit Hilfe des CBCT werden sowohl die Verschiebung, wie auch die Neigung- und Rollwinkel berechnet und anschließend automatisch auf die aktuelle Tischposition angewendet. Die maximale Tischwinkelkorrektur kann bis zu $\pm 3^\circ$ betragen. Die Korrekturen für die Verschiebung jeder Fraktion wurden dokumentiert und deren Auswirkung auf Myelon und Parotiden bewertet.

Ergebnis: Bei der longitudinalen Verschiebung lagen die Interquartilsabstände (IQR) über alle bei 0,5 cm, bei der lateralen vertikalen Verschiebung zwischen 0,3–0,6 cm.

Bei den Neigungswinkel wurden die kompletten $\pm 3^\circ$ auch ausgenutzt, die IQR lag jedoch $1,5^\circ$ – $2,5^\circ$. Die IQR Werte für die Rollwinkel schwankten zwischen $0,5^\circ$ und 2° .

Diese Werte wurden als Planunsicherheitsparameter in dem Planungssystem Eclipse benutzt, um eine Auswirkung auf die Risikoorgane das Dosis-Volumen-Histogramm zu bestimmen.

Schlussfolgerung: Für die ermittelten Tischwerte konnte kein signifikanter Unterschied in dem Dosis-Volumen-Histogramm festgestellt werden. Die Dosismaximal und Mean Werte für das Myelon bzw. die Parotiden weichen um weniger als 1 % ab. In Anbetracht der zusätzlichen täglichen Dosisbelastung durch das CBCT ist der Einsatz der PerfectPitch 6DoF Couch daher für die routinemäßige Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren nicht zu empfehlen.

P16-22-jD

Einfluss des Berechnungsalgorithmus auf die Dosisverteilung in VMAT-Plänen bei linksseitigem Mammakarzinom zur adjuvanten Bestrahlung der Mamma und der lokoregionären Lymphabflusswege inklusive der Mammaria-interna-Lymphknoten

C. Dejonckheere, Y. Nour, A. Glasmacher, L. Schmeel, F. Giordano, S. Garbe

Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Fragestellung: Die adjuvante Strahlentherapie spielt eine essentielle Rolle in der Behandlung des Mammakarzinoms. In ausgewählten Fällen ist auch der Einschluss der Mammaria-interna-Lymphknoten (AMI) indiziert, denn dies kann mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben assoziiert sein. Die VMAT-Bestrahlungstechnik spielt dabei eine wichtige Rolle, um bei optimaler Zielabdeckung behandlungsbedingte Nebenwirkungen zu minimieren. Zumeist werden die Bestrahlungspläne unter Verwendung des *Anisotropic Analytical Algorithm* (AAA, v.15.6.06) berechnet. In dieser Untersuchung sollte analysiert werden, in wie weit sich die Zielvolumenabdeckung der AMI und die Strahlenexposition anderer Risikoorgane (OAR) bei Verwendung eines Algorithmus, der die Heterogenitäten genauer berücksichtigt, ändern.

Methodik: In dieser Studie wurden neun Bestrahlungspläne von Patientinnen, die mit einer linksseitigen Mammabestrahlung unter Einbeziehung der AMI behandelt wurden, untersucht. Die OAR wurden entsprechend der RTOG-Empfehlungen konturiert und die Haut ebenfalls als OAR mit einer Dicke von 3 mm definiert. Die mit AAA in Eclipse® berechneten Pläne wurden mit *Auros XB* (AXB, v.15.6.06) ohne Neuoptimierung und unter Beibehaltung der Monitoreinheiten berechnet. Dadurch wurde der tatsächlich bestrahlte Plan angenähert simuliert.

Der Dosismittelwert (D_{mean}) und V_{50Gy} in % wurden verwendet, um die Zielvolumenabdeckung der AMI zu beschreiben. Für die linke Lunge wurden V_{20Gy} und V_{30Gy} in % bestimmt und für die linke Koronararterie (LAD) die D_{mean} . Eine strahlenbiologische Evaluierung der Hautdosis wurde durch Berechnung der gEUD (generalized equivalent uniform dose) und NTCP (normal tissue complication probability) durchgeführt, unter Berücksichtigung der Hautareale mit einer Dosis über 5 Gy. Folgende strahlenbiologische Parameter für das Auftreten einer Grad 3 Radiodermatitis wurden verwendet: TD_{50} (toxic dose)=39 Gy, $n=0,38$ und $m=0,14$.

Ergebnis: Die Ergebnisse sind in Tab. 1 dargestellt.

	AMI		Lunge links				LAD		Haut					
	D_{mean} (Gy)		V_{50Gy} (%)		V_{20Gy} (%)		V_{30Gy} (%)		D_{mean} (Gy)		gEUD (Gy)		NTCP (%)	
	AAA	AXB	AAA	AXB	AAA	AXB	AAA	AXB	AAA	AXB	AAA	AXB	AAA	AXB
Mittelwert	50,4	50,9	68,2	71,8	24,4	22,3	13,6	13,4	7,0	5,9	30,9	32,1	8,8	12,2
Bereich	47,9	48,9	50,3	50,2	19,4	17,8	9,9	9,8	3,7	3,0	26,9	29,1	1,6	3,8
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	54,1	55,3	94,6	97,8	33,7	30,6	18,0	17,8	9,0	8,2	35,1	36,1	23,6	29,5

P16-22-jD | Abb. 1

Schlussfolgerung: Die mit dem AXB-Algorithmus berechneten Pläne zeigten eine ähnliche Dosisabdeckung zu den Referenz-Plänen. Die Lungendosis und LAD werden durch AAA überschätzt. Die Hautdosis sowie die Wahrscheinlichkeit einer Radiodermatitis werden unterschätzt.

Die Dosisbeschränkungen analog QUANTEC wurden mit Algorithmen ermittelt, welche die Dosis in höheren Dichtengradienten nicht berücksichtigen; daher sind bei Berechnungen mit dem AXB-Algorithmus strengere Dosisbeschränkungen zu erwägen.

P16-23

Ermittlung der Rückstreuung an Zahnkronen oder Brücken in der Strahlentherapie

M. Glashörster¹, M. Simonsen¹, U. Haverkamp¹, H. T. Eich¹, D. Suwelack², C. Runte², D. Dirksen²

¹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinik Münster, Münster

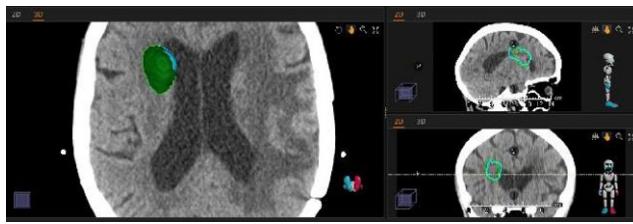
²Poliklinik für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien, Universitätsklinik Münster, Münster

Fragestellung: Vor der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren findet eine Zahnsanierung statt. Dabei müssen regelmäßig Zähne überkront oder Lücken durch Brücken geschlossen werden. Die dafür verwendeten Materialien haben einen Einfluss auf die Dosisverteilung im Mundraum des Patienten. Es kann durch Rückstreueffekte – insbesondere an der Mundschleimhaut – zu Dosiserhöhungen kommen, die zu unerwünschten Nebenwirkungen führen können. Diese Dosiserhöhungen wurden für unterschiedliche, in der Zahnmedizin eingesetzte Materialien bestimmt.

Methodik: Die Dosimetrie erfolgte im Wesentlichen unter realistischen Bestrahlungsbedingungen, d.h. Strahlenart, Energie, Feldgeometrie und Position der Probe entsprachen der Bestrahlungssituation am Patienten. Die Bestrahlung wurde mit einem Linearbeschleuniger der Firma VARIAN mit 6 MV durchgeführt. Als Proben kamen Standardmaterialien für Kronen und Brücken mit verschiedenen gebräuchlichen Dicken zum Einsatz. Diese wurden in einer speziell angefertigten Halterung in einem eigens für diese Messungen gebauten Wasserphantom gemessen. Um eine hohe Ortsauflösung zu gewährleisten, kam eine PinPoint-Ionisationskammer der Firma PTW zum Einsatz. Mit einer Mikrometerschraube konnte die Ionisationskammer in 0,1 mm Schritten bewegt werden. Die Ionisationskammer wurde zwischen Strahlerkopf und Probe gebracht, sodass die Dosis im Bereich von 0–3 mm vor der Probe gemessen werden konnte.

Ergebnis: Die Tiefe der Probe im Wasserphantom betrug 1,5 cm und lag somit nahe des Dosismaximums der 6 MV Strahlung. Als Referenz wurde eine Messung ohne Probe durchgeführt, indem die Messkammer 3 mm in 0,1 mm Schritten in Richtung der Oberfläche bewegt wurde. Danach wurden die Proben eingebracht und die Abweichung relativ zur Referenz bestimmt. Es konnten bei den Messreihen Dosiserhöhungen von bis zu 24 % gemessen werden.

Schlussfolgerung: Die Auswahl des Materials ist somit klinisch relevant und sollte bei einer Zahnsanierung berücksichtigt werden. Es sollen daher noch weitere Materialien auf ihr Rückstreuverhalten geprüft werden. Ebenso könnten Untersuchungen mit Gel-Dosimetrie in einem geeigneten Phantom einen 3D-Überblick über das Streuverhalten in der Mundhöhle bei der Bestrahlung von Kopf-Hals Tumoren liefern.



P16-24 | Fig. 1 Difference between manual delineation and Auto-delineation using Auto-segmentation

P16-24

The Feasability and Accuracy of Auto-Segmentation Tool in Raystation to Delineate the GTV in Radiosurgery of the Brain Lesions

A. Gawish, M. Walke, P. Hass, T. Brunner

Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

Fragestellung: With the recent development in Artificial intelligence in radiation oncology, we tried in this study to assess the accuracy and efficacy of auto segmentation for the brain lesions using auto segmentation in Raystation for MRI and FET-PET.

Methodik: Pre-Radiotherapy, T1 with contrast, MRI study, FET-PET of 10 Brain lesions were included. two radiation oncologists manually delineated the lesions to obtain a reference segmentation. We developed an auto segmentation method, which utilizes the MRI or FET-PET sequence to perform delineations. Evaluation volumes are created from 2 and 5 mm from all the lesions. We evaluated the segmentation method in terms of Dice coefficient (DC) and estimated volume measurements

Ergebnis: 10 Brain lesions are enrolled in this study, with 8 MRI and 2 FET-PET. Mean manually generated GTV was 9,94 (1,95–13,39) and mean automatically segmented GTV was 5,8 (1,36–8,13). The mean DC between automatic and manually generated GTV in MRI was 0,85, while the mean DC between automatic and manually generated GTV in FET-PET was 0,85. Signal inhomogeneity and similar amplitude patterns between contrast and brain tissues were the key sources of error

Schlussfolgerung: A DL solution for automatic brain lesions segmentation was proposed. Although the automatic results are inferior to RT experts' manual contours, the results are promising. This final move would pave the way for the creation and implementation of a fully automated brain lesions segmentation program

P16-25

Zum Stellenwert der MR-Tomografie in der Strahlentherapie

J. Schultze, F. – A. Siebert, J. Dunst

Klinik für Strahlentherapie, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

Fragestellung: Die Bild-geführte Strahlentherapie ist heute Standard in der Radioonkologie. Dominierendes bildgebendes Verfahren ist dabei die Computertomografie. Es sollte überprüft werden, welcher Stellenwert daneben der MR-Tomographie in der strahlentherapeutischen Anwendung zukommt.

Methodik: Im Zeitraum von 1991 bis 2021 wurden 4274 MR-Tomografien für und durch die Klinik für Strahlentherapie veranlasst. Angefordert, durchgeführt und fachärztlich befundet wurden diese Untersuchungen eigenständig. Die Bilddaten fanden dann in verschiedenen Phasen der Behandlung Anwendung.

Häufigste untersuchte Körperregion waren Achsenskelett und Wirbelsäule, gefolgt von Hirn, Unterbauch und Kopf-Hals-Region. Für jede Körperregion wurden spezifisch strahlentherapeutische Untersuchungsprotokolle definiert und standardmäßig appliziert.

Untersuchungsregion Patienten (n=4274)

Hirn	754
Kopf/Hals-Region	537
Orbita	85
Thorax	237
Ösophagus	55
Leber	77
Abdomen	283
Becken	564
Prostata	91
Wirbelsäule	1127
Peripheres Skelettsystem	464

Ergebnis: Alle Patienten tolerierten die für die allein strahlentherapeutische Anwendung kürzeren MR-Untersuchungen überwiegend problemlos. Die anders als in der diagnostischen Radiologie eher morphologisch orientierten, häufig transversalen Sequenzen in Ergänzung zum Planungs-CT erleichterten erheblich die Zielvolumendefinition. Durch die genaue eigene Kenntnis des klinischen Hintergrundes konnten unklare Vorbefunde endgültig geklärt und die klinischen Entscheidungen im Einzelfall absichert werden. Durch feste Zeitkontingente am MR-Gerät wurde eine adaptive Planung innerhalb der Bestrahlungsreihe verzugslos möglich. Untersuchungen zur Brachytherapie-Eignung konnten bildgebend objektiviert werden und wiesen hohe Validität auf. Zusätzliche Kostendeckung konnte durch die regelmäßige Abrechnung der EBM-Ziffer 34460 erreicht werden. Hinzu kam der Erkenntnisgewinn für Ärzte in Weiterbildung, womit Ausbildungsdefizite in diagnostischer Radiologie gemindert werden konnten.

Schlussfolgerung: Die MR-Tomografie ist ein integraler Bestandteil der Bildgebung in der Strahlentherapie geworden. Umfangreichere Nutzung diagnostisch-radiologischer Verfahren wie der MRT in klinischer Anwendung, Weiterbildung und Medizinphysik sichern eine Bildgebungs-orientierte Fortentwicklung radioonkologischer Behandlungsverfahren. Strahlentherapeutischen Institutionen sollte deshalb ausreichender Zugang zur MR-Bildgebung und zur selbstständigen Untersuchungsdurchführung eingeräumt werden.

DP | Dissertationspreise

DP-01

Quantifizierung der Dosisunsicherheiten aufgrund der Bragg-Peak-Verbreiterung durch heterogenes Lungengewebe in der Protonentherapie von thorakalen Tumoren

K.-S. Baumann^{1,2}, V. Flatten^{1,2}, U. Weber³, M. Witt², F. Eberle^{1,2}, S. Lautenschläger^{1,2}, K. Zink^{2,4}, R. Engenhart-Cabillic^{1,2}

¹Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Giessen-Marburg, Marburg

²Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum, Marburg

³Abteilung für Biophysik, Hemlholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt

⁴Institut für Medizinische Physik und Strahlenschutz, Technische Hochschule Mittelhessen, Giessen

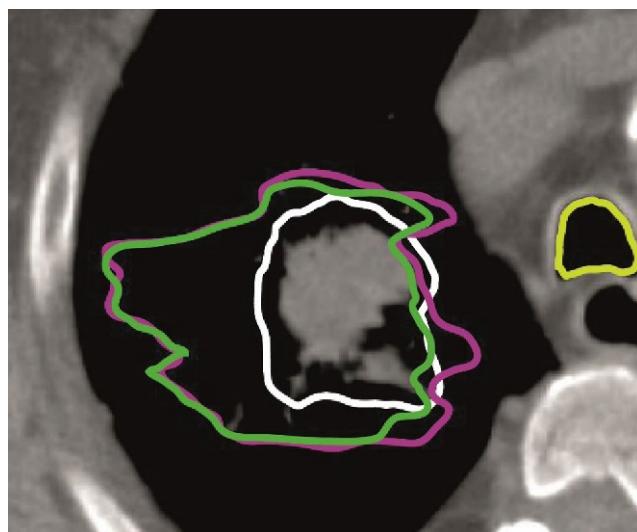
Fragestellung: Lungenkrebs ist weltweit die häufigste, krebsbedingte Todesursache. Einen vielversprechenden Therapieansatz bietet die Protonentherapie, da aufgrund einer endlichen Reichweite und eines steilen distalen Dosisabfalls eine hohe Dosisdeposition im Zielvolumen bei gleichzeitiger Schonung der umliegenden Risikoorgane erreichbar ist. Allerdings führt die feine Struktur des Lungengewebes zu einer Ver-

breiterung des Bragg Peaks. Da das Lungengewebe in klinischen Bestrahlungsplanungs-CTs nicht ausreichend aufgelöst wird, ist eine Berücksichtigung der Verbreiterung nicht möglich, was potentiell eine Unterdosierung des Zielvolumens zur Folge hat. Eine entsprechende Abschätzung dieser Dosisunsicherheiten war bisher nicht möglich, was einer der Gründe ist, warum Bronchialkarzinome in Deutschland nicht mit der vielversprechenden Protonentherapie behandelt werden. In dieser Arbeit wurde eine Lösung entwickelt, um auf klinischen CT-Bildern die Bragg-Peak-Verbreiterung zu reproduzieren und somit erstmals die Dosisunsicherheiten abschätzen zu können.

Methodik: Es wurde ein Modell entwickelt, um mithilfe einer Modulation der Dichte der CT-Voxel innerhalb der Lunge die Verbreiterung des Bragg Peaks zu reproduzieren. Dieses Modell wurde verwendet, um Dosisunsicherheiten aufgrund der Bragg-Peak-Verbreiterung für Bestrahlungspläne von Patienten/innen zu analysieren. Es wurden 5 stereotaktische Protonen-Bestrahlungspläne optimiert, die anschließend mit dem Monte-Carlo Code TOPAS in zwei Szenarien nachgerechnet wurden: Im ersten Szenario wurde die Dichte der einzelnen Lungenvoxel nicht moduliert. Die so erhaltene Dosisverteilung entspricht damit der Vorhersage des Bestrahlungsplanungssystems. Im zweiten Szenario wurde die Dichte der einzelnen Lungenvoxel moduliert. Die so erhaltene Dosisverteilung entspricht somit der realen Dosisverteilung, wie sie im Patienten durch die Bragg-Peak-Verbreiterung des Lungengewebes tatsächlich vorhanden ist.

Ergebnis: In Tab. 1 sind die relativen Abweichungen der mittleren Dosis D_{mean} und der Dosiswerte $D_{98\%}$ und $D_{2\%}$ im CTV zwischen der Dosisverteilung im Patienten und der Vorhersage des Bestrahlungsplanungssystems aufgezeigt. Die Dosisabdeckung im Patienten ist durch die Bragg-Peak-Verbreiterung schlechter als vom Bestrahlungsplanungssystem vorausgesagt, wobei die maximale Unterdosierung des CTVs ca. 5 % beträgt. Tab. 1

Plan	D_{mean}	$D_{98\%}$	$D_{2\%}$
1	-2,1 %	-4,9 %	-1,8 %
2	-3,1 %	-2,9 %	-3,8 %
3	-1,8 %	-2,8 %	-1,5 %
4	-2,2 %	-4,2 %	-1,2 %
5	-4,7 %	-2,8 %	-2,1 %



DP-01 | Abb. 1 95 %-Isodosislinien für den modulierten (grün) und nicht-modulierten (lila) Fall. Der Protonenstrahl kommt von links. Das PTV ist in weiß eingezeichnet, die Trachea in gelb

In Abb. 1 sind die 90 %-Isodosislinien für den modulierten (grün) und nicht-modulierten (lila) Fall gezeigt. Das PTV ist in weiß eingezeichnet. Die Bragg-Peak-Verbreiterung führt zu einer um bis zu 10 mm verkürzten Reichweite des Hochdosisbereichs.

Schlussfolgerung: In dieser Arbeit wurde eine Lösung entwickelt, die Dosisunsicherheiten aufgrund der Bragg-Peak-Verbreiterung in der Protonentherapie thorakaler Tumoren zu quantifizieren. Wird diese Verbreiterung nicht berücksichtigt, kann es zu Unterdosierungen des CTVs von bis zu 5 % kommen.

DP-02

In-Vitro-Analyse zur Wirkung ionisierender Strahlung auf Adipose-Derived Stem Cells der weiblichen Brust

A. Schröder, G. Hildebrandt, K. Manda

Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, University Medical Centre Rostock, Universität Rostock, Rostock

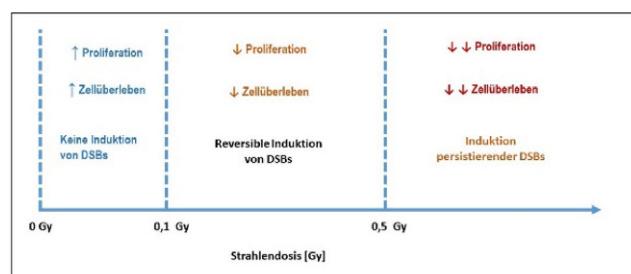
Fragestellung: Innerhalb des Brustgewebes sind Adipose-derived stem cells (ADSCs) für die Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase verantwortlich. Dieses Potenzial kann jedoch auch zu dem unerwünschten Effekt der Tumorförderung beitragen. Hierbei ist weitestgehend unbekannt, inwieweit die Exposition von ADSCs mit ionisierender Strahlung, die in der Behandlung von Brustkrebspatientinnen routinemäßig zur Anwendung kommt, diese Interaktionen beeinflusst. Daher beschäftigte sich diese kummulative Dissertationsschrift mit der Wirkung ionisierender Strahlung auf selbst isolierte ADSCs der weiblichen Brust.

Methodik: ADSCs wurden aus humanem Mammareduktionsgewebe gesunder weiblicher Spender isoliert und auf ihre spezifischen Eigenschaften, wie multilineare Differenzierungskapazität und die Expression spezifischer Oberflächenantigene hin analysiert. Es schloss sich eine umfangreiche strahlenbiologische Charakterisierung der ADSCs an, wobei verschiedene zyto- und genotoxische Tests angewandt wurden. Um strahleninduzierte Bystander-Effekte von ADSCs auf MCF-7-Tumorzelzen zu untersuchen, wurden die Zellen bestrahlt und im Anschluss indirekt ko-kultiviert. Hierbei wurden das Wachstum und das klonogene Überleben von MCF-7-Zellen analysiert.

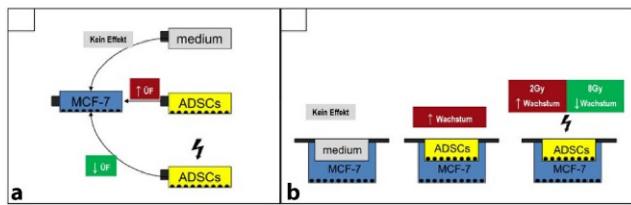
Ergebnis: Analysen zur Wirkung ionisierender Strahlung auf die ADSCs selbst, ergaben eine mittlere Strahlenempfindlichkeit dieser Stammzellen, gekennzeichnet durch eine hohe Reparaturkapazität von DNS-Doppelstrangbrüchen¹.

Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die Niedrigdosisbestrahlung unterhalb von 0,1 Gy proliferationsfördernd auf ADSCs wirkt, wobei weder zytoto- noch genoxische Schädigungen auftraten. Dieser Effekt könnte innerhalb regenerativer Therapieansätze genutzt werden, um den Therapieerfolg zu optimieren².

Insgesamt zeigte sich, dass die Strahlenexposition von ADSCs deren Interaktion mit Brustkrebszellen beeinflusst. So verbesserten einerseits unbestrahlte oder mit niedrigeren Dosen behandelte ADSCs das



DP-02 | Abb. 1 Schwellendosen für zyto- und genotoxische Wirkung ionisierender Strahlung auf Adipose-derivedstemcells



DP-02 | Abb. 2 Strahleninduzierter Bystander-Effekt von Adipose-derivedstemcells (ADSCs) auf MCF-7 Brustkrebszellen. (A) Indirekte Ko-Kultur mittels Mediumtransfer von ADSCs auf MCF-7 Zellen und Analyse der Überlebensfraktion (ÜF) von MCF-7 Zellen; (B) Indirekte Ko-Kultur mittels Transwell Ko-Kultursystemen und Analyse des Wachstums von MCF-7 Zellen

Wachstum und das klonogene Überleben von MCF-7-Brustkrebszellen, wohingegen höhere Strahlendosen eine Umkehr dieser Effekte zur Folge hatte. Dieser, über ADSCs vermittelte strahleninduzierte Bystander-effekt, bewirkt demnach sowohl Kurzzeit- (Wachstum) als auch Langzeiteffekte (klonogenes Überleben) in MCF-7-Brustkrebszellen³.

Schlussfolgerung: Innerhalb dieser Arbeit konnte ionisierende Strahlung als ein Regulationsfaktor der Stammzellniche von ADSCs identifiziert werden, der die unerwünschte Wachstumsförderung und Erhöhung der Überlebensfraktion von Brustkrebszellen in einen gegenteiligen Effekt umwandelt³. Hierbei dient die umfangreiche strahlenbiologische Analyse der Wirkung hoch¹ und niedrig dosierter Photonenstrahlung² als wichtiger Grundstein, um zukünftig die verschiedenen Möglichkeiten zur Beeinflussung von ADSCs mittels ionisierender Strahlung zu identifizieren.

Literatur

1. Baaße et al., 2018b <https://doi.org/10.3390/ijms19071988>.
2. Schröder et al., 2019, <https://doi.org/10.3390/ijms20236075>.
3. Baaße et al., 2018. <https://doi.org/10.1007/s10616-017-0172-6>.

DP-03

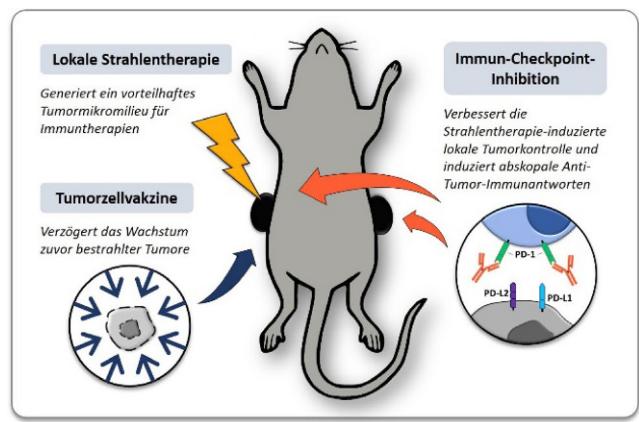
Das Wachstum primärer und abskopaler Tumore, sowie deren immunologisches Mikromilieu werden durch verschiedene Kombinationen aus Strahlen- und Immuntherapien unterschiedlich beeinflusst

M. Rückert, L. Deloch, B. Frey, R. Fietkau, U. Gaapl

Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Fragestellung: Aufgrund der immunsuppressiven Tumormikroumgebung kann das Immunsystem verbleibende Tumormasse lokal bestrahlter Läsionen allein oft nicht vollständig eliminieren. Systemische Immunantworten nach Strahlentherapie (RT) gegen Fernmetastasen außerhalb des Bestrahlungsfeldes, auch als abskopaler Effekt bekannt, werden in der Klinik immer noch selten beobachtet. Daher sind Immuntherapien erforderlich, um die Immunsuppression zu unterbrechen oder RT-induzierte anti-Tumor-Immunantworten zu verstärken. Unser Ziel war es inaktivierte Ganzzell-Tumormimpfstoffe mit hohem hydrostatischem Druck (HHP) zu erzeugen, die sicher und immunogen sind, um RT-induzierte Immunantworten zu verstärken. Die Hypothese war, dass RT und solche HHP-Impfstoffe zusammenwirken, um eine Tumormikroumgebung zu erzeugen, die die Verzögerung des Tumowachstums bei lokal bestrahlten Tumoren fördert, und dass darüber hinaus systemische anti-Tumor-Immunreaktionen ausgelöst werden können, wenn zusätzlich anti-PD-1-Immun-Checkpoint-Inhibitoren angewendet werden.

Methodik: In zwei abskopalen Tumormodellen mit B16 Melanom- oder TS/A Mammakarzinomzelllinien mit lokaler Bestrahlung von nur



DP-03 | Abb. 1 Ablauf der multimodalen Strahlenimmuntherapien. Impfstoffe auf Basis ganzer autologer Tumorzellen, die mit hohem hydrostatischem Druck inaktiviert wurden, verzögern das Tumowachstum, wenn der Tumor zuvor bestrahlt wurde. HHP-Impfstoffe ohne zusätzliches Adjuvans erhöhen jedoch nicht die mit Strahlentherapie plus Anti-PD-1 induzierten abskopalen Antitumor-Immunantworten und müssen daher in Zukunft weiter optimiert werden

einem von zwei Tumoren (einer an jeder Flanke) unter Verwendung von zwei unterschiedlich hypofraktionierten Bestrahlungsschemata mit 2×8 Gy oder 3×8 Gy wurden HHP-Impfstoffe s.c. im Nacken injiziert. Zusätzlich erhielten Mäuse gleichzeitig anti-PD-1-Antikörper. Die immunologische Tumormikroumgebung wurde mittels Durchflusszytometrie, qPCR und ELISA analysiert.

Ergebnis: Obwohl HHP-Impfstoffe entfernt von den Tumoren verabreicht wurden, verzögerten sie trotzdem das Wachstum lokal bestrahlter Tumoren weiter, obwohl in allen Radioimmuntherapiekombinationen die Gesamtzahl der Immunzellen in Primärtumoren und im peripheren Blut verringert war. Eine mit RT kombinierte HHP-Impfung induzierte jedoch keine signifikanten abskopalen anti-Tumor-Immunantworten und verringerte sogar diejenigen, die mit RT plus Anti-PD-1 induziert wurden, teilweise auf. In dieser Gruppe gingen die abskopalen Effekte mit einer erhöhten Infiltration von CD8+ T-Zellen einher. Eine zusätzliche Fraktion von 8 Gy hob die abskopalen Effekte vollständig auf und *in-vitro*-Daten zeigten, dass mit 3×8 Gy im Vergleich zu 2×8 Gy eher immunsuppressive und onkogene Signalwege, einschließlich Zelltod, Zytokinfreisetzung und Checkpoint-Expression, moduliert wurden.

Schlussfolgerung: Wir schließen daraus, dass mit HHP erzeugte autologe Impfstoffe auf der Basis ganzer Tumorzellen mit RT kombinierbar sind und unabhängig von der Injektionsstelle des Impfstoffs wirken, wenn der Tumor zuvor bestrahlt wurde. HHP-Impfstoffe ohne zusätzliches Adjuvans erhöhen jedoch nicht die mit RT plus Anti-PD-1 induzierten abskopalen Antitumor-Immunantworten und müssen daher in Zukunft weiter optimiert werden (Abb. 1).

FÖRDERUNG: Diese Arbeit wurde vom Graduiertenkolleg GK1660 der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert.

DP-04**Translation und Optimierung eines gamma H2AX Assays für die Prädiktion der intrinsischen Strahlenempfindlichkeit**

T. Rassamegevanon^{1,2}, S. Löck^{1,3}, M. Baumann^{1,4}, M. Krause^{1,5}, C. von Neubeck^{1,6}

¹Oncoray – National Center for Radiation Research in Oncology, Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf, Dresden

²German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Dresden, and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg

³Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden

⁴German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg

⁵Helmholtz Association/Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf (HZDR), National Center for Tumor Diseases (NCT), Partner Site Dresden, Germany; German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany; Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany, Dresden

⁶Department of Particle Therapy, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, 45147, Essen

Fragestellung: Die Prädiktion der Tumorstrahlenempfindlichkeit könnte eine individuelle Strahlentherapie ermöglichen. Die Methode zur Bestimmung der Strahlenantwort mittels DNA-Doppelstrangbruch (DSB) Biomarkern, wie der phosphorylierte Histon H2AX (γ H2AX) Foci Assay, zeigt ein vielversprechendes Potential für die Vorhersage der intrinsischen Strahlenempfindlichkeit. Diese Arbeit zielt darauf ab, den *ex vivo* γ H2AX Foci Assay weiter zu entwickeln, wodurch die klinische Anwendbarkeit des Assays verbessert wird.

Methodik: Die Experimente wurden mit humanen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom (hHNSCC) Xenograftmodellen durchgeführt. Tumore wurden bei ausreichender Größe in mehrere Stücke geschnitten oder direkt biopsiert. Die Tumoriopsien wurden in Medium für 10 h oder 24 h reoxygeniert. Die Bestrahlung von 0–8 Gy wurde auf tumortragende Mäuse (*in vivo*) oder Biopsien (*ex vivo*) appliziert. Die Tumore und die Biopsien wurden 24 h nach der Bestrahlung fixiert und in Paraffin eingebettet. Die manuelle Quantifizierung von γ H2AX Foci wurde ausschließlich im perfundierten Bereich (BrdU positiv/Pimonidazole negativ) durchgeführt. Die Foci-Anzahl wurde normalisiert und statistisch analysiert.

Ergebnis: Um die Tumorheterogenität im *ex vivo* γ H2AX Foci Assay zu untersuchen, wurden vier gleichbehandelte Tumore pro Gruppe, d.h. unbestrahlt und mit 4 Gy bestrahlt, analysiert. Es wurde eine ausgeprägte intratumorale Heterogenität der γ H2AX Foci und eine geringe intertumorale Heterogenität nachgewiesen. Zwischen 10 h und 24 h Reoxygenierungszeit wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet, wodurch die klinische Durchführbarkeit verbessert wurde. Der Effekt der experimentellen Bedingungen wurde untersucht, indem Daten dieser Studie (*ex vivo*) und vergleichbare veröffentlichte Daten (*in vivo*) mit einem linearen gemischten Modell analysiert wurden. Eine größere intra- und intertumorale Heterogenität wurde in *ex vivo* relativ zu *in vivo* gezeigt. Die Strahlenantwort wurde in *ex vivo* bestrahlten Biopsien und in entsprechenden *in vivo* bestrahlten Tumoren evaluiert. Das Ergebnis zeigte bei vier von fünf Tumormodellen einen vergleichba-

ren Anstieg der Dosis-Wirkungs-Kurven (SDRC) von normalisierten γ H2AX Foci. Die SDRC konnte Tumoren basierend auf der intrinsischen Strahlenempfindlichkeit in radiosensitive und radioresistente Gruppen klassifizieren.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass der *ex vivo* γ H2AX Foci Assay ein vielversprechendes Potenzial zur Prädiktion der Tumorstrahlenempfindlichkeit hat. Die vergleichbaren Strahlenantworten von *in vivo* bestrahlten Tumoren und den *ex vivo* bestrahlten Biopsien unterstützen die klinische Anwendbarkeit des Assays. Die SDRC der γ H2AX Foci als Prädiktor der Radiosensitivität konnten resistente und empfindliche Tumore klassifiziert werden. Die signifikante intratumorale Heterogenität im *ex vivo* γ H2AX Foci Assay deuten darauf hin, dass eine ausreichende Anzahl von Zellen, Auswertungsregionen und Biopsien erforderlich sind, um eine solide Prädiktion zu erhalten.

DP-05**Strahlensensitivierung von Kopf-Hals-Tumorzellen durch den dualen PI3K/mTOR-Inhibitor NVP-BEZ235**

V. Balzer, F. Subtil, E. Dikomey, R. Engenhart-Cabillic, U. Schötz

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universität Marburg, Marburg

Fragestellung: Beim HNSCC ist der PI3K/mTOR/Akt-Signalweg häufig fehlreguliert. Dieser Signalweg beeinflusst u.a. die Proliferation, den Metabolismus sowie die DNA-Reparatur. Es wurde untersucht, ob durch die Hemmung dieses Signalweges mit dem dualen Inhibitor BEZ235 eine spezifische Strahlensensibilisierung in HPV neg. und pos. HNSCC-Zellen erreicht werden kann.

Methodik: Die Untersuchungen wurden an jeweils vier HPV neg. und pos. HNSCC-Zelllinien durchgeführt. Nachweis der Strahlenempfindlichkeit mittels Kolonieassay; Detektion der DNA-Doppelstrangbrüche mittels der γ -H2AX-Focetechnik; Differenzierung bezgl. Zellzyklusphase mittels CenpF-Färbung.

Ergebnis: Die Behandlung mit 50 nM BEZ235 allein hat keinen oder nur sehr geringen Einfluss auf das Zellüberleben. In Kombination mit Bestrahlung bewirkt BEZ235 dagegen eine deutliche Strahlensensibilisierung, wobei dieser Effekt unabhängig vom Akt sowie auch vom HPV-Status der HNSCC-Zellen ist. BEZ235 bewirkt in beiden Zelltypen eine deutliche Hemmung der DNA-Doppelstrangbrüche (DSB), wie mittels der γ H2AX-Focetechnik gezeigt wird. Bei Unterscheidung bezgl. der Zellzyklusphase mittels einer CenpF-Markierung wird deutlich, dass diese Hemmung vor allem in G1-Phasezellen stattfindet. Die Zahl der für die G1-Phasezellen bestimmten residuellen DSB korreliert dabei sehr gut mit der erzielten Strahlensensibilisierung. In der G1-Phase werden strahleninduzierte DSB vor allem über das Nicht-homologe Endjoining (NHEJ) repariert. Dies bedeutet, dass die Strahlensensibilisierung durch BEZ235 primär auf einer Hemmung der DSB-Reparatur via NHEJ beruht. Dies kann durch weitere Untersuchungen bestätigt werden.

Schlussfolgerung: Mit dieser Arbeit kann erstmalig gezeigt werden, dass durch eine Hemmung des PI3k/mTOR/Akt-Signalweges mittels des dualen Inhibitors BEZ235 sowohl in HPV-neg. als auch pos HNSCC-Zelllinien eine deutliche Strahlensensibilisierung erreicht werden kann. Dieses Ergebnis bietet ein Konzept für eine gezielte Strahlensensibilisierung von HNSCC-Tumoren bei gleichzeitiger Schonung der Normalgewebetoxizität.

Register

Autorenindex

A

- Abbeel S. P04-3
 Abdullayev N. P01-5, P13-9, P15-35-jD
 Abel J. P03-5
 Abera S.F. VS07-5-jD, P08-1
 Abraham Y. P03-39
 Abramian A. P04-13-jD
 Abu Jawad J. P06-8
 Achaewa M. VS23-2
 Adam K. P03-30-jD
 Adamietz I.A. P02-4, P04-17, P06-15, P12-4, P15-39, P15-41, P16-3
 Adebahr S. VS01-5, VS02-1, VS02-3, VS12-5, High-02-2
 Adeberg S. VS06-4, VS22-3, P02-10, P02-15, P03-31-jD, P03-36, P03-37, P03-39, P03-40-jD, P11-5, P16-7-jD
 Adilovic S. VS20-1
 Aebersold D. VS04-4
 Afat S. P07-5
 Agolli L. P05-2
 Ahmadsei M. VS20-1, P13-1-jD
 Ahndorf F. VS03-1-jD
 Aigner C. P05-7-jD
 Akbaba S. VS05-2, VS12-3-jD, P03-13-jD, P03-14-jD
 Akuamoah-Boateng D. P03-23-jD
 Al-Ali H.K. VS05-1
 Alber M. P02-17-jD
 Albert N.L. VS19-4
 Albrecht C. P06-13
 Albrecht F. VS06-5
 Albrecht V. VS08-5
 Alekseeva T. High-01-3
 Ali S. VS08-1-jD
 Allgäuer M. High-01-4
 Almansour H. P07-5
 Alraun M. P16-15
 Alt N.J. P05-18-jD, P05-19-jD
 Altmann J. – M. P15-40
 Alvino L. P03-1-jD
 Al-Zeer M. P15-28
 Andratschke N. VS09-4, VS20-1, VS22-1, P07-4-jD, P11-4
 Andreas P. High-01-2-jD
 Annweiler H. P06-14, P13-12
 Anthes J. High-01-3
 Antonia S.J. High-02-1
 Appold S. VS19-3

- Arbeitsgemeinschaft VS17-4
 Arians N. P04-1, P08-2
 Arnold C.C. VS03-2-jD, P13-8-jD
 Arnold C.R. VS03-4, VS07-3, P03-17
 Asadpour R. VS11-5
 Assaf C. VS18-1
 Auernhammer C.J. P11-9
 Augustin T. P03-33-jD, P03-6-jD
 Azzam Jai T. P05-2

B

- Baake J. P15-29
 Bache M. P04-6-jD, P05-1, P15-24
 Badura H. P04-15
 Baehr A. P09-6-jD
 Bahn E. P02-17-jD
 Bähr O. VS13-2
 Baier K. P07-12
 Bakalo O. P16-18
 Balermpas P. High-02-3, VS22-1, P03-12, P03-16, P03-48
 Baltas D. VS01-5, VS19-2-jD, VS19-5, P04-4, P07-14, P07-7, P16-11
 Balzer V. DP-05
 Baretton G.B. VS19-3
 Barnes H. P11-12
 Bartenstein P. VS02-1, VS02-3, VS19-4, P07-3
 Bartzsch S. P15-27
 Basu O. P09-7
 Baudermann C. P07-13
 Bauer C. P05-8-jD
 Bauer J. P02-17-jD
 Bauer R. P16-20
 Bauer S. VS06-2
 Baues C. VS05-3-jD, VS18-2, P01-1-jD, P03-23-jD, P09-1-jD, P15-3, P15-7
 Baum C. P16-15
 Bauman M. VS20-2
 Baumann F.T. VS05-3-jD
 Baumann K. High-02-4
 Baumann K. – S. VS11-1, DP-01
 Baumann L. P07-4-jD
 Baumann M. VS10-1-jD, VS19-3, DP-04
 Baumeister P. P03-11
 Bäumer C. VS11-1
 Baumert B. VS15-1
 Baumgartl M. VS09-4
 Bäumler M. P02-29-jD
 Bechrakis N. VS18-3
 Bechstein W.O. High-01-4
 Beck M. VS13-5, P03-7-jD
 Beck- Broichsitter B. P03-7-jD

- Becker I. VS14-3, VS17-1-jD, VS17-2-jD, P02-22, P02-29-jD, P15-25-jD
 Beckmann M.W. VS16-1
 Bedir A. VS07-5-jD, P08-1
 Bedke J. VS02-5
 Behling F. P02-7-jD
 Behrens F. P06-14
 Behrens S. P15-36
 Belka C. VS01-1-jD, VS02-1, VS02-2, VS02-3, VS04-1, VS04-3, VS08-5, VS09-1, VS10-1-jD, VS12-1, VS18-4-jD, VS19-4, VS20-4, VS22-4, VS22-5, P03-11, P03-33-jD, P03-6-jD, P05-12-jD, P05-14-jD, P05-16-jD, P05-23-jD, P05-3-jD, P06-6, P07-13, P07-18, P07-3, P07-4-jD, P11-6, P11-9, P13-6, P15-30, P16-5
 Belosi F. VS16-4
 Benavente S. High-02-4
 Bender B. VS13-3, P02-1, P02-7-jD
 Bender K. VS13-5
 Benjamin F. P12-3
 Benndorf M. VS02-4, P07-7, P07-8
 Berdel C. P01-1-jD
 Berenz T. P03-4-jD
 Berger B. P16-13, P16-18
 Berger J. VS19-1
 Berger K. P07-20
 Bernabe R. VS01-3
 Bernhardt C. VS01-2
 Bernhardt D. P02-10, P02-15, P03-35, P03-45
 Berssenbrügge H. P03-38
 Bert C. VS11-2, High-01-1, VS13-4, VS15-2, P02-16, P02-18-jD, P16-19, P16-6
 Betz C. VS19-1, P03-4-jD
 Binder H. High-02-2, P03-2
 Bischoff H. VS01-3
 Bischoff P. P07-11
 Bischoff R. P12-5
 Bislich O. P06-14, P13-12
 Bittner A. – K. P04-18
 Blanck O. VS15-1, High-02-4, VS22-1
 Blatt R. P02-19, P05-9-jD
 Blatti M. VS04-4
 Block A. P16-20, P16-9
 Bock M. VS02-4
 Bockelmann G. P12-6
 Boda-
 Heggemann J. VS22-1, P11-3
 Bodensohn R. VS04-3, VS18-4-jD

Boeke S.	VS09-2, VS09-3, VS10-4, P03-20-jD, P03-46-jD, P04-12, P05-13-jD, P06-2, P11- 10-jD, P11-12, P16-1	Budach V.	VS01-4-jD, VS07-1, VS10-1-jD, VS13-5, P03-18-jD, P03-53, P03-7-jD, P11-20	P03-35, P03-45, P04-9- jD, P05-8-jD, P15-11, P15-17, P15-23-jD, P15-27, P15-9
Bogowicz M.	P05-6	Budach W.	VS03-3, High-02-3	Coordes A. P03-7-jD
Böhmer D.	VS07-1, VS15-1, P03- 53, P11-20	Budäus L.	P07-2-jD	Coras R. P02-18-jD
Bohnet S.	P05-5	Budde M.	P16-3	Cordes N. VS08-3
Böke S.	P07-17-jD	Buergy D.	P11-3	Corradini S. VS04-1, VS04-3, VS09-1, VS12-1, VS19-4, VS20-4, VS22-4, VS22-5, P05- 14-jD, P11-14, P11-9, P13-6, P16-5
Boldrini L.	VS22-5	Bühler H.	P02-4, P15-39, P15-41	Csuk R. P04-6-jD
Boldt J.	VS10-4, P03-20-jD, P16-1	Bulach M.	VS23-4	Culmann E. P03-5
Bölke E.	VS03-3	Bultel Y. – P.	High-02-2	D
Bolten J. – H.	P16-14	Büntzel H.	P13-11-jD	D'Cruz L. P05-11
Bomzon Z.	P02-19, P03-39, P16- 13, P16-18	Büntzel J.	VS21-3, P13-11-jD	da Silva Mendes V. P16-5
Bonomo P.	P06-2	Büntzel S. K.	P13-11-jD	Dahle J. P07-9, P12-5
Borgmann K.	VS08-3, VS16-2-jD	Burek M.	P02-8	Dai P. P15-5-jD
Borkowetz A.	VS07-4	Burg J.	VS11-1	Daigeler A. VS06-3-jD
Borm K. J.	VS16-3-jD, P04-9-jD, P05-8-jD	Büscher C.	P11-14	Dal Bello R. VS22-1
Bormann E.	VS18-1	Busch C. – J.	VS19-1, VS21-4, P03- 28	D'Andrea D. P07-15
Borrmann K.	P15-18-jD, P15-26-jD	Busch U.	P03-27	Daniel C. VS16-1, P02-3, P03-3, P06-1
Borzikowsky C.	P01-3	Büssing A.	VS21-3	Danilov S. P05-9-jD
Bosancu I.	P06-13	Bußmann L.	VS19-1	Dapper H. VS10-1-jD, VS11-5
Bösmüller H.	P02-2-jD	Bütof R.	VS12-4	Darnstaedt E. P15-24
Bostel T.	VS05-2, VS12-3-jD, P03-13-jD, P03-14-jD	Butt Y.	VS21-4	Darwiche K. P05-7-jD
Boström J. P.	P15-39, P15-41, P16-3	Büttner R.	P13-10	Dassow T. P07-2-jD
Böstrum J.	VS15-1	Büttner-Herold M.	P03-3, P06-1	David H. P03-18-jD, P03-24-jD
Böttcher A.	VS19-1	Butzner S.	VS10-4, P03-20-jD, P16-1	Davidi S. P02-19, P05-9-jD
Böttcher E.	P03-37	C		de Jaeger K. High-02-4
Bougat N.	P03-31-jD, P08-2	Cabeza-		De Vitry L. P16-1
Brandes I.	P03-26-jD, P06-12	Boeddinghaus N. C.	VS01-1-jD	De Vries A. F. P16-2
Brandt R.	VS03-1-jD	Cabuk C.	P06-13	de Wit M. High-02-1
Braten O.	P05-9-jD	Cai J.	P15-3, P15-7	Debus J. VS06-1-jD, VS06-4, VS12-3-jD, VS20-3-jD, VS22-3, VS23-1-jD, VS23-5-jD, P02-10, P02-15, P02-17-jD, P02-25, P03-31-jD, P03-36, P03-37, P03- 40-jD, P04-1, P07-4-jD, P08-2, P11-13, P11-14, P11-5, P15-10-jD, P15- 5-jD, P16-7-jD
Bratengeier K.	P13-8-jD	Carl C. O.	P03-5	De-Colle C. P04-12, P05-13-jD, P11-10-jD
Braun J.	VS20-4	Caspers S.	VS13-1	Deeg N. VS05-5
Breitling A.	P03-42	Ceci L.	VS02-4, P07-8	Dejaco D. P03-17
Bremer M.	P04-11-jD, P04-16	Celedin B.	VS10-5	Dejonckheere C. S. P16-22-jD
Brentrup A.	P02-39	Ceylan N.	P04-16	Delius M. P05-22
Brink C.	P05-6	Chamberlain M.	VS09-4, P11-4	Dellas K. High-01-2-jD
Brinkmann F.	P03-43	Chan M.	P05-15-jD	Delmonte A. VS01-3
Brinkmann S.	P14-2	Chang-Claude J.	P15-36	Deloch L. VS17-3-jD, DP-03
Brix N.	P15-30, P15-8	Channaoui M.	P02-39	Deng M. VS06-1-jD, P02-25
Brons S.	P15-5-jD	Chatzikonstantinou G.	VS16-5, P16-8	Denzler M. P15-25-jD
Bronsert P.	VS02-4, P07-7, P07-8	Chiabudini M.	VS01-2	Derlin T. P07-6
Brücher D.	P12-7	Chizzali B.	P02-46	Devecka M. P03-35
Bruchhage K. L.	P03-25, P03-52	Choyke P.	P16-7-jD	Diaz Rerez I. VS01-3
Brückl W.	P06-13	Christ S. M.	VS20-1, P13-1-jD	Dickreuter E. P07-17-jD
Brügemann D.	P03-36	Christiansen H.	VS06-5, P03-26-jD, P03-30-jD, P03-51, P04-14-jD, P06-12, P07-6	Dieckmann K. High-02-2
Brunner T. B.	High-01-4, High-02-3, VS22-2, P01-4, P01-5, P02-42, P02-45, P03- 27, P04-7, P11-16, P11- 17, P13-9, P15-35-jD, P16-17, P16-24	Christiansen S.	P03-4-jD	
Bruns F.	P04-14-jD	Christoph D. C.	VS01-2	
Buchele C.	VS20-3-jD, VS22-3, P07-4-jD, P11-13, P11- 14, P11-5	Christopoulos P.	VS01-2	
Buchner A.	VS02-2	Cihoric N.	VS04-4	
Buchstab T.	P05-17	Clasen K.	P02-7-jD	
Bücker R.	P05-20, P07-16	Classen S.	VS08-3	
		Claus K.	P03-23-jD	
		Clemens P.	VS10-5, P16-2	
		Combs S. E.	VS10-1-jD, VS11-5, High-01-2-jD, VS16-3- jD, High-02-4, P02-41	

Diefenhardt M.	VS10-2, P16-8	Eckert F.	VS06-3-jD, VS13-3, VS15-5-jD, High-02-4, P02-1, P02-27-jD, P02- 2-jD, P02-7-jD, P10-2- jD, P11-11-jD	F
Diestelhorst A.	VS05-4, P13-7	Eckstein A.	VS18-3	Fabian A. VS21-5-jD, P01-3
Dietl B.	P12-1	Eckstein M.	VS14-3, High-02-3	Fahrner H. P03-2
Dietz A.	P03-15	Efremov L.	VS07-5-jD	Failing T. P05-19-jD
Dikomey E.	DP-05	Egger K.	VS15-3	Faivre-Finn C. VS01-3, High-02-1
Dimitrov E.	P15-16	Ehlers J.	P02-7-jD, P11-12	Fakhrian K. P04-17, P06-15, P12-4
Dinges S.	High-01-2-jD	Ehmann M.	P11-3	Faridi A. P04-13-jD
Dirksen D.	P16-23	Ehrbar S.	VS09-4, P11-4, P11-8	Fasching P.A. VS16-1
Dirksen U.	VS06-2	Ehret F.	VS13-5	Faßbender D. P13-12
Distel L.	VS10-3, VS16-1, P02- 13-jD, P02-3, P03- 19-jD, P03-22, P03-3, P03-41, P04-2, P06-1, P06-4, P13-3, P15-13, P15-15, P15-33, P15- 34, P15-37, P15-38, P15-40	Eich H. T.	VS03-1-jD, VS06-5, VS18-1, VS18-5-jD, P01-1-jD, P02-39, P03- 38, P06-9-jD, P07-10, P09-2, P09-3-jD, P09- 4, P09-5, P09-6-jD, P10-1, P10-3, P15-18- jD, P15-26-jD, P15-32- jD, P16-21, P16-23	Fedorov E. VS02-4, P07-8
Dobiasch S.	VS21-5-jD, P03-35, P03-45, P15-11, P15- 17, P15-9	Eichkorn T.	VS06-1-jD, VS22-3, VS23-1-jD, VS23-5- jD, P02-17-jD, P02-25, P03-37, P11-5, P15-10- jD	Fehlauer F. High-01-2-jD, P06-14, P13-12
Dohm O.	P04-12, P11-12	Eilf K.	High-01-2-jD	Feißt A. P06-10-jD
Dollinger G.	P15-27	Eiselt Y.	P04-6-jD	Fennell J. T. VS15-3, P16-11
Dombrowsky A.	P15-27	Eitz K. A.	P03-35	Ferentinos K. VS02-1
Dombrowsky M. J.	VS08-2	El Guerify S.	P03-9	Fietkau R. VS10-3, High-01-1, High-01-4, VS13- 2, VS13-4, VS14-3, VS15-2, VS16-1, VS17-1-jD, VS17-2-jD, VS17-3-jD, VS17-5, High-02-3, P02-13- jD, P02-16, P02-18- jD, P02-22, P02-29- jD, P02-3, P03-19-jD, P03-22, P03-3, P03-34, P03-41, P03-48, P04-2, P05-24, P05-4, P06-1, P06-4, P12-3, P13-3, P14-1, P15-13, P15-14- jD, P15-15, P15-25-jD, P15-33, P15-34, P15- 37, P15-38, P15-40, P16-6, DP-03
Donath S.	P05-19-jD, P05-21	El Shafie R. A.	VS23-1-jD, P02-10, P02-15	Fillies T. P03-43
Donaubauer A. – J.	VS14-3, VS17-1-jD, VS17-2-jD, VS17-5, P02-22, P11-1, P12-3	El-Arayedh S.	P01-5	Filss C. VS13-1
Döring M.	P10-4	Elsayad K.	VS18-1, P01-1-jD, P02-39, P03-38, P07- 10, P09-5, P10-3	Finger A. P03-5
Dor-On E.	P05-9-jD	Engel A. M.	VS16-2-jD	Fink G. R. VS13-1
Dressler J.	P03-32-jD	Engenhart- Cabillac R.	VS15-1	Firat E. VS14-2, P15-1
Dreyling M.	VS18-4-jD	Engenhart- Cabillic R.	VS03-5, VS11-1, P01- 1-jD, P02-11, P02-14, P16-4, DP-01, DP-05	Fischbeck G. P11-15, P13-5
Dröge L. H.	VS21-2-jD, P05-18- jD, P05-19-jD, P05-21, P06-11jD	Engert A.	P01-1-jD	Fischer J. VS03-3
Drzezga A.	P03-23-jD	Erber R.	VS16-1	Fischer M. VS23-4, P04-11-jD, P16-11
Dubecz A.	P06-13	Erbes T.	P04-10	Fitz T. P06-4
Dubinski D.	P02-20	Ermis E.	VS15-1	Flatten V. VS11-1, DP-01
Dubrovska A.	VS16-2-jD	Ernestus R. – I.	P02-34, P02-35, P02-36	Flechl B. VS23-2
Duell T.	P05-16-jD, P05-23-jD	Ernestus R. I.	P02-8	Fleckenstein J. VS17-4, High-02-2, P11-3
Dufner V.	P02-36	Ernst A.	P15-30	Fleischmann D. F. VS21-5-jD
Dumke C.	P02-14	Eroglu Z.	P05-2	Fleischmann M. VS03-2-jD, VS10-2, P05-11
Dumke R.	P02-11, P02-14	Errguibi M.	VS23-3	Fleitz A. VS01-2
Dunkel J.	P02-44	Eschmann S. M.	High-02-2	Fleitje M. High-01-4, P07-12, P13-8-jD
Dunst J.	High-01-2-jD, P01-2, P01-3, P12-6, P16-14, P16-25	Ettl T.	P03-49-jD, P03-50-jD	Flohr A. – S. VS17-3-jD, P15-14-jD
Durante M.	P15-31	Evert K.	P03-49-jD, P03-50-jD	Flohr M. P03-30-jD
Dürig J.	VS18-3	Exner J.	VS01-5	Flörsch B. P05-12-jD, P05-16-jD
Durisin M.	P03-26-jD	Exner J. – P. H.	VS12-5	Foerster R. P03-14-jD
Düsberg M.	VS16-3-jD	Exner S. A.	VS15-1, P06-14	Fokas E. VS03-2-jD, VS08-2,
Dzierma Y.	VS17-4	Eze C.	VS01-1-jD, VS02-2, P05-12-jD, P05-14-jD, P05-16-jD, P05-23-jD, P05-3-jD	VS10-1-jD, VS10-2, High-01-4, VS14-5, P05-11, P15-2
Dziggel L.	P04-8			Foreman S. VS11-5
E				
Eberhardt W. E.	VS01-2, P05-7-jD, P11-15, P11-2			Förster C. P02-8
Eberle F.	P02-11, P02-14, P02- 25, DP-01			
Ebinger M.	P10-4			
Eble M.	P11-18, P11-7			
Eckert D.	VS14-5, VS17-3-jD, P15-6			

Förster R.	VS05-2	Garbe S.	P03-46-jD, P05-17, P16-22-jD	Grabenbauer G.	High-01-4
Forster T.	P04-1	Garcia Schüler H. I.	P11-4	Gräber S.	VS17-4
Forsthöfel M.	P15-10-jD	Gareis M.	P03-10	Graff M.	P13-2-jD
Fossati P.	VS23-2	Gargioni E.	P07-2-jD	Grah C.	VS01-2
Fournier C.	VS17-3-jD, P15-6	Gasser S.	P03-17	Grajda A.	P12-2
Fox F. J.	P04-7	Gatidis S.	P06-2	Gratzke C.	VS02-1, VS02-3
Fragoso Costa P.	VS11-1	Gattermann F.	P06-9-jD	Grauer O.	P02-39
Frank N.	VS20-5	Gatzemeier F.	P03-4-jD	Gray J. E.	High-02-1
Franke H.	P03-39	Gauler T.	VS18-3, P03-15, P05- 7-jD, P06-8, P09-7, P11-15, P11-2	Grehn C.	P06-13
Franzen T.	P03-22, P03-41	Gawish A.	VS22-2, P01-4, P02-42, P02-45, P03-27, P04-7, P11-16, P11-17, P13-9, P16-24	Greinert F.	P03-5
Frei A.	VS03-4	Gehr K.	P15-8	Greve B.	P09-2, P15-18-jD, P15- 20-jD, P15-26-jD
Freislederer P.	VS22-4, P16-5	Geinitz H.	VS10-3, High-02-4, P15-13, P15-40	Griesinger F.	VS01-2
Frenzel T.	P02-23	Geismar D.	VS23-3	Grigo J.	VS15-2, P16-6
Freudlspurger C.	P03-31-jD, P03-37	Genz C.	P07-20	Grillenberger A.	P02-4, P15-41
Frey A.	P05-11	Georg P.	VS23-2	Gröger C.	P03-32-jD
Frey B.	High-01-1, VS13- 4, VS14-3, VS15-2, VS17-1-jD, VS17-2-jD, VS17-3-jD, VS17-5, High-02-3, P02-16, P02-18-jD, P02-22, P02-27-jD, P02-29-jD, P02-7-jD, P11-1, P11- 11-jD, P15-25-jD, P15- 30, DP-03	Germer C. T.	High-01-4	Grohmann M.	VS11-4-jD, VS15-4-jD, P02-23
Fricke E.	P05-20	Gersing A.	VS11-5	Groneberg M.	VS08-1-jD
Friede T.	High-01-4	Gerum S.	VS10-5, P06-6	Gröschel A.	VS01-2
Friedl A.	VS08-5	Gester K.	P11-18, P11-7	Große I.	P15-24
Friedrich B.	P03-22, P03-41	Gevaert O.	VS01-4-jD	Grossman R.	P02-41
Friedrich T.	P15-31	Ghadimi M.	VS10-2, High-01-4	Grosu A. – L.	VS01-5, VS02-1, VS02-3, VS02-4, VS08-4-jD, VS10-1- jD, High-01-4, VS12-2, VS12-3-jD, VS12-5, VS15-3, VS19-2-jD, VS19-5, High-02-2, VS21-1, VS23-4, P02- 12, P03-18-jD, P03- 1-jD, P03-2, P03-21, P03-24-jD, P03-44- jD, P03-47, P03-8-jD, P04-10, P04-4, P04-5, P07-14, P07-7, P07-8, P15-5-jD, P16-11
Frisch S.	VS23-3	Giesmar D.	VS23-3	Groth A.	VS01-2
Fritz C.	High-02-4	Genz C.	P07-20	Grubmüller B.	P07-15
Fritz V.	P03-20-jD, P07-5	Georg P.	VS23-2	Grün A.	P15-14-jD
Fröhlich B.	VS17-1-jD	Germer C. T.	High-01-4	Grützmann R.	High-01-4
Fromm-		Gersing A.	VS11-5	Gryc T.	P06-13
Haidenberger S.	P02-46	Gerum S.	VS10-5, P06-6	Guberina M.	VS18-3, P05-15-jD, P05-7-jD, P09-7, P11- 15, P11-2, P16-12
Fryen A.	P03-26-jD	Gester K.	P11-18, P11-7	Guberina N.	VS18-3, P05-15-jD, P05-7-jD, P09-7, P11- 15, P16-12
Fuchs F.	VS02-2, P06-6	Gevaert O.	VS01-4-jD	Guckenberger M.	VS09-4, VS15-1, VS16-4, High-02-4, VS20-1, VS22-1, P03- 12, P05-6, P07-4-jD, P11-4, P11-8, P13-1-jD
G		Ghadimi M.	VS10-2, High-01-4	Gudziol V.	VS19-3
Gabriel C.	P16-17	Ghanaati S.	P03-16	Guggenberger J.	P05-12-jD, P05-16-jD, P05-23-jD
Gabriele M.	VS05-1	Giesel F.	P16-7-jD	Guhlich M.	VS21-2-jD, P05-21, P06-11jD
Gaedcke J.	High-01-4	Giladi M.	P02-19, P02-6, P02-8, P05-9-jD	Güllülü Ö.	VS08-2, P02-20, P15-2
Gainey M.	P04-10, P07-14	Giordano F. A.	P02-32, P03-46-jD, P04-13-jD, P05-17, P06-10-jD, P07-6, P15- 21, P15-36, P16-22-jD	Gunnemann A.	P07-16
Gaipl U. S.	VS14-3, VS17-1-jD, VS17-2-jD, VS17-3- jD, VS17-5, High-02- 3, P02-22, P02-29-jD, P05-4, P12-3, P15-14- jD, P15-25-jD, P15-30, DP-03	Giro C.	P07-9, P12-5	Güttler A.	P04-6-jD, P15-24
Galldiks N.	VS13-1	Gkika E.	VS01-5, VS12-5, High- 02-2, VS21-1, VS22-1, P03-24-jD, P03-44-jD, P03-8-jD, P06-8		
Gani C.	VS09-2, VS09-3, VS10-1-jD, VS10-4, P03-20-jD, P04-12, P05-13-jD, P06-2, P07- 17-jD, P11-10-jD, P11- 12	Glanzmann C.	P04-3		
Ganser K.	VS13-3, VS15-5-jD, P02-1, P02-2-jD	Glas M.	VS13-2, P02-41		
Ganswindt U. M.	VS03-4, VS07-3, P03- 11, P03-17, P06-3, P07- 3	Glashörster M.	P16-21, P16-23		
Garassino M. C.	VS01-3, High-02-1	Glasmacher A.	P04-13-jD, P16-22-jD		
		Glasow A.	P15-12, P15-22		
		Glatzel E.	P05-5		
		Glowka A.	VS07-5-jD, P11-19		
		Gnüchtel J.	P05-10		
		Goesmann G.	P06-6		
		Goetting I.	P15-4		
		Golatta M.	P04-1		
		Goldbrunner L.	P13-3		
		Goldbrunner R.	VS13-1, VS13-2		
		Goldlust S.	P02-41		
		Goldner G. M.	P07-15, P07-19-jD		
		Golf A.	VS06-3-jD, P10-2-jD		
		Golla A.	VS05-4		
		Gosheger G.	P10-3		
		Gößner I.	VS08-2		
		Goßner L.	P06-16		
		Gostian A. – O.	VS14-3, High-02-3		
		Gött H.	P02-28, P02-5		
		Götte M.	P15-20-jD, P15-26-jD		
		Gottschick C.	VS04-2		
		Grabenbauer F.	P07-12		

H					
Haber A.	P05-9-jD	Heil J.	P04-1	Hof H.	P04-1
Haberkorn U.	P16-7-jD	Heiland D. H.	VS08-4-jD	Hofer T.	VS01-1-jD
Häberlein L.	VS12-4	Heim L.	P15-25-jD	Hoffmann A. L.	VS09-5
Habermann F. – N. O. J.	P05-18-jD, P05-19-jD	Heinemann F.	P03-2	Hoffmann C.	VS10-1-jD, VS18-3, P05-7-jD
Habermehl D.	VS15-1, P05-2	Heinitz M.	VS16-4	Hoffmann D.	P15-4
Habrich J.	VS09-3	Heinrich V.	P04-1	Hoffmann E.	VS13-3, VS15-5-jD, P02-1, P02-2-jD, P02-7-jD
Haddad H.	P07-11, P16-16	Heinzelmann F.	P10-4, P16-3	Hoffmann M.	VS08-2, P06-6
Haderlein M.	VS14-3, P03-34, P03-48, P11-1	Heinzerling L.	P15-15	Hoffmann O.	P04-18
Hadi I.	VS04-3, VS18-4-jD	Heiß R.	VS13-4, VS15-2, P02-16	Hoffmüller P.	P15-17
Haehl E.	VS01-5, VS12-5, VS21-1, P03-18-jD, P03-1-jD, P03-2, P03-24-jD, P03-44-jD, P03-47, P03-8-jD, P04-10	Held T.	VS22-3, VS23-1-jD, VS23-5-jD, P02-17-jD, P03-31-jD, P03-37, P03-39, P03-40-jD	Hofheinz R. – D.	VS10-2, High-01-4
Haering P.	P15-10-jD	Helmbold I.	P15-36	Hofmaier J.	VS09-1, VS20-4
Häfner M. F.	P04-1, P15-10-jD	Hemmatazad H.	VS15-1	Hofmann A.	P15-34
Hagemann C.	P02-34, P02-35, P02-36, P02-8	Henke G.	VS15-1	Holl G.	High-02-2
Hagmüller M.	VS09-2	Henkenberens C.	P02-32, P05-17, P07-6	Höller U.	High-01-2-jD
Haim D.	VS19-3	Hennel R.	P15-30, P15-8	Hölscher T.	VS07-4, VS20-2
Hainz M.	P02-38	Hense J.	P11-15	Holtgrave G. – H.	P04-14-jD
Hakim S. G.	P03-25, P03-52	Hentschel B.	P07-1, P07-20	Holz J. A.	P03-46-jD, P05-17, P06-10-jD
Hamacher K.	VS08-2	Herder-Wagner C.	P11-13	Holzer U.	P10-4
Hambach P.	P03-10	Herfarth K.	VS06-1-jD, VS06-4, VS18-2, VS23-1-jD, VS23-5-jD, P02-10, P02-17-jD, P03-36, P03-37, P15-10-jD	Holzgreve A.	VS19-4
Hanitzsch H.	P07-11	Hering D. A.	VS21-5-jD, P09-2, P15-32-jD, P16-21	Holzner B.	VS05-1
Hankem H.	VS21-4	Hermani H.	P07-11, P16-16	Holzwarth N.	P03-40-jD
Hansen O.	P05-6	Hermes B.	VS06-3-jD, P10-2-jD	Hommertgen A.	P03-36, P04-1
Hardes J.	VS06-2	Herrlinger U.	P02-32	Höne S. J.	P02-15
Harl P.	VS10-5	Herrmann K.	P05-7-jD, P06-8	Höng L.	P04-3
Harrabi S. B.	VS06-4, VS23-5-jD, P02-17-jD, P03-37, P04-1	Herskind C.	P15-21, P15-36	Höppner J.	VS12-2
Harris A.	P04-6-jD	Herter J. M.	P15-3, P15-7	Hörmandinger K.	P06-3
Hartan R.	P03-3	Herter-Sprie G. S.	P15-3, P15-7	Hörmann J.	P02-8
Hartmann A.	VS16-1, High-02-3	Herz B.	P11-11-jD	Hörner-Rieber J.	VS06-1-jD, VS20-3-jD, VS22-3, VS23-1-jD, VS23-5-jD, P02-10, P02-15, P02-25, P04-1, P08-2, P11-13, P11-14, P11-5, P15-10-jD
Hartoyo S. N.	VS18-4-jD	Heshe K.	P15-26-jD	Horninger W.	VS07-3
Hass P.	High-02-2, P01-4, P01-5, P11-16, P13-9, P16-17, P16-24	Hess J.	VS08-5, P03-11	Huber P. E.	P15-5-jD
Hassler E.	P06-7	Heß S.	VS21-5-jD	Huber S.	VS13-3, VS15-5-jD, P02-1, P02-2-jD
Haussmann J.	VS03-3	Hesse S.	P02-30	Hübner J.	VS21-3
Hauswald H.	P02-11	Heßelmann I.	P15-3, P15-7	Hug E.	VS23-2
Hautmann M. G.	VS17-4, High-02-3, P03-32-jD, P03-49-jD, P03-50-jD, P12-1	Hettich M.	P15-3	Hui R.	High-02-1
Hautzel H.	P05-7-jD	Heusel A.	VS04-4	Hulikova A.	P04-6-jD
Haverkamp U.	VS18-5-jD, P02-39, P06-9-jD, P07-10, P09-3-jD, P09-6-jD, P13-5, P15-18-jD, P15-32-jD, P16-21, P16-23	Heyden S.	P02-26, P02-33, P02-40, P12-5	Hültenschmidt B.	VS20-5, P06-16, P12-7
Hawerkamp U.	P03-38	Heym L.	P03-43	Hüsing J.	P04-1
Hecht M.	VS14-3, VS17-5, High-02-3, VS21-5-jD, P05-24, P12-3, P13-3, P15-15	Heyn S.	P02-21	I	
Hecker-Nolting S.	VS06-2	Hiepe H.	VS19-3	Ibruli O.	P15-3, P15-7
Hedayat Pour Y.	P04-17, P06-15, P12-4	Hildebrandt G.	High-01-4, P14-2, P15-28, P15-29, DP-02	Idel C.	P03-25, P03-52
Hehlgans S.	VS08-2, VS14-5, P02-20, P15-2, P15-6	Himmelsbach K.	VS05-5	Igseder W.	VS10-5
Hehr T.	High-02-2, P03-43	Hinke A.	High-02-3	Ilhan H.	VS02-2
Heidrich A.	P07-11	Hinrichs A.	VS17-3-jD	Illmer T.	High-02-3
		Hintelmann K.	P03-4-jD	Imboden S.	VS04-4
		Hipp M.	P03-49-jD, P03-50-jD, P04-15	Indenkämpen F.	P04-18, P05-15-jD
		Hippe D.	VS11-5	Iro H.	High-02-3, P03-34
		Hipper A.	VS01-2	J	
		Hirneth J.	P06-1	Jacobasch L.	High-01-4
		Hirt C.	P02-9	Jäger R.	VS10-5, P06-3
		Hlouschek J.	VS14-4, P15-4	Jähne K.	P02-30
		Hoeck M.	VS21-5-jD	Jäkel C.	P03-36, P07-4-jD
		Hoegen P.	VS20-3-jD, VS22-3, P11-13, P11-14, P11-5		
		Hoerner-Rieber J.	P07-4-jD		

Jänicke M.	VS01-2	Keßler J.	P04-6-jD	P08-2, P11-13, P11-14,
Janssen S.	P03-25, P05-5	Kessler T.	P02-15	P11-5, P15-10-jD
Jendrossek V.	VS14-4, P15-4	Kesting M.	P03-34	Konnerth D. P13-6
Jensen A.	P02-28, P02-5	Khouya A.	VS11-3	Konrath L. VS23-2
Jentsch C.	VS09-5, VS12-4	Khoozoei S.	P15-16	Konstantinovic R. VS23-2
Jentschke E.	P02-36	Kiefer S.	VS02-4, P07-8	Koppe F. High-02-4
Jetschke K.	VS03-1-jD	Kiljan M.	P15-3, P15-7	Kopytsia G. P04-11-jD
Jeyapalan S. A.	P02-41	Kinzel A.	P02-19, P02-6, P05-9-jD, P16-13, P16-18	Kortmann R. – D. VS06-5, P02-21, P13-10, P15-22
Jilg C.	P07-14, P07-8	Kinzel L.	VS08-5	Kouam-Daniel P. P02-4
Jöckel K. – H.	P06-8	Kirchner T.	P05-22	Kovács A. P07-11
Jockwitz C.	VS13-1	Kirste S.	VS02-1, VS02-3, High-01-4, VS12-2	Kovaio O. VS07-3
Johansson P.	VS18-3	Kirstein A.	P15-23-jD	Kowatsch M. P16-2
John C.	VS22-1	Kittel C.	P07-10, P09-3-jD, P09-6-jD, P10-3	Krämer A. S. VS06-1-jD, P02-25, P15-10-jD
Jörg K.	VS20-2	Kjaer T. W.	P02-37, P04-8	Kramer M. VS02-4, P07-8
Jost J.	VS03-1-jD	Klagges S.	P02-21, P02-30, P02-44, P03-10	Kraus K. M. P05-8-jD
Jost T.	P04-2, P15-15, P15-33	Klautke G.	High-01-4, High-02-3, P03-15, P14-1	Krause A. K. VS16-2-jD
Juhasz-Böss I.	P04-10	Klein G.	VS17-2-jD	Krause D. P07-2-jD
Jung S.	P02-9	Kleinberg L.	P02-41	Krause L. P03-28, P03-5
Jungk C.	P02-15	Kleinheinz J.	P03-38	Krause M. VS07-4, VS10-1-jD, VS19-3, VS20-2, DP-04
Junker Y.	VS16-3-jD	Klement R. J.	P02-12	Krauss J. P03-37
K				
Kachanov M.	P07-2-jD	Klemmt I.	P15-25-jD	Krayenbühl J. VS09-4
Kadler F.	P05-1	Klieber N.	P03-19-jD	Kremp S. High-02-2
Kaever A.	P04-3	Klink R.	P03-8-jD	Kretschmer A. VS02-2
Kahl K. H.	High-02-4	Klumpp L.	VS13-3, VS15-5-jD, P02-1, P02-2-jD	Kretschmer M. P02-26, P02-33, P02-40, P07-9, P12-5
Kahnert K.	P05-22	Klußmann J. P.	P03-23-jD	Kreutzer L. VS08-5
Kahnt M.	P04-6-jD	Klüter S.	VS20-3-jD, VS22-3, P07-4-jD, P11-13, P11-14, P11-5	Kreuzer M. P04-6-jD
Kaiser L.	VS19-4	Klymenko O.	VS11-5	Kriegs M. VS19-1, P03-4-jD
Kalckreuth T.	P03-24-jD, P03-44-jD, P03-8-jD	Knabe A.	P02-13-jD	Krisam J. P11-14
Kalinauskaitė G.	VS10-1-jD, P03-7-jD	Knebel C.	VS11-5	Kriz J. P13-5
Kalisch I.	P11-3	Knöchelmann A. C.	P04-14-jD, P04-16	Kroeze S. G. C. High-02-4
Kaller C.	VS15-3	Knocke-		Kröger K. P09-4
Kalthoff C.	VS14-4	Abulesz T. – H.	VS10-5	Krombach J. P15-30
Kamp F.	P15-3, P15-7	Knopf A.	P03-18-jD, P03-24-jD, P03-44-jD	Kröniger K. P16-3
Kampfer S.	P03-45, P15-9	Kobe C.	P03-23-jD	Kronsteiner D. VS23-1-jD, VS23-5-jD, P02-17-jD
Kamps M.	P07-14	Kocher M.	VS13-1	Krug D. High-01-2-jD, P01-3, P04-1
Kapfhammer H.	P15-30	Köcher S.	VS19-1	Krüger M. P02-1
Kappler M.	P15-24	Koenig L.	VS22-3	Krüll A. P03-28, P03-5
Karin J.	P05-23-jD	Koerber S. A.	VS20-3-jD, P07-4-jD, P11-13, P11-14, P11-5	Kruppa K. P05-2
Karin M.	P05-12-jD	Kofla G.	P03-7-jD	Krysztofiak A. P15-4
Karius A.	VS11-2	Kögel D.	P02-20	Küchler M. P02-10
Karnitzki S.	P14-2	Köhler C.	P04-1	Kühnis A. P13-1-jD
Karpf-Wissel R.	P05-7-jD	Köhler V. F.	P03-33-jD, P03-6-jD	Kuhnt T. High-01-4, P02-21, P02-44, P03-10, P13-10
Kasch A.	P12-5	Köhn J.	VS16-5, P16-8	Kunz W. P05-3-jD
Käsmann L.	VS01-1-jD, VS21-5-jD, P03-33-jD, P03-6-jD, P05-12-jD, P05-16-jD, P05-23-jD, P05-3-jD	Kolbenschlag J.	P10-2-jD	Kunze S. P03-23-jD
Kasper S.	P06-8	Kölbl O.	P03-32-jD, P03-49-jD, P03-50-jD, P04-15, P12-1	Künzel L. A. VS09-2
Kato T.	High-02-1	Kollefrath M.	P04-5, P07-14	Künzler T. P16-2
Kauczor H. – U.	P16-7-jD	Kolodziej M.	P02-28	Kunzmann P. VS08-2
Kaul D.	VS13-5, High-02-4	König A.	P13-7	Kuplennik N. P16-13
Kayser G.	VS19-2-jD, VS19-5	König J.	High-02-2	Kurek R. P12-2
Kazmierczak R.	High-01-2-jD	König L.	VS06-1-jD, VS20-3-jD, VS23-1-jD, VS23-5-jD, P02-10, P02-15, P02-17-jD, P02-25, P04-1,	Kurowski M. P16-9
Kellner E.	VS15-3			Kurz C. VS19-4, VS20-4, P11-9
Kemper M.	VS19-3			Kurzweil G. VS10-5
Kerkering M. B.	P15-32-jD			Küsters A. High-02-2
Kerl K.	P02-39			Kutz L. M. P03-5
Kern J.	P15-11			Kuzman P. P02-30
Kesar N.	P03-16			
Kessler A.	P02-34, P02-35, P02-36, P02-8			

L				
La Fougère C.	VS18-2	Linsenmann T.	P02-34, P02-35, P02-36	P05-22, P05-23-jD,
Laban S.	High-02-3	Linsenmeier C.	VS16-4	P05-3-jD
Ladurner R.	VS06-3-jD	Lippitz B.E.	P02-26, P02-33, P02-40	P15-29, DP-02
Lajarter C.	P05-9-jD	Lischalk J. W.	P15-10-jD	Mangesius J.
Lamaj E.	P03-12, P11-8	Lisowski D.	P02-3	VS03-4, VS07-3, P03-
Lambin P.	VS11-5	Livingstone E.	VS18-1, P09-5, P11-15	17, P06-3
Lambrecht U.	P05-4	Lo Russo M.	VS10-4, P06-2, P16-1	Mansoorian S.
Lampe K.	VS05-1, P13-4	Löblein M. T.	P15-20-jD	High-01-1, VS13-4,
Lamrani A.	High-01-1	Löck S.	VS07-4, VS12-4,	VS15-2, P02-16, P02-
Landry G.	VS04-3, VS09-1, VS19-4, VS20-4, VS22-4, P05-14-jD, P11-9, P16-5	Logaritsch P.	VS19-3, VS20-2, P03- 29, DP-04	18-jD
Lang K.	P02-10, P02-15, P03- 31-jD, P03-36, P03-37, P03-40-jD, P08-2	Lohaus F.	P04-3	Mansour W.Y.
Lang P.	P10-4	Lohm G.	VS09-5, VS12-4,	VS19-1
Lange A.	P07-9	Lohmann P.	VS15-1, High-02-4,	Mantel F.
Langen K. – J.	VS13-1	Lohr F.	VS20-2	Manthey A.
Langer S.	VS04-2	Löhr M.	P02-38	Marc L.
Langsenlehner T.	VS07-2, P06-5, P06-7	Lolies M.	VS13-1	Marcel N.
Langsenlehner U.	VS07-2	Lombard A.	P11-3	Marciano T.
Larafa S.	P15-4	Lombardo E.	P02-34, P02-35, P02- 36, P02-8	Marinescu M.
Lashgari M.	P15-39, P15-41	Long Krogh S.	P05-6	Marini P.
Latocha K.	VS23-3	Loot K.	P16-20, P16-9	Marks C.
Lauber K.	VS08-5, P15-30, P15-8	Lopez Perez R.	P15-5-jD	Markus H.
Lautenschläger S.	P02-11, P02-14, DP-01	Lordick F.	P15-35-jD	Marnitz S.
Lavy Shahaf G.	P02-6	Lorenz T.	P03-5	Marschner S. N.
Lax H.	P06-8	Lorenzen J.	P07-9, P12-5	Martel J.
Lee E.	VS01-4-jD	Löser A.	VS21-5-jD, P03-28, P03-5	Martin D.
Lee K. H.	High-02-1	Lössl K.	VS04-4	Martinez-Conde A.
Leger K.	P03-29	Lotter M.	P16-19	Martini C.
Lehmann N.	P06-8	Loutfi-Krauß B.	P16-15	März M.
Leitzen C.	P05-17	Lübcke W.	P05-15-jD, P11-15	Masitho S.
Lenknereit S.	VS05-5	Lubgan D.	P05-4	Matnjani G.
Lenz G.	P01-1-jD, P09-4	Lübke J.	P04-4	Matschke J.
Lenz S.	High-02-2	Lucaciu R.	P02-9	Matschke V.
Leonardi C.	P03-12	Ludmir E. B.	VS10-2	Matuschek C.
Leonhardt Y.	VS11-5	Lukas P.	VS07-3, P01-1-jD, P06-3	Mäurer M.
Lettau K.K.	P15-16, P15-19	Lukasiak K.	VS07-2, P06-5	Mavriopoulos E.
Lettmaier S.	VS13-4, VS15-2, P02- 18-jD, P03-34, P05-24	Lumniczky K.	VS14-5	Mawrin C.
Leu M.	VS21-2-jD, P05-18- jD, P05-19-jD, P05-21, P06-11jD	Luo R.	VS14-1, P15-1	Mayer A.
Levegrün S.	P05-15-jD	Lütgendörfer- Caucig C.	VS23-2	Mayer B. E.
Levi S.	P16-18	Lüttich P.	VS06-4	Mayer M.
Lewitzki V.	High-02-4, P02-12	Lux S.	VS15-1	Mayinger M.
Leyh J.	P02-9	M		Mayr N.
Li M.	VS02-1, VS02-2, VS02-3, VS18-2, VS18-4-jD, P07-13, P07-18, P07-3, P11-6	Ma J.	P07-18, P11-6	Mazieres J.
Licher J.	P16-8	Maas J.	VS08-5	McNair H.
Liermann J.	VS20-3-jD, P11-13, P16-7-jD	Macas J.	High-01-3	Medenwald D.
Lilla N.	P02-36	Macpherson E.	High-02-1	Meinschad M.
Lin Y. – L.	VS06-2	Maffei M.	VS07-3, P06-3	Meis J.
Linde P.	P03-23-jD, P09-1-jD	Magyar M.	P06-7	Meiß F.
Lindel K.	VS20-5, P06-16, P12-7	Mai S.	VS15-1	Meixner E.
Lindenmeier J.	P03-21	Maier A.	VS17-3-jD	Melchior P.
Linder B.	P02-20	Maier-Hein L.	P03-40-jD	Mendes V. D. S.
Lindner A. K.	VS07-3	Maihöfer C.	P03-11	Mergen E.
Linge A.	VS19-3	Maile T.	P03-29	Merten R.
		Makocki S.	VS12-4	Meschke T.
		Manapov F.	VS01-1-jD, P05-12-jD, P05-14-jD, P05-16-jD,	Mesrogli H.
				Metzenmacher M.
				Metzger K.
				Meyer F.
				Michl J.

Micke O.	VS21-3	Nagpal S.	P02-41	Oertel M.	VS18-5-jD, VS21-5-jD, P01-1-jD, P06-9-jD, P09-2, P09-3-jD, P09-6-jD
Miederer M.	High-02-2	Narvaez C.A.	P03-25, P04-8	Oetting A.	P03-4-jD
Mielenz T.	P13-2-jD	Nassif S.	P03-51	Olbrich D.	High-01-2-jD, P02-37, P03-25, P05-5
Mielke T.	P15-10-jD	Naumann P.	P11-14	Oliinyk D.	P03-33-jD, P03-6-jD
Mikesch J. H.	VS18-5-jD, P09-3-jD	Naveh A.	P03-39, P16-13, P16-18	Onyshchenko K.	VS14-1, P15-1
Milow J.	VS02-2	Nawar T.	VS18-1, P09-5	Opitz E.S.	P05-1
Minasch D.	VS15-1	Nestle U.	VS01-5, High-02-2	Oppermann J.	P03-16
Minibek L.	VS19-4	Neumann J.	VS11-5	Orth M.	VS08-5
Minsky B. D.	VS10-2	Neumayer T.	P03-16	Ostheimer C.	VS07-5-jD, P05-1
Mirus A.	P03-53	Neumuth T.	P03-10	Othman A.	VS02-5, P07-5
Mix M.	VS19-2-jD, VS19-5, High-02-2	Newton M.	High-02-1	Ott O.J.	VS17-1-jD, VS17-5, P12-3
Mletzko C.	P16-8	Nguemgo-Kouam P.	P15-39, P15-41	Ottinger H.	P09-7
Mock U.	VS23-2	Nicolay N. H.	VS01-5, VS02-4, VS05-2, VS08-4-jD, VS12-2, VS12-3-jD, VS12-5, VS19-2-jD, VS19-5, VS21-1, P03-18-jD, P03-1-jD, P03-2, P03-21, P03-24-jD, P03-44-jD, P03-47, P03-8-jD, P04-10, P04-4, P04-5, P07-7, P07-8, P15-5-jD	Owin N.	P03-38
Möckelmann N.	VS19-1, P03-28	Nicosia L.	P05-2	Özgüroğlu M.	High-02-1
Möckl A.	High-01-3	Nieder C.	VS15-3	Öztunali A.	P02-39
Mohamed A. A.	P11-18, P11-7	Niedermann G.	VS14-1, VS14-2, VS19-2-jD, VS19-5, P15-1	P	
Mohammad F.	VS12-2, P07-14	Niels T.	VS05-3-jD	Palenta H.	P15-26-jD
Mohr C.	VS18-3	Nierer L.	VS04-1, VS04-3, VS09-1, VS12-1, VS20-4, VS22-5, P05-14-jD, P11-9	Palti Y.	P02-19, P02-6, P05-9-jD
Mokhir A.	P15-25-jD	Niesel K.	High-01-3	Papathemelis T.	P04-15
Moll M. S.	P07-15, P07-19-jD	Nieto A.	VS08-5	Papsdorf K.	P02-21, P13-10
Mönnich D.	P04-12, P11-12	Niewald M.	VS17-4	Paragios N.	P16-1
Monoranu C. – M.	P02-3	Nikolaou K.	VS02-5, VS09-3, P03-20-jD, P07-5	Partl R.	VS07-2, P06-5, P06-7
Moog L. J. C.	P03-30-jD	Nimmerjahn F.	VS17-3-jD	Paschen C.	P07-15
Moratin J.	P03-31-jD, P03-37	Nishikawa R.	P02-41	Pascher A.	P06-9-jD
Moreira A.	VS16-4	Niu L. – N.	P15-3, P15-7	Pascher F.	P12-2
Moreira J.	VS11-5	Niyazi M.	VS04-1, VS04-3, VS08-5, VS09-1, VS12-1, VS18-4-jD, VS19-4, VS20-4, VS22-4, VS22-5, P05-14-jD, P07-4-jD, P11-14, P11-9, P13-6, P16-5	Passlick B.	VS01-2
Moritz R. K. C.	VS18-1, P09-5	Noell S.	VS13-3, P02-2-jD	Patties I.	P15-12, P15-22
Mose S.	P16-15	Noessner E.	VS01-1-jD	Patzer C.	VS21-2-jD
Motthagy F. M.	VS13-1	Nordhausen T.	VS05-1, P13-4	Paul K. M.	P11-5
Moustakis C.	VS18-1	Nordquist L.	VS19-1	Paulsen F.	VS02-5, VS06-3-jD, VS13-3, VS20-2, P02-1, P02-27-jD, P02-2-jD, P02-7-jD, P10-2-jD, P10-4, P11-11-jD
Mptsaris A.	VS22-2, P02-42	Notter M.	P04-5	Paz-Ares L.	High-02-1
MRgRT		Nour Y.	P02-32, P04-13-jD, P16-22-jD	Pazos M.	P05-22
Mücke J.	VS22-4	Nowak A.	VS19-3	Peeken J. C.	VS11-5, P03-35
Mücke R.	P04-17, P06-15, P12-4	Nyflot M.	VS11-5	Peiler A.	P04-9-jD
Müdder T.	P02-32, P04-13-jD, P05-17, P06-10-jD	Oberwahrenbrock T.	High-01-3	Peitzsch C.	VS16-2-jD
Muecke J.	P16-5	Ochel H. – J.	P11-17	Pelak M.	VS23-2
Mukherjee P.	VS01-4-jD	Ochovosky S.	P16-13	Pelikan C.	VS01-1-jD
Müller A.	VS18-3	Oebel L.	P03-13-jD	Penchev P.	P16-4
Müller A. – C.	VS02-5, VS20-2, P07-5, P11-11-jD, P11-12			Perner S.	P03-52
Müller E. C.	VS18-1, P09-5			Perryck S.	VS16-4, P11-4
Müller L. N.	VS17-4			Peterka K.	VS10-5
Müller S.	P03-34			Peters B.	P13-12
Mumblat H.	P05-9-jD			Peters R.	P01-2, P01-3
Münch C.	VS08-2, VS14-4			Petersen C.	VS08-3, VS11-4-jD, VS15-4-jD, VS16-2-jD, VS19-1, VS21-4, P02-23, P03-28, P03-4-jD, P03-5
Münch S.	P03-35			Petraki C.	VS08-2
Munster M.	P02-19, P02-6, P05-9-jD			Petrenko M.	P04-6-jD, P15-24
Münster zu J.	P13-2-jD			Pfaffendorf C.	High-01-2-jD
Münter M.	P03-43			Pfau L.	P15-12
Murnik M.	VS12-2			Pfister K.	P12-1
Mussa S.	P13-10				
Muster J.	P05-18-jD, P05-19-jD				
N					
Nachbar M.	VS09-2, VS09-3, VS10-4, P03-20-jD, P04-12, P06-2, P07-5, P11-10-jD, P16-1				
Nadji S.	VS20-5				
Nagaraja S.	VS20-5				
Nägler F.	P02-44				
O					

Pflüger E.	P04-6-jD	Ramm U.	P16-8	Rödel F.	VS08-2, High-01-3,
Pflugradt U.	P03-11	Rapp F.	P15-6		VS14-5, P02-20, P03-
Pichler R.	VS07-3	Rassamegevanon T.	DP-04		16, P15-2, P15-6
Pierscianek D.	P11-15, P11-2	Ratzisberger A.	P03-49-jD, P03-50-jD	Roeder F.	VS10-5, P06-6
Pigorsch S.U.	P03-35	Rau A.	VS15-3	Roers J.	P15-32-jD
Pigrosch S.U.	P03-45	Rauch J.	P03-33-jD, P03-6-jD	Roesch J.	VS21-5-jD, P11-1
Pinkawa M.	P07-11, P16-16	Reardon D.A.	P02-41	Rogers S.	VS15-1, High-02-4
Piwonski I.	P03-7-jD	Reck M.	VS01-2, VS01-3, High-02-1	Rogge A.	P01-2, P01-3
Placidi L.	VS22-5	Regnery S.	VS20-3-jD, VS22-3, VS23-1-jD, VS23-5-jD, P02-17-jD, P03-37, P03-39, P03-40-jD, P11-13, P11-14, P11-5, P15-10-jD	Roggendorf S.	VS05-4
Planchard D.	High-02-1	Rehn S.	P09-2, P15-32-jD	Rogowski P.	VS02-1, VS02-2, VS02-3, VS12-1, P07-13, P07-18, P07-3, P11-6, P11-9
Plankensteiner M.	P06-3	Reichel C.	P15-30	Rohn R.	P16-20, P16-9
Plate K.	High-01-3	Reidt J.	P15-24	Röhner F.	P05-17
Platzek I.	VS09-5	Reimold M.	P02-7-jD	Röhrich M.	P16-7-jD
Plönies T.	P05-7-jD	Reinalter J.	P04-4	Rolf D.	VS18-1, P02-39, P03-38, P09-5, P10-3
Poetscher M.	VS10-5	Reinartz G.	P01-1-jD, P09-2, P09-4, P09-6-jD, P15-32-jD	Röllich B.	P02-42, P02-45, P04-7
Pohl M.	P11-5	Reindl J.	P15-27	Romano A.	VS22-5
Pohlenz C.	P03-10	Reiner M.	VS04-3, VS09-1, VS20-4, VS22-4, VS22-5, P11-9, P16-5	Roque T.	P16-1
Pohn A.	P02-29-jD	Reinhardt C.	P09-7	Rosenbrock J.	P09-1-jD
Polat B.	High-01-4, P02-12, P02-3, P07-12	Reinhardt D.	P09-7	Rothe F.	P15-22
Poole L.	VS16-2-jD	Reinmuth N.	VS01-1-jD, P05-16-jD, P05-3-jD	Rothe T.	VS15-3, P04-4
Popp I.	VS15-3, High-02-4, VS23-4, P02-12, P16-11	Reinscheid M.	P15-7	Rothkamm K.	VS08-3, VS16-2-jD, VS19-1, P03-4-jD
Porat Y.	P02-19, P02-6, P05-9-jD	Reiser M.	VS01-2	Rottler M.	P06-6
Possiel J.	VS21-2-jD, P06-11-jD	Reisert M.	VS15-3	Rottler M. C.	VS04-1
Potkrajcic V.	VS06-3-jD, P10-2-jD, P11-11-jD	Reiss Y.	High-01-3	Rübe C.	VS06-5, VS17-4, P01-1-jD
Pott C.	P09-2	Reiter I.	VS10-5	Rübner M.	VS16-1
Pöttgen C.	VS11-3, VS18-3, P04-18, P05-15-jD, P05-7-jD, P06-8, P09-7, P11-15, P11-2, P16-12	Reitz D.	VS22-4, P13-6, P16-5	Rückert M.	VS17-3-jD, P15-14-jD, DP-03
Prause M.	VS15-5-jD	Rekowski S.	VS03-1-jD	Rudack C.	P03-38
Prehn F.	P15-28	Renkamp C. K.	P11-13	Rudolf T.	P11-4
Priesch-		Renkamp K.	VS20-3-jD	Ruf J.	VS02-1, VS02-3, VS02-4, VS19-2-jD, VS19-5, P07-7, P07-8
Grzeszkowiak B.	P02-4, P15-41	Renner W.	P06-5	Ruge M.	VS13-1
Putz F.	High-01-1, VS13-4, VS15-2, VS17-5, P02-16, P02-18-jD, P12-3, P16-6	Rezazadeh A.	VS15-1	Rühle A.	VS01-5, VS08-4-jD, VS12-3-jD, VS12-5, VS19-2-jD, VS19-5, VS21-1, VS21-5-jD, P03-18-jD, P03-1-jD, P03-2, P03-21, P03-24-jD, P03-44-jD, P03-47, P03-8-jD, P04-10, P15-5-jD
Pytko I.	VS16-4, P03-12	Ribbat-Idel J.	P03-52	Runte C.	P16-23
Q		Riboldi M.	VS19-4	Rupp R.	VS05-3-jD
Qamhiyeh S.	VS11-3, P05-15-jD, P16-12	Riechelmann H.	P03-17	Ruth P.	VS15-5-jD, P02-1
Quantin X.	High-02-1	Rieckmann T.	VS19-1, P03-4-jD	Rutzner S.	VS14-3, High-02-3, P06-4, P11-1
Quarz L.	P04-2	Riedl D.	P03-17	Rzepka D.	P15-13, P15-37
R		Rief H.	VS05-2	S	
Rabbels J.	P03-43	Rieken S.	VS06-4, VS21-2-jD, P05-18-jD, P05-19-jD, P05-21, P06-11-jD	Saalmann M.R.	P04-5
Rachel Z.E.	P03-40-jD	Riesterer O.	VS15-1	Sabatino M.	P02-26, P02-33, P02-40, P07-9, P12-5
Rademacher J.	VS22-3	Rimner A.	High-02-1	Sachpazidis I.	P04-10, P07-7
Rades D.	High-01-2-jD, P02-37, P03-25, P03-52, P04-8, P05-5	Rippke C.	VS20-3-jD, VS22-3, P11-13, P11-14	Sachsenmaier S.	VS06-3-jD, P10-2-jD
Radi M.	P01-5	Rischke H.C.	High-02-2	Safarkhanlo Y.	VS09-4
Radicioni G.	VS01-5, VS12-5	Ristau J.	P07-4-jD	Sahbaz Y.	P15-3, P15-7
Radlanski K.	P06-14, P11-20, P13-12	Ristow O.	P03-31-jD	Sahin Z.	P04-18
Rahbar K.	P07-10	Ritschel M. – L.	P13-11-jD		
Rahlf E.	VS08-3	Roberge D.	P02-41		
Rainer F.	P11-1	Röddiger S.	P12-2		
		Rödel C.	VS03-2-jD, VS08-2, VS10-1-jD, VS10-2, High-01-4, VS14-5, VS16-5, P03-16, P03-48, P05-11, P15-2, P16-8		

Sahm F.	P02-15	Schmidberger H.	VS05-2, VS12-3-jD, P01-1-jD, P03-13-jD, P03-14-jD, P03-9	Seibold P.	P15-36
Saicic S.	VS04-1	Schmidt A.	VS03-3	Seidel C.	P02-21, P02-30, P02-44, P15-12
Salamero-Boix A.	High-01-3	Schmidt H.	VS05-1, VS05-4, P06-9-jD, P13-4, P13-7	Seidensaal K.	VS06-1-jD, VS20-3-jD
Sallinger J.	VS10-5	Schmidt M.	VS13-4, VS15-2, P02-16, P02-18-jD	Seidl K.	VS08-5
Salvador E.	P02-34, P02-35, P02-36, P02-8	Schmidt- Hegemann N. – S.	VS02-1, VS02-2, VS02-3, P05-23-jD, P07-13, P07-18, P07-3, P11-6	Seifert M.	P06-13
Salvers P.	P02-28	Schmitt D.	P05-19-jD	Seifert V.	P02-20
Samaga D.	P15-8	Schmitter C.	VS13-4, VS15-2	Selin R.	P15-25-jD
Sami A.	P15-21	Schmitz L.	P11-18	Semrau S.	VS13-4, VS14-3, VS15-2, High-02-3, P02-16, P02-18-jD, P03-34, P03-48, P05-4, P11-1
Sammer M.	P15-27	Schneeweis C.	P15-11	Senft C.	P02-20
Sandalcio glu I.	VS22-2, P02-42	Schneider C.	P15-11	Senger C.	P03-18-jD
Sandrini E.	VS23-5-jD	Schneider G.	P15-11, P15-17	Seppi T.	VS03-4
Santiago A.	P05-15-jD, P16-12	Schneider S.	VS09-5	Serbian I.	P04-6-jD
Sarif I.	P02-39, P10-3	Schneiderman R. S.	P02-6, P05-9-jD	Serpa M.	P04-4
Sarria G. R.	P03-46-jD, P05-17, P06-10-jD, P07-6	Schneiders F.	High-02-4	Sevenich L.	High-01-3
Sasazuki T.	P15-30	Schnell O.	VS08-4-jD	Shah N. J.	VS13-1
Saupp E.	P15-17	Schnellhardt S.	VS16-1, P02-3, P03-3, P06-1	Shany N.	P16-18
Sawyer W.	VS01-3	Schodrok D.	P03-28	Shariat S.	P07-15
Scafà D.	P02-32, P06-10-jD	Schoenecker S.	P05-14-jD	Shariff M.	P16-19
Schachtner G.	VS07-3	Scholber J.	P04-10, P04-5	Sharma S. J.	P03-23-jD
Schaefer-Schuler A.	High-02-2	Scholz C. W.	VS18-2	Shehu E.	VS05-4, P13-7
Schäfer A.	P13-6	Scholz M.	P02-9	Shi R.	P11-6
Schäfer H.	VS10-1-jD	Schönecker S.	VS04-3, P13-6	Shi W.	P02-41
Schäfer U.	P05-20, P07-16	Schostak M.	P11-17	Shirasawa S.	P15-30
Schafhausen P.	P03-28	Schötz U.	DP-05	Shmueli Y.	P05-9-jD
Schallerbauer-Peter A.	VS23-2	Schreck U.	High-01-2-jD	Shteingauz A.	P02-19, P05-9-jD
Scharl A.	P04-15	Schreiber A.	High-01-2-jD	Siats J.	P09-4
Scharpf M. O.	P10-2-jD	Schreiber C.	P03-22, P03-41	Siebert F. – A.	P16-14, P16-25
Schaub S.	VS11-5	Schreiber J.	P01-5, P05-13-jD	Siegmann A.	VS07-1
Schaule J.	High-02-4	Schröder A.	DP-02	Sieker F. P.	P03-42
Scheer I.	P02-22	Schubert P.	VS14-3, P11-1	Sigle A.	VS02-4, P07-7, P07-8
Scheermann J.	P13-9	Schuler M.	P05-7-jD, P11-2	Sihono D. S. K.	P11-3
Scheffler A.	P06-14, P13-12	Schültke E.	P15-28	Simeonov Y.	P16-4
Schellenberg M.	P03-40-jD	Schultze J.	P12-6, P16-25	Simonsen M.	P16-23
Scherf C.	VS16-5, P16-8	Schultze-		Sittel C.	P03-43
Scherlach C.	P02-30	Seemann W.	P07-8	Siva S.	High-02-4
Schicht A.	VS01-4-jD	Schulz C.	P12-6	Skardelly M.	P02-7-jD
Schick F.	VS09-3, P03-20-jD, P07-5	Schulz M.	High-01-3	Skazikis G.	High-02-4
Schierling W.	P12-1	Schürer M.	P02-30	Skoetz N.	VS05-3-jD
Schiesl A.	P02-20	Schuster B.	VS10-3, P15-13, P15-15, P15-40	Skvorcov S.	VS07-3, P06-3
Schiffner C.	P06-12	Schüttrumpf L.	P03-11	Soborun V. K.	VS07-4
Schild S.	P03-52	Schuy C.	P16-4	Sohn C.	P04-1
Schilling D.	P15-11, P15-17, P15-23-jD, P15-9	Schwaiger S.	VS10-5	Solbach C.	VS16-5
Schimek-Jasch T.	VS01-5, High-02-2	Schwazbach M.	High-01-4	Sommer M.	P03-5
Schirmer M. A.	VS21-2-jD, P05-21, P06-11jD	Schweizer C.	VS14-3, P11-1	Sonnhoff M. A.	P13-2-jD
Schittethelm J.	VS13-3, P02-1, P02-2-jD, P02-7-jD	Schymalla M. M.	High-02-4, P02-11	Somtag T.	P15-38
Schlaich F.	P12-2	Schytte T.	P05-6	Sörgel C.	P06-4
Schlampf I.	P04-1	Scobiaala S.	P02-39, P06-9-jD, P07-10, P10-1, P16-21	Sousa C.	P11-4
Schleicher S.	VS15-5-jD	Sebastian M.	VS01-2	Spaan F.	P04-18
Schlemmer H. – P.	P11-14	Sebek M.	VS23-2	Spaas M.	High-02-4
Schlenska-Lange A.	High-01-4	Sedlaczek O.	P11-14	Sparensberg A.	P16-15
Schlenter M.	P11-18	Sedlmayer F.	VS10-5	Späth R. G.	P03-11
Schmalz C.	P01-2, P01-3	Seegen-		Specht H. M.	VS22-1
Schmeel C.	P04-13-jD	schimidt H. H.	P12-2, P12-7, P16-10	Speradio M.	P15-30
Schmeel L. C.	P07-6, P16-22-jD	Seeling M.	VS17-3-jD	Sperk E.	P15-36
Schmelting C.	VS18-3	Segelhorst S.	VS16-1	Spigel D. R.	High-02-1
Schmid R.	VS10-5			Spitzweg C.	P03-33-jD, P03-6-jD
Schmid R. M.	P15-11, P15-17			Spohn S. K. B.	VS01-5, VS02-3, VS02-4, VS12-5, VS21-1, P03-44-jD, P04-10, P07-14, P07-7, P07-8
Schmid T. E.	P15-23-jD, P15-27				

Spraker M.	VS11-5	Stritzelberger J.	P02-13-jD	Thomsen A. R.	P04-5
Sprave T.	VS01-5, VS05-2, VS12-5, VS21-1, P03-1-jD, P03-2, P03-21, P03-24-jD, P03-44-jD, P03-47, P03-8-jD, P04-10, P04-4, P07-7, P07-8	Strnad V.	VS11-2	Thorwarth D.	VS02-5, VS09-2, VS09-3, VS10-4, P03-20-jD, P04-12, P06-2, P07-17-jD, P07-5, P11-10-jD, P11-12, P16-1
Sprengel S. D.	P02-10, P11-5	Ströhle S.	P07-12	Thum P.	VS20-4
Spring L.	VS01-2	Strohm G. L.	P15-39	Thurner E. – M.	VS07-2
Spring M.	VS15-5-jD	Stromberger C.	VS22-1, P03-18-jD, P03-7-jD	Tietze R.	P03-22, P03-41
Staab-Weijnitz C.	VS01-1-jD	Strouthos I.	VS02-1, VS16-5	Timm L.	P07-11
Staackmann C.	P03-52	Strube D.	P03-51	Timmermann B.	VS06-2, VS06-5, VS11-1, VS23-3
Stadler R.	VS18-1, P09-5	Struck J.	P07-9	Tinhofer I.	VS10-1-jD
Stahl M.	P06-8	Struck O.	P05-1	Tippelt S.	VS23-3
Staib L.	High-01-4	Struffert T.	P02-5	Tobermann A.	P04-15
Stangl G. I.	VS05-4, P13-7	Struve N.	P03-4-jD	Todorovic M.	VS11-4-jD, VS15-4-jD, P02-23
Staufenbiel I.	P03-30-jD	Stsefanenka A.	P03-7-jD	Ton M.	VS06-1-jD
Steckelberg A.	VS05-4, P13-7	Studer G.	P04-3	Tonndorf-Martini E.	P11-14, P15-10-jD
Stefanowicz S.	VS09-5	Stummer W.	VS03-1-jD, P02-39	Tosch M.	High-02-2
Steffal C.	VS15-1	Stuschke M.	VS01-2, VS08-1-jD, VS10-1-jD, VS11-3, VS18-3, P04-18, P05-15-jD, P05-7-jD, P06-8, P09-7, P11-15, P11-2, P16-12	Toulany M.	VS08-3, P15-16, P15-19
Stegen B.	VS08-5	Suchorska B.	P02-9	Toussaint A.	P13-8-jD
Steger F.	P03-32-jD, P03-49-jD, P03-50-jD	Subtil F.S.	DP-05	Trapa L. – Z.	P03-28
Stegger L.	P07-10	Sülberg H.	High-01-4	Trapp C.	VS02-1, VS02-2, VS02-3, P07-13, P07-18, P07-3, P11-6
Stegmann S.	P13-4	Sunderkötter C.	VS18-1, P09-5	Trarbach T.	P06-8
Stein H.	P06-13	Süß C.	VS21-5-jD, P03-32-jD, P03-49-jD, P03-50-jD	Traub F.	VS06-3-jD, P10-2-jD
Stein K. – P.	VS22-2, P02-42	Suwelack D.	P03-38, P16-23	Traxdorf M.	P03-34
Stein M.	P02-28, P02-5	Sweeney R.	P02-12	Trenschel R.	P09-7
Stein R.	P03-22, P03-41	Swietach P.	P04-6-jD	Tribius S.	VS21-4
Stein S.	High-01-3	Syed M.	P16-7-jD	Trillenberg P.	P02-37
Steinbrinck K.	P09-5	Szeverinski P.	P16-2	Trommel M.	P16-8
Steinbrink K.	VS18-1	Szücs M.	P14-2	Trommer M.	VS05-3-jD, VS21-5-jD, P09-1-jD
Steinhart H.	P03-43	Szymonomicz K.	P15-4	Troost E. G. C.	VS07-4, VS09-5, VS12-4, P03-29
Steinmann D.	VS06-5, P03-51	T		Troschel F. M.	VS03-1-jD, P15-20-jD, P15-26-jD
Steinmeier T.	VS06-2	Tabatabai G.	VS13-2, P02-7-jD	Trunova N.	VS01-3
Stelljes M.	VS18-5-jD, P09-3-jD, P09-4	Tamaskoics B.	VS21-5-jD	Tschakert R.	P03-38
Stenzl A.	VS02-5	Tamaskovics B.	High-02-3, P03-15	Tscheulin D. K.	P03-21
Stera S.	High-02-4	Tanadini-Lang S.	VS09-4, P05-6, P11-4, P11-8, P13-1-jD	Tsedeke A. T.	P15-6
Sticht C.	P15-21	Taugner J.	VS01-1-jD, P05-12-jD, P05-16-jD, P05-23-jD, P05-3-jD	Tselis N.	VS16-5, P16-8
Stief C.	VS02-1, VS02-2, VS02-3, P07-3	Tavassol F.	P03-26-jD	Tsikkinis A.	VS04-4
Stieler F.	P11-3	Temming S.	VS15-1, P07-11, P16-16	Tufman A.	VS01-1-jD, P05-12-jD, P05-16-jD, P05-22, P05-23-jD, P05-3-jD
Stillkrieg W.	P16-19	Tempel Brami C.	P02-8, P05-9-jD	Tulchiner G.	VS07-3
Stockinger M.	High-02-2	Tenev A.	P02-27-jD, P07-17-jD	Tulchiner N.	VS07-3
Stoffels G.	VS13-1	Tennstedt P.	VS21-4	Tvilsted S. S.	P02-37, P03-25, P04-8, P05-5
Stoian R.	VS19-2-jD, VS19-5, P03-18-jD, P03-2, P03-24-jD, P03-44-jD, P03-47, P04-10	Thamm R.	VS07-1	U	
Stoller S.	P04-4	Theegarten D.	P05-7-jD	Udo G.	P11-1
Stolte A.	P11-12	Theiss C.	P15-4	Uhl B.	P15-30
Strack M.	VS08-4-jD, P15-5-jD	Theodorou M.	P02-24	Uhl E.	P02-28, P02-5
Stransky N.	VS13-3, VS15-5-jD, P02-1	Thiele J.	VS07-4	Uhlemann D.	High-01-2-jD
Stranz B.	VS07-2	Thiem J.	P03-29	Umutlu L.	P05-7-jD
Stranzenbach R.	VS18-1, P09-5	Thieme A. H.	VS01-4-jD, High-02-2	Unger K.	VS08-5, P03-11
Stranzl-Lawatsch H.	VS07-2, P06-5	Thiyagarajah P.	High-02-1	Unterberg A.	P02-15
Sträter R.	P02-39	Thomann B.	P07-7	Unterkirhere O.	P04-3
Straub K.	VS04-3, VS12-1, VS22-5, P05-14-jD, P11-9	Thomas C.	VS07-4, VS20-2		
Strauß D.	P07-1, P07-20	Thomas E.	VS10-1-jD		
Streb L.	P11-3	Thomas G.	P05-1		
Strebhardt K.	VS08-2	Thomas M.	VS01-2		
Striepe S.	P02-30				

Unterrainer M.	P05-3-jD	Wagner K.	P09-1-jD	Wildemann A.	P15-24
Urbach H.	VS15-3	Wagner L.	P12-1	Wilhelm M.	P06-13
Urman N.	P02-6, P16-13, P16-18	Wagner T. L.	VS16-2-jD	Wilke L.	VS09-4, P11-4, P13-1-jD
Uta D.	P07-1	Wainer Katsir K.	P02-6	Wilkens J.J.	P15-9
Utz D. D.	P05-13-jD, P11-10-jD	Walch A.	VS08-5	Wille L. – M.	VS03-1-jD
V					
Valentini C.	VS09-5, VS12-4	Waltenberger M.	VS21-5-jD, P03-35, P03-45	Willich N.	VS06-5
van Heek L.	P03-23-jD	Walter F.	VS04-1, VS10-1-jD, VS19-4, VS20-4, P03-11, P06-6, P11-9	Willmann J.	VS20-1, P13-1-jD
van Timmeren J.	P03-12, P11-8	Wang L.	P15-1	Wilms C.	P06-9-jD
Vansteenkiste J. F.	High-02-1	Wardelmann E.	P10-3	Windberg M.	P05-1
Vardi M.	P16-18	Wark A.	VS18-2	Windschall A.	P12-2
Vassis S.	P03-51	Wassermann Y.	P16-13	Winkelmann R.	P03-16
Vatter H.	P02-32	Waterkamp C.	P15-4	Winkler L. – S.	P03-34
Vaupel P.	P04-5	Weber U.	VS11-1, P16-4, DP-01	Winkler T.	P02-29-jD
Veerman M.	P06-16	Weckesser M.	P07-10	Winssinger N.	VS08-5, P15-30
Vega-Rubin-de-Celis S.	P15-4	Wegen S.	VS21-5-jD, P03-23-jD, P09-1-jD	Wirth M.	VS20-2
Veldwijk M. R.	P15-36	Wegener D.	VS02-5, P03-20-jD, P07-5, P10-4, P16-1	Witt M.	VS11-1, DP-01
Venhoda C.	VS10-5	Wegert L.	P03-5	Witteler J.	P02-37
Verhoeff J. J. C.	High-02-4	Wegner M.	P07-2-jD	Wittig A.	VS15-1
Vermeren X.	VS23-3	Weidner N.	P04-1, P10-4, P11-12	Wittig-Sauerwein A.	High-02-4
Vicente D.	High-02-1	Weikl L.	VS17-2-jD	Wölfl M.	P02-9
Viehweger C.	P02-21	Weiland J.	P02-34, P02-35, P02-36	Wollschläger D.	VS05-2, VS12-3-jD, P03-13-jD, P03-14-jD
Vinsensia M.	VS21-5-jD	Weinberg U.	P02-19, P02-6, P05-9-jD	Wolters H.	P07-10
Vitek P.	VS21-3	Weingandt H.	P05-14-jD	Woodruff H.	VS11-5
Vitzthum S.	P03-53	Weinhold C.	P15-24	Worawongsakul R.	VS06-2
VLaskou Badra E.	VS20-1, P13-1-jD	Weinstrauch E.	High-01-2-jD, P02-38	Wördehoff H.	P03-27
Vogel L.	P11-3	Weishaupt C.	VS18-1, P09-5	Wrede K.	P11-2
Vogel M. M. E.	P03-35	Weiss Lucas C.	VS13-1	Wu Y. – L.	High-02-1
Volkenborn V. C. C.	P03-46-jD	Weissmann T.	High-01-1, VS13-4, VS15-2, VS17-1-jD, VS17-5, P02-16, P02-18-jD, P05-24, P12-3, P15-15	Wuchter P.	P15-5-jD
Vollmuth P.	P02-15	Weitkamp N.	P11-4	Wulff J.	VS11-1
Voloshin Sela T.	P02-8, P05-9-jD	Weitz J.	P15-35-jD	Würschmidt F.	High-01-2-jD, P02-26, P02-33, P02-40, P07-9, P12-5, P14-1
Voloshin Y. Z.	P15-25-jD	Well J.	VS04-1		
von Bargen C.	VS19-1	Welslau M.	P03-15	X	
von Bestenbostel R.	VS04-3, VS12-1, VS20-4, VS22-5, P05-14-jD, P07-13, P07-3, P11-6, P11-9	Wenter V.	VS02-2	Xiang K.	VS14-4, P15-4
von Büren M.	P07-14	Wenz F.	P15-21, P15-36	Xu S.	VS08-1-jD
von der Grün J.	High-02-3, VS21-5-jD, P03-15, P03-16, P03-48	Werner E. M.	P05-5	Y	
von der Heyde E.	P03-15	Werner K.	P16-16	Yahya N.	P03-29
von Klot C. A. J.	P07-6	Werner M.	VS19-2-jD, VS19-5	Yasin E. B.	VS08-1-jD
von Neubeck C.	DP-04	Westermaier T.	P02-36	Yilmam S.	P16-10
von Schacky C.	VS11-5	Wetter A.	P05-7-jD	Yppärilä-Wolters H.	VS06-5
Vonthein R.	High-01-2-jD	Weusthof K.	VS06-4, P03-37, P03-40-jD	Z	
Vordermark D.	VS04-2, VS05-1, VS05-4, VS07-5-jD, P01-1-jD, P03-42, P04-6-jD, P05-1, P08-1, P11-19, P13-4, P13-7, P14-1, P15-24	Weykamp F.	VS20-3-jD, VS22-3, P11-13, P11-14, P11-5	Zaharie A.	P07-15
Vorotniak N.	P07-20	Wichmann J.	P03-26-jD, P03-30-jD, P03-51, P04-11-jD	Zaharie A. T.	P07-19-jD
Vorwerk H.	VS03-5	Widder J.	P07-15	Zahn M. – O.	VS01-2
Voss M.	P02-20	Wiedenmann N.	VS19-2-jD, VS19-5	Zahnreich S.	P03-9
Vrachimis A.	VS02-1	Wiegel T.	VS07-1, VS18-2	Zamboglou C.	VS01-5, VS02-1, VS02-1, VS02-3, VS02-4, VS12-5, VS21-1, P03-18-jD, P03-24-jD, P03-44-jD, P03-8-jD, P04-10, P07-14, P07-7
Vu E.	P03-12	Wiehle R.	VS01-5, P07-7, P16-11	Zambolgou C.	P07-8
Vu J.	P15-33	Wiesweg M.	P05-7-jD, P11-2	Zamburlini M.	VS09-4, VS16-4
Vuong D.	P05-6	Wiewrodt D.	VS03-1-jD	Zaoui K.	P03-37
W					
Wagner E.	P15-3, P15-7	Wiewrodt R.	VS03-1-jD	Zech H. B.	VS19-1

Zeevi E.	P02-6, P05-9-jD
Zehentmayr F.	VS22-1
Zehetmayer S.	P07-15
Zeidan A.	P02-19
Zeman F.	P03-49-jD, P03-50-jD, P12-1
Zhang K.S.	P11-14
Zhang Y.	P15-36
Zhou J. – G.	VS14-3, VS17-5, P11-1, P12-3
Zhou M.	VS01-4-jD
Ziegler D.A.	P05-21
Ziegler P.	VS10-1-jD
Ziegler S.	P05-21
Ziert Y.	VS06-5
Zigelman G.	P16-18
Zimmer A. – L.	P02-15
Zimmermann A. – S.	P15-29
Zimmermann J.	VS23-2
Zimmermann M.	P07-12, P07-9
Zink K.	VS11-1, P16-4, DP-01
Zips D.	VS02-5, VS06-3-jD, VS09-2, VS09-3, VS10-1-jD, VS10-4, VS13-3, VS15-5-jD, VS20-2, P02-1, P02-27-jD, P02-2-jD, P02-7-jD, P03-20-jD, P04-12, P05-13-jD, P06-2, P07-17-jD, P07-5, P10-2-jD, P10-4, P11-10-jD, P11-11-jD, P11-12, P15-16, P15-19, P16-1
Zitzelsberger H.	VS08-5, P15-8
Zogaj A.	P03-21
Zöller D.	P03-2
Zorob A.	P02-3
Zschaeck S.	P03-7-jD
Zuchtriegel G.	P15-30
Zurabashvili M.	P16-15
Zwaan I.	P03-25
Zwanenburg A.	P03-29
Zweifel C.	VS15-1
Zylka W.	VS11-3