

ABSTRACTS

Inhaltsverzeichnis

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

Abstracts

Kurzvorträge Vortragssitzungen

Klinische Studien (mit Vergabe des Innovationspreises).	S6
Verschiedenes.	S8
Strahlenphysik	S13
Lebensqualität, wissenschaftsbasierte Strahlentherapie, e-health	S16
Mammakarzinom.	S19
Lymphome	S22
Individualisierte Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren	S24
Biologie 1.	S27
Prostata	S30
Hirn/ZNS	S34
Hypofraktionierung/Stereotaxie (mit Vergabe des Hochpräzisionspreises)	S36
Highlights Best Abstract (mit Vergabe des Koester-Preises).	S40
Biologie 2.	S43
Gutartige Erkrankungen	S46
Lunge.	S49

Kurzvorträge in Symposien

Y/Z Generation	S52
Symposium für Studenten: Der Strahlentherapiepatient – moderne Therapiebegleitung	S53

Poster (Professionals Present)

Gutartige Erkrankungen	S55
Hirn/ZNS Teil 1	S59
Hirn/ZNS Teil 2	S63
Hypofraktionierung, Radioimmuntherapie, Strahlenphysik	S68
Kolorektal, Lunge	S71
Kopf-Hals.	S74
Lebensqualität, Wissenschaftsbasierte Radiotherapie, Patientensicherheit.	S78
Sarkome, Lymphome, Mamma.	S81
Prostata	S83
Strahlenbiologie	S89
Verschiedenes Teil 1	S95
Verschiedenes Teil 2	S100

Poster (Young Professionals Present)

Gutartige Erkrankungen, Lymphome, Sarkome	S105
Hirn/ZNS Teil 1	S108

Abstracts, die mit jD gekennzeichnet sind, wurden von Autoren ab dem Geburtsjahr 1981 eingereicht.

Hirn/ZNS Teil 2	S116
Kopf-Hals Teil 1	S122
Kopf-Hals Teil 2	S127
Lebensqualität, Patientensicherheit.	S131
Lunge	S137
Mamma	S144
Prostata	S149
Radioimmuntherapie	S155
Strahlenbiologie Teil 1	S159
Strahlenbiologie Teil 2	S165
Strahlenbiologie Teil 3	S172
Strahlenphysik Teil 1	S178
Strahlenphysik Teil 2	S182
Verschiedenes Teil 1	S187
Verschiedenes Teil 2	S193
Kolorektal.	S200
Hypofraktionierung.	S203
Eingereichte Dissertationen	S204
Autorenindex	S206

Grußwort der Tagungspräsidenten

WILLKOMMEN

Qualität, Vernetzung, Sichtbarkeit

Sehr geehrte Damen und Herren, liebe Kolleginnen und Kollegen, ganz herzlich möchten wir Sie zur 25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO 25) in die westfälische Universitätsstadt Münster einladen.

Wir freuen uns sehr, dass wir im Jahr 2019 ein besonderes Jubiläum mit Ihnen feiern dürfen: Die Anfänge unseres Kongresses starteten vor 25 Jahren in Baden-Baden.

Der Kongress und unsere Fachgesellschaft haben in dieser Zeit eine fulminante Entwicklung genommen. Auf Grundlage dieser Historie möchten wir über das Heute und Morgen unseres Faches diskutieren: Qualität, Vernetzung und Sichtbarkeit sollen dabei die Schwerpunkte sein. Für Münster als mittelgroße Stadt in Westfalen ist der Kongress von besonderer Bedeutung. Die Stadt Münster als Ort der Geschichte, der Wissenschaft und der Lebensqualität heißt Sie zur DEGRO 25 herzlich willkommen.

Univ.-Prof. Dr. med. Hans Th. Eich
Prof. Dr. med. Oliver Micke

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

Ab 06/2019 R. Fietkau, Erlangen

Geschäftsführer/-in:

2003–2011 H. Sack, Essen

Seit 2011 N. Willich, Münster

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. Prott, 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, Freiburg

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

2018 in Leipzig R.-D. Kortmann, Leipzig

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

2020 in Wiesbaden H. Schmidberger, Mainz

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

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. Nüsslin
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

Kurzvorträge Vortragsitzungen

VS01 – Klinische Studien (mit Vergabe des Innovationspreises)

VS01-2

HYPOSIB – Hypofraktionierung mit simultan-integriertem Boost versus Standard-Fraktionierung beim Mammakarzinom: Zwischenstand nach erfolgreichem Rekrutierungsabschluss

Dellas K.^{1*}, Olbrich D.², Vonthein R.³, Illen A.², König I.³, Dunst J.¹, ARO-Studiengruppe Mammakarzinom

¹UKSH Campus Kiel, Klinik für Strahlentherapie, Kiel, Deutschland
²Universität zu Lübeck, Zentrum für Klinische Studien, Lübeck, Deutschland

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

Hintergrund: Die HYPOSIB-Studie hat erfolgreich ihr Rekrutierungsziel erreicht. 2324 Patientinnen wurden randomisiert, die Rekrutierung (ein in allen Studien kritischer Punkt) hatte sich von Studienbeginn an gut entwickelt. Hypofraktionierung mit sequentiellem Boost gilt als Alternative zur konventionellen Fraktionierung bei der adjuvanten RT nach BET, die Behandlungszeit wird von 7 Wochen auf etwa 5 Wochen verkürzt. Eine Kombination von Hypofraktionierung und simultan-integriertem Boost (SIB) mit einer weiteren Verkürzung der Therapiezeit auf drei Wochen gilt als experimentell; dieses Verfahren wird in dieser Studie geprüft.

Material und Methodik: Es handelt sich um eine multizentrische, offene, prospektive, randomisierte kontrollierte Therapieoptimierungs- und Nichtunterlegenheitsstudie. Rekrutiert wurden Patientinnen (Pat.) mit Indikation zur Nachbestrahlung der Brust (ohne regionale LK-Stationen) nach BET. Bestrahlt wurde die Brust mit 16 Fraktionen à 2,5 Gy, plus bei jeder Fraktion ein integrierter Boost mit 0,5 Gy, so dass im Boost-PTV eine Dosis von 48 Gy in 16 Fraktionen (äquivalent zu 50 Gy plus 10 Gy Boost bei 2 Gy Einzeldosis) erreicht wurde. Im Kontrollarm waren alle von der DEGRO empfohlenen Fraktionierungsregime erlaubt. Primäres Zielkriterium: progressionsfreies Überleben. Sekundäre Zielkriterien: Zeit bis zum Auftreten eines lokalen Rezidivs, Zeit bis zum Tod (OS), Bestimmung der Sicherheit, Lebensqualität, kosmetisches Ergebnis, gesundheitsökonomische Aspekte.

Masterplan der Studie: 2324 Patientinnen wurden in 88 aktiven Prüfzentren in die Studie randomisiert. Rekrutierungsstart war der 29.06.2015, Rekrutierungsende der 08.01.2019. Dauer der Behandlung pro Patientin 22 (experimenteller Arm) bzw. max. 50 Behandlungstage (im Kontrollarm). Im Rekrutierungszeitraum traten Änderungen der Leitlinie zur Therapie des Mammakarzinoms in Kraft, die das Einschlusskriterium: keine Lymphknotenbestrahlung und die Fraktionierungsregime betreffen. Analysiert werden neben den primären und sekundären Zielkriterien daher auch die Verteilung der verschriebenen Therapieregime innerhalb des Kontrollarmes und die Verteilung der Prognosefaktoren (Indikationsstellung zur Radiatio der LK).

Schlussfolgerungen: Das Rekrutierungsziel von 2324 Patientinnen wurde erreicht. Damit gehört die HYPOSIB-Studie zu den besonders erfolgreichen Projekten, die von der DKH gefördert werden. Ein wesentliches Ziel der Studie war (neben der wissenschaftlichen Fragestellung) der Aufbau einer effektiven Infrastruktur für weitere Studien. 97 Prüfzentren partizipierten an HYPOSIB (ca. 40 % aller deutschen Strahlentherapie-Einrichtungen, mehr als in jeder anderen Strahlentherapie-Studie in Deutschland zuvor). Die Ergebnisse zu den indizierten Therapieregimen und zur Radiatio der LK werden auf dem DEGRO vorgestellt und zeigen, inwiefern innerhalb der Fachgesellschaft Leitlinienänderungen zeitnah umgesetzt werden.

VS01-3

Accelerated partial breast irradiation with external beam radiotherapy: results of the German phase 2-trial

Ott O.J.^{1*}, Strnad V.², Sillkrieg W.², Uter W.³, Beckmann M. W.², Fietkau R.¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik, Erlangen, Germany

²Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany

³University Erlangen-Nuremberg, Biometry and Epidemiology, Department of Medical Informatics, Erlangen, Germany

Background and purpose: To evaluate the feasibility and efficacy of external beam accelerated partial breast irradiation (APBI) for selected patients with early breast cancer.

Patients and methods: Between 2011 and 2018, 126 patients were recruited for this prospective phase 2-trial. Patients were eligible for APBI if they had histologically confirmed breast cancer or pure DCIS, a tumor diameter ≤ 3 cm, clear resection margins ≥ 2 mm, no axillary lymph node involvement, no distant metastases, tumor bed clips, and were ≥ 50 years. Patients were excluded if mammographically they showed a multicentric invasive growth pattern, residual diffuse micro-calcifications, extensive intraductal component, or vessel invasion. Patients received 3D-conformal external beam APBI with a total dose of 38 Gy/10 fx in 1–2 weeks. The trial had been registered at the German Clinical Trials Register, DRKS-ID: DRKS00004417.

Results: Median follow-up was 36 months (range; 1–90). Local control was maintained in 125 of 126. The 3- and 5-year-local-recurrence-rates were 1%. Early toxicity (grade 1 radiodermatitis) was seen in 26.2% (33/126). Late side effects \geq grade 3 did not occur. Cosmetic results were rated as excellent/good in 99% (103/104).

Conclusions: APBI with external beam radiotherapy techniques is feasible with low toxicity, and according to the results of the present and other studies on the way to become a standard treatment option for a selected subgroup of patients.

VS01-4

Multizentrische prospektive und randomisierte Studie zur Untersuchung der Effektivität der Strahlentherapie in Abhängigkeit von der Dosierung bei schmerzhaften Arthrosen. ARHTHORAD-Studie – erste Ergebnisse einer Zwischenanalyse

Niewald M.^{1*}, Müller L.¹, Hautmann M. G.², Dzierma Y.¹, Melchior P.¹, Gräber S.³, Rube C.¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Homburg, Deutschland

²Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Regensburg, Deutschland

³Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Inform, Homburg/Saar, Deutschland

Fragestellung: Randomisierter Vergleich des Effekts einer Strahlentherapie mit einer Standarddosis vs. einer sehr geringen Dosis bei schmerzhaften Arthrosen

Patienten und Methodik: Patienten mit klinisch und radiologisch eindeutiger Arthrose der Hand oder der Kniegelenke wurden inkludiert. Weitere Einschlusskriterien waren eine Anamnesedauer von minimal 3 Monaten, ein Karnofsky-Status von ≥ 70 %, Alter ≥ 40 Jahre. Patienten mit vorausgegangener Strahlentherapie in derselben Region, Traumaanamnese, aktiver rheumatoider Arthritis und vaskulären Erkrankungen wurden ausgeschlossen. Die Patienten wurden nach Randomisation (S.G., mehrere befallene Gelenke bei einem Patienten wurden getrennt randomisiert) den folgenden Therapieschemata zugeordnet:

1. Standardarm: Gesamtdosis 3 Gy in zweimal wöchentlichen Einzelfrak­tionen von 0,5 Gy

2. Experimenteller Arm: Gesamtdosis 0,3 Gy in zweimal wöchentlichen Einzelfrak­tionen von 0,05 Gy.

Die Dosierung wurde dem Patienten nicht bekanntgegeben (einfache Verblindung).

Untersuchungen erfolgen vor und 3 bzw. 12 Monate nach Strahlentherapie. Hierbei werden als Erfolgsparameter die VAS-Skala, der KOOS-SF Bogen (Kniegelenke), der SF-SACRAH Bogen (Hand- und Fingergelenke) sowie der SF-12 Bogen zur Beurteilung des Allgemeinbefindens verwendet.

Ergebnis: Derzeit wurden 163 Gelenke randomisiert, davon 16 aus der Regensburger Klinik und 147 aus der Homburger Klinik. Davon wurden 50 Kniegelenke und 113 Hand- und Fingergelenke behandelt. 80 Gelenke wurden dem Standardarm, 83 Gelenke dem experimentellen Arm zugeordnet. Von 129 Regionen liegen bisher Nachsorge­daten nach 3 Monaten vor. Nach 3 Monaten zeigte sich eine Schmerzlinderung von im Mittel 15 VAS-Punkten [Besserung um 80 bis Verschlimmerung um 60 VAS-Punkte].

Sowohl beim Vergleich der VAS-Werte wie auch der Funktionscores zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Daten hinsichtlich des Allgemeinzustandes werden zu einem späteren Zeitpunkt ausgewertet. Ein Einfluss der Anamnesedauer ließ sich nicht feststellen. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Schlussfolgerung: Eine Überlegenheit des Standardarmes über den experimentellen Arm konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Dieses vorläufige Ergebnis deckt sich mit den Resultaten von Minten et al. 2018. Eine weitergehende Auswertung der Röntgenbilder soll den Einfluss des Schweregrades der Arthrose klären helfen. Es ist zu vermuten, dass bei einer bedeutenden Zahl der Patienten die Arthrose so schwerwiegend war, dass eine analgetische Strahlentherapie möglicherweise nicht mehr erfolgversprechend sein kann. Weiterhin ist ein Placebo-Effekt durchaus zu diskutieren. Andererseits ist die analgetische Wirkung bei einer Vielzahl von Patienten auch in dieser Studie evident geworden, so dass die Methode u. E. bei geeigneten Patienten durchgeführt werden sollte.

VS01-5

Die Rolle der stereotaktischen Strahlentherapie (SBRT) bei den lokal fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom verglichen mit der transarteriellen Chemoembolisation (TACE). Eine prospektive, nicht randomisierte Beobachtungsstudie (Heracles-Studie)

Gkika E.^{1*}, Bettinger D.², Schultheiss M.², Maruschke L.³, Bartl N.⁴, Kirste S.⁴, Bamberg F.³, Thimme R.², Grosu A.-L.⁴, Brunner T.B.⁵

¹Uniklinikum Freiburg, Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

²Uniklinik Freiburg, Innere Medizin, Freiburg, Deutschland

³Uniklinik Freiburg, Radiologie, Freiburg, Deutschland

⁴Uniklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland

⁵Uniklinik Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

Ziel: Im Rahmen dieser prospektiven, nicht randomisierten Beobachtungsstudie haben wir die Rolle der stereotaktischen Strahlentherapie (SBRT) beim lokal fortgeschrittenen hepatozellulären (HCC) Karzinom mit der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) verglichen.

Material und Methoden: In der Studie wurden konsekutiv behandelte Patienten die im Tumorboard innerhalb eines Jahres besprochen wurden, prospektiv eingeschlossen. Patienten mit lokal fortgeschritten HCC erhielten eine SBRT bei Kontraindikation für eine TACE, bei Progress unter TACE oder bei Ablehnung einer TACE. Alle anderen Patienten erhielten eine leitlinienkonforme TACE.

Ergebnisse: Zwischen 06/2016 und 06/2017 erhielten 19 Patienten eine TACE und 19 Patienten eine SBRT. Im TACE-Arm war das mediane Alter 69 Jahre, die mediane Tumorgröße war 32 (10–64) mm und

der Child-Pugh Score 5 (5:14 Patienten, 6:2 Patienten, 7:1 Patient, 8:1 Patient) Punkte. Im SBRT-Arm lag das mediane Alter bei 77 Jahren, die mediane Tumorgröße war 46 (21–210) mm und der Child-Pugh-Score lag im Median bei 5 (5:10 Patienten, 6:6 Patienten, 7:3 Patienten) Punkten. Drei Patienten (16 %) im TACE-Arm hatten eine Vortherapie und 11 (58 %) im SBRT-Arm (in den meisten Fälle mehrere). Die 2-Jahres Überlebensrate war 56 % in der SBRT Gruppe und 74 % in der TACE Gruppe ($p=0,06$), die Rate der lokalen Kontrolle nach 1 Jahr war 82 % in der SBRT Gruppe und das PFS lag im Median bei 7 Monaten in der SBRT Gruppe und 11 Monate in der TACE Gruppe ($p=0,06$). Sieben Patienten entwickelten eine extrahepatische Progression und 9 intrahepatisch in der SBRT Gruppe und einer entwickelte eine extrahepatische Progression und 6 intrahepatisch in der TACE Gruppe. Ein Patient entwickelte eine Fistel in der SBRT Gruppe und 3 Patienten entwickelten ein Postembolisations-Syndrom, ein Patient ein Leberversagen, ein Patient eine Cholangitis und ein Patient eine Pankreatitis im TACE Arm. Vier Patienten sind im SBRT Arm innerhalb von 1 Monat verstorben bei Pneumonie, Sepsis beim Harnwegsinfekt, Sepsis bei nekrotisierende Fasziiitis nach Hüft-TEP und einer wegen fulminanten Progresses. Ein Patient hat während der SBRT bei Progress pulmonal abgebrochen.

Diskussion: Die SBRT führt bei sehr fortgeschrittenen HCCs zu einer guten lokalen Kontrolle mit akzeptabler Toxizität verglichen mit der TACE. Eine randomisierte Studie ist in diesem Setting notwendig um die Rolle der SBRT weiter abzuklären.

VS01-6

Identifikation des Kriteriums Operabilität als Prognosefaktor für mit definitiver Radiochemotherapie (dRCTX) behandelte NSCLC Patienten im Stadium III – Sekundäre Analyse einer prospektiv randomisierten Studie

Gauler T.C.^{1*}, Eberhardt W.E.E.², Stamatis G.³, Aigner C.³, Schuler M.², Stuschke M.¹, Pöttgen C.¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Strahlentherapie, Essen, Deutschland

²Universitätsklinikum Essen, Innere Klinik (Tumorforschung), Essen, Deutschland

³Ruhrlandklinik, Klinik für Thoraxchirurgie und Thorakale Endoskopie, Essen, Deutschland

Fragestellung: Bei allen nicht randomisierten Vergleichen chirurgischer und strahlentherapeutischer multi- oder monomodaler Behandlungsserien beim NSCLC erzeugt der Selektionsfaktor Operabilität für die chirurgische Behandlungsalternative einen Bias. Der Impact des Selektionsfaktors auf die Prognose lässt sich nur in gleichförmigen Behandlungsserien bestimmen. Da inoperable mit operablen Patienten verglichen werden, kommen hierfür nur konservative Behandlungsschemata ohne Chirurgie in Frage. Diese seltene Chance bietet die prospektive ESPATUE-Studie, bei der nach einer Induktionschemo- und simultaner neoadjuvanter Radiochemotherapie in einem interdisziplinären Tumorboard bei Anwesenheit eines erfahrenen Thoraxchirurgen die Operabilität der Patienten beurteilt wurde. Operable Patienten wurden dann in Resektion oder dRCTX randomisiert, inoperable mit der gleichen dRCTX behandelt.

Methodik: Einschluss von Patienten, die die neoadjuvante Radiochemotherapie im Rahmen der ESPATUE-Studie erhielten und ohne Nachweis von Fernmetastasen im Tumorboard einer Institution wieder vorgestellt und mit dRCTX behandelt wurden. Das minimale follow-up dieser Patienten beträgt 5 Jahre bezüglich des Endpunktes Überleben. Operabilität als Prognosefaktor für das Überleben der homogen behandelten Patienten wurde nach der Produkt-Limit-Methode mittels Log-Rank-Test verglichen ohne und mit Propensity Score Gewichtung. Letzteres, um den Vergleich nach den bekannten Prognosefaktoren T-

und N-Klassifikatoren, Geschlecht und ECOG-Performance Status zu adjustieren.

Ergebnisse: Insgesamt erfüllten 99 Patienten die Einschlusskriterien für diese Studie, 38 Patienten waren nicht-operabel und 61 operabel. Gründe für die fehlende Operabilität waren bei 10 Patienten medizinisch-funktionelle Gründe, wie Lungenembolie oder eine COPD, die die notwendige Lungenresektion nicht erlaubte. Eine prognostisch-technische Inoperabilität wurde bei 28 Patienten festgestellt, davon 18 wegen eines persistierenden diffusen Mediastinalbefalles in der Bildgebung. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war für inoperable Patienten signifikant schlechter als für operable (Hazard ratio 1,82 (95 % CI, 1,16–2,84), $p=0,008$, Log-Rank-Test). Dieser Unterschied blieb nach Propensity Score Gewichtung signifikant ($p=0,037$, Log-Rank Test).

Schlussfolgerung: Faktoren, die die Operabilität beim NSCLC im Stadium III bestimmen, beeinflussen auch generell die Prognose. Das multidisziplinäre Team bewertet bei der Festlegung der Operabilität, medizinische und technische Faktoren und implizit die Prognose nach Therapie. Das ist bei allen retrospektiven Vergleichen chirurgischer mit strahlentherapeutischen Serien zu berücksichtigen.

VS01-7

Toxizität und Ergebnisse einer Kohlenstoffionen-Rebestrahlung von Patienten mit malignen Gliomen – erste Ergebnisse der prospektiven dosisesskalierenden CINDERELLA-Studie

Rieken S.^{1,2,3*}, Bernhardt D.^{1,2,3}, Adeberg S.^{1,2,3}, Welzel T.^{1,2,3}, Herfarth K.^{1,2,3}, Debus J.^{1,2,3}, Combs S. E.⁴

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

²Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberger Ionenstrahltherapie-Zentrum (HIT), Heidelberg, Deutschland

³Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg Institute of Radiation Oncology, Heidelberg, Deutschland

⁴Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Radioonkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

Fragestellung: Die Prognose für Pat. mit malign. Gliomen ist unverändert schlecht. Fast alle Pat. entwickeln lokale Rezidive/Progressionen nach initialer Therapie. In dieser Situation werden mit Systemtherapien und Photonen-Rebestrahlungen Überlebensraten von wenigen Monaten bei relevanter Toxizität erreicht. Die prospektive Phase I/II CINDERELLA-Studie untersucht die Toxizität und Effektivität einer dosisesskalierenden Rebestrahlung mit Kohlenstoffionen für Pat. mit Gliom-Rezidiven.

Methodik: 52 Pat. mit histolog. gesicherten WHO°II-IV Gliomen wurden einem Dosisesskalationsprotokoll folgend mit Kohlenstoffionen in Dosen von 10–16×3 Gy(RBE) bestrahlt. Ein WHO°III/IV Gliom war initial bei 42, ein WHO°II Gliom bei 11 Pat. diagnostiziert worden. Bei Rebestrahlung zeigten alle Pat. Kontrastmittelaufn. Rezidive/Progressionen. Die Bestrahlung erfolgte MRT-geplant und erfasste die Kontrastmittelaufn. (GTV) mit Sicherheitssäumen von 5 (CTV) und 3 mm (PTV). Eine Progression wurde nach MacDonald-Kriterien diagnostiziert. Die Überlebenszeiten wurden nach Kaplan-Meier, progn. Faktoren mit dem log rank-Test und die Toxizitäten nach CT-CAE v4.0 analysiert.

Ergebnis: Die med. Latenz zwischen Primär- und Rebestrahlung betrug 26 Monate. Die Zielvolumina (PTV) reichten von 12 bis 310 ml. Während der Nachbeobachtung wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten ≥ 3 diagnostiziert. Bei 4 Pat. wurde der Verdacht auf Radio nekrose geäußert. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 44 Pat. verstorben. Das med. Gesamtüberleben nach Rebestrahlung betrug 352 Tage und war unbeeinflusst durch die Rebestrahlungsdosis. Ein Trend zu besseren Überlebensraten zeigte sich für Pat. mit kleinen Zielvolumi-

na (480 Tage [PTV<75 ml] vs. 322 Tage [PTV>75 ml], $p=0,06$) und initial niedriggradiger Histologie (497 Tage [WHO II] vs. 322 Tage [WHO III/IV], $p=0,069$). Bei 45 Pat. wurde während der Nachbeobachtungszeit eine lokale Progression diagnostiziert. Die Progression wurde ausschließlich auf der Basis von MRT-Befunden diagnostiziert, während bei keinem Pat. zum Zeitpunkt der Evaluation klinische Zeichen der Progression festgestellt wurden. Das med. lokal progressionsfreie Überleben betrug 138 Tage. Insgesamt 28 Pat. erhielten bis zu 4 Linien weitere Systemtherapie nach Rebestrahlung, darunter 14 Pat., die mit Bevacizumab behandelt wurden. Die Diagnose einer Progression nach Rebestrahlung beeinflusste das Gesamtüberleben nicht.

Schlussfolgerung: Die Kohlenstoffionen-Rebestrahlung von Pat. mit malignen Gliomen ist auch mit Dosen von bis zu 16×3 Gy(RBE) sicher und wird nicht durch Toxizitäten ≥ 3 limitiert. Das med. Überleben ist mit ca. einem Jahr im Vergleich zu konkurrierenden Verfahren hoch. Ob mit Hilfe von MacDonald-Kriterien ein Therapieversagen nach Kohlenstoffionen-Rebestrahlung diagnostiziert werden kann, bleibt unklar. Zukünftige Studien werden im random. Ansatz den Stellenwert der Kohlenstoffionen-Rebestrahlung gegenüber anderen Verfahren prüfen müssen.

VS02 – Verschiedenes

VS02-1-jD

Stereotaktische Strahlentherapie von kolorektalen Oligometastasen

Stera S.^{1*}, Krug D.², Wolff R.³, Wurster S.⁴, Keller C.¹, Chatzikonstantinou G.¹, Szücs M.³, Hildebrandt G.⁵, Dunst J.², Rödel C.¹, Blanck O.²

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Strahlentherapie, Frankfurt, Deutschland

²Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

³Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurochirurgie, Frankfurt, Deutschland

⁴Universitätsmedizin Greifswald, Strahlentherapie, Greifswald, Deutschland

⁵Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Strahlentherapie, Rostock, Deutschland

Fragestellung: Die Überlebenszeit von Patienten mit oligometastasiertem kolorektalem Karzinom (CRC) hat sich in den letzten Jahrzehnten wesentlich verbessert. Dabei spielt die Qualität der Lokalthherapie der Metastasen eine zunehmende signifikante Rolle. Wir berichten über die Ergebnisse der robotergestützten stereotaktischen Radiochirurgie (SRS), Radiotherapie (SRT) und Strahlentherapie im Körperstamm-Bereich (SBRT) für oligometastasierte CRC-Patienten.

Methodik: Wir behandelten 114 Patienten mit 199 Oligometastasen eines CRC (81 Leber-, 73 Lungen-, 32 Hirn-, 7 Lymphknoten-, 4 Knochen- und 2 Weichteilmetastasen) mit medianem PTV von 18,9 ccm (0,1–2595 ccm) in 137 SRS/SRT/SBRT Behandlungsserien. Wenn notwendig (z.B. bei reduzierter Verschreibungsdosis und großen Tumoren) optimierten wir ohne D_{Max} -Reduktion die zentrale GTV-Dosis um den Tumorkern zu „boosten“. Nach ICRU91 betrug für die mediane PTV-BED₁₀: D98 % 77,8 Gy₁₀ (22,2–138,7 Gy₁₀) und D2 % 156,4 Gy₁₀ (30,2–256,3 Gy₁₀) und für GTV-BED₁₀: D50 % 140,4 Gy₁₀ (26,0–253,6 Gy₁₀).

Ergebnis: Die mittlere Nachbeobachtung betrug 22,7 Monate (1–80 Monate) bei einem medianen OS von 16,6 Monaten. Die 6-, 12-, 24-Monats OS-Raten lagen bei 81,8 %, 70,6 %, 43,5 %. Patienten mit Lebermetastasen hatten ein besseres 1-Jahres OS (84,2 % vs. 69,2 % für Lungen- und 40,0 % für Hirnmetastasen und 70,0 % für andere Metastasen). Die 6-, 12-, 24-Monats PFI-Raten lagen bei 69,0 %, 40,0 %, 24,0 %.

22,7 %. Patienten mit Lungenmetastasen hatten ein schlechteres 1-Jahres PFI (35,9 % vs. 46,2 % für Hirn- und 41,7 % für Lebermetastasen und 42,9 % für andere Metastasen). Die 6-, 12- und 24-Monats LC-Raten lagen bei 99,4 %, 89,6 % und 71,2 % bei einer absoluten LC von 88,9 %. Nebenwirkungen Grad ≥ 3 traten in diesem Kollektiv nicht auf. **Schlussfolgerung:** Die stereotaktische Strahlentherapie ist im Kontext der interdisziplinären Behandlung von Patienten mit oligometastasiertem CRC eine effektive und schonende Therapie. Patienten mit Lebermetastasen scheinen aufgrund des längeren Überlebens am meisten von einer lokalen Therapie zu profitieren, wobei auch die palliative Therapie von Hirnmetastasen eine wichtige Indikation bleibt. Das Gesamtüberleben in unserem Kollektiv erscheint insgesamt vorteilhaft, wobei der Einfluss der Lokaltherapie und der lokalen Kontrolle auf die Überlebenszeit noch weiter untersucht werden muss.

VS02-2-jD

Haben wir optimale Empfehlungen zur Zielvolumendefinition beim Analkarzinom erreicht? Eine PET-basierte Analyse der initialen Lymphknotenverteilung beim Analkarzinom

Dapper H.^{1*}, Schiller K.¹, Münch S.¹, Peeken J. C.^{1,2}, Borm K. J.¹, Weber W.³, Combs S. E.^{1,2,4}

¹Klinikum rechts der Isar/Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²Institut für innovative Radiotherapie (iRT), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Deutschland

³Klinikum rechts der Isar/Technische Universität München, Klinik für Nuklearmedizin, München, Deutschland

⁴Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Standort München, München, Deutschland

Einführung: Zurzeit existieren verschiedene international etablierte Konturierungsempfehlungen für die Definition des elektiven klinischen Zielvolumens (CTV) für die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) beim Analkarzinom (AK). Diese unterscheiden sich vor allem hinsichtlich der Leistenregion. Da sich die PET-Bildgebung beim primären Staging von AK als eine sehr sensitive Methode zum Nachweis von Lymphknoten (LK)-Metastasen etabliert hat, haben wir die jeweiligen Konturierungsrichtlinien anhand eines LK-Mappings dahingehend überprüft, inwieweit primär befallene LK adäquat erfasst gewesen wären.

Methoden: Wir führten eine retrospektive Analyse von 22 mit primärer Radiochemotherapie behandelten AK-Patienten durch, welche in unserer Abteilung zwischen 2011 und 2018 eine FDG-PET-Bildgebung zum initialen Staging erhalten haben und PET-positive LK aufwiesen. Auf dem Planungs-CT eines Patienten mit „Standardanatomie“ wurden alle PET-positiven LK-Metastasen aller Patienten sowie die CTVs der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), der Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) und der British National Guidance (BNG) definiert. Unter Verwendung eines Farbcodes wurden anschließend alle LK dahingehend markiert, ob sie sich außerhalb oder innerhalb der CTVs der jeweiligen Richtlinien befanden. Darüber hinaus wurde eine detaillierte Analyse der anatomischen Lagebeziehungen der inguinalen LK durchgeführt.

Ergebnisse: Bei zweiundzwanzig AK-Patienten wurden insgesamt 154 PET-positive LK-Metastasen gefunden. Die am häufigsten betroffene anatomische Region war inguinal (49 LNs, 32 %). Alle pararektalen, iliakalen (extern und intern) und präsakralen LK waren in den jeweiligen CTVs der drei Richtlinien erfasst. 13 iliakal-kommune und 13 paraortale LK traten fast ausschließlich bei zwei Patienten mit massivem Lymphknotenbefall (>30 LK) auf. Von 49 inguinalen LK befanden sich 14 (29 %), 7 (14 %) und 5 (10 %) außerhalb der empfohlenen elektiven CTVs von RTOG, AGITG und BNG. Inguinale LK

konnten bis zu 5,7 cm unterhalb der Einmündung der V. saphena magna in die V. femoralis sowie 2,8 cm medial oder lateral der großen Femoralgefäße lokalisiert sein.

Diskussion: Bezüglich der Abdeckung der pelvinen LK sind die verschiedenen Konturierungsrichtlinien weitgehend konsistent und effektiv. Positive LK außerhalb der jeweiligen CTVs treten im Allgemeinen kranial (iliakal-kommun oder paraortal) oder kaudal (inguinal) der elektiven Zielvolumina auf, wobei sich die jeweiligen Empfehlungen insbesondere in der Leistenregion erheblich voneinander unterscheiden. Basierend auf unseren Ergebnissen haben wir Empfehlungen für ein elektives CTV der Inguinalregion erstellt, welches alle positiven LK erfasst hätte. Letztlich sollten einheitliche Konturierungsrichtlinien anhand der Lymphknotenverteilung eines größeren Patientenkollektivs definiert werden.

VS02-3-jD

Human papilloma virus may explain gender differences in outcome of anal squamous cell carcinoma after treatment

Martin D.^{1*}, Balermipas P.^{1,2}, Winkelmann R.³, Wieland U.⁴, Rave-Fränk M.⁵, Kitz J.⁶, Rödel C.^{1,7,8}, Fokas E.^{1,7,8}, Rödel F.^{1,7,8}

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Frankfurt am Main, Germany

²Universitätsspital Zürich, Klinik für Radio-Onkologie, Zürich, Switzerland

³Universitätsklinikum Frankfurt, Senckenbergisches Institut für Pathologie, Frankfurt am Main, Germany

⁴Universitätsklinikum Köln, Institut für Virologie, Cologne, Germany

⁵Universitätsklinikum Göttingen, Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Göttingen, Germany

⁶Universitätsklinikum Göttingen, Institut für Pathologie, Göttingen, Germany

⁷Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Germany

⁸Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Frankfurt am Main, Germany

Objectives: Female gender is a well-established favorable prognostic factor after definitive chemoradiotherapy (CRT) for patients with anal squamous cell carcinoma (ASCC), however, no clear explanation for this gender difference has been elucidated so far. ASCC is associated with high-risk strains of human papilloma virus (HPV) infection and HPV-positive patients have improved treatment outcomes. We hypothesized that the differences in outcome according to gender are due to differences in HPV infection parameters.

Methods: We examined pretreatment tumor samples of 141 patients (64 male/77 female) with ASCC treated with standard chemoradiotherapy. Expression of p16^{INK4a} was measured semiquantitatively by an immunohistochemical score. The HPV16 viral load was assessed via a quantitative PCR approach. Clinical outcomes of these patients were correlated with clinicopathological factors and p16 expression/HPV16 viral load.

Results: After a median follow-up of 46 months, the 5-year locoregional control rate (LRC) and disease-free survival (DFS) was 80.4% and 75.3%, respectively. There were no significant differences in age, cT/N-categories, pretreatment white blood cell and platelet count according to gender, but female patients had significantly lower hemoglobin levels at baseline. A high HPV16 viral load (using maximally selected rank statistics) was associated with a favorable LCR ($p < 0.01$), DFS ($p < 0.01$), and overall survival ($p < 0.01$). A high expression of p16^{INK4a} (score >6) was associated with a favorable LRC ($p < 0.01$) and DFS ($p < 0.05$). Female patients showed a significantly higher HPV16 viral load ($p = 0.012$) at baseline. In a multivariate cox regression model, including gender and HPV16 viral load, only the viral load was sig-

nificantly associated with LRC (HR 0.3, $p < 0.01$) and DFS (HR 0.39, $p < 0.05$).

Conclusions: A high HPV16 viral load in pretreatment tissue was associated with better treatment outcome and it was significantly higher in female patients. Multivariate analyses revealed that HPV16 viral load remained as a significant predictor of treatment outcome when combined with gender. These data suggest a possible biological background for gender differences after CRT in ASCC.

VS02-4-jD

Verteilungsmuster von Lymphknotenmetastasen vor geplanter Radiochemotherapie von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus auf Basis der ^{18}F -FDG-PET/CT Bildgebung

Münch S.^{1*}, Marr L.¹, Feuerecker B.², Devečka M.¹, Dapper H.¹, Weber W.², Combs S.E.^{1,3}

¹Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland

³Institut für Innovative Radiotherapie (iRT), Neuherberg, Deutschland

Fragestellung: Das empfohlene Ausmaß der elektiven Bestrahlung der regionalen Lymphabflusswege im Rahmen der Radiochemotherapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus (ESCC) wird kontrovers diskutiert. In dieser Studie soll das Verteilungsmuster von mittels ^{18}F -FDG-PET/CT diagnostizierter Lymphknotenmetastasen und deren Abstand zum Primärtumor analysiert werden.

Methodik: Bei 89 ESCC Patienten wurde die prätherapeutische ^{18}F -FDG-PET/CT Bildgebung retrospektiv ausgewertet und metastasensuspikte Lymphknoten auf das jeweilige Bestrahlungsplanungs-CT der Patienten übertragen. Außerdem wurden alle Lymphknotenmetastasen einer vordefinierten anatomischen Region zugeordnet und nach Identifikation und Konturierung des Primärtumors in eine von drei Kategorien (oberhalb des Primärtumors, auf gleicher Höhe oder unterhalb des Primärtumors) eingeteilt. Unter Verwendung des Bestrahlungsplanungs-CTs wurde der longitudinale Abstand aller oberhalb oder unterhalb des Primärtumors liegender Metastasen zu diesem ausgemessen.

Ergebnis: Es wurden 76 Patienten (85 %) mit insgesamt 176 Lymphknotenmetastasen identifiziert. Die am häufigsten befallenen Regionen waren paraösophageal oberhalb der Karina (39 % der Patienten), paraösophageal unterhalb der Karina (29 % der Patienten) und paratracheal links (22 % der Patienten). Die am seltensten betroffenen Regionen waren supraclavikulär rechts, diaphragmal, retrosternal und hilär (jeweils < 5 % der Patienten). Während 49 % der Lymphknotenmetastasen auf Höhe des Primärtumors lagen, befanden sich 28 % bzw 23 % der Lymphknotenmetastasen oberhalb bzw. unterhalb des Primärtumors. 19 % aller Lymphknotenmetastasen hatten einen longitudinalen Abstand von mehr als 4 cm zum Primärtumor (maximal 15,3 cm).

Schlussfolgerung: Mehr als die Hälfte der Lymphknotenmetastasen befanden sich oberhalb oder unterhalb des Primärtumors und 19 % der Lymphknotenmetastasen haben einen Abstand von >4 cm zum Primärtumor. Im Rahmen der Planung einer neoadjuvanten oder definitiven Strahlentherapie sollte deshalb besondere Aufmerksamkeit auf die paraösophagealen und paratrachealen Lymphabflusswege gelegt und ein ausreichender longitudinaler Sicherheitsraum beachtet werden. Dies gilt insbesondere, wenn kein Staging mittels ^{18}F -FDG-PET/CT durchgeführt wurde.

VS02-5-jD

Patientenpositionierung mittels individueller Lagerungsmasken aus dem 3D-Drucker: erste Erfahrungen aus der klinischen Anwendung

Mattke M.^{1,2*}, Rath D.³, Häfner M.F.^{1,2}, Unterhinninghofen R.^{4,5}, Sterzing F.⁶, Debus J.^{1,2}, Giesel F.L.³

¹Universitätsklinik Heidelberg, Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

²National Center for Radiation Research in Oncology (NCRO), Heidelberg Institute for Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Deutschland

³Universitätsklinik Heidelberg, Abteilung für Nuklearmedizin, Heidelberg, Deutschland

⁴Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Institut für Anthropomatik und Robotik, Karlsruhe, Deutschland

⁵Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt, Institut für Robotik und Mechatronik, Oberpfaffenhofen-Weßling, Deutschland

⁶Radioonkologie Kempten, Kempten, Deutschland

Hintergrund: In Zeiten der hochkonformalen Radiotherapie ist eine akkurate und reproduzierbare Patientenpositionierung wichtiger denn je. In den meisten Einrichtungen wird diese mittels thermoplastischer Masken realisiert. Jedoch werden der Fertigungsprozess und die geschlossene Bauart von Patienten immer wieder als unangenehm beschrieben. Im Rahmen der technischen Entwicklung der letzten Jahre im Bereich der 3D-Drucker überprüften die technische und praktische Umsetzbarkeit einer relativ offenen, individuellen 3D-gedruckten Maske im klinischen Alltag.

Patienten und Methoden: Auf Grundlage einer nativen MRT-Bildgebung wurden individuelle Masken aus ABS-Plastik auf einem 3D-Drucker angefertigt. Insgesamt erhielten 6 Patienten eine solche Maske und wurden im Anschluss mit dieser an einer Tomotherapy in 10–12 Fraktionen im Rahmen eines individuellen Heilversuchs Ganzhirnbestrahlt. Die Kontrollgruppe bestand aus insgesamt 20 Patienten. 10 hiervon erhielten ebenfalls eine Ganzhirnradiotherapie an der Tomotherapy, jedoch unter Verwendung einer thermoplastischen Kopfmaske. 10 weitere Patienten erhielten eine Radiotherapie im Halsbereich unter Verwendung einer thermoplastischen Maske mit Schulterfixation. Gemäß des normalen Workflows wurde vor jeder Fraktion eine MV-CT zur Lagekontrolle durchgeführt und entsprechende Lagekorrekturen vorgenommen. Hierbei wurden die jeweiligen Verschiebevektoren in allen drei Achsen notiert. Zusätzlich erfolgte die Erfassung der Winkelverschiebung. Es erfolgte ein Vergleich der Verschiebevektoren hinsichtlich des Medians, des Mittelwertes sowie der Varianz und Standardabweichung zwischen der Experimental- und der Kontrollgruppe.

Ergebnisse: Die praktische Durchführbarkeit mit dem neuen Fixationssystem war gegeben. Hinsichtlich der Positionsgenauigkeit zeigte sich über alle Achsen eine absolute mittlere Abweichung von 2,36 mm (Varianz 1,47 mm²; Standardabweichung 1,21 mm) für die Experimentalgruppe, 1,68 mm (Varianz 1,74 mm²; Standardabweichung 1,32 mm) für die Ganzhirngruppe sowie 2,04 mm (Varianz 1,53 mm²; Standardabweichung 1,24 mm) für die Patienten mit Schulterfixationsmaske. Im Median zeigte sich eine Abweichung von 2 mm in der Experimentalgruppe sowie jeweils von je 1 mm in den beiden Kontrollgruppen. Die Winkelverschiebung in den jeweiligen Gruppen betrug 0,41° (Varianz 0,10°², Standardabweichung 0,32°); 0,63° (V: 0,14°², S: 0,37°); 0,53° (V: 0,22°², S: 0,47°).

Zusammenfassung: Die Verwendung von Fixierungsmasken aus dem 3D-Drucker stellt eine mögliche Alternative zu den konventionellen Masken aus thermoplastischem Material dar, welche eine vergleichbare Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Positionierung liefert. Die festgestellten Positionierungsunterschiede sind minimal und würden über regulär gewählte PTV-Säume abgedeckt werden. Hinsichtlich des klinischen Workflows der Produktion sowie weiterer klinischer Anwendungsmöglichkeiten finden derzeit weitere Untersuchungen statt.

VS02-6-jD**Klinischer Einsatz der interstitiellen, lokal-ablativen HDR-Brachytherapie von Lebermetastasen bei oligometastasierten Patienten**

Walter F.^{1*}, Gerum S.¹, Rottler M.¹, Maihöfer C.¹, Well J.¹, Nierer L.¹, Seidensticker M.², Seidensticker R.², Streitparth T.², Streitparth F.², Ricke J.², Belka C.¹, Corradini S.¹

¹Ludwig-Maximilian-Universität München, Strahlentherapie, München, Deutschland

²Ludwig-Maximilian-Universität München, Radiologie, München, Deutschland

Hintergrund: Lokal-ablative Verfahren gewinnen bei der Behandlung von oligometastasierten Patienten zunehmend an Bedeutung. Wir berichten über die ersten klinischen Erfahrungen und Ergebnisse von Patienten, welche eine CT-gesteuerte interstitielle HDR-Brachytherapie (BT) von Lebermetastasen erhalten haben.

Patienten und Methoden: Es wurden retrospektiv 80 Leber BT zwischen 08/17 und 06/18 ausgewertet. Behandelt wurden insgesamt 57 Patienten (m:w 27:30), das mediane Alter betrug 66 Jahre (31–88 J). Insgesamt wurden in 46 BT-Sitzungen Metastasen von Kolorektalen Karzinomen und in 34 Metastasen von anderen Primärtumoren (Mammakarzinom=7, Pankreaskarzinom=7, NET=6, Sarkom=4, Magenkarzinom=3, GIST=3, Hypophysenkarzinom=1, Dünndarmkarzinom=1, Prostatakarzinom=1, Nierenzellkarzinom=1, Nebennierenkarzinom=1) behandelt.

Ergebnisse: In 39 Sitzungen wurde jeweils eine hepatische Metastase behandelt, in 21 bzw. 11 Sitzungen jeweils 2, respektive 3 Metastasen und in 9 Sitzungen wurden >3 Metastasen gleichzeitig behandelt. 38 Pat. wurden mit einer einzigen BT-Sitzung behandelt, 17 Pat. erhielten 2×BT, 2 Pat. erhielten insgesamt 4×BT. Die behandelten Metastasen hatten einen medianen Durchmesser von 2,32 cm (0,8–13,5 cm) und ein medianes Volumen von 3,4 ccm (0,1–550,8 ccm), das Gesamtlebertumorenvolumen betrug im Median 1428 ccm (891–2761).

Die median applizierte Dosis D100 betrug 20 Gy (6–26 Gy), D98=23 Gy (7–33 Gy), D95=25 Gy (8–40 Gy) und D90=28 Gy (9–50 Gy). Die Leberexposition mit 5 Gy und 10 Gy betrug im Median V5=330 ccm (16–1792 ccm) und V10=146 ccm (15–998 ccm).

Ein frühes Follow-up war verfügbar für 71 der 80 behandelten Fälle. Das mediane Follow-up betrug 90 Tagen (13–144 Tage). Im frühen Follow-up zeigten zunächst 5 Fälle bildgebend einen Verdacht auf ungenügendes Therapieansprechen, wovon in 3 Fällen ein Progress der gesamt-hepatischen Metastasierung festgestellt wurde und in 2 Fällen ein reiner IF-Progress vorlag. 64 Fälle wurden bildgebend als Therapieansprechen bewertet.

Schlussfolgerung: Die CT-gestützte interstitielle Brachytherapie ermöglicht die lokal-ablative Behandlung einer großen Bandbreite von Leberläsionen bei oligometastasierten Patienten. Insbesondere in Bezug auf Anzahl und Größe der zu behandelnden Läsionen bietet die BT eine Option bei guter lokaler Kontrollrate.

VS02-7**Bedeutung der Infektion für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren**

Zeller S.*., Gitt A., Adamietz I.A.

Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef Hospital, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Bochum, Deutschland

Fragestellung: Die Strahlentherapie wird neben Chirurgie sehr häufig bei der Behandlung von KHT eingesetzt. Der Erfolg einer Strahlenbehandlung ist an das zeitlich eng geplante therapeutische Vorgehen

geknüpft. Verzögerungen können den Heilungserfolg somit gefährden. Die Malignome im Kopf-Halsbereich werden häufig von unterschiedlichen und verschieden ausgeprägten Infektionen begleitet. Die Infektionen können den geplanten Behandlungsablauf stören. Obwohl dieser Aspekt der onkologischen Behandlung in der Klinik sehr häufig angetroffen wird, sind die Daten zu Infektionen bei strahlentherapeutisch behandelten Patienten selten. Aus diesem Grunde beschäftigt sich diese Arbeit mit der Relevanz der Infektionen für die Durchführung einer Strahlenbehandlung bei Patienten mit KHT.

Methodik: Retrospektiv wurden die Therapieverläufe von 484 Patienten, die wegen Malignomen im Kopf-Halsbereich zwischen 2011 und 2015 strahlentherapeutisch behandelt wurden und eine Infektion peritherapeutisch entwickelt hatten, analysiert. Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von weniger als 4 Wochen wurden ausgeschlossen. Als Hauptvariable wurde die Notwendigkeit der Änderung einer geplanten Strahlenbehandlung in Folge von Infektionen definiert. Die Abbrüche und Verzögerungen des Behandlungsprozesses wurden den verschiedenen Schritten des Behandlungsprozesses zugeordnet.

Ergebnis: Unter den analysierten 484 Verläufen konnten 110 (22,7 %) Infektionsfälle identifiziert werden, die eine Abweichung von den vorgegebenen Schritten des gesamten Behandlungsprozesses verursacht hatten. Am häufigsten wurden Staphylokokken-Infektionen identifiziert (50 %). Vor Beginn der Strahlentherapie führten die Infektionen in 39 Fällen (8,1 %) zur Abweichung von dem geplanten Procedere. Unter der Bestrahlung waren Infektionen in 6,6 % der Fälle (30 von 458) für Verzögerung oder Abbruch der Bestrahlung verantwortlich. Radiogene Mukositis meistens begleitet von einer Soormukositis war in 36,6 % der Fälle für eine Verzögerung der Strahlenbehandlung verantwortlich. Die Verzögerung dauerte im Durchschnitt 4 Tage (1–24). Die Häufigkeit der Unterbrechung war am höchsten im dritten Drittel der Strahlenbehandlung (Chi-Quadrat, $p < 0,05$). Die Nebenwirkungen an der Schleimhaut korrelierten signifikant mit der Strahlendosis und mit der Größe des Zielvolumens, die Infektion hingegen nicht. Es konnte insgesamt Befall durch meldepflichtige Keime in 44 Fällen festgestellt werden. Davon hatten 26 Einfluss auf den Behandlungsprozess.

Schlussfolgerungen: Die Infektionen spielen eine klinisch relevante Rolle bei den Patienten mit bestrahlten KHT. Die Unterbrechungen in der Vorbereitungsphase waren weniger relevant, die Verzögerungen des Bestrahlungsablaufes gefährdeten jedoch den Heilungserfolg. Die meldepflichtigen Keime spielten für die Unterbrechungen der Therapie eine geringe Rolle. Die Infektionsprophylaxe und antibiotische Therapie im Vorfeld einer Strahlenbehandlung können die Prognose verbessern.

VS02-8-jD**Lokal-ablative Therapieoptionen beim Hepatozellulären Karzinom: Planvergleich von CT-gesteuerter interstitielle HDR-Brachytherapie versus SBRT**

Walter F.^{1*}, Gerum S.¹, Weingandt H.¹, Well J.¹, Shpani R.¹, Nierer L.¹, Maihöfer C.¹, Seidensticker M.², Seidensticker R.², Streitparth T.², Streitparth F.², Ricke J.², Belka C.¹, Corradini S.¹

¹Ludwig-Maximilian-Universität München, Strahlentherapie, München, Deutschland

²Ludwig-Maximilian-Universität München, Radiologie, München, Deutschland

Hintergrund: Lokal-ablative Verfahren werden zunehmend in der Behandlung des Hepatozellulären Karzinoms eingesetzt. Der Stellenwert der interstitiellen Brachytherapie (BT) ist in diesem Zusammenhang bisher jedoch nicht klar etabliert. In dieser Planungsstudie vergleichen wir die Exposition des gesunden Leberparenchyms der BT mit der Stereotaktischen Bestrahlung (SBRT).

Methodik: Für den Dosisvergleich wurden 24 BT-CT Datensätze von 20 Patienten ausgewertet. Es wurden nur Läsionen eingeschlossen, welchen einen maximalen Durchmesser von <6 cm hatten. Pro Sitzung wurden maximal zwei Herde behandelt mit einer verordneten Dosis von 1×15 Gy tumorumschließend.

Retrospektiv wurden auf der Basis der BT-CTs SBRT Pläne erstellt. Hierfür generierten wir jeweils ein $PTV = GTV + 6$ mm. Entsprechend unserer klinischen Praxis, verordneten wir pro Läsion 37,5 Gy (65 %-Isodose) in drei Fraktionen.

Die Gesamtexposition der Leber wurde wie folgt verglichen: V10 Gy der BT vs. V16,2 Gy in drei Fraktionen SBRT (30 Gy EQD2; $\alpha/\beta = 2$ Gy), sowie V20Gy SBRT (43,3 Gy EQD2; $\alpha/\beta = 2$ Gy) als klinisch relevantem Parameter ebenfalls vs. V10 Gy der BT.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 24 HCC-Läsionen mittels interstitieller HDR-BT behandelt. Die Läsionen hatten einen medianen maximalen Durchmesser von 3 cm (1,4–5,9 cm) und ein medianes Volumen von 5 ccm (0,5–66,4 ccm). Für die BT wurden 7×1 BT-Katheter, 12×2 BT-Katheter und 4×3 BT-Katheter verwendet. Die D100 betrug im Median 15,2 Gy (4,1–16,4 Gy), D98 = 18 Gy (5,2–21,1 Gy), D95 = 19,5 Gy (6–25 Gy) und D90 = 21,6 (6,9–30,4 Gy).

Das mediane Gesamtlebervolumen betrug 1547 ccm (833–2435 ccm). Bei der Einzeit-BT betrug die Leber V5Gy im Median 156 ccm (19–571 ccm) und V10Gy = 72 ccm (8–254 ccm). Bei der SBRT betrug die Leberexposition V16,2 Gy = 145 ccm (23–547 ccm) und V20Gy = 97 ccm (17–391 ccm). Die V10Gy der BT war nur in einem Fall größer als die V16,2 Gy SBRT, es handelte sich um einen Fall mit zwei Zielvolumina (ZV). Die V10Gy BT war in 5 Fällen größer als die V20Gy SBRT, davon zwei Fälle mit jeweils einem ZV und drei Fälle mit zwei ZV.

Schlussfolgerung: Der durchgeführte Planvergleich zeigt eine geringere Leberbelastung V10Gy der BT vergleichen mit sowohl V16,2 Gy als auch V20Gy der SBRT. Der Vorteil der BT ist in dieser begrenzten Fallserie, für Behandlungen mit einem einzigen Zielvolumen stärker ausgeprägt als bei mehreren Läsionen.

VS02-9-jD

Vergleich der Adaptionsalgorithmen am 1.5T MR-Linac

Nachbar M.¹, Mönnich D.¹, Marks C.², Stolte A.², Weidner N.², Paulsen F.², Dohm O.², Müller A.-C.^{2,3}, Thorwarth D.^{1,3}, Zips D.^{2,3}, Gani C.^{2,3}, Boeke S.^{1,2,3*}

¹University Hospital and Medical Faculty, Eberhard Karls University Tübingen, Section for Biomedical Physics, Department of Radiation Oncology, Tübingen, Deutschland

²University Hospital and Medical Faculty, Eberhard Karls University Tübingen, Department of Radiation Oncology, Tübingen, Deutschland

³German Cancer Consortium (DKTK), partner site Tübingen; and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Hybridgeräte aus MRT und Linearbeschleuniger stellen eine aussichtsreiche Technologie für die hochpräzise Bestrahlung mit der Möglichkeit zur online Planadaptation dar. Evaluiert wurde die erste am Standort durchgeführte Behandlungsserie im Hinblick auf unterschiedliche Adaptionsmöglichkeiten und deren Einfluss auf Zielvolumenabdeckung und Dosis in Risikoorganen (OAR).

Methoden: Behandelt wurde ein solitäres pararektales Lymphknotenrezidiv bei einem 55-jährigen Patienten mit Prostatakarzinom am Unity 1.5T MR-Linac (Elekta AB, Stockholm, Schweden) mit 30/35 Gy auf PTV/GTV (10 mm³) in fünf Fraktionen mit einer acht-Winkel-step-and-shoot IMRT. Alle Bestrahlungspläne wurden mit Monaco 5.4 (Elekta AB, Stockholm, Schweden) erstellt. Für die tägliche online Planadaptation wurde der *adapt-to-position* (ATP) Workflow genutzt, der auf einem *virtual couch shift* für jedes Bestrahlungssegment mit

anschließender Optimierung der Segmentwichtung beruht. OARs wurden *offline* auf den täglichen MR-Sequenzen (T2w 3D) konturiert. Der alternative *adapt-to-shape* (ATS) Workflow wurde mit einer vollständigen Reoptimierung anhand der täglichen Anatomie simuliert. Darüber hinaus wurde die Bestrahlung ohne Berücksichtigung der Verschiebung des Patienten mit dem *original segments* (OS) Workflow simuliert. Verschiedene dosimetrische Parameter wurden verglichen: $D_{1,4 \text{ ccm}}$ des Rektums (entsprechend $D_{2\%}$ des Referenzplanes), sowie $D_{98\%}$ des PTV und GTV und das bestrahlte 20 Gy-Volumen (skin V_{20Gy}) als Maß für die Plankonformalität. Die DVH-Parameter wurden über die gesamte Serie gemittelt.

Ergebnisse: Die Rektum $D_{1,4 \text{ ccm}}$ (MW, min–max) war marginal kleiner in den täglich konturierten Rektumstrukturen (22,9 Gy, 22,4–23,2) verglichen mit dem Referenzplan (23,5 Gy). Der OS Workflow zeigt eine deutliche Abnahme der Zielvolumenabdeckung (PTV $D_{98\%}$), auch bei der minimalen Abweichung von 0,45 cm (Fraktion 5) von geplanten 29,2 Gy auf 21,6 Gy. Die Zielvolumenabdeckung im ATP wurde in allen Fraktionen mit minimalen Unterschieden in der gemittelten PTV $D_{98\%}$ von 28,9 Gy (28,2–29,1) bei guter OAR Schonung erreicht. Im ATS Workflow zeigte sich eine verminderte $D_{1,4 \text{ ccm}}$ des Rektums im Vgl. zum Referenzplan bei äquivalenter PTV $D_{98\%}$ (28,7 Gy, 28,2–29,1) und GTV $D_{98\%}$ (34,6 Gy, 34,5–34,9) und der höchsten Konformalität ($V_{20Gy} = 18,1$ Gy, 16,1–20,5).

Zusammenfassung: Der *virtual couch shift* mit ATP war in dieser komplexen Behandlungssituation, bei sehr guter dosimetrischer Qualität, unter Nutzung der MR-Bildführung in diagnostischer Bildqualität sicher durchführbar. In welchen klinischen Situationen der komplexere ATS Adaptionsalgorithmus Vorteile bieten kann, wird derzeit in Forschungsprojekten bearbeitet.

Die Daten aus diesem Abstrakt wurden für ESTRO 38 und den 1. Deutschen Krebsforschungskongress als Poster akzeptiert.

Gefördert durch die DFG.

COI: Die Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen erhält finanzielle und technische Unterstützung von Elekta AB (Stockholm, Schweden) i. R. einer Forschungsvereinbarung.

VS02-10

MR-guided radiotherapy (MRgRT) der Prostataloge – erste Erfahrungen an einem Hoch-Feld-MR-Linac

Müller A.-C.^{1,2*}, Wegener D.¹, Böke S.¹, Mönnich D.^{2,3}, Marks C.¹, Stolte A.¹, Dohm O.¹, Thorwarth D.^{2,3}, Gani C.¹, Zips D.^{1,2}, Nachbar M.³

¹Eberhard Karls Universität Tübingen, Universitätsklinik für Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

²German Cancer Consortium (DKTK), partner site Tübingen and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

³Eberhard Karls Universität Tübingen, Universitätsklinik für Radioonkologie, Forschungssektion Biomedizinische Physik, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Hybridgeräte aus MRT und Linearbeschleuniger stellen eine neuartige Technologie für die hochpräzise online-adaptive Strahlentherapie zur Verfügung. Es wird die erste durchgeführte Behandlungsserie einer Prostataloge ausgewertet und die Qualität der Adaptation, hinsichtlich der Zielvolumenabdeckung und der Schonung von Normalgewebe (OAR) untersucht.

Methodik: Ein 73-jähriger Patient mit einem biochemischen Rezidiv (PSA = 0,26) eines Prostatakarzinomes (pT2c pN0 L0V0 Pn1 R0 mit Gleason-Score 4+3) wurde mit dem Unity 1.5T MR-Linac (Elekta AB, Stockholm, Schweden) mit 66 Gy auf das Planungszielvolumen (PTV) in 33 Fraktionen mit einer aus neun Winkeln bestehenden Step-and-shoot-IMRT behandelt. Die Zielvolumenabdeckung in Planungs-CT und MRT erfolgte entsprechend der EORTC mit einem Margin von

9 mm und dorsal 6 mm. Der Referenzplan und alle adaptierten Pläne wurden mit Monaco 5.4 (Elekta AB, Stockholm, Schweden) erstellt. Für die tägliche Planadaptation wurde der *adapt-to-position* (ATP) Workflow durchgeführt, der die Segmente analog zu einer Verschiebung des Isozentrums adaptierte und optimierte (*virtual couch shift*). Um die applizierte Dosis abzuschätzen, wurden die DVH-Parameter über die ersten 10 Fraktionen gemittelt.

Ergebnis: Die täglichen Verschiebungen des Patienten zu den ersten 10 Fraktionen wurden ausgewertet (Mean lat. 3,4 mm; c. c. 2,9 mm; a. p. 2,6 mm). Die über die ersten 10 Fraktionen gemittelten DVH-Parameter zeigten im ATS-Workflow mit dem Referenzplan vergleichbare PTV-Dosen (Referenzplan/Adaptationspläne (R/A): Dmean: 66,0 vs. 66,3 Gy; D98: 63,1 vs. 62,5 Gy). Am Rektum zeigten sich vergleichbare (R/A:Dmean 40,0 vs. 39,6) und an der Blase etwas niedrigere gemittelte Werte (R/A: Dmean 40,9 vs. 39,8).

Die elfte Fraktion musste wegen eines technischen Defekts am konventionellen Linac durchgeführt werden. Der Vergleich zwischen Conebeam-CT (CBCT) und T2w 3D-MRT-Sequenz als Verifikation ergab qualitative Unterschiede: Im Gegensatz zur CBCT waren Anastomose, Blasenauflass, Bulbus und Rektum im MRT sagittal deutlich einfacher identifizierbar und eindeutiger abgrenzbar als im CBCT. Die zur Planadaptation benötigte Zeit konnte von Woche 1 (Mittelwert: 9,6 min) bereits in Woche 2 (Mittelwert: 5,4 min) fast halbiert werden.

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass ein *virtual couch shift* mit ATP zuverlässig durchführbar ist, um eine hochpräzise MRgRT in einer komplexen Behandlungssituation zu applizieren. Durch geometrisch klarere Abgrenzbarkeit von Zielvolumen und OARs im MRT konnte die Zeit zur Planadaptation deutlich reduziert werden. Die gute Identifizierbarkeit der Strukturen (im Ggs. zum CBCT) und die akzeptablen Dosisverteilungen bilden die Voraussetzung für ein neues Marginkonzept, welches wir in einem prospektiven Protokoll entwickeln werden. In der zweiten Stufe ist prospektiv die hypofraktionierte Dosiseskulation der Prostataloge geplant.

COI: Forschungskoooperation mit Elekta, Philips und Siemens

VS03 – Strahlenphysik

VS03-1

Die Dosisgradientenindizes im ICRU Report No. 91 auf dem Prüfstand

Wösle M.*

Städtisches Klinikum Dessau, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Dessau-Roßlau, Deutschland

Fragestellung: Gute Dosiskonformität ist bei der konformalen Strahlentherapie eine notwendige Bedingung zur Beschränkung der Dosis im Normalgewebe. Bei stereotaktischen Bestrahlungen stehen an erster Stelle steile Dosisgradienten am Zielvolumenrand, um dieses Ziel zu erreichen. Im ICRU Report No. 91 werden zur Quantifizierung und Erfassung des Dosisabfalls zwei Gradientenindizes empfohlen: Das Volumen $V_D(NT)$ des Normalgewebes, das mindestens mit der Dosis D bestrahlt wird, sowie der Dosisgradientenindex GI nach *Paddick et al.* Beide Gradientenmaße sind eindimensional und beschreiben den physikalischen Dosisgradienten ∇D nicht richtig, was anhand des zweidimensionalen Spatially Averaged Dose Gradient (SADG) nach *Wösle et al.* gezeigt wird.

Methodik: Alle drei Gradientenmaße wurden bei der stereotaktischen Radiochirurgie von 13 kugligen Gehirnetastosen bestimmt. Alle Läsionen lagen temporo-parietal in der linken Hemisphäre, wobei die Herdtiefe stets 35 mm war. Der Bereich der Durchmesser d_{PTV} der Planungszielvolumina betrug 3 bis 29 mm. Die Bestrahlungstechnik basierte auf fünf nicht koplanaren konformalen Rotationsfeldern. Die Läsionen mit $d_{PTV} \leq 14$ mm wurden mittels Rundkollimatoren (Cones)

bestrahlt; für die größeren Läsionen wurde ein Multi-Leaf-Collimator (MLC) mit 2,5 mm isozentrischer Lamellenbreite verwendet. Allen Dosierungsempfehlungen der *DEGRO AG Stereotaxie (Kocher et al.)* wurde entsprochen. Die Dosis wurde mittels ausgleichskörperfreier Photonen der Energie 5,6 MV aus einem Linearbeschleuniger appliziert. Schließlich wurden die Abhängigkeiten der Gradientenmaße von der Zielvolumengröße mathematisch beschrieben und analysiert.

Ergebnis: Die durch den SADG ausgedrückte Größe ∇D zwischen den Isodosen der Niveaus 80 % und 40 % des Dosismaximums lag im Bereich von $-33,9$ bis $-8,1$ %/mm. Das Volumen V_{12Gy} (Gehirn) hatte den Größenbereich $0,087$ bis $12,244$ cm³. Die Werte des GI lagen zwischen $2,3$ und $5,6$. Die Verläufe der Gradientenmaße über d_{PTV} ließen sich angemessen durch Potenzfunktionen beschreiben, wobei die Bestimmtheitsmaße stets $\geq 0,965$ waren. Die Exponenten für den SADG waren $-0,555$ und $-0,684$ mit den Cones beziehungsweise dem MLC. Für V_{12Gy} (Gehirn) ergaben sich die Exponenten $2,055$ beziehungsweise $1,978$; man erhielt $-0,438$ beziehungsweise $-0,343$ für den GI.

Schlussfolgerung: Obwohl ∇D unterproportional mit steigendem d_{PTV} abnahm, was physikalisch plausibel ist, stiegen die Werte des V_{12Gy} (Gehirn) überproportional an. Das Gradientenmaß V_{12Gy} (Gehirn) unterschätzte also $\nabla \cdot D$. In diesem Szenario nahm der GI unterproportional ab. Gemäß der Definition des GI wurden seine Werte dabei besser. Folglich waren die Kennlinien des GI über d_{PTV} falsch positiv und überschätzten $\nabla \cdot D$. Die Schätzfehler erschweren Bestrahlungsplanvergleiche für verschiedene Zielvolumina bezüglich $\nabla \cdot D$. Die hier gezeigten Mängel des $V_D(NT)$ und GI werden im ICRU Report No. 91 nicht genannt, dafür aber andere Schwächen beider Gradientenindizes.

VS03-2

Dosis-Harmonisierung für die Leber-SBRT

Moustakis C.^{1*}, Wilke L.², Chan M. K. h.³, Schmitt D.⁴, Andratschke N.², Boda-Heggemann J.⁵, Tanadini-Lang S.², Albers D.⁶, Alraun M.⁷, Baumer C.⁸, Beckers E.⁹, Blaschek M.^{10,11}, Brunner T.¹², Dierl M.¹³, Droege S.¹⁴, Duma M.-N.¹⁵, Ebrahimi F.¹⁶, Eich H. T.¹, Fleckenstein J.⁵, Ganswindt U.¹⁷, Gauer T.⁶, Gkika E.¹⁸, Häfner M. F.⁴, Haverkamp U.¹, Heinz C.¹⁹, Henkenberens C.²⁰, Köhn J.^{21,22}, Krieger T.²³, Hennig A.²⁴, Kornhuber C.²⁵, Loutfi-Krauss B.^{7,21}, Mayr M.²⁶, Pfeiler T.⁸, Pollul G.²⁷, Ramm U.^{21,22}, Roeder F.^{19,28}, Salz H.²⁹, Schmidhalter D.³⁰, Schöffler J.³¹, Schubert K.⁴, Ulm C.³², Walke M.¹², Weigel R.¹⁷, Wiehle R.¹⁸, Wieszorek T.²⁹, Wolf U.³³, Zimmer J.³⁴, Baus W.¹⁶, Guckenberger M.², Blanck O.^{3,22,35}

¹Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

²Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁵Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

⁶Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

⁷CyberKnife Centrum Süd – Schwarzwald-Baar Klinikum Villingen-Schwenningen, Villingen-Schwenningen, Deutschland

⁸Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE), Essen, Deutschland

⁹Gamma Knife Zentrum Krefeld, Krefeld, Deutschland

¹⁰Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland

¹¹Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Deutschland

¹²Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

¹³Klinikum Bayreuth, Bayreuth, Deutschland

¹⁴Lungenklinik Hemer, Hemer, Deutschland

¹⁵Klinikum rechts der Isar, TU München, München, Deutschland

¹⁶Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland

¹⁷Universitätskliniken Innsbruck, Innsbruck, Österreich

¹⁸Uniklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

¹⁹Klinikum der Universität München (LMU), München, Deutschland

Tab. 1 GTV- und PTV-Parameter erzeugt aus der Re-Normierung auf PTV-D₉₈ %, PTV-D₂ %, GTV-D₅₀ % (Ausgangswert), PTV-D_{Min} und PTV-D_{Max}

	Normierung auf PTV-D ₉₈ %	Normierung auf PTV-D ₂ %	Normierung auf GTV-D ₅₀ %	Normierung auf PTV-D _{Min}	Normierung auf PTV-D _{Max}
GTV-D ₅₀ % (Gy) Min/Max/ Mittelwert/SD/Median	43,9/81,8/59,1/ 4,4/59,1	41,1/64,0/61,8/ 2,0/61,9	60,0/60,0/60,0/ 0,0/60,0	53,5/333,6/78,8/ 28,7/73,0	56,7/63,8/60,3/ 1,5/60,3
GTV-D ₉₈ % (Gy) Min/Max/ Mittelwert/SD/Median	43,5/69,8/54,8/ 3,6/54,9	40,2/63,5/57,4/ 2,9/57,5	48,9/59,7/55,8/ 1,9/55,7	51,4/313,4/73,2/ 27,0/68,1	47,8/62,5/56,1/ 2,6/56,4
PTV-D _{Max} (Gy) Min/Max/ Mittelwert/SD/Median	46,8/89,5/62,9/ 5,1/62,8	43,6/69,4/65,7/ 2,8/65,7	60,4/68,5/63,9/ 1,6/63,9	56,3/344,7/83,9/ 30,2/77,9	64,2/64,2/64,2/ 0,0/64,2
PTV-D ₅₀ % (Gy) Min/Max/ Mittelwert/SD/Median	44,0/76,4/57,1/ 5,0/55,8	40,3/63,4/57,3/ 2,9/57,0	51,5/60,2/55,7/ 2,2/55,4	53,1/312,1/73,2/ 27,2/68,6	50,7/62,5/56,0/ 2,7/55,7
PTV-D ₉₈ % (Gy) Min/Max/ Mittelwert/SD/Median	42,0/42,0/42,0/ 0,0/42,0	31,1/60,1/44,1/ 3,7/43,8	30,8/57,3/42,8/ 3,3/42,7	44,3/204,5/55,5/ 16,4/52,3	30,1/57,6/43,1/ 3,5/43,0

²⁰Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

²¹Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

²²SAPHIR Radiochirurgie Zentrum Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland

²³Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

²⁴Strahlentherapiepraxis Distler, Distler, Deutschland

²⁵Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale), Deutschland

²⁶Strahlentherapie Süd, Standort Kaufbeuren, Kaufbeuren, Deutschland

²⁷Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

²⁸Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland

²⁹Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

³⁰Inselspital Bern, Bern, Schweiz

³¹Strahlentherapie Boeblingen, Boeblingen, Deutschland

³²Strahlentherapie Radiologie München, München, Deutschland

³³Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

³⁴Praxis für Strahlentherapie Dr. A. Schreiber, Dresden, Deutschland

³⁵SAPHIR Radiochirurgie Zentrum Norddeutschland, Güstrow, Deutschland

Fragestellung: Bei der stereotaktischen Bestrahlung der Leber (SBRT, Form der Hochpräzisions-Strahlentherapie) werden verschiedene Verschreibungsmethoden verwendet, die zu unterschiedlichen Dosisverteilungen im PTV und GTV führen. Die üblichen Dosierungen beziehen sich auf die PTV-D₉₈ %, PTV-D₂ %, GTV-D₅₀ %, PTV-D_{Min} oder PTV-D_{Max}. Überprüft wurde, welche Verschreibung dazu geeignet ist, eine bessere Harmonisierung der Planqualität inter-institutionell zu erreichen.

Methodik: Im Rahmen der Leber-Plan-Studie der DEGRO AG „Radiochirurgie und Stereotaxie“ und des DGMP AK „Physik und Technik in der Stereotaxie“ wurden die Planungs-CT/Konturen von 3 Patienten mit singulärer Lebermetastase (GTV=52/69/25 ccm; PTV=129/154/74 ccm) an 35 Institute versandt. Als Vorgabe für die Planung galt eine Verschreibung von 3×20 Gy (100 %) auf die GTV-D₅₀ % und ein D_{Max} von 107 %. Zudem sollte beim PTV-V₄₂ Gy (V₇₀ %) und beim GTV-V₃₄ Gy (V₉₀ %) eine Abdeckung >98 % erreicht werden. Für alle 132 daraus entstandenen Pläne wurde eine Re-Normierung auf PTV-D₉₈ %, PTV-D₂ %, GTV-D₅₀ % (Ausgangswert), PTV-D_{Min} und PTV-D_{Max} durchgeführt und verschiedene GTV- und PTV-Parameter wurden extrahiert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 660 Pläne ausgewertet: IMAT (*n*=340), IMRT (*n*=55), 3DCRT (*n*=80), CyberKnife (*n*=80), TomoTherapy (*n*=60), Protonen (*n*=45). Bei der Dosierung auf das PTV-D_{Min} war die Varianz zu groß. Daher kann diese ausgeschlossen werden. Die GTV-D₅₀ % war bei der PTV-D₉₈ %-Verschreibung höchst variabel, weniger bei der PTV-D₂ %, noch weniger bei PTV-D_{Max}. Die GTV-D₉₈ % hat die kleinste SD bei der GTV-D₅₀ %-Verordnung, war jedoch bei der PTV-D₉₈ %-Dosierung am dichtesten im Mittelwert/Median an den geforderten 54 Gy (bei allen anderen Methoden höher). Das PTV-D_{Max}

war bei der PTV-D₉₈ %-Verschreibung sehr variabel, d. h. die Dosisinhomogenität im PTV war bei der D₉₈ %-Dosierung am unharmonischsten, hingegen bei der GTV-D₅₀ %-Verordnung am harmonischsten. Die PTV-D₅₀ % war bei der GTV-D₅₀ %-Dosierung am gleichmäßigsten. Die PTV-D₉₈ % war bei der GTV-D₅₀ %-Verschreibung am dichtesten an 42 Gy, jedoch insgesamt noch sehr variabel (Spannweite von >25 Gy aber vgl. Spannweite von der GTV-D₅₀ % bei der PTV-D₉₈ %-Verschreibung >35 Gy). Die geringsten absoluten Abweichungen zu den untersuchten GTV- und PTV-Parametern gab es bei einer GTV-D₅₀ %-Verschreibung. **Schlussfolgerungen:** Die GTV-D₅₀ %-Verschreibungstechnik bei Vorgabe von PTV/GTV-D₉₈ % und PTV-D_{Max}/D₂ % ist zu empfehlen. Bei gleichen Vorgaben ist eine PTV-D₉₈ % und eine PTV-D_{Max} %-Verordnung ebenfalls vertretbar. Die Verwendung multi-parametrischer Vorgaben (GTV-D₅₀ %₉₈ %/PTV-D₉₈ %_{Max/2} %) ist entscheidend für eine inter-institutionelle Harmonisierung der Bestrahlungsplanung bei der Leber-SBRT.

VS03-3-jD

Robust optimierte intensitäts-modulierte Protonentherapie mit simultan integriertem Boost reduziert die periphere Dosis im Normalgewebe bei Patienten mit nicht-metastasiertem Pankreaskarzinom

Stefanowicz S.^{1,2*}, Zschaek S.^{3,4}, Troost E. G. C.^{2,5,6,7,8}

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

²Institut für Radioonkologie – OncoRay, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Dresden, Deutschland

³Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Berlin, Deutschland

⁴Berliner Institut für Gesundheitsforschung (BIH), Berlin, Deutschland

⁵Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Dresden, Deutschland

⁶Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Dresden, Deutschland

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

⁸Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Nationales Zentrum für

Tumorerkrankungen (NCT), Partnerstandort Dresden, Dresden, Deutschland

Fragestellung: Für Patienten mit einem grenzwertig resektablen oder irresektablen, lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Pankreaskarzinom (LAPC) sind die neoadjuvante oder primäre Radiochemotherapie neben der neoadjuvanten/primären Chemotherapie Behandlungsoptionen. Aufgrund der angrenzenden, strahlensensitiven Risikoorgane (OAR) und der dadurch limitierten Dosisverschreibung ist die durch die Strahlentherapie erzielte lokale Kontrolle derzeit unzureichend. Eine simultane Bestrahlung des elektiven Volumens mit der aktuellen Standarddosis und eines simultan integrierten, dosisintensivierten Boosts (SIB) auf das Tumervolumen (GTV) könnte den Therapieerfolg zukünftig verbessern. In dieser *in-silico* Bestrahlungsplanungsstudie wurde unter Anwendung eines dosisesskalierten SIBs die robust optimierte intensitäts-modulierte Protonentherapie (IMPT) mit der photonen-basierten, volumenmodulierte Strahlentherapie (VMAT) dosimetrisch verglichen.

Methodik: Für fünf Patienten mit einem LAPC wurden je ein robust *multi-field* optimierter IMPT und ein VMAT Bestrahlungsplan auf frei-geatmeten Bestrahlungsplanungs-CTs in der Bestrahlungsplanungssoftware RayStation generiert. Für die VMAT Pläne wurde eine Dosisabdeckung von mindestens 95 % des GTVs (Boost) bzw. des elektiven Planungszielvolumens (PTV=CTV+5 mm) mit im Minimum 95 % der verschriebene Dosis von 66 Gy bzw. 51 Gy vorgesehen ($D_{95\%} \geq 95\%$). Eine Dosis von 107 % in 2 % des Volumens sollte nicht überschritten werden ($D_{2\%} \leq 107\%$). Aufgrund der robusten Optimierung mit Unsicherheitsparametern von 5 mm (Positionierung) und 3,5 % (Reichweite) wurden bei der IMPT die entsprechenden Dosen (RBE) auf das GTV bzw. CTV verschrieben. Die Dosisgrenzwerte der OARs richteten sich nach lokalen und QUANTEC Vorgaben. Jeder Bestrahlungsplan wurde dosimetrisch ausgewertet, und die Ergebnisse miteinander verglichen.

Ergebnis: Alle Bestrahlungspläne erreichten die verschriebenen Dosen. Aufgrund der an das Zielvolumen angrenzenden oder überlappenden OARs Leber, Darm und Magen wurde bei diesen Organen in allen Bestrahlungsplänen mindestens ein Dosisgrenzwert überschritten. Während die VMAT-Technik das Magen-Volumen, welches eine Dosis von 50 Gy erlangte ($V_{50\text{ Gy}}$), reduzierte (Median $V_{50\text{ Gy}}$: VMAT 1,2 cm³ vs. IMPT 4,5 cm³), zeigte die IMPT eine geringere Dosis in den übrigen Organen, z. B. Leber (Median $V_{30\text{ Gy}}$: VMAT 93,6 cm³ vs. IMPT 39,2 cm³). Darüber hinaus wurde durch die IMPT die periphere Dosis außerhalb des CTVs ($V_{20\text{ Gy}}$) im umliegenden Normalgewebe erheblich verringert (Median $V_{20\text{ Gy}}$: VMAT 1483,4 cm³ vs. IMPT 756,2 cm³).

Schlussfolgerung: Unter Vernachlässigung der inter- und intrafraktionellen Organbewegung ist die Dosisesskalation mit SIB sowohl für robust optimierte IMPT- als auch VMAT-Technik anwendbar. Im Vergleich zur VMAT reduziert die IMPT die Dosis in den umliegenden Geweben. Bedingt durch die robusteste Optimierung, erhöht die IMPT allerdings die $V_{50\text{ Gy}}$ für mit dem Zielvolumen überlappende OARs. Weitere Patienten werden in die Studie eingeschlossen.

VS03-4-jD

Einfluss unterschiedlicher Kalibrierungen auf die Eignung eines CBCT für die Bestrahlungsplanung

Tel K.^{1*}, Licher J.¹, Köhn J.¹, Rauschal M.¹, Bathen B.¹, Scherf C.¹, Blümer N.¹, Ziemons K.², Ramm U.¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Frankfurt am Main, Deutschland

²Fachhochschule Aachen, Chemie und Biotechnologie/ Medizintechnik und Technomathematik, Aachen, Deutschland

Fragestellung: Die Verwendung des X-ray Volume Imaging (XVI) Systems von Elekta für die Dosisberechnung stellt eine Herausforderung dar.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Eignung der Kegelstrahl-Computertomographie (CBCT) für die Bestrahlungsplanung unter Berücksichtigung unterschiedlicher Kalibrierungen in Hinblick auf die Genauigkeit der Hounsfield Einheiten (HU) und der auf Basis eines CBCT berechneten Dosisverteilung.

Methodik: Zur Untersuchung der Hounsfield Einheiten wurden unterschiedliche Kalibrierungen (nicht angepasste Grundeinstellung, Standardwerkseinstellung und systemspezifische Einstellung) verwendet. Die systemspezifische Kalibrierung des XVI-Systems erfolgte mit einem Catphan 503 Phantom auf Basis der von Elekta vorgeschriebenen Kalibriervorschriften. Für alle drei Kalibrierzustände erfolgte ein Vergleich der ermittelten HU Werte mit einem an einem konventionellen CT Scanner aufgenommenen Datensatz. Zusätzlich wurde die Auswirkung auf die HU Werte für die beim XVI verfügbaren Field-of-Views (FOV: 26, 41 und 50 cm) untersucht.

Der Einfluss der unterschiedlichen Kalibrierzustände auf die Dosisberechnung in der Bestrahlungsplanung wurde mit zwei anthropomorphen Phantomen (Alderson und CIRS Phantom) untersucht. Hierfür wurden für jedes Phantom jeweils drei Bestrahlungspläne (konventionelle 3D Planung, IMRT, VMAT) erstellt und mit dem korrespondierenden Bestrahlungsplan auf Basis des konventionellen CT verglichen.

Ergebnisse: Die mit dem CBCT ermittelten HU Werte weichen von den mit dem konventionellen CT ermittelten HU Werten ab. Die geringsten Abweichungen ergaben sich bei der systemspezifischen Kalibrierung des XVI-Systems. Außerdem zeigte sich eine Abhängigkeit der HU Genauigkeit von der Wahl des FOV. Die geringsten Abweichungen ergaben sich beim kleinsten und mittleren FOV.

Für alle drei untersuchten Bestrahlungsarten ergaben sich die geringsten Abweichungen der Dosis im Vergleich zum konventionellen Planungs-CT bei der systemspezifischen Kalibrierung. Für das Alderson Phantom zeigten sich Unterschiede in der Dosis von +0,43 % und +4,62 % für die mittlere Dosis im PTV. Für das CIRS Phantom zeigten sich Unterschiede zwischen -0,07 % und +1,3 % für die mittlere Dosis im PTV.

Schlussfolgerung: Die Untersuchungen haben gezeigt, dass für die Verwendung des CBCT in der Bestrahlungsplanung zwingend eine systemspezifische Hounsfield Kalibrierung notwendig ist. Zusätzlich ist jedoch zu beachten, dass die Wahl des FOV einen Einfluss auf die Genauigkeit der HU und somit der Dosisberechnung hat. Die beste Übereinstimmung zwischen den HU sowie der Dosis konnte für das kleinste FOV festgestellt werden. Allerdings ist dieses nur beschränkt für die Dosisberechnung geeignet, da der Patient mit seinen Lagerungshilfen nur unvollständig abgebildet wird. Somit ist das CBCT selbst mit einer systemspezifischen Kalibrierung nur eingeschränkt für die Planrekalkulation nutzbar und für die Berechnung des „Plan of the day“ ungeeignet.

VS03-5-jD

Inter-observer Variabilität und potentielle Vorteile der kontrastmittelverstärkten 4-dimensionalen Computertomographie mittels deformierter Bildregistrierung

Kretschmer E.-M.^{1*}, Ehrbar S.¹, Karava K.¹, Kraft J.¹, Riesterer O.², Andratschke N.¹, Guckenberger M.¹, Tanadini-Lang S.¹

¹Universitätsspital Zürich, Klinik für Radio-Onkologie, Zürich, Schweiz

²Radio-Onkologie-Zentrum KSA-KSB, Aarau, Schweiz

Rationale: Lebertumore sind in Computertomografien (CT) wegen des unzureichenden Kontrastes oft nur schwer erkennbar und nicht präzise abgrenzbar. Jedoch kann man mit Hilfe von intravenösem Kontrastmittel und Bildakquisition in mehreren KM-Phasen (arteriell, parenchym, portalvenös) die Tumore besser sichtbar machen. Die Bewegung der Leber kann man mit Hilfe eines 4-dimensionalen CTs

(4DCT) ermitteln. Jedoch ist es nicht möglich ein 4DCT mit Kontrastmittel in den drei notwendigen Kontrastphasen aufzunehmen, da die Bildaufnahme im 4D-CT Modus zu langsam ist. Ziel der Studie war aus 4DCTs ohne Kontrastmittel und 3DCTs mit Kontrastmittel, virtuelle 4DCTs mit Kontrastmittel zu erstellen, welche die Bewegung des Tumors sichtbar machen.

Methodik: Für 10 Patienten wurden im Rahmen der Bestrahlungsplanung nach klinischem Standard ein 4DCT ohne Kontrastmittel und ein mehrphasen 3DCT mit Kontrastmittel (KM) erstellt. Mittels nicht-rigid Bildregistrierung wurden alle Atemphasen des 4D-CTs registriert und anschließend durch die Übertragung der 4D-Bewegungs- und Deformationsinformationen auf das 3D-KMCT ein künstliches 4DCT mit Kontrastverstärkung (4D KMCT) erstellt. Die Registrierungsgenauigkeit wurde visuell anhand intra- und peri-hepatischer Orientierungspunkte kontrolliert. Drei erfahrene Radio-Onkologen zeichneten Internal Target Volumes (ITVs) auf der Grundlage von Standard-4D-CTs und 3D-KMCTs sowie unter Verwendung der neu geschaffenen virtuellen 4D-KMCTs. Konkordanzindex und Zielvolumina wurden ermittelt und verglichen.

Ergebnisse: Von 10 Patienten hatte einer ein hepatozelluläres Karzinom (HCC), alle anderen hatten Metastasen unterschiedlicher Tumor-entitäten. Der Konkordanzindex zwischen der neu entwickelten 4D-KMCT-Methode und dem klinischen Standardverfahren war statistisch nicht signifikant. Alle ITVs waren im virtuellen 4D-CT signifikant größer, maximal bis zu 50 %. In unserer Interpretation ist dies auf die verbesserte Tumorsichtbarkeit in der kontrastverstärkten 4DCT für alle Konturierungsphasen zurückzuführen. Der Zeitaufwand zur Konturierung wurde mit der neuen Methode reduziert.

Schlussfolgerungen: Wir haben eine Methode entwickelt und evaluiert, womit virtuelle kontrastmittel-verstärkte 4D-CTs mittels Registrierung von deformierten Bildern erzeugt werden können: ITVs waren bei Verwendung virtueller kontrastverstärkter 4D-CTs signifikant größer. Die Methode kann dazu beitragen zu einer verbesserten Genauigkeit der Zielvolumendefinition zu führen.

VS03-6-jD

Mono-isozentrische Radiochirurgie für Patienten mit multiplen Hirnmetastasen: Dosimetrischer Vergleich von DCAT und VMAT

Hofmaier J.^{1*}, Bodensohn R.¹, Garny S.¹, Hadi I.¹, Fleischmann D.F.¹, Eder M.¹, Dinc Y.¹, Reiner M.¹, Corradini S.¹, Belka C.^{1,2}, Niyazi M.¹

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

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München, Deutschland

Fragestellung: Wir vergleichen die Pläne eines kommerziellen Softwaretools für die simultane, mono-isozentrische Bestrahlung multipler Hirnmetastasen mittels DCAT (Brainlab, München, Deutschland) unter dosimetrischen Gesichtspunkten mit entsprechenden nicht-koplanaren VMAT Plänen.

Methodik: 20 Patienten mit insgesamt 66 Hirnmetastasen, die mit DCAT an einem Versa HD™ (Elekta, Stockholm, Schweden) behandelt wurden, wurden in diese Studie eingeschlossen. Einzeitdosen von 15–20 Gy wurden auf die 80 % Isodose verschrieben, die 98 % des PTV (GTV+1 mm) umschloß. Für alle Patienten wurden VMAT-Vergleichspläne erstellt (Elekta Monaco V5.11). Für alle Pläne wurden die Gesamtzahl an Monitoreinheiten (MU), die V4Gy, V5Gy und V8Gy des Gehirns mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVRT) verglichen. Mithilfe eines Clustering-Verfahrens wurden Dosiswolken von 10 Gy, 12 Gy und der Hälfte der verschriebenen Dosis identifiziert und dem entsprechenden Zielvolumen (ZV) zugeordnet. Diese V10Gy und V12Gy um jedes ZV wurden mit dem WVRT verglichen,

Tab. 1 Untersuchte Metriken für die 20 Pläne, die 59 ZV (nach Zusammenfassung der überlappenden) und die 53 ZV für die CI und GIPTV berechnet wurden

	DCAT Median (Min–Max)	VMAT Median (Min–Max)	P (WVRT)
MU	4569 (3543–7790)	5840 (4089–10.769)	<0,05
V4Gy (Gehirn) [cm ³]	45,6 (18,5–215,9)	123,1 (37,5–418,6)	<0,05
V5Gy (Gehirn) [cm ³]	33,7 (13,0–120,5)	69,1 (26,0–273,6)	<0,05
V8Gy (Gehirn) [cm ³]	17,4 (6,3–52,6)	26,6 (10,6–86,4)	<0,05
V10Gy (gesundes Hirngewebe) [cm ³]	3,2 (0,4–19,3)	4,9 (1,0–19,9)	<0,05
V12Gy (gesundes Hirngewebe) [cm ³]	2,1 (0,1–13,1)	3,1 (0,5–13,9)	<0,05
Paddick CI	0,75 (0,58–0,89)	0,73 (0,38–0,88)	<0,05
GIPTV	5,99 (3,50–15,73)	7,17 (3,35–33,00)	<0,05

wobei benachbarte ZV im Fall von überlappenden 10 Gy-Clustern zusammengefasst und gemeinsam betrachtet wurden (2 ZV zusammengefasst: 5-mal, 3 ZV zusammengefasst: einmal). Konformitätsindizes nach Paddick (CI) und PTV-Gradientenindex (GIPTV) wurden nur berechnet, wenn die Cluster der Hälfte der verschriebenen Dosis separiert werden konnten (53 ZV). Um einen möglichen Prädiktor für Vorteile von VMAT zu bestimmen, wurde die Korrelation der Differenz der V10Gy und V12Gy zwischen beiden Techniken mit der Sphärität des ZVs (ein Maß für die Ähnlichkeit mit einer Kugel) mit dem Rangkorrelationskoeffizienten ρ untersucht.

Ergebnis: Die DCAT Pläne waren in allen untersuchten Metriken überlegen ($p < 0,05$, Tab. 1). Es ergab sich eine moderate Korrelation der Sphärität mit der Differenz der V10Gy und V12Gy zwischen beiden Techniken (ρ (Spearman): 0,27 (V10Gy) und 0,30 (V12Gy) und $p < 0,05$ für beide). ZV niedrigerer Sphärität zeigten eine Tendenz hin zu weniger Vorteilen für DCAT und in einigen Fällen Überlegenheit von VMAT.

Schlussfolgerung: In den meisten Fällen sind mit der mono-isozentrischen DCAT-Technik Pläne mit steileren Dosisgradienten, verbesserter Schonung des gesunden Hirngewebes und weniger MU möglich als mit VMAT. In besonderen Fällen, wo die Form der Zielvolumina in ausgeprägter Weise von einer Kugel abweicht, können sich Vorteile für VMAT ergeben.

VS04 – Lebensqualität, wissenschaftsbasierte Strahlentherapie, e-health

VS04-1-jD

Innovative Ansätze zur Optimierung der ambulanten Patientenversorgung mit Biosensoren und Patienten-Apps in der Radioonkologie

Gani C.^{1*}, Hauth F.¹, Bizu V.², Boeke S.¹, Tenev A.¹, Lautenbacher H.², Zips D.¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

²Universitätsklinikum Tübingen, Geschäftsbereich Informationstechnologie, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Biosensoren und Patienten-Apps verbreiten sich als „lifestyle“ Produkt zunehmend in der Bevölkerung. In zwei Studien wurde nun untersucht, ob diese Technologien auch zur Optimierung der Patientenversorgung eingesetzt werden können.

Tab. 1 Körperliche Aktivität und ePROMs eines Patienten mit Oropharynxkarzinom unter Therapie (bis Woche 7) und nachfolgend (Woche 8–11)

Woche	1	3	5	7	9	11
Schrittzahl	4401	2585	2414	662	2637	4843
Fatigue (Grad)	2	3	3	4	–	1
Dysphagie	0	2	4	4	–	0

Methoden: In der Biosensoren-Studie („GiRO-Fit“, NCT03610854) wurden 23 Patienten mit Mammakarzinomen (MC) oder Tumoren des Aerodigestivtraktes (ADT) rekrutiert. Patienten wurden angewiesen während Therapie und vier Wochen danach einen Biosensor (*Beurer AS95*) zu tragen. Zum Auslesen und Übermitteln der Sensordaten in das Kliniknetz wurde eine App programmiert, die dem Behandler u. a. die gemessenen Aktivitätsdaten bereitstellte. Lebensqualitätsdaten wurden parallel über die „FACIT-F“ Scala erfasst. In der zweiten Studie konnten Patienten während und nach Radiatio jederzeit über eine eigens programmierte webApp „electronic patient reported outcomes“ (ePROMs) an den Behandler übermitteln. Ziel beider Studien war die Akzeptanz der Technologien zu evaluieren und Korrelationen der Daten mit dem klinischen Verlauf zu untersuchen.

Resultate: Insgesamt 19 von 23 Patienten trugen regelmäßig den Biosensor und übermittelten an 93 % der Tage Daten zu Ihrer Aktivität. Die mittlere Aktivität zu Therapiebeginn betrug im 4821 Schritte, wobei Patienten mit Mammakarzinomen eine signifikant höhere Ausgangsaktivität zeigten als Patienten mit ADT-Tumoren (6386 vs. 3411 Schritte/Tag, $p=0,049$). Während sich bei MC-Patienten keine signifikante Abnahme der Aktivität unter Therapie zeigte, war dies bei 40 % der Patienten mit ADT der Fall (mittlere Abnahme: 1,5 % der Ausgangsaktivität/Tag). Höhere Ausgangswerte in den FACIT-Subskalen „Fatigue“ und „Physical well being“ sowie ein höheres Alter sagen eine stärkere Abnahme der Aktivität unter Therapie voraus ($F=4,83$, $p=0,038$). Veränderungen der körperlichen Aktivität ließen sich mit Nebenwirkungen und erfolgten Therapien korrelieren. Die webApp zur Übermittlung von ePROMs wurde von über 80 % der Patienten etwa wöchentlich genutzt, mehr als 2500 ePROM Werte zu Nebenwirkungen und Beschwerden übermittelt. Das Auftreten von Therapie assoziierten Nebenwirkungen, Ihre Zunahme unter Therapie ebenso die Abnahme nach Therapieende konnte über die webApp beobachtet werden. Siehe Tab. 1 für einen exemplarischen Fall.

Schlussfolgerung: Technologien wie Patienten-Apps und Biosensoren stoßen auf große Akzeptanz seitens der Patienten. Die hierdurch generierten Daten haben ein großes Potenzial zur Optimierung der Patientenversorgung in der Radioonkologie.

COI: Leihgeräte wurden von der Firma Beurer, Ulm, bereitgestellt.

VS04-2-jD

Verbesserte Palliativversorgung durch interdisziplinären Austausch – Effekte gemeinsamer palliativmedizinischer und strahlentherapeutischer Visiten

Oertel M.^{1*}, Maring S.¹, Schmidt R.², Eich H. T.¹, Lenz P.²

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Münster, Deutschland

²Universitätsklinikum Münster, Palliativmedizinischer Dienst, Münster, Deutschland

Fragestellung: Die palliativmedizinische Versorgung radioonkologischer Patienten stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Die vorliegende Analyse untersucht die Auswirkungen regelmäßiger gemeinsamer strahlentherapeutischer (RT) und palliativmedizinischer Visiten im Hinblick auf Krankenversorgung und RT-Weiterbildung.

Methodik: Monozentrische retrospektive Analyse von RT-Patienten, die vom palliativmedizinischen Konsiliardienst (PMD) zwischen dem 01.05.2015 und dem 31.05.2018 mitbetreut wurden. Wöchentliche Visiten fanden mit den RT-Stationsärzten, dem palliativmedizinischen Facharzt sowie dem Pflegepersonal statt. Die palliativmedizinische Versorgung erfolgte entsprechend eines abgestimmten Algorithmus aus wöchentlichen gemeinsamen Visiten und der elektiven Vorstellung der Patienten durch die Stationsärzte beim PMD. Charakteristika des PMD wurden retrospektiv ermittelt sowie eine Umfrage unter den RT-Assistenzärzten durchgeführt.

Ergebnis: Während des Untersuchungszeitraums wurden 415 RT-Patienten durch den PMD mitbetreut. Das mediane Alter der Patienten war 65 Jahre (J) (18–95 J). Die Entitäten verteilten sich auf Tumore aus Lunge (72), Gehirn (60), Gastrointestinaltrakt (61), HNO (54), Mamma (29), Urogenitaltrakt (26), Prostata (22) sowie hämatologische Malignome (24) und Sarkome (18) (CUP/undifferenziert 22, Sonstige 20). Die Zeit zwischen stationärer Aufnahme (Gesamtklinikum, nicht nur RT) bis zum Einbeziehen des PMD betrug 8 ± 12 Tage. Unter palliativmedizinischer Mitbetreuung verbrachten die Patienten im Mittel 22 ± 17 Tage. Im Zeitraum verstarben 31 Patienten, während 272 nach Hause entlassen werden konnten. Nach Ende der Radiotherapie fanden Verlegungen in heimatnahe Krankenhäuser (28), auf Palliativstationen (63), Hospize und Pflegeheime (je 10) statt.

Klinikintern wird die Kooperation zwischen dem PMD und der Klinik für Strahlentherapie sehr begrüßt, was eine Umfrage unter den Assistenzärzten der RT zeigt: 10 Weiterbildungsassistenten (5 weiblich, 5 männlich; 25–30 Jahre (J): 5, 30–35 J: 2, >36 J: 3) beantworteten eine Umfrage nach Beendigung der obligaten Stationsrotation. Hiervon gaben 9 (1 keine Antwort) an den PMD zu kennen und in Anspruch zu nehmen, zumeist häufig (8: häufig, 1: selten). Typische Indikationen zur Konsultation waren (mehrere Antworten möglich): Schmerz (8), Koordination der weiteren Versorgung (z. B. Palliativstation, Hospiz) (8), Übelkeit/Erbrechen (7), psychoonkologische Unterstützung (7), Musiktherapie (5) und Koordination der Physiotherapie (4). 9 von 10 Umfrageteilnehmern bewerteten die Zusammenarbeit als bereichernd und hilfreich, um das palliativmedizinische Wissen zu erweitern.

Schlussfolgerung: Die enge Zusammenarbeit zwischen dem PMD und der Klinik für Strahlentherapie ermöglicht eine auf den einzelnen Patienten abgestimmte bestmögliche Versorgung. Palliativmedizinisches Wissen in der Weiterbildung wird effektiv vermittelt und die Zeit bis zur Einbeziehung des PMD limitiert.

VS04-3

Kombinierte FET-PET/MRT-Radiomics-Analyse zur Differenzierung zwischen Strahlennekrose und Lokalrezidiv nach stereotaktischer Bestrahlung von Hirnmetastasen

Kocher M.^{1,2*}, Lohmann P.¹, Ceccon G.³, Bauer E.³, Stoffels G.¹, Viswanathan S.¹, Ruge M.², Neumaier B.¹, Shah N. J.¹, Fink G. R.^{1,3}, Langen K. J.¹, Galldiks N.^{1,3}

¹Forschungszentrum Jülich, Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Jülich, Deutschland

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

³Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland

Hintergrund: Die Differenzierung zwischen Lokalrezidiv und Strahlennekrose nach stereotaktischer Bestrahlung von Hirnmetastasen ist mit der konventionellen MRT häufig schwierig. Ziel dieser Arbeit war es, das Potential einer kombinierten Analyse von Radiomics-Merkmalen in der MRT und der ¹⁸F-Fluorethyl-L-Tyrosin (FET)-PET bei dieser Fragestellung zu untersuchen.

Methoden: 52 Patienten mit neu aufgetretenen oder größenprogreredienten, kontrastmittel-aufnehmenden Hirnläsionen in der MRT nach vorangegangener Strahlentherapie von Hirnmetastasen (überwiegend stereotaktische Radiochirurgie) wurden zeitnah mittels FET-PET untersucht. Basierend auf einer stereotaktischen Biopsie ($n=19$) bzw. dem klinisch-radiologischen Follow-up ($n=33$) wurde bei 21 Patienten (40 %) ein Lokalrezidiv und bei 31 Patienten (60 %) eine Strahlennekrose diagnostiziert. Anhand der MRT und der statischen FET-PET-Scans (20–40 min p.i.) wurden 42 Histogramm-, Form- und Texturmerkmale unter Verwendung der Software LIFEx berechnet und die signifikanten Merkmale mittels univariater Analyse identifiziert. Für die Modellbildung wurden logistische Regressionsmodelle verwendet, die maximal 5 Merkmale separat für jede Bildgebungsmodalität oder für die Kombination aus MRT und PET-Merkmalen erlaubten. Die resultierenden Modelle wurden mittels Kreuzvalidierung evaluiert. Für jedes Modell wurden Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeiten bzgl. der Detektion eines Lokalrezidivs berechnet.

Ergebnisse: Die texturale Analyse der MRT-Scans zur Differenzierung zwischen Lokalrezidiv und Strahlennekrose erreichte eine Genauigkeit von 81 % (Sensitivität: 67 %; Spezifität: 90 %) und die der FET-PET 83 % (Sensitivität: 88 %; Spezifität: 75 %). Die Kombination von 5 MRT- und FET-PET-Merkmalen erzielt mit 89 % die höchste diagnostische Genauigkeit (Sensitivität 85 %; Spezifität 96 %).

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Analyse von Radiomics-Merkmalen in der kombinierten FET-PET/MRT die Diagnose von Lokalrezidiven nach stereotaktischer Bestrahlung wesentlich verbessern kann.

VS04-4-jD

Einfluss von Komorbidität und patientenbezogener Risikofaktoren auf die Durchführbarkeit der Strahlentherapie

Sabelhaus T.^{1*}, Schmalz C.¹, Borzikowsky C.², Dunst J.¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Strahlentherapie, Kiel, Deutschland

²Christian-Albrechts-Universität, Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Kiel, Deutschland

Hintergrund: Die meisten Therapieregime, vor allem die komplexen, sind in der Strahlentherapie lediglich für selektionierte Patientenkollektive in Studien überprüft worden. Über den Einfluss von Alter, Komorbidität und anderen Faktoren auf Compliance und Effektivität einer onkologischen Therapie gibt es bisher wenige Daten. Diese Studie sollte daher untersuchen, welche Faktoren einen Therapieabbruch (TA) vorhersagen können.

Patienten und Methodik: Es handelt sich um eine prospektive deskriptiv-explorative Studie, bei der alle konsekutiv in einem bestimmten Zeitraum stationär behandelten Patienten, sowie ambulante Patienten, die mindestens 70 Jahre alt waren oder eine simultane Radiochemotherapie erhielten, eingeschlossen wurden. Insgesamt nahmen $N=189$ Probanden an der Studie teil, bei einer Anzahl von 12 Probanden (6,3 %), die die Teilnahme verweigerten.

Erfasst wurden am ersten Tag der Bestrahlung Fragen zu Risikoverhalten sowie persönlicher Situation, weiterhin wurde eine Testbatterie mit neun verschiedenen Test (u. a. zur Erfassung der Lebensqualität, Pflegebedürftigkeit, Mobilität und des kognitiven Status) durchgeführt. Bei der Zweituntersuchung wurden Änderungen vom ursprünglichen Therapieplan erfasst.

Im Anschluss wurde mithilfe einer binären logistischen Regression eine Analyse der potentiellen Einflussfaktoren durchgeführt.

Ergebnisse: Bei 47 (24,9 %) Patienten kam es zu einer Verzögerung bzw. einem Abbruch der Radiotherapie, wobei insgesamt 6 (3,2 %) unter der Therapie verstarben. Schlaflosigkeit (subjektive Symptomskala 0–100) war signifikant häufiger in der Patientengruppe der TA

(Therapieabbruch/-verzögerung vs. Plandosis/Dosiserhöhung 67 (33–100) vs. 33 (0–67), $p<0,001$). Patienten, die ihre Therapie abbrechen mussten, zeigten eher eine cerebrovaskuläre Erkrankung in der Vorschicht (17 % vs. 3,5 %, $p=0,004$). Außerdem kam es bei Patienten, die einen niedrigen Barthel-Index vorwiesen, häufiger zu einem TA (100 (60–100) vs. 100 (95–100), $p<0,001$). Die logistische Regression bestätigte Schlaflosigkeit (OR 1,014, KI 1,004–1,024, $p=0,008$), wie auch die cerebrovaskuläre Vorerkrankung (OR 4,276, KI 1,176–15,553, $p=0,027$) und einen niedrigen Barthel-Index (OR 0,963, KI 0,943–0,983, $p<0,001$) als Risikofaktoren für einen TA. Weiterhin mussten Patienten, die aufgrund eines Rektumkarzinoms behandelt wurden, häufiger die Therapie abbrechen (OR 6,532, KI 1,010–42,245, $p=0,049$).

Fazit: Therapiezielgefährdende Abbrüche scheinen teilweise vorhersehbar zu sein. Die in dieser Studie identifizierten, im klinischen Alltag einfach zu erhebenden Faktoren könnten eine prätherapeutische Risikoeinschätzung erleichtern. Ein Risikoscore, der an einer größeren Patientenkohorte validiert werden könnte, erscheint anhand der Daten denkbar.

VS04-5-jD

Durchführung und erste Erfahrungen mit einem Team Time Out (TTO) im Rahmen eines umfassenden Patient Safety Management Systems in der Strahlentherapie

Koch K.^{1*}, Härting H.², Schäfer C.¹

¹MVZ Klinikum Straubing GmbH, Strahlentherapie, Straubing, Deutschland

²Asseku Risk Safety Management GmbH, Wien, Österreich

Fragestellung: Das Team Time Out (TTO) ist ein bereits in chirurgischen Fächern etabliertes Verfahren, bei dem anhand einer Checkliste systematisch sicherheitsrelevante Punkte unmittelbar vor einer OP abgefragt werden. In Analogie dazu wurde ein Tool für die Strahlentherapie entwickelt und implementiert. Die Entwicklungsschritte und erste Erfahrungen werden beschrieben. Nach unserer Kenntnis handelt es sich um das erste TTO dieser Art in der Teletherapie.

Methodik: Das neu eingeführte umfassende System zur Patientensicherheit besteht neben einer Checkliste aus einem Morgenbriefing und einer dezidierten Feststellung der Patiententidentifikation. Nur die Checkliste als zentrales Element soll nachfolgend dargestellt werden. Diese Checkliste soll vor jeder Neueinstellung (NE) oder Umplanung laut vorgelesen und nach Protokoll beantwortet werden (Do-Confirm-Checkliste). Die Zeitdauer soll 30 s bis 1 min nicht überschreiten. Die Entwicklung erfolgt individuell für unser Team vor Ort in Kooperation mit einem externen Dienstleister (AssekuRisk Safety Management GmbH, Wien). Die einzelnen Checklistenpunkte werden interdisziplinär von einem Panel erarbeitet.

Ergebnis: Vor Durchführung des eigentlichen TTO wird in der Patientenkabine von der/dem zuständigen MTRA Name, Vorname, Geburtsdatum (nach WHO-Standard) sowie Bestrahlungsregion und Seite erfragt (Sign in Check). Die endgültige Version der Checkliste umfasst 11 Items. Nach Durchführung des TTO werden während der NE in 2 standardisierten Procedures Korrektheit der Verifikation und der Monitor Units überprüft.

Die Erfahrungen innerhalb der Abteilung wurden durch Befragung der Mitarbeiter erhoben. Die Akzeptanz im Team war von Anfang an sehr gut. Alle Teammitglieder zeigen eine hohe Compliance in Bezug auf die Checklisten und das Wording. Seit dem Einführungstag wurde das TTO bei jeder Neueinstellung und Umplanung komplettiert. Der Zeitaufwand liegt im vorgegebenen Rahmen.

Detektierte Fehler: Bisher wurden erwartungsgemäß mit dem TTO keine Patientenverwechslungen detektiert, da die Verwechslungsquote in unserer Abteilung seit 2008 bei 0 % lag. 2 Mal wurde ein nicht signierter Aufklärungsbogen (trotz erfolgtem Aufklärungsgespräch) auf-

fällig. Es wurde eine Seitenverwechslung detektiert (richtige Seite war konturiert, aber im Protokoll falsch bezeichnet). Mehrfach wurden Abweichungen bei den letzten 3 Items der Liste festgestellt, die unmittelbar behoben wurden. Die Haupteffekte des TTO und der begleitenden Prozeduren liegen nach Meinung der Teammitglieder in einer erhöhten Transparenz der durchgeführten Prozeduren und einer gesteigerten Sicherheitskultur.

Schlussfolgerung: Die Einführung eines TTO in der Teletherapie ist mit entsprechender Expertise sehr gut möglich. Es handelt sich um eine einfache und effiziente Maßnahme zur Förderung der Patientensicherheit, die vom Team schnell erlernt wird und hervorragende Akzeptanz findet. Wir empfehlen die Einführung eines TTO zur NE für alle Strahlentherapien.

VS04-6-jD

Psychoonkologischer Behandlungsbedarf bei onkologischen PatientInnen zu Beginn der Strahlentherapie – Validierung von tumorspezifischen Cut-Off Werten

Arnold C.R.^{1*}, Gastl R.², Ganswindt U.¹, Rumpold G.², Riedl D.²

¹Universitätsklinik Innsbruck, Strahlentherapie-Radioonkologie, Innsbruck, Österreich

²Universitätsklinik Innsbruck, Medizinische Psychologie, Innsbruck, Österreich

Fragestellung: Der Einsatz von Screeningverfahren zur Ermittlung des psychoonkologischen Behandlungsbedarfs wird in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen. Ein häufig eingesetztes Screening-Verfahren ist das Hornheide Screening Instrument (HSI), für das ein generalisiertes Cut-Off (≥ 4) als Indikator für Behandlungsbedarf über alle Tumorentitäten hinweg empfohlen wird. In einer vorangegangenen eigenen Studie (Riedl et al., 2018) an 944 onkologischen Strahlentherapie-PatientInnen konnte gezeigt werden, dass dieser Cut-off den realen Behandlungswunsch bei PatientInnen mit Hirn-, Brust- oder gastrointestinalen Tumoren gut abbildet. Bei PatientInnen mit gynäkologischen Tumoren, Pankreastumoren oder Kopf-Hals-Karzinomen zeigten sich jedoch große Diskrepanzen zwischen dem ermittelten Behandlungsbedarf und dem realen Behandlungswunsch.

Methodik: Im Zuge der Studie werden die Ergebnisse eines psychischen Belastungsscreenings von Juli 2018 bis April 2019 einbezogen, das routinemäßige zu Behandlungsbeginn an unserer Klinik durchgeführt wird. Als Untersuchungsinstrument wird neben dem HSI das Distress-Thermometer als externes Validierungskriterium verwendet. Spezifische Cut-Offs für unterschiedliche Tumorentitäten für das HSI werden mittels Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurven ermittelt. Mittels schrittweiser binärer logistischer Regression sollen Prädiktoren für den Behandlungswunsch identifiziert werden. In die Regression werden neben soziodemographische und behandlungsbezogene Daten, auch die Items der Belastungscheckliste des Distress-Thermometer mit einbezogen.

Ergebnis: Die Datenerhebung ist größtenteils abgeschlossen, die finalen Ergebnisse werden am Kongress präsentiert. Anhand der Daten von 500 onkologischen PatientInnen zu Beginn der Strahlentherapie werden (a) der psychoonkologische Behandlungsbedarf anhand zweier validierte Screening-Instrumente nach Tumorentitäten stratifiziert dargestellt und (b) tumorspezifische HSI Cut-Offs validiert.

Schlussfolgerung: Die Validierung und Etablierung tumorspezifischer Cut-Off Werte können die klinische Nutzbarkeit und Anwendbarkeit des HSI weiter verbessern und dadurch zu einer besseren Implementierung in der klinischen Praxis beitragen. Psychoonkologische Belastungsscreenings sollten in die klinischen Routineabläufe strahlentherapeutischer onkologischer Behandlung integriert werden.

VS05 – Mammakarzinom

VS05-1-jD

Ergebnisse aus der klinischen Praxis: Mastektomie oder brusterhaltende Therapie bei Brustkrebs im Frühstadium?

Corradini S.^{1*}, Pazos M.¹, Reitz D.¹, Schönecker S.¹, Niyazi M.¹, Harbeck N.², Braun M.³, Ganswindt U.^{1,4}, Belka C.¹

¹LMU München, Klinik für Radioonkologie, München, Deutschland

²LMU München, Frauenklinik, Brustzentrum, München, Deutschland

³Rotkreuzklinikum, Brustzentrum, München, Deutschland

⁴Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Strahlentherapie- Radioonkologie, Innsbruck, Österreich

Hintergrund: Die Behandlungsmöglichkeiten von Brustkrebs im Frühstadium können je nach Patientenpräferenz variieren. Typische Faktoren, welche die Therapieentscheidung zugunsten einer Mastektomie beeinflussen, sind: Bedenken hinsichtlich eines Lokalrezidivs oder wahrgenommene Spätfolgen der Brusterhaltung, einschließlich möglicher Nebenwirkungen der Strahlentherapie. Ziel der vorliegenden Studie war es, das onkologische Outcome der Mastektomie und er brusterhaltenden Therapie in einem modernen klinischen Umfeld außerhalb von klinischen Studien zu vergleichen.

Methoden: Es wurden Patientinnen analysiert, welche zwischen 1998 und 2014 an einem invasiven Karzinom diagnostiziert (pT1pN0, pT-2pN0, pT2pN0, pT1pN1 und pT2pN1) und an zwei Brustzentren behandelt wurden. Hierbei wurden folgende Therapiemodalitäten miteinander verglichen: Brusterhaltende Operation mit adjuvanter Bestrahlung (BET) und Mastektomie ohne adjuvante Bestrahlung. Patientinnen mit mehr als 3 positiven Lymphknoten (pN2) wurden aus der Studie ausgeschlossen, da bei diesen Hochrisikopatientinnen eine Postmastektomie RT (PMRT) routinemäßig indiziert wäre.

Ergebnisse: Die endgültige Studienkohorte bestand aus 7565 Frauen mit einem medianen Follow-up von 95,2 Monaten. Die Cox-Regressionsanalyse für das lokalrezidivfreie Überleben identifizierte die BET als einen unabhängigen Prädiktor für eine verbesserte lokale Kontrolle (Hazard Ratio [HR]: 1,476; 95 % Konfidenzintervall [KI]: 1,164–1,872, $p < 0,001$) im Vergleich zur Mastektomie ohne RT. Das 10-Jahres Risiko für Lokalrezidive betrug 8,7 % nach BET, verglichen mit 14,8 % nach Mastektomie ($p < 0,001$). Ebenso waren Lymphknotenrezidive (10 J LKR 2,4 % vs. 6,7 %, $p < 0,001$) und Fernmetastasen (10 J FM 9,8 % vs. 15,2 %, $p < 0,001$) signifikant häufiger bei mastektomierten Patientinnen. Dies übersetzte sich in ein verbessertes Gesamtüberleben für brusterhaltend therapierte Patientinnen (10 J OS 86,7 % vs. 77,6 %, $p < 0,001$), das auch in der multivariaten Cox-Analyse signifikant blieb ($p = 0,011$).

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Studie zeigt, dass Patienten welche brusterhaltend therapiert wurden und eine adjuvante Bestrahlung erhalten haben, in der klinischen Praxis, ein verbessertes Ergebnis in Bezug auf lokale und distante Kontrolle, sowie Gesamtüberleben im Vergleich zu mastektomierten Patientinnen aufweisen.

VS05-2-jD

Reduced radiation doses to the heart in left sided breast cancer: multicatheter accelerated partial breast irradiation versus normofractionated versus hypofractionated whole breast radiotherapy

Knippen S.^{1*}, Schwedas M., Howitz S., Teichmann T., Duma M.-N., Wittig A.

Universitätsklinikum Jena, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Jena, Germany

Background: Postoperative radiotherapy for left-sided breast cancer has an influence on cardiac morbidity (Paszat 1998). Darby et al. calculated a linear increase in severe cardiac events of 7.4% per gray (Darby 2005). The rate of serious sequelae may be lower than previously thought with modern, 3D-conformal therapy techniques (Wollschläger 2017). Accelerated partial breast irradiation using interstitial multi-catheter brachytherapy (MCBT-APBI) is a technique, which might reduce radiation dose to the heart even more than modern percutaneous irradiation techniques.

Purpose: The aim of this study was to assess the mean heart dose for left sided breast cancer patients treated in our institution with multi-catheter brachytherapy with the hypothesis that MCBT-APBI can lead to lower heart doses than percutaneous irradiation.

Material and methods: 7 consecutive left sided breast cancer patients were chosen from our database, who were treated with HDR-MCBT. The dose prescription was 32 Gy in 8 fractions, bid. On the brachytherapy planning CT the mammary gland and the heart were retrospectively defined and planning target volumes (PTV) for external beam radiotherapy (EBRT) were generated. Tangential field treatment plans were created for a PTV dose prescription of 50 Gy in 2 Gy single doses (normofractionated whole breast irradiation nWBI) as well as for 40.05 Gy in 2.67 Gy (hypofractionated WBI-hWBI). Herein we report the absolute average dose (Dmean) to the heart as well as the BED and EQD2 for an alpha/beta of 3.

Results and discussion: The heart Dmean was: 1.187 Gy (range 0.6–1.85 Gy) for MCBT-APBI, 3.9 Gy (3.0–4.7 Gy) for nWBI and 3 Gy (2.4–3.7 Gy) for hWBI. The BED Dmean was 1.41 Gy (range 0.6–2.05 Gy) for MCBT, 4.16 Gy (3.14–4.7 Gy) for nWBI and 3.19 Gy (2.55–4.08 Gy) for hWBI. The EQD2 Dmean was 0.85 Gy (0.37–1.23 Gy) for MCBT, 2.03 Gy (1.53–2.45) for hWBI and 2.49 Gy (1.88–3 Gy) for nWBI. As we hypothesized, mean heart doses in MCBT-APBI were lower than in nWBI and hWBI. In contrast, Holliday et al. found a higher BED to cardiac structures with APBI than using DIBH-techniques using a single entry device for APBI (Holliday 2017). Lettmaier et al. found a significantly lower radiation exposure to all organs at risk using MCBT-APBI (Lettmaier 2011). It is obvious that the reason for this discrepancy in the published literature is the result of the different techniques that are used for APBI. Single entry devices have no or little possibilities of 3D optimized dose distribution, whereas MCBT offers the complete armamentarium of modern radiation planning and dose optimization.

Conclusion: MCBT-APBI can lead to significant dose reduction to the heart and thus may have an impact on cardiac morbidity. This is even more relevant, as the subgroup suited for MCBT-APBI in general has a good prognosis. MCBT-APBI carried out at experienced centers should be offered to left sided breast cancer patients that fulfill the eligibility criteria.

VS05-3-jD

Akuttoxizität der intensitätsmodulierten Radiotherapie mit simultan integriertem Boost beim Mammakarzinom – Daten aus der IMRT-MC2 (MINT)-Studie

Krug D.^{1,2,3*}, Köder C.^{1,2}, Lossner K.^{1,2}, Häfner M. F.^{1,2}, Arians N.^{1,2}, Harrabi S. B.^{1,2}, Koerber S. A.^{1,2}, Schlammpp I.^{1,2}, Hörner-Rieber J.^{1,2}, Heil J.⁴, Hof H.⁵, Debus J.^{1,2}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Radioonkologie und Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

²National Center for Radiation Research in Oncology, Heidelberg Institute for Radiation Oncology, Heidelberg, Deutschland

³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Strahlentherapie, Kiel, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Heidelberg, Frauenklinik – Brustzentrum, Heidelberg, Deutschland

⁵Praxis für Strahlentherapie, Neustadt an der Weinstraße, Deutschland

Fragestellung: Die adjuvante Radiotherapie der Brust mit risikoadaptierter Boostbestrahlung nach brusterhaltender Therapie ist weiterhin der Goldstandard in der Therapie des Mammakarzinoms. Aufgrund technischer Innovationen, der Evidenz für die Hypofraktionierung und der Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit wird die Boostbestrahlung bei normofraktionierter Radiotherapie zunehmend als simultan integrierter Boost verabreicht. Randomisierte Studiendaten zum simultan integrierten Boost liegen bislang nicht vor.

Methodik: Die IMRT-MC2-Studie ist eine multizentrische randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich der 3D-konformalen Radiotherapie mit sequentiellem Boost (3D-CRT; 50,4 Gy + 16 Gy in 28+8 Fraktionen) verglichen mit einer intensitätsmodulierten Radiotherapie mit simultan integriertem Boost (IMRT; 50,4 Gy/64,4 Gy in 28 Fraktionen). Patientinnen mit einem primären nicht-metastasierten Mammakarzinom und brusterhaltender Operation konnten bei bestehender Boost-Indikation (Alter bis 70 Jahre oder >70 J. mit Risikofaktoren) eingeschlossen werden. Die primären Endpunkte sind die lokale Kontrolle nach 2 und 5 Jahren sowie das kosmetische Outcome nach 2 Jahren. Ziel dieser Analyse ist die Darstellung der akuten Toxizität zu Therapieende sowie bei der ersten Nachsorge 6–8 Wochen nach Therapie gemäß der CTCAE-Kriterien v4. Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Analyse der Patientinnen aus einem der beiden Studienzentren.

Ergebnis: Von März 2011 bis August 2015 wurden insgesamt 502 Patientinnen randomisiert, hiervon 463 an einer Institution. Daten zur Toxizität zu Therapieende bzw. zur ersten Nachsorge lagen für 441 bzw. 423 Pat. vor. Vier Pat. mussten die Therapie unterbrechen (de-komp. Leberzirrhose, Bridenileus, psych. Belastung, Mastitis). Es traten 4 akute, nicht-behandlungsbedingte Grad 3/4-Toxizitäten auf. Eine Grad 2- bzw. Grad 3-Radiodermatitis wurde bei 103 (23,4 %; IMRT 29,5 %; 3D-CRT 20,1 %) bzw. 11 Pat. (2,5 %; IMRT 3,6 %; 3D-CRT 2,3 %) dokumentiert. Klinisch signifikante Pneumonitiden traten nicht auf. Grad 3/4-Toxizitäten waren zum Zeitpunkt der ersten Nachsorge nicht vorhanden. Bei 58 Pat. (13,7 %) lag noch eine residuelle Radiodermatitis Grad 1/2 vor. 35 Pat. (8,3 %) hatten ein behandlungsbedürftiges Lymphödem. 127 Pat. (30 %) gaben Schmerzen in der behandelten Brust an, 8 Pat. (1,9 %) berichteten von einer intermittierenden Analgetikaeinnahme.

Schlussfolgerung: Die IMRT mit simultan integriertem Boost ist ein sicheres Verfahren. Klinisch relevante Unterschiede bezüglich der Akuttoxizität ergaben sich im Vergleich mit der 3D-CRT mit sequentiellem Boost nicht.

VS05-4-jD

Intraoperative Radiotherapie (IORT) versus hypofraktionierte Ganzbrustbestrahlung bei Mammakarzinom mit Niedrigrisikokonstellation – eine randomisiert kontrollierte Studie zur Fatigue nach Radiotherapie: Die COSMOPOLITAN Studie

Forster T.^{1,2,3*}, Jäkel C.^{1,2,3,4}, Akbaba S.^{1,2,3}, Krug D.^{1,5}, Uhl M.^{1,2,3}, Häfner M. F.^{1,2,3}, König L.^{1,2,3}, Koerber S. A.^{1,2,3}, Harrabi S. B.^{1,2,3}, Bernhard D.^{1,2,3}, Krisam J.⁶, Hennigs A.⁷, Sohn C.⁷, Heil J.⁷, Debus J.^{1,2,3,4,8}, Hörner-Rieber J.^{1,2,3,4}

¹Heidelberg University Hospital, Department of Radiation Oncology, Heidelberg, Deutschland

²Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Deutschland

³National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg, Deutschland

⁴German Cancer Research Center (DKFZ), Clinical Cooperation Unit Radiation Oncology, Heidelberg, Deutschland

⁵University Hospital Schleswig Holstein, Department of Radiation Oncology, Kiel, Deutschland

⁶University of Heidelberg, Institute of Medical Biometry and Informatics, Heidelberg, Deutschland

⁷Heidelberg University, Department of Gynecology and Obstetrics, Heidelberg, Deutschland

⁸Heidelberg University Hospital, Heidelberg Ion-Beam Therapy Center (HIT), Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium führt die adjuvante Ganzbrustbestrahlung (WBI) nach brusterhaltenden Operation zu einer signifikanten Reduktion der Lokalrezidive. Eine der häufigsten Nebenwirkungen der Brustbestrahlung ist die Fatigue, deren psychosoziale und sozioökonomische Bedeutung bereits vielfach untersucht wurde. Die akzelerierte Teilbrustbestrahlung (APBI) ist gemäß der aktuellen S3-Leitlinie eine alternative Therapieoption für Patientinnen mit Niedrigrisikokonstellation. Eine Methode zur APBI ist die intraoperative Einzeitbestrahlung (IORT) des Tumorbetts während der brusterhaltenden Operation. Das Ziel der COSMOPOLITAN Studie ist daher, bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium das Ausmaß der Fatigue nach IORT im Vergleich zur konventionellen hypofraktionierten Ganzbrustbestrahlung zu untersuchen. **Methodik und Studienaufbau:** Die COSMOPOLITAN-Studie ist eine prospektive, randomisierte, zweiarmige Phase II Studie, um bei Patientinnen mit Mammakarzinom im frühen Niedrigrisikostadium (cT1cN0cM0, Tumorgöße <2,5 cm, ER pos. Her2neu neg., Alter > 50 Jahre) das Ausmaß der Fatigue nach WBI vs. APBI zu vergleichen. Als sekundäre Endpunkte wurden Tumorkontrolle, Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, Zweitmalignome, Nebenwirkungen, die Lebensqualität und das kosmetische Ergebnis gewählt. Zusätzlich wird der Prosigna/PAM50-Assay verwendet, um den möglichen prognostischen Einfluss der Tumorbiologie und Genexpressionsanalyse zur Unterstützung der Selektion geeigneter Patienten für die APBI zu analysieren. Die Nachuntersuchungszeit wird 5 Jahre betragen. 202 Patienten sollen auf zwei Arme randomisiert werden: Die Patienten in Arm A erhalten nach Resektion eine WBI (40,05 Gy, 15 Fraktionen), während die Patienten in Arm B eine IORT (21 Gy auf die 90 %-Isodose) erhalten. Das Ausmaß der Fatigue, als primärer Endpunkt, soll mit der FACIT-Fatigue-Skala (Version 4) 12 Wochen postoperativ beurteilt werden.

Schlussfolgerung: Aufgrund des hohen Stellenwerts der Fatigue in Hinblick auf Lebensqualität und potentielle sozioökonomischen Folgen wurde diese als primärer Endpunkt der Studie gewählt. Es wird erwartet, dass sich Patienten nach APBI im Gegensatz zur WBI schneller von der therapieinduzierten Fatigue erholen.

VS05-5-jD

Der Einfluss der Hypofraktionierung auf die inzidentelle Bestrahlung der axillären Lymphabflusswege bei der Tangentialfeldbestrahlung des Mammakarzinoms

Borm K. J.^{1*}, Düsberg M.¹, Oechsner M.¹, Mayinger M.², Buschner G.³, Weber W.³, Combs S. E.^{1,4,5}, Duma M. D.⁶

¹TU München, München, Deutschland

²Universitätsspital Zürich, Klinik für Radio-Onkologie, Zürich, Schweiz

³Klinik für Nuklearmedizin der Technischen Universität München, München, Deutschland

⁴Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, Partner Site München, Deutschland

⁵Institute of Innovative Radiotherapy, Helmholtzzentrum München, München, Deutschland

⁶Uniklinikum Jena, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Jena, Deutschland

Fragestellung: Die Daten des Z0011-Trials deuten darauf hin, dass die adjuvante Ganzbruststrahlentherapie zur Eradikation von mikro-

Tab. 1 Mittlere BED und TCP bei konventionellen und hypofraktionierten Fraktionierungsschemata im Bereich von 431 FDG-PET/CT positiven Lymphknoten

Fraktionierungsschema (±STBW)	Mittlere BED (±STBW)	TCP (±STBW)	ΔTCP (abs.)	p-Wert
50 á 2 Gy	55,3 ± 25,2 Gy	44,6 ± 31,4 %	–	–
42,67 á 2,67 Gy	52,1 ± 24,0 Gy	38,5 ± 28,5 %	–6,1 ± 3,5 %	<0,001
40,05 á 2,67 Gy	48,9 ± 22,6 Gy	32,9 ± 25,1 %	–11,7 ± 0,7 %	<0,001
27 á 5,4 Gy	45,6 ± 22,0 Gy	27,2 ± 22,0 %	–17,4 ± 10,7 %	<0,001
26 á 5,2 Gy	43,1 ± 20,7 Gy	21,7 ± 18,0 %	–22,9 ± 14,5 %	<0,001

kopischen Tumorzellen in den axillären Lymphknoten beiträgt. Seit der Durchführung der Studie hat sich die hypofraktionierte Strahlentherapie als empfohlenes Fraktionierungsschema für die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms etabliert. Unklar ist bisher, ob die Hypofraktionierung einen Einfluss auf die „Inzidentelle“ Strahlentherapie der Axilla hat.

Methodik: Für insgesamt 5 verschiedene Fraktionierungsschemata (50 á 2 Gy; 42,5 á 2,66 Gy, 40 á 2,67, 27 á 5,4 Gy und 26 á 5,2 Gy) wurde die biologisch effektive Dosis (BED) und die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) in Abhängigkeit des Ausmaßes der inzidentellen Lymphknotenbestrahlung (0–100 % der verschriebenen Dosis) ermittelt ($\alpha/\beta=4$; TCP-Formel nach *Planatiotis and Dale*). Darüber hinaus wurde ein 2018 publizierter Atlas mit Lymphknotenmetastasen herangezogen. Anhand dessen wurde die BED und TCP für 431 F¹⁸-FDG-PET/CT positive Lymphknotenmetastasen in der Axilla ermittelt, welche aus der Tangentialfeldbestrahlung resultiert.

Ergebnis: Sowohl das Ausmaß der inzidentellen Bestrahlung, als auch das Fraktionierungsschema hatten einen direkten Effekt auf die BED. Der größte Unterschied hinsichtlich der BED ergab sich zwischen der konventionellen Fraktionierung und dem „26 á 5,2 Gy“-Konzept (Δ max: 15,2 Gy bei 100 %). Für die Hypofraktionierung mit 40,05 bzw. 42,67 Gy im Vergleich zur Normofraktionierung ergab sich eine maximale BED-Differenz von 8,3 bzw. 4,3 Gy. Dies resultierte in einer maximalen absoluten Reduktion der TCP von 10,4 % (42,67 á 2,67 Gy bei 86 %) bis 36,0 % (26 á 5,2 Gy bei 93 %). Die mittlere berechnete BED für die axillären Lymphknoten war bei allen hypofraktionierten Schemata signifikant kleiner als bei der konventionellen Bestrahlung ($p<0,001$). Dies führte zu signifikant niedrigeren mittleren Werten ($p<0,001$) für die TCP in den 431 Lymphknoten. Die mittlere absolute TCP-Reduktion betrug 6,1 % (42,67 á 2,67 Gy) bis 22,9 % (26 á 5,2 Gy) ($p<0,001$). Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Schlussfolgerung: Alle untersuchten hypofraktionierten Konzepte führten zu einer signifikanten Reduktion der BED und der TCP im Bereich des axillären Lymphabflusses, in welchem ein erhöhtes Risiko von mikroskopischem Resttumor zu erwarten ist. Daher sind die Ergebnisse des Z0011 nur eingeschränkt auf die Hypofraktionierung übertragbar.

VS05-6-jD

Vergleich der Bestrahlung in tiefer Inspiration mit der Bestrahlung in freier Atmung im Hinblick auf eine Dosisreduktion in Herz und Lunge für Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs – Freiburger Erfahrungen

Reinalter J.^{1*}, Lübke J.¹, Rothe T.¹, Cascajo A.¹, Baltas D.¹, Grosu A.-L.², Nicolay N. H.²

¹Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Abteilung Medizinische Physik, Freiburg, Deutschland

²Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

Fragestellung: Evaluiert wird die Bestrahlung in tiefer Inspiration (DIBH) für PatientInnen mit linksseitigem Mammakarzinom in Hinblick auf eine potenzielle Dosisreduktion in Risikoorganen sowie auf Patientencompliance.

Methodik: Die Studie umfasst 92 PatientInnen mit einem medianen Alter von 59 Jahren (31–83 Jahre), die seit Einführung der DIBH-Technik im Dezember 2017 am Universitätsklinikum Freiburg eine adjuvante Bestrahlung der linksseitigen Mamma bei links- oder beidseitigem Mammakarzinom erhielten. Alle PatientInnen erhielten CT-Aufnahmen sowohl in freier Atmung (FB) als auch in tiefer Inspiration (DIBH) mit vorherigem Coaching und unter Verwendung eines Oberflächen-Scansystems (C-RAD AB, Schweden). Die Bestrahlungsplanung erfolgte sowohl auf dem FB-CT als auch auf dem DIBH-CT. Für beide Pläne wurden jeweils die mittlere Herzdosis, die maximale Herzdosis und V20Gy der ipsilateralen Lunge analysiert. Zur Abschätzung der statistischen Signifikanz wurde ein Zweistichproben-t-Test mit einem Signifikanzniveau von 5 % verwendet.

Ergebnis: Aus der Gesamtgruppe von 92 PatientInnen konnten 84 (91,3 %) in tiefer Inspiration bestrahlt werden, 8 benötigten eine Bestrahlung in freier Atmung (keine signifikante Reduktion der Herzdosis durch DIBH ($N=5$), technische Probleme ($N=1$), Probleme beim Atemanhalten ($N=2$)). Für den dosimetrischen Vergleich wurden zwei Untergruppen ausgewählt: 3D-geplante Bestrahlung der linken Mamma mit SIB (MC+SIB, $N=23$) bzw. ohne SIB (MC, $N=56$). Bilaterale Mammakarzinome ($N=2$), Mitbestrahlung der Lymphabflusswege ($N=4$), VMAT-basierte Bestrahlung ($N=4$) und männliche Patienten ($N=3$) wurden für die weitere Analyse nicht berücksichtigt. Für die Gruppe MC ergab sich für die mittlere Herzdosis ein Mittelwert von $1,23 \pm 0,40$ Gy (DIBH) bzw. $2,18 \pm 1,07$ Gy (FB) ($p < 0,05$). Die maximale Herzdosis lag im Mittel bei $15,43 \pm 13,27$ Gy (DIBH) bzw. $36,89 \pm 11,71$ Gy (FB) ($p < 0,05$). Der Mittelwert für V20Gy der ipsilateralen Lunge betrug $8,92 \pm 3,58$ % (DIBH) bzw. $10,32 \pm 4,70$ % (FB) ($p < 0,05$). Für die Gruppe mit SIB ergab sich eine mittlere Herzdosis von $1,32 \pm 0,28$ Gy (DIBH) bzw. $2,07 \pm 0,80$ Gy (FB) ($p < 0,05$). Die maximale Herzdosis lag bei $17,32 \pm 11,45$ Gy (DIBH) bzw. $33,27 \pm 16,21$ Gy (FB) ($p < 0,05$). Der Mittelwert für V20Gy der ipsilateralen Lunge betrug $11,23 \pm 3,63$ % (DIBH) bzw. $12,70 \pm 4,05$ % (FB) ($p < 0,05$). **Schlussfolgerung:** Für alle untersuchten dosimetrischen Parameter konnte im Mittel bei guter Compliance der behandelten PatientInnen eine signifikante Dosisreduktion bei Bestrahlung in tiefer Inspiration im Vergleich zur Bestrahlung in freier Atmung festgestellt werden.

VS06 – Lymphome

VS06-1

Protonenbestrahlung mit der Technologie Pencil Beam Scanning für Patienten mit mediastinalem Hodgkin Lymphom: akute Toxizität und kurzfristige therapeutische Ergebnisse

Dědečková K.^{1,2*}, Kubeš J.^{1,2}, Zapletalová S.¹, Móciková H.³, Marková J.³, Gahérová L.³, Kaliská L.⁴, Andrlík M.⁵, Vondráček V.⁵, Kořen J.⁶, Vacková B.⁶, Feltl D.⁷

¹Proton Therapy Center Czech, Protonentherapie Abteilung, Prag, Tschechien

²Medizinische Fakultät der Karls-Universität und der Universitätsklinikum Motol, Abteilung für Onkologie, Prag, Tschechien

³Interne Hämatologieklinik der 3. Medizinischen Fakultät der Karls-Universität und der Fakultätsklinikum Královské Vinohrady, Prag, Tschechien

Tab. 1

Männlich/weiblich [Patienten]	16/34
Alter zur Zeit vom Diagnose [Jahre]	32,4 (13,3–58,6)
Bestrahtetes Volumen	
Involved field	9
Involved site	27
Residual disease	14
Follow-up-Median [Monate]	40 (20–67)
Strahlentherapie auf PET negativ/PETposit./ unbekannte Erkrankung [Patienten]	35/11/4
Deep inspiration breath hold/freie Atmung Technik	33/17
Median Dosis [CGE]	30 (19,8–40)

⁴Proton Therapy Center Czech, Abteilung für Nuklearmedizin, Prag, Tschechien

⁵Proton Therapy Center Czech, Abteilung der Medizinischen Physik, Prag, Tschechien

⁶1. Klinik für Innere Medizin und Hämatologie des Allgemeines Universitätskrankenhauses und 1. Medizinische Fakultät der Karls-Universität, Prag, Tschechien

⁷Onkologische Klinik des Allgemeines Universitätskrankenhauses und 1. Medizinische Fakultät der Karls-Universität, Prag, Tschechien

Fragestellung: Pencil Beam Scanning (PBS) ist eine moderne Technologie in der Protonentherapie, die das Potenzial besitzt, die Strahlendosis an den Risikoorganen zu reduzieren. Ein theoretischer Vorteil der PBS Anwendung für eine signifikante Patientengruppe mit mediastinalem Hodgkin-Lymphome (HL) ist bereits bekannt. Die klinischen Erfahrungen mit PBS im mediastinalen HL sind bisher limitiert. Das Risiko eines geographischen Verfehlens und die unsichere radiobiologische Effektivität von PBS sind die am häufigsten genannten Schwachstellen dieser Technologie. Es liegen aber klinische Daten vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von PBS in dieser Patientengruppe dokumentieren.

Methodik: Es wurden 101 Patienten mit einem mediastinalen HL von 5/2013 bis 12/2018 bestrahlt. Davon wurden 50 Patienten mit einer ausreichenden Folgedauer (Median 40 Monate) auf die akute Toxizität und auf frühzeitige therapeutische Ergebnisse ausgewertet. Verbleibende Patienten mit einer kürzeren Folgedauer wurden in die Analyse nicht eingeschlossen. Die Charakteristik der analysierten Patienten ist in Tab. 1 gezeigt.

Ergebnisse: Die akute Toxizität (RTOG-Skala) war mild, in den meisten Fällen als moderate Dysphagie, Radiodermatitis und temporäre Xerostomie präsent. Asymptomatische Veränderungen im Blutbild traten gelegentlich nach einer intensiven systemischen Therapie auf. Asymptomatische Lungenveränderungen wurden nach der Therapie auf CT-Aufnahmen bei 6 Patienten beobachtet. Es gab keine Fälle von symptomatischer Pneumonitis oder Lhermitt-Syndrom. Bei 50 Patienten (100 %) wurde lokale Kontrolle erreicht. 48 Patienten (96 %) erreichten komplette Remission, 2 (4 %) Patienten hatten eine Progression in entfernten Regionen. Von den Patienten in der Progression wurde 1 Patient durch allo-SCT gerettet, 1 Patient hat eine fortschreitende Erkrankung und befindet sich in Salvage-Therapie.

Schlussfolgerung: Die Protonenbestrahlung mit PBS bietet für mediastinale HL Patienten mit einem minimalen Toxizitätsprofil eine sichere Therapiemöglichkeit. PBS mit seinem Potenzial, die ungewollte Bestrahlung zu reduzieren, sollte bei den Patienten mit einem signifikanten Risiko einer akuten und einer späten Toxizität in Erwägung gezogen werden.

VS06-2

Radiotherapie mit Protonen zur Minimierung des Risikos für Spättoxizitäten bei jungen Patienten mit mediastinalen Hodgkin-Lymphomen

Lautenschläger S.^{1*}, Iancu G.¹, Flatten V.^{1,2}, Baumann K.-S.^{1,2}, Dumke C.¹, Mauz-Körholz C.^{3,4}, Zink K.^{1,2}, Eberle F.¹, Engenhart-Cabillic R.¹

¹Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Marburg, Deutschland

²Technische Hochschule Mittelhessen, Institut für Medizinische Physik und Strahlenschutz, Gießen, Deutschland

³Universitätsklinikum Gießen, Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Gießen, Deutschland

⁴Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Department für operative und konservative Kinder- und Jugendmedizin, Halle, Deutschland

Einleitung: Die multimodale Therapie, bestehend aus stadiengerechter Bestrahlung in Kombination mit angepassten Chemotherapiekonzepten ist Standard in der Behandlung von Hodgkin-Lymphomen. Bei mediastinalen Tumor-Manifestationen können im Bereich der Risikoorgane Herz, Lunge, Brustdrüsen sowie Schilddrüse im Langzeitverlauf schwere therapie-assoziierte Spättoxizitäten auftreten. So ist das Risiko nach Therapie für Tumoren im Bereich der oben genannten Strukturen erhöht, kardiovaskuläre und valvuläre Problematiken treten vermehrt auf, Bestrahlungsdosis-abhängige Hypothyreosen werden berichtet. Eine Bestrahlung mit Protonen soll hinsichtlich der möglichen Dosis- und Toxizitätsreduktion analysiert werden.

Technik: Bei 10 Patienten/-innen im Kindes- und jungen Erwachsenenalter wurden die mögliche Dosisreduktion sowie die mögliche Risikoreduktion für schwere Spätnebenwirkungen bei Bestrahlung von mediastinalen Zielvolumen mit Protonen untersucht. Hierzu wurden jeweils Protonen- sowie drei unterschiedliche IMRT Pläne für jeden Patienten berechnet. Die entsprechenden Risikoorgane (Herz, Herzgefäße, Lunge, Brustdrüsen, Ösophagus, Trachea, Rückenmark und Schilddrüse) wurden konturiert. Als Dosisparameter wurden jeweils die Dosis-Mittelwerte sowie im Falle der Lungen die V5 und für die Brustdrüsen die V4 erfasst. Die gemittelten Dosisvolumenhistogramme (DHVs) wurden für sämtliche Strukturen erstellt.

Eine statistische Auswertung erfolgte mittels einer nicht parametrischen ANOVA mit paarweisen Vergleichen (Kruskal-Wallis).

Ergebnisse: Die Konformitäts- sowie Homogenitätsindizes waren für alle Bestrahlungsmodalitäten nicht signifikant unterschiedlich. Die Dosisabdeckung der Zielvolumina war vergleichbar.

Statistisch signifikante Reduktionen der Dosismittelwerte wurden mittels der Protonenbestrahlung für die Brustdrüsen, die Lungen, das Rückenmark, den Ösophagus, das Herz, die Herzklappen sowie teilweise die Herzkranzgefäße erreicht.

Das errechnete relative Risiko für Bronchialkarzinome wurde um das bis zu 2,2-fache, für Mammakarzinome um das ca. 2,7-fache reduziert. Das relative Risiko für kardiale Toxizitäten wurde von bis zu 63 % im Falle der Photonen-Radiatio auf 30 % (2-fache Reduktion) für die Bestrahlung mit Protonen reduziert. Das Risiko für Schilddrüsen-Tumoren unterschied sich nicht bei den untersuchten Bestrahlungsmodalitäten. Pneumonitis-Risiken wurden durch deutliche Reduktion der V5 (3-fache Reduktion) für die Protonen-Bestrahlung ebenfalls minimiert.

Schlussfolgerung: Die Bestrahlung mit Protonen für mediastinale Hodgkin-Lymphome ist geeignet Spättoxizitäten zu reduzieren. Daher sollte bei jungen Patienten eine Radiatio mit Protonen bei passender Lokalisation erwogen werden.

VS06-3-jD

Quality of life improvement and clinical impact of maintenance treatment following low-dose total skin electron beam therapy in patients with mycosis fungoides or Sezary syndrome

Elsayad K.^{1*}, Kroeger K.¹, Greve B.¹, Moustakis C.¹, Assaf C.², Stadler R.³, Lenz G.⁴, Weishaupt C.⁵, Eich H. T.¹

¹Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Radiation Oncology Department, Münster, Germany

²Helios Klinikum, Dermatology Department, Krefeld, Germany

³Johannes-Wesling-Klinikum Minden, Dermatology Department, Minden, Germany

⁴Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Medicine A Department, Münster, Germany

⁵Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Dermatology Department, Münster, Germany

Purpose: Total skin electron beam therapy (TSEBT) has proved to be a safe and effective treatment for cutaneous T-cell lymphomas. Here, we report our experience applying low-dose TSEBT to patients with mycosis fungoides (MF) or Sezary syndrome (SS). We examined the impact of this treatment on patient quality of life and outcome.

Methods: Forty-four patients with MF or SS were treated 48 TSEBT courses with a median dose of 12 Gy (range, 12–24) within the past eight years at our institute. Patient and treatment characteristics for these cases, as well as the impact of TSEBT on quality of life and duration of response, were retrospectively analyzed and compared.

Results: The median modified Severity Weighted Assessment Tool score before the start of TSEBT was 44 (mean: 57, range: 7–160). The overall response rate was 88%, with a complete response (CR) rate of 33%. Five patients (10%) had near CR (<1% body surface area). Pruritus improved significantly in 84% of the patients treated (CR rate, 35%). The median follow-up period was 13 months. The median duration of response (DOR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) for the entire cohort were 10 months, 9 months, and 20 months, respectively. Patients who received maintenance treatments had a longer DOR (13 months vs. 6 months, respectively; $P=0.1$), PFS (9 months vs. 3 months, respectively; $P=0.01$), and OS (51 months vs. 18 months, respectively; $P=0.15$). Meanwhile, patients presenting CR had a noticeably longer PFS (13 months vs. 7 months, respectively; $P=0.05$). Patient-reported symptom burden was measured with Dermatological Life Quality Index and Skindex-29 questionnaires. The mean symptom reductions were 6 ± 8 ($P=0.005$) and 21 ± 24 ($P=0.002$), respectively. In the Functional Assessment of Cancer Therapy-General assessment, significant improvements in both the emotional ($P=0.03$) and social ($P=0.08$) domains were observed after TSEBT. In univariate analyses, various clinical and hematological parameters were found to be significant. In a multivariate analysis, only CD30+ MF was associated with improved DOR ($P=0.05$) and PFS ($P=0.05$), while disease stage appears to potentially impact OS ($P=0.06$).

Conclusions: Taken together, these results indicate that maintenance therapy after TSEBT improves the PFS of patients with MF or SS. In addition, TSEBT improved disease symptoms and significantly improved emotional and social domains of patients' quality of life.

VS06-4-jD

Effektivität und Nebenwirkungen der Radiotherapie für indolentem Non-Hodgkin-Lymphom – eine retrospektive Analyse

Hadi I.^{1*}, Schummer A.¹, Dreyling M.², Belka C.^{1,3}, Li M.¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Universität München, LMU, München, Deutschland

²Medizinische Klinik III, Klinikum der Universität München, LMU, München, Deutschland

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München, Deutschland

Fragestellung: Die Strahlentherapie ist ein Eckpfeiler in der Therapie des Lymphoms. Wir analysierten retrospektiv die Ergebnisse von Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL), die in unserer Klinik mit einer Bestrahlung behandelt wurden.

Methodik: Patienten mit iNHL, die zwischen 1999 und 2016 behandelt wurden, wurden eingeschlossen. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFÜ). Sekundäre Endpunkte waren die lokale Kontrolle (LK), die Toxizität und das Gesamtüberleben (ÜL). Die PFÜ, LK und ÜL wurden mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Des Weiteren wurde eine Subgruppen-Analyse im Hinblick auf Lymphomstadium, Bestrahlungsparameter, und demographische Daten der Patienten durchgeführt. Das Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde für univariate kontinuierliche Analysen durchgeführt.

Ergebnis: Insgesamt wurden 112 passende Patienten in unserer Datenbank identifiziert. Bis dato wurden bei 41 Patienten die kompletten klinischen Daten einschließlich aktuellen Follow-Up gesammelt, die der Gegenstand der Analyse abbildet. Weitere Datensammlung und die Auswertung der gesamten Patientenkollektion läuft in den kommenden 3 Monaten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 79 Monate (12–227 Monate). Stadium I nach Ann-Arbor wurde in 32 (78 %), Stadium II in 7 (17,1 %) und Stadium III in 2 Patienten (4,9 %) festgestellt. Die Patienten wurden mit einer medianen Einzeldosis von 2,0 Gy (1,5–2,0 Gy) und einer medianen Gesamtdosis von 36,0 Gy (16,0–45,0 Gy) behandelt. Die Bestrahlungsplanung erfolgte in 2D ($n=10$; 24,4 %), 3D ($n=30$; 73,2 %) und VMAT Technik ($n=1$; 2,4 %). Die geschätzte Kaplan-Meier PFÜ für 5 und 10 Jahre betragen 80,2 % bzw. 69,0 % (median 128 Monate). Das 5- und 10-Jahre LK-Rate betrug 96,4 % und 90,4 %. Das 5- und 10-jährige-ÜL waren 100 %, mit medianem ÜL von 194 Monaten. In der univariaten Analyse waren extranodaler Befall und B-Symptomatik die Risiko Faktoren für ein schlechteres PFÜ (71,8 % vs 93,8 %; $p=0,036$). Neuere RT-Technik mit 3D/VMAT hatte signifikant besseres 5-Jahre-PFÜ im Gegensatz zu 2D (94,4 % vs 66,6 %, $p=0,011$). Eine Dosisescalation über 36,0 Gy, Vortherapien, Histologie, Geschlecht, und Alter hatten keine Einflüsse auf PFÜ. Die akuten Nebenwirkungen sind selten. Am häufigsten sind Dermatitis CTC⁰I-II ($n=3$), Xerostomie CTC⁰I ($n=4$), Augentrockenheit CTC⁰I-II ($n=6$). Es wurde keine Nebenwirkungen III⁰ nach CTC beobachtet.

Schlussfolgerung: Die Bestrahlung spielt eine Hauptrolle in der Behandlung von iNHL und wird gut vertragen. Die Fortschritte der modernen Bestrahlungstechnik mit präzisen und geringerem Bestrahlungsvolumen und konformalen Dosisabdeckungen (z.B. VMAT) scheinen in der Lage zu sein, die Toxizität zu reduzieren und gleichzeitig die Wirksamkeit aufrechtzuerhalten.

VS06-5

Primary extranodal follicular and marginal-zone lymphomas treated with radiotherapy: Long-term follow-up of 159 patients

Elsayad K., Reinartz G.*, Oertel M., Rehn S., Maring S., Eismann J., Willich N., Eich H. T.

Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Radiation Oncology Department, Münster, Germany

Objective: Radiotherapy (RT) is the standard treatment of early stages extranodal low-grade non-Hodgkin Lymphoma (ENLG-NHL). In this study, we assessed the feasibility of different radiation doses and estimated survival rates of different pathologic entities and stages.

Material and methods: We retrospectively reviewed the medical charts of 158 patients with 180 histologically confirmed ENLG-NHL lesions treated at our department between 1992 and 2018.

Results: The predominant histological subtype (73%) was marginal zone lymphoma (MZL). Most common sites of lesions were the gastrointestinal tract ($N=59$, 33%), skin ($N=47$, 26%), orbit ($N=39$, 22%). The majority of patients (88%) presented with stage I or II. All patients received RT and the median dose of 39.6 Gy (range 4–63) with a median follow-up period of 72 months. Thirty-three (20%) lesions were treated with low-dose RT (≤ 30.6 Gy) and 148 lesions (80%) with high-dose RT (> 30.6 Gy). The overall response rate (ORR) was 97% [complete response rate (CRR): 91%]. Higher ORR (98% vs 94%, $P=0.001$) and CRR (95% vs 73%, $P=0.001$) has been observed in patients received conventional-dose regimens. The 10-year local control rate (LCR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 96%, 65%, and 82%, respectively. Higher 10-year LCR has been detected with high-dose regimens in comparison with low-dose group (98% vs 87%, $P=0.007$). However, this difference remained significant in cutaneous lesions only ($P=0.005$). Focusing on PFS, there was no significant difference between low-dose and conventional-dose groups (71% vs 64%, $P=0.9$). RT was well tolerated with no grade 4/5 toxicities. The incidence of acute toxicities grades 1, 2, 3 were 81%, 30%, 3% and chronic toxicity of 32%, 6%, 2%, respectively. In subgroups analysis, lesions treated with lower-dose regimens had a trend towards lower grade 1 acute toxicities (73% vs 83%, $P=0.1$).

Conclusion: RT is a very effective treatment for early FL and MZL stages with a minimal toxicity profile. A significant longer LCR following conventional-dose RT has been detected only in cutaneous lesions without any significant impact on PFS or OS.

VS07 – Individualisierte Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren

VS07-1

A 16q24.3 4-gene mRNA signature predicts outcome in radio(chemo)therapy-treated head and neck squamous cell carcinoma

Wintergerst L.^{1,2}, Selmansberger M.¹, Maihoefer C.^{2,3}, Schüttrumpf L.^{2,3}, Walch A.⁴, Wilke C.¹, Pitea A.^{1,5}, Woischke C.⁶, Baumeister P.^{2,7}, Kirchner T.⁶, Belka C.^{2,8,9}, Ganswindt U.^{2,8}, Zitzelsberger H.^{1,2,8}, Unger K.^{1,2,8*}, Hess J.^{1,2,8}

¹Helmholtz Zentrum München, Research Unit Radiation Cytogenetics, Neuherberg, Germany

²Clinical Cooperation Group „Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer“, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany

³University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

⁴Research Unit Analytical Pathology, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany

⁵Institute of Computational Biology, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany

⁶Institute of Pathology, Faculty of Medicine, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany

⁷Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany

⁸Department of Radiation Oncology, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany

⁹German Cancer Consortium (DKTK) and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

Background: The average 5-year survival rate of patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is only about 40–50%. For improved personalized treatment approaches prognostic markers for the identification of therapy resistant patients are required. Previously, we have shown that increased copy number of the

chromosomal band 16q24.3 is associated with impaired clinical outcome of HNSCC patients after radiotherapy (RTx, Bauer et al., 2008; Hess et al., 2017). In the current study, we aimed to identify a signature of genes located on chromosomal band 16q24.3 predicting overall survival in RTx treated patients.

Methods: We applied a stepwise forward-selection approach on the expression data of 41 genes localized on the chromosomal band 16q24.3 of a RTx treated subgroup ($n=99$) of The Cancer Genome Atlas (TCGA) head and neck cancer cohort. The data set was randomly split into a training ($n=40$) and a validation set ($n=59$). The prognostic value was tested for validity in an independent cohort of HNSCC patients treated with adjuvant radiotherapy at the Department of Radiation Oncology, Ludwig-Maximilians-University Munich (LMU-KKG cohort; $n=108$). Further, a gene-association network (GAN) was reconstructed from transcriptome data of the RTx treated subset of the TCGA HNSCC cohort using a partial correlation approach.

Results: The resulting optimal cox model included the genes APRT, CENPBD1, CHMP1A and GALNS and calculated an individual risk score for each patient based on the expression of the signature genes weighted by the Cox-proportional hazard coefficients. A threshold that optimally allowed to assort patients into high- and low-risk in the training set was applied to the expression data of the validation set along with the initially generated cox model.

The 4-gene signature could be confirmed in the TCGA HNSCC validation set ($p=0.02911$; HR=3.85, 95 % CI 1.05–13.89). Moreover, we were able to independently validate the signature in the LMU-KKG cohort of HNSCC treated by adjuvant radio(chemo)therapy.

High-risk patients showed significantly impaired overall survival ($p=0.02125$; HR=2.01, 95 % CI 1.10–3.70), recurrence-free survival ($p=0.04206$; HR=1.84, 95 % CI 1.01–3.34) and locoregional recurrence-free survival ($p=0.03641$; HR=1.87, 95 % CI 1.03–3.40). After adjustment for HPV-status in multivariate Cox-proportional hazard analysis, the 4-gene-classifier maintained its independent prognostic value.

Furthermore, genes interacting with genes of the signature were identified after GAN reconstruction. Subsequent pathway enrichment analysis of the first and second neighbourhoods of the signature genes suggested involvement of HNSCC-associated signalling pathways such as apoptosis, cell cycle, cell adhesion, EGFR, JAK-STAT, and mTOR.

Conclusions: We identified a gene expression signature predicting clinical outcome in HNSCC patients postoperatively treated with radio(chemo)therapy.

V507-2

A five-microRNA-signature predicts recurrence and survival in HPV-negative HNSCC

Hess J.^{1,2,3}, Unger K.^{1,2,3*}, Maihofer C.^{2,3}, Schüttrumpf L.^{2,3}, Schneider L.^{1,2}, Heider T.^{1,2}, Weber P.^{1,2}, Marschner S.^{2,3}, Braselmann H.^{1,2}, Kuger S.¹, Pflugrad U.^{2,3}, Baumeister P.^{2,3}, Walch A.^{2,4}, Woischke C.⁵, Kirchner T.^{5,6}, Werner M.^{6,7,8}, Werner K.^{6,8,9}, Baumann M.⁶, Budach V.^{6,10}, Combs S.E.^{6,11,12}, Debus J.^{6,13}, Grosu A.-L.^{6,14}, Krause M.^{6,15}, Rödel C.^{6,16}, Stuschke M.^{6,17}, Zips D.^{6,18}, Zitzelsberger H.^{1,2,3}, Ganswindt U.^{2,3,19}, Henke M.^{14,20}, Belka C.^{2,3,21}

¹Helmholtz Zentrum München, Research Unit Radiation Cytogenetics, Neuherberg, Germany

²Clinical Cooperation Group „Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer“, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany

³University Hospital, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

⁴Research Unit Analytical Pathology, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany

⁵Ludwig-Maximilians-University of Munich, Faculty of Medicine, Institute of Pathology, Munich, Germany

⁶German Cancer Consortium (DKTK) and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

⁷Institute for Surgical Pathology, Medical Center–University of Freiburg, Freiburg, Germany

⁸Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

⁹Medical Center University of Freiburg, Institute for Surgical Pathology, Freiburg, Germany

¹⁰Charité University Hospital, Department of Radiooncology and Radiotherapy, Berlin, Germany

¹¹University Hospital Klinikum rechts der Isar, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

¹²Institute of Innovative Radiotherapy, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany

¹³Heidelberg Ion Therapy Center (HIT), Department of Radiation Oncology, Heidelberg, Germany

¹⁴University of Freiburg, Medical Center, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Freiburg, Germany

¹⁵Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, Department of Radiation Oncology, Dresden, Germany

¹⁶University Hospital Duesseldorf, Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, Düsseldorf, Germany

¹⁷University of Duisburg-Essen, Medical Faculty, Department of Radiotherapy, Essen, Germany

¹⁸Faculty of Medicine and University Hospital Tübingen, Department of Radiation Oncology, Tübingen, Germany

¹⁹Innsbruck Medical University, Department of Therapeutic Radiology and Oncology, Innsbruck, Austria

²⁰German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg and, German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Freiburg, Freiburg, Germany

²¹German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Munich, and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

Background: Locoregional or distant recurrence in advanced HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients limits therapeutic success while currently no stratification markers are established. In our study we present a microRNA-signature predicting disease recurrence and survival.

Methods: We performed miRNA expression profiling in two retrospectively collected independent cohorts of patients with locally advanced HPV-negative HNSCC following surgery and adjuvant radio(chemo)therapy. The multicentric cohort DKTK-ROG ($n=85$) was used to develop a miRNA-signature predicting freedom from recurrence followed by validation in a monocentric cohort (LMU-KKG; $n=77$). Technical validation was performed by qRT-PCR. A miRNA-mRNA target regulatory network comprising experimentally validated miRNA-target interactions was generated and analysed.

Results: We identified a five-miRNA-classifier (hsa-let-7 g-3p, hsa-miR-6508-5p, hsa-miR-210-5p, hsa-miR-4306, and hsa-miR-7161-3p) predicting the risk of recurrence in the training cohort (hazard-ratio: 4.42; 95%-CI: 1.98–9.88, $P<0.001$) and in the independent validation cohort (HR 4.24; 95% CI, 1.40–12.81, $P=0.005$). The signature also predicted overall survival (hazard-ratio: 3.03, 95% CI: 1.50–6.12, $P=0.001$), recurrence-free survival (hazard-ratio: 3.16, 95% CI: 1.65–6.04, $P<0.001$) and disease-specific survival (hazard-ratio: 5.12, 95% CI: 1.88–13.92, $P<0.001$) in the LMU-KKG validation data set. Furthermore, combining the five-miRNA-classifier with clinically relevant prognostic parameters in a decision-tree analysis allowed the stratification of patients into four risk groups with significantly different prognosis.

Conclusions: The five-miRNA-classifier predicts recurrence of disease and survival of patients with locally advanced HPV-negative HNSCC. Integration with clinically relevant parameters provides the basis for building new personalized treatment concepts.

VS07-3

Korrelation molekularer Hypoxie-Biomarker, Hypoxie-PET/CT-Bildgebung und klinischem Ansprechen in einer prospektiven Studie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren unter Radiochemotherapie

Nicolay N. H.^{1,2*}, Wiedenmann N.^{1,2}, Mix M.³, Werner M.⁴, Grosu A.-L.^{1,2}, Kayser G.⁴

¹Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

²Deutsches Krebsforschungszentrum, DKTK Partnerstandort Freiburg, Freiburg, Deutschland

³Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Nuklearmedizin, Freiburg, Deutschland

⁴Universitätsklinik Freiburg, Institut für Pathologie, Freiburg, Deutschland

Fragestellung: Tumorassoziierte Hypoxie beeinträchtigt das Ansprechen von Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen auf eine Radiotherapie und ist mit schlechterem Gesamtüberleben assoziiert. Im Rahmen dieser prospektiven klinischen Studie sollten daher Hypoxie-assoziierte molekulare Biomarker mit longitudinaler Hypoxie-Bildgebung mittels 18F-MISO-PET/CT und klinischem Outcome korreliert werden.

Methodik: 49 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen wurden vor primärer Radiochemotherapie in diese prospektive klinische Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten prätherapeutische Biopsien sowie 18FDG- und 18F-MISO-PET/CT-Bildgebung vor Therapiebeginn sowie 18F-MISO-PET/CTs in den Wochen 2 und 5 unter Radiochemotherapie. HPV-Analysen sowie immunhistochemische Färbungen für p16, Ki-67, CD34, HIF1a, CA-IX, CD44 und Ku80 wurden am bioptischen Material durchgeführt; die resultierenden H-Scores der Marker-Expression wurden mittels Pearson-Korrelation untereinander und mit der Hypoxie-Bildgebung korreliert; außerdem wurde die Expression der molekularen Marker mittels Cox-Regressionsanalyse in Bezug auf die klinischen Endpunkte dieser Studie analysiert.

Ergebnisse: Patienten mit hoher Expression des Endothelmarkers CD34 wiesen in der Regressionsanalyse eine signifikant reduzierte lokoregionäre Kontrolle ($p < 0.001$), höhere Fernmetastasierungsraten ($p < 0.001$) sowie ein schlechteres progressionsfreies ($p < 0.001$) und Gesamtüberleben ($p < 0.05$) auf. Dagegen korrelierten die weiteren getesteten molekularen Marker nicht mit dem Überleben oder Therapieansprechen der Patienten. Lediglich ein Trend zu schlechterem Gesamtüberleben war bei hochproliferativen Tumoren mit hoher Ki-67-Expression erkennbar ($p = 0.067$). Es zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen HPV und Ku80, HPV und CD44 sowie Ku80 und CD44 und inverse Korrelationen zwischen Ki-67 und Ku80 sowie Ki-67 und CD44. Zwischen den biologischen Markern und den bildmorphologischen Parametern der PET/CT-Bildgebung (Tumervolumen, hypoxisches Subvolumen und Verhältnis von SUVmax im Tumor und SUVmean im Muskel in der 18F-MISO-PET/CT) konnten keine signifikanten Korrelationen festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Eine hohe Expression von CD34 korrelierte mit schlechteren klinischen Ergebnissen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren; es wurden keine weiteren signifikanten Korrelationen zwischen den getesteten biologischen Markern, der 18F-MISO-PET/CT-Bildgebung und den klinischen Ergebnissen in dieser prospektiven Studie festgestellt. Weitere Analysen laufen aktuell, um den Stellenwert einer hohen CD34-Expression in Bezug auf Überleben und Therapieansprechen näher zu charakterisieren.

VS07-4

Multiparametric 3 Tesla MRI and FMISO hypoxia PET in HNSCC and its relation with outcome

Wiedenmann N.^{1,2,3*}, Bunea H.^{1,2,3}, Rischke H. C.^{1,2,3}, Bunea A.^{1,2,3}, Nicolay N.^{1,2,3}, Majerus L.^{1,2,3}, Bielak L.⁴, Protopopov A.⁴, Ludwig U.⁴, Büchert M.^{2,3,4}, Stoykow C.^{2,3,5}, Mix M.^{2,3,5}, Bock M.^{2,3,4}, Grosu A.-L.^{1,2,3}

¹Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg, Germany

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Freiburg, Freiburg, Germany

³Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Germany

⁴Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Radiologie, Medizinphysik, Freiburg, Germany

⁵Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Nuklearmedizin, Freiburg, Germany

Purpose: To assess in HNSCC patients the effect of radiochemotherapy (RCT) on tumor hypoxia with [¹⁸F]FMISO PET/CT (FMISO PET) and multiparametric (mp) MRI at an early (week 2) and late (week 5) time point during treatment and to analyse the relation between mpMRI and PET parameters with local control.

Methods: Thirty-four patients with stage III to IVb HNSCC (UICC 7th edition) undergoing definitive RCT (total dose 70 Gy, 3 cycles of cisplatin over 7 weeks) were included. Patients were prospectively imaged with [¹⁸F]FDG PET/CT at baseline and with serial FMISO PET and serial 3 T mpMRI for T1w-, T2w- as well as contrast-enhanced perfusion and diffusion measurements (k_{trans} , v_e and apparent diffusion coefficient (ADC) maps) in weeks 0, 2 and 5. Patients were identified as responders or non-responders during follow-up for the endpoint local control. Gross tumor volumes (GTV-T) were contoured on MRI for weeks 0, 2 and 5. SUVmax FMISO PET and mean values for mpMRI parameters were compared between responders and non-responders with the t-test and Log Rank test at a significance level of $p \leq 0.05$ using SPSS.

Results: In 21 patients a complete set of serial FMISO PET data and 3 T MRI were available. In a mean follow-up time of 16 months, 12 patients were diagnosed with local recurrence. For GTV-T, responders showed less baseline tumor hypoxia on FMISO PET than non-responders (SUVmax = 2.27 ± 0.70 vs. 2.52 ± 1.23 , $p > 0.05$). On Kaplan-Meier analysis stratified at median change in SUVmax FMISO between weeks 0 to 5 ($\Delta FMISO_{wk0-5}$), local control was higher for $\Delta FMISO_{wk0-5} >$ median ($p > 0.05$). Baseline tumor volume was larger for non-responders than for responders (53 ± 55 ml vs. 39 ± 31 ml, $p > 0.05$) and decreased at week 5 (26 ± 35 ml vs. 11 ± 8 ml, $p > 0.05$). On mpMRI, ADC increased from week 0 to 5. The increase was higher for responders than non-responders without reaching significance ($p > 0.05$). In perfusion MRI, k_{trans} increased from week 0 to 5 for both non-responders and responders (25% vs. 12%, $p > 0.05$). For non-responders, k_{trans} reached a maximum at week 2, while for responders k_{trans} showed a steady increase until week 5. Interstitial space volume fraction v_e did not differ significantly between responders and non-responders at baseline and increased between week 0 and 5 by 42% for responders vs. 25% for non-responders, $p > 0.05$. On Kaplan-Meier analysis, baseline v_e below median was associated with superior local control ($p > 0.05$) and significantly with improved overall survival ($p = 0.043$).

Conclusions: Baseline tumor volume and FMISO-PET-derived tumor hypoxia were higher among patients with local relapse as compared to locally controlled patients while $\Delta FMISO_{wk0-5}$ was smaller ($p > 0.05$). MRI parameters k_{trans} , v_e and ADC differed between relapsing and non-relapsing patients, however without reaching statistical significance for the endpoint local control in this cohort.

VS07-5-jD**Benefit from post-operative radiotherapy in pN1 head and neck cancer and availability of IMRT: a population-based analysis**Evers C.^{1*}, Vordermark D.¹, Sieker F.¹, Ostheimer C.¹, Medenwald D.¹¹Uniklinikum Halle, Radioonkologie, Halle, Germany

Introduction: Currently, the role of adjuvant irradiation in head and neck (H&N) patients with pN1-lymph node status is not yet clarified. The purpose was to assess the introduction of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in radiation oncology in relation to overall survival (OS) after postoperative radiotherapy (PORT) in pN1 H&N cancer patients.

Methods: Our retrospective cohort study is based on data of 6,279 H&N cancer patients with pT1/2 pN0/1 disease, provided by the German Centre for Cancer Registry Data. Analysis regarding pN0 patients served as control. Time of diagnosis ranged from January 2000 to December 2015 and we distinguished three periods (low (LIA) vs. intermediate (IIA) vs. high (HIA) IMRT availability period) based on usage of IMRT in Germany. In order to assign different techniques to its respective time periods, data from the Research Data Centre of the Federal Statistical Office and the Statistical Offices states were used. In each period, we analyzed the effect of using PORT. We examined the association of the period effect and of the radiation technique (3D vs. IMRT) on overall survival for each period. Statistical analyses included Kaplan-Meier and multivariate Cox proportional hazard analyses.

Results: From 2000–2007 (LIA), usage of IMRT was $\leq 20\%$, from 2008–2010 (IIA), usage of IMRT was 2–50%, from 2011–2015 (HIA), usage of IMRT was over 50%. In patients with pN1 tumors a comparison of patients treated with PORT and without PORT within the HIA period showed a statistically significant superiority of PORT as opposed to surgery alone ($p=0.028$). The analysis of possible differences in hazards related to treatment between periods showed some evidence for changing treatment effect as it is indicated in a trend in the interaction between IIA and HIA period ($p=0.081$). The analyses were adjusted for HPV.

Conclusion: PORT with usage of IMRT may present a survival advantage in patients with pN1 H&N cancer. PORT should therefore be considered for low-risk patients.

VS07-6**Ältere Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren: Onkologische Ergebnisse der kurativen und palliativen Radio(chemo)therapie**Stromberger C.^{1*}, Yedikat B.¹, Thieme A. H.¹, Kalinauskaitė G.¹, Tinhofer I.¹, Raguse J.-D.², Budach V.¹, Beck M.¹¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, CVK, Berlin, Deutschland²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, CVK, Berlin, Deutschland

Fragestellung: Ziel der Studie war es onkologische Ergebnisse nach Radio- (RT) bzw. Radiochemotherapie (RCT) von älteren Patienten/-innen mit Kopf-Hals-Tumoren zu evaluieren.

Methodik: 273 Kopf-Hals-Tumor Patienten/-innen >70 Jahre, die zwischen Januar 2005 und Oktober 2013 nach klinischer Beurteilung mit moderner definitiver, adjuvanter oder palliativer RT/RCT behandelt wurden, sind nachträglich anhand des Charlson Comorbidity Index (CCI) evaluiert worden. Das Patientenkollektiv setzt sich aus 194 Männern (71,1 %) und 79 Frauen (28,9 %) im medianen Alter von 74 Jahre (Bereich: 70–92) zusammen. 177 und 72 Patienten erhiel-

ten VMAT (64,9 %) bzw. IMRT (26,4 %), davon 30,1 % einen simultanen Boost. Nebendiagnosen, Karnofsky-Index (KI), CCI, initiale RT-Intention und applizierte RT-Dosis wurden erhoben. Das Gesamtüberleben (GÜ) wurden unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren analysiert.

Ergebnis: Das mediane Follow-up betrug 25 Monate (16,1–33,9 Monate). 55 % der Kohorte hatten eine KI >60 % und 58 % einen CCI <8 Punkte (median: 7; von 5–14). Signifikant häufiger war der CCI >8 Punkte bei Patienten >75 Jahre vs. <75 Jahre (50 % vs. 34 %, $p=0,013$). T3/T4 Tumore lagen in 68,8 % und N+ in 70,1 % vor. Insgesamt war bei 137 Patienten eine def. R(C)T (50,2 %), bei 87 Pat. eine adjuvante R(C)T (31,9 %) und bei 47 eine palliative R(C)T (17,2 %) geplant gewesen. Eine kurative RT Dosis erhielten 92,8 % der initial kurativ intendierten Patienten. Die 2-Jahres-GÜ-Rate nach kurativer primärer bzw. adjuvanter R(C)T lag bei CCI <8 vs. >8 bei 62,6 % bzw. 49,9 %, bei Alter ≤ 75 vs. >75 Jahren bei 65,1 % vs. 46,5 % und bei KI >60 % vs. <70 % bei 62,8 % bzw. 35,6 %. Das mediane GÜ war signifikant besser bei Patienten mit CCI <8 vs. >8 (45 vs. 24 Monate, $p=0,003$), bei ≤ 75 vs. >75 Jährigen (55 vs. 23 Monate, $p=0,001$) und bei KI >60 % vs. <70 % (45 vs. 10 Monate, $p<0,001$). Das 6-Monate-GÜ nach palliativer RT war bei CCI <8 vs. >8 (32,7 % vs. 40,1 %, $p=0,56$) und ≤ 75 vs. >75 J (46 % vs. 44,8 %, $p=0,47$) nicht unterschiedlich. Signifikant unterscheidet sich das mediane GÜ in der palliativen RT bei KI >60 % vs. <70 % (9 vs. 3 Monate, $p=0,046$). In der Multivariat-Analyse hatten Alter >75 Jahren (HR 1,6; 95 % KI 1,2–2,2, $p=0,004$), RT-Dosis <46 Gy (HR 3,3; 95 % KI 2,3–4,8, $p<0,001$) und ein KI <70 % (HR 2,0; 95 % KI 1,5–2,8, $p<0,001$) einen signifikant negativen Einfluss auf das GÜ.

Schlussfolgerung: Die ärztliche Einschätzung zur kurativer Therapiestrategie war bei über 90 % der älteren Patienten durchführbar mit guten onkologischen Ergebnissen. KI, Alter >75 Jahren und die Gesamtdosis zeigten signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Besonders bei geriatrischen Patienten >75 Jahren sollte der KI und der CCI erweitert um die Einschätzung der „frailty“ des Patienten in die Entscheidung zur optimalen onkologischen Behandlungsstrategie integriert werden.

VS08 – Biologie 1**VS08-1****The repair of radiation-induced DNA double strand breaks in primary human skin, lung and Fanconi anemia fibroblasts**Zahnreich S.^{1*}, Schindler D.², Schmidberger H.¹¹University Medical Center Mainz, Department of Radiation Oncology and Radiotherapy, Mainz, Germany²Julius Maximilians University, Institute of Human Genetics, Würzburg, Germany

Background and purpose: DNA double strand breaks (DSB) are repaired by error free homologous recombination (HR) or error prone non-homologous end joining (NHEJ). Outcomes of erroneous DSB-repair by NHEJ are potentially oncogenic translocations which are of high clinical concern with regard to second neoplasms related to clastogenic anti-tumor therapies. However, the contribution of different NHEJ-pathways (canonical vs. alternative NHEJ) to the formation of translocations in normal human cells is not yet fully elucidated [1, 2]. To address this question, the present study investigates the repair of radiation-induced DSB in primary human fibroblasts of healthy donors (lung and skin) and of DNA repair-deficient Fanconi anemia patients.

Methods: Normal human lung (MRC5, WI-38 and HLF), skin (HDFa and BJ) and Fanconi (complementation groups A, C, D1, D2, E, F, G and P) skin fibroblasts were exposed to X-rays and DSB repair was measured up to 24 h after irradiation by combining γ -H2AX and

53BP1 foci quantification with cell cycle markers in G₁- and G₂-phase by fluorescence microscopy. In addition, DSB repair was monitored by cytogenetics after X-irradiation of confluent G₁-cells in first post-exposure mitoses or in G₂-cells after premature chromosome condensation. The dependency of DSB repair on different NHEJ-pathways was investigated by using inhibitors of canonical (DNA-PK α) or alternative (PARP1) NHEJ.

Results: So far, the cell cycle-dependent analysis of γ -H2AX and 53BP1 foci revealed only mild deficiencies on the repair of radiation-induced DSB in FA fibroblasts in G₂-phase compared to normal fibroblasts, except for a strong impairment in HR-dysfunctional Fanconi (BRCA2^{-/-}) cells. Cytogenetic analyses confirmed these findings. Lung fibroblasts displayed about 1.5-fold higher rates of chromosome aberrations after G₁-exposure compared to skin fibroblasts, which was attributed to differences in cell cycle regulation. By using inhibitors of canonical or alternative NHEJ we identified canonical NHEJ as the main pathway for NHEJ-directed DSB repair and for the formation of radiation-induced chromatid translocations in G₂-phase in human lung, skin and Fanconi fibroblasts.

Conclusion: These results demonstrate that primary normal human fibroblasts from different tissues as well as DNA repair deficient Fanconi fibroblasts strictly depend on DNA-PK-dependent canonical NHEJ for the formation of genomic rearrangements associated with tumorigenesis. Fanconi fibroblasts without a direct restriction of HR show no pronounced repair defect of radiation-induced DSB compared to healthy donors.

References

1. Wray J et al (2013) PARP1 is required for chromosomal translocations. *Blood*
2. Ghezraoui H et al (2014) Chromosomal translocations in human cells are generated by canonical nonhomologous end-joining. *Mol Cell*

VS08-2-jD

Strahlensensibilisierung von Tumorzellen durch Inhibition von β 1 Integrienen und c-Abl

Kopenhagen P.^{1*}, Cordes N.^{1,2,3,4,5}

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

²Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

³Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Institut für Radioonkologie, Dresden, Deutschland

⁴Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK), Dresden, Deutschland

⁵Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Die gezielte Überwindung der Therapieresistenz ist eine der großen Herausforderungen der personalisierten Krebsmedizin. Ein Multi-Targeting kombiniert mit konventioneller Radiochemotherapie scheint eine erfolgversprechende Strategie hierfür darzustellen. Neben Integrin vermittelter Adhäsion tragen zytoplasmatische Moleküle wie c-Abl nicht nur bei hämatologischen, sondern auch soliden Tumoren entscheidend zur Strahlenresistenz bei. Unklar ist, welchen Vorteil eine Doppelhemmung von Integrinen und c-Abl hinsichtlich Strahlensensibilisierung und DNA-Reparaturmodifikation bringt. In dieser Arbeit wurde in diversen humanen Tumorzellmodellen untersucht, in welchem Maße eine c-Abl/ β 1 Integrin Deaktivierung strah-

lensensibilisiert und welche molekularen Mechanismen diesem Effekt zugrunde liegen.

Methodik: Physiologischere 3D-Matrix Kulturen von 8 Zelllinien verschiedener Tumorentitäten wurden mit AIB2 (Antikörper gegen β 1 Integrine) und Imatinib (gegen c-Abl) ohne und in Kombination mit Röntgenstrahlung behandelt. Koloniebildungsassays, 53BP1-Foci-Assays und Western Blot Analysen (Expression und Phosphorylierung von Target- und DNA-Reparaturproteinen) folgten. Diese Untersuchungen wurden gleichermaßen an Zellen nach Transfektion mit 3 c-Abl Konstrukten (Wildtyp (WT), konstitutiv aktive (Δ SH3) und kinasenaktivem (KD) c-Abl) durchgeführt.

Ergebnis: Die AIB2 und Imatinib Einzel- und Kombinationstherapie zeigte eine zelllinienabhängige Zytotoxizität. Wir konnten eine Zelllinien-Untergruppe (4 von 8 Zelllinien) identifizieren, die eine stärkere Strahlensensibilisierung nach AIB2/Imatinib im Vergleich zu den Einzelbehandlungen aufwies. Diese Zelllinien zeigten zudem eine erhöhte c-Abl Phosphorylierung an Y412 im Gegensatz zur zweiten Zelllinien-Untergruppe. Mechanistisch scheint die Strahlensensibilisierung durch kombinierte AIB2/Imatinib-Gabe durch eine beeinträchtigte DNA-Doppelstrangbruchreparatur verursacht zu sein, welche von reduzierter Expression der DNA-Reparaturproteine Ku70 und Nbs1 begleitet wird. Die Hyperphosphorylierung von ATM S1981 nach kombinierter AIB2/Imatinib Behandlung spiegelt das höhere Ausmaß an DNA-Schäden verglichen mit den Einzelbehandlungen wider. Außerdem konnte die Beteiligung von c-Abl innerhalb der β 1 Integrin/JNK-Signalachse herausgearbeitet werden. Die AIB2/Imatinib-vermittelte Strahlensensibilisierung wurde durch exogene Überexpression von WT und Δ SH3 c-Abl, jedoch nicht c-Abl KD, verglichen mit Leervektor kontrollen signifikant reduziert.

Schlussfolgerung: Unsere Studie in physiologischeren 3D-Zellkulturmodellen zeigt, einerseits, c-Abl als eine Determinante β 1 Integrin abhängiger Strahlenresistenz und DNA-Reparatur, andererseits, das therapeutische Potenzial einer c-Abl-Hemmung in soliden Tumoren. Der c-Abl Phosphorylierungsstatus in soliden Tumoren könnte hierbei ein wichtiger Indikator für die Imatinib Suszeptibilität zur Unterstützung der konventionellen Radiochemotherapie darstellen.

VS08-3-jD

ARID1B Knockdown erhöht die Strahlensensitivität und moduliert DNA Reparatur in ARID1A-mutierten kolorektalen Tumorzelllinien

Niedermaier B.*, Sak A., Zernickel E., Groneberg M., Stuschke M.

Universitätsklinikum Essen, Klinik für Strahlentherapie, Essen, Deutschland

In einer Vielzahl menschlicher Tumore verursachen Mutationen in Untereinheiten des SWI/SNF Chromatin Remodeling Komplexes deregulierte Transkriptionsmuster und Veränderungen der DNA Reparaturmechanismen. Obwohl beschriebene Mutationen klar mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht werden, fehlen bisher therapeutische Ansätze, die Variationen des SWI/SNF Komplexes berücksichtigen. Hier stellen wir die Untereinheit ARID1B als Schwachstelle und potentiell therapeutisches Target in ARID1A-mutierten Tumoren vor. In kolorektalen Tumoren ist ARID1A Mutation mit einem gehäuftem Auftreten von Fernmetastasen und spätem TNM Stadium assoziiert; umso mehr sind in dieser ungünstigen Ausgangslage neue zielgerichtete therapeutische Ansätze gefordert.

In dieser Arbeit wurden die ARID1A-mutierten (LS180, RKO, SW48) und ARID1A wildtyp (HCT15, HCT116, Colo320) kolorektalen Tumor-Zelllinien untersucht. Expression von ARID1B wurde durch siRNA Transfektion herunterreguliert. Proteinlevels wurden anschließend mittels Western Blot kontrolliert. Im Kontext der ARID1A-mutierten und wildtyp Zelllinien wurde der Effekt von ARID1B

Knockdown auf klonogenes Überleben nach Bestrahlung mit 0, 2, 4 und 6 Gy untersucht. Zusätzlich wurde die Bildung von RAD51 und 53BP1 DNA Reparatur Foci bestimmt, ebenso wie die Zellzyklus Verteilung, um den Effekt von ARID1B Knockdown und Bestrahlung mechanistisch einzugrenzen.

Depletion von ARID1B führte in ARID1A-mutierten Zelllinien zu signifikant verringertem Überleben nach Bestrahlung ($p < 0,0001$, ANOVA F-test). Im Gegensatz dazu wurde die Strahlensensitivität von ARID1A-wildtyp Zelllinien nicht beeinflusst. Genauso war die initiale Bildung von RAD51 Foci 4 h nach Bestrahlung, als Maß für Homologe Rekombination, nur in ARID1A-mutierten Zellen signifikant verringert ($p < 0,001$, ANOVA F-test) und nicht in ARID1A wildtyp Zellen. Im Vergleich dazu war die initiale Bildung von 53BP1 Foci, als Maß für Nicht-Homologe Reparatur, in keiner der untersuchten Zelllinien verändert. Weiterhin hatte ARID1B Knockdown keinen Effekt auf die Zellzyklus Verteilung.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Depletion von ARID1B selektiv die Strahlensensitivität von ARID1A-mutierten kolorektalen Tumorklinen erhöht. Die Daten deuten darauf hin, dass die erhöhte Strahlensensitivität durch Modulation der RAD51-abhängigen homologen DNA Reparatur vermittelt wird. Der mechanistische Hintergrund der modulierten DNA Reparatur Mechanismen und potentielle Interaktionen von SWI/SNF Proteinen mit DNA Reparatur Proteinen werden aktuell weiter untersucht. Insgesamt erscheint ARID1B als ein vielversprechendes Target, um die Effektivität von Strahlentherapie und anderer DNA-schädigender Therapie in ARID1A-mutierten kolorektalen Tumoren zu steigern.

VS08-4

Genetische Variabilität in Histon-Deacetylase 9 (HDAC9) und Therapieansprechen bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom: Biomarker für Therapiensensibilität und Implikationen für eine Intensivierung der neoadjuvanten Radiochemotherapie

Schirmer M.A.*¹, Hubert L., Leu M., Hess C.F.

Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Göttingen, Deutschland

Fragestellung: Bei lokal fortgeschrittenen Stadien eines Rektumkarzinoms hat sich die neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) als Standard etabliert, wobei zur Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy zumeist 5-Fluoruracil (5-FU) als Monotherapie gegeben. Im Vergleich zur adjuvanten RCT liegen die Fortschritte dieses Therapie-regimes in einer geringeren Toxizität und einer hervorragenden lokoregionären Kontrolle. Jedoch konnte das langfristige *Outcome* dadurch nicht nennenswert verbessert werden. Verbesserungen verspricht man sich etwa durch eine Intensivierung der Chemotherapie-Komponente (z. B. Hinzunahme von Oxaliplatin) im Rahmen der neoadjuvanten Radiochemotherapie. Welche Patientinnen und Patienten davon einen Nutzen haben könnten, ist bislang noch unklar. Entsprechende prädiktive Biomarker wären klinisch von großer Bedeutung, fehlen aber bislang.

Methodik: An 190 lymphoblastoiden Zelllinien (LCLs) wurde *in vitro* eine Radiochemotherapie simuliert (1×3 Gy, $3 \mu\text{M}$ 5-FU mono) und sechs Stunden nach Bestrahlung die residuellen γH2AX -Foci als Maß für die Reparaturkapazität von DNA-Schäden bestimmt. Nach Literaturrecherche wurden 55 Kandidatengene ausgewählt und darin enthaltene 25.580 genetische Marker auf Assoziation mit den verbliebenen γH2AX -Foci geprüft. Ein besonders starker Zusammenhang zeigte sich dabei für sieben Marker. Diese wurden nachfolgend an einer klinischen Kohorte von 231 Personen mit Rektumkarzinom, welche ein multimodales Regime mit neoadjuvanter Radiochemotherapie (148

mit 5-FU, 83 mit 5-FU+Oxaliplatin) erhalten hatten, hinsichtlich eines Einflusses auf das langfristige Therapieansprechen analysiert.

Ergebnisse: Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten wurden bislang 42 DFS (*disease-free survival*)-Ereignisse beobachtet. Keinen Einfluss hatte die neoadjuvante Hinzunahme von Oxaliplatin ($P=0,6$). Jedoch ergab sich eine interessante Interaktion einer der aus dem *in vitro*-Ansatz getesteten Marker im für HDAC9 kodierenden Genbereich: Das Vorliegen des Variantenallels, das in der Zellkultur mit einer geringeren Rate residueller γH2AX -Foci verbunden war und somit auf eine mögliche verstärkte DNA-Reparatur hinweist, zeigte ein reduziertes DFS bei den nur mit 5-FU behandelten Patienten ($P=0,0008$; in der Kohorte mit Oxaliplatin $P=0,2$). In ähnlicher Weise gilt dies auch für das *Cancer-specific survival*.

Schlussfolgerung: In diesem Hypothesen-getriebenen Ansatz erwies sich ein *in vitro* identifizierter, mit verstärkter DNA-Reparatur einhergehender Biomarker in HDAC9 klinisch als prädiktiv für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit 5-FU mono bei Rektumkarzinom. Dabei wiesen die Variantenallel-Träger dieses Biomarkers ein deutlich reduziertes *Outcome* auf. Personen mit dieser genetischen Konstellation könnten möglicherweise vom Zusatz von Oxaliplatin profitieren.

VS08-5-jD

Treating patients in advanced cancer stage with PD-1 inhibitors alone or in combination with radiation therapy—a single center analysis

Trommer M.^{1*}, Marnitz S.¹, Kinsky J.¹, Adams A.², Hellmich M.², Morgenthaler J.¹, Herter J.M.¹, Celik E.¹, Von Bergwelt M.³, Schlaak M.⁴, Theurich S.³, Baues C.¹

¹University Hospital of Cologne, Department of Radiation Oncology and Cyberknife Center, Cologne, Germany

²University of Cologne Medical Faculty, Institute of Medical Statistics, Informatics and Epidemiology, Cologne, Germany

³University Hospital, LMU Munich, Department of Medicine III, Munich, Germany

⁴University Hospital, LMU Munich, Department of Dermatology and Allergology, Munich, Germany

Background: The interaction of radiotherapy (RT) and the patient's immune system has attracted significant interest following encouraging successes of immune checkpoint inhibitors (ICI) targeting the programmed death receptor 1 (PD-1). This development led to further promising results using combined concepts of local irradiation and immunotherapy. We retrospectively analyzed patients treated with PD-1 inhibitors alone or with additional RT regarding overall survival (OS) and progression free survival (PFS).

Methods: We included 162 patients with advanced-stage cancers (melanoma $n=98$; lung cancer $n=31$; genitourinary carcinomas $n=19$; others $n=14$) treated with PD-1 inhibitors at our center (University Hospital of Cologne) between 09/2014 and 07/2017. Follow-up period was at least 5 months until 12/2017. We collected baseline characteristics, performance status, mutational status, prior systemic treatments, PD-1 inhibitor treatment (type, application details), RT treatment (type, schedule, regimen, dose, fractionation), and treatment related toxicities. For data evaluation we used a propensity score matching (PSM) to compare the two groups of patients who were irradiated any time in their anamnesis (RT) and patients who were never irradiated (no-RT) regarding the risk factors. Patients for whom no matching partner was found were excluded. Survival curves were assessed using the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test.

Results: Patients received at least one cycle of either pembrolizumab ($n=83$) or nivolumab ($n=79$). 125 patients received additional RT. Before the PSM, there was no significant difference for both OS and PFS between RT patients and no-RT patients. Regarding the timing

of RT, we divided the groups into RT concurrent with IT and RT with at least four weeks distance to the start or end of IT. After 10 months follow-up, survival curves showed a trend towards a longer OS in the concurrent applied treatment group with a p -value of 0.065. Using PSM-based matching we could analyze 78 patients, 54 with additional and 24 without RT. We matched for age, sex, body mass index, performance status, tumor entity, brain metastases, multiple metastases, pre-treatment with ipilimumab, use of beta-blockers, steroid medication, smoking status, mutations, and PD-L1 status).

There was a trend towards a longer OS in the RT group until the no-RT group reached a survival plateau at 10 months. The RT group reached a plateau at 25 months.

Conclusions: After a propensity score matching RT at any time of ICI administration either with pembrolizumab or nivolumab showed a trend towards a longer OS in the group of irradiated patients. Subdividing the groups with regard to timing of RT and IT, this trend could be further accentuated and showed an improved overall survival for the patient group treated with IT and concurrent RT. We observed survival plateaus in both groups beyond the 10 months follow-up, which is consistent with current literature.

VS08-6-jD

RNA-bindende Musashi-Proteine beeinflussen Brustkrebs-Stammzellphänotyp und -Strahlenantwort

Troschel F.M.^{1*}, Kohl A.¹, Kiesel L.², Eich H.T.¹, Götte M.², Greve B.¹

¹Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie –, Münster, Deutschland

²Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Münster, Deutschland

Fragestellung: Im Mamma-Karzinom stellen Brustkrebsstammzellen eine invasive, tumorigene sowie chemo- und radioresistente Zell-Subpopulation dar. Ein erfolgreiches Targeting dieser Zellen gilt als wichtiger Schritt zur Weiterentwicklung der Therapie des Mamma-Karzinoms und zur Verbesserung des Outcomes.

Der notch-Signalweg trägt entscheidend dazu bei, Brustkrebsstammzelleigenschaften zu fördern. Seine Aktivität ist entsprechend als negativer prognostischer Faktor im Mammakarzinom bekannt.

Die RNA-bindenden Musashi-Proteine (MSI) 1 und 2 konnten zuletzt als wichtige positive Regulatoren des notch-Signalwegs identifiziert werden.

Diese Studie untersucht die Wirkung des knockdowns der RNA-bindenden Musashi-Proteine auf Brustkrebs-Stammzellphänotyp und -Radioresistenz.

Methodik: Die Translation der RNA-bindenden Musashi-Proteine wurde mittels transienter si-RNA-Transfektion in der etablierten Brustkrebszelllinie MDA-MB-231 unterbunden und Unterschiede zu Kontrollzellen evaluiert. Alle Versuche erfolgten mindestens drei Mal.

Messungen der Level von MSI-1 und MSI-2 mittels quantitativer real-time Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) wurden zur Bestätigung des Transfektionserfolgs durchgeführt.

Die Aktivität des durch die MSI-Proteine beeinflussten notch-pathways wurde mittels qPCR von notch1 und Hes2, zweier Elemente des Signalwegs, ermittelt.

Zur Quantifizierung des Stammzellphänotyps erfolgten Messungen der Stammzellfaktoren CD44 (durchflusszytometrisch) sowie GBX2 (via qPCR).

Die Teilungsfähigkeit der Zellen nach Knockdown wurde mittels Koloniebildungstest untersucht.

Zuletzt wurde die Koloniebildung ebenfalls zur Determinierung der Strahlenantwort bzw. Radioresibilität nach Bestrahlungsdosen von 2, 4 und 6 Gy angewendet.

Tab. 1 Survival fractions nach Bestrahlung, jeweils im Vergleich zu unbestrahlten Zellen (je $n=3$)

MDA-MB-231	Kontroll-Zellen	MSI-Knock-down	p-Wert
2 Gy	0,329	0,183	0,003
4 Gy	0,073	0,029	0,006
6 Gy	0,008	0,004	0,002

Ergebnis: Mittels Transfektion konnte die Expression beider RNA-bindenden Musashi-Proteine um über 80 % reduziert werden (MSI-1 um 89,6 %, $p=0,001$ bzw. MSI-2 um 85,4 %, $p<0,001$).

Anhand der Faktoren notch1 (reduziert um 57,9 %, $p=0,004$) als auch Hes2 (reduziert um 60,4 %, $p=0,0498$) zeigte sich in den MSI-knockdown-Zellen eine verminderte Aktivität des notch-Signalwegs.

Auch der Stammzellphänotyp zeigte sich nach MSI-knockdown sowohl bei der Expression von CD44 (reduziert um 22,1 %, $p=0,035$) als auch bei den qPCR-basierten GBX2-Messungen (reduziert um 33,4 %, $p=0,044$) deutlich reduziert.

Die Koloniebildungsfähigkeit nahm nach Transfektion stark ab (reduziert um 74,3 %, $p<0,001$).

Zusätzlich zu diesem nicht-strahlenabhängigen Effekt zeigte sich die Teilungsfähigkeit nach Bestrahlung im Vergleich zu den Kontrollen signifikant vermindert (Tab. 1).

Schlussfolgerung: Knockdown von RNA-bindenden Musashi-Proteinen ist ein vielversprechender Ansatz, um Brustkrebs-Stammzelleigenschaften zu reduzieren und die Karzinomzellen zu radiosensibilisieren.

VS09 – Prostata

VS09-1-jD

Entwicklung einer prognostischen Risikoklassifikation für ein biochemisches Rezidiv nach PSMA-PET-basierter Radiotherapie bei Patienten mit oligometastasiertem Prostatakarzinom

Vogel M. M. E.^{1*}, Kroeze S. G. C.², Henkenberens C.³, Schmidt-Hegemann N.-S.⁴, Kirste S.⁵, Becker J.⁶, Christiansen H.³, Belka C.⁴, Grosu A.-L.⁵, Müller A.-C.⁶, Guckenberger M.², Combs S. E.^{7,8,9}

¹Technische Universität München (TUM), Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²Universitätsspital Zürich, Klinik für Radio-Onkologie, Zürich, Schweiz

³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Hannover, Deutschland

⁴Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, München, Deutschland

⁵Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

⁶Eberhard Karls Universität Tübingen, Klinik für Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

⁷Technische Universität München (TUM), Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

⁸Institut für innovative Radiotherapie (iRT), Helmholtz Zentrum München, Department of Radiation Sciences (DRS), München, Deutschland

⁹Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München, Deutschland

Hintergrund: Das PSMA-PET hat das Therapievorgehen bei Patienten mit oligometastasiertem Prostatakarzinom (OMPC) nachhaltig verändert. Die Patientenselektion für eine RT bei OMPC bleibt aber weiterhin schwierig. Die PLOIGOM-Studie ist eine multizentrische,

Tab. 1 Beschreibung und BCRFS der Risikoklassen I bis IV

Risikoklassen	RPA Gruppe	Mittleres BCRFS (95 %-KI) in Monaten	Prädiktive Faktoren
Klasse I (niedriges Risiko)	Gruppe B	36,2 (32,4–40,1)	PSA-Wert zum Zeitpunkt der PSMA-PET-basierten Diagnose eines OMPC <0,8 ng/ml, keine Knochenmetastasen
Klasse II (mittleres Risiko)	Gruppe D	26,9 (23,4–30,4)	PSA-Wert zum Zeitpunkt der PSMA-PET-basierten Diagnose eines OMPC ≥0,8 ng/ml, keine Knochenmetastasen, keine anderen Fernmetastasen (ohne Knochen- oder Lymphknotenmetastasen)
Klasse III (hohes Risiko)	Gruppe A	16,0 (12,3–19,6)	PSA-Wert zum Zeitpunkt der PSMA-PET-basierten Diagnose eines OMPC <0,8 ng/ml, Knochenmetastasen
	Gruppe E	–	PSA-Wert zum Zeitpunkt der PSMA-PET-basierten Diagnose eines OMPC ≥0,8 ng/ml, Knochenmetastasen, keine anderen Fernmetastasen (ohne Knochen- oder Lymphknotenmetastasen)
Klasse IV (sehr hohes Risiko)	Gruppe C	5,7 (2,6–8,7)	PSA-Wert zum Zeitpunkt der PSMA-PET-basierten Diagnose eines OMPC ≥0,8 ng/ml, andere Fernmetastasen (ohne Knochen- oder Lymphknotenmetastasen)

multinationale, retrospektive Studie, welche die Durchführbarkeit und das onkologische Ergebnis einer PSMA-PET-basierten Radiotherapie (RT) untersucht. In dieser Auswertung entwickelten wir eine prognostische Risikoklassifikation für das biochemisch Rezidiv-freie Überleben (BCRFS) nach PSMA-PET-basierter RT.

Material und Methoden: Es erfolgte die Auswertung der Daten von 379 Patienten an sechs Standorten. In die Analyse wurden die Daten von 294 Patienten mit initialer radikaler Prostatektomie (RP) und Diagnose eines OMPC mit positiven Befunden im PSMA-PET mit folgender RT eingeschlossen. Es wurde eine univariate und multiple Cox Regression verwendet um signifikante Risikofaktoren zu eruieren. Diese wurden mit Hilfe einer *Recursive Partitioning Analysis* (RPA) gruppiert. Risikoklassen I bis IV (niedriges bis sehr hohes Risiko) wurden mit einem Kaplan-Meier-Schätzer gebildet.

Ergebnisse: Der PSA-Wert zum Zeitpunkt des PSMA-PET (HR: 0,62, 95 %-KI: 0,39–0,99, $p=0,04$), Knochenmetastasen (HR: 0,39, 95 %-KI: 0,24–0,65, $p=0,0002$) und das Vorhandensein von anderen Metastasen (keine Knochen- oder Lymphknotenmetastasen) (HR: 0,08, 95 %-KI: 0,02–0,34, $p=0,001$) blieben in der multiplen Cox Regression unabhängige signifikante Prädiktoren für ein reduziertes BCRFS. Die 10-fach Kreuzvalidierung für die RPA ergab ein Risiko für eine Fehleinschätzung von 0,295 (Standardfehler: 0,027). Dies resultierte in 70,5 % Genauigkeit. Der Kaplan-Meier-Schätzer zeigte ein mittleres BCRFS von 15,6 Monaten (95 %-KI: 11,2–30,0 Monate) in Gruppe A, von 36,3 Monaten (95 %-KI: 32,4–40,1 Monate) in Gruppe B, von 5,7 Monaten (95 %-KI: 2,6–8,7 Monate) in Gruppe C, von 26,9 Monaten (95 %-KI: 23,4–30,4 Monate) in Gruppe D und von 16,6 Monaten (95 %-KI: 11,2–22,0 Monate) in Gruppe E. Hieraus wurden Risikoklassen I (Gruppe B), II (Gruppe D), III (Gruppe A und E) und IV (Gruppe C) gebildet (siehe Tab. 1).

Schlussfolgerung: Wir entwickelten eine prognostische Risikoklassifikation für Patienten mit OMPC, welche mit PSMA-PET-basierter RT behandelt werden. Die interne Validierung zeigte eine hohe Genauigkeit. Patienten mit PSA-Werten zum Zeitpunkt des PSMA-PET ≥0,8 ng/ml und dem Vorhandensein von anderen Fernmetastasen (keine Knochen- oder Lymphknotenmetastasen) zeigten das höchste Risiko für ein rasches biochemisches Rezidiv nach RT. Eine externe Validierung der RPA Klassifikation ist geplant.

VS09-2-jD

Addition and duration of antihormonal therapy to definitive radiotherapy for PSMA-PET detected oligorecurrent prostate cancer influences progression free survival

Kroeze S. G. C.^{1*}, Henkenberens C.², Schmidt-Hegemann N.-S.³, Vogel M. M. E.⁴, Kirste S.⁵, Becker J.⁶, Christiansen H.², Belka C.³, Combs S. E.⁴, Grosu A.-L.⁵, Müller A.-C.⁶, Guckenberger M.¹

¹Universitätsspital Zürich, Radio-Onkologie, Zürich, Switzerland

²Medical School Hannover, Department of Radiotherapy and Special Oncology, Hannover, Germany

³University Hospital LMU Munich, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

⁴Technical University Munich, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

⁵University of Freiburg, Department of Radiation Oncology, Freiburg, Germany

⁶University Hospital Tübingen, Tübingen, Germany

Introduction: Based on ⁶⁸Ga-PSMA-PET imaging, approximately 20–40% of early biochemical recurrent prostate cancer after radical prostatectomy are oligometastatic and located outside the prostate bed, challenging the current standards of care. Definitive radiotherapy (RT) of these recurrences plays an increasingly important role, but it remains unknown whether patients benefit from the addition of antihormonal therapy (ADT) in this situation. This study aims to compare the efficacy of definitive radiotherapy (RT) of ⁶⁸Ga-PSMA-positive oligorecurrences (ORT) with or without additive antihormonal therapy (ADT).

Materials and methods: Retrospectively, data of 305 patients who underwent definitive radiotherapy (RT) of 647 oligorecurrent ⁶⁸Ga-PSMA-positive metastatic sites were evaluated. Patients were treated between 04/2013 and 01/2018 in 6 academic centers. All oligorecurrent patients were treatment-naïve. PSA-progression free survival (PFS) and ADT-free survival was analyzed using Kaplan-Meier survival curves and log rank testing. Toxicity were analyzed with the CTCAE v4 score. Uni-, and multivariate analyses were performed to determine patient, disease and treatment factors influencing PFS.

Results: Median age of patients was 70 (46–95) years, 96% were initially high-, or very high risk. Median PSA at time of ⁶⁸Ga-PSMA-PET was 1.05 (0.04–47.5) ng/ml and PSA-DT was 6.3 (1–56) months. A median of 1 (1–19) nodal, and 1 (1–5) distant metastatic lesions were irradiated. Overall, 93% of patients showed a PSA-decrease to median 0.07 (range 0–13.7) ng/ml after median FU of 16 (1–57) months.

37% of patients received additional ADT. Additional ADT resulted in a significantly improved PFS compared to RT alone, which remained significant in multivariate analysis ($p=0.0001$). However, the addition of ≤ 6 mo ADT did not significantly improve PFS compared to patients not receiving ADT. Other independent significant factors for better PFS were nodal-only metastases and biochemical recurrence ≥ 1 year. Patients without additional ADT required second salvage therapies more frequently (4% vs. 33%, $p<0.001$), but 1- and 3y ADT-free survival was 93% and 59%. Grade ≥ 3 acute toxicity was observed in 0.9% of patients, late toxicity in 2.3%.

Conclusions: Definitive RT in this large cohort of mainly very high-risk, treatment-naïve oligorecurrent PCa patients was feasible and safe. Immediate addition of ADT improved PFS significantly, but two-third of patients treated with RT only were spared from ADT for 3 years. Prospective trials with sufficiently long follow-up are needed evaluate the potential of ADT and its duration in addition to radical radiotherapy for PSMA-PET detected oligorecurrent prostate cancer.

VS09-3-jD

Influence of localisation of PSMA-positive oligo-metastases on effectivity of metastasis directed radiotherapy—a Swiss–German multicentre retrospective study

Schmidt-Hegemann N.-S.^{1*}, Kroeze S. G. C.², Henkenberens C.³, Vogel M.⁴, Kirste S.⁵, Becker J.⁶, Müller A.-C.⁶, Grosu A.-L.⁵, Combs S. E.⁴, Christiansen H.³, Guckenberger M.², Belka C.¹

¹Klinikum der Universität München, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Munich, Germany

²Universitätsspital Zürich, Klinik für Radio-Onkologie, Zürich, Switzerland

³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Hannover, Germany

⁴Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Munich, Germany

⁵Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg, Germany

⁶Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Radioonkologie, Tübingen, Germany

Introduction: Based on PSMA-PET, approximately 20–40% of biochemically recurrent or persistent prostate cancer after radical prostatectomy (RPE) are oligometastatic and located outside the prostate bed, challenging the current standards of care. Radiotherapy of these recurrences plays an increasingly important role, but until now there is paucity of data on the influence of localisation of PSMA positive oligo-metastases on the effectivity of metastasis directed radiotherapy (MDR). This retrospective study compares the efficacy of MDR in patients (pts) with local recurrence or oligometastatic disease of the pelvic nodes (“oligo-pelvis”) versus MDR of distant metastases, i.e. para-aortal lymph node (LN) or bone/visceral metastases (“oligo-body”) after RPE.

Methods: Retrospectively, data of 359 pts who underwent MDR due to oligo-pelvis (62%) or oligo-body metastatic disease (38%) after RPE were analysed. PSA-progression free survival (PFS) in regard of pattern of oligometastatic failure (defined as PSA increase ≥ 0.2 ng/ml) was analysed using Kaplan-Meier survival curves and log rank testing. Fisher’s test was performed to determine disease and treatment factors influencing PFS.

Results: All pts were initially cM0 with mainly high-risk PCa (95%) at time of RPE. PSA at time of PET/CT was 1.2 ng/ml (0.04–47.5). Seventy-five pts had local recurrence only, 149 pts pelvic LN recurrence +/- local recurrence, 51 pts paraaortal LN metastases +/- locoregional recurrence and 84 pts had distant bone or visceral metastases. Prostatic fossa was treated with a median dose of 66 Gy, elective pelvic and

paraaortal lymphatic pathways with 47.52 Gy and 48 Gy, local recurrence with 70 Gy, pelvic LN with 60 Gy, paraaortal LN with 50.9 Gy, bone metastases with 56 Gy and visceral metastases with 93.93 Gy. Additive antiandrogen therapy (ADT) was given in 35% (125/359) of pts for in median 8 months (range 1–39) with ongoing ADT at last follow-up in 51% (64/125) of those pts. Median PSA nadir after MDR was 0.07 ng/ml (<0.03 –13.71). After a median follow-up of 17 months (0–57), 47% of pts had no biochemical recurrence. In pts with pelvic or paraaortal LN recurrence or distant metastases there was an overall high in-field control of $\geq 60\%$ but at the same time a high ex-field progress ranging from 17% to 33% compared to pts with local recurrence only (5%). Patterns of relapse in PET/CT were not associated with a PFS at last follow-up ($p>0.05$).

Conclusions: Overall, there was a high local control after MDR. Surprisingly, PFS was not dependent on patterns of metastatic disease like oligopelvis vs. oligobody, local recurrence vs. pelvic LN recurrence, pelvic vs. para-aortal LN metastases and para-aortal LN metastases vs. distant metastases. Thus, MDR of PSMA PET-positive oligo-metastases can be offered although one needs to keep in mind that in up to one-third of pts a disease progression was detected within a median follow-up of 17 months.

VS09-4-jD

MRI-basierte Radiomics zur Anpassung der adjuvanten Behandlung nach Prostatektomie bei Hochrisiko-Prostatakrebs

Bourbonne V.^{1,2*}, Vallières M.^{2,3}, Lucia F.^{1,2}, Doucet L.⁴, Visvikis D.², Tissot V.⁵, Pradier O.^{1,2}, Hatt M.², Schick U.^{1,2}

¹Radioonkologie, Universitätskrankenhaus, Brest, Frankreich

²LaTIM, INSERM, UMR 1101, Universität zu Brest, Brest, Frankreich

³Medizinische Physik, Universität zu McGill, Montreal, Kanada

⁴Anatomopathologie, Universitätskrankenhaus, Brest, Frankreich

⁵Radiologie, Universitätskrankenhaus, Brest, Frankreich

Fragestellung: Die radikale Prostatektomie (RP) ist eine der wichtigsten therapeutischen Optionen für Prostatakrebs. Kürzlich durchgeführte Studien haben den Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie (aST) auf die klinischen Ergebnisse gezeigt, jedoch häufiger unerwünschte Wirkungen im Vergleich zur Salvage-Strahlentherapie. Eine bessere Einschätzung der Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs (BCR) nach RP würde die Durchführung einer aST rationalisieren. Unser Ziel war es, den prognostischen Wert von Radiomics zu ermitteln, der aus der präoperativen MRT für BCR für PCa mit hohem Rezidivrisiko abgeleitet wurde.

Methodik: Wir haben retrospektiv Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko (T3a/b oder T4 und/oder R1 und/oder Gleason-Score >7) ausgewählt und Patienten mit einer postoperativen PSA $>0,04$ ng/ml oder einem Lymphknoten ausgeschlossen Beteiligung. Wir extrahierten radiomische Merkmale basierend auf abgegrenzten Tumoren in T2- und ADC-Sequenzen. Die Kohorte wurde zufällig in Trainings- und Testsets aufgeteilt. Die Korrelation mit der BCR wurde unter Verwendung einer ROC-Kurve bewertet. Eine Cox-Regression analyse wurde durchgeführt, um unabhängige Faktoren zu identifizieren. Die Vorhersage des biochemischen rückfallsfreien Überlebens (bRFU) wurde anhand von Kaplan-Meier-Kurven bewertet.

Ergebnisse: 195 Patienten wurden aus 3 verschiedenen Zentren eingeschlossen. Bei einem medianen Follow-up von 52,0 Monaten erlebten 52 BCR. Im Trainingssatz korrelierte ein auf dem präoperativen PSA- und Capra-S-Score basierendes klinisches Vorhersagemodell signifikant mit der BCR, nicht jedoch mit der Testkohorte. Unter den radiomischen Merkmalen übertraf eines aus der ADC-Sequenz die anderen mit einer Fläche unter der Kurve (ROC) von 0,76, einem negativen Vorhersagewert von 96 % und einer signifikanten Vorhersage von

bRFS ($p=0,0001$). Im Testsatz blieb dieses ADC-Merkmal für BCR (AUC 0,76) und bRFU ($p<0,0001$) signifikant prädiktiv.

Schlussfolgerung: Eine radiomische Funktion des ADC war für BCR und bRFU nach RP stark prädiktiv, wodurch die Patienten identifiziert werden konnten, die hauptsächlich von einer Intensivierung der Behandlung profitieren würden, und diejenigen, die sich einer sorgfältigen Beobachtung unterziehen könnten.

VS09-5-JD

Vergleich verschiedener PSMA PET-basierter Konturierungsmethoden zur Definition des intraprostatatischen Tumorummens

Zamboglou C.¹, Steffan L.^{1*}, Fassbender T.F.², Fechter T.¹, Kiefer S.³, Rischke H.C.⁴, Reichel K.⁵, Radiologie N.-S.-H.⁶, Ilhan H.⁶, Chirindel A.F.⁷, Nicolas G.⁷, Henkenberens C.⁸, Derlin T.⁹, Bronsert P.³, Mavroidis P.¹⁰, Chen R.C.¹⁰, Meyer P.T.², Ruf J.², Grosu A.-L.¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

²Universitätsklinikum Freiburg, Nuklearmedizin, Freiburg, Deutschland

³Universitätsklinikum Freiburg, Pathologie, Freiburg, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Freiburg, Strahlenheilkunde, Radiologie, Freiburg, Deutschland

⁵Universitätsklinikum Freiburg, Urologie, Freiburg, Deutschland

⁶Universitätsklinikum München, Radiologie, München, Deutschland

⁷Universitätsklinikum Basel, Nuklearmedizin, Basel, Schweiz

⁸Medizinische Hochschule Hannover, Radiologie, Hannover, Deutschland

⁹Medizinische Hochschule Hannover, Nuklearmedizin, Hannover, Deutschland

¹⁰Universitätsklinikum North-Carolina – Chapel Hill, Strahlenheilkunde, Chapel Hill, USA

Einleitung: Das Konturieren des intraprostatatischen Tumorummens ist sowohl für diagnostische (Fusionsbiopsie) als auch therapeutische Zwecke (fokale Therapie) relevant. Ziel dieser Arbeit war, verschiedene Konturierungsmethoden zur intraprostatatischen Zielvolumendefinition mittels PSMA-PET beim Prostatakarzinom (PCa) zu vergleichen und deren Wertigkeit durch Vergleich mit der histologischen Referenz zu überprüfen.

Methodik: 20 Patienten mit primärem PCa, die ein [⁶⁸Ga]-PSMA-11 PET/CT und eine anschließende Prostatektomie erhalten haben, wurden prospektiv eingeschlossen. Das Tumorummen in der ko-registrierten histopathologischen Information (GTV-Histo) diente als Referenz. 6 Teams bestehend aus jeweils 2 Readern erstellten manuelle Konsensus Konturen (GTV-Team 1–6). Zudem wurden semi-automatische Konturen anhand eines Schwellenwertes von SUV_{max} 20–50 % erstellt. Das Überschneidungsvolumen zwischen den GTVs und die Sensitivität und die Spezifität wurden berechnet. Die Interobserver Variabilität (IV) der manuellen Konturen wurde durch den Kappa-Index (KI) beschrieben.

Ergebnisse: PSMA PET detektierte PCa bei allen Patienten und das mediane Volumen von GTV-Histo betrug 9,7 ml. Bei den manuellen GTVs wurde die größte Abdeckung (75 %) von GTV-Histo bei GTV-Team 2 mit einer Sensitivität von 89 % beobachtet. Das Überlappungsvolumen zwischen GTV-Histo und GTV-Team 2 war signifikant größer ($p\leq 0,01$) als das der anderen Teams bei einem ebenfalls signifikant erhöhten GTV Volumenanteil in Bezug auf das Prostatavolumen (25 %, $p<0,05$). Zwei manuell konturierte GTVs (Team 3 und 4) hatten eine Spezifität von 100 %. Das größte Überlappungsvolumen der semi-automatischen Konturen erreichte GTV-20 % (81 %), bei einer Sensitivität von 100 %. GTV-20 % deckte einen signifikant ($p\leq 0,01$) größeren Anteil von GTV-Histo ab als die anderen semi-automatischen Kon-

turen, bei einem ebenfalls signifikant ($p\leq 0,02$) erhöhtem GTV-Volumenanteil bezogen auf das gesamte Prostatavolumen (32 %). Zwei semi-automatisch erstellte GTVs (40 % und 50 %) hatten eine Spezifität von 100 %. Die IV für alle Teams lag im Median bei KI 0,65. Bei den Teams, die eine gleiche Fensterung zur Konturierung verwendeten ($n=3$), lag der mediane KI bei 0,83 und bei den Teams mit einer Erfahrung >3 Jahre ($n=4$) lag der KI im Median bei 0,54.

Schlussfolgerung: Das PSMA-PET/CT stellt eine sehr gute diagnostische Methode zur Darstellung der intraprostatatischen Tumormasse dar. Durch den Vergleich mit der histopathologischen Referenz konnten Konturierungsmethoden identifiziert werden, die entweder zur fokalen Therapie (hohe Sensivität: GTV-20 % oder Skalierung SUV min–max: 0–5 zur manuellen Konturierung) oder zur gezielten Biopsie (hohe Spezifität: GTV-40 % oder manuelle Konturierung der Regionen mit dem höchsten Signal bei einer Skalierung SUV min–max: 0–7,5) geeignet sind. Diese lassen sich maßgeblich durch die Fensterungstechnik und weniger durch den Erfahrungsgrad der Reader beeinflussen.

VS09-6

Effektivität der Salvage-Strahlentherapie (SRT) bei Prostatakarzinom mit persistierendem PSA-Wert – eine Matched Pair Analyse

Thamm R.^{1*}, Bartkowiak D.¹, Siegmann A.², Böhmer D.², Budach V.², Wiegel T.¹

¹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Ulm, Deutschland

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

Fragestellung: Patienten mit Prostatakarzinom und kurativ intendierter SRT nach radikaler Prostatektomie (RP), können in zwei Gruppen unterteilt werden: Patienten mit post-RP PSA über 0,1 ng/ml („Persistierer“), und Patienten mit post-OP unter 0,1 ng/ml und späterem Wiederanstieg („Rezidivierer“). In dieser Analyse soll das Outcome dieser zwei Gruppen untersucht werden. Als Modell wurde die Matched-Pair-Analyse gewählt, um mögliche systematische Unterschiede der klinisch-pathologischen Risikofaktoren zu kompensieren.

Methodik: Aus einer Kohorte mit 555 Patienten (alle N0. 3D-konformale, z.T. intensitätsmodulierte Salvage-RT zwischen 1997–2012. Mediane Dosis 66,6 Gy (59,4–76 Gy). Keine Androgen-Suppression (ADT) zwischen PR und SRT) konnten 112 Patienten-Paare (Persistierer – Rezidivierer) identifiziert werden, deren prä-RP PSA (± 10 ng/ml), Gleason Score (GLS ≤ 6 vs 7 vs ≥ 8) und prä-SRT PSA ($\pm 0,5$ ng/ml) übereinstimmte. Definition Progression nach SRT: steigender PSA-Wert 0,2 ng/ml über dem Nadir, Anwendung einer zweiten Salvage Therapie (meistens ADT), klinischer Progress, oder Tod des Patienten. Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) mittels Kaplan-Meier (KM)/Logrank-Test und Cox-Regression.

Ergebnis: 6,1 Jahre mediane Nachbeobachtung. Gesamtkohorte (422 Rezidivierer, 133 Persistierer) mit 457 Progressionsereignissen (PSA-Progression: 209, ADT: 156, klinische Progression: 47, Tod: 45). PSA-Persistenz und ein prä-SRT PSA $\geq 0,5$ ng/ml führten zu signifikant schlechterem PFS im KM/Logrank-Test. In der Cox-Regressionsanalyse mit Einschluss der Faktoren pT-Stadium und GLS blieb die PSA-Persistenz dagegen über dem Signifikanzniveau.

Da die Persistierer ein ungünstiges Risikoprofil nachwies, wiesen die gepaarten Rezidivierer ebenfalls ein ungünstigeres Risikoprofil auf. In der Matched-Pair Analyse hatte jedoch die postoperative PSA-Persistenz keinen signifikanten Effekt auf die KM-Kurven, während der prä-SRT PSA seinen Einfluß uni- wie multivariat behielt. Unter den Risiko-justierten Fällen mit früher SRT bei PSA <0,5 ng/ml bestand allerdings bei den Persistierern ein Trend ($p=0,12$) zu ungünstigerem Verlauf nach SRT. In der Matched-Pair-Kohorte mit ihrem erhöhten Ri-

siko-Profil lag bei verzögerter SRT (prä-SRT-PSA $\geq 0,5$ ng/ml) das PFS unter 30 % nach 6,1 Jahren und war unabhängig von einer Persistenz.

Schlussfolgerung: Bei PSA-Persistenz nach OP scheint die frühe SRT (prä-SRT PSA $< 0,5$ ng/ml) weniger effektiv zu sein als in der Rezidivsituation (Wiederanstieg nach post-OP Abfall unter $0,1$ ng/ml). Würde dies bei höherer Fallzahl bestätigt, hätte dies therapeutische Konsequenzen. Bei PSA-Persistenz und damit verbundenem erhöhten Risiko-Profil ist eine langfristige Progressionsfreiheit durch alleinige SRT kaum zu erreichen, wenn der prä-SRT-PSA $0,5$ ng/ml übersteigt. Hier scheint eine aggressivere Behandlung gerechtfertigt.

VS10 – Hirn/ZNS

VS10-1

Therapieinduzierte maligne Gliome nach Strahlentherapie von Hirntumoren im Kindesalter – retrospektive nationale Erfassung einer seltenen Entität

Rheinländer L.¹, Kortmann R.-D.¹, Tippelt S.², Rutkowski S.³, Faber J.⁴, Lode H.⁵, Von Bueren A.O.⁶, Gielen G.⁷, Jones D.⁸, Bison B.⁹, Leipold A.¹⁰, Fleischhack G.², Kramm C.¹¹, Seidel C.^{1*}

¹Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

²Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Mainz, Mainz, Deutschland

⁵Universitätsklinikum Greifswald, Greifswald, Deutschland

⁶Universitätsklinikum Genf, Genf, Schweiz

⁷Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

⁸DKFZ Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁹Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

¹⁰Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland

¹¹Universitätsklinikum Göttingen, Göttingen, Deutschland

Einführung: Therapieinduzierte maligne Gliome (T-HGG) nach Strahlentherapie von Hirntumoren im Kindesalter sind seltene Folgeerscheinungen oft kurativ angelegter onkologischer Therapiekonzepte. Aufgrund ihrer Seltenheit sind sie hinsichtlich klinischer Charakteristika und therapeutischer Interventionen schlecht definiert.

Methodik: Die HIT-GBM/HIT-HGG Datenbank der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie und die Daten des Referenzzentrums für Strahlentherapie bei kindlichen Hirntumoren wurden hinsichtlich HGGs gescreent, die nach Anwendung einer Strahlentherapie im Kindesalter auftraten.

Ergebnisse: Im Zeitraum 1995–2018 wurden in beiden Datenbanken insgesamt 30T-HGG identifiziert. Der primär behandelte Tumor war überwiegend ein Medulloblastom (22 Medulloblastome, 5 Ependymome Grad III, 2 PNET, 1 Kraniopharyngeom). Von 17T-HGG waren detaillierte klinische Daten vorhanden. Das mediane Alter bei Diagnose des primären Tumors betrug 8 Jahre (24 % weibl., 76 % männl.), die mediane Zeit von Erstdiagnose bis T-HGG: 6,8 Jahre. Die mediane Überlebenszeit ab T-HGG betrug 239 Tage. Etwa 8 % der T-HGG entstanden im Therapievolumen der initialen Bestrahlung, meist in der hinteren Schädelgrube bzw. im Hirnstamm. 41 % der Betroffenen erhielten nach T-HGG Diagnose nochmals eine Strahlentherapie (RT). Das mediane Gesamtüberleben ab T-HGG betrug mit RT 330 Tage (range: 95–3495), ohne RT 209 Tage (range: 66–1297), Log Rank $p=0,784$.

Schlussfolgerung: T-HGG sind selten aber klinisch hoch relevant. Sie treten bevorzugt im Hochdosisbereich der initialen Strahlentherapie auf, wobei der Hirnstamm als Prädilektionsort erscheint. Die Bestrahlung ist eine sinnvolle Therapieoption, mit dieser Fallzahl aber statistisch nicht abzusichern.

VS10-2

Entwicklung eines Prognosescores für das Outcome nach Resektion und Strahlentherapie bei Patienten mit hochgradigen Meningiomen (WHO II/III)

Kessel K.A.^{1,2,3}, Weber W.⁴, Zimmer C.⁵, Meyer B.⁶, Combs S.E.^{1,2,3*}

¹Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²Institute for Innovative Radiotherapy (iRT), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Deutschland

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), DKTK Partner Site Munich, München, Deutschland

⁴Technische Universität München (TUM), Abteilung für Nuklearmedizin, München, Deutschland

⁵Technische Universität München (TUM), Abteilung für Neuroradiologie, München, Deutschland

⁶Technische Universität München (TUM), Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland

Fragestellung: Bis heute sind die Behandlungskonzepte und demnach Outcome-Analysen bei hochgradigen Meningiomen eine Herausforderung. Dies ist auch bedingt durch die Seltenheit der Krankheit. Adjuvante Radiotherapie (RT) bei hochgradigen Meningiomen nach der Resektion ist in vielen Zentren Standardtherapie, bleibt jedoch insbesondere bei den WHO Grad II Meningiomen umstritten. Patienten erreichen bis heute ein 5-Jahres progressionsfreies Überleben (PFS) von 30–60 % je nach Behandlungskonzept.

Ziel dieser Studie ist es prognostische Faktoren zu ermitteln. Aus diesen soll ein Score zur Prognosevorhersage bezüglich PFS erstellt werden.

Methodik: In die Analyse gingen 63 Patienten ein, die zwischen 1996 und 2018 in der Abteilung für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Technische Universität München, mit einer primären RT eines Meningioms WHO Grad II oder III behandelt wurden. Alle Patienten waren voroperiert und erhielten eine adjuvante, fraktionierte stereotaktische RT mit einer medianen Dosis von 59,4 Gy. Mit der Cox-Regression Methode wurden prognostische Faktoren identifiziert. Aus diesen wurde der MeniScore zur Prognosevorhersage erstellt. Auf signifikanten Einfluss hinsichtlich PFS wurden folgende Parameter evaluiert: Resektionsstatus, Zeit von OP bis RT, Planungsvolumen (PTV), Alter, Karnofsky Index (KI), Geschlecht.

Ergebnis: Das mediane Follow-up betrug 3,3 Jahre (95 %-KI: 3,2–5,6). Für alle Patienten betrug das mediane OS 12,0 Jahre und das mediane PFS 6,8 Jahre.

Die Parameter Resektionsstatus, PTV, KI zeigten einen signifikanten Einfluss in der univariaten Analyse. Für die stetigen Parameter wurden danach Schwellenwerte zur Gruppeneinteilung mittels ROC Analyse festgelegt. Für PTV, Alter und KI waren diese signifikant.

Aus den prognostischen Faktoren wurde eine Punkteverteilung zur Ermittlung des Scores festgelegt, siehe Tab. 1. Eine hohe Punktezahl bedeutet dabei eine gute Prognose. Der MeniScore zeigte mit $p=0,033$ eine Signifikanz hinsichtlich PFS.

Schlussfolgerung: Die Vorhersage bezüglich der lokalen Progression anhand des neuartigen MeniScores zeigt eine signifikante Korrelation mit der Prognose und könnte in einem nächsten Schritt in die Therapieempfehlungen mit einfließen. Eine weitere Validierung ist notwendig und wird derzeit durchgeführt.

Tab. 1 Punkteverteilung für die Berechnung des MeniScores

	0 Punkte	0,5 Punkte	1 Punkte
Resektionsstatus	Unvollständig	–	Vollständig
PTV	>100 ml	>50–100 ml	≤50 ml
Alter	>65	–	≤65
KI	≤70	80–90	100

VS10-3-jD

FSRT versus SRS bei größeren Hirnmetastasen: Eine volumetrie-basierte Analyse von lokaler Kontrolle und Radionekrose

Putz F.*, Oft D., Lettmaier S., Weissmann T., Fietkau R.

Strahlenklinik/Universitätsklinik Erlangen, Erlangen, Deutschland

Fragestellung: Goldstandard bei lokaler Bestrahlung von Hirnmetastasen ist die SRS analog RTOG 9005. Es gibt jedoch Argumente, dass die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT) bei größeren Metastasen besser bezüglich lokaler Kontrolle und Toxizität sein könnte. Zielsetzung war ein Vergleich von FSRT und SRS auf Basis möglichst präziser volumetrie-basierter Daten.

Methoden: Es wurden 419 Hirnmetastasen über im Mittel 7,5 Zeitpunkte bei 189 Patienten, welche von 08/2003–10/2015 eine lokale Bestrahlung erhielten voxelgenau segmentiert (Insgesamt 3148 segmentierte Hirnmetastasen). Die Segmentierung erfolgte mit einer in-house entwickelten semiautomatischen Segmentierungslösung. Jede Segmentierung wurde von einem Radioonkologen validiert. Progression und bildmorphologische Radionekrose wurden abgeleitet von den vorgeschlagenen volumetrischen RANO-BM Kriterien definiert (Lin et al., Lancet 2015). Progress=Volumenzunahme von mindestens 78 % (entspricht Zunahme des Durchmessers um 20 % bei perfekter Kugel), Radionekrose=Volumenzunahme von mindestens 78 % gefolgt von Abfall auf 34,3 % des Maximalvolumens (entsprechend Abnahme des Durchmessers um 30 % bei Kugel) ohne erneute Lokal- oder Systemtherapie oder histologische Sicherung der Radionekrose.

Die aktuelle Auswertung von SRS vs. FSRT basiert auf einer Subgruppenanalyse von 190 Metastasen (48,4 %, $n=92$ SRS; 51,6 %, $n=98$ FSRT) bei der die lokale RT ohne zeitlichen Zusammenhang zu einer Ganzhirnbestrahlung erfolgte und ein Mindestvolumen von $>0,065 \text{ cm}^3$ (0,5 cm Durchmesser bei Kugel) vorlag. Dieses Mindestvolumen wurde gewählt, da bei höherem Cutoff die überwiegende Mehrzahl der Metastasen mittels FSRT behandelt worden war.

Ergebnis: Pro Metastase wurden im Median 4 Zeitpunkte (range 2–30) volumetriert. Das Ausgangsvolumen war in der SRS Gruppe signifikant geringer als bei FSRT (Mittelwert, $0,40 \text{ cm}^3$ vs. $4,66 \text{ cm}^3$, $p<0,001$), ebenso die EQD2 $\alpha/\beta=12$ (Metastase) (Mittelwert, 43,2 vs. 45,5 Gy, $p=0,002$) während die EQD2 $\alpha/\beta=3$ (Normalgewebe) signifikant höher war (Mittelwert, 86,2 Gy vs. 57,0 Gy, $p<0,001$).

Die mediane lokale Kontrolle war bei FSRT signifikant höher als bei SRS (22,9 vs. 14,5 Monate, $p=0,022$) während die Rate an Radionekrose signifikant geringer war (1-Jahr 3,4 % vs. 14,8 %, $p=0,01$), zudem war die Notwendigkeit für OP wegen Radionekrose signifikant geringer (1-Jahr 0 % vs. 3,9 %, $p=0,041$). In einer multivariaten Analyse unter Einschluss von Ausgangsvolumen, Histologie und applizierter EQD2 $\alpha/\beta=12$ war die FSRT weiterhin mit einer höheren lokalen Kontrolle assoziiert (HR 0,46, $p=0,014$).

Schlussfolgerung: In dieser volumetrie-basierten Auswertung von Hirnmetastasen nach lokaler RT zeigte sich trotz des geringen Mindestvolumens von $0,065 \text{ cm}^3$ (entsprechend 5 mm Minstdurchmesser) eine signifikant höhere lokale Kontrolle und eine geringere Radionekrose für FSRT vs. SRS. Ein prospektiver Vergleich von SRS und FSRT bei größeren Metastasen sollte erfolgen.

VS10-4-jD

Radiomics-Texturanalyse am Computertomographen von strahlentherapeutischen Glioblastompatienten

Kolb C.*, Wolters H., Elsayad K., Eich H. T., Haverkamp U.

Universitätsklinik Münster, Strahlenklinik, Münster, Deutschland

Ziel: Radiomics ist einer der wichtigsten Begriffe, wenn es um informationstechnische Verarbeitung von radiologischen Bildern geht. Er bezieht sich auf einen hohen Durchsatz von vielen standardisierten Bildgebungsmerkmalen. Mit den Ergebnissen lassen sich „Aussagen über diagnostische, prognostische und prädiktive Informationen“ treffen. In dieser Arbeit werden CT DICOMs von Glioblastomen untersucht. In der Forschung wird die Vermutung aufgestellt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen radiologischen Bildern und medizinischen Ergebnissen existiert. Dies würde eine Erweiterung der medizinischen Diagnostik darstellen. Die Arbeit untersucht in wieweit sich mit Verarbeitung von Radiomics Aussagen über genetisch relevante Marker treffen lassen. Darüber hinaus wird noch analysiert inwieweit sich Aussagen über den Gesundheitszustand (Karnofsky-Index) von den Radiomics ableiten lassen.

Methoden: Zur Untersuchung der Fragestellung stehen die CT-Daten mit 33 Patientenakten von Glioblastom Patienten zur Verfügung. Zur Generierung der Radiomics dient das selbsterstellte Programm „Modulo1“. Die erhaltenen Radiomics werden mit Ergebnissen von Slicer 3D, eines der Standardprogramme aus der Forschung, verglichen. Außerdem wird der Vergleich mittels einer Untersuchung eines Phantoms erweitert.

Ergebnisse: Für die Klassifizierung des MGMT-Status eines Patienten wurde ein Regelkatalog definiert. Dieser ist aufgebaut aus einer Kombination von fünf Schwellwerte unterschiedlicher Variablen. Bei der Überprüfung meines Schwellwertkataloges für MGMT wurden 77,2 % der Datenpunkte richtig klassifiziert (richtig positiv und richtig negativ). Das ist eine Vorhersage und weist darauf hin, dass aus radiometrischen Bilddaten ein Genprofil abgeschätzt werden kann. Fehler=22,7 % falsch klassifiziert, Güte=77,2 % richtig klassifiziert. Bei der Überprüfung des Schwellwertkataloges für jeden Patienten auf IDH 1/2 (positiv richtig) und IDH 0 (negativ richtig) wurden 83,3 % der Datenpunkte richtig klassifiziert.

Fehler=16,7 % falsch klassifiziert, Güte=83,3 % richtig klassifiziert.

Konklusion: Es wurde herausgefunden, dass ohne Biopsie, sondern bei Analyse des CT-Bildes mit Radiomics unter Berücksichtigung eines individuell angepassten Regelkataloges, die Wahrscheinlichkeit für die richtige Bestimmung der genetischen Marker und damit des MGMT-Status eines Patienten bei 77,2 % beziehungsweise bei 83,3 % für den IDH-Status eines Patienten liegt.

VS10-5-jD

Stereotaktische Radiotherapie von cerebralen Metastasen – Patterns of care Analyse im Deutschsprachigen Raum

Mayinger M.*, Kraft J., Willmann J., Tanadini-Lang S., Wilke L., Guckenberger M., Andratschke N.

UniversitätsSpital Zürich, Klinik für Radio-Onkologie, Zürich, Schweiz

Fragestellung: Die cerebrale stereotaktische Radiotherapie ist eine breit verfügbare Behandlungsmethode und hat sich bei Patienten mit limitierter Anzahl an Hirnmetastasen als Standardbehandlung etabliert. Um einen Überblick über die aktuell Praxis der Therapieplanung und Durchführung sowie die diversen Zielvolumendefinitionen und Dosis-konzepte zu erhalten wurde eine Umfrage im deutschsprachigen Raum durchgeführt.

Methodik: Von Dezember 2018 bis Januar 2019 wurde eine E-Mail-basierte Umfrage an alle 1408 Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) verschickt. Die Umfrage wurde von 132 ärztlichen Teilnehmern beantwortet, darunter 120 Fachärzte davon 25 Chefärzte und 16 Praxisinhaber.

Ergebnisse: Die überwiegende Mehrheit (92 %) aller Teilnehmer gab an die stereotaktische Radiotherapie mit einem Gantry basierten Linearbeschleuniger durchzuführen. In nur wenigen Zentren wurde die Radiotherapie auch mittels Cyberknife (10 %) oder Gammaknife (4 %) durchgeführt. Als Lagerungskontrolle wurde bei 69 % der Teilnehmer ein Cone beam CT verwendet, 22 % gaben an ein raumfestes kV-System wie ExacTrac zu benutzen. Die Planungs-CT Aufnahmen wurden von 55 % der Teilnehmer in einer axialen Schichtdicke von 1 mm konstruiert und in 82 % ohne Kontrastmittel durchgeführt. Bei den Verschreibungsdosen zeigte sich eine hohe interinstitutionelle Variabilität. Beispielsweise wurden bei der Frage „welche Dosis und Isodose bei einer unkritischen Metastasenlokalisation und Grösse <1 cm“ verschrieben wird kein einheitliches Antwortschema deutlich. Die am häufigsten genannte Antwort war hier 20 Gy auf die 80 % Isodose (21 % der Teilnehmer). Des Weiteren wurden verschiedene fraktionierte Schemata und Dosisvariationen genannt.

Schlussfolgerung: In den vergangenen Jahren hat sich aus Folge der unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Hardware und durch Erfahrungen sowie institutionellen Besonderheiten eine grosse Diversität an Behandlungskonzepten entwickelt. Sowohl in der Zielvolumendefinition, der Planung und der Durchführung zeigt sich ein heterogenes Bild mit teils großen Unterschieden. Hier wäre eine gemeinsame Datenbank zur Evaluation der lokalen Kontrolle, insbesondere bei unterschiedlichen Fraktionierungen und Dosierungen sowie Nebenwirkungen, wünschenswert. Diese könnte zukünftig zum Erstellen einer einheitlichen Leitlinie für die Therapieplanung und Durchführung genutzt werden.

VS10-6-jD

Patterns of Care Analyse der strahlentherapeutischen Behandlung von multiplen Hirnmetastasen

Kraft J.*, Mayinger M., Willmann J., Tanadini-Lang S., Wilke L., Guckenberger M., Andratschke N.

Universitätsspital Zürich, Klinik für Radioonkologie, Zürich, Schweiz

Fragestellung: Die Behandlung von Hirnmetastasen hat sich in den letzten Jahren enorm gewandelt und insbesondere das Management von multiplen Hirnmetastasen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom unterliegt aktuell einem Paradigmenwechsel mit der Entwicklung neuer klinischer und technischer Konzepte. Aufgrund der raschen Entwicklung ist die Evidenzlage nicht immer durch prospektive Studien abgesichert. Um die aktuell im deutschsprachigen Raum durchgeführten Therapiekonzepte zu analysieren, wurde eine Umfrage zur strahlentherapeutischen Versorgungssituation für das Management von multiplen Hirnmetastasen in Deutschland durchgeführt.

Methodik: Zwischen Dezember 2018 und Januar 2019 wurde eine E-Mail-basierte Umfrage an alle 1408 Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) verschickt. Die Umfrage bestand aus 36 Fragen und wurde von 132 Ärzten beantwortet, darunter 120 Fachärzte (90,9 %) und 12 Assistenzärzte (9,1 %).

Ergebnis: Mehr als ein Drittel der Teilnehmer war an einem Universitätskrankenhaus oder einem Haus der Maximalversorgung tätig (24,81 % und 12,78 %). Der Grossteil der Teilnehmer behandelt ca. 10–50 Patienten pro Jahr, ca. 17,69 % gab an mehr als 100 Patienten mit cerebralen Metastasen pro Jahr zu behandeln. Über 80 % der Teilnehmenden gaben an die stereotaktische Strahlentherapie bei cerebralen Hirnmetastasen bereits eingeführt zu haben, wobei in über 90 % eine Gantry-basierte Lösung eingesetzt wird (91,38 %). Die Mehr-

heit (56,31 %) verwendet keinen prognostischen Score (RPA, GPA, dsGPA, lungmolGPA). 44,33 % der Teilnehmer gab jedoch an, dass die Entscheidung bezüglich therapeutischer Optionen von den zuletzt genannten prognostischen Scores abhängig gemacht werde. Bei Patienten mit 4–10 Hirnmetastasen ist die Ganzhirnbestrahlung mit oder ohne Boost die favorisierte Therapieoption (zwischen 60 % und 80 % je nach GPA und geschätztem medianen Überleben). Die routinemässige Hippocampuschonung bei einer therapeutischen Ganzhirnbestrahlung bei multiplen Hirnmetastasen wird nur in 14 % angewendet. Ein Teil der Strahlentherapeuten (25 %) würde bei EGFR oder ALK-Mutation eine primäre TKI-Therapie bei multiplen Hirnmetastasen favorisieren. Auch bei bis zu 15 Hirnmetastasen eines NSCLC werden in wenigen Institutionen noch radiochirurgische Therapiekonzepte angewendet.

Schlussfolgerung: Insgesamt zeigt sich ein sehr inhomogenes Bild bei der Behandlung von multiplen cerebralen Metastasen. Verschiedene radiotherapeutische Ansätze werden zur Behandlung von multiplen Hirnmetastasen angewendet. Tendenziell wird die Ganzhirnbestrahlung bei multiplen Hirnmetastasen unabhängig von Prognosefaktoren favorisiert, teils mit integriertem oder sequentielltem Boost. Eine Hippocampuschonung wird nicht regelhaft angewandt. Bei Hirnmetastasen von driver-mutierten NSCLC werden von einigen Teilnehmern eine primäre Therapie mit einem TKI akzeptiert um eine Radiotherapie zunächst zu verzögern.

VS11 – Hypofraktionierung/Stereotaxie (mit Vergabe des Hochpräzisionspreises)

VS11-1-jD

Evaluation of acute and late Toxicity after hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer using image-guided VMAT with simultaneously integrated boost compared with normofractionated VMAT-radiation therapy

Vassiss S.^{1*}, Christiansen H.¹, Henkenberens C.¹, Von Klot C.², Merten R.¹, Noeldeke B.³

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

²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Urologie und Urologische Onkologie, Hannover, Germany

³Leibniz Universität Hannover, Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät, Hannover, Germany

Purpose: Moderately hypofractionated radiation therapy (HRT) for localized prostate cancer (LPCa) implemented with intensity-modulated and image-guided radiotherapy techniques (IMRT, IGRT) decreases overall treatment time due to an escalation of the single dose (>2 Gy/fraction) applied to the prostate. This retrospective study aims at investigating the effects of HRT on acute and late toxicities as well as on biochemical and clinical progression compared to normofractionated radiation therapy (NRT).

Material and methods: We analysed data of 51 patients irradiated with the total dose of 60 Gy in 20 fractions delivered over four weeks. These patients composing the treatment group were compared to a control group of 51 patients, matched paired in age and comorbidity, who received NRT with 72–76 Gy in 36–38 fractions delivered over eight weeks. External beam radiation therapy (EBRT) was conducted using VMAT and simultaneously integrated boost (SIB) for both groups. IGRT was applied to all patients in the treatment group and to 19,61 % (n = 10) patients of the control group. Acute adverse events were evaluated according to CTCAE v5.0, while the chronic adverse events were assessed in accordance with LENT-SOMA tables (1995). Patients' traits were compared implementing the t-test and Wilcoxon-Whitney-test for continuous variables, whilst discrete variables were evalu-

ated applying the χ^2 -test as well as the Fisher's test. In addition to the descriptive comparison of both groups, the average treatment effects (ATE) were calculated using propensity score matching (PSM) based on nearest neighbor matching.

Results: Acute adverse events categorized according to CTCAE were experienced by 60.78% ($n=31$) patients receiving HRT and 72.55% ($n=37$) from the control group. However, differences in these adverse events were not statistically significant according to the performed tests. In particular, no statistically significant differences were found with respect to radiation proctitis, colitis, dermatitis, cystitis, pollakisuria, dysuria, nycturia, defecation frequency, fatigue, and intestinal obstruction. However, when controlling for a bias by applying ATE estimation based on PSM, the results show evidence that pollakisuria significantly decreased ($p=0.018$) for the HRT group. For the late adverse events, neither statistical tests nor ATE estimation revealed significant differences in symptoms with respect to skin, bladder/urethra and colon as defined by LENT-SOMA. Also, with respect to the secondary end points, no statistical difference was found regarding the decrease of PSA after six to twelve months after completion of radiotherapy, which indicates a biochemical freedom from progression for all patients in the preliminary analysis.

Conclusions: The preliminary results demonstrate that HRT is an equal alternative to NRT. Shortening treatment duration without increasing toxicity is a relief for all patients and improves compliance, especially for elderly patients.

VS11-2-jD

Gallengänge und darüber hinaus – klinische Analyse der Radiotherapie von cholangiocellulären Carcinomen

Oertel M.*, Gattermann F., Kriz J., Haverkamp U., Eich H. T.

Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Münster, Deutschland

Fragestellung: Cholangiocelluläre Carcinome (CCC) sind Tumore des Gallengangsepithels und zeigen eine steigende Inzidenz in der westlichen Welt [1]. Ihre hohe Rezidivneigung und die späte Diagnosestellung in fortgeschrittenen Stadien begünstigen die Anwendung der Radiatio (RT) neben der Chirurgie als Lokaltherapie [1, 2]. Die vorliegende Analyse untersucht den Stellenwert der RT in der definitiven bzw. postoperativen Behandlungssituation bei CCC-Patienten.

Methodik: Es wurden 53 RT-Serien bei 39 Patienten (31 Männer, 8 Frauen) mit CCC zwischen 01/2005 und 09/2016 monozentrisch und retrospektiv untersucht. Überlebensraten wurden nach Kaplan-Meier-Methode ermittelt und über log-Rank-Tests verglichen. Uni- und multivariate Analysen erfolgten mittels Cox-Regression; zudem fand ein Vergleich zwischen extrakranieller stereotaktischer RT (ESRT) und normofraktionierter RT als exakter Test nach Fisher statt.

Ergebnis: Das mediane Alter war 68,5 Jahre (J) bei Erstdiagnose und 72 J bei RT. Die mediane Dosis betrug 37,5 Gy (14–55,8 Gy) in Einzelfraktionen von im Median 7 Gy (1,8–12,5 Gy). Bei 15 Patienten wurde die RT adjuvant nach radikaler Operation ausgeführt, sonst additiv bzw. definitiv. Zusätzlich erhielten 11 Patienten eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie (mono oder in Kombination mit Platin).

Nach Radiatio war das progressionsfreie Überleben 5,6 Monate (M) mit signifikantem Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne lokoregionäre Lymphknotenmetastasierung (median N0: 11,5 M vs. N1: 2,1 M; $p<0,0005$). Für das mediane Überleben ergaben sich 10,4 Monate mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 44,7 %. Auch hier bestand ein signifikanter Unterschied durch den Nodalstatus (median N0: 15,4 vs. N1: 4,3 $p=0,031$). Sowohl Radikal-OP als auch Chemotherapie führten zu nicht-signifikant längerem Überleben ($p>0,05$).

In der uni- und multivariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Vorteil moderner Bestrahlungstechniken (insbesondere Tomotherapie) im Hinblick auf Lokalrezidiv oder Tod.

Zumeist handelte es sich bei den Nebenwirkungen um Grad I und II nach CTCAE [3], insbesondere Fatigue, Magenschmerzen und Nausea/Emesis. Allerdings fanden sich 12 höhergradige Erhöhungen in Bilirubin, alkalischer Phosphatase, γ -GT oder Leberenzymen (9 III° 3 IV°), die in 3 Fällen zum Abbruch der RT führten. Dies geschah signifikant weniger bei ESRT ($p=0,03$).

Schlussfolgerung: Die RT zeigt bei CCC-Patienten eine gute Lokalkontrolle bei insgesamt schlechter Prognose. Die Toxizitäten sind beherrschbar, erfordern jedoch engmaschige klinische und laborchemische Kontrollen.

MO und FG haben zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit beigetragen.

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. 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)

VS11-3-jD

Risikofaktoren für spinale Kompressionsfrakturen nach stereotaktischer Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen – Ergebnisse einer Phase 2 Studie

Mantel F.^{1*}, Sweeney R.², Hawkins M.³, Belderbos J.⁴, Ahmed M.⁵, Toussaint A.¹, Polat B.¹, Andratschke N.⁶, Madani I.⁶, Flentje M.¹, Guckenberger M.⁶

¹Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Würzburg, Deutschland

²Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Schweinfurt, Deutschland

³University of Oxford, Cancer Research UK/Medical Research Council Oxford Institute for Radiation Oncology, Oxford, Vereinigtes Königreich

⁴Netherlands Cancer Institute, Department of Radiation Oncology, Amsterdam, Niederlande

⁵Royal Marsden NHS Foundation Trust/Institute of Cancer Research, Sutton, Vereinigtes Königreich

⁶Universitätsspital Zürich, Klinik für Radioonkologie, Zürich, Schweiz

Fragestellung: Spinale Kompressionsfrakturen (VCF) stellen eine potentielle Nebenwirkung nach Körperstereotaxie (SBRT) von vertebralen Metastasen (VM) dar mit potentiell beeinträchtigenden Symptomen und Notwendigkeit einer operativen Intervention. Ausgewertet wurden die multizentrischen Ergebnisse einer prospektiven Phase 2 Studie zur dosisintensivierten hypofraktionierten SBRT schmerzhafter VM.

Methodik: 2012–2015 wurden 51 VM (45 Patienten) in 5 internationalen Kliniken behandelt (IMRT/VMAT-Technik mit SIB auf das metastasenträgende anatomische Segment, tägliche IGRT). Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer Lebenserwartung mithilfe des modifizierten Mizumoto scores stratifiziert und in 5 bzw. 10 Fraktionen behandelt (GD Boost 35 Gy [BED10, 59,5 Gy]; GD PTV 20 Gy [BED10, 28 Gy] bzw. GD Boost 48,5 Gy [BED10, 72 Gy]; GD PTV 30 Gy [BED10, 39 Gy]). Die Nachbeobachtungen (FU) CT und MRT wurden bzgl. einer Progression von pre-SBRT VCF oder neuen VCF evaluiert. Charakteristische bildgebende Befunde sowie jegliche Höhenminderung des Wirbelkörpers wurde als VCF gewertet unabhängig einer assoziierten Symptomatik. Der Spine Instability Neoplastic Score (SINS) wurde retrospektiv anhand der Planungsbildgebung ermittelt. Die anatomischen

Segmente, normales und metastatisches Knochengewebe wurden für die Volumenanalyse segmentiert.

Ergebnis: Das FU für noch lebenden Patienten betrug median 48,6 Monate (7,8–68,2), der radiologische FU median 45,2 Monate (2,8–66,7). In 17 Läsionen (27,9 %) bestand eine pre-SBRT VCF. Bei 21 Läsionen (34,4 %) trat nach SBRT eine VCF auf, darunter 10 progressive (16,4 %) und 11 neue VCF (18,0 %). Der mediane Zeitraum bis zur VCF betrug 1,7 Monate (0–40,2). Die mittlere maximale Schmerzstärke (VAS 0–10) im letzten FU vor VCF betrug 2,3 (SD, 2,6) und 2,6 (SD, 2,9) beim ersten FU mit VCF. 6/21 (29 %) VCF waren mit einer Schmerzzunahme von ≥ 1 , 3/21 VCF (14 %) von ≥ 2 auf der VAS assoziiert. Bei insgesamt 2/45 (4,4 %) Patienten wurde durch eine VCF eine OP notwendig, hiervon eine mit neurologischem Defizit. In der univariaten Analyse war eine pre-SBRT VCF, Lokalisation in der BWS, ein Bilsky score > 0 , der SINS Score sowie das Volumen der Osteolyse und der Anteil des metastatisch befallenen Wirbelkörpers (VB) prädiktiv für eine VCF. Mit einer Sensitivität (SEN) von 0,78 und einer Spezifität (SPE) von 0,90 zeigte ein Befall von ≥ 35 % des VB die beste Prädiktion einer post-SBRT VCF vorher (ROC-Analyse, AUC 0,86); ein SINS > 8 erzielte eine SEN von 0,83 und SPE von 0,76 sowie eine AUC von 0,82.

Schlussfolgerung: VCF stellen eine potentiell klinisch relevante Nebenwirkung der SBRT von VM dar: diese waren überwiegend asymptomatisch, lediglich bei 4 % war eine Stabilisierungs-OP nötig. Umgekehrt erreicht die SBRT eine Stabilisierung von 42 % der pre-SBRT VCF. Der SINS konnte als wirkungsvolles Instrument in der Vorhersage von VCF validiert werden, eine noch bessere Vorhersage wurde durch die Quantifizierung des Wirbelkörperbefalls erreicht.

VS11-4

Evaluation der gastrointestinalen Dosisgrenzen bei der stereotaktischen und hypofraktionierten Strahlentherapie des Abdomens. Was ist „safe“?

Gkika E.^{1*}, Poujol M.¹, Bartl N.¹, Wiehle R.¹, Baltas D.¹, Kirste S.¹, Adebahr S.¹, Grosu A.-L.¹, Brunner T.B.²

¹Uniklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland

²Uniklinik Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

Ziel: Ziel dieser Analyse war die Dosisgrenzen am Magen und Darm (Dünndarm, Colon) bei der stereotaktischen (SBRT) und hypofraktionierten Strahlentherapie des Abdomens in stereotaktischer Lagerung unter täglicher IGRT zu evaluieren.

Material und Methoden: Konsekutive Patienten, die mittels SBRT und hypofraktionierten Strahlentherapie, in 3–12 Fraktionen, zwischen 2010 und 2017 im Abdomen behandelt wurden, sind in dieser Analyse eingeschlossen. Um den Vergleich zu ermöglichen wurde die Dmax, D0.5cc, D5cc, D10cc und D15cc im Bereich der gastrointestinalen Organe auf die 2 Gy – äquivalente Dosis (EQD2) umgerechnet mit einem α/β von 3. Die Toxizität wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 definiert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 228 Patienten mit 261 Läsionen evaluiert. Davon hatten 23 (10 %) Patienten ein Pankreaskarzinom, 49 Patienten (21 %) ein Cholangiozelluläres Karzinom, 70 (31 %) ein hepatozelluläres Karzinom, 72 Patienten (32 %) Lebermetastasen und 14 Patienten (6,1 %) hatten Nebennierenmetastasen. Insgesamt entwickelten 10 Patienten (4,4 %) eine Grad III Toxizität. Davon entwickelte ein Patient einen paralytischen Ileus, drei Patienten einen mechanischen Ileus durch Tumorfunktion, fünf Patienten eine gastrointestinale Blutung einer davon nach Stentwechsel und ein Patient aus der A. hepatica bei bekannter Tumorfunktion. Es zeigte sich keine Korrelation mit der Dmax, D0.5cc, D5cc, D10cc und D15cc am Dünndarm/Duodenum, Colon und Magen so dass eine EQD2 Dmax

von 66 Gy und EQD2eine D0.5cc von 60 Gy am Magen und Dünndarm mit einem geringen Toxizitätsrisiko verbunden ist.

Zusammenfassung: Die SBRT und hypofraktionierte Strahlentherapie im Bereich des Abdomens ist mit einem geringen Nebenwirkungsprofil verbunden. Nebenwirkungen treten meistens im Rahmen einer Tumorfunktion auf. Obwohl der Magen und Dünndarm als sehr strahlenempfindlich gelten, scheinen kleine Volumina dieser Organe sehr hohen Dosen bei der Hochpräzisions-Strahlentherapie unter täglicher IGRT zu vertragen.

VS11-5-jD

Pattern-of-Care Analyse der stereotaktischen Strahlentherapie für Prostata- und Mamma-Karzinom-Metastasen

Krug D.^{1,2*}, Horn F.¹, Baumann R.^{1,3}, Wurster S.^{2,4}, Hildebrandt G.⁵, Dunst J.¹, Blanck O.^{1,2}

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Strahlentherapie, Kiel, Deutschland

²SAPHIR Radiochirurgie Zentrum Frankfurt am Main und Norddeutschland, Güstrow, Deutschland

³St. Marien-Krankenhaus Siegen, Klinik für Radio-Onkologie, Siegen, Deutschland

⁴Universitätsmedizin Greifswald, MVZ – Abteilung für Strahlentherapie, Greifswald, Deutschland

⁵Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Rostock, Deutschland

Fragestellung: Wir evaluierten retrospektiv die Effektivität und Verträglichkeit der robotergestützten (fraktionierten) stereotaktischen Radiochirurgie/Radiotherapie (SRS/SRT) bzw. der stereotaktischen Strahlentherapie im Körperstammbereich (SBRT) für neu aufgetretene Metastasen von Prostata- und Mammakarzinompatienten mit primärer Indikationsstellung zur palliativen oder kurativen lokalen Therapie. **Methodik:** Wir behandelten 86 Patienten (Mamma-Ca=54, Prostata-Ca=32, Alter=34–83;) mit 195 Metastasen (Mx, HirnMx=106, KnochenMx=33; LymphknotenMx=36; LeberMx=13, LungenMx=7) in 111 Bestrahlungsserien und medianem PTV von 2,1 ccm (0,1–334,0 ccm) mit SRS/SRT/SBRT. Wenn notwendig (z. B. bei reduzierter Verschreibungsdosis und großen Tumoren) optimierten wir ohne D_{max}-Reduktion die zentrale GTV-Dosis um den Tumorkern zu „boosten“. Nach ICRU91 betrug für die mediane PTV-BED₁₀: D₉₈ % 50,1 Gy₁₀ (20,0–110,7 Gy₁₀) und D₂ % 77,1 Gy₁₀ (27,3–219,2 Gy₁₀) und für GTV-BED₁₀: D₅₀ % 62,3 Gy₁₀ (23,8–187,7 Gy₁₀).

Ergebnis: Die mittlere Nachbeobachtung betrug 23,2 Monate (1–82 Monate) bei einem medianen OS von 16,1 Monaten. Die 1-, 2-, 3- und 4-Jahres OS-Raten lagen bei 64,9 %, 44,8 %, 34,4 % und 21,8 %. Patienten mit Prostata-Ca hatten ein besseres 1-Jahres OS (81,5 % vs. 56,0 % für Mamma-Ca), ebenso Patienten mit KnochenMx oder LymphknotenMx (82,4 % und 81,3 % vs. 50,0 % für HirnMx und 57,1 % für LeberMx/LungenMx). Für Mamma-Ca Patienten hatte die simultane Gabe von gezielten Therapien (± 30 Tage zur SRS/SRT/SBRT) keinen Einfluss auf das OS. Die 6-, 12- und 24-Monats PFI-Raten betragen 58,7 %, 37,9 % und 18,0 %. Patienten mit Prostata-Ca hatten ein besseres 1-Jahres PFI (41,7 % vs. 35,7 % für Mamma-Ca), ebenso Patienten mit LymphknotenMx oder KnochenMx (57,1 % und 46,7 % vs. 20,0 % für LungenMx, 25,9 % für HirnMx und 40,0 % für LeberMx). Die 1-, 2- und 3-Jahres LC-Raten lagen bei 100,0 %, 96,9 % und 89,1 % bei einer absoluten LC von 96,9 % (4 HirnMx-, 1 LeberMx- und ein LymphknotenMx-Lokalrezidiv). Aufgrund der hohen lokalen Kontrolle konnten Rezidivmuster nicht untersucht werden. Nebenwirkungen Grad ≥ 3 traten in diesem Kollektiv nicht auf.

Schlussfolgerung: Die robotergestützte SRS/SRT/SBRT mit zentraler Dosisoptimierung ist eine sichere und lokal effektive Behandlung für Prostata-Ca und Mamma-Ca Patienten mit multiplen ($n=1-4$) neu

aufgetretenen Metastasen im gesamten Körper. Das mediane progressionsfreie Intervall bei diesem behandelten Patientenkollektiv war bei zumeist palliativer Indikationsstellung kurz (6,8 Monate), jedoch scheinen langfristig (>3 Jahre) mehr als ein Drittel der Patienten von der guten lokalen Kontrolle profitiert zu haben.

VS11-6

Hohe Remissionrate nach Bridging mit stereotaktisch ablativer Radiotherapie +/- TACE vor Lebertransplantation (OLT) bei HCC Patienten

Gerum S.^{1*}, Heinz C.¹, Walter F.¹, Belka C.¹, Paprottka P.M.², Neumann J.³, De Toni E.⁴, Guba M.⁵, Roeder F.¹

¹Radioonkologie LMU München, Strahlentherapie und Radioonkologie, München, Deutschland

²Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Interventionelle Radiologie, München, Deutschland

³Pathologie, Pathologisches Institut LMU München, München, Deutschland

⁴Medizinische Klinik II, Klinikum der Universität München, LMU, Hepatologie, München, Deutschland

⁵Chirurgische Klinik LMU München, Transplantationszentrum LMU München, München, Deutschland

Hintergrund: Lokale Verfahren wie die stereotaktisch ablative Radiotherapie (SBRT) +/- transarterieller Chemoembolisation (TACE) stellen mögliche Bridging – Therapien vor geplanter OLT dar. Folgend werden die histopathologische Ansprechrate sowie das Outcome nach erfolgter SBRT +/-TACE bei Patienten mit primärem Leberzellkarzinom (HCC) dargestellt.

Methodik: Wir analysierten retrospektiv 6 Patienten mit 7 HCC-Läsionen, die für die OLT vorgesehen waren und die bei fehlenden Alternativen (ausser TACE) eine SBRT als als Bridging erhielten. Alle Patienten erfüllten die EASL-Kriterien sowie die Kriterien nach MILAN. Die Indikationsstellung erfolgte im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards. 4 Patienten erhielten die SBRT innerhalb von 6 Wochen nach TACE der gleichen Läsion(en). Alle Patienten litten an einer Leberzirrhose (CHILD – Pugh A:3, CHILD Pugh B:2 und CHILD Pugh C:1). Die Ursache der zugrunde liegenden Zirrhose war bei 2 Patienten nutritiv – toxisch, bei 2 Patienten eine Hepatitis-Virusinfektion und bei 2 Patienten eine Autoimmunerkrankung.

Die Dosis und Fraktionierung war abhängig von Lokalisation, Größe, Bewegung und Leberfunktion. 6/7 Läsionen wurden mit 37,5 Gy in 3 Fraktionen (dosiert auf die 65 % Isodose) behandelt. Die Lagerung erfolgte immer mit Vakuumpkissen, bei 5 Patienten wurde zusätzlich eine Bauchpresse verwendet. Die Behandlungsplanung basierte auf der kontrastverstärkten 4D-CT mit einem ITV-Konzept sowie einem PTV-Saum von 6 mm. Die tägliche Lokalisationskontrolle erfolgte mittels CBCT unter Verwendung von vorab eingebrachten Goldmarkern oder mittels Lipiodol-speicherung nach TACE.

Ergebnis: Die mediane Zeit zwischen SBRT und OLT betrug 6 Monate (1–8 Monate) und das mediane Follow-up insgesamt 24 Monate (7–79 Monate). Bis zur OLT kam es zu keiner lokalen oder systemischen Krankheitsprogression. Bei 5/6 Patienten und 6/7 Läsionen wurden in der explantierten Leber keine residuellen HCC – Zellen (histopathologisch) gefunden. Bei einem Patienten wurde histopathologisch noch residuelles Tumorgewebe detektiert, wobei hier das Intervall zwischen SBRT (keine TACE) und Lebertransplantation sehr kurz war (1 Monat). Ausser einem hepatischen Funktionsverlust (bei prätherapeutischer CHILD C Zirrhose) kam es zu keinen wesentlichen akuten Nebenwirkungen. Ein Patient starb kurz nach der OLT an postoperativen Komplikationen und einer an einem Fernversagen 9 Monate nach der OLT, was zu einer 2yr-OS-Rate von 66 % führte.

Schlussfolgerung: Die SBRT +/- TACE stellt eine sehr effektive und gut tolerierte Bridging – Methode für HCC Patienten vor geplanter OLT dar.

VS11-7-jD

Patterns-of-care und Outcome-Analyse der stereotaktischen Radiotherapie von Nebennieren-Metastasen

Vogelhuber T.^{1*}, Kessel K.A.^{1,2}, Oechsner M.¹, Combs S.E.^{1,2}

¹Technische Universität München (TUM), Radioonkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²Institut für Innovative Radiotherapie (iRT), Helmholtz Zentrum München, München, Deutschland

Fragestellung: Die extrakranielle stereotaktische Radiotherapie (SBRT) zählt in der heutigen Zeit, neben Operation, Chemo- und Immuntherapie, zu den Grundpfeilern der Tumorbehandlung und ist mittlerweile eine etablierte Methode zur therapeutischen und palliativen Intervention verschiedenster Tumorentitäten.

Im Rahmen dieser Studie untersuchen wir den Effekt der SBRT an Metastasen im Bereich der Nebenniere, um zu zeigen, dass diese Therapieform, insbesondere bei Patienten mit Oligoprogression bzw. Oligometastasierung ein valides Behandlungskonzept darstellt. Dabei liegt der Fokus auf progressfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) der repräsentativen Gruppe, sowie den akuten und Langzeit-Folgen der Therapie.

Methodik: Diese retrospektive Studie beinhaltet eine Kohorte von 24 Patienten, deren Tumorabsiedelung an der Nebenniere in den Jahren 2006–2018 stereotaktisch bestrahlt wurde. Die Bestrahlungsplanung erfolgte mittels Kontrastmittel-CT, gefolgt von der bildgeführten Strahlentherapie (IGRT) und der Lagerungskontrolle via Conebeam-CT (CBCT). In fünf Fraktionen pro Woche wurde eine kumulative mediane Dosis von 35 Gy appliziert (range: 25–40 Gy).

Ergebnis: Die Primärtumore der Patienten gliederten sich wie folgt: NSCLS 45,8 %, Mamma-Ca 12,5 %, malignes Melanom 12,5 %, Sarkom 8,3 % und andere 20,9 %. Zum Zeitpunkt der Analyse erlitten 7 Patienten (29,2 %) ein Lokalrezidiv (LF) der bestrahlten Neoplasie der Nebenniere (mittlere LF: 59,5 Monate 95 %-KI: 28,9–90,1 Monate, Median nicht erreicht). Bei 19 (79,2 %) wurde ein genereller, nicht lokaler, Progress festgestellt (medianes-PFS: 2,2 Monate 95 %-KI: 1,8–2,5 Monate). 12 (50 %) Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben, 9 davon ohne LF (75 %), 4 von ihnen (33,3 %) ohne jegliche Tumorprogression (medianes OS: 18,7 Monate, 95 %-KI: 11,2–26,1 Monate).

Die SBRT der Nebenniere ist hoch effektiv und gut verträglich; es wurden keine behandlungsbezogenen Nebenwirkungen \geq Grad 2 gesehen, was die geringe Toxizität der SBRT widerspiegelt.

Die Nebenwirkungen \geq Grad 2 waren wie folgt: 37,5 % litten an akuten (\leq 6 Monate) gastrointestinalen Beschwerden, wie Übelkeit (16,7 %), Erbrechen (8,3 %), Bauchschmerzen (4,2 %) und andere (8,3 %).

33,3 % berichteten auch über akute Fatigue, Klopfschmerz im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Nierenlagers und Anstieg der Retentionsparameter. Nur bei 25 % der Patienten wurden Spättoxizitäten festgestellt, die nach 6 Monaten persistierten oder neu aufgetreten sind, darunter Gewichtsverlust (4,2 %), Fatigue (8,3 %) und gastrointestinale Nebenwirkungen (12,5 %).

Schlussfolgerung: Die stereotaktische Radiotherapie ist eine sichere und effektive Methode, um Metastasen in der Nebenniere zu behandeln. Es traten keine therapieassoziierten Nebenwirkungen \geq Grad 2 auf und 70,8 % der Patienten waren nach der Radiotherapie progressionsfrei. Darum sollte in der interdisziplinären Diskussion bei Nebennierenmetastasen, neben einer systemischen Chemo- bzw. Immuntherapie, an eine SBRT gedacht werden.

VS12 – Highlights Best Abstract

VS12-1

Chemoradiotherapy plus induction versus consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-12 multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial

Fokas E.^{1,2*}, Allgäuer M.³, Polat B.⁴, Klautke G.⁵, Grabenbauer G.⁶, Fietkau R.⁷, Kuhnt T.⁸, Staib L.⁹, Brunner T.^{10,11}, Grosu A.-L.¹⁰, Schmiegel W.¹², Jacobasch L.¹³, Weitz J.¹⁴, Folprecht G.¹⁵, Schleska-Lange A.¹⁶, Flentje M.¹⁷, Grützmann R.¹⁸, Schwarzbach M.¹⁹, Paolucci V.²⁰, Bechstein W.-O.²¹, Friede T.²², Ghadimi M.²³, Hofheinz R.-D.²⁴, Rödel C.^{1,2}, German Rectal Cancer Study Group

¹Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Goethe-Universität, Frankfurt, Germany

²German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg; German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site: Frankfurt, Frankfurt, Germany

³Barmherzige Brüder Hospital Regensburg, Department of Radiotherapy, Regensburg, Germany

⁴University of Würzburg, Department of Radiotherapy, Würzburg, Germany

⁵Poliklinik Chemnitz GmbH, Department of Radiotherapy, Chemnitz, Germany

⁶DiaCura & Klinikum Coburg, Department of Radiation Oncology and Radiotherapy, Coburg, Germany

⁷University of Erlangen-Nürnberg, Department of Radiation Therapy, Erlangen, Germany

⁸University of Leipzig, Department of Radiation Therapy, Leipzig, Germany

⁹Klinikum Esslingen, Department of General and Visceral Surgery, Esslingen, Germany

¹⁰University of Freiburg, Department of Radiation Therapy, Freiburg, Germany

¹¹University of Magdeburg, Department of Radiation Therapy, Magdeburg, Germany

¹²Ruhr-University Bochum, Department of Haematology and Oncology, Bochum, Germany

¹³Clinic of Haematology and Oncology, Dresden, Germany

¹⁴University of Dresden, Department of General and Visceral Surgery, Dresden, Germany

¹⁵University of Dresden, Department of Haematology and Oncology, Dresden, Germany

¹⁶Barmherzige Brüder Hospital, Department of Haematology and Oncology, Regensburg, Germany

¹⁷University of Würzburg, Department of Radiation Therapy, Würzburg, Germany

¹⁸University of Erlangen-Nürnberg, Department of General and Visceral Surgery, Erlangen, Germany

¹⁹Klinikum Frankfurt Höchst, Department of General and Visceral Surgery, Frankfurt, Germany

²⁰Ketteler Krankenhaus Offenbach, Department of General and Visceral Surgery, Offenbach, Germany

²¹University of Frankfurt, Department of General and Visceral Surgery, Frankfurt, Germany

²²University Medical Center Göttingen, Department of Medical Statistics, Göttingen, Germany

²³University Medical Center Göttingen, Department of General and Visceral Surgery, Göttingen, Germany

²⁴University Hospital Mannheim, Department of Medical Oncology, Mannheim, Germany

Background: Total neoadjuvant therapy (TNT) is a new paradigm for rectal cancer treatment. However, optimal scheduling of preoperative chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) remains to be established.

Methods: We conducted a multicentre, randomised, phase 2 trial using a “pick the winner” design to select the better TNT sequence. Patients were randomly assigned to group A for induction CT prior to CRT, or to group B for consolidation CT following CRT. CRT consisted of 50-4 Gy plus infusional fluorouracil (250 mg/m² days 1–14 and 22–35) and oxaliplatin (50 mg/m² days 1, 8, 22, and 29). Induction-/consolidation CT consisted of oxaliplatin (100 mg/m² day 1), leucovorin (400 mg/m² day 1), and infusional fluorouracil (2400 mg/m² days 1–2) repeated every 15 days for a total of 3 cycles. Total mesorectal excision was scheduled on day 123 after start of TNT. Randomisation was done with computer-generated block randomisation codes stratified by centre and clinical N category (cN0 vs cN1-2) without masking. The primary endpoint was pathological complete response (pCR). Secondary endpoints included toxicity, compliance and surgical complications ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), NCT02363374).

Results: Of the 311 patients enrolled, 306 patients were evaluable (156 in group A and 150 in group B). CRT-related grade 3–4 toxicity was lower (37% vs 27%) and compliance to CRT higher in group B (91%, 78%, and 76% vs 97%, 87%, and 93% received full dose radiotherapy, fluorouracil, oxaliplatin in group A and B, respectively); 92% vs 85% completed all CT cycles. The longer interval between completion of CRT and surgery in group B (median 90 vs 45 days in group A) did not increase surgical morbidity. A pCR in the intention-to-treat population was achieved in 17% (95% CI [12%; 24%]) in group A and in 25% (95% CI [18%; 32%]) in group B. Thus, only group B ($p=0.0002$) but not group A ($p=0.2098$) fulfilled the predefined statistical hypothesis of significantly increased pCR versus 15% expected after standard CRT. In an exploratory analysis, comparison between groups yielded an odds ratio for pCR of 1.69 in favour of group B (95% CI [0.96; 2.99], $p=0.0705$).

Conclusion: CRT followed by consolidation CT was feasible and led to more patients achieving a pCR; this strategy will be tested in phase 3 trial.

VS12-2-jD

Radiochirurgie von ventrikulären Tachykardien: erstmalige Behandlung in Deutschland als Benchmark für eine Multi-Center-Studie

Krug D.^{1*}, Blanck O.¹, Demming T.², Hasan M. K.¹, Hirt M.¹, Eiding L.^{1,2}, Buegy D.³, Boda-Heggemann J.³, Rudic B.⁴, Tülümen E.⁴, Borggreffe M.⁴, Giordano F.A.³, Siebert F.-A.¹, Dunst J.¹, Bonnemeier H.²

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Strahlentherapie, Kiel, Deutschland

²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Innere Medizin III, Kiel, Deutschland

³Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mannheim, Deutschland

⁴Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, I. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland

Fragestellung: Die Behandlung von kardialen Arrhythmien mittels Radiochirurgie ist in Deutschland bislang nur im Tiermodell untersucht worden. Weltweit wurden bereits mehr als 35 Patienten mit therapierefraktären ventrikulären Tachykardien (VT) behandelt. Beobachtet wurden zum großen Teil unmittelbare und signifikante Reduktionen der VT-Inzidenz und der Schockabgaben über die implantierten Kardioverter/Defibrillatoren (ICD) bei nur geringen Kurzzeitnebenwirkungen. Wir berichten nun über die erste Behandlung in Deutschland und

präsentieren die bislang einzige Multi-Center-Studie für die Herzradiochirurgie weltweit.

Methodik: Ein 78-jähriger Patient mit therapierefraktären monomorphen VT trotz maximaler medikamentöser Therapie bei zugrunde liegender dilatativer Kardiomyopathie mit reduzierter linksventrikulärer Funktion präsentierte sich mit rezidivierenden, weit überwiegend hämodynamisch relevanten VT und mehrfachen Schockabgaben durch den 3-Kammer-ICD. Im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) mit hochauflösendem elektroanatomischem Voltage-Mapping wurde ein Reentry-Kreislauf im Bereich des Herzseptums identifiziert. Eine ablativ-kardiale Radiochirurgie des in der EPU identifizierten Areals wurde mittels 4D-CT und ITV-Konzept als Einzeit-Radiochirurgie mit 5 Dynamic Conformal Arcs im Sinne eines individuellen Heilversuchs geplant. Die Behandlung wurde mit einer Einzeit-Dosis von 25 Gy bezogen auf die PTV-umschließende 85 %-Isodose appliziert.

Ergebnisse: Die kardiale Radiochirurgie konnte ohne Vorkommnisse und Probleme durchgeführt werden. Eine Aggregatdysfunktion des ICD wurde nicht beobachtet. Der Patient hatte periprozedural Übelkeit mit einmaligem Erbrechen. Im unmittelbaren Verlauf wurde eine signifikante Reduktion der monomorphen VT beobachtet bei gleichzeitigem Ausbleiben einer ICD-Intervention. Der Allgemeinzustand des Patienten verbesserte sich deutlich, 7 Tage nach Therapie konnte nach mehrwöchigem Intensivaufenthalt eine Verlegung auf Normalstation erfolgen. Im Verlauf bis zur ersten Nachsorge 4 Wochen nach Therapie wurden 3 polymorphe VT mit ICD-Intervention dokumentiert. Mögliche therapieassoziierte Nebenwirkungen wurden bis zur ersten Nachsorge nicht beobachtet.

Schlussfolgerung: Die kardiale Radiochirurgie konnte komplikationslos und erfolgreich durchgeführt werden, wobei mittel- und langfristige Erfahrungswerte noch ausstehen.

Die primäre Fragestellung der RAVENTA (Radiochirurgie zur Behandlung therapierefraktärer ventrikulärer Extrasystolen und Tachykardien) Studie ist die Durchführbarkeit und die 30 Tage-Morbidität und -Mortalität einer Herzradiochirurgie bei 20 Patienten. Sekundäre Fragestellungen umfassen die Häufigkeit von VT und ICD-Therapien, Toxizität bis zu einem Jahr nach Therapie und die Evaluation der Lebensqualität. Zur Qualitätssicherung wurden ein Data Safety Monitoring Committee und eine Benchmark-Studie, bestehend aus dem präsentierten Fall, eingeführt.

VS12-3-jD

Lokale Tumorkontrolle und Überleben nach Hippocampus-schonender Ganzhirnbestrahlung und Dosisescalation auf multiple zerebrale Metastasen

Popp I.^{1*}, Rau S.¹, Hintz M.¹, Schneider J.¹, Bilger A.¹, Fennell J. T.¹, Rothe T.¹, Egger K.¹, Nieder C.^{2,3}, Urbach H.¹, Grosu A.-L.^{1,4}

¹Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

²Klinik für Onkologie und Palliativmedizin, Nordland Hospital, Bodø, Norwegen

³Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Klinik für Strahlenheilkunde, Tromsø, Norwegen

⁴Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Freiburg, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Freiburg, Deutschland

Fragestellung: Ziel des Forschungsvorhabens war es, das Überleben und die intrazerebrale Tumorkontrolle von Patienten mit multiplen Hirnmetastasen zu untersuchen, die eine Hippocampus-schonende Ganzhirnbestrahlung (HA-WBRT) mit simultan integriertem Boost (SIB) auf die Metastasen erhalten haben.

Methodik: Zwischen Mai 2012 und Dezember 2016 wurden 95 Patienten mit HA-WBRT behandelt. Davon wurden 66 Patienten analog des experimentellen Arms der prospektiven randomisierten Phase II HIPPORAD-Studie behandelt: HA-WBRT (30 Gy in 12 Fraktionen, D98 % am Hippocampus ≤ 9 Gy, D2 % ≤ 17 Gy) und SIB (51 Gy oder 42 Gy) auf Metastasen (0–16) und/oder Resektionshöhlen (0–2). Die 66 Patienten wurden hinsichtlich des Überlebens, der lokalen Tumorkontrolle (LK), des Auftretens von Metastasen im Bereich des Hippocampus und der Toxizität analysiert. Mittels Propensity Score Matching wurden 62 HA-WBRT Patienten aus der Kohorte und 62 weitere Patienten, die eine konventionelle Ganzhirnbestrahlung (WBRT, meist 10×3 Gy) erhalten haben, ausgewählt und verglichen.

Ergebnis: Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 172,1 Wochen. Das mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben (PFÜ) betrug 98,1 Wochen, entsprechend einem 1-Jahres-PFÜ von 57,9 %. Das mediane Gesamtüberleben (GÜ) betrug 42,3 Wochen und das 1-Jahres-GÜ 39 %. Die intrakranielle 1-Jahres-LK lag bei 69,7 %. Die 1-Jahres-LK für Metastasen mit Dosisescalation betrug 93,9 %. Die mittlere Dosis am Hippocampus war $6,77 \pm 0,48$ Gy (Median 6,67 Gy, $\alpha/\beta = 2$). Fünf Patienten (7,58 %) entwickelten eine neue Metastase im Bereich der geschonten Areale. Jede neue Metastase im geschonten Bereich war dabei mit einer disseminierten Progression der Hirnmetastasen im gesamten Gehirn assoziiert. Zwei Patienten berichteten von einer subjektiven Gedächtnisverschlechterung und bei vier Patienten (6,1 %) wurden unerwünschte Ereignisse vom Grad > 2 (NCI CTCAE v4.03) beobachtet. GÜ, PFÜ und LK der vorhandenen Metastasen waren signifikant höher in der HA-WBRT Gruppe ($n = 62$). Die intrakranielle distante LK war in der WBRT Gruppe besser, korrelierend mit einer signifikant höheren biologisch äquivalenten Dosis.

Schlussfolgerung: HA-WBRT mit SIB ist eine sichere und wirksame therapeutische Option für Patienten mit multiplen Hirnmetastasen und zeigt günstiges PFÜ und GÜ. Das Potenzial zur Vermeidung neurokognitiver Nebenwirkungen wird in prospektiven Studien wie der multi-zentrischen Phase-II-HIPPORAD-Studie weiter erforscht.

VS12-4-jD

Charakterisierung der Strahlenantwort von verschiedenen Patienten-abgeleiteten Organoiden des Pankreaskarzinoms

Keßler C.^{1*}, Reichert M.², Dobiasch S.^{1,3,4}, Schilling D.^{1,3}, Dantes Z.², Stein M.^{1,3}, Grosz J.², Schmid R. M.², Combs S. E.^{1,3,4}

¹Technische Universität München (TUM), Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²Technische Universität München (TUM), Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München, Deutschland

³Helmholtz Zentrum München, Institut für Innovative Strahlentherapie (iRT), Strahlenforschung (DRS), München, Deutschland

⁴Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Site Munich, München, Deutschland

Fragestellung: Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) liegt in Deutschland auf Platz 4 der durch Krebs verursachten Todesfälle. Um den Tumor für eine kurative R0 Resektion zu verkleinern wird in manchen Fällen eine Radiochemotherapie durchgeführt. Die Bestrahlung scheitert hier aber in ca. 70 % der Fälle an der intrinsischen Radioresistenz.

Dieses Projekt untersucht die Möglichkeit Patient-Derived Organoids (PDOs) als ein präklinisches Modell für das klinische Ansprechen von Patienten mit PDAC auf Bestrahlung zu nutzen. Die Vorteile der PDOs gegenüber mono-layer Kulturen sind genetische Stabilität, dreidimensionale Selbstorganisation, ähnliche Funktion wie das Originalgewebe sowie ein Ernährungs- und Hypoxie-Gradient.

Es werden in vitro die Strahlenresistenz und radiobiologische Charakteristika verschiedener PDOs analysiert. Dann wird untersucht, ob diese Analysedaten sich als prognostisches Mittel eignen, um die Behandlung des Patienten auf die individuellen Merkmale des Tumors anzupassen.

Methodik: PDOs werden aus Tumorzellen von Patientenmaterial, das mittels Feinnadelbiopsie oder Operation gewonnen wird, generiert.

10 verschiedene PDOs werden in vitro auf Strahlenresistenz untersucht, indem 72 h nach Bestrahlung (200 kV Röntgenstrahlung, RS225A Bestrahlungseinheit; Gulmay Medical Ltd.) mit Standarddosen (0 Gy, 2 Gy, 4 Gy und 8 Gy) die Morphologie der PDOs lichtmikroskopisch erfasst und das Ansprechen auf Bestrahlung mittels ATP-abhängigen Luciferase Viabilitäts-Assay quantifiziert wird. Weitere strahlenbiologische Charakterisierung erfolgt mittels immunhistochemischer Färbung auf γ -H2Ax, Caspase-3 und Ki-67.

Ergebnis: Die ersten Ergebnisse des Luciferase-Assays zeigen, dass die PDOs eine deutliche Reduktion der Viabilität nach Bestrahlung aufweisen. Diese Effekte sind zwischen den PDOs unterschiedlich stark ausgeprägt, was eine Einteilung in eine strahlenresistente sowie -sensitive Gruppe ermöglicht.

Die Mikroskopie zeigt bei der 0 Gy Kontrolle PDOs mit einem Durchmesser von bis zu 400 μ m. Mit steigender Dosis nimmt die Anzahl und der Durchmesser der PDOs ab, außerdem erscheint die Morphologie zunehmend inhomogen und die PDOs teilweise lysiert. Bei 8 Gy sind überwiegend Fragmente zu erkennen.

Die Ergebnisse der mikroskopischen Aufnahmen stimmen mit den Ergebnissen des Luciferase Assays überein und lassen auf eine Korrelation von Morphologie und Zellviabilität schließen.

Schlussfolgerung: Die PDOs zeigen im Viabilitäts-Assay ein unterschiedliches Ansprechen auf Bestrahlung, was die interindividuelle Heterogenität der Strahlenresistenz bei Patienten mit PDAC in der Klinik widerspiegelt.

In Zukunft ist eine Erweiterung des Screenings der PDOs auf Strahlenresistenz, deren detaillierte radiobiologische Charakterisierung sowie die Korrelation mit klinischen Parametern geplant. Langfristiges Ziel ist die Integration von präklinischen Charakteristika der PDOs bei der Therapieentscheidung im Sinne einer individualisierten Therapie von Patienten mit PDAC.

VS12-5

Expression von Tumor-Stammzellmarker im Primär- und Rezidivtumor bei Patienten mit Glioblastom

Polat B.^{1*}, Wohlleben G.¹, Hohm D.¹, Hagemann C.², Löhr M.², Flentje M.¹, Monoranu C.³

¹Universitätsklinikum Würzburg, Klinik für Strahlentherapie, Würzburg, Deutschland

²Universitätsklinikum Würzburg, Klinik für Neurochirurgie, Würzburg, Deutschland

³Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Institut für Pathologie, Würzburg, Deutschland

Fragestellung: Tumorzellen, die Charakteristika von Stammzellen aufweisen, werden auch als Tumorstammzellen bezeichnet. Es gibt allerdings keinen etablierten Marker, anhand dessen man diese Stammzellen innerhalb des Tumors identifizieren könnte. In der vorliegenden Arbeit haben wir deshalb die Expression von in der Literatur häufig genannten Biomarkern im Tumorgewebe von Patienten mit Gliomen untersucht.

Methodik: Es konnten 30 Patienten mit Gliomen identifiziert werden, bei denen sowohl vom Primär- als auch vom Rezidivtumor Gewebeproben (Paraffinblöcke) vorlagen. Es wurden immunhistochemische Färbungen für die folgenden Stammzellmarker etabliert: Oct4, Sox2, CD133, Musashi, Nestin und Nanog. Zusätzlich wurde die Expressi-

on von Osteopontin (OPN) untersucht. Es wurde die relative Anzahl positiv gefärbter Zellen sowie die relative Änderung von Primarius zu Rezidiv ermittelt. Die Daten für den MGMT-Status, IDH-Mutation und ATRX-Expression lagen ebenfalls vor. Mittels Kaplan-Meier-Analyse wurde ein möglicher Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Stammzellmarker untersucht.

Ergebnis: Das mediane Patientenalter lag bei 46,5 Jahren. Von den insgesamt 30 Patienten (17 männlich, 13 weiblich) hatten 2 Patienten ein Grad II/III Gliom und 28 hatten ein WHO Grad IV Glioblastom. Bei fast allen Markern konnte eine Zunahme der Expression im Rezidivtumor nachgewiesen werden. Für Nestin (Primarius 39,4 % vs Rezidiv 54,1 %, $p=0,04$), Musashi (Primarius 77 % vs Rezidiv 89,2 %, $p=0,003$) und OPN (Primarius 27 % vs Rezidiv 47 %, $p=0,005$) war dieser Anstieg signifikant. Ferner zeigte sich eine positive Korrelation von CD133 und Nanog mit OPN im Primärtumor ($R=0,67$, $p<0,01$). Die Expression von CD133 im Rezidiv und von Nestin (Primär- und Rezidivtumor) korrelierte mit dem Mutationsstatus von IDH-1/2: wildtyp Patienten ($n=22$) hatten eine höhere Expression ($p<0,01$ und $p=0,02$). Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 24 Monaten. Insgesamt waren 23 Patienten verstorben. Patienten mit einer Zunahme der Expression von CD133 ($>1,7x$) sowie mit hoher Expression im Rezidiv (>15 %) hatten eine schlechtere Prognose: 22,6 vs 41,1 Monate, $p=0,013$. Ebenso korrelierte eine erhöhte Nestin Expression (>40 %) im Primärtumor mit einer schlechteren Prognose (24,9 vs 41,1 Monate, $p=0,08$).

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit Glioblastom konnte eine Zunahme der Stammzellmarker Expression in den korrespondierenden Rezidivtumoren beobachtet werden. Patienten mit erhöhter Expression von CD133 und Nestin hatten eine ungünstige Prognose.

VS12-6-jD

Zielvolumendefinition der Lymphabflusswege beim Mammakarzinom – eine Analyse des physiologischen Lymphabflusses

Ernst L.¹, Borm K.J.², Düsberg M.², Oechsner M.², Combs S.E.², Duma M.-N.^{1,3*}

¹Technische Universität München (TUM), Medizinische Fakultät, München, Deutschland

²Technische Universität München (TUM), Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

³Universitätsklinikum Jena, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Jena, Deutschland

Fragestellung: Bei der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms spielt die Bestrahlung der Lymphabflusswege eine bedeutende Rolle. Für eine optimale Zielvolumendefinition ist eine umfassende Kenntnis sowohl vom Lymphabfluss als auch der Verteilung von Lymphknotenmetastasen von großer Relevanz. In einer vorangegangenen Studie wurde bereits die Verteilung von Lymphknotenmetastasen untersucht (Borm KJ et al., IJROBP 2018). Das Ziel der aktuellen Studie ist die Erfassung des Verteilungsmusters gesunder Lymphknoten (als Surrogat des Lymphabflusses) im gleichen Patientenkollektiv und ein Vergleich dieses Verteilungsmusters mit den Richtlinien zur Konturierung klinischer Zielvolumina (CTVs) der ESTRO.

Methodik: Das Patientenkollektiv der Originalstudie betrug 235 Patientinnen. Für die aktuelle Analyse wurden Patientinnen mit kontralateralem oder beidseitigem Tumorbefall, ipsilateraler Mastektomie oder Brustimplantat ausgeschlossen. Fünf Patientinnen mussten aus technischen Gründen ausgeschlossen werden. Das verbliebene Kollektiv umfasst 153 Patientinnen. Insgesamt wurden bei diesen Patientinnen 2094 sichtbare gesunde Lymphknoten kontralateral der befallenen Seite in den (PET) CT-Datensätzen konturiert. Die Lymphknoten wurden hin-

sichtlich ihrer Lokalisation und Größe analysiert. Anschließend konnten 1939 gesunde Lymphknoten durch rigide und nicht-rigide Bildregistrierung auf einen Standardpatienten übertragen und daraus ein Atlas generiert werden. Der generierte Atlas wurde mit den CTVs der ESTRO verglichen.

Ergebnis: Die meisten gesunden Lymphknoten waren in Level I (69,2 %) gefolgt von Level IV (14,8 %) und Level III (10,50 %). Die wenigsten Lymphknoten befanden sich in der Region um die Mammaria Interna (2,7 %), intraglandulär (1,8 %) und in Level III (1,0 %). Der mittlere Durchmesser betrug $0,77 \pm 0,36$ cm bei einem mittleren Volumen von $0,17 \text{ cm}^3 \pm 0,28 \text{ cm}^3$. 35 % der Lymphknoten wurden gänzlich, 31,1 % zum Teil und 33,9 % gar nicht von den vorgegebenen Grenzen abgedeckt.

Schlussfolgerung: Diese Arbeit stellt den bisher größten Atlas hinsichtlich der physiologischen Lymphknotenverteilung bei Mammakarzinompatientinnen dar. Im Verteilungsmuster der gesunden Lymphknoten ergeben sich „hot spots“, die eine besonders hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen von Lymphknoten lokalisieren.

VS12-7

Intrafraktionelle Adaptation bei der MR-guided radiotherapy (MRgRT) der Prostata

Müller A.-C.^{1,2*}, Wegener D.¹, Boeke S.¹, Paulsen F.¹, Mönnich D.^{2,3}, De-Colle C.¹, Marks C.¹, Stolte A.¹, Dohm O.¹, Thorwarth D.^{2,3}, Gani C.¹, Grosse U.⁴, Othman A.⁴, Nikolaou K.^{2,4}, Zips D.^{1,2}, Nachbar M.³

¹Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Klinik für Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Site Tübingen und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

³Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Sektion für Biomedizinische Physik, Tübingen, Deutschland

⁴Eberhard Karls Universität Tübingen, Department für Radiologie, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Tübingen, Deutschland

Fragestellung: Hybridgeräte aus MRT und Linearbeschleuniger stellen eine neuartige Technologie für die hochpräzise online-adaptive Strahlentherapie zur Verfügung. Es wird die erste durchgeführte Behandlungsserie einer IGRT der Prostata ausgewertet und die Häufigkeit der intrafraktionellen Adaptation sowie die Planqualität der Zielvolumenabdeckung und Risikoorganschonung untersucht.

Methodik: Im Rahmen der Mbase Pro 1.0 Studie (MR-basierte adaptive IGRT des Prostatakarzinoms, [ClinicalTrials.gov](#) Identifier NCT02724670) erfolgt die Behandlung eines 72-jährigen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (cT3b cN0 cM0 mit Gleason-Score 4+3, PSA 19 ng/ml). Mit dem Unity 1.5T MR-Linac (Elekta AB, Stockholm, Schweden) werden 78 Gy in 39 Fraktionen mit einer aus neun Winkeln bestehenden Step-and-shoot-IMRT appliziert. Die Zielvolumendefinition in Planungs-CT und MRT erfolgte mit einem Margin von 6 mm und dorsal 5 mm. Der Referenzplan und alle adaptierten Pläne wurden mit Monaco 5.4 (Elekta AB, Stockholm, Schweden) erstellt. Für die tägliche Planadaptation wurde der adapt-to-position (ATP) Workflow durchgeführt, der die Segmente analog zu einer Verschiebung des Isozentrums adaptierte und durch eine neue Wichtung der Segmente optimierte (virtual couch shift). Um die applizierte Dosis abzuschätzen, wurden die DVH-Parameter über die ersten 17 Fraktionen gemittelt. Ebenso wurde die intrafraktionelle Adaptationshäufigkeit gemessen.

Ergebnis: Nach der T2-Bildfusion und täglichen Planadaptation im ATP-Workflow zeigte sich im online-Motionmonitoring mit der balanced fast field echo (bFFE)-Sequenz mit integrierter Ansicht des CTVs visuell in 6/17 Fällen nach ~7 min (MR-Aquisition, Fusion und

Planberechnung) ein signifikanter Shift der CTV-Struktur durch interne Organbewegungen. Dies führte in 6/17 Bestrahlungen zur Wiederholung des kompletten ATP-Workflows mit Re-Planung. Die mittleren absoluten Verschiebungen betragen 2/7/5 mm (X/Y/Z-Achse), die maximalen Verschiebungen 5/11/6 mm. Die bisher applizierten Adaptationspläne (A) erreichten mit dem Referenzplan (R) vergleichbare Dosisverteilungen (R/A): PTV D_{mean} : 76,44 vs. 76,70 Gy; Rektum D_2 : 76,87 vs. 77,20 Gy, Blase D_2 75,60 vs. 75,40 Gy.

Schlussfolgerung: Es konnte gezeigt werden, dass ein virtual couch shift mit ATP zuverlässig durchführbar ist, um eine hochpräzise MRgRT in die tägliche Routine zu implementieren. Die intrafraktionell erkannten und korrigierten Verschiebungen wären an einem normalen LINAC in analoger Weise zeitlich nach dem Conebeam-CT aufgetreten und ohne ein Trackingsystem nicht aufgefallen. Online-adaptive MRgRT hat großes Potential intrafraktionelles „target miss“ zu vermeiden.

COI: Forschungsk Kooperation mit Elekta, Philips und Siemens. Förderung durch DFG und AKF(UKT).

VS13 – Biologie 2

VS13-1-jD

Interaktion des Discoidin Domain Rezeptor 1 mit dem 14-3-3/Akt/Beclin1 Komplex moduliert die Glioblastom Therapiesensibilität

Vehlow A.^{1,2,3*}, Klapproth E.^{2,4}, Jin S.², Hannen R.⁵, Hauswald M.⁵, Bartsch J.-W.⁵, Nimsky C.⁵, Temme A.^{3,6}, Leitinger B.⁷, Cordes N.^{2,3,8,9}

¹Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Partnerstandort Dresden und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Dresden, Deutschland

²Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, TU Dresden, OncoRay-National Center for Radiation Research in Oncology, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Dresden, Deutschland

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Dresden und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Dresden, Deutschland

⁴Technische Universität Dresden, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Dresden, Deutschland

⁵Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurochirurgie, Marburg, Deutschland

⁶Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Sektion Experimentelle Neurochirurgie/ Tumormimmunologie, Dresden, Deutschland

⁷National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, Vereinigtes Königreich

⁸Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Technische Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Dresden, Deutschland

⁹Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Institut für Radioonkologie – OncoRay, Dresden, Deutschland

Fragestellung: Die schlechte Prognose von Glioblastom (GBM)-Patienten beruht sowohl auf Therapieresistenzen der GBM-Zellen (stammzell- und nicht-stammzellartig) als auch deren destruktive Ausbreitung im Gehirn. Neben genetischen und epigenetischen Veränderungen der GBM-Zellen trägt die Adhäsion an die extrazelluläre Matrix maßgeblich zur Entstehung von inhärenten und erworbenen Resistenzen bei. In der vorliegenden Studie identifizieren wir eine essentielle Funktion des Tyrosinkinase-enthaltenden Adhäsionsrezeptors Discoidin Domain Rezeptors 1 (DDR1) für die GBM Radiochemoresistenz und charakterisieren den zugrundeliegenden molekularen Mechanismus.

Methodik: Die Koexpression von DDR1 und GBM-Stammzellmarkern wurde in GBM-Tumorproben und primären, aus Patienten stammenden GBM-Kulturen mittels Immunfluoreszenzfärbung und Western Blot evaluiert und mit dem Überleben der Patienten korreliert. Klonogenes Überleben von GBM-Zelllinien und primären GBM-Kulturen wurde nach Röntgenbestrahlung (2, 4, 6 Gy) in Kombination mit DDR1 Hemmung (pharmakologischer Inhibitor DDR1-IN-1, siRNA) und Temozolomid Behandlung quantifiziert. Ergänzend dazu wurden die Effekte einer DDR1 Hemmung in Kombination mit Radiochemotherapie im orthotopen GBM-Modell getestet. Die Aufklärung der zugrundeliegenden molekularen Signalmechanismen und relevanter DDR1 Interaktionspartner erfolgte mittels Phosphoproteom-Analyse, Massenspektrometrie an DDR1-Immunoprecipitaten und anschließender DDR1-Mutagenese. Autophagie wurde durch Western Blot Analyse der LC3-I/LC3-II Konversion und LC3 Immunfluoreszenzfärbung untersucht.

Ergebnisse: Unsere Daten zeigen eine DDR1 Koexpression mit GBM-Stammzellmarkern, die mit dem Überleben von GBM-Patienten korreliert. Hemmung von DDR1 in Kombination mit Radiochemotherapie steigerte die Therapiesensibilität in allen GBM-Kulturmodellen und führte zu Tumorstadiumsverzögerung und verlängertem Überleben der tumortragenden Mäuse. Massenspektrometrische Analyse und DDR1-Mutagenese zeigten eine Interaktion von DDR1 mit einem 14-3-3/Beclin-1/Akt1 Multiproteinkomplex, welcher essentiell überlebensfördernde Akt/mTOR-Signale und Autophagie-induzierte Therapiesensibilität vermittelt.

Schlussfolgerung: Unsere Studie identifiziert und charakterisiert einen DDR1/14-3-3/Beclin-1/Akt1 gesteuerten, überlebensfördernden und Therapieresistenz-vermittelnden Mechanismus im Glioblastom. Eine Hemmung von DDR1 als potentielles therapiesensibilisierendes Zielmolekül in Kombination mit Radiochemotherapie stellt einen vielversprechenden Ansatz zur Therapieoptimierung beim Glioblastom dar.

VS13-2-jD

Prognostische Bedeutung des CD8-basierten Immunstatus Inflamed, immune-Excluded und immune Desert bei Kopf-Hals-Tumoren kann durch regulatorische T-Zellen weiter unterteilt werden

Echarti A.*, Hecht M., Fietkau R., Distel L.

Strahlenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Strahlenbiologie, Erlangen, Deutschland

Die Immuncheckpointinhibitoren haben sehr überzeugende Therapieerfolge gezeigt, leider aber nur bei einer begrenzten Anzahl der onkologischen Patienten. Daher kam die Frage auf, wie Patienten identifiziert werden können, die von einer Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren profitieren können. Kürzlich wurde postuliert, dass es Tumoren mit nur sehr geringer Infiltration von Entzündungszellen gibt, sog. Immune Deserts, mit aufs Stroma beschränkter Immunreaktion, sog. Immune Excluded und den Inflamed Tumoren mit vielen Entzündungszellen intraepithelial. Wir haben an Gewebeschnitten von 284 Kopf-Hals-Tumor Patienten die prognostische Bedeutung von CD8, eingeteilt nach Immune Desert, Immune Exclusion und Inflamed und zusätzlich der Einfluss von regulatorischen T Zellen untersucht.

Zytotoxische T Zellen (CD8+) und regulatorische T Zellen (FoxP3+) wurden getrennt im Stroma und intraepithelial durch eine Doppelfärbung in 284 Gewebeproben mit Hilfe einer Bildanalyse-Software auf die Fläche bezogen bestimmt.

Die Einteilung der Gewebe in Desert (<34 Zellen pro mm²), Excluded (<334 Zellen intraepithelial) und Inflamed (>334 Zellen intraepithelial) resultiert auch mit steigenden FoxP3 Raten von 17,3 stromal und 0,0 intraepithelial im Desert, 190,6 u. 46,3 im Excluded und 382,3

u. 132,4 im Inflamed. Im Gesamtüberleben (Kaplan Meier) ergab sich für Desert ein medianes Überleben von 41 Monaten, für Excluded 57 m und für Inflamed das beste Überleben mit 81 m. Zusätzlich wurde die Bedeutung der FoxP3+ Zellen in den drei Gruppen überprüft. In der Desert-Gruppe hatte stromales FoxP3 keine Bedeutung. Wenig intraepitheliales Foxp3 hatte mit 44 m v. 23 m ein deutlich besseres Überleben. Ebenso war in der Excluded Gruppe wenig intraepitheliales FoxP3 mit 76 m v. 37 m mit deutlich besserem Überleben korreliert. Im Gegensatz dazu war viel stromales FoxP3 günstig (94 m v. 44 m) fürs Überleben. Bei Inflamed war jeweils viel FoxP3 günstig, stromal mit >96 m v. 77 m und intraepithelial mit >96 m v. 72 m.

In der Desert und Excluded Gruppe wurden die wenigen zytotoxischen Zellen (wenig CD8) durch viele regulatorische T Zellen immun-supprimiert, was zu einer ungünstigen Prognose führt. In den Inflamed dreht sich die Bedeutung von regulatorische T Zellen um und sie bewirken, dass eine hohe Anzahl jeweils zu einer günstigeren Prognose führt. Dies könnte man als eine Unterdrückung der Entzündung und damit der Reduktion der entzündlichen Mediatoren und damit Tumorstadium fördernden Eigenschaften interpretieren. Obwohl sich die drei Gruppen schon deutlich in der Prognose unterscheiden, können diese jeweils nochmal in ihrer Bedeutung durch die regulatorischen T Zellen unterschieden werden. Die regulatorischen T Zellen könnten den Erfolg einer Immuncheckpointtherapie maßgeblich beeinflussen.

VS13-3-jD

Leukozytose und Neutrophilie als unabhängige prognostische Biomarker für das klinische Outcome in der randomisierten-Phase-III CAO/ARO/AIO-04 Rektumkarzinom-Studie

Diefenhardt M.^{1*}, Hofheinz R.-D.², Martin D.¹, Beissbarth T.³, Arnold D.⁴, Hartmann A.⁵, Von der Grün J.¹, Grützmann R.⁶, Liersch T.⁷, Ströbel P.⁸, Grabenbauer G. G.⁹, Rieger M.¹⁰, Fietkau R.¹¹, Graeven U.¹², Weitz J.¹³, Folprecht G.¹⁴, Ghadimi M.⁷, Rödel C.¹, Fokas E.¹, German Rectal Cancer Study Group

¹Universitätsklinik Frankfurt, Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Frankfurt, Deutschland

²Universitätsklinik Mannheim, Medizinische Klinik III, Mannheim, Deutschland

³Universitätsmedizin Göttingen, Medizinische Bioinformatik, Göttingen, Deutschland

⁴Asklepios Klinik Altona, Hämatologie, internistische Onkologie und Palliativmedizin, Hamburg, Deutschland

⁵Universitätsklinikum Erlangen, Pathologie, Erlangen, Deutschland

⁶Universitätsklinikum Erlangen, Chirurgie, Erlangen, Deutschland

⁷Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Allgemein- Viszeral- und Kinderchirurgie, Göttingen, Deutschland

⁸Universitätsmedizin Göttingen, Pathologie, Göttingen, Deutschland

⁹Klinikum Coburg, Strahlentherapie, Coburg, Deutschland

¹⁰Universitätsklinik Frankfurt, Med. Klinik II – Hämatologie/Onkologie, Frankfurt, Deutschland

¹¹Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik, Erlangen, Deutschland

¹²Kliniken Maria Hilf GmbH Mönchengladbach, Hämatologie, Onkologie & Gastroenterologie, Mönchengladbach, Deutschland

¹³Universitätsklinikum Dresden, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Dresden, Deutschland

¹⁴Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik I, Dresden, Deutschland

Fragestellung: Die im Rahmen tumorassoziierter Entzündung auftretende Leukozytose und Neutrophilie wurden als mögliche prognostische immunologische Biomarker in zahlreichen Tumorentitäten beschrieben. Vorangegangene Studien bei Patienten mit Rektumkarzinom waren allerdings durch deren retrospektiven Aufbau und kleiner

Patientengruppen in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Wir untersuchten die Prädiktivität verschiedener zu Therapiebeginn bestimmter Biomarker (Leukozyten, Neutrophile, Hämoglobin, Thrombozyten, LDH und CEA) von Patienten, 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 Diagnose eines fortgeschrittenen Rektumkarzinoms mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und anschließender Operation behandelt. Wir untersuchten die Korrelation der oben genannten Biomarker bezüglich verschiedener klinischer und pathologischer Faktoren sowie deren prädiktive Aussagekraft hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens, dem Auftreten von Lokalrezidiven, Fernmetastasen und dem Gesamtüberleben. Korrelationen wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests auf Signifikanzen untersucht, Überlebenszeitanalysen mittels des Kaplan-Maier Verfahrens durchgeführt und multivariate Analysen mittels der Cox-Regressionsanalyse ausgewertet.

Ergebnis: Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 50 Monaten war eine initiale Neutrophilie in der multivariaten Analyse ein unabhängiger prognostischer Faktor für ein verkürztes krankheitsfreies Überleben (HR 1,528 (95 % CI 1,181–1,977 $P=0,001$)) und Gesamtüberleben (HR 2,161 (95 % CI 1,507–3,10 $P<0,001$)). Eine initiale Leukozytose und erhöhte CEA Werte waren ebenfalls signifikant mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert. In der multivariaten Analyse bestand eine signifikante Korrelation zwischen einer initialen Thrombozytose und einer erhöhten Lokalrezidivrate ($P=0,007$). Patienten mit einer therapieinduzierten Leukopenie zeigten dagegen ein verlängertes krankheitsfreies Überleben ($P=0,037$) sowie ein verbessertes Gesamtüberleben ($P=0,012$). Interessanterweise führte die Zugabe von Oxaliplatin zur 5-FU Radiochemotherapie nur bei Patienten mit Neutrophilie und Leukozytose zu einer Verbesserung des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens (beide $P=0,005$).

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass Leukozyten und Neutrophile prädiktive immunologische Biomarker für das klinische Ergebnis neoadjuvant radiochemotherapierter Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom sind. Eine vor Therapiebeginn bestehende Leukozytose/Neutrophilie war mit einem verkürzten Überleben assoziiert. Diese Ergebnisse können einen wichtigen Beitrag zur zukünftigen verbesserten Risikoeinstufung der Patienten auch im Hinblick auf die Möglichkeit eines Organerhalts leisten. Daneben unterstreichen die Ergebnisse die Plausibilität eine Effektivitätssteigerung der Radiochemotherapie mittels gezielter simultaner Inhibition von Neutrophilen zu erreichen.

VS13-4

Einfluss von Bestrahlungs-Planungs-Parametern auf den peripheren Immunstatus unter primärer Radiotherapie lokalisierter Prostatakarzinome

Eckert F.^{1*}, Schaedle P.², Zips D.¹, Rammensee H.-G.², Gani C.¹, Gouttefangeas C.²

¹Universität Tübingen, Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

²Interfakultäres Institut für Zellbiologie, Immunologie, Tübingen, Deutschland

Fragestellung: Ein Großteil der Arbeiten zu Kombinationen aus Immuntherapie und Strahlentherapie berichtet über stereotaktische, hypofraktionierte Bestrahlungen bei metastasierten Tumorerkrankungen. Viele kurative Strahlentherapie-Konzepte sind jedoch (z. B. aufgrund von großen Volumina normalen Gewebes im bestrahlten Volumen) nur normofraktionierte durchführbar. Die bereits publizierten Daten zu immunologischen Effekte normofraktionierter Strahlentherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom wurden in dieser Arbeit mit Bestrahlungs-Planungs-Parametern korreliert.

Methodik: In einer prospektiven Studie (NCT01376674) wurde der zelluläre Immunstatus bei 18 Patienten unter primärer Radiotherapie (\pm antiandrogene Therapie) durchflusszytometrisch bestimmt. Die Veränderung des prozentualen Anteils verschiedener Zell-Subsets sowie der Proliferation der Immunzell-Subtypen wurde analysiert (Verhältnis am Ende der Therapie zum Ausgangsniveau). Für 13 Patienten, bei denen nur die Prostataregionen behandelt wurde, wurden die immunologischen Daten mit Daten aus den Bestrahlungsplänen (CTV Größe, Dosis im CTV etc.) korreliert. Für fünf Patienten aus dieser Subgruppe wurde das pelvine Knochenmark sowie die großen Blutgefäße konturiert und bezüglich DVH-Parametern ausgewertet.

Ergebnis: Wie bereits publiziert zeigten sich signifikante Veränderungen des Immunstatus über den Zeitraum der Strahlentherapie. Das mittlere Volumen von CTV und PTV war $95,2 \pm 8,6 \text{ cm}^3$ und $204,4 \pm 14,1 \text{ cm}^3$. Die mittlere Dosis im PTV betrug $75,2 \pm 0,3 \text{ Gy}$. V20 für Blutgefäße und Knochenmark war $27,8 \pm 2,6 \%$ und $66,2 \pm 4,1 \%$. Die CTV Größe korrelierte deutlicher mit der V20 der Blutgefäße ($R^2=0,75$) als des Knochenmarks ($R^2=0,35$). Ein Einfluss der CTV Größe auf die Veränderung der Zellzahlen der verschiedenen Subkategorien ergab sich nicht. Die CTV Größe korrelierte positiv mit der Änderung der Proliferation von T-Zellen ($R^2=0,59$) ($CD4^+$ ($R^2=0,46$) sowie $CD8^+$ ($R^2=0,75$)) und B-Zellen ($R^2=0,52$). Es ergaben sich mögliche Korrelationen der naiven T-Zellen mit V20 der Gefäße und der V20 des Knochenmarks mit der Proliferation verschiedener Zell-Subsets.

Schlussfolgerung: Bei kurativer Strahlentherapie von Prostatakarzinomen scheint die Größe des Planungsvolumens einen größeren Einfluss auf die Dosis an den großen Blutgefäßen zu haben als die applizierte Dosis. Die Größe des Zielvolumens korrelierte deutlich mit der Änderung der Proliferation verschiedener Zell-Subsets. Die Dosisverteilung an Blutgefäßen und Knochenmark scheinen unterschiedliche immunologische Parameter zu beeinflussen.

VS13-5-jD

IDO-Inhibition potenziert die Effekte von kombinierter Strahlentherapie und Immuncheckpoint-Blockade

Watanabe T.^{1,2*}, Niedermann G.^{1,3}

¹Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

²Kyoto University, Institute for Integrated Radiation and Nuclear Science, Osaka, Japan

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, Standort Freiburg, Freiburg, Deutschland

Fragestellung: Indoleamin-2,3-dioxygenase (IDO) ist ein Enzym, das die Aminosäure Tryptophan zum immunsupprimierenden Metaboliten Kynurenin abbaut. IDO spielt eine wichtige Rolle bei der peripheren Immuntoleranz. Eine kürzlich durchgeführte Phase-3-Studie, bei der eine Kombination aus einem IDO-Inhibitor (IDOi) und einem Anti-PD-1-Antikörper (aPD1) bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom untersucht wurde, verfehlte ihren primären Endpunkt der Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur aPD1-Monotherapie. IDO wird jedoch durch $IFN-\gamma$ induziert und hypofraktionierte Radiotherapie (hRT) allein oder in Kombination mit einer Immuncheckpoint-Blockade kann tumorspezifische T-Zellen induzieren, die $IFN-\gamma$ sezernieren. Wir haben daher in syngenen Maus-Tumormodellen untersucht, ob die Dreifachkombination aus hRT, aPD1 und einem IDO-Inhibitor den jeweiligen Doppelkombinationen überlegen ist.

Methodik: Bei Mäusen mit relativ großen ($300\text{--}500 \text{ mm}^3$) B16-Melanomen bzw. 4T1-Mammaadenokarzinomen wurde die Dreifachkombination aus hRT ($12 \text{ Gy} \times 2$) + aPD1 + IDOi mit den Doppelkombinationen aus hRT + aPD1, hRT + IDOi und aPD1 + IDOi sowie mit den entsprechenden Monotherapien verglichen. Neben Tumorstadium

und Überleben der Mäuse wurde durch zusätzliche Injektion depletierender Antikörper untersucht, inwieweit die therapeutischen Effekte von CD8+ T-Zellen und NK-Zellen abhängen. Mittels Durchflusszytometrie wurden zudem Frequenz und Funktionalität von tumorspezifischen CD8+ T-Zellen im bestrahlten Tumor und in den sekundären lymphatischen Organen bestimmt.

Ergebnis: Die relativ großen Tumoren zeigten nach Doppelbehandlung mit hRT + aPD1 lediglich eine Wachstumsstabilisierung, jedoch keine Regression. Die aPD1/IDO-Inhibitor-Doppelkombination war völlig unwirksam. Im Gegensatz dazu induzierte die Tripelbehandlung in beiden Tumormodellen eine nahezu komplette Tumorregression. Die Überlebensvorteile waren im Vergleich zu hRT + aPD1 (B16-Melanommodell $p=0,002$; 4T1-Modell $p=0,0001$) hoch signifikant. Der antitumorale Effekt der Tripelkombination hing sehr stark von CD8+ T-Zellen und teilweise auch von NK-Zellen ab. Durchflusszytometrische Analysen zeigten im Vergleich zu den anderen Gruppen einen signifikanten Anstieg der Zahl und der Effektorfunktionen von tumorspezifischen CD8+ T-Zellen für die Dreifachkombinationsgruppe. Darüber hinaus wurden eine signifikante Erhöhung der Zahl von NK-Zellen und eine Verbesserung ihrer Effektorfunktionen festgestellt.

Schlussfolgerung: Wir zeigen an zwei aggressiven Tumormodellen, dass die Dreifachtherapie mit hRT, aPD1 und einem IDO-Inhibitor eine wesentlich stärkere Tumorregression hervorrufen kann als die Doppelkombinationen von hRT + aPD1, hRT + IDOi bzw. aPD1 + IDOi bzw. die Monotherapie mit hRT, aPD1 oder IDOi. Diese präklinischen Ergebnisse könnten als Grundlage für klinische Studien an Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder oligometastatischen Tumoren dienen.

VS13-6

Modulation of mitotic progression to increase radiation sensitivity of non-small lung cancer cell lines: Knock-down of spindle assembly check-point protein Mad2L1

Sak A.*, Groneberg M., Stuschke M.

Universitätsklinikum Essen, Klinik für Strahlentherapie, Essen, Germany

Purpose: Mad2L1 as a tumor suppressor is one of the proteins involved in the proper progression of cells through mitosis, i. e. activation of spindle assembly checkpoint (SAC). Thus, the aim of the present study was to evaluate the combined effects of ionising radiation (IR) and Mad2L1 knock-down on in the radiation response of human non-small cell lung cancer (NSCLC) cell lines.

Experimental Design: H460 and A549 cells were transfected with siRNA targeting Mad2L1 and control siRNA. The effect on mitosis (phospho-H3 positive cells), apoptosis (Hoechst H33342 staining) and surviving fraction after irradiation with 2 Gy (SF2) were determined.

Results: Inhibition of Mad2L1 significantly ($p<0,0001$) reduced mitotic fraction of nocodazol treated A549 and H460 cells from $28,5\pm 3,0\%$ and $25,9\pm 3,3\%$ to $1,8\pm 0,3\%$ and $4,5\pm 0,9\%$ at 24 h after 0 Gy. Irradiation with 4 Gy reduced mitotic entry to $19,2\pm 1,1\%$ and $19,8\pm 3,3\%$, respectively. si-Mad2L1 further reduced mitotic entry to $1,5\pm 0,6\%$ and $1,1\pm 0,4\%$ after 4 Gy. In addition to mitotic entry, si-Mad2L1 also decreased mitotic exit as measured by Cytochalasin B treatment, which result in accumulation of binucleated cells. The fraction of binucleated cells increased from $0,1\pm 0,3\%$ to $55,3\pm 2,3\%$ upon Cytochalasin B treatment. Irradiation with 4 Gy reduced this to $24,0\pm 5,4\%$, which is close to that of si-Mad2L1 cells without irradiation. Irradiation of si-Mad2L1 transfected cells has no further effect on the fraction of binucleated cells. Reduction in the fraction of mitotic entry and exit may either be the result of apoptotic cell death or G2 arrest. si-Mad2L1 has no effect on radiation induced G2/M arrest in A549 cells but decreased it from $41,0\pm 3,6\%$ to $22,7\pm 1,0\%$ in H460 cells at 48 h after 20 Gy. In comparison, apoptotic fraction after trans-

fection with si-Mad2L1 increased from $3,3\pm 0,3\%$ to $21,1\pm 1,1\%$ in H460 and from $0,4\pm 0,1\%$ to $17,2\pm 2,5\%$ in A549 cells. Irradiation further increased ($p<0,0001$) apoptosis to $39,1\pm 2,3\%$ at 48 h after irradiation of H460 cells with 10 Gy, without an effect on apoptosis in A549. In addition, the data show that si-Mad2L1 significantly reduced plating efficiency (PE) from $55,1\pm 2,8\%$ to $1,9\pm 0,5\%$ and from $73,0\pm 3,8\%$ to $1,9\pm 0,3\%$ in A549 and H460 cells, respectively. The respective surviving fractions after 2 Gy (SF2) were $70,1\pm 2,7\%$ and $79,9\pm 5,6\%$ for lipofectamin and si-Mad2L1 treated A549 cells. In comparison, the respective SF2 for lipofectamin and si-Mad2L1 treated H460 cells was $50,0\pm 0,2\%$ and $53,0\pm 0,03\%$.

Conclusion: Knock-down of Mad2L1 results in mitotic failure with decreased mitotic entry and mitotic exit and an increased fraction of micronucleated cells. Although Mad2L1 knock-down alone effectively reduced PE of NSCLC by decreasing mitotic progression and increasing apoptotic cell death, combination with IR obviously did not increase its effect on clonogenic survival. Overall, our study identifies Mad2L1 as a potential therapeutic target for tumors with high proliferative activity.

VS14 – Gutartige Erkrankungen

VS14-1

Langzeitverlauf nach Radiatio bei cerebralen Gefäßveränderungen infolge eines Vorhofmyxoms – ein Fallbericht

Ginestet A.^{1*}, Puttinger G.², Gindlhuber K.³, Wagner M.³, Gizewski E.³, Poewe W.⁴, Thomé C.⁵, Von Oertzen T. J.², Lukas P.¹, Ganswindt U.¹

¹Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Innsbruck, Österreich

²Kepler Universitätsklinikum Linz, Klinik für Neurologie 1, Linz, Österreich

³Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Neuroradiologie, Innsbruck, Österreich

⁴Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck, Österreich

⁵Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Innsbruck, Österreich

Fragestellung: Kardiale Vorhofmyxome sind primär eine Domäne der Herzchirurgie. In der Literatur werden allerdings Fälle beschrieben, die sich mit neurologischen Manifestationen solcher, eigentlich benigner Tumore befassen. Die Pathogenese bleibt unklar, wobei eine embolische Streuung von Myxomzellen mit konsekutiv gefäßwandschädigender Wirkung am wahrscheinlichsten erscheint. Strukturelle Folgen können cerebrale fusiforme Aneurysmen sowie Cavernome sein, welche aufgrund von Blutungen gegebenenfalls neurologische Symptome verursachen. Etablierte Behandlungsmethoden gibt es nicht. Eine mögliche Herangehensweise möchten wir anhand des folgenden Falles zeigen.

Methodik: Im Jahr 2011, fünf Monate nach Resektion eines Vorhofmyxoms, wurde eine 35-Jährige mit starken Kopfschmerzen an der neurologischen Ambulanz vorstellig. Bildgebend zeigten sich multiple intraparenchymatöse Blutungen auf dem Boden rupturierter, kleiner, distal lokalisierter, fusiformer Gefäßveränderungen, die als Aneurysmen diagnostiziert wurden. Umfassende Untersuchungen schlossen andere Ursachen für dieses cerebrale Geschehen aus, sodass nach Literaturrecherche metastasierende Myxomzellen dafür verantwortlich gemacht wurden. Interventionelle Methoden der Aneurysmenbehandlung waren aufgrund der Vielzahl und Lokalisation nicht möglich. In nur wenigen Wochen entwickelte sich eine diskrete Beinparese und fokale Epilepsie aufgrund zunehmender Blutungen, woraufhin uns die

Patientin zur Radiatio vorgestellt wurde. Nach interdisziplinärer Risiko-Nutzen-Abwägung und analog der Behandlung anderer Gefäßanomalien entschied man sich für eine Ganzhirnbestrahlung mit 30 Gy/à 2 Gy, die die Patientin gut tolerierte. Größere Blutungsereignisse blieben in der Folge aus.

2016 erlitt sie in der Zentralregion rechts eine erneute Blutung, was zu einer Verschlechterung der Parese des rechten Beines führte. Aus diesem Grund entschlossen wir uns zu einer stereotaktischen Bestrahlung mit 27 Gy/à 3 Gy.

2018 war im MR im Okzipitallappen links eine deutliche Vergrößerung der Blutungsquelle zu verzeichnen, zudem eine ausgeprägte Siderose. In der konventionellen Panangiographie erkannte man eine Vielzahl neuer Aneurysmen. Die Läsion okzipital links im Bereich der Sehrinde wurde jedoch als Cavernom diagnostiziert, woraufhin man die Indikation zur Operation stellte. Diese hat die Patientin gut überstanden.

Ergebnis: Insgesamt zeigt die Patientin neben der fokalen Epilepsie und der diskreten Beinparese neuropsychologische Veränderungen, die sich in leicht verminderter Leistungsfähigkeit äußern.

Schlussfolgerung: Dieser außergewöhnliche Fallbericht zeigt den seltenen Casus einer cerebralen Beteiligung bei kardialem Vorhofflimmern. Eine präzise neuroradiologische Abklärung im Langzeitverlauf ist jedoch notwendig, um gegebenenfalls Aneurysmen von Cavernomen zu unterscheiden und so über die adäquate Therapie entscheiden zu können.

VS14-2

Radiotherapie der Sprunggelenks- und Fußwurzelarthrose – retrospektive Auswertung von 60 Gelenken

Hautmann M. G.^{1*}, Süß C.¹, Hipp M.², Steger F.¹, Neumaier U.³, Kölbl O.¹

¹Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Regensburg, Deutschland

²Klinikum St. Marien Amberg, Klinik für Strahlentherapie, Amberg, Deutschland

³MVZ Neumaier und Kollegen, Regensburg, Deutschland

Fragestellung: Die Bestrahlung (RT) in analgetischer Intention gehört bei der Osteoarthrose zu den etablierten Behandlungsmethoden. Es gibt mehrere Arbeiten, die ein Ansprechen der

Schmerzen auf eine RT zeigen konnten. Dabei existieren die meisten Daten zur Gonarthrose, zudem einige Daten zur Cox- und Fingerpolyarthrose.

Zur Arthrose der Sprunggelenke bzw. der Fußwurzel wird in der S2-Leitlinie auf die eingeschränkte Datenlage hingewiesen.

Ziel dieser Arbeit ist es ein homogenes Kollektiv mit Sprunggelenks- bzw. Fußwurzelarthrose hinsichtlich der Ergebnisse einer Radiatio auszuwerten.

Methodik: Ausgewertet wurden Patienten aus drei strahlentherapeutischen Institutionen. Insgesamt konnten 56 Patienten mit 60 bestrahlten Sprunggelenken in die Arbeit aufgenommen werden. Die Schmerzintensität wurde mit Hilfe der numerischen Ratingskala (NRS) quantifiziert und zu den Zeitpunkten vor Bestrahlungsbeginn, direkt nach Radiatio, 6 und 12 Wochen sowie 6, 12 und 24 Monate nach Bestrahlung erfasst.

Ergebnisse: Das mediane Alter der Patienten (24,4 % männlich, 75,6 % weiblich) lag bei 68 Jahren. Bei 40,0 % lag eine Arthrose des oberen, bei 28,9 % des unteren Sprunggelenks und bei 31,1 % eine Fußwurzelarthrose vor. Die Bestrahlung wurde mittels 6 MV Photonen in Gegenfeldtechnik am Linearbeschleuniger mit 6×0,5 oder 6×1,0 Gy, 2- bis 3-mal wöchentlich, durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 34 Monate.

Es zeigte sich für das Gesamtkollektiv ($p < 0,001$) genauso wie für alle Subgruppen eine signifikante Schmerzreduktion. Die mediane Schmerzintensität auf der NRS war vor Bestrahlung 7, direkt nach Bestrahlung 6, nach 6 Wochen 5, nach 12 Wochen 5 und nach 6, 12 und 24 Monaten 4 respektive 3,5.

Nach 6 Monaten klassifizierten 20 % der Patienten den Schmerz mit 0 oder 1 auf der NRS. Dieses Ergebnis blieb bis zumindest 24 Monate nach Bestrahlung stabil. Im Gegenzug sank die Anzahl der Patienten, die den Schmerz mit mehr als 3 auf der NRS klassifizierten von 96,5 % vor der Bestrahlung auf 54,7 % nach 6 Monaten.

57,7 % der Patienten gaben eine Besserung der Beweglichkeit bzw. Funktionalität auf die Bestrahlung an, davon 28,8 % eine deutliche Besserung.

Sowohl die Patienten mit Arthrose des oberen und unteren Sprunggelenks als auch die Patienten mit Fußwurzelarthrose zeigten ein signifikantes Ansprechen.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass die Bestrahlung bei Sprunggelenks- und Fußwurzelarthrose eine effektive Therapie darstellt und dass alle Patientengruppen von der Therapie profitieren.

VS14-3-jD

Osteoimmunologische Effekte einer Radontherapie auf Patienten mit chronisch degenerativen und/oder entzündlichen Erkrankungen

Becker I.^{1*}, Donaubaer A.-J.¹, Klein G.², Cheremina O.¹, Fournier C.³, Cucu A.³, Rapp F.³, Kraft D.³, Fietkau R.¹, Frey B.¹, Gaipf U. S.¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik/Radioonkologie, Erlangen, Deutschland

²Kurortforschungsverein Bad Steben, Bad Steben, Deutschland

³GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt, Deutschland

Fragestellung: Die schmerzlindernde Wirkung von natürlichen Quellen, welche das radioaktive Edelgas Radon enthalten, wurde schon vor Jahrhunderten beschrieben. In den letzten Jahren wurde herausgefunden, dass Alphastrahlung das Immunsystem modulieren kann und auch Einfluss auf den Knochenmetabolismus hat. Heutzutage werden vor allem Patienten mit chronisch degenerativen und/oder entzündlichen Krankheiten mit geringer Dosis an Strahlung behandelt. Da die genauen osteoimmunologischen Wirkungsmechanismen allerdings noch nicht aufgeklärt sind, wurde die explorative Beobachtungsstudie RAD-ON01 (ethische Zulassung: BLÄK #12131) initiiert.

Methodik: Von 100 Patienten wurden Blutproben sowohl vor der Radonkur als auch 6, 12 und 30 Wochen nach Therapie entnommen. Alle Patienten erhielten eine sequentielle Radontherapie von 9 Bädern à 20 min am Staatsbad Bad Steben (Radon Aktivität: 600 bis 1200 Bq/l). Neben umfangreichen Immunphänotypisierungen im Vollblut der Patienten mit Hilfe von Mehrfarben-Durchflusszytometrie wurden auch Zytokinanalysen und Analysen von Serummarkern, welche im Zusammenhang mit der Knochenabnutzung stehen, mittels ELISAs durchgeführt.

Ergebnis: Es wurde eine langanhaltende, schmerzlindernde Wirkung der Radonbäder für eine Mehrheit (85 %) der Patienten bestätigt. Es zeigte sich, dass der periphere Immunstatus moduliert wurde; besonders regulatorische T Zellen und dendritische Zellen waren zeitweise nach den Radonbädern erhöht. Gleichzeitig wurde eine Verringerung von Aktivierungsmarkern auf mehreren Immunzellsubtypen festgestellt. Zudem war eine Verringerung von Kollagenfragmenten zu sehen. Die reduzierte Schmerzwahrnehmung der Patienten korrelierte mit einer zweifachen Erhöhung des Zytokins TGFβ.

Schlussfolgerung: Eine geringe von Radon ausgehende Dosis an Strahlung wirkt sich positiv bei Patienten mit chronisch degenerativen

und/oder entzündlichen Erkrankungen aus. Die Alphastrahlung vermittelt ihre Wirkung u. a. durch osteoimmunologische Mechanismen. Um Placebo-Effekte ausschließen zu können, wurde im November 2018 die RAD-ON02 Studie (EudraCT: 2016-002085-31) gestartet. Mit dieser prospektiven, Placebo-kontrollierten und doppelt verblindeten Studie mit wiederum 100 Patienten soll der Evidenzlevel einer Radontherapie weiter erhöht werden.

Förderung: Diese Arbeit wird und wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft (GREWIS, 02NUK017G und GREWIS-alpha, 02NUK050E), dem Bayerischen Staatsbad Bad Steben GmbH, dem Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit Bayern, und der EU (FP7 Nuclear Fission, Safety and Radiation Protection; FP7-249689) gefördert.

VS14-4-jD

Radiation therapy in Graves'-ophthalmopathy

Weissmann T.^{1*}, Semrau S.¹, Ott O.J.², Fietkau R.¹, Putz F.¹

¹FAU Erlangen-Nürnberg, Radioonkologie, Erlangen, Germany

²Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Strahlenklinik, Erlangen, Germany

Purpose: To elicit the disease status and to investigate the efficacy and long term clinical outcome of radiotherapy (RT) in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy.

Methods: A retrospective evaluation based on a questionnaire investigating the improvement of symptoms as well as side effects was carried out on eligible patients. Examined symptoms were double vision, eye motility impairment, changes in visual acuity and retroorbital pressure sensation. Comorbidities such as diabetes and hypertension as well as a smoking habit, cortisone therapy and fractionation schemes were correlated to the clinical result observed. An overall improvement score reflecting patients' evaluation of the treatment outcome was established. The role of salvage surgery following RT was also investigated.

Results: 113 patients underwent radiotherapy for Graves' disease from March 2005 until October 2018. 74 Patients treated in a time span from 4/2005–10/2018 were eligible for survey. The median follow up was 49.7 months with patients receiving a median single dose of 0.8 Gy and a median cumulative dose of 4.8 Gy. 96% (71/74) received at least one application of cortisone during the therapy. 31% (23/74) of the patients showed an improvement of their double vision, whereas 32% (24/74) showed an improvement in eye motility. 47% (35/74) showed an improvement of exophthalmos. A recovery of visual acuity was reached only in 8% (6/74) of the patients. Side effects were observed only in 14% (10/74) of the patients ranging from headache to conjunctivitis and loss of taste and smell. Only one patient reported worsening of the initial symptoms during the course of radiation therapy. Overall 53% (39/74) of the patients reported a noticeable improvement of symptoms following radiation therapy, with 10% (7/74) even reporting complete resolution of initial symptoms not requiring further treatment. 40% (29/74) of the patients required further surgery, with 72% of these patients benefitting from the procedure and only 10% reporting aggravation of discomfort.

Conclusion: Radiotherapy is a safe and effective treatment option in Graves' disease with improvements being more pronounced for inflammatory symptoms than for those related to eye motility. Radiotherapy should be seen as one important tool in the context of a multimodal treatment approach. The use of alternative treatment options should be evaluated in further studies.

VS14-5-jD

Niedrig dosierte Röntgenstrahlung beeinflusst die Makrophagenpolarisation im Zusammenspiel mit Synovialfibroblasten auf eine anti-entzündliche Art und Weise

Deloch L.*, Fuchs J., Rückert M., Fietkau R., Frey B., Gaipal U.S.

Universitätsklinikum Erlangen, Department of Radiation Oncology, Erlangen, Deutschland

Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine weit verbreitete Autoimmunerkrankung zu deren Hauptkennzeichen eine chronische Entzündung der Gelenke, begleitet von Leukozyteninfiltration sowie Knorpel- und Knochenzerstörung, gehört. Obwohl es gute Therapiemöglichkeiten gibt, reagieren viele Patienten nicht ausreichend oder gar nicht auf die Behandlung. Gerade bei diesen Patienten ist die Behandlung mit niedrig dosierter Röntgenstrahlung (*Low-dose radiotherapy*, LD-RT) eine vielversprechende Therapieoption. Neben den Synovialfibroblasten (*fibroblast-like synoviocytes*, FLS), die maßgeblich an der Entstehung und Aufrechterhaltung der Entzündung beteiligt sind, spielt auch die lokale Aktivierung von Makrophagen (MPHs) eine wichtige Rolle in der Entstehung der Entzündung. MPHs sind an der Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine beteiligt, die wiederum in der Pathogenese der RA eine entscheidende Rolle spielen. Zusammen mit den FLS ergibt sich so ein sich selbst verstärkender, entzündlicher Effekt. Bereits bekannt ist, dass aktivierte MPHs, welche mit LD-RT behandelt werden, eine eher anti-entzündliche Reaktion zeigen. Wie sich allerdings LD-RT auf die klassischen entzündlichen M1 sowie die anti-entzündlichen M2 MPHs alleine und im Zusammenspiel mit FLS in einem entzündlichen Setting wie der RA auswirkt, ist bislang nicht bekannt.

Zur Isolation von FLS und MPHs im entzündlichen Setting wurden humane TNF- α tg Mäuse verwendet. Aus deren Pfoten wurden FLS und aus dem Knochenmark, unter Zugabe von M-CSF, MPHs generiert. Letztere wurden entweder mit Zytokinen zu M1 und M2 MPHs oder nicht weiter polarisiert und anschließend bestrahlt (Röntgenstrahlung mit 0,1; 0,5; 1,0; oder 2,0 Gy) oder mit bestrahlten FLS Überständen (ÜS) behandelt. Die MPHs Polarisation wurde über die Expression von Oberflächenmarkern mittels Durchflusszytometrie untersucht.

Während die Bestrahlung alleine auf polarisierte MPHs keinen Einfluss hatte, zeigte sich, dass MPHs welche mit bestrahlten FLS ÜS behandelt wurden, Charakteristika von M2 MPHs aufwiesen (CD206^{high}, MHCII^{low} und CD86^{low}). Wurden die MPHs mit unbestrahlten FLS ÜS behandelt und anschließend gemeinsam bestrahlt, so zeigte sich hier, dass vor allem eine Dosis von 0,5 Gy einen anti-entzündlichen Effekt hatte. So war die Expression des M2 Markers CD206 signifikant erhöht, während die M1 Marker CD86 und CD80 erniedrigt vorlagen.

Die Ergebnisse zeigen zum einen, dass polarisierte MPHs als relativ strahlenresistent gelten dürfen. Die jeweilige Mikroumgebung der Zellen kann jedoch zu einer anti-entzündlichen Zellantwort beitragen. Vor allem die Kombination aus FLS Überständen und Bestrahlung zeigte sich hier als besonders effektiv. Dies kann zu der bekannten anti-entzündlichen Wirkung einer LD-RT im kranken Gelenk beitragen. Es ist daher wichtig, dass Immunzelltypen nicht isoliert betrachtet werden sollten, sondern vor allem im Zusammenspiel untereinander.

Das Projekt wird vom BMF (GREWIS u. GREWIS-alpha, 02NUK017G u. 02NUK050E) gefördert.

VS14-6

Schmerz- und Funktionsverbesserung durch analgetische, entzündungshemmende Radiotherapie bei Patienten mit Fingerarthrosen, Epikondylitis radialis/ulnaris oder mit Fasziiitis plantaris – Ergebnisse einer prospektiven single center Studie

Riesterer O.^{1*}, Eberle B.¹, Rogers S.¹, Vogt D.R.², Meier E.¹, Moser L.³, Gomez S.¹, Desborough S.¹, Takacs I.⁴, Hasler P.³, Bodis S.¹

¹Kantonsspital Aarau, Radio-Onkologie Zentrum KSA-KSB, Aarau, Schweiz

²Universitätsspital Basel und Universität Basel, Clinical Trial Unit, Department Klinische Forschung, Basel, Schweiz

³Kantonsspital Aarau, Klinik für Rheumatologie, Aarau, Schweiz

⁴Kantonsspital Baden, Radio-Onkologie Zentrum KSA-KSB, Baden, Schweiz

Fragestellung: Das Ziel der Studie ist die Beurteilung der Wirksamkeit einer niedrig dosierten Radiotherapie (LDRT) bei Patienten mit persistierenden Schmerzen trotz konservativer Therapie mit Fingerarthrosen (FA), Epikondylitis radialis (ER) oder ulnaris (EU) und bei Patienten mit Fasziiitis plantaris (FP) bezüglich der analgetischen und funktionsverbessernden Wirkung.

Methodik: In diese single center Studie wurden von 01/2013 bis 10/2015 über 40 jährige Patienten eingeschlossen, welche die letzten 6 Monaten nicht oder nicht genügend auf konservative Therapien angesprochen haben. Die Radiotherapie erfolgte mit 8×0,5 Gy, 200 kV und wurde bei Bedarf nach 8–52 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 8 Gy wiederholt.

Die Erhebung der Schmerzsituation (VAS Visual Analog Skala), der Lebensqualität und der muskuloskelettalen Funktion (Krafttest mit Dynamometer, Gehstest, Fragebogen HAQ, Lebensqualität EQ) erfolgten vor Radiotherapie, sowie 2, 6 und 12 Monate nach Abschluss der Radiotherapie.

Ergebnis: 204 Lokalisationen wurden bestrahlt. Die Daten 12 Monate nach Abschluss der letzten Radiotherapie (1. oder 2. Serie) wurden mit dem Ausgangswert vor Radiotherapie verglichen: bei 39 ER kam es zur Schmerzreduktion (Mediane Abweichung VAS) in Ruhe (–2,5, $p < 0,001$), bei Belastung (–6,0, $p < 0,001$) und zu einer Verbesserung der Kraft (Mediane Abweichung: Extension 16 kg, $p < 0,001$, Flexion 5,2 kg, $p = 0,002$). 10 EU zeigten eine Schmerzverbesserung in Ruhe (–3,0, $p = 0,041$), bei Belastung (–4,0, $p = 0,041$) und eine Kraftzunahme (6,5 kg, $p = 0,022$). Bei 99 FA kam es zu einer signifikanten Schmerzverbesserung bei Belastung (–3,0, $p < 0,001$). Zudem zeigte sich eine Tendenz zur Verbesserung der Schmerzen in Ruhe (0,0, $p = 0,056$) und eine Zunahme der Griffstärke (2,5 kg, $p = 0,004$) mit einer Tendenz zur Verbesserung der Pinzettengriffstärke (0,5 kg, $p = 0,099$). Bei 56 FP fand sich eine Verbesserung der Schmerzen in Ruhe (–4,0, $p < 0,001$), bei Belastung (–6,0, $p < 0,001$) sowie eine Verbesserung beim Gehstest (–5,0 s, $p < 0,001$). Zusätzlich zeigte sich eine tendenzielle Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit EU und FP.

Schlussfolgerung: Patienten mit ER, EU, FA und FP erreichten eine anhaltende Analgesie und eine objektive Verbesserung muskuloskelettal 12 Monate nach Abschluss einer LDRT mit 4–8 Gy.

VS15 – Lunge

VS15-1-jD

Stereotactic radiotherapy concurrent to immune- or targeted therapy for oligometastatic NSCLC: clinical scenarios affecting prognosis

Kroeze S.G.C.^{1*}, Fritz C.¹, Kaul D.², Blanck O.³, Kahl K.H.⁴, Roeder F.⁵, Siva S.⁶, Verhoeff J.J.C.⁷, Grosu A.-L.⁸, Schymalla M.⁹, Glatzer M.¹⁰, Szuets M.¹¹, Geier M.¹², Skazikis G.¹³, Sackerer I.¹⁴, Lohaus F.¹⁵, Eckert F.¹⁶, Guckenberger M.¹

¹Universitätsspital Zürich, Radio-Onkologie, Zürich, Switzerland

²Charité Universitätsklinikum, Berlin, Germany

³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

⁴Klinikum Augsburg, Augsburg, Germany

⁵Klinikum der Universität München, Munich, Germany

⁶Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia

⁷University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands

⁸Uniklinik Freiburg, Freiburg, Germany

⁹Universitätsklinik Marburg, Marburg, Germany

¹⁰Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland

¹¹Universitätsklinik Rostock, Rostock, Germany

¹²Ordensklinikum Linz, Linz, Austria

¹³Schwarzwald-Baar Klinikum, Villingen-Schwenningen, Germany

¹⁴Strahlentherapie Freising und Dachau, Freising, Germany

¹⁵Uniklinikum Dresden, Dresden, Germany

¹⁶Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Germany

Introduction: Oligometastatic NSCLC pts. may benefit from a more aggressive treatment approach. However, the concept of “oligometastasis” is complex: e.g. limited progression or resistance of disease to systemic treatment. This study evaluated the outcome of stereotactic radiotherapy (SRT) to oligoprogressive or oligoresistant NSCLC in pts. receiving concurrent immuno- or targeted therapy.

Materials and methods: The international register study (TOaSTT) collected data on metastatic NSCLC pts. receiving SRT concurrent (≤ 30 d) to immuno- or targeted therapy. Pts. were grouped in: SRT of ≤ 5 metastases without additional metastases (oligoprogression), SRT of ≤ 5 progressive metastases with controlled disease of all other metastases (oligopersistent), and SRT of ≤ 5 metastases with otherwise mixed response/uncontrolled disease. OS, PFS, LC and time to systemic therapy-switch after SRT were analyzed using Kaplan-Meier survival curves and log rank testing. Toxicity was scored using CTCAE.

Results: SRT of 192 lesions in 108 pts. was performed between 7/2009–5/2018. Median age was 63 y (range 33–80). Driver mutations were: EGFR 41%, ALK 14%, other 21%, unknown/no 24%. Median FU was 18.7 (range 1–102) mo. 90% were ECOG 0–1. Median 1 (range 1–5) metastasis was treated. Targeted therapies were started before SRT in 69%, during SRT in 8%, and after SRT in 23%. 60% received an ALK- or EGFR-TKI, 31% PD-L1/PD-1 inhibitors, 8% bevacizumab. Oligoprogressive and oligopersistent pts showed improved OS compared to advanced metastatic disease ($p = 0,008$). PFS was best in oligoprogressive patients; median 20.1 vs 7 and 4.4 mo. ($p = 0,006$). LC was median 21.0, 12.0 and 9.0 mo: no sign. difference between groups. After 1 y, 86%, 47% and 39% continued the same immuno- or targeted therapy as before SRT. Severe acute toxicity were observed in 7%, late toxicity in 4%.

Conclusions: An excellent survival with limited toxicity was observed when definitive SRT to a limited number of metastases was combined with targeted- or immunotherapy in oligoprogressive and oligopersistent NSCLC patients. SRT of metastatic sites allowed continuation of targeted-, or immunotherapy in many patients. These observations need to be further evaluated in prospective trials

VS15-2-jD

Mortality after radiotherapy or surgery in the treatment of early stage non-small-cell lung cancer: a population based study on recent developments

Medenwald D.^{1,2*}, Palm F.¹, Mikolajczyk R.², Vordermark D.¹, Ostheimer C.¹

¹Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Department of Radiation Oncology, Halle (Saale), Germany

²Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Institute of Medical Epidemiology, Biometry and Informatics, Halle (Saale), Germany

Background: Stereotactic body radiotherapy (SBRT) can achieve high tumour control with limited toxicity for inoperable early stage non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients.

Patients and methods: The German Epidemiologic Cancer Registries from the Robert Koch Institute were assessed in three time periods according to availability of SBRT: (1) 2000–2003 (pre-SBRT), (2) 2004–2007 (interim) and (3) 2007–2014 (broad availability of SBRT). To assess the association of cancer related parameters with mortality, hazard ratios (HR) from Cox proportional hazards models were computed. To evaluate the change of treatment related mortality, we performed interaction analyses and the relative excess risk due to interaction (RERI, additive scale) was computed. For the tumor-specific survival, subdistributional hazard ratios from Fine-Gray models were estimated.

Results: A total of 16,292 patients with UICC stage I NSCLC diagnosed between 2000 and 2014 were analysed. Radiotherapy utilization increased from 5% in pre-SBRT era to 8.8% after 2007. Tumor-specific mortality was more favourable in all treatment groups in the years after 2007 compared to 2000–2003 (strongest for the radiotherapy group: HR=0.63, 95% CI: 0.5–0.79). Comparing surgery and radiotherapy the interaction analysis revealed a stronger improvement for radiotherapy (multiplicative scale for 2000–2003 vs. >2007: 0.78, 95% CI: 0.62–0.98). On an additive scale, treatment*period interaction revealed a RERI for 2000–2003 vs. >2007 of –1.18 (95% CI: –1.84, –0.52).

Conclusions: Using population-based data, we observed a survival improvement in stage I lung cancer over time. With an increasing utilization of radiotherapy, a stronger improvement occurred in patients treated with radiotherapy when compared to surgery.

VS15-3

Gesamtüberleben mit Durvalumab versus Placebo nach simultaner Chemoradiotherapie im Stadium III NSCLC: Aktualisierte Daten der PACIFIC-Studie

De Wit M.^{1*}, Schulz C.², Laak E.³, Wolff T.⁴, Rückert A.⁵, Faehling M.⁶, Fischer J.R.⁷, Reck M.⁸

¹Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH, Berlin, Deutschland

²Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

³Haemato-Onkologie Hamburg, Hamburg, Deutschland

⁴OncoResearch Lerchenfeld UG, Hamburg, Deutschland

⁵Schwarzwald-Baar Klinikum Villingen-Schwenningen GmbH, Villingen-Schwenningen, Deutschland

⁶Städtische Kliniken Esslingen, Esslingen, Deutschland

⁷Lungenklinik Löwenstein gGmbH, Löwenstein, Deutschland

⁸Krankenhaus Großhansdorf, Großhansdorf, Deutschland

Fragestellung: Die Phase 3-Studie PACIFIC zeigte bei Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III ohne Progression nach simultaner Chemoradiotherapie (cCRT) ein signifikant längeres PFS für eine Konsolidierung mit Durvalumab im Vergleich zu Placebo (stratifiziertes HR 0,52; 95 % KI, 0,42–0,65; $P < 0,0001$). Hier berichten wir nun über den zweiten primären Endpunkt, das Gesamtüberleben (OS).

Methodik: PACIFIC (NCT02125461) ist eine randomisierte, doppelblinde, Phase-3-Studie bei Patienten mit einem WHO PS von 0/1 und jeglichem Tumor-PD-L1-Status ohne Progress nach ≥ 2 Zyklen einer platin-basierten cCRT. Die Patienten wurden randomisiert (2:1) und erhielten zwischen 1–42 Tagen nach der cCRT entweder Durvalumab (10 mg/kg iv, Q2 W) oder Placebo für bis zu 12 Monate. Stratifiziert wurde nach Alter, Geschlecht und Raucherstatus. Primäre Endpunkte waren PFS (BICR, RECIST v1.1) und OS (Interimsanalyse). Sekundäre Endpunkte inkludierten Zeit bis zum Tod oder entfernter Metastase (TTDM), Zeit bis zur zweiten Progression (PFS2), Sicherheitsdaten und Zeit bis zur ersten/zweiten Folgetherapie oder Tod (TFST/TSST).

Ergebnisse: 713 Patienten wurden randomisiert (709 in Behandlung eingeschlossen: Durvalumab, $n=473$; Placebo, $n=236$). Am 22. März

2018 war die mediane Nachbeobachtungszeit 25,2 Monate (Zeitspanne, 0,2–43,1). Nach Absetzen der Studienmedikation erhielten 41,0 % und 54,0 % in der Durvalumab und Placebo Gruppe eine nachfolgende onkologische Therapie; 8,0 % und 22,4 % erhielten eine zusätzliche Immuntherapie. Durvalumab zeigte ein signifikant verbessertes OS verglichen mit Placebo (stratifiziertes HR 0,68; 99,73 % KI, 0,469–0,997; $P=0,00251$). Das mediane OS ist bei Durvalumab bisher nicht erreicht (NR; 95 % KI, 34,7 Monate-NR) und beträgt im Placeboarm 28,7 Monate (95 % KI, 22,9-NR). Durvalumab verbesserte das OS in allen präspezifizierten Subgruppen. Das aktualisierte PFS blieb nahezu unverändert (stratifiziertes HR 0,51; 95 % KI, 0,41–0,63), mit einem Median von 17,2 und 5,6 Monaten für Durvalumab und Placebo. Durvalumab verbesserte die aktualisierte TTDM (stratifiziertes HR 0,53; 95 % KI, 0,41–0,68) ebenso wie das PFS2 (stratifiziertes HR 0,58; 95 % KI, 0,46–0,73), TFST (stratifiziertes HR 0,58; 95 % KI, 0,47–0,72) und TSST (stratifiziertes HR 0,63; 95 % KI, 0,50–0,79). Innerhalb der Durvalumab und Placebo Gruppen hatten 30,5 % und 26,1 % Grad 3/4 AEs beliebigter Kausalität, 15,4 % und 9,8 % beendeten die Studienmedikation aufgrund von AEs. Es traten keine neuen sicherheitsrelevanten Ereignisse auf.

Schlussfolgerung: Durvalumab zeigt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des OS verglichen mit Placebo, ergänzt durch Vorteile in den sekundären Endpunkten, wie z. B. PFS2. PACIFIC ist die erste Studie, welche einen Überlebensvorteil nach cCRT in dieser Population zeigt und legt die Grundlage für eine Durvalumab-Gabe als neuen Therapiestandard.

VS15-4-jD

Prognostischer Wert metabolischer Metriken aus dem initialen und Verlaufs-FDG-PET/CT bei definitiver Radiochemotherapie/Trimodaler Therapie von Patienten mit NSCLC im Stadium III – Wert des Metabolischen Volumens nach Induktionschemotherapie

Guberina M.^{1*}, Stuschke M.¹, Eberhardt W.E.E.², Gauler T.C.¹, Aigner C.³, Schuler M.², Stamatis G.³, Jentzen W.⁴, Herrmann K.⁴, Pöttgen C.¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Westdeutsches

Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

²Innere Klinik (Tumorforschung), Westdeutsches Tumorzentrum,

Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

³Klinik für Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie,

Ruhrlandklinik, Essen, Deutschland

⁴Klinik für Nuklearmedizin, Westdeutsches Tumorzentrum,

Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

Ziel: Das Ziel dieser Studie ist die Evaluation des prognostischen Werts des metabolisch aktiven Tumorumfanges (MTV) nach Induktionschemotherapie im Rahmen einer Signatur metabolischer Parameter bei Patienten mit lokal-fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) als prognostischer Faktor bei definitiver Radiochemotherapie (RCT) bzw. Trimodaler Therapie (neoadjuvante RCT und Operation). Diese sekundäre Analyse basiert auf Daten einer randomisierten Phase 3 Studie.

Methoden: Alle eingeschlossenen Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA/IIIB erhielten folgendes Therapieregimen: 3 Zyklen Cisplatin 50 mg/m² an d1/8, Paclitaxel 175 mg/m² am d1 alle 3 Wochen, sowie eine kombinierte RCT mit 1,5 Gy/bid bis 45 Gy, simultan Cisplatin 50 mg/m² und Vinorelbin 20 mg/m² an d2/9, mit anschließender Randomisation auf den Arm A (definitive RCT) oder den Arm B (Operation). Folgende Parameter wurden für alle Patienten erhoben: (i) MTV vor- und nach der Induktionschemotherapie (MTVprä, MTVpost), (ii) maximale Tracer-Aktivitäten des Tumorumfanges [Bq/ml], SUV_{max} zu dergleichen Zeitpunkten. Das MTV wurde in Eclipse (Varian) anhand

Tab. 1 Dosisparameter weiterer Risikoorgane

	Mediane D0,1cc (Gy3)	Range (Gy3)	Mediane D1cc (Gy3)	Range (Gy3)
Aorta	70,9	11,3–216,11	68,4	9,6–142,3
Aa. Pulmonalis	72,5	0,7–187,8	67,2	0,6–132,1
Bronchialbaum	74,4	0,8–187,3	70,5	0,7–129,8
Ösophagus	62,2	9,1–103,8	58,7	7,9–100,6
Rückenmark	37,8 (Gy2)	6,8–68,3 (Gy2)	35,6 (Gy2)	6–63,9 (Gy2)

einer Schwelle oberhalb der Aktivität in der Aorta mit Abgleich mit dem Tumorrestgewebe morphologisch bestimmt. Aus diesen Parametern wurde zusätzlich der relative SUV-Abfall unter Induktionschemotherapie (%SUVremain) und der relative MTV-Abfall (%MTVremain) bestimmt. Der prognostische Wert wurde mittels proportional-Hazard-Analyse auf dem Überlebensendpunkt bestimmt (SAS Statistical Software, Carry USA). Die Parameterselektion erfolgte zusammen mit klinischen Parametern nach dem Forward Selektionsverfahren. Die Korrelation zwischen den Parametern wurde mit dem Spearman Korrelationskoeffizienten untersucht.

Resultate: Insgesamt wurden Daten von 101 Patienten in diese Analyse eingeschlossen. Das mediane MTVpost und dessen Spannweite betrug 5,5 (0–117) ml. Das mediane MTVprä/MTVpost-Verhältnis (%MTVremain) nach Induktionschemotherapie betrug 12 %. Signifikant positive Korrelationskoeffizienten bestanden zwischen MTVpost und MTVprä, %SUVremain sowie SUV_{max} post Induktion (r zwischen 0,51 und 0,70; $p < 0,0001$, t Test). Zusätzlich zu den klinischen Parametern hatte das MTVpost im gesamten Datensatz keine prognostische Relevanz ($p > 0,5$, χ^2 Test). In der multivariablen Analyse hatte nur %SUVremain adjustiert mit den klinischen einen prognostischen Wert ($p = 0,002$, χ^2 Test), der sich nicht durch MTVpost, MTVprä oder %MTVremain zusätzlich verbessern ließ ($p > 0,5$, χ^2 Test).

Schlussfolgerung: MTVpost trägt keine prognostische Information und hängt von MTVprä, %SUVremain und SUV_{max} post Induktion nach Induktionschemotherapie ab. Die gesamte prognostische Information des FDG-PET im Verlauf wurde in %SUVremain aus SUV_{max} vor und nach Induktionschemotherapie gefunden. Das weist darauf hin, dass die Prognose von dem Ansprechen in den resistentesten Subvolumina im Tumor abhängt und nicht vom Bulk des metabolisch aktiven Volumens.

VS15-5-jD

Stereotaktische Rebestrahlung thorakaler Läsionen – eine Analyse von Toxizität und Wirksamkeit mit dosimetrischer Analyse mittels EQD2 Summenplänen

Schröder C.*, Stiefel I., Tanadini-Lang S., Pytko I., Guckenberger M., Andratschke N.

Universitätsspital Zürich, Klinik für Radio-Onkologie, Zürich, Schweiz

Fragestellung: Die thorakale Rebestrahlung (Re-RT) bei primären Lungenkarzinomen oder Lungenmetastasen stellt eine Herausforderung hinsichtlich des Gleichgewichts einer lokalen Kontrolle und akzeptabler Toxizität dar. In der vorliegenden retrospektiven Auswertung analysierten wir dosimetrische und klinische Daten von Patienten, die eine (teils wiederholte) Re-RT thorakaler Läsionen erhalten haben.

Methodik: Wir analysierten retrospektiv die Daten von 42 Patienten, die von 12/2011 bis 01/2017 eine Re-RT für thorakale Läsionen erhalten haben. Die meisten Patienten hatten ein NSCLC ($n = 20$), gefolgt von Ösophaguskarzinomen ($n = 6$) und SCLC ($n = 4$). Für alle Patienten wurden EQD2-Summenpläne mit nicht starrer Registrierung mittels Aria Eclipse und MIM berechnet. Dabei wurde für den Tumor ein α/β -Wert von 10 verwendet, für das Myelon 2 und für die weiteren

Risikoorgane 3. Es wurden die Dosisparameter für die Risikoorgane (z. B. Lunge) und die Zielvolumina analysiert. Bei den regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen wurden zusätzlich klinische und radiologische Daten erhoben, darunter Toxizität, lokale Kontrolle und Überlebenschancen.

Ergebnis: Insgesamt erhielten 42 Patienten mindestens eine thorakale Re-RT. 8 Patienten erhielten eine dritte, 2 eine vierte thorakale Radiatio. Die mediane Bestrahlungsdosis aller Bestrahlungsreihen betrug 42,2 Gy. In Bezug auf die Risikoorgane betrug die mediane Dmean beider Lungen 10,1 Gy₃ (1,9 Gy₃–17,9 Gy₃) mit einer mittleren V(20 Gy₃) von 13,6 % (0,5–36,7 %) und einer maximalen D0,1cc von 253,86 Gy₃. Weitere Dosisparameter finden sich in Tab. 1.

Der mediane Follow-up nach der ersten Re-RT betrug 13 Monate (1–45 Monate). Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten nach der ersten Re-RT betrug 19 Monate (1–45 Monate). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6 Monate (0–38 Monate). 80 % der Patienten litten an einer milden G1–G2 Toxizität, hauptsächlich in Form von Husten (20 %). Nur ein Patient litt an einer \geq G3 Toxizität. Dieser Patient erlitt 16 Monate nach der Re-RT eines NSCLC eine tödliche Ösophagusruptur (Ösophagus D1cc = 48,4 Gy).

Schlussfolgerung: Obwohl mehrere Risikoorgane eine maximale D1cc von >100 Gy erhielten, erwies sich die thorakale Re-RT in unserem Kollektiv als sicher mit akzeptabler Toxizität. Der Patient mit der fatalen Ösophagusruptur hatte mit 48,4 Gy eine D1cc des Ösophagus, die bei kurativer Radiotherapie von Lungen- oder Ösophaguskarzinomen regelhaft teils langstreckig überschritten wird. Bezüglich der Wirksamkeit zeigte sich ein vielversprechendes Gesamtüberleben.

VS15-6

SBRT zentraler Lungentumore: EORTC 22113-8113 Lungtech-Studie

Adebahr S.^{1,2,3*}, Liu Y.⁴, Colette S.⁴, Faivre-Finn C.⁵, Ahmad S.⁶, Ahmed M.⁷, Belderbos J.⁸, Andratschke N.⁹, Franks K.¹⁰, Geets X.¹¹, Guckenberger M.⁹, Gkika E.¹, Schimek-Jasch T.¹, Konopa K.¹², Lambrecht M.¹³, Lewitzki V.¹⁴, Lievens Y.¹⁵, Pourel N.¹⁶, De Ruyscher D.^{17,18,19}, Dziadziszko R.¹², Fortpied C.⁴, McDonald F.⁷, Peulen H.^{8,20}, Grosu A.-L.^{2,3,21}, Hurkmans C.²⁰, Le Pechoux C.²², Nestle U.^{21,23}

¹University of Freiburg, Medical Center, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Freiburg, Deutschland

²German Cancer Consortium (DKTK) Partner Site Freiburg, Freiburg, Deutschland

³German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

⁴EORTC, Headquarters, Brussels, Belgien

⁵University of Manchester, Division of Cancer Sciences, Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Vereinigtes Königreich

⁶NHS Foundation Trust, Guy's & St Thomas', London, Vereinigtes Königreich

⁷Royal Marsden NHS Foundation Trust, Institute of Cancer Research, Department of Radiotherapy, Sutton, Vereinigtes Königreich

⁸Niederlande Cancer Institute, Department of Radiation Oncology, Amsterdam, Niederlande

⁹University of Zurich, Department of Radiation Oncology, Zurich, Schweiz

¹⁰St. James's University Hospital, Department of Clinical Oncology, Leeds, Vereinigtes Königreich

¹¹Cliniques Universitaires Saint-Luc – MIRO – IREC Lab, Department of Radiation Oncology, UCL-Bruxelles, Belgien

¹²Medical University of Gdansk, Department of Oncology and Radiotherapy, Gdansk, Polen

¹³UZ Gasthuisberg Leuven, Department of Radiotherapy-Oncology, Leuven, Belgien

¹⁴University Hospital Würzburg, Department of Radiation Oncology, Würzburg, Deutschland

¹⁵Ghent University Hospital and Ghent University, Department of Radiation Oncology, Ghent, Belgien

¹⁶Institut Sainte-Catherine-250-Chemin de Baigne-Pieds, Service de Radiothérapie, Avignon, Frankreich

¹⁷KU Leuven-University of Leuven, Department of Oncology-Experimental Radiation Oncology, Leuven, Belgien

¹⁸GROW School for Developmental Biology and Oncology, Department of Radiation Oncology Maastricht, Maastricht, Niederlande

¹⁹Maastricht University Medical Center, Maastricht, Niederlande

²⁰Catharina Hospital, Department of Radiation Oncology, Eindhoven, Niederlande

²¹Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Department of Radiation Oncology, Freiburg, Deutschland

²²Gustave Roussy-Paris Sud University, Department of Radiation Oncology, Villejuif, Frankreich

²³Kliniken Maria Hilf GmbH Mönchengladbach, Department of Radiation Oncology, Mönchengladbach, Deutschland

Fragestellung: Die prospektive, multizentrische Phase II Lungtech-Studie untersucht Sicherheit und Wirksamkeit der fraktionierten stereotaktischen Körperstamm-Bestrahlung (SBRT) bei inoperablen Patienten mit zentralem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Die Studie wurde bei unzureichender Rekrutierung vorzeitig beendet. Wir berichten über zwei tödliche Komplikationen.

Methodik: Patienten mit zentralem („in einer Zone von 2 cm um den proximalen Bronchialbaum (PBT) liegend, diese berührend oder unmittelbar an die Mediastinal- oder Perikardpleura angrenzend“) nicht-metastasierten NSCLC (T1–T3, ≤ 7 cm) wurden nach prospektiver Qualitätssicherung (QA) in Bildgebung und Bestrahlungsplanung mit SBRT ($8 \times 7,5$ Gy, ICRU 83) behandelt. Das Follow-up erfolgt 6 Wochen nach SBRT, dann alle 3 Monate über 3 Jahre, alle 6 Monate in Jahr 4 und 5, und umfasst Anamnese, klinische Untersuchung, Toxizitätserfassung und CT-Thorax, FDG-PET und Biopsie bei Verdacht auf Progress. Das Protokoll sah für potentiell durch SBRT verursachte Todesfälle einen Rekrutierungsstopp mit Sicherheitsprüfung (SP) vor.

Ergebnis: Zwischen 08/15 und 11/17 wurden 39 Patienten aus 13 europäischen Zentren eingeschlossen, 33 Patienten (58 % männlich, Alter 57–89 Jahre, Tumorgröße 1,4–5,5 cm) qualifizierten nach QA zur protokollgerechten Behandlung. 2 potentiell SBRT-bedingte Todesfälle wurden beobachtet.

Eine 88-jährige Patientin starb 3 Monate nach der SBRT, ursächlich wurde eine Strahlenpneumonitis angegeben. Die SP ergab, dass auch ein Zusammenhang mit einer Herz- (CD) oder Amiodaron-Lungenerkrankung möglich war. Infolgedessen wurden Patienten mit schwerer CD, interstitieller Lungenerkrankung oder gleichzeitiger Einnahme von Amiodaron von der Rekrutierung ausgeschlossen, dem Protokoll wurde eine formale Richtlinie zur Pneumonitis-Behandlung hinzugefügt. Bei hoher kontralateraler mittlerer Lungendosis wurde diese auf $< 3,6$ Gy beschränkt.

Ein 83-jähriger Patient mit einem Tumor am rechten unteren Lappenbronchus starb 15 Monate nach der SBRT. Ursächlich wurden Hämoptysen mit möglichem Bezug zur SBRT angegeben. Auf $0,54 \text{ cm}^3$ des PBTs waren $46,5$ Gy appliziert worden, eine akzeptable Protokoll-

verletzung. Die SP ergab, dass bei dem antikoagulierten Patienten 4 Tage vor dem Tod eine Bronchoskopie mit Biopsie einer nekrotischen Läsion im SBRT-Gebiet durchgeführt worden war und stufte das Ereignis als erwartete Toxizität ein. Empfehlungen für ein vorsichtigeres Management von Interventionen nach SBRT wurden zur Verfügung gestellt. Obwohl explizit nicht empfohlen wurde, die Studie aus Sicherheitsgründen abzubrechen, trug der wiederholte Rekrutierungsstopp zu einer vorzeitigen Beendigung der Studie bei.

Schlussfolgerung: Es ist weiterhin unklar, ob SBRT bei zentralen Lungentumoren sicher ist. Für die prospektive Untersuchung strahlentherapeutischer Toxizität könnten Studiendesigns erforderlich sein, die von den üblicherweise zur Untersuchung von Arzneimitteln verwendeten abweichen mögen.

Kurzvorträge in Symposien

SY13 – Y/Z Generation

SY13-2-jD

Auf dem Weg zum Facharzt für Strahlentherapie/ Radioonkologie

Karin M.^{1*}, Taugner J.¹, Käsmann L.¹

¹University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, München, Deutschland

Fragestellung: Neben der Chirurgie ist die Strahlentherapie/Radioonkologie ein wichtiger Grundpfeiler der kurativen Krebstherapie. Die Fachrichtung zeichnet sich durch eine starke Interdisziplinarität aus durch eine enge Zusammenarbeit mit anderen onkologisch ausgerichteten Fächern. Neben der Strahlenbehandlung von malignen Erkrankungen beinhaltet die Strahlentherapie aber auch die Behandlung von benignen Erkrankungen einschließlich der medikamentösen und physikalischen Verfahren zur Radiosensibilisierung und Verstärkung der Strahlenwirkung am Tumor. In dieser Arbeit möchten wir Weiterbildungsziele und -inhalte der Facharztweiterbildung Strahlentherapie untersuchen und den Weg zum Facharzt für Strahlentherapie aufzeigen.

Methodik: Es erfolgte eine intensive Literaturrecherche, sowie Befragung aktueller Assistenz- bzw. Fachärzte, die in der Strahlentherapie tätig sind.

Ergebnis: Ziel der Weiterbildung im Gebiet Strahlentherapie ist die Erlangung der Facharztkompetenz nach Ableistung der vorgeschriebenen Weiterbildungszeit und Weiterbildungsinhalte. Die Weiterbildungszeit beträgt 60 Monate von denen 12 Monate in der stationären Patientenversorgung abgeleistet werden müssen. Bis zu 6 Monate können hierbei in einem anderen Gebiet der unmittelbaren Patientenversorgung angerechnet werden. Es können bis zu 12 Monate in Radiologie oder Nuklearmedizin angerechnet werden. Zum Weiterbildungsinhalt gehören unter anderem die Grundlagen der Strahlenphysik, Strahlenbiologie und Strahlenschutz, bildgebende Verfahren zur Therapieplanung, Indikationsstellung und Durchführung der Bestrahlung, medikamentösen und physikalischen Begleitbehandlung, die Brachytherapie und die Betreuung palliativmedizinischer Patienten. Im Rahmen der Weiterbildung zum Facharzt für Strahlentherapie muss eine vorgegebene Anzahl an bildgebenden Verfahren zur Therapieplanung angewendet werden, Bestrahlungspläne erstellt, durchgeführte Strahlentherapie (einschließlich Anwendung von Linearbeschleunigern und Brachytherapie) nachgewiesen werden, sowie zytostatische, immunmodulatorische, antihormonelle und Supportivtherapie (Infusions-, Transfusions- und Blutersatztherapie, enterale und parenterale Ernährung) durchgeführt werden.

Schlussfolgerung: Das Fach zeichnet sich durch eine hohe Interdisziplinarität aus mit Therapien von malignen (z. B. Glioblastom multifforme, Bronchialkarzinom, Analkarzinom) wie auch benignen Erkrankungen (z. B. Fersensporn, Coxarthrose). Insbesondere die Durchführung von Kombinationstherapien und interdisziplinäre Behandlungskonzepte werden ein zunehmender Bestandteil der Facharztweiterbildung.

SY15 – Symposium für Studenten: Der Strahlentherapiepatient – moderne Therapiebegleitung

SY15-1-jD

Ernährungstherapie während der Strahlentherapie/ Radiochemotherapie

Gennen K.^{1*}, Janssen S.^{2,3}, Rades D.², Käsmann L.¹

¹University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, München, Deutschland

²UKSH Campus Lübeck, Department of Radiation Oncology, Lübeck, Deutschland

³Privat Practise Radiation Oncology, Hannover, Deutschland

Fragestellung: Die Ernährung während einer Strahlentherapie/Radiochemotherapie ist von großer Bedeutung für Lebensqualität und Prognose der Patienten. Insbesondere Patienten mit Tumoren im HNO-Bereich, sowie des gastrointestinalen Trakts, leiden bereits vor Beginn der Therapie an einer Mangelernährung. Akute Nebenwirkungen wie therapie-assoziierte Übelkeit und Erbrechen führen zu einer weiteren Verstärkung. Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines klinischen Leitfadens zur Optimierung einer Ernährungstherapie während einer Strahlentherapie/Radiochemotherapie.

Methodik: Es erfolgte eine intensive Literaturrecherche und die Berücksichtigung vom standardisiertem Vorgehen (SOPs) drei verschiedener strahlentherapeutischer Abteilungen.

Ergebnisse: Vor Beginn der Radiochemotherapie/Strahlentherapie sollte ein standardmäßiges Screening für Mangelernährung (Nutritional Risk Screening (NRS 2002)) erfolgen, dass regelmäßig wiederholt werden sollte. Idealerweise sollte die Ernährung während der Therapie enteral erfolgen. Trotz intensiver lokaler und systemischer Schmerztherapie ist dies jedoch nicht immer möglich. Neben einer Anpassung der zubereiteten Kost kann eine hochkalorische Zusatzernährung in Form von mischbaren Pulvern oder Getränken („Astronautennahrung“) unterstützend eingesetzt werden. Ist bereits vor Therapiebeginn die Notwendigkeit einer PEG-Anlage abzusehen, sollte ein ausführliches Gespräch mit dem Patienten hierzu erfolgen. Die prophylaktische PEG-Anlage kann einen Gewichtsverlust und Therapiepausen verhindern, Hospitalisierungsraten verringern und ist mit einer vertretbaren Komplikationsrate vergesellschaftet. Bei Ablehnung einer PEG-Anlage ist die Anlage eines zentralen Zugangs z. B. Portanlage zu diskutieren. Im Vergleich zur parenteralen Ernährung über ein peripheres Kathetersystem kann hier auch längerfristig eine suffiziente alleinige Ernährung (alle benötigten Nährstoffe, Elektrolyte, Mineralstoffe und Spurenelemente) oder ergänzende Ernährung (wenn Patienten ihren täglichen Energiebedarf nur noch zu 75–80 % mit oraler Ernährung decken können) erfolgen.

Schlussfolgerung: Eine Ernährungstherapie während der Strahlentherapie/Radiochemotherapie ist eine interdisziplinäre Herausforderung. Bereits vor Beginn der Therapie weisen viele Patienten bereits eine Mangelernährung auf. Der entwickelte Leitfaden zur Ernährungstherapie hilft in der Entscheidungsfindung und der klinischen Durchführung der Ernährungstherapie.

SY15-2-jD

Psycho-Onkologie in der Strahlentherapie

Nieto A.*, Schnöller L., Käsmann L.

University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, München, Deutschland

Fragestellung: Krebs ist nach wie vor eine mit Stigma und Ängsten behaftete Diagnose in unserer Gesellschaft. Die Rolle der Psycho-Onkologie ist ein manchmal unterschätzter Bestandteil der (radio-)onkologischen Behandlung, schon mit dem Mitteilen der Diagnose („breaking bad news“) und der strahlenmedizinischen Aufklärung (z. B. Fertilitätsverlust und Alopezie). Weniger als 50 % aller Krebspatienten mit psychiatrischen oder psychologischen Symptomen fallen auf und erhalten hierfür eine adäquate Behandlung. Dabei schätzt man den Anteil onkologischer Patienten mit psycho-onkologischem Bedarf auf etwa ein Drittel. Psychiatrische bzw. psychologische Komorbidität sind relevante Risikofaktoren für Mortalität und korrelieren mit dem Therapieerfolg bzw. der Symptomkontrolle.

Methodik: Es werden klinisch erprobte Screeningmaßnahmen auf relevante Symptome wie Depression und Belastung diskutiert. Es erfolgte eine Literaturrecherche zum Stellenwert und Guidelines in der (Radio-)Onkologie. Zudem Empfehlungen zur Psycho- und Pharmakotherapie der häufigsten psychiatrischen Symptome gezeigt.

Ergebnisse: Psycho-Onkologie befasst sich mit psychosozialer, psychologischer Behandlung und Orientierungshilfe von Krebspatienten, ihren Angehörigen sowie Behandelnden. Die persönlichen Ressourcen sollen insgesamt gestärkt werden.

Zur Einschätzung des psycho-onkologischen Bedarfs können Selbstbeurteilungsbögen regelmäßig und bei Bedarf an Patienten ausgehändigt werden (Distress-Thermometer, Hospital Anxiety and Depression Scale). Das Hornheider Screening-Instrument wird als Interview administriert.

Nach initialem Screening erfolgt bei Bedarf eine Evaluation durch geschultes Personal, die bei (mittel-) schweren Symptomen weitere Maßnahmen wie psychiatrische Behandlung, sozialmedizinische Betreuung oder Anbindung an spirituelle Ansprechpartner in die Wege leiten. Bei leichten Symptomen können regelmäßige Gesprächsführung und supportive Pharmakotherapie ausreichend sein.

Zur Behandlung unipolarer Depressionen zeigt sich die Integrierte Versorgung („collaborative care“) durch ein spezialisiertes Team als insgesamt förderlich. Patienten mit Angstsymptomatik können sowohl von Pharmaka als auch nicht-medikamentösen Maßnahmen profitieren (etwa durch „open mask“ Bestrahlungsmasken, Anxiolytika).

Im Vortrag werden zudem Beispiele aus der Psycho-Onkologie strahlentherapierter Patienten gezeigt. Insbesondere in Zusammenhang mit Nebenwirkungen, die sich auf das körperliche Erscheinungsbild auswirken oder das Sexualleben ... wie etwa von gynäkologischen Patientinnen (Stigma, Selbstbild, Mutterschaft, Partnerschaft).

Schlussfolgerung: Psycho-Onkologie kann ein wichtiges Bindeglied der vielfältigen Bedürfnisse onkologischer Patienten und ihrer Angehörigen in der stationären und ambulanten Versorgung sein. Die wichtigsten Fragestellungen betreffen Familie, die kurative bzw. palliative Behandlung, Implikationen der Diagnose auf der Arbeit und im sozialen Umfeld sowie Spiritualität.

SY15-3-jD**Hochdosiertes Vitamin C in der Krebstherapie**

Schnöller L.*, Nieto A., Käsmann L.

University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, München, Deutschland

Fragestellung: Komplimentär-medizinische Aspekte spielen eine zunehmende Rolle in onkologischen Therapie. Ein vielversprechender Ansatz ist dabei die Gabe von hochdosiertem Vitamin C. Das wasserlösliche Antioxidans Vitamin C inaktiviert in physiologischer Konzentration reaktive Sauerstoffbindungen. Gleichzeitig entwickelt es in hohen Dosierungen, welche über eine intravenöse Verabreichung erzielt werden können, pro-oxidative Wirkungen. Der daraus entstehende oxidative Stress kann von gesunden Zellen durch enzymatische Prozesse oder Antioxidantien kontrolliert werden. Für maligne Zellen ist dieser jedoch aufgrund von ATP-Mangel sowie einer unzulänglichen Konzentration von entsprechenden Enzymen zytotoxisch und kann zum Zelltod führen. Oxidativer Stress ist dabei kein neuer Begriff in der Tumorthherapie. Sowohl zahlreiche Chemotherapeutika (bspw. Podophylotoxin Derivate oder Platinhaltige Verbindungen) als auch die Strahlentherapie erzeugen diesen, um therapeutische Effekte zu erzielen. Somit kann sich Vitamin C sowohl protektiv als auch synergistisch auswirken und eine Krebstherapie möglicherweise sinnvoll komplettieren. Ziel dieser Arbeit ist es über die Wirkung und Effizienz von hochdosiertem Vitamin C bei einer Krebstherapie zu informieren und mögliche Potentiale für zukünftige Studien aufzuzeigen.

Methodik: Es erfolgte eine intensive Literaturrecherche und Auseinandersetzung mit der Datenlage. Bereits bestehende Empfehlungen der medizinischen Fachgesellschaften wurden miteinbezogen.

Ergebnisse: Im Zusammenhang mit der hochdosierten Verabreichung von Vitamin C bei der Krebstherapie wurden zahlreiche günstige Wirkungen bei vergleichsweise geringem Nebenwirkungsrisiko beschrieben. Nebenwirkungen einer Radio-/Chemotherapie können gemildert und damit die Lebensqualität der Patienten verbessert werden. Ebenfalls werden synergistische Effekte berichtet. Eine Tumoregression sowie Remission bei einer begleitenden Therapie mit Vitamin C ist ebenfalls beschrieben wurden. Dennoch lässt sich eine antitumoröse Wirkung nicht abschließend bestätigen. Wechselwirkungen wie auch Effektminderungen einer Radio-/Radiochemotherapie bei gleichzeitiger Vitamin C-Gabe sind bereits nachgewiesen worden.

Schlussfolgerung: Die Rolle von Vitamin C bei der Krebstherapie wird bereits seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert. Aktuell ist aufgrund der begrenzten Datenlage bei heterogener Studienqualität und kleiner Fallzahl keine hinreichende Evidenz für eine definitive Empfehlung gegeben. Hochdosierte Vitamin C-Gaben während einer Radio-/Radiochemotherapie sollten vermieden werden. Weiterführende Studien zur Rolle von Vitamin C in der Tumorthherapie sind erforderlich. Sekundäre Endpunkte wie die Verbesserung der Lebensqualität müssen berücksichtigt werden.

SY15-4-jD**Prädiktion und Prophylaxe der radiogenen Pneumonitis und Lungenfibrose**Lisney A.^{1*}, Osterode E.², Gjika A.², Käsmann L.²¹University Berlin (Charité Berlin), Department of Radiation Oncology and Radiotherapy, Berlin, Deutschland²University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, München, Deutschland

Fragestellung: Die Strahlenreaktion der Lunge manifestiert sich subakut im Bestrahlungsgebiet als Pneumonitis bzw. im Sinne einer Spätreaktion als Lungenfibrose. Häufigkeit und Schweregrad der Pneumo-

nitits wie auch der Lungenfibrose sind von der Strahlendosis und vom bestrahlten Lungenvolumen abhängig. Im Rahmen einer definitiven Radiochemotherapie eines Bronchialkarzinoms tritt eine mäßig bis schwer ausgeprägte Pneumonitis in bis zu 30 % der Patienten auf. Ziel dieser Arbeit war die Identifikation von prädiktiven Faktoren der Pneumonitis und Lungenfibrose wie auch der Präventionsmöglichkeiten.

Methodik: Es erfolgte eine intensive Literaturrecherche („PubMed/Medline“) und den Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften (DEGRO, DGP).

Ergebnis: Das Risiko einer symptomatischen Pneumonitis steigt mit Dosis und bestrahltem Lungenvolumen an. Es wurden verschiedenen patientenspezifische Faktoren (Alter des Patienten, eingeschränkte Lungenfunktion vor Therapiebeginn mit FEV1 ≤ 60 % Ist/Soll, niedriger pO2) wie auch therapiespezifische Faktoren (Bestrahlungsdosis > 70 Gy, großes Bestrahlungsvolumen, V20 > 20 %) identifiziert. Die Applikation von Chemotherapie kann das Risiko einer Pneumonitis oder einer Lungenfunktionsverschlechterung erhöhen wie auch antihormonelle Therapien bzw. Checkpoint-Inhibitoren. Hier ist eine Pneumonitisreaktion im Bestrahlungsgebiet auch Monate nach der Bestrahlung möglich. Der Verlust der Lungenfunktion kann bei lungengesunden Patienten mit der mean lung dose abgeschätzt werden (1 Gy MLD entspricht einem Verlust von ca. 1 % FEV1 oder DLCO). Eine Prädiktion insbesondere bei pulmonaler Komorbiditäten z. B. höhergradige COPD ist dagegen schwerer durchführbar. Verschiedene Substanzen wurden präklinisch und klinisch auf ihren Effekt als Pneumonitis- bzw. Lungenfibrose-Prophylaxe untersucht. Unter anderem wurden Amifostin, Pentoxifyllin, Steroide und Angiotensin Converting Enzym-Inhibitoren getestet. Meist beruht deren Effekt auf ihren Eigenschaften als Antioxidans. Aufgrund von geringen Patientenzahlen, heterogenen Kollektiven und verschiedenen Endpunkten kann eine definitive Empfehlung für eine medikamentöse Prophylaxe nicht gegeben werden, auch wenn verschiedene Hinweise gefunden wurden.

Schlussfolgerung: Es liegen verschiedene prädiktive Faktoren zur Entwicklung einer Pneumonitis bzw. Lungenfibrose nach einer Strahlentherapie vor. Eine Empfehlung zur medikamentösen Prophylaxe kann nach aktueller Datenlage nicht gegeben werden. Eine optimale Bestrahlungsplanung unter Berücksichtigung von Dosisgrenzen kann das Auftreten und den Schweregrad der Pneumonitis bzw. Lungenfibrose senken. Eine Steroidtherapie reduziert die Symptomatik der Pneumonitis, hat aber wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Ausbildung der Lungenfibrose.

SY15-5-jD**Comparison of online information about prostatectomy versus radiotherapy for prostate cancer patients—Does the Internet help in treatment decision-making?**Rühle A.^{1*}, Hölscher T.², Käsmann L.³¹Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Molekulare Radioonkologie, Heidelberg, Germany²Universität zu Köln, Medizinische Fakultät, Cologne, Germany³Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, LMU München, Munich, Germany

Introduction: Prostate cancer is the most common malignancy in men, and different treatment modalities such as surgery, radiotherapy and watchful waiting are available. As the importance of the Internet as information source for cancer patients is increasing, this study aims to investigate the website's quality depending on the treatment modality (surgery or radiotherapy).

Methods: An Internet search for the English terms “prostate cancer prostatectomy” and “prostate cancer radiotherapy” as well as for the corresponding German terms “Prostatakrebs Prostatektomie” and “Prostatakrebs Strahlentherapie” was carried out by using the search

engine Google. To access the website's quality of the first 30 search results, various validated scores including the 16-question DISCERN Plus instrument, the Journal of the American Medical Association (JAMA) benchmark criteria and the Health on the Net Code of Conduct (HONcode) certification were used. The readability of the retrieved websites was investigated with the Flesch-Reading-Ease, and parameters of the website's traffic such as daily pageviews per visitor and average usage time were assessed using Alexa Internet.

Results: Using the DISCERN Plus instrument and JAMA benchmark criteria, the website's quality was moderate with no differences between the surgery and radiotherapy group. For German websites, the amount of websites clearly stating that there may be more than one possible treatment choice was higher in the radiotherapy than in the surgery group. Compared between the surgery group and radiotherapy group; more websites in the radiotherapy group were certified with HONcode; however, the majority of websites exhibited no HONcode certification. Based on the Flesch-Reading-Ease, both English and German websites were difficult to read with no differences between the surgery and radiotherapy group.

Conclusion: The Internet offers a large amount of information for prostate cancer patients, and the moderate overall quality of the retrieved websites shows that these websites may be helpful in the treatment decision process. As websites providing information about surgery or radiotherapy exhibited no differences in their overall quality, an adequate Internet search is not expected to lead to a bias towards one treatment modality. However, the difficult readability of the websites underlines the need for adequate medical consultation by surgeons and radiation oncologists.

SY15-6-jD

Digitale Therapiebegleitung – Nutzung und Nutzen von Apps in der Strahlentherapie

Knödler S.^{1*}, Hölscher T.², Käsmann L.³

¹Department of Radiation Oncology, University Hospital Ulm, Ulm, Deutschland

²Department of Radiation Oncology, University Hospital Cologne, Köln, Deutschland

³Department of Radiation Oncology, University Hospital, LMU Munich, München, Deutschland

Fragestellung: In Anbetracht der fortschreitenden Digitalisierung – auch in der Medizin – können Smartphone- und Tablet-Apps eine hilfreiche Unterstützung für Patienten sein. Insbesondere in der Therapiebegleitung können Apps Patienten helfen, einen Überblick über ihre Behandlungen und deren Fortschritt zu erlangen, Zugriff auf Informationen zu spezifischen Nebenwirkungen und deren Linderung zu erhalten und in manchen Fällen direkt über die App Kontakt mit einem Arzt aufnehmen. Auch in der Nachsorge können Apps von Nutzen sein, um die Patienten zu ermutigen, dem Nachsorgeplan zu folgen bzw. um an den Plan und bestimmte Termine zur Diagnostik zu erinnern. Unter Umständen schöpfen viele Patienten und Ärzte bisher nicht die oben genannten Möglichkeiten aus. Das kann daran liegen, dass die Apps schlichtweg nicht bekannt sind oder der Einsatz einer neuen Technologie auf Vorbehalte bei den potenziellen Nutzern trifft. Im Folgenden soll untersucht werden, inwiefern Apps in der Strahlentherapie bisher eingesetzt werden und wie Patienten und Strahlentherapeuten davon profitieren können.

Methodik: Es erfolgte eine Online-Literatur-Recherche („PubMed“, „Medline“) sowie die Auswertung aktueller Studienregister.

Ergebnis: Es gibt eine Vielzahl von mobilen Apps, deren Zielgruppen die Patienten ganz unterschiedlicher Fachrichtungen umfassen. Nehmen entitäts-spezifischen App-Anwendungen z. B. Mammakarzinom gibt es auch speziell für das Fachgebiet der Strahlentherapie einige

Applikationen, deren Nutzungsmöglichkeiten sich vor allem auf die Therapiebegleitung und Nachsorge konzentrieren.

Schlussfolgerung: Durch die Nutzung mobiler Apps eröffnen sich viele Möglichkeiten. Sowohl Patienten als auch Ärzte können von den technischen Neuerungen profitieren. Wichtige Schlagworte sind hier vor allem Transparenz und aktive Einbindung des Patienten. Einerseits können Patienten jederzeit und nicht ortsgebunden auf ihre Daten zugreifen, andererseits kann auch der Strahlentherapeut den Therapiefortschritt übersichtlich verfolgen und gegebenenfalls auf die speziellen Probleme seiner einzelnen Patienten reagieren. Die Einbindung des Patienten in die Therapie mittels mobiler Apps kann einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Kritisch muss der Aspekt „Datenschutz“ gesehen werden bei externer Speicherung und unverschlüsselter Daten-Übermittlung.

Poster 1 – Professionals Present

P01 – Gutartige Erkrankungen

P01-1

Statische und dynamische Fußdruckmessung (Pedobarographie) – eine geeignete Methode zur Objektivierung des Behandlungserfolgs einer Strahlentherapie bei schmerzhaftem Fersensporn?

Niewald M.^{1*}, Huss C.¹, Braun B.², Klein M.², Rube C.¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Homburg, Deutschland

²Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Homburg/Saar, Deutschland

Fragestellung: Der Erfolg einer Strahlentherapie des Fersensorns ist bisher nur durch Befragung des Patienten und Verwendung von Schmerzskalen feststellbar und somit subjektiv. In einer prospektiven Studie wurde überprüft, ob die Pedobarographie hier zu einer weiteren Objektivierung führen kann.

Patienten und Methode: 30 Patienten mit klinisch und radiologisch eindeutigem einseitigen schmerzhaften Fersensporn wurden eingeschlossen (Karnofsky ≥ 70 %, Alter > 40 Jahre, Ausschluss einer vorangegangenen Strahlentherapie, von Traumata, einer aktiven rheumatoiden Arthritis und vaskulärer Erkrankungen). Die Erfassung des Schmerzniveaus erfolgte nach der VAS-Skala und dem Calcaneodynie-Score nach Rowe.

Alle Patienten erhielten eine Strahlentherapie der Ferse und der Plantaraponeurose über seitliche Gegenfelder mit Photonen der Grenzenergie 6MV, die Gesamtdosis betrug 3 Gy bei zweimal wöchentlichen Einzelfraktionen von 0,5 Gy.

Vor der Strahlentherapie sowie bei den vorgesehenen Nachsorgeuntersuchungen 3 Monate und 12 Monate nach Strahlentherapie erfolgte eine Pedobarographie bestehend aus einer Untersuchung auf der stationären Kraftmessplatte (Standphase, 5 Schritte pro Extremität) sowie mittels Einlage-Messsohlen in den Schuhen der Patienten in Form eines standardisierten Gangparcours (Steigung, Abfall, Treppe).

Ergebnis: Vor der Strahlentherapie zeigten sich zwischen den Ergebnissen der statischen Messung und den Schmerzscores keine Korrelationen. Bei der dynamischen Messung zeigte sich eine positive Korrelation mit der Cadence, der Center of pressure velocity, der Stance time und der Double support time.

Zum Zeitpunkt 3 Monate nach Ende der Strahlentherapie lagen Nachsorge-daten von 28 Patienten vor. Es zeigte sich eine Schmerzbesserung um im Mittel 36,5 VAS-Punkte bzw. um 20 Punkte des Calcaneodynie-Scores. 21 Patienten hatte sich zur zweiten Pedobarographie

vorgestellt. Im Vergleich zu den Schmerzdaten zeigte sich lediglich eine positive Korrelation zwischen der Double Stance time und den VAS-Werten.

Schlussfolgerung: Die Pedobarographie hat sich nicht als geeignetes Instrument zur Objektivierung des Erfolgs einer Strahlentherapie des Fersenspornes erwiesen. Wir gehen davon aus, dass Gangstörungen anderer Ursache die Auswirkungen des Fersenspornes überdeckt haben.

P01-2

Radiotherapy for painful benign skeletal disorders—results of a retrospective clinical quality assessment of patients treated in the radiotherapy practice Rhein-Main-Nahe in 2017

Mücke R.^{1,2*}, Lochhas G.³, Metzmann U.⁴, Mücke O.⁵, Seegenschmiedt M. H.⁶, Adamietz I. A.⁷

¹Strahlentherapie RheinMainNahe, Bad Kreuznach, Germany

²Ruhr Universität, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Bochum, Germany

³Strahlentherapie RheinMainNahe, Rüsselsheim, Germany

⁴Strahlentherapie RheinMainNahe, Mainz, Germany

⁵Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Franziskus Hospital, Bielefeld, Germany

⁶MVZ Strahlentherapie, Paracelsusklinik, Osnabrück, Germany

⁷Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie, Ruhr Universität, Bochum, Germany

Purpose: The aim of this retrospective clinical quality assessment was to evaluate the efficacy of low dose radiotherapy (RT) for painful benign skeletal disorders.

Methods: Between January and December 2017, patients with different painful benign skeletal disorders were recruited for this retrospective clinical quality assessment. Single doses of 0.5 and total doses of 3.0–5.0 Gy were used. Pain relief was measured with the four-scale pain score according to “von Pannewitz” (VPS) immediately on completion of RT and during follow-up. We defined a good response as complete pain relief and markedly improved.

Results: 599 evaluable patients (392 female, 207 male) with a mean age of 61 years (31–98) were recruited. Concerning the VPS immediately on completion of RT, a good response could be achieved in 104/599 (17.4%). After a median follow-up of 4 months (2–5), a good response could be achieved in 258/599 patients (43.1%) ($p < 0.001$). Detailed results are shown in Table 1.

Conclusions: Low dose RT is a very effective treatment for the management of painful benign skeletal disorders. Almost half of the patients achieved a significant improvement in their quality of life. Due to the delayed onset of analgesic effects low dose RT results in a significantly improved long-term efficacy in comparison to the results immediately after RT. The results of our quality control confirms results of retrospective, prospective and randomized trials.

Table 1

Region	Good response immediately on completion of RT [%]	Good response after a median follow up of 4 months [%]	<i>p</i> -Value
Shoulder (<i>n</i> = 74)	25.7	48.6	<0.01
Knee (<i>n</i> = 50)	22.0	26.0	=0.157
Hip (<i>n</i> = 28)	10.7	32.1	=0.014
Foot/Heel (<i>n</i> = 250)	15.2	48.0	<0.01
Hand/Finger (<i>n</i> = 151)	16.6	38.4	<0.01
Ellbow (<i>n</i> = 46)	17.4	47.8	<0.01
Total (<i>n</i> = 599)	17.4	43.1	<0.01

P01-3

Rebestrahlung bei Epicondylitis humeri – retrospektive Auswertung von 99 Ellenbogen

Hautmann M. G.^{1*}, Süß C.¹, Beyer L. P.², Hipp M.³, Steger F.¹, Pohl F.¹, Neumaier U.⁴, Kölbl O.¹

¹Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Regensburg, Deutschland

²Universitätsklinikum Regensburg, Institut für Röntgendiagnostik, Regensburg, Deutschland

³Klinikum St. Marien Amberg, Klinik für Strahlentherapie, Amberg, Deutschland

⁴MVZ Neumaier und Kollegen, Regensburg, Deutschland

Fragestellung: Die Bestrahlung (RT) in analgetischer Intention gehört bei der Epicondylitis humeri zu den etablierten Behandlungsmethoden. Es gibt mehrere Arbeiten, die eine Schmerzreduktion auf eine RT zeigen konnten. Viele Autoren beschreiben zwar die Durchführung einer Rebestrahlung bei rezidierten Schmerzen bzw. unzureichendem oder keinem Ansprechen auf eine erste Bestrahlungsserie, eine systematische Auswertung der Rebestrahlungen existiert nicht. Ziel dieser Arbeit ist die strukturierte Auswertung der Rebestrahlung bei Epicondylitis humeri.

Methodik: Ausgewertet wurden Patienten aus drei strahlentherapeutischen Institutionen. Insgesamt konnten 86 Patienten mit 99 bestrahlten Ellenbogen in die Arbeit aufgenommen werden. Die Schmerzintensität wurde mit Hilfe der numerischen Ratingskala (NRS) quantifiziert und zu den Zeitpunkten vor Bestrahlungsbeginn, direkt nach Radiatio, 6 und 12 Wochen sowie 6, 12 und 24 Monate nach Bestrahlung erfasst. **Ergebnisse:** Das mediane Alter der Patienten (46,5 % männlich, 53,5 % weiblich) lag bei 52 Jahren. Bei 81,1 % lag eine Epicondylitis humeri radialis, bei 18,9 % eine ulnare Epicondylitis vor. Die Bestrahlung wurde mittels 6 MV Photonen in Gegenfeldtechnik am Linearbeschleuniger mit $6 \times 0,5$ oder $6 \times 1,0$ Gy, 2- bis 3-mal wöchentlich, durchgeführt. Grund der Rebestrahlung war in 39,7 % kein Ansprechen und in 41,0 % ein unzureichendes Ansprechen auf die erste Bestrahlungsserie sowie in 18,3 % rezidierte Schmerzen. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 28 Monaten.

Es zeigte sich für das Gesamtkollektiv eine signifikante Schmerzreduktion ($p < 0,001$).

Die mediane Schmerzintensität auf der NRS war vor Rebestrahlung 6, direkt nach Rebestrahlung 5, nach 6 Wochen 3, nach 12 Wochen 3 und nach 6, 12 und 24 Monaten 2 respektive 1.

Nach 6 Monaten gaben 39,4 % der Patienten den Schmerz mit 0 oder 1 auf der NRS an. Dieser Anteil an Patienten stieg bis 24 Monate nach RT auf circa 50 % an. Im Gegenzug sank die Anzahl der Patienten, die den Schmerz mit mehr als 3 auf der NRS klassifizierten von 89,7 % vor der Rebestrahlung auf 32,4 % nach 6 Monaten.

Die Subgruppen der Patienten mit Epicondylitis humeri radialis, der Patienten mit keinem bzw. unzureichendem Ansprechen auf die erste Bestrahlungsserie und die Patienten mit rezidierten Schmerzen zeigten ein signifikantes Ansprechen.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass die Rebestrahlung bei Epicondylitis humeri eine effektive Therapie darstellt. Die nicht nachweisbare Signifikanz in der Auswertung bestimmter Subgruppen, z. B. der Patienten mit Epicondylitis humeri ulnaris, ist am ehesten durch die kleine Patientenzahl in den entsprechenden Subgruppen bedingt.

P01-4

Schmerzansprechen von geriatrischen Patienten nach niedrig dosierter Röntgenreizbestrahlung

Sprave T.^{1*}, Mravlag R.², Bruckner T.³, Verma V.⁴, Huber P.², Debus J.², Rief H.², Nicolay N. H.¹

¹Uniklinik Freiburg, Strahlentherapie, Freiburg im Breisgau, Deutschland

²Uniklinikum Heidelberg, Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

³Uniklinikum Heidelberg, Biometrie, Heidelberg, Deutschland

⁴Allegheny General Hospital, Radiation Oncology, Pittsburgh, USA

Hintergrund: Bewertung des Schmerzansprechens nach Niedrigdosis-Strahlentherapie (LDRT) bei geriatrischen Patienten mit schmerzhaften degenerativen Erkrankungen.

Methoden: 286 geriatrische Patienten (Patienten ≥ 65 Jahre mit geriatritypischer Multimorbidität) mit klinisch/radiologisch diagnostizierten schmerzhaften degenerativen Erkrankungen wurden zwischen 2008 und 2017 an der Klinik für Radioonkologie der Universität Heidelberg bestrahlt. Es wurden Einzeldosen von 0,5 bis 1,0 Gy bis zu 3,0 oder 6,0 Gy Gesamtdosis pro Serie angewendet. Die Schmerzstärke wurde vor und nach der LDRT sowie nach 3 und 6 Monaten nach den Nachsorgeuntersuchungen mittels visueller 10-Punkt-Analogskala (VAS) und der 4-Punkt-Skala (Von-Pannewitz-Score) gemessen. Das Schmerzansprechen wurde nach der Von-Pannewitz-Skala in Complete Response (CR), Partial Response (PR) und No Response (NR) unterteilt; Patienten mit CR und PR wurden als „Responder“ definiert.

Ergebnisse: 153 Patienten mit einem mittleren Alter von 76,4 Jahren wurden wegen einer Gelenkarthrose und 133 Patienten mit einem mittleren Alter von 73,6 Jahren wegen Enthesiopathien behandelt. Der Nachbeobachtungszeitraum für das Schmerzansprechen betrug 3,3 Monate. Der mittlere VAS-Wert vor LDRT, nach LDRT und bei der ersten Kontrolle (6–8 Wochen nach LDRT) betrug 7,0/10, 5,8/10 ($p < 0,001$) bzw. 3,7/10 ($p < 0,001$). Bei Patienten mit Enthesiopathien war eine CR bei 17,3 % ($n=23$) und eine PR bei 57,1 % ($n=76$) eruiert; in der Gruppe von Patienten mit Arthrosen zeigte sich eine CR bei 13,7 % ($n=21$) und eine PR bei 51,6 % ($n=79$). Die altersabhängige Subgruppenanalyse bei den Arthrosen ergab eine Ansprechrate von 75,0 % für Patienten im Alter von 65–74 Jahren, 60,9 % für Patienten zwischen 75–84 Jahren und 43,8 % für Patienten ≥ 85 Jahren. Bei den Enthesiopathien betrug die Ansprechrate 71,1 % für Patienten im Alter von 65–74 Jahren, 80,0 % für Patienten zwischen 75–84 Jahren und 80,0 % für Patienten ≥ 85 Jahren.

Bei unzureichender Symptomkontrolle wurde bei 82 Patienten (28,7 %) eine zweite Serie LDRT durchgeführt. Dabei verringerte sich die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens nach Re-LDRT mit steigendem Alter: Bei den 65–74 Jährigen war eine Ansprechrate von 54,2 % ($n=27$), bei den 75–84 Jährigen von 60,0 % und bei den Patienten ≥ 85 Jahre von lediglich 25 % ($n=1$) eruiert.

Schlussfolgerungen: LDRT zeigte eine effektive Schmerzlinderung in allen Altersgruppen des geriatrischen Kollektivs, wobei sich die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens bei Patienten mit Arthrosen mit zunehmendem Alter reduzierte.

P01-5

Rebestrahlung bei Arthrosepatienten – retrospektive Auswertung von 192 Gelenken oder Gelenkregionen

Hautmann M. G.^{1*}, Süß C.¹, Hipp M.², Neumaier U.³, Steger F.¹, Pohl F.¹, Kölbl O.¹

¹Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Regensburg, Deutschland

²Klinikum St. Marien Amberg, Klinik für Strahlentherapie, Amberg, Deutschland

³MVZ Neumaier und Kollegen, Regensburg, Deutschland

Fragestellung: Die Bestrahlung (RT) in analgetischer Intention gehört bei der Arthrose zu den etablierten Behandlungsmethoden. Es gibt mehrere Arbeiten, die eine Schmerzreduktion auf eine RT zeigen konnten. Viele Autoren beschreiben zwar die Durchführung einer Rebestrahlung bei rezidierten Schmerzen bzw. unzureichendem oder

keinem Ansprechen auf eine erste Bestrahlungsserie, eine systematische Auswertung der Rebestrahlungen existiert nicht. Ziel dieser Arbeit ist die strukturierte Auswertung der Rebestrahlung bei Arthrosepatienten.

Methodik: Ausgewertet wurden Patienten aus drei strahlentherapeutischen Institutionen. Insgesamt konnten 140 Patienten mit 192 bestrahlten Gelenken oder Gelenkregionen in die Arbeit aufgenommen werden. Die Schmerzintensität wurde mit Hilfe der numerischen Ratingskala (NRS) quantifiziert und zu den Zeitpunkten vor Bestrahlungsbeginn, direkt nach Radiatio, 6 und 12 Wochen sowie 6, 12 und 24 Monate nach Bestrahlung erfasst.

Ergebnisse: Das mediane Alter der Patienten (41,0 % männlich, 59,0 % weiblich) lag bei 67 Jahren. Am häufigsten lag eine Gonarthrose (35,9 %), gefolgt von Rizarthrose (17,5 %), Heberden- oder Bouchardarthrose (11,1 %) und Coxarthrose (10,1 %) vor. Die Bestrahlung wurde mittels 6 MV oder 15 MV Photonen in der Regel in Gegenfeld- oder Stehfeldtechnik am Linearbeschleuniger mit $6 \times 0,5$ oder $6 \times 1,0$ Gy, 2- bis 3-mal wöchentlich, durchgeführt. Grund der Rebestrahlung war in 21,2 % kein Ansprechen und in 41,5 % ein unzureichendes Ansprechen auf die erste Bestrahlungsserie sowie in 37,3 % rezidierte Schmerzen. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 25 Monaten.

Es zeigte sich für das Gesamtkollektiv ($p < 0,001$) und alle Subgruppen eine signifikante Schmerzreduktion ($p < 0,05$). Insbesondere profitierten die Subgruppen mit fehlendem Ansprechen auf die initiale Bestrahlung, unzureichendem Ansprechen auf die initiale Bestrahlung und rezidierten Schmerzen signifikant von der Rebestrahlung (jeweils $p < 0,001$).

Die mediane Schmerzintensität des Gesamtkollektivs auf der NRS war vor Rebestrahlung 6, direkt nach Rebestrahlung 5, nach 6 Wochen 4, nach 12 Wochen sowie 6, 12 und 24 Monaten 3.

Nach 12 Wochen gaben 25,4 % und nach 12 Monaten 22,4 % der Patienten den Schmerz mit 0 oder 1 auf der NRS an.

Eine gebesserte Beweglichkeit bzw. Funktionalität des rebestrahlten Gelenkes beschrieben 70,6 % der Patienten, davon 40,7 % eine deutlich verbesserte Beweglichkeit bzw. Funktion.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass die Rebestrahlung bei Arthrosepatienten eine effektive Therapie darstellt. Sowohl das Gesamtkollektiv als auch die einzelnen Subgruppen profitieren von der Rebestrahlung.

P01-6

Radiotherapie der Osteoarthrose – retrospektive Auswertung von 295 Bestrahlungsserien

Hautmann M. G.^{1*}, Süß C.¹, Steger F.¹, Pohl F.¹, Neumaier U.², Kölbl O.¹

¹Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Regensburg, Deutschland

²MVZ Neumaier und Kollegen, Regensburg, Deutschland

Fragestellung: Die Bestrahlung (RT) in analgetischer Intention gehört bei der Osteoarthrose zu den etablierten Behandlungsmethoden. Es gibt mehrere Arbeiten, die ein Ansprechen der

Schmerzen auf eine RT zeigen konnten. Dennoch sind weiterhin einige Fragen, insbesondere hinsichtlich des Ansprechens unterschiedlicher Subgruppen auf die Radiatio, offen.

Methodik: Ausgewertet wurden Patienten aus zwei strahlentherapeutischen Institutionen. Insgesamt konnten 159 Patienten mit 295 Bestrahlungsserien in die Arbeit aufgenommen werden. Die Schmerzintensität wurde mit Hilfe der numerischen Ratingskala (NRS) quantifiziert und zu den Zeitpunkten vor Bestrahlungsbeginn, direkt nach Radiatio, 6 und 12 Wochen sowie 6, 12 und 24 Monate nach Bestrahlung erfasst. Analysiert wurde das Ansprechen für unterschiedliche Subgrup-

pen. Bei der Analyse für die spezifischen Gelenke bzw. Gelenkregionen wurden jeweils die Gelenke ausgewertet, die mindestens 10 % am Gesamtkollektiv ausmachten.

Ergebnisse: Das mediane Alter der Patienten (37,5 % männlich, 62,5 % weiblich) lag bei 64 Jahren. Bei 34,6 % lag eine Gonarthrose, bei 15,9 % eine Heberden- oder Bouchardarthrose, bei 12,2 % eine Om- oder Acromioclaviculargelenksarthrose und bei 11,9 % eine Rizarthrose vor. Mit 64,2 % litt die Mehrzahl der Patienten an einer primären Arthrose, während bei 35,8 % eine sekundäre Arthrose vorlag. Mit 94,3 % hatte die Mehrzahl der Patienten vor der Bestrahlung zumindest eine weitere Arthrosetherapie erhalten.

Die Bestrahlung wurde am Linearbeschleuniger mit $6 \times 0,5$ oder $6 \times 1,0$ Gy, 2- bis 3-mal wöchentlich, durchgeführt. Eine zweite Bestrahlungsserie bei fehlendem oder unzureichendem Ansprechen erhielten 22,4 % der Patienten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 19 Monate.

Es zeigte sich für das Gesamtkollektiv ($p < 0,001$) genauso wie für alle Subgruppen eine signifikante Schmerzreduktion. Die mediane Schmerzintensität auf der NRS war vor Bestrahlung 7, direkt nach Bestrahlung 5, nach 6 Wochen 4, nach 12 Wochen sowie nach 6, 12 und 24 Monaten 3.

Nach 12 Wochen klassifizierten 26,6 % der Patienten den Schmerz mit 0 oder 1 auf der NRS. Dieses Ergebnis blieb bis zumindest 24 Monate nach Bestrahlung stabil.

Im Gegenzug sank die Anzahl der Patienten, die den Schmerz mit mehr als 3 auf der NRS klassifizierten von 93,5 % vor der Bestrahlung auf 43,1 % nach 12 Wochen und blieb im weiteren Verlauf ebenfalls stabil.

65,8 % der Patienten gaben eine Besserung der Beweglichkeit bzw. Funktionalität auf die Bestrahlung an, davon 34,5 % eine deutliche Besserung.

Sämtliche analysierten Subgruppen profitierten von der Radiatio ($p < 0,01$).

Schlussfolgerung: Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass die Bestrahlung Osteoarthrose eine effektive Therapie darstellt und dass alle Patientengruppen von der Therapie profitieren. Bei einem Viertel der Patienten kann im längerfristigen Verlauf eine Schmerzfremheit (NRS 0 oder 1) erreicht werden.

P01-7

Tumoransprechen nach niedrig dosierter Bestrahlung bei ausgedehntem Desmoidtumor im Bauchraum – Ein Fallbericht

Furbish N., Pohl F.*, Kölbl O.

Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Regensburg, Deutschland

Fragestellung: Das Desmoid gehört zu den Fibromatosen. Es entwickelt sich aus den Muskelfasziolen und wächst infiltrierend in das umliegende Gewebe ein (sog. aggressive Fibromatose). Die Entität ist mit einer Häufigkeit von 1:4.000.000 sehr selten, das männl. Geschlecht ist bevorzugt betroffen. Während bei Männern und Jugendlichen häufig Extremitäten und Halsbereich betroffen sind, ist es bei Frauen vor allem der Bauchraum. Die Ursache ist unbekannt. Genetische Ursachen und hormonelle Treiber werden angenommen. Spontane Rückbildungen sind möglich, jedoch auch ein langsamer Progress. Aufgrund des Wachstumsverhaltens und der Ausdehnung kommt es häufig zur Funktionseinschränkung. Das operative Vorgehen ist die Therapie der ersten Wahl, wobei Rezidive häufig sind. Das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie (Zytostatika, Antikörper, Antiöstrogen) ist schlecht. Bei einer prim. Bestrahlung werden bei einer GHD von 56–60 Gy bis zu 80 % krankheitsfreies Überleben beschrieben.

Methodik: Die 54-jährige Pat. stellte sich 05/2018 mit kolikartigen Schmerzen vor. In der CT-Bildgebung zeigte sich ein ausgedehnter einschmelzender Tumor im Abdomen mit einem axialen Durchmesser von über 9 cm mit liquiden Anteilen und Infiltration der Darmschlingen sowie v.a. locoregionäre, retroperitoneale und intraperitoneale Lymphknotenmetastasen.

Nach histologischer Sicherung und bei Inoperabilität wurde eine Systemtherapie mit Imatinib begonnen. Bei zunehmender Lokalsymptomatik erfolgte 06/2018 die explorative Laparotomie mit Bypass-Anastomose des Dünndarmes in pall. Intention. 09/2018 wurde die Pat. mit zunehmenden Unterbauchschmerzen, starker Übelkeit und erhöhten Entzündungswerten erneut stationär aufgenommen. In der Bildgebung zeigte sich ein geringer Tumorprogress. Zudem bestand der v.a. Abszess in der Desmoid-Formation. Nachdem sich der Zustand der Pat. unter Antibiotikatherapie stabilisierte, wurde die Tumormodifikation mit 2 cm Sicherheitsaum in VMAT-Technik mit einer Dosis von 3×3 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 9 Gy behandelt.

Da die bereits zuvor bestehende Ileussympptomatik progredient war, wurde die Pat. (Karnofsky-Index 40 %) auf die hauseigene Palliativstation verlegt, von der sie mit Symptomkontrolle und alleiniger parenteraler Ernährung nach Hause verlegt werden konnte.

Ergebnis: 12/2018 stellte sich die Pat. erneut vor. Die Pat. ernährte sich wieder oral, keine Ileussympptomatik, der Allgemeinzustand war deutlich gebessert (Karnofsky-Index 60–70 %). In der Bildgebung zeigte sich der Tumor in den kran. Anteilen größenregredient, die liquiden Anteile zeigten sich rückläufig. Keine radiogene Toxizitäten.

Schlussfolgerung: Aus der Lit. ist bekannt, daß eine prim. Bestrahlung mit einer med. Dosis von 55 Gy zu hohen Kontrollraten führt. In diesem Fall war dies aufgrund der Tumorausdehnung mit konsekutiv großem Bestrahlungsvolumen nicht möglich. Die niedrigdosierte Bestrahlung mit 9 Gy zeigte in der pall. Situation ein Ansprechen mit deutlicher Verbesserung der Lebensqualität.

P01-8

Strahlentherapie gutartiger Gelenkerkrankungen – Klinische Ergebnisse: eine retrospektive Studie

Sammour D.^{1*}, Teichgräber U.², Ciernik I.¹, Füller J.³

¹Städtisches Klinikum Dessau, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Dessau, Deutschland

²Universitätsklinikum Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena, Deutschland

³SRH Zentralklinikum Suhl, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Suhl, Deutschland

Zielsetzung: Die vorliegende retrospektive Studie stellt die Ergebnisse der Bestrahlung von Patienten mit gutartigen Gelenkerkrankungen dar und bewertet sie hinsichtlich möglicher prognostischer Faktoren. Besondere Aufmerksamkeit gilt hierbei dem Vergleich zu den Empfehlungen der aktuellen S2-Leitlinien, die in der vorliegenden Studie verbessert und ergänzt werden sollen. Der Fokus liegt in der Fragestellung, ob die Wirksamkeit der Behandlung mit einer geringeren Strahlendosis, bei längerer Behandlungspause den gleichen Erfolg aufzeigt und wird mit den in der Literatur vorliegenden Daten verglichen.

Material und Methoden: Es wurden 609 Patienten mit gutartigen Gelenkerkrankungen aller kleinen und großen Körpergelenke von 2012 bis 2013, in der Klinik für Strahlentherapie der SRH-Zentral Klinikum Suhl, bestrahlt. Anschließend wurden in einer Querschnittsuntersuchung die Patienten zu ihren aktuellen Beschwerden befragt, um den Behandlungserfolg nach der strahlentherapeutischen Behandlung zu ermitteln. Patienten zwischen 20 und 92 Jahren wurden behandelt, das mittlere Alter lag bei 63,5 Jahren, 100 % der Befragten hatten eine Vorbehandlung und die Genderverteilung betrug 26,44 % Männer und 73,56 % Frauen. Die Empfehlungen der S2-Leitlinien in der Strahlen-

therapie wurden herangezogen. Das konventionelle Schema sah eine Bestrahlung von 3,0–8,0 Gy bei Einzelfraktionen von 0,5–1,0 Gy, 2–3 Behandlungen pro Woche vor. Bei der hier vorliegenden Studie wurde nur einmal im halben Jahr bestrahlt, dabei lag die Gesamtdosis bei 4 Gy. Diese wurde in acht Fraktionen mit je 0,5 Gy appliziert, die im wöchentlichen Wechsel zweimal bzw. dreimal verabreicht wurde.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigen, dass beim Großteil der Befragten eine nebenwirkungsfreie Verbesserung hergestellt werden konnte. Auch sechs Monate nach Therapieende wurden bei 88 % der Patienten keine Verschlechterungen der Beschwerden festgestellt. Als prognostisch günstig wurden geringeres Patientenalter, und weniger Behandlungen vor der Strahlentherapie identifiziert. Der Abbruch der Radiatio wurde während der Studie nicht vollzogen.

Schlussfolgerung: Die veränderte Bestrahlungsfelder veränderter Feldgröße (durch vermehrte Abdeckung und Schonung des gesunden Gewebes) kann bei Patienten mit gutartigen Gelenkerkrankungen eine sinnvolle therapeutische Alternative darstellen. Da eine Reduzierung der Gesamtdosis und damit die Strahlenbelastung am Patienten um ein Drittel vermindert wird und zugleich eine gleichbleibende bis stark verbesserte Beweglichkeit und Schmerzfreiheit erreicht wird. Außerdem profitieren einige Patienten von den 12/24 Wochen Pause zwischen den Bestrahlungsserien, was zur Minimierung des Krebsrisikos als besonders sinnvoll erscheint.

P02 – Hirn/ZNS Teil 1

P02-1

The use of TFields for newly diagnosed GBM patients in Germany in routine clinical care (TIGER: TFields in Germany in routine clinical care)

Bähr O.^{1*}, Tabatabai G.², Fietkau R.³, Goldbrunner R.⁴, Glas M.^{5,6}

¹University Hospital Frankfurt, Dr. Senckenberg Institute of Neurooncology, Frankfurt, Germany

²University Hospital Tübingen, Interdisciplinary Division of Neurooncology, Tübingen, Germany

³University Hospital Erlangen, Department of Radiation Oncology, Erlangen, Germany

⁴Center for Neurosurgery, University Hospital Cologne, Cologne, Germany

⁵University Hospital Essen, Division of Clinical Neurooncology, Department of Neurology, Essen, Germany

⁶University Duisburg-Essen, University Hospital Essen, West German Cancer Center (WTZ), Essen, Germany

Objectives: Survival in Glioblastoma (GBM), which is the most common brain tumor, has remained essentially unchanged since 2005 despite various clinical Phase 3 trials conducted. Tumor treating fields (TFields) are alternating electric fields with low-intensity and intermediate frequency that inhibit division of cancer cells. In a phase 3 trial (EF-14), adding TFields to adjuvant temozolomide (TMZ) demonstrated significant extension of median overall, progression-free and long-term survival in patients with newly diagnosed GBM (ndGBM). As there is tremendous interest among prescribing physicians in Germany to further assess these results in routine clinical care, the goal of this study is to evaluate safety and efficacy of TFields in routine clinical care as well as reasons for patients refusing TFields treatment, changes in quality of life within 4 months after start of therapy, treatment duration and compliance.

Methods: The TIGER study is a multi-centre, prospective, non-interventional study in Germany (NCT03258021). Patients with ndGBM who are eligible for TFields therapy are asked for consent for study participation and comprehensively introduced to the therapy to allow them to make a conscious positive or negative therapy decision. At

baseline and 2–4 months after treatment start in the scope of clinical care routine, demographic data as well as the QoL and reasons for therapy decision are evaluated applying the EORTC-QLQ-C30/BN-20 and TFields questionnaire, respectively. Planned number of patients is about 1000 (500 in each arm with positive and negative treatment decision, respectively) with a follow-up period of 18 months.

Results: At the time point of the last data cut-off (September 2018), more than 240 patients in the trial have made a decision for or against treatment with TFields. At this point, more than 75% of patients agreed to undergo TFields therapy, within this population. As expected, the most common adverse event was skin reaction with an incidence of 20.6%, which was already reported in the EF-14 phase 3 trial.

Conclusions: The TIGER trial enables systematic and prospective data analysis for the use of TFields in routine clinical care including patient's therapy decision. Moreover, the study supports the assessment of treatment duration and compliance, which could drive future analysis of TFields treatment duration. Most recent data will be presented at the annual meeting of the German Society for Radiation Oncology.

P02-2

Tumor Treating Fields (TFields) in combination with radiochemotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma

Avgoustidou M.^{*}, Mahlkecht U.

St. Lukas Klinik, Department for Haematology and Internist Oncology, Solingen, Germany

Background: The combination of Tumor Treating Fields (TFields) at 200 kHz with adjuvant chemotherapy after surgery and radiochemotherapy demonstrated significantly increased overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with newly diagnosed glioblastoma (ndGBM) in the multi-center phase 3 EF-14 trial. Combination of TFields with radiotherapy demonstrated synergistic effects in preclinical studies. We report on two ndGBM patients who underwent treatment with TFields concomitant to radiochemotherapy; TFields therapy was initiated at the start of radiochemotherapy.

Methods: Patient #1 was an eighty-two year old female with ndGBM, who received combination treatment of TFields, radiotherapy and chemotherapy with temozolomide (TMZ) after biopsy. Patient #2 was a fifty-three year old male who initially underwent biopsy and was treated with a combination of TFields and radiochemotherapy with TMZ. In both patients, transducer arrays through which TFields therapy is applied, were removed before radiotherapy and replaced immediately afterwards.

Results: In both patients, the combination of TFields and radiotherapy was feasible and safe. No additional adverse events associated with the addition of TFields to radiochemotherapy were detected. In patient #1, compliance/usage rate to TFields therapy during radiotherapy combined with TMZ chemotherapy was 79%. In patient #2, resection of the tumor was performed after three cycles of adjuvant TMZ chemotherapy in combination with TFields. To-date, the patient received TFields therapy for more than nine months with an average usage of 78% and is still on therapy. This usage rate was above the independent prognostic threshold of 75% in both patients and underlines the feasibility of this concept. Moreover, the case of patient #1 shows that TFields can be applied and is feasible in patients over 80 years.

Conclusions: Two patients with ndGBM are presented who received combination of TFields therapy with radiochemotherapy. In these patients, the combined therapy was feasible and safe. Combining TFields therapy with radiochemotherapy is a promising approach that should be investigated in future trials.

P02-3

The blood brain barrier (BBB) permeability is altered by Tumor Treating Fields (TTFields) in vitro and in vivo

Keßler A. F.^{1*}, Salvador E.¹, Schaeffer C.¹, Burek M.², Ruschig U.¹, Tempel-Brami C.³, Voloshin Sela T.³, Giladi M.³, Ernestus R.-I.¹, Löhner M.¹, Förster C.², Hagemann C.¹

¹University of Würzburg, Department of Neurosurgery, Würzburg, Germany

²University of Würzburg, Department of Anesthesia and Critical Care, Division Molecular Medicine, Würzburg, Germany

³Novocure Ltd, Haifa, Israel

Objectives: Tumor Treating Fields (TTFields), alternating electric fields with intermediate frequency (100–300 kHz) and low intensity (1–3 V/cm), have been established as a novel adjuvant therapy for glioblastoma (GBM) patients. The blood brain barrier (BBB) tightly controls the influx of the majority of compounds from blood to brain. Due to this regulation, the BBB may obstruct delivery of promising drugs for treatment of brain tumors, in particular GBM. In this study, we investigated the influence of TTFields on BBB permeability *in vitro* and *in vivo*.

Methods: Immortalized murine brain capillary endothelial cells (cer-eBEND), that were grown on cover slips and transwell inserts, were treated with TTFields at a frequency of 100–300 kHz. For determination of effects on cell morphology immunofluorescent staining of the tight junction proteins Claudin 5 and ZO-1 was utilized. BBB integrity and permeability were assessed by transendothelial electrical resistance (TEER) measurement and fluorescein isothiocyanate (FITC) staining followed by flow cytometry, respectively. For determination of vessel permeability *in vivo*, rats were treated with 100 kHz TTFields for 72 h. At the end of treatment, rats were i. v. injected with Evan's Blue (EB), which binds Albumin (~70 kDa) upon injection to the blood. EB was extracted after brain homogenization and quantified at 610 nm.

Results: Upon treatment with TTFields, delocalization of tight junction proteins from the cell membrane to the cytoplasm was detected with maximal effects at 100 kHz. Integrity of BBB was significantly reduced by 65%. In line with these results, a significantly increased permeability of the BBB for 4 kDa large molecules was detected. The recovery of cell morphology started 48 h and was completed 96 h after end of TTFields treatment, indicating a reversibility of the TTFields effect on the BBB. The EB accumulation in the brain was significantly increased by application of TTFields to the rat head.

Conclusions: The alteration of BBB integrity and permeability induced by the application of TTFields at 100 kHz supports an increased potential for delivering drugs to the brain, although they might be generally unable to cross the barrier. The opening of the barrier by utilizing TTFields and its subsequent recovery, as demonstrated by the data presented herein, could lead to an innovative approach of drug delivery to treat malignant brain tumors and other related diseases of the central nervous system. These results should be further validated in clinical studies.

P02-4

Tumor treating fields in WHO grade III glioma: safety analysis of post-market surveillance data in Germany

Keßler A. F.^{1*}, Ritz R.²

¹University of Würzburg, Department of Neurosurgery, Würzburg, Germany

²Klinik für Neurochirurgie, Schwarzwald-Baar Klinikum, Villingen-Schwenningen, Germany

Objectives: Tumor Treating Fields (TTFields) are an established modality for glioblastoma (GBM) treatment in Germany and several other

countries. These alternating electric fields are non-invasively administered via transducer arrays placed upon the shaved scalp. Treatment of lower-grade gliomas is not straightforward to date, despite advancements in their molecular characterization and growing evidence for a benefit of surgery, radiotherapy, as well as chemotherapy. Testing of TTFields in further indication in clinical trials is currently carried out. Here, we report post-market surveillance data on safety and adverse events (AEs) received in Germany for patients with WHO grade III glioma treated with TTFields.

Methods: Post-market surveillance data of German patients with a diagnosis of WHO grade III glioma, anaplastic astrocytoma as well as oligodendroglioma, were reviewed and analysed based on the MedDRA body system (system organ class) preferred terms.

Results: Eighty-seven patients with WHO grade III glioma, treated with TTFields in Germany were included in this analysis. Of these 26 women (30%) and 61 men (70%), 51 patients (58.6%) experienced at least one AE. The most common type of AE was skin reaction (32.2%). Further reported general AEs included heat sensation in 2.3%, electric sensation in 2.3%, pain or pain/discomfort (2.3% and 4.6%), and fatigue in 3.4%. Recorded AEs of the nervous system included seizure in 4.6%, and headache in 5.7%.

Conclusions: This retrospective analysis of available post-market surveillance data revealed no unexpected adverse events that were associated with TTFields in patients with grade III glioma in Germany. The incidence of the most common AE, skin reaction, but also other reported AEs were comparable to the rates observed in the phase III trials for patients with recurrent (EF-11) and newly diagnosed GBM (EF-14). Overall, the central nervous system (CNS) AE incidence is low and in line with what we expected from the underlying disease. In addition, there were no device withdrawals or reportable events in Germany. In summary, these results underline the rationale to further investigate the safety and efficacy of TTFields in the treatment of patients with grade III glioma.

P02-5

Combining tumor treating fields and Axitinib in three patients with recurrent glioblastoma

Keßler A. F.*, Weiland J., Linsenmann T., Ernestus R.-I., Hagemann C., Löhner M.

University of Würzburg, Department of Neurosurgery, Würzburg, Germany

Objectives: Addition of Tumor Treating Fields (TTFields, alternating electric fields) to adjuvant chemotherapy in newly diagnosed glioblastoma (ndGBM) led to a significant increase in progression-free (PFS), overall (OS) and long-term survival in the EF-14 phase III trial. Moreover, a post-hoc analysis of this trial demonstrated significantly improved median overall survival upon recurrence (rGBM) for patients treated with bevacizumab (Bev) and TTFields compared to Bev monotherapy.

Axitinib (Axi) is an orally available tyrosine kinase inhibitor approved for the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. It has a high affinity and specificity for vascular endothelial growth factor receptors, thereby acting similarly to Bev. Phase II trials reported, improved response rate and progression free survival with a manageable toxicity profile in rGBM patients treated with Axi compared to historical controls.

We report on three rGBM patients treated with TTFields and Axi (AxiTTFields).

Methods: A 53-year-old male patient (#1) presented with a multifocal and consistently progressing GBM after initial surgery, radiochemotherapy (RCT) and 4 cycles of temozolomide (TMZ) in combination with TTFields. To meet the urgent need of an alternative treatment, Axi (5 mg twice a day) was included in the treatment regimen.

In a 46-year-old male patient (#2), an early progress occurred after surgery, RCT and 3 cycles of TMZ combined with TTFields. Similarly to #1, Axi was added to the treatment regimen.

In a 61-year-old male patient (#3) with a rGBM after surgery and RCT at the time of the 6th cycle of TMZ, treatment regimen was changed to AxiTTFields.

Results: In the presented patients, the combined therapy with TTFields and axitinib was safe and feasible. No skin irritations were observed in this case series, although Axi as well as TTFields may cause skin irritations in general. To date, #1 and #2 are on combined therapy for 6 months, presenting an improved neurological status with a partial response in the MRI 3 months after adaption of treatment regimen. #3 declined in his neurological status without any change in the MRI monitoring and died 2.4 months after initiating AxiTTFields. With an average of 88%, the TTFields usage rate was well above the independent prognostic threshold of 75%. There were no other additional adverse events due to the combined therapy with AxiTTFields.

Conclusions: In conclusion, AxiTTFields was feasible and safe in three rGBM patients. As the addition of Axi to TTFields therapy is a promising approach, we plan to investigate the safety and feasibility of this combination in a phase I trial. Effects on outcome and survival of AxiTTFields in rGBM might be explored in further studies.

P02-6

Adherence to Tumor Treating Fields (TTFields) in high-grade glioma patients—a single center experience

Keßler A. F.*, Weiland J., Lilla N., Linsenmann T., Ernestus R.-I., Hagemann C., Löhner M.

University of Würzburg, Department of Neurosurgery, Würzburg, Germany

Objectives: Tumor Treating Fields (TTFields) in combination with adjuvant temozolomide after surgical resection and radiochemotherapy significantly increased progression free survival (PFS), overall survival (OS) and long-term survival rates in patients with newly diagnosed glioblastoma (ndGBM) in the phase III trial EF-14. A strong correlation of adherence to TTFields therapy with prolonged OS was revealed in a subgroup analysis of this trial, supporting the importance of a high compliance/usage rate. A compliance rate of 75% and more was shown to be a beneficial independent prognostic factor for overall survival. However, adherence might be influenced by the visibility of the transducer arrays, which seemingly poses a potential social exposure of TTFields patients and their relatives. Here, we report on TTFields therapy adherence of 36 high-grade glioma (HGG) patients.

Methods: 36 patients diagnosed with HGG received TTFields therapy, amongst them 28 patients diagnosed with GBM and 8 patients with astrocytoma WHO^{III}. Introduction of patients to the therapy occurred during neurooncologic consultation hours. For analysis of adherence to the TTFields therapy, the compliance/usage reports generated at the monthly technical check of the device were assessed.

Results: The median age of HGG patients at initiation of therapy was 53.5 years (range 29–67 years). 21 of the 28 GBM patients were newly diagnosed (ndGBM) and the remainder had recurrences (rGBM). In these patients, the gender distribution female to male was 1:1.15, which represents a higher ratio of female patients compared to the typical GBM population with 1:1.64. At the time point of data cut-off, ndGBM patients were on TTFields therapy for a median of 6.9 months with a median compliance/usage rate of 84.2%. No significant difference regarding therapy adherence was observed between female (84.3%) and male (81.1%) patients. Moreover, comparison between patients with ndGBM and recurrent GBM (rGBM) showed no significant difference in therapy adherence with a median compliance

of 71.1% in rGBM patients. For patients diagnosed with astrocytoma WHO^{III} a compliance rate of 84.5% was reported.

Conclusions: In the reported patients treated with TTFields a high median compliance to TTFields therapy was observed, irrespective of sex and diagnosis. No significant differences regarding the compliance/usage rate was detected between the different groups. TTFields therapy was well accepted by high grade glioma patients, in particular by female GBM patients. In all groups, the compliance/usage rate was substantially above the independent prognostic threshold of 75%. In conclusion, TTFields therapy can be recommended to all eligible patients with HGG.

P02-7

Neue Aspekte bei der Behandlung des Glioblastoms. Das Venensystem ist mit für die Ausbreitung des Tumors im Gehirn verantwortlich

Matuschek C.¹, Haussmann J.¹, Boelke E.^{1*}, Budach W.¹, Djiepmo F.¹, Tamaskovics B.¹, Pokhylevych H.², Kumar A.², Schomer D.², Hayman A.³

¹Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Strahlentherapie, Düsseldorf, Deutschland

²MD Anderson, Neuroradiology, Houston, United States

³Anatom-e Systems, Houston, United States

Hintergrund: Die Behandlung des Glioblastoms ist bisher sehr enttäuschend. Die Überlebensrate ist schlecht. Eine brauchbare Tumorklassifikation gibt es nicht.

Ziel dieser Studie ist es die Ausbreitung des Glioblastoms besser zu verstehen, um eine bessere Strahlentherapie zu gewährleisten.

Patienten und Methodik: 1250 Kernspin Bilder des Schädels von Glioblastom Patienten wurden untersucht. Dabei wurde eine Software der Firma Anatom-e, Houston Texas verwendet. Hierbei wurde die venöse Anatomie des Gehirns analysiert und rekonstruiert. Die venöse Struktur wurde als anatomische Vorlage zur Analyse der MRT-Bilder verwendet. Die Software ist in der Lage verformbare anatomische Schablonen herzustellen, die mit den MRT-Bildern fusioniert werden können. Damit kann man in den MRT-Bildern die venösen Territorien erkennen und verfolgen. Außerdem kann man mit dem System die Tumoren einzeichnen und in das rekonstruierte venöse System des untersuchten MRT Bildes einbetten.

Ergebnisse: Es scheint, dass nicht die Nervenfasern für den klinischen Verlauf des Tumors entscheidend sind, sondern die umgebende venöse Struktur. Sie entscheidet in welche Kompartimente der Tumor sich ausbreiten wird. Dieses Ausbreitungsmuster korreliert mit bisher unbeschriebenen perivenösen Kompartimente in den cerebralen Hemisphären. Die einzige natürliche anatomische Struktur des Gehirns, die mit der Konfiguration, Größe und Lokalisation eines Glioblastoms korreliert, unabhängig von seiner Histologie, ist die venöse Anatomie. Dies erklärt zum Beispiel, die bisher nicht plausible Ausbreitung von multizentrischen Glioblastomen in die kotalaterale Hemisphäre. Durch perivenöse tiefe venöse Netzwerke können diese Ausbreitungsmuster erklärt werden. In unserer Präsentation stellen wir das venöse Netzwerk vor. Zum Beispiel zeigen wir ein Beispiel eines multizentrisches Glioblastom, dass seine Ausbreitung über die untere V. choroidealis zur Basalvene nimmt und die Mittellinie entlang der Peduncularvene kreuzt.

Schlussfolgerung: Es scheint, dass oberflächliche und tiefe perivenöse Kompartimente für die Ausbreitung eines Glioblastoms verantwortlich sind. Unsere MRT-Bilderserien zeigen, dass ein perivenöser Raum in der Lage ist Tumorzellen zu speichern und dass Tumorzellen diesen für ihre Ausbreitung verwenden. Mit dieser Information kann man jetzt ein neues Klassifikationssystem für Glioblastome aufbauen und bessere Bestrahlungspläne entwickeln.

P02-8

Ganzhirnbestrahlung beim cerebral metastasierenden Bronchialkarzinom: Metastasenlokalisation und Risiko der Unterdosierung bei hippocampusschonender Radiatio

Becker-Schiebe M.^{1,2*}, Renz M.¹, Günther T.¹, Günther A.¹, Hoffmann W.¹

¹Klinikum Braunschweig, Radioonkologie und Strahlentherapie, Braunschweig, Deutschland

²Medizinische Hochschule Hannover, Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Der Stellenwert der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung beim kleinzelligen (SCLS) und auch beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) ist in randomisierten Studien beschrieben. Bei manifester cerebraler Metastasierung reduziert die Ganzhirnbestrahlung sowohl die lokale Rezidivrate als auch das Auftreten cerebral bedingter neurologischer Symptome. Therapiebedingt sind allerdings Langzeit-Einschränkungen kognitiver Fähigkeiten möglich. Aktuelle Daten weisen auf den Vorteil hippocampusschonender Techniken (HS-WBRT) hin durch Schonung von Stammzellen für die Gedächtnisfunktion. Unklar ist bisher, wie hoch das Risiko eine Untertherapie bei Aussparung cerebraler Strukturen ist, da gerade beim Bronchialkarzinom ein disseminierter Befall typisch ist. Ziel der geplanten Arbeit war es, die Verteilung der cerebralen Metastasierung und die Dosisauslastung für die HS-WBRT zu erfassen.

Methodik: Ausgewertet wurden 99 Pat. mit einem histologisch gesicherten Bronchial-Ca, die sich einer palliativen Ganzhirn-RT (ZVD 40 Gy, 2 Gy ED, 5x/Woche) unterzogen. Das Planungs-CT wurde mit T1 gewichteten KM verstärkten MRT-Sequenzen fusioniert. Die Konturierung erfolgte analog RTOG Atlas 0933. Der Abstand zwischen Metastasen und Hippocampus wurde mittels eines 3D-Vektors errechnet. Für perihippocampale Metastasen wurde die Dosisverteilung bei Anwendung einer HS-WBRT in RapidArc-Technik analysiert.

Ergebnisse: 57 NSCLC und 42 SCLC-Patienten wurden ausgewertet, in 78 % aller SCLC und 70 % aller NSCLC lagen >3 cerebrale Metastasen vor. Bei 20/99 Patienten (15 NSCLC, 5 SCLC) waren Metastasen intra- bzw. perihippocampal (<5 mm Abstand) lokalisiert. Bei 8 NSCLC und 13 SCLC-Patienten lag der geringste Abstand zwischen Metastase und Hippocampus bei 5–9 mm. Die Anwendung einer HS-WBRT führte zu einer Unterdosierung für die perihippocampal lokalisierten Metastasen von $36,3 \pm 4,5$ % mit einer Dmean von $14,5 \pm 1,8$ Gy. Die Dosisauslastung für Metastasen in einer Distanz zum HC von 5–9 mm lag zwischen der 75 und 93 % Isodose.

Schlussfolgerung: In unserer retrospektiven Auswertung von vorwiegend disseminiert cerebral metastasierten Bronchialkarzinomen ergab sich ein relativ hoher Anteil von 20,2 % perihippocampal lokalisierten cerebralen Metastasen. Eine Hippocampusschonung in diesem therapeutischen Setting führt zu einer relevanten Unterdosierung. Inwieweit eine HS-WBRT beim SCLC bei der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung zu vertreten ist, wird derzeit prospektiv untersucht (RTOG 2012).

P02-9

Optune (Tumortheraiefelder) in der klinischen Routine zur Behandlung von Glioblastom-Patienten in der Strahlentherapie in Stendal

Weinstrauch E.*, Lohm G.

Johanniter-Krankenhaus Stendal, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Stendal, Deutschland

Fragestellung: Die Therapie des Glioblastoms (GBM) enthält neben der Resektion, Strahlentherapie und Temozolomid-Chemotherapie

(TMZ) mit Tumortheraiefeldern (TTFields, Optune) eine neue und vierte Therapie-Modalität. Eine positive Phase III Studie (EF14) zeigte neben der Effektivität auch eine positive Korrelation des Überlebensvorteils mit der Compliance. Um eine optimale Therapieeffizienz zu erreichen, ist eine fundierte und motivierende Aufklärungs- und Betreuungstrategie der Patienten erforderlich, um eine umfassende Integration der TTFields in den Patientenalltag sowie klinische Routine zu erreichen. Seit Einführung der TTFields die Routine unserer Klinik, wurde untersucht, wie sich unsere Aufklärungsstrategie auf die TTFields-Anwendungsdauer der Patienten auswirkt.

Methodik: Patienten mit neu-diagnostizierten und früh wiederkehrenden GBM wurden zu TTFields aufgeklärt und entschieden sich bewusst für die Behandlung. Demographische Daten (Alter, Geschlecht, Diagnose) wurden zu Beginn der Studie sowie die TTFields-Nutzungsdauer im Zeitablauf dokumentiert und bewertet.

Ergebnis: In 2018 entschieden sich 9 Patienten (männlich $n=6$, weiblich $n=3$) mit einem neudiagnostizierten GBM ($n=6$) oder frühen GBM Rezidiv ($n=3$) für eine TTFields-Behandlung. Das mediane Patientenalter betrug 65 Jahre (43–78 Jahre). Die vorliegenden demographischen Daten entsprechen einer durchschnittlichen GBM Population. Mit einer medianen TTFields-Nutzungsdauer von über 77 % im Monat, liegt die Therapieadhärenz über 75 % – ein Wert, der mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert ist.

Schlussfolgerung: Mit Beginn der Integration von TTFields in unsere klinische Routine konnten wir Patienten, die sich für die Behandlung entschieden im Follow-up beobachten. Es zeigt sich eine repräsentative Verteilung der erhobenen demographischen Daten (Alter, Geschlecht), so dass diese Faktoren für eine Behandlungsentscheidung der Patienten als unabhängig erscheinen. Zudem wurde eine für einen therapeutischen Effekt notwendige TTFields-Nutzungsdauer von mindestens 75 % im Monat erreicht und im Median sogar übertroffen. Die hohe Nutzungsdauer verbessert die Wirksamkeit der Therapie, sodass unsere Aufklärungsstrategie zu einer effizienten Integration der TTFields in die klinische Routine führt, um GBM-Patienten die beste Behandlung zu bieten.

P02-10

Impact of radiation technique, radiation fraction dose and total cisplatin dose on hearing: retrospective analysis of 29 medulloblastoma patients

Scobioala S.^{1*}, Parfitt R.², Kittel C.¹, Wolters H.¹, am Zehnhoff-Dinnesen A.², Eich H. T.¹

¹Uniklinik Münster, Strahlentherapie/Radioonkologie, Münster, Germany

²Uniklinik Münster, Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie, Münster, Germany

Purpose: To analyze the incidence and degree of sensorineural hearing loss (SNHL) resulting from different radiation techniques, fractionation dose, mean cochlear radiation dose (Dmean) and total cisplatin dose.

Material and methods: 29 children with medulloblastoma (58 ears) with subclinical pre-treatment hearing thresholds participated. Radiotherapy (RT) and cisplatin had been applied sequentially according to the HIT MED Guidance. Audiological outcomes up to the latest follow-up (median 2.6 years) were compared.

Results: Bilateral high-frequency SNHL was observed in 26 patients (90%). No significant differences were found in mean hearing threshold between left and right ears at any frequency. A significantly better audiological outcome ($p < 0.05$) was found after tomotherapy at the 6 kHz bone-conduction threshold (BCT) and left-sided 8 kHz air-conduction threshold (ACT) than after a combined radiotherapy technique (CT). Fraction dose was not found to have any impact on the inci-

dence, degree and time-to-onset of SNHL. Patients treated with CT had a greater risk of SNHL at high frequencies than tomotherapy patients even though Dmean was similar. Increase in severity of SNHL was seen when the total cisplatin dose reached above 210 mg/m², with the highest abnormal level found 8–12 months after RT regardless of radiation technique or fraction dose.

Conclusions: The cochlear radiation dose should be kept as low as possible in patients who receive simultaneous cisplatin-based chemotherapy. The risk of clinically-relevant HL was shown when Dmean exceeds 45 Gy independent of radiation technique or radiation regime. Cisplatin ototoxicity was shown to have a dose-dependent effect on bilateral SNHL, which was more pronounced in higher frequencies.

P03 – Hirn/ZNS Teil 2

P03-1

Validation of a 4-miRNA prognosticator allowing for improved risk stratification of glioblastoma patients in combination with MGMT promoter methylation status

Unger K.^{1,2,3*}, Fleischmann D.F.^{3,4}, Ruf V.⁵, Felsberg J.⁶, Piehlmaier D.¹, Hess J.^{1,2,3}, Mittelbronn M.^{7,8,9,10,11}, Lauber K.^{2,3,4}, Budach W.¹², Rödel C.¹³, Sabel M.¹⁴, Reifenberger G.⁶, Herms J.⁵, Zitzelsberger H.^{1,2,3}, Belka C.^{2,3,4}, Niyazi M.^{3,4}

¹Helmholtz Zentrum München, Research Unit Radiation Cytogenetics, Neuherberg, Germany

²Clinical Cooperation Group „Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer“, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany

³University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

⁴German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Munich and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

⁵Center for Neuropathology and Prion Research LMU Munich, Munich, Germany

⁶Heinrich Heine University Düsseldorf, Institute for Neuropathology, Düsseldorf, Germany

⁷Goethe-University Frankfurt, Institute of Neurology (Edinger Institute), Frankfurt, Germany

⁸NORLUX Neuro-Oncology Laboratory, Department of Oncology, Luxembourg Institute of Health (LIH), Luxembourg, Luxembourg

⁹Luxembourg Centre of Neuropathology (LCNP), Luxembourg, Luxembourg

¹⁰University of Luxembourg, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), Luxembourg, Luxembourg

¹¹Laboratoire National de Santé (LNS), Dudelange, Luxembourg, Luxembourg

¹²University Hospital Duesseldorf, Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, Düsseldorf, Germany

¹³University Hospital Frankfurt, Department of Radiation Oncology, Frankfurt, Germany

¹⁴Heinrich Heine University Düsseldorf, Department of Neurosurgery, Düsseldorf, Germany

Background: The prognosis of patients with glioblastoma remains dismal with a median overall survival (OS) of approx. 14–16 months. In a previous study (Niyazi et al., Oncotarget 2016), we developed a 4-miRNA classifier predicting OS of glioblastoma patients independent of sex, age and MGMT promoter methylation (MGMT-PM) status. Here, we validated this miRNA prognosticator in a multicenter cohort and tested its combination with MGMT-PM for prognostic relevance of the resulting risk strata.

Methods: The expression data for *hsa-let-7a-5p*, *hsa-let-7b-5p*, *hsa-miR-125a-5p* and *hsa-miR-615-5p* were extracted from the TCGA glioblastoma subset ($n=36$). In addition, expression of these signature

miRNAs was determined using qRT-PCR in two independent patient cohorts from the University Hospitals Duesseldorf ($n=35$) and LMU Munich ($n=37$). Risk group assortment was determined by linear combination of miRNA expressions and coefficients of the Niyazi et al. (2016) prognostic cox model. Combination with MGMT-PM allowed for the definition of four prognostic risk groups whose prognostic relevance was determined using Kaplan-Meier statistics and area-under-the-curve (AUC) analyses of sensitivity/specificity in comparison with the risk strata resulting from the miRNA signature and MGMT-PM alone.

Results: In all three validation cohorts, the 4-miRNA signature was independent of sex, age and MGMT-PM status ($p > 0.05$). OS was significantly predicted by the 4-miRNA-signature and MGMT-PM in the LMU cohort (4-miRNA-signature: $p < 0.05$, hazard-ratio: 2.05 95%-CI: 0.99–4.26, MGMT-PM $p < 0.001$, hazard-ratio: 0.27 95%-CI: 0.17–0.61) and the Duesseldorf cohort (4-miRNA-signature: $p < 0.04$, hazard-ratio: 4.96 95%-CI: 0.98–25.03, MGMT-PT: $p < 0.03$ hazard-ratio: 0.13, 95%-CI: 0.01–1.02), but not in the TCGA cohort (4-miRNA-signature: $p < 0.12$, hazard-ratio: 1.88 95%-CI: 0.86–4.13, MGMT-PM: hazard-ratio: 0.46 95%-CI: 0.19–1.14). In all three cohorts the sensitivity/specificity-AUC over time for the combined risk stratification was superior compared to MGMT-PM and 4-miRNA signature alone. When pooling the three validation cohorts ($n=108$), OS was significantly predicted by MGMT-PM ($p < 0.005$, hazard-ratio 0.46 95%-CI: 0.27–0.8) and the 4-miRNA signature ($p < 0.002$, hazard-ratio: 2.23 (95%-CI 1.34–3.72), as well as by the four combined risk groups ($p < 0.0003$). Sensitivity/specificity AUC over time of 4-miRNA/MGMT-PM combined risk groups was superior to that of 4-miRNA signature and MGMT-PM risk groups alone.

Conclusions: Our validation study demonstrates that combination of the previously reported 4-miRNA signature with MGMT promoter methylation allows for the definition of four risk strata which are prognostically more relevant than the strata defined by MGMT promoter methylation or the 4-miRNA signature alone. This provides the basis for the planning of treatment approaches tailored to the four risk strata, including radiation dose escalation and de-escalation strategies.

P03-2

In-vitro and in-vivo characterization of a glioblastoma cell line panel

Piehlmaier D.¹, Stegen B.^{2,3,4}, Nieto A.⁵, Orth M.^{2,3,4}, Niyazi M.^{2,3}, Ruf V.⁶, Selmansberger M.¹, Unkel S.⁷, Heß J.^{1,2,8}, Zitzelsberger H.^{1,2,8}, Lauber K.^{2,4,8}, Unger K.^{1,2,8*}

¹Helmholtz Zentrum München, Research Unit Radiation Cytogenetics, Neuherberg, Germany

²University Hospital, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

³German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Munich, and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

⁴German Cancer Consortium (DKTK) and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

⁵University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

⁶Center for Neuropathology and Prion Research LMU Munich, Munich, Germany

⁷Georg-August-University Goettingen, Department of Medical Statistics University Medical Centre, Göttingen, Germany

⁸Clinical Cooperation Group „Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer“, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany

Background: Glioblastoma (GBM) prognosis of standard-of-care treated patients is approx. 14–16 months, motivating the investigation of the molecular mechanisms driving the disease. This involves the

usage of GBM cell culture models requiring informed selection based on the origin and molecular and phenotypic properties of cells. Moreover, particular care should be taken to ensure identity throughout the life-time of a cell culture model. In the present study we investigated a STR-marker characterised panel of widely used glioblastoma cell lines for radiation- and temozolomide sensitivity, karyotype, genomic copy number, methylome and transcriptome as well as IDH1/2-mutation and MGMT promoter methylation (MGMT-PM) status.

Methods: The panel included the seven human GBM cell lines A172, LN18, LN229, T98G, U87-MG, U138-MG and U251-MG, of which at least one was used in nearly 90% of all PubMed-listed publications on glioblastoma cell line studies between 2016 and 2018. We conducted SKY karyotyping, short tandem repeat marker (STR) analysis, colony formation assays for the characterization of the sensitivity against temozolomide (TMZ) and irradiation (0,1,2,4,6,8 Gy), MGMT-PM analysis, typing of mutations of the IDH1/2 genes, microarray-transcriptome, -DNA methylation and -genomic copy number analyses. Molecular subtyping of cell lines was performed based on cytogenetic and transcriptomic profiles. Further, global transcriptome and DNA methylation data of the cell lines and GBM tumour tissue were analysed for similarity.

Results: Cell lines varied in ploidy from near-diploid (U87-MG) to near-hexaploid (T98G) and exhibited a variety of numerical and structural chromosomal aberrations. Further, SKY karyotypes identified subclones in five out of the seven cell lines. Co-deletion of 1p/19q was only found in LN229 cells. For both, exposure to irradiation and to TMZ, the cell lines split into sensitive and resistant groups. TMZ sensitivity correlated well with MGMT expression but only partly with MGMT-PM status. Transcriptome analysis identified genes and pathways associated with irradiation- (interferon alpha/beta-, neurotrophin receptor-interaction- and JNK-signalling) and TMZ-sensitivity (mitosis, cell cycle, DNA replication/repair and ATM). Molecular subtyping assigned, based on cytogenetic and transcriptome profiles, all but two cell lines (LN229 and U251) which were classical, to the mesenchymal subtype. Further, a comparison of transcriptome and methylome profiles between cell lines and GBM and low-grade glioma (LGG) tumour tissue from TCGA revealed that the cell lines were more similar to GBM than to LGG.

Conclusions: In our study we present a comprehensive characterization of a widely used panel of glioblastoma cell lines and provide the basis for a sound decision on the selection of suitable cell culture models in preclinical GBM studies.

P03-3

Tumor treating fields and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: safety and efficacy-results from a pilot study

Grossman R.^{1*}, Bokstein F.², Blumenthal D.², Ben Harush C.¹, Limon D.³, Ram Z.¹

¹Tel Aviv Sourasky Medical Center, Department of Neurosurgery, Tel Aviv, Israel

²Tel Aviv Sourasky Medical Center, Neuro-Oncology Service, Tel Aviv, Israel

³Tel Aviv Sourasky Medical Center, Institute of Radiotherapy, Tel Aviv, Israel

Background: Tumor Treating Fields (TTFields) are a non-invasive, loco-regional, anti-mitotic treatment containing of low intensity alternating electric fields. The combination of TTFields with temozolomide significantly improved survival versus temozolomide alone in the phase 3 EF-14 study in newly diagnosed glioblastoma (ndGBM). In preclinical studies, TTFields increased the number of glioma cells undergoing cellular death following radiotherapy (RT) by inhibiting DNA damage repair. This data suggests TTFields have a radio-sensi-

tizing effect that enhances RT efficacy. This single center study is the first to investigate TTFields concomitant to RT in ndGBM.

Methods: Enrolled ndGBM patients ($N=10$) that recovered from maximal debulking surgery or biopsy with a KPS ≥ 70 . Patients started TTFields prior to or at the time of RT, and were on stable/decreasing corticosteroids doses for 7 days pre-enrollment. Patients received TTFields (200 kHz; 18 h/day) with daily removal of transducer arrays during 60 Gy RT and temozolomide (75 mg/m²/daily for 6 weeks). Endpoints included safety of TTFields/RT (primary) and preliminary efficacy.

Results: Median age was 59 years (42–71), median KPS was 90 (80–100) and 8 of the patients were male (80%). Five patients (50%) underwent gross total resection while rest had biopsy only. Median dose of RT was 60 Gy (range 52–60 Gy). Six patients (60%) reported an adverse event (AE) to-date. The most common AE was TTFields-related skin toxicity in 4 (40%) patients; none were severe. All other AEs reported occurred in only one patient and could be attributed to underlying disease or chemotherapy. Two reported serious AEs (seizures and general deterioration) were considered unrelated to TTFields. Median PFS was 10.5 months (95%CI 2.67–10.5) PFS3 was 90% and PFS6 was 80% (95%CI 40.9–91.6).

Conclusions: The proportion of TTFields-related skin toxicity (40%) was similar to that reported for the 466 TTFields patients treated with TTFields in the phase III EF-14 study (52%), where patients started TTFields >4 weeks after RT. No other TTFields-related toxicities were reported. In addition there wasn't an increase in RT- or temozolomide-related toxicities from combining TTFields with these therapies. To date, TTFields has demonstrated a high safety profile when combined with other therapies in newly diagnosed GBM.

Preliminary survival data are encouraging.

P03-4

Prognostic factors for brainstem gliomas treated with radiotherapy in the modern era

Habibeh O.*, Elsayad K., Kittel C., Channaoui M., Eich H. T.

Uniklinik Münster, Münster, Germany

Brainstem glioma represent ~15% of pediatric CNS tumors, however it may affect an older age group and is usually associated with poor survival and quality of life. Radiotherapy (RT) is the mainstay treatment, although chemotherapy is still a matter of debate.

Methods and Materials: Sixty-one patients treated at our institution from 2002 to 2018 were identified. All patients were symptomatic. The aim of this retrospective study was to analyze RT dose and technique with regard to response, disease control, and long-term toxicity.

Results: There were 37 (61%) males and 24 females (39%). There were 24 WHO grade I/II, 17 grade III, and 20 grade IV gliomas. The median interval between diagnosis and radiation treatment was 2 months, and the median age was 39 years (range 2–81 years). Forty-eight patients (79%) were treated with chemotherapy (sequential $n=34$, concurrent $n=36$). The median RT dose was 54 Gy (range 6–60), and the median fraction dose was 1.8 Gy (range, 1.8–3). Most of patients (67%) had been treated with IMRT technique. Symptom relief was achieved in 36 patients (59%). At the time of this analysis, 41 (67%) patients had died, principally due to progression. Remissions were typically of short duration, as the median progression-free survival (PFS) was 11 months (95% CI=7–15 months). The median PFS of patients with low-grade glioma was significantly longer than high-grade (13 vs. 9 months, $P=0.05$). Radiation dose ≥ 54 Gy was associated with longer PFS in patients with high-grade glioma (14 vs. 3 months, $P < 0.001$). In subgroup analysis, patients with high-grade glioma received chemotherapy had longer PFS ($P=0.003$). The median survival from time of diagnosis was 25 months (95% CI=18–32 months). The median OS

of patients with low-grade glioma was significantly longer than high-grade (27 vs. 17 months, $P=0.028$). Radiation dose ≥ 54 Gy was associated with longer OS in patients with high-grade glioma (21 vs. 4 months, $P<0.001$). In subgroup analysis, patients with high-grade glioma received chemotherapy had longer OS ($P=0.004$). Patients show clinical ($P=0.001$) or radiological disease control ($P<0.001$) had significantly longer OS. In univariate analysis, various clinical, molecular, and radiological parameters were possible predictors for PFS and OS. In multivariate follow-up analysis, only low Ki67 value ($P=0.02$) and response to RT ($P=0.002$) remained as prognostic factors for longer PFS. While, p53 value ($P=0.013$), Ki67 value ($P=0.04$), RT dose ($P=0.06$), and response to RT ($P=0.08$) remained as potential predictors for OS.

Conclusions: RT with 54 Gy is a feasible and safe modality for brainstem gliomas with improvement of neurological symptoms in two-third of patients. Addition of chemotherapy seems to prolong survival of patients with high-grade gliomas.

P03-5

Improving quality-of-life in glioma patients: platform for exchange of patients' expertise in TTFields practice

Keßler A. F.^{1*}, Dufner V.¹, Weiland J.¹, Lilla N.¹, Linsenmann T.¹, Westermaier T.¹, Hagemann C.¹, Ernestus R.-I.¹, Löhr M.¹, Jentschke E.²

¹University Hospital Würzburg, Department of Neurosurgery, Würzburg, Germany

²University Hospital Würzburg, Department of Neurosurgery and Comprehensive Cancer Center, Würzburg, Germany

Background: Glioblastoma (GBM) Patients and their Relatives (PaR) face intense distress and psychological burden due to restricted survival and neurological/neuropsychological deficits. A novel therapy for newly diagnosed and recurrent GBM patients are Tumor Treating Fields (TTFields, alternating electric fields at 200 kHz), which provide active contribution to therapy for PaR, but require concerted attention as well. In addition, PaR have to adapt to possible social exposure due to the visible transducer arrays. An urgent need for personal exchange in communicating with GBM patients is observed in our clinical experience; in particular as expressed by female patients. In this study the needs of PaR to implement a platform for personal interaction with focus on TTFields treatment was systemically evaluated, and the proposed benefits experienced by PaR were analyzed.

Methods: Questionnaires to evaluate PaR's needs regarding meeting other PaR included: preferences for duration, frequency, and maximal travel distance, type and frequency of the desired professional support. Quality-of-life and emotional function were assessed two weeks before and after implementation of this program by the questionnaires PHQ-2 (level of depression; scale 0–10) and GAD-2 (level of anxiety; scale 0–10). Moreover, perception of everyday life restriction and social exposure were analyzed by a 5-digit-scale. Moreover, the effect on adherence to TTFields therapy will be assessed and presented.

Results: We assessed 26 PaR using TTFields at our department. Of the patients that answered the respective question 95% expressed general interest, with 89% wanting to meet other patients, relatives (39%), their physician (61%) and psychologist (50%). In line with this 94% of the relatives expressed general interest, with 88% wanting to meet patients, other relatives (94%), physician of their relative (82%) and psychologist (59%).

Therefore, a meeting outside of the hospital was established, accompanied and supported by the treating physician and psychologist. At baseline, the depression and anxiety level was at a low level at baseline for patients (PHQ-2: 1.2; GAD: 1.6), although it was higher for relatives (PHQ-2: 3.2; GAD: 3.6). Two weeks after the meeting, levels

were reduced (patients: PHQ-2: 1.2; GAD: 1.5, relatives: PHQ-2: 2.1; GAD: 2.3). In addition, the meeting resulted in a strong trend towards improved perception regarding social exposure (2.5 to 2.3 for patients, 2.9 to 2.3 for relatives) and everyday life restriction (2.5 to 1.7 for patients, 2.3 to 1.9 for relatives).

Conclusion: This analysis demonstrates that a guided communication amongst TTFields patients and relatives is able to improve the perception of social exposure and handling everyday life, while simultaneously meeting the assessed needs of patients and in particular their relatives. Thus, we suggest considering to implement such a concept into clinical routine to improve patients' quality-of-life.

P03-6

Safety and adverse event profile of tumor treating fields in EMEA based on a post-market surveillance analysis

Kebir S.^{1,2}, Lazaridis L.^{1,2}, Schmidt T.^{1,2}, Stoppek A.-K.^{1,2}, Glas M.^{1,2*}

¹Division of Clinical Neurooncology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany

²West German Cancer Center (WTZ), University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany

Background: The most aggressive brain tumor in adults is glioblastoma (GBM), constituting approximately 15% of all primary brain tumors. A substantial proportion of GBM patients are ≥ 65 years of age at the time of diagnosis. Tumor Treating Fields (TTFields), a treatment modality conveyed through the portable Optune system, are established in GBM treatment. As shown in the phase 3 trial, EF14, including 695 patients, the addition of TTFields to standard temozolomide treatment resulted in a significant improvement of overall and progression free survival in newly diagnosed GBM (ndGBM). There were no treatment limiting systemic adverse events in the EF-14 trial for ndGBM or in the EF-11 trial for recurrent GBM (rGBM). Here, we present post-marketing surveillance data from patients in the EMEA region including elderly patients (≥ 65 years) treated with Optune.

Methods: Surveillance data of patients in the EMEA region were analyzed based on the MedDRA body system (system organ class) and preferred terms. Additionally, surveillance data of patients ≥ 65 years of age in the EMEA region were evaluated separately.

Results: A total of 10,326 patients were treated with TTFields (ndGBM 52%, rGBM 41%, other diagnoses 7%) of whom 2054 (20%) patients were treated in the EMEA region. 19% of patients treated in this region were ≥ 65 years of age at the time of Optune treatment. 63% of all EMEA patients and 66% of EMEA patients ≥ 65 years of age reported ≥ 1 adverse event. Skin reaction was the most prevalent adverse event in both groups, occurring in 584 (28%) EMEA patients and 127 (32%) elderly patients. The remaining adverse event profile in elderly patients in the EMEA region is comparable to patients younger than 65 as well as overall EMEA patients: electric sensation (6%; 7%; overall: 7%), heat sensation (3%; 3%; overall: 3%), seizures (15%; 15%; overall: 15%), pain at any location (7%; 6%; overall: 6%) and general physical health deterioration (16%; 14%; overall: 14%).

Conclusion: This retrospective analysis demonstrates real-life evidence on TTFields use in overall EMEA patients with a particular focus on EMEA patients ≥ 65 years of age. The safety profile in this group of elderly patients is similar to that of patients younger than 65 and to overall EMEA patients. The most common adverse event registered was skin reaction, which is in line with the results of the phase 3 EF-11 trial for rGBM and the EF-14 trial for ndGBM patients. In summary, these results from post-marketing surveillance emphasize the safety of TTFields in GBM treatment, particularly in the elderly population.

P03-7**Single Center Langzeitergebnisse fraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie von Optikusscheidenmeningeomen**

Nevinny-Stickel M.*, Werlberger B., Vasiljevic D., Kvitsaridze I., Arnold C.R., Mangesius J., Seppi T., Lukas P., Ganswindt U.

Medizinische Universität Innsbruck, Univ.-Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Innsbruck, Österreich

Fragestellung: Das Optikusscheidenmeningeom ist ein Tumor, der von den meningoepithelialen Zellen des Nervus Opticus ausgeht. Da bei chirurgischen Interventionen die Gefahr einer Verletzung des Nervus Opticus mit nachfolgender Erblindung besteht, kommt die Operation nur im Sinne einer Erweiterung des knöchernen Kanals zum Einsatz. Meist werden diese Tumoren daher in kurativer Absicht bestrahlt. Seit längerem steht dafür die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie zur Verfügung, mit dem Ziel, dass auch die Sehkraft durch die Fraktionierung erhalten bleibt. In dieser retrospektiven Studie wurden alle Patienten, die wegen eines Optikusscheidenmeningeoms an unserer Klinik in den letzten 18 Jahren behandelt wurden bezüglich der lokalen Kontrollrate, dem Erhalt des Sehens und der Nebenwirkungsrate ausgewertet.

Methodik: Retrospektiv wurden 28 konsekutive Patienten mit 29 Optikusscheidenmeningeomen, die im Zeitraum Januar 2000 bis November 2018 in unserer Klinik bestrahlt wurden, in diese Auswertung eingebracht. Wenn nötig wurden die Patienten nochmals in unsere Ambulanz einbestellt und auch eine Untersuchung durch einen Augenarzt initiiert.

Ergebnis: Die Patienten wurden im median mit 6 Feldern (2–11) stereotaktisch bestrahlt. Im median wurde eine Zielvolumendosis von 50,4 Gy (49,8–56) mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy/d appliziert. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum beträgt 92 Monaten (7–215). Bildgebend liegt die lokale Kontrollrate der Tumore für den gesamten Nachbeobachtungszeitraum bei 100 %. 5 Patienten (18 %) waren schon vor der Therapie auf dem betroffenen Auge erblindet. In 6 Fällen (20 %) kam es nach der Bestrahlung zu einer Visusminderung. 13 Patienten (46 %) zeigten eine Verbesserung –, 5 Patienten (18 %) einen gleichbleibenden Visus.

Schlussfolgerung: Die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie von Optikusscheidenmeningeomen mit einer Dosis von 50,4 Gy ist auch im Langzeitverlauf eine günstige Behandlungsoption mit einer sehr guten lokalen Kontrollrate, die Sehkraft bleibt im überwiegenden Teil erhalten und die Nebenwirkungsrate ist gering.

P03-8**Ganzhirnbestrahlung mit simultan integriertem Boost und Hippocampuschonung: Erste Ergebnisse**

Rockel M., Vordermark D., Izaguirre V.*

Uniklinikum Halle, Strahlentherapie, Halle, Deutschland

Fragestellung: Bei der Bestrahlung zerebraler Metastasen werden immer häufiger Therapiekonzepte abseits der konventionellen Ganzhirnbestrahlung (GHB) eingesetzt. Eine mögliche Weiterentwicklung stellt die GHB mit integrierter Dosiserhöhung in den Hirnmetastasen (simultan integrierter Boost, SIB) und Dosisabsenkung im Hippocampus (HS) zur Schonung der kognitiven Funktion dar. In dieser retrospektiven Studie werden Patienten- und Therapiecharakteristika sowie erste Ergebnisse der an der Universitätsklinik Halle mit dieser Methode behandelten Patienten dargestellt und mit denen der Patienten gegenübergestellt, die im gleichen Zeitraum eine konventionelle Ganzhirnbestrahlung erhalten haben.

Methodik: Das Kollektiv umfasst alle Patienten mit Bestrahlungsbeginn vom 01.07.2016 bis 31.12.2017, die eine alleinige GHB oder eine GHB mit SIB mit oder ohne HS erhalten haben.

Ergebnis: Zum jetzigen Zeitpunkt liegen Daten von 35 Patienten mit konventioneller GHB und von 38 Patienten mit GHB mit SIB vor (davon 71 % inklusive HS).

Konventionelle GHB: Med. Alter 63,4 J. (46,6–81,5), überwiegend multiple Hirnmetastasen, 34 % NSCLC, 16 % SCLC, 13 % Mammakarzinom, 8 % Melanom, 11 % unbekannt, 18 % Sonstige, med. Karnofsky-Index 70 % (50–90), RPA 1: 0, RPA 2: 21, RPA 3: 12 Pat. (2 Pat. waren nicht zuzuordnen).

GHB mit SIB: Med. Alter 58 J. (38–85), med. Metastasenzahl 3 (1–14), 34 % NSCLC, 31 % SCLC, 6 % Mammakarzinom, 6 % unbekannt, 23 % Sonstige, med. Karnofsky-Index 70 % (60–90), RPA 1: 2, RPA 2: 30, RPA 3: 5 Pat., (1 Pat. konnte nicht zugeordnet werden).

Die Patienten mit konventioneller GHB erhielten 36 Gy in 12 Fraktionen. In der SIB-Gruppe existierten folgende Dosiskonzepte: 92 % erhielten 30 Gy im Ganzhirn mit 51–54 Gy (SIB auf Metastasen oder Resektionshöhlen) in 12 Fraktionen, bei 9 % der Patienten innerhalb dieser Gruppe erhielten ausgewählte Metastasen eine geringere SIB-Dosis (42 Gy). 8 % erhielten abweichende Konzepte (30/45 Gy in 10 Fraktionen, 20/40 Gy in 10 Fraktionen, 24/30 Gy in 12 Fraktionen). Die mediane durchschnittliche Dosis der geschonten Hippocampi betrug 9,12 Gy. In der Gruppe mit konventioneller GHB brachen 3 Pat. (9 %) die Therapie vorzeitig ab, in der SIB-Gruppe 4 Pat. (11 %). Das med. Gesamtüberleben inklusive Therapieabbrucher betrug 2,3 Monate bei konventioneller GHB und 5,8 Monate in der SIB-Gruppe bei einer med. Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten. Die 1- und 2-Jahresüberlebensrate lag bei 40 % und 31 % in der SIB-Gruppe, bei konventioneller GHB lag die 1-JÜR bei 14 %.

Schlussfolgerung: Für die Therapie mit den aufwendigeren Methoden (SIB und HS) wurden Patienten mit insgesamt höheren Prognosescores ausgewählt. Das mediane Gesamtüberleben und insbesondere die Langzeitergebnisse waren in dieser Gruppe besser als die der Patienten, die mit konventioneller GHB behandelt wurden.

P03-9**Cerebrale Rezidive nach trimodaler Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC – prognostische Faktoren und prognostische Bedeutung**

Pöttgen C.^{1*}, Kleinhans J.¹, Gauler T.C.¹, Wrede K.², Schuler M.³, Aigner C.⁴, Stamatis G.⁴, Eberhardt W.E.E.³, Stuschke M.¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Strahlentherapie, Essen, Deutschland

²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurochirurgie, Essen, Deutschland

³Universitätsklinikum Essen, Innere Medizin/Tumorforschung, Essen, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Essen, Klinik für Thoraxchirurgie, Ruhrlandklinik, Essen, Deutschland

Fragestellung: Prognostische Faktoren, die mit dem Auftreten eines cerebralen Rezidivs bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium III) nach trimodaler Therapie (Induktionschemotherapie, -Radiochemotherapie und Resektion) assoziiert sind, sowie der prognostische Einfluss verschiedener Faktoren auf den weiteren Krankheitsverlauf nach cerebralem Rezidiv wurden retrospektiv in einer homogen behandelten Patienten-Kohorte analysiert.

Methodik: Daten konsekutiver NSCLC-Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie (CTx/RTx) und thorakale Resektion erhielten, wurden analysiert. Auf eine Induktions-Chemotherapie mit Cisplatin-basierten Doublets folgte die kombinierte CTx/RTx (46 Gy/2 Gy qd bzw. 45 Gy/1,5 Gy bid).

Kumulative Häufigkeits- und Proportional Hazard-Analyse (PHA) wurden verwendet, um prognostische Faktoren für ein cerebrales Rezidiv bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC zu analysieren. Das prognostische Modell für cerebrale Rückfälle wurde unter Einschluss von Patienten-, Tumor-, und Therapie-assoziierten Faktoren erstellt.

Ergebnis: Insgesamt wurden 239 Patienten nach kompletter Induktionstherapie reseziert, von diesen waren 237 (m/w: 151/86, medianes Alter 58 (34–78) Jahre, Stadium IIB/IIIA/IIIB: 10 %/55 %/35 %, Plattenepithel-/Adenokarzinom/grosszell.; NOS: 41 %/45 %/14 %) evaluierbar. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 121 (41–181) Monaten wurde bei 128 Patienten ein Krankheitsrückfall diagnostiziert, von denen cerebrale Metastasen mit 38 % die häufigste Lokalisation repräsentierten. Bei 45 % dieser Patienten wurden solitäre Hirnmetastasen diagnostiziert und mittels Resektion plus Strahlentherapie bzw. Radiochirurgie behandelt. Faktoren, die in der univariaten und multivariaten Analyse signifikant mit dem Risiko eines cerebralen Erstrezidivs assoziiert sind, waren Geschlecht ($p=0,0005$, Gray's Test), Ausmass des mediastinalen Lymphknoten-Befalls (N0 vs single vs multi-Level, $p=0,016$), und Grading (G1/2 vs G3/4, $p=0,025$).

Die Überlebenszeit nach Diagnose einer cerebralen Metastase als Erst-Rezidiv beträgt median 8 Monate (95 %KI: 6,5–10,5). Es findet sich eine signifikante Assoziation mit dem Ausmass der Metastasierung. Während die Überlebensrate 1 und 2 Jahre nach der Diagnose einer solitären cerebralen Metastasierung 41 % bzw. 16 % betrug, war die Überlebensrate bei multiplen Hirnmetastasen an diesen Zeitpunkten 22 % bzw. 17 % ($p=0,05$, einseitiger Wilcoxon Test). Als weiterer prognostischer Faktor wurde nur das Ausmass der extracerebralen Metastasierung signifikant ($p=0,027$, log-rank Test).

Schlussfolgerung: Cerebrale Metastasen repräsentieren nach der intensivierten kurativen Lokaltherapie die dominante Rezidiv-Lokalisation. Die vorliegenden Daten zeigen, dass in diesem nicht nach Treiber-Mutationen selektierten Patienten-Kollektiv bei solitärer cerebraler Metastasierung und limitierter extracerebraler Tumorlast gute Langzeit-Überlebensraten erreicht werden können.

P03-10

Therapy with tumor treating fields (TTFields) and chemotherapy in a glioblastoma patient resulted in radiologic effects and local tumor control

Mergen E.*, Nolte A.

MVZ am Klinikum Rosenheim, Rosenheim, Germany

Background: Tumor Treating Fields (TTFields) are alternating electric fields with low intensity (1–3 V/cm) and intermediate frequency (100–300 kHz) for the treatment of solid tumors. In the EF-14 trial, the combination of TTFields at a frequency of 200 kHz with adjuvant temozolomide (TMZ) chemotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma (ndGBM) showed significantly increased progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and long-term survival rates. Significantly prolonged OS upon recurrence in patients that received TTFields in combination with 2nd line therapy compared to patients treated with 2nd line therapy alone was revealed in a post-hoc analysis of the EF-14 trial. Here, we report on a GBM patient who was treated with TTFields as 1st-line and 2nd-line therapy in combination with chemotherapy.

Methods: A 50-year-old male patient was diagnosed with an IDH1/IDH2 wildtype MGMT-promoter methylated GBM in June 2016. The tumor was completely resected and the patient received concomitant radio-chemotherapy followed by chemotherapy with TMZ and TTFields therapy for about eight months. TTFields therapy was subsequently terminated in accordance with the patient.

Results: Three month after conclusion of therapy, the tumor recurred at the genu of the corpus callosum distant from the primary tumor. Due to infiltration of the corpus callosum, surgical resection of the recurrent tumor was not possible. Next, the patient received radio-chemotherapy with TMZ followed by chemotherapy with procarbazine/CCNU in combination with TTFields therapy. However, another three months later, a third GBM manifestation was detected on the left side, close to hippocampus and mesial temporal lobe. In addition, this was accompanied by a unique change in radiologic imaging. This third GBM manifestation appeared to be very homogenous with a smooth structure in contrast to the appearance of a typical GBM.

Conclusions: In the case presented, the combined therapy with TTFields and procarbazine/CCNU was feasible and safe. In addition, the first as well as the second GBM manifestation was under good control without further progression and almost no edema using a combination of TTFields therapy and adjuvant chemotherapy. Yet, a unique radiologic response after TTFields therapy in combination with chemotherapy was detected upon third GBM manifestation. Additional insights on tumor response to this therapy might be provided by follow-up radiologic assessments of patients treated with TTFields.

P03-11

The role of a center coordinator for education and supply of glioblastoma patients with tumor treating fields (TTFields) in a medical care centre

Mergen E.*, Scherer K.

MVZ am Klinikum Rosenheim, Rosenheim, Germany

Background: Glioblastoma (GBM) is the most common type of primary malignant brain tumor in adults. Tumor Treating Fields (TTFields) are low-intensity (1–3 V/cm) and intermediate-frequency (100–300 kHz) electric fields with antimetabolic efficacy. The EF-14 trial demonstrated significantly increased progression-free survival and overall survival by the combined application of TTFields at 200 kHz with adjuvant temozolomide (TMZ) chemotherapy compared to TMZ monotherapy in patients with newly diagnosed GBM (ndGBM). As usage of TTFields (average monthly time on therapy) was determined as an independent predictor for overall survival, education of GBM patients is important.

Here, we report on the role of a center coordinator in medical care centre to improve education of patients on GBM therapy.

Methods: The consultation strategy was analyzed and centralized by the center coordinator to educate patients on TTFields therapy, in particular the mechanism of action, survival benefits, importance of usage, possible adverse events and device handling.

Results: Before the implementation of center coordinator, only few patients with GBM were willing to undergo TTFields therapy at our medical care center. The experienced center coordinator educates the GBM patients at the initiation of radiotherapy in a separate room that is equipped with all necessary tools for demonstration of TTFields therapy. In addition, a short presentation to illustrate daily life with TTFields therapy is shown. This introduction to the therapy is scheduled on a separate day to avoid information overload. During radiotherapy the patients meet the center coordinator once a week to discuss open questions and suggestions for improvement. After completion of radiotherapy patients are meeting the center coordinator every six week until completion of TTFields therapy. Centralizing education of patients by a center coordinator strongly increased the rate of patients that accepted TTFields therapy. Moreover, the center coordinator was able to support the physicians in education of the patients on GBM therapies.

Conclusions: Acceptance of TTFields therapy and a high usage rate of the therapy may be improved by a more centralized and more unified education of GBM patients by a center coordinator. Moreover, estab-

lishing a center coordinator for patients care is not only suitable for university hospitals, it also led to optimized patient care in our institution, a health care center with specialized medical services level II in a clinic composite with more than 1000 beds.

P04 – Hypofraktionierung, Radioimmuntherapie, Strahlenphysik

P04-1

3D Analyse der lokalen rekonstruierten Dichteverteilungsänderung bei lokaler Korrektur von Trigger-Phasen-Zeitpunkten während 4D CT Rekonstruktionen

Walke M.*, Diwakar B., Gabriel C., Brunner T.

Universität Magdeburg, Med. Fakultät, Klinik für Strahlentherapie, Magdeburg, Deutschland

Fragestellung: 4D CTs spielen in der modernen Radiotherapieplanung zunehmend eine wichtige Rolle und sind bei speziellen Indikationen weitestgehend etablierter Standard. Die Verfahren zur Übertragung und die Methoden zur Auswertung von Atemsignalen unterscheiden sich hinsichtlich der Kombinationen der jeweiligen Hersteller zueinander deutlich. Bei der benutzten Kombination Anzai System (Piezosensor/Atemgurt) und Canon Aquilion LB CT (Toshiba) werden nur Einatem-Phasentrigger Signale vom Anzai-System zum Canon-CT übertragen. Die Analyse- und Auswertefunktionen der Anzai Breath Analyse-Software sind begrenzt und die zeitliche Position der übertragenden Pulse ist manchmal ungenau oder einige Pulse fehlen, wodurch nachträgliche Korrekturen der lokalen Trigger-Zeitpunkte am CT notwendig sind. Der Einfluss von zeitlichen Korrekturen auf die resultierende 3D Raumverteilung von Dichten wurde untersucht. Die Einschätzung der notwendigen Korrektionsgenauigkeit und die räumlichen Folgen dieser Korrekturen sollte vorgenommen werden.

Methodik: Verwendet wurde die Kombination Anzai System 733V und das Canon Aquilion LB CT. Beim Anzai System handelt es sich um ein Gurtsystem, bei dem ein im Gurt eingesetzter Piezo-Sensor Atemdruckkurven des Patienten sensitiv aufnehmen kann. Die interne Software des Anzai Systems detektiert mehr oder weniger gut die Einatem-Trigger-Signale und berechnet daraus in der Nähe der Einatem-Phasen schmale Pulse, die folgend an das Canon-Aquilion CT übertragen werden. Zeitgleich mit der Übertragung dieser Pulse erfolgt der eigentliche 4D CT Rohdatenscan, aus dem folgend eine zuvor definierte Phasen CT Anzahl berechnet wird. Die korrekte Position der übertragenen Trigger Pulse kann mit einer eigenen Software nachgeprüft und neu berechnet werden. Die eigene Ersatzrechnung ermöglicht Korrekturen, so dass die aus der Anzai Software berechneten Trigger-Pulse neu bestimmt werden. Am Canon Aquilion CT können die vom Anzai System importierten Trigger-Pulse nach dem Ende der Akquise manuell verändert werden.

Ergebnis: Die jeweils veränderten neu angestoßenen Rekonstruktionen mit einem lokal veränderten Trigger-Zeitpunkt wurden ausgewertet. Die maximalen Phasen wurden untereinander verglichen. Die resultierenden Dichteänderungen in den korrespondierenden Slices wurden untersucht. Es wurden resultierende lokale räumliche Dichtedifferenzen bestimmt. Die Formen der resultierenden Isowert-Differenzwolken wurden analysiert.

Schlussfolgerung: Das vorgestellte Rechenverfahren ermöglicht eine genaue Analyse der in den Ortsraum projizierten lokalen Trigger-Zeitpunkt Korrekturen. Die errechneten Abweichungen sind stark abhängig von der Größe der Trigger-Zeitkorrektur. Auch die Form der Abweichung, insbesondere die Art und Weise der Ausbreitung in alle Raumrichtungen ist lokal unterschiedlich und davon abhängig, an welchem konkreten Zeitpunkt der gesamten Atemzeitkurve die Trigger-Zeitpunkt-Korrekturen vorgenommen wurden.

P04-2

Radiotherapie von Patienten mit Beckentumoren und Hüft-TEP – eine Vergleichsmessung

Strauß D.*, Genz C., Geißler P., Berger K., Hentschel B.

Südharzlinikum Nordhausen gGmbH, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Nordhausen, Deutschland

Einleitung: Bei der RT von Beckentumoren wird der Strahlentherapeut immer häufiger mit dem Vorhandensein von Hüft-TEP konfrontiert. Da der Einfluss der TEP auf die Dosisverteilung (Bildung von Sekundärelektronen) von den meisten Berechnungsalgorithmen nicht vollständig berücksichtigt wird, muss man bei direkter Durchstrahlung der TEP mit dem Vorhandensein von nicht berechenbaren Dosismaxima an den Übergängen TEP/Gewebe ausgehen, was die Lockerung der Prothesen verursachen kann. Aus diesem Grund wird in den meisten Kliniken nicht direkt durch die TEP gestrahlt, was oft zu Lasten einer optimal konform angepassten Dosisverteilung geht.

In Nordhausen werden in der klin. Routine Lokoregionär ausgedehnte PTV im Becken mit einer 2-ARC VMAT-Technik realisiert. Beim Vorhandensein von TEP werden mit der Anwendung von „Avoidance sectors“ während der Optimierung die kritischen Bereiche ausgespart, was durch die Reduktion der Freiheitsgrade auch oft eine Verschlechterung der Dosisverteilung bedeutet und zusätzlich mit einem enormen Aufwand bei der Bestrahlungspl. verbunden ist.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob bei der Optimierung ohne „Avoidance sectors“ und der max. Schonung der TEP als OAR durch die Erhöhung der Freiheitsgrade ähnl. Messergebnisse erzielt werden.

Methodik: Zur Beurteilung dieser Fragestellung dient ein selbst entworfenes Becken-Messphantom aus ballistischer Gelatine, in dem zwei Hüft-TEP integriert sind. Dieser Messaufbau weist eine mittlere arithmetische Dichte von Körpergewebe auf. Zur direkten und reproduzierbaren Bestimmung der während der VMAT eingebrachten Dosis soll ein zusätzlicher Messkanal im Phantom dienen. Das PCT erfolgt am Toshiba Aquilion LB-CT, die Bestrahlungsplanung am Varian-Eclipse-Planungssystem (13) und die Bestrahlung erfolgt am Varian Truebeam 2.5.

Die Bestrahlungsplanung wurde mit und ohne „Avoidance sectors“ durchgeführt, wobei bei der Planung ohne „Avoidance sectors“ eine hohe Priorität auf die max. Schonung der TEPs gelegt wurde. Aus diesen Plänen wird rechnerisch als auch messtechnisch das Vorhandensein von Dosismaxima bei optimaler Schonung der TEP und Beachtung einer homogen konform angepassten Dosisverteilung bestimmt.

Ergebnisse: Zunächst wurden die Untersuchungen für kleine ZV (Prostata-Ca ohne Lymphabfluss) durchgeführt. Hierbei zeigen die Dosisverläufe und das DVH bei der Methode ohne „Avoidance sectors“ eine bessere Anpassung der Isodosen an das PTV bei vergleichbarer Schonung der TEP. Beim Vergleich der berechneten Werte mit den Messwerten im Phantom ist eine sehr gute Übereinstimmung zu beobachten; Dosismaxima wurden nicht festgestellt.

Schlussfolgerung: Erste Ergebnisse zeigen bei kleinen Beckentumoren für die Methode ohne „Avoidance sectors“ eine bessere Anpassung der Dosisverteilung an das PTV bei vergleichbarer Schonung der TEP ohne erkennbare Dosismaxima. Um noch bessere Aussagen machen zu können, werden derzeit weitere Untersuchungen für große Beckentumore durchgeführt und ausgewertet.

P04-3

Validierung der elastischen Bildregistrierung am Tomotherapiegerät

Schwedas M.*, Vogt F., Howitz S.

Universitätsklinikum Jena, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Jena, Deutschland

Fragestellung: Die adaptive Strahlentherapie hält immer mehr Einzug in die klinische Routine. Hier ist die rigide Registrierung von Planungs- und Kontrolldaten Stand der Technik. Elastische Deformationen wie Gewichtsverlust, Tumorschrumpfung bleiben unberücksichtigt. Mit der neuen Precision Software (1.1.1.1) der Firma Accuray® besteht über die MIM® Software die Möglichkeit der elastischen Bildregistrierung (DIR). Diese wurde an einem Phantom mit reproduzierbaren elastischen Transformationen auf die Einsetzbarkeit in der klinischen Routine sowie die Genauigkeit des DIR-Algorithmus validiert.

Methodik: Für die Validierung wurde ein helikaler Tomotherapieplan auf dem kVCT des Cheese Phantoms (Gammex®) mit unterschiedlichen Dichte-Plugins gerechnet. Dieser Plan wurde punktwise im homogenen Dosisbereich mit einer Ionisationskammer verifiziert. Anschließend erfolgte die Dosisberechnung auf dem MVCT. Diese basierte auf einer separat aufgenommenen HU-Elektronendichte-Kalibrierkurve, die aufgrund der energieabhängigen Schwächungskoeffizienten notwendig ist. Abschließend wurden mehrere MVCTs mit unterschiedlicher Anordnung der Dichte-Plugins aufgenommen und mit dem kVCT Referenzdatensatz rigide und elastisch registriert. Die daraus resultierenden Dosisdifferenzen wurden ausgewertet.

Ergebnisse: Der Vergleich der Dosisberechnungen des Referenzplanes auf dem MVCT und dem kVCT, sowie das Ergebnis der Ionisationskammermessung zeigte geringe dosimetrische Abweichungen (<1 %). Für die elastische Fusionierung hat die Auflösung des MVCTs einen nicht unerheblichen Einfluss. In Abhängigkeit von der Auflösung konnte eine unterschiedliche Längsverschiebung der gesamten Phantommatrix einschließlich der Dosisvoxel verifiziert werden. Bei der Analyse der Dosisdifferenz kann das Ergebnis fälschlicherweise als eine Fehlplatzierung in Längsrichtung interpretiert werden. Bei einer rigiden Fusionierungsbetrachtung ließen sich diese Abweichungen nicht bestätigen. Bei größeren Dichtegradienten im Phantom wurden in der elastischen Fusionierung größere Dosisabweichungen berechnet, besonders in der Nähe von steilen Dosisgradienten.

Schlussfolgerung: Die Qualität des DIR-Algorithmus ist von der MVCT-Qualität abhängig. Eine bessere Bildqualität würde allerdings mit einer höheren Patientenexposition korrelieren. Der Vergleich der Dosisberechnungen zwischen MVCT und kVCT zeigte eine gute Übereinstimmung. Die Dosisdifferenz der elastischen Registrierung bei Dichteunterschieden, vor allem in unmittelbarer Nähe zu Dosisgradienten, ist der Ungenauigkeit des DIR-Algorithmus verschuldet. Hier wären Interpretationsparameter wie distance to agreement wünschenswert. Der automatisierte workflow der elastischen Registrierung sollte immer von einem Arzt auf Plausibilität überprüft werden, da der Algorithmus in der klinischen Routine noch nicht ausreichend verifiziert ist.

P04-4

Dosimetrische Überprüfung von HDR-Bestrahlungsplänen dreier verschiedener Entitäten basierend auf Messungen mit einem 2D-Array

Hermani H.^{1*}, Haddad H.¹, Temming S.¹, Budde M.², Adamietz I.A.², Pinkawa M.¹

¹Robert-Janker Klinik, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Bonn, Deutschland

²Marien Hospital Herne, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Herne, Deutschland

Fragestellung: Ziel dieser Arbeit ist es, eine Methode zu entwickeln, mit der komplexe HDR-Brachytherapie-Bestrahlungspläne dosimetrisch verifiziert werden können. Die Überprüfung komplexer Bestrahlungspläne ist heutzutage Standard in der Teletherapie. Daher werden VMAT-Bestrahlungspläne vor dem klinischen Einsatz durch ein geeignetes Verfahren überprüft. Für dieses Verfahren wird häufig ein 2D-Array mit Ionisationskammern verwendet. Bei der HDR-Brachytherapie

ist die dosimetrische Verifizierung von komplexen Bestrahlungsplänen vor der klinischen Anwendung noch nicht üblich.

Methodik: Es wurden Bestrahlungspläne der Mamma, der Prostata und des Endometriumkarzinoms überprüft. Für die Brachytherapie der Mamma wurde ein MammoSite-Ballon verwendet. Der Prostataplan wurde mit 17 Hohlnadeln erstellt. Der Bestrahlungsplan des Endometriumkarzinoms wurde mit einem vaginalen Applikator mit einem Durchmesser von 23 mm erstellt. Alle Bestrahlungspläne wurden mit dem TG-43-Formalismus berechnet. Zu diesem Zweck wurde der ursprüngliche Patientenbestrahlungsplan (Varian, BrachyVision v.15) in ein Wasserphantom exportiert. Anschließend wurde die Dosismatrix von diesem Plan exportiert. Die Messungen erfolgten in einem Wasserphantom (PTW, Abmessungen 73,5 cm x 63,5 cm x 52 cm) mit einem 2D-Array mit 729 Ionisationskammern (PTW). Zu diesem Zweck wurde das 2D-Array wasserdicht verpackt und in einem geeigneten Abstand zum Applikator positioniert. Für die Auswertung der Messungen haben wir die von jeder einzelnen Ionisationskammer gemessene Dosis mit der zuvor an dieser Stelle berechneten Dosis verglichen.

Ergebnis: Die Abweichungen der Messwerte der einzelnen Ionisationskammern wurden mit den zuvor berechneten Werten verglichen. Bei allen drei Entitäten wurden an den Rändern des 2D-Arrays größere Abweichungen von mehr als 8 % festgestellt. Hier war jedoch die Dosis so niedrig, dass sie klinisch nicht relevant ist. Im Durchschnitt betrug die Dosisabweichung im MammoSite-Plan 5 %, für den Prostataplan 6 % und für den Endometriumplan 3 %. Die höhere Abweichung im Prostataplan kann auf die ungenauere Positionierung der Nadeln im Wasserphantom zurück geführt werden. Auch die höhere Dosis durch die Quellenfahrzeit durch die 17 Hohlnadeln kann eine Rolle spielen, da diese vom Bestrahlungsplanungssystem nicht berücksichtigt wird.

Schlussfolgerung: Bevor komplexe Brachytherapie-Bestrahlungspläne klinisch angewendet werden, ist es sinnvoll diese dosimetrisch zu verifizieren. Dies sollte analog zu dem Prozess in der Teletherapie erfolgen, wo IMRT- und VMAT-Bestrahlungspläne vor dem klinischen Einsatz dosimetrisch überprüft werden. Nur so können Fehler vor der klinischen Anwendung erkannt werden. Diese wären zum Beispiel falsch angeschlossene Applikatoren (z. B. Prostata, mehrlumiger MammoSite Ballon). Darüber hinaus sollte diskutiert werden, ob die Einführung von einem Bewertungskriterium wie der Gamma-Index für die HDR-Brachytherapie sinnvoll ist.

P04-5

Tumorbewegung und ihre Auswirkungen auf die lokale Kontrolle bei stereotaktischer Radiotherapie (SBRT) bei Patienten early stage – NSCLC

Gerum S.*¹, Hadi I., Roengvoraphoj O., Freislederer P., Heinz C., Belka C., Niyazi M., Manapov F.

Radioonkologie LMU München, Strahlentherapie und Radioonkologie, LMU München, München, Deutschland

Hintergrund: Im Folgenden werden unsere Ergebnisse bezüglich des Einflusses der Tumorbeweglichkeit auf die lokale Kontrolle bei stereotaktisch ablativer Radiotherapie (SBRT) bei limited disease – NSCLC dargestellt.

Methodik: Wir analysierten retrospektiv 127 Patienten (83 male/44 female) welche durch internistische Komorbiditäten keine operative Therapie erhalten konnten und daher zwischen 2008–2017 mittels SBRT in unserer Institution behandelt wurden. 26 Patienten (20 %) wiesen zentrale Tumoren auf, bei 101 Patienten (80 %) wurde eine periphere Lokalisation diagnostiziert (nach RTOG), während bei 38 Patienten eine Tumorkontaktsituation mit Pleurakontakt vorlag. Bei 22 Patienten (17 %) erfolgte die Therapieplanung mittels Planungs CT in maximaler Inspiration, Atemmittellage und maximaler Expiration. Bei den restlichen 105 Patienten (83 %), welche alle ab 2011 behandelt

wurden, erfolgte die Behandlungsplanung 4-D-CT basiert (jeweils mit 10 sequenziellen Atemphasen, mit einer CT Schichtung von 3 mm).

Ergebnis: Die mittlere Bewegung in cc-Richtung betrug 6 mm (range 0–21), in ap-pa 3 mm (range 0–10) und in re/li 2 mm (range 0–10). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der cc Bewegungsamplitude zwischen den zentralen und den peripheren Tumoren. Vergleicht man Tumore des Oberlappens mit Tumoren im Unterlappen, so konnte man einen signifikanten Bewegungsunterschied in cc-Richtung feststellen (3 vs. 12 mm, $p=0,001$). Die Implementierung des 4-D-CTs zur Behandlungsplanung war ein signifikanter Prädiktor für die lokale Kontrolle (1 Jahr 98 % vs. 70 % und 2 Jahre LC 87 % vs. 59 % mit und ohne 4 D CT; $p=0,001$, jeweils). Die zentrale Lokalisation war mit einer signifikant reduzierten lokalen Kontrolle nach 1 und 2 Jahren verbunden (93 % und 91 % vs. 88 % und 58 % bei peripheren und zentralen Tumoren; $p=0,019$), wobei die Lokalisation in den verschiedenen Lungenlappen keinen Einfluss auf die lokale Kontrolle hatte.

Schlussfolgerung: Der Einsatz einer 4 D CT basierten Bestrahlungsplanung für die SBRT ist obligat und hat erhebliche Auswirkungen auf die lokale Kontrolle.

P04-6

Zentrale hepatobiliäre Toxizität bei der hypofraktionierten und stereotaktischen Strahlentherapie der Leber. Brauchen wir Constraints?

Gkika E.^{1*}, Nugues L.², Weis C.², Bartl N.², Kirste S.², Adebahr S.², Wiehle R.², Baltas D.², Brunner T.B.³, Grosu A.-L.²

¹Uniklinikum Freiburg, Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

²Uniklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland

³Uniklinik Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

Ziel: Ziel dieser Analyse war die hepatische Toxizität bei der hypofraktionierten Strahlentherapie von primären und sekundären Lebertumoren zu evaluieren.

Material und Methoden: Patienten mit cholangiozellulären (CCC) oder hepatozellulären Karzinomen (HCC) oder Lebermetastasen (M) wurden in 3–12 Fraktionen stereotaktisch oder hypofraktioniert behandelt. Um ein Vergleich zu ermöglichen wurde die Dosis im Bereich der Leber umgerechnet auf die 2 Gy – äquivalente Dosis (EQD2) mit einem α/β von 2.5. Um die Dosis im Bereich des Leberhilus zu evaluieren, haben wir die Portalvene (PV) konturiert und eine Expansion von 5 mm, analog Toesca et al., definiert (PV5) und die Dmean (PVmean, PV5mean), Dmax (PVmax, PV5max) und D5cc (PV5cc, PV55cc) berechnet. Ferner haben wir die mediane Leberdosis (LDmean) sowie die Dosis bei 700cc (D700cc) und 800cc (D800cc) des gesunden Lebergewebes evaluiert. Die hepatobiliäre Toxizität wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 definiert.

Ergebnisse: Zwischen 2010 und 2017 wurden insgesamt 172 Patienten behandelt mit 247 Läsionen, davon 63 Patienten mit 91 HCC Läsionen, 46 Patienten mit 65 CCC Läsionen und 63 Patienten mit 91 Lebermetastasen. Neun Patienten hatten Grad 3 Toxizität ohne Progress. Die D800cc, aber nicht die D700cc oder die LDmean, korrelierte mit dem Auftreten von Toxizitäten (HR 1,043, 95 % KI 1,009–1,077, $p=0,012$). Ferner korrelierte PVmean ($p=0,04$) und PV5cc ($p=0,01$) mit dem Auftreten von Toxizitäten, sowie die PV5mean ($p=0,04$) und grenzwertig die PV55cc ($p=0,05$)

Zusammenfassung: Eine hohe Dosis im Bereich des Leberhilus korreliert mit dem Auftreten von hepatobiliärer Toxizität. Constraints für PVmean und PV5cc sollen definiert um das Risiko zu vermeiden.

P04-7

Dosimetrische Verifikation von stereotaktischen Bestrahlungsplänen

Senn A. M., Garbe S. *, Müdder T., Schoroth F., Röhner F., Koch D., Schmeel C., Wilhelm-Buchstab T., Leitzen C., Heimann M., Tschirmer S., Bücheler B., Baumert B. G.

Radiologische Universitätsklinik, Strahlentherapie, Bonn, Deutschland

Fragestellung: Eine präzise dosimetrische vom Beschleunigerhersteller unabhängige Verifikation von stereotaktischen Bestrahlungsplänen unterliegt multifaktoriellen Einflüssen. Welche Detektoreigenschaften müssen für eine präzise räumliche und dosimetrische Verifikationsmessung von stereotaktischen Bestrahlungsplänen gegeben sein?

Methodik: Hierzu wurden an einen Truebeam STx (Varian mit HDMLC) 30 stereotaktische Patientenbestrahlungspläne erstellt und mit dem Octavius 4D System und dem flüssigkeitsgefüllten Ionisationskammer-Array 1000SRS (PTW, Freiburg) verifiziert. Die Patientenpläne wurden ausschließlich in Dynamischer Arc-Technik mit dem Bestrahlungsplanungssystem Eclipse Vers. 13.6 (Varian) erstellt. Als dosimetrische Parameter des Ionisationskammer-Arrays wurden die Dosisleistungsabhängigkeit bei den Photonenergien 10MVfff und 6MVfff und die Feldgrößenabhängigkeit für Feldgrößen bis 1×1 cm untersucht. Mit 977 Detektoren auf einer Fläche von 11×11 cm ist es mit dem Ionisationskammer-Array möglich, Dosisverteilungen mit einer räumlichen Auflösung von <5 mm zu messen. Das Octavius 4D System ermöglicht darüber hinaus eine Dosismessung entlang einer vollständigen 360° -Drehung. Ausgewertet wurden die Verifikationsmessungen mithilfe von des Programmes VeriSoft Vers. 6.1 (PTW, Freiburg).

Ergebnis: Als Ergebnisse der dosimetrischen Eigenschaften zeigen sich, dass das Ionisationskammer-Array eine Feldgrößenabhängigkeit für Felder kleiner als 3×3 cm aufweist, diese manifestiert sich sowohl bei Bestrahlungsplänen mit statischen Feldern als auch mit Dynamischen Arc-Feldern. Die maximalen Dosisabweichungen liegen bei 6 % beziehungsweise 2 %. Die Dosisleistungsabhängigkeit bei der Verifikation von stereotaktischen Bestrahlungsplänen war bei gleichbleibendem SSD und Feldgröße kleiner als 1 %.

Die Gamma-Analyse der stereotaktischen Verifikationspläne mit 3 mm und 3 % ergab stets eine Pass-Rate von über 95 %, allerdings waren größere Abweichung überwiegend im Niedrigdosisbereich und nicht Behandlungsbereich zu erkennen.

Schlussfolgerung: Das Octavius 4D System mit dem Ionisationskammer-Arrays 1000SRS bietet eine herstellerunabhängige und effektive Methode, um Dosisverteilungen für die Verifikation von stereotaktischen Bestrahlungsplänen zu messen. Durch seine Eigenschaften ist es geeignet bei hohen Dosisraten zu messen. Die Möglichkeit einer Rotation des Octavius 4D Systems parallel zur Gantry, lassen eine Simulation einer tatsächlichen Patientenbestrahlung zu, so können etwaige Schwerkrafteinflüsse auf die MLCs oder die Gantryrotation und deren direkter Effekt auf die Dosisverteilung überprüft werden. Die Absolutdosismessung mit dem Ionisationskammerarrays für kleine Felder ist allerdings fehlerbehaftet.

Das Octavius 4D System bietet eine unabhängige Alternative zur z.B. EPID-basierten Verifikation von stereotaktischen Patientenbestrahlungsplänen in der Strahlentherapie.

P05 – Kolorektal, Lunge

P05-1

Radio sensitivierung von Kolorektalkarzinomzellen durch dauerhafte Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil

Rothkamm K.^{1*}, Rieckmann T.^{1,2}, Christiansen S.¹, Brinker A.¹, Stein A.³, Schumacher U.⁴, Frenzel T.^{4,5}, Petersen C.⁵, Burdak-Rothkamm S.^{5,6}

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

²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Hamburg, Deutschland

³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarkstransplantation, Hamburg, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Anatomie und Experimentale Morphologie, Hamburg, Deutschland

⁵Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Hamburg, Deutschland

⁶Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Pathologie, Hamburg, Deutschland

Fragestellung: Trifluridin/Tipiracil (FTD/TPI) zeigt klinische Wirksamkeit in intensiv vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom und stellt deshalb eine mögliche Alternative zur derzeitigen Capecitabin-basierten Radiochemotherapie dar. Allerdings sind die zu Grunde liegenden Mechanismen noch nicht vollständig verstanden. Hier untersuchten wir das Ansprechen von vier kolorektalen Krebszelllinien auf FTD/TPI allein und in Kombination mit Bestrahlung, um eine präklinische Grundlage für die FTD/TPI-basierte Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms zu schaffen.

Methodik: Die kolorektalen Kebszelllinien HT29 (MSS, CIN+, Ras wt, BRAF mut (V600E), p53 mut), HCT116 (MSI, CIN–, Ras mut, BRAF wt, p53 wt), SW48 (MSI, CIN–, Ras wt, BRAF wt, p53 wt) und CaCo2 (MSS, CIN+, Ras wt, BRAF wt, p53 mut) wurden auf Zellüberleben (Beta-Hexosaminidase Assay), Trifluridin-Einbau (anti-BrdU Immunofluoreszenz), DNA-Schädigung (H2AX-Phosphorylierung), Zellzyklusverschiebung (5-Ethynyl-2'-Desoxyuridin Pulsmarkierung und Durchflusszytometrie) und Koloniebildungsfähigkeit nach Behandlung mit FTD/TPI und/oder Röntgenstrahlung untersucht.

Ergebnis: Während die Behandlung mit 1–10 µM FTD/TPI für drei Tage nur einen geringen Einfluss auf den Zellmetabolismus ausübte, zeigte sich nach fünftägiger Behandlung eine deutliche Inhibition bei allen Konzentrationen in allen Zelllinien außer CaCo2. Alle Linien inkorporierten ähnliche Mengen an Trifluridin in der S-Phase, unabhängig von der FTD/TPI Konzentration und der Dauer der Behandlung. Anschließend arretierten die Zellen in der S-Phase und wurden schließlich auf Grund von Endoreplikationsvorgängen polyploid. FTD/TPI-Behandlung für 2, 6 und 24 h induzierte gamma-H2AX hauptsächlich in der S/G2-Phase, während Zellen in der G1-Phase überwiegend unbeeinflusst blieben. Interessanterweise näherte sich das gamma-H2AX-Signal in FTD/TPI-resistenten CaCo2-Zellen nach 6 h dem Niveau von unbehandelten Kontrollen an. Koloniebildungsexperimente nach Behandlung mit 4 µM FTD/TPI und Bestrahlung allein sowie in vier verschiedenen Behandlungskombinationen demonstrieren rein additive Effekte, wenn die Kombinationsbehandlung innerhalb von 6 h erfolgte. Im Gegensatz hierzu verursachte die Vorbehandlung mit FTD/TPI für 24 h eine deutliche Radiosensitivierung (DEF 1,5–3) in allen untersuchten Zelllinien. Eine Xenograftstudie zum in-vivo-Nachweis der Kombinationswirkung unter fraktionierter Behandlung läuft derzeit.

Schlussfolgerung: Zellzyklusarrest und Endoreplikation führen zur Polyploidie und tragen wahrscheinlich zur tumorwachstumshemmenden Wirkung von FTD/TPI bei. Der deutliche radiosensitivierende Effekt nach 24 h Vorbehandlung mit FTD/TPI liefert eine präklinische Grundlage für die Entwicklung eines fraktionierten Kombinationschemas aus FTD/TPI und Strahlentherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms.

Teile dieser Studie wurden von Servier Affaires Medicales und Servier Deutschland GmbH finanziert.

P05-2

Ergebnisse und Nebenwirkungen einer definitiven Radiochemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel bei Patienten mit Ösophaguscarcinom – Freiburger Kohorte

Kirste S.^{1*}, Murnik M.¹, Toncheva P.¹, Höppner J.², Grosu A.-L.¹, Nicolay N. H.¹

¹Uniklinik Freiburg, Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

²Uniklinik Freiburg, Klinik für Viszeralchirurgie, Freiburg, Deutschland

Fragestellung: Eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel hat in der CROSS Phase III Studie einen großen Überlebensvorteil gezeigt und ist gegenwärtig der Standard bei Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten. Es ist jedoch unklar, ob dieses Therapieregimen auch bei Patienten, die eine definitive Radiochemotherapie erhalten durchführbar ist und bessere Ergebnisse im Vergleich zur Standardtherapie mit Cisplatin und 5-Fluoruracil zeigt.

Methodik: Patienten mit histologisch gesichertem Ösophaguscarcinom, die mit einer definitiven Radiochemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel (Cab/Pax) zwischen 2010 und 2017 behandelt wurden, wurden in diese Analyse eingeschlossen und mit einer Kohorte, die eine definitive Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluoruracil (Cis/5-FU) erhielt, verglichen. Das Überleben und die Lokalkontrollrate wurden mit der Kaplan-Meier Methode ermittelt und mit dem log-rank test verglichen.

Ergebnis: Insgesamt wurden 53 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Das Alter betrug im Median 66 Jahre (range 31–81 Jahre). Ein Plattenepithelcarcinom wurde bei 42 (79 %) Patienten und ein Adenocarcinom bei 11 (21 %) Patienten diagnostiziert. 39 Patienten (74 %) hatten einen T3-4 Tumor und 42 Patienten (79 %) hatten positive Lymphknoten. Die mediane Bestrahlungsdosis betrug 58,8 Gy in Einzeldosen von 1,8 Gy. 17 Patienten bekamen Cab/Pax und 36 Patienten Cis/5-FU. Patientencharakteristika und klinische Parameter waren in beiden Gruppen gleich verteilt.

13/53 Patienten (24,5 %) haben ein Lokalrezidiv entwickelt nach einer medianen Zeit von 9 Monaten nach der Therapie. Die Lokalrezidivrate nach 2 Jahren war in beiden Gruppen identisch (38 % Cab/Pax vs. 36 % Cis/5-FU, $p=0,960$). Das Gesamtüberleben betrug 42 % nach 2 Jahren und 30 % nach 3 Jahren für die Gesamtkohorte. Für Patienten, die Cab/Pax erhielten betrug das Überleben nach 2 Jahren 42 % und für Patienten, die Cis/5-FU erhielten 44 % und nach 3 Jahren 28 % für Cab/Pax behandelte Patienten im Vergleich zu 32 % ($p=0,455$).

Abgesehen von milder bis moderater Mukositis und Myelosuppression, typischerweise mit einer Radiochemotherapie assoziiert, wurde keine schwere Therapie assoziierte Toxizität in beiden Gruppen dokumentiert.

Die Histologie hatte keinen Einfluss auf das Überleben. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Plattenepithelcarcinom und Adenocarcinom (48 vs. 28 % nach 2 Jahren, $p=0,727$).

Schlussfolgerung: Es zeigte sich kein Unterschied bei Gesamtüberleben und Lokalrezidiven bei Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguscarcinom, die mit einer definitiven Radiochemotherapie mit Cab/Pax oder Cis/5-FU behandelt wurden. Die Toxizität war in beiden

Gruppen vergleichbar. Es sind prospektive Studien notwendig, die die Rolle einer definitiven Radiochemotherapie mit Cab/Pax bei Patienten mit Ösophaguscarcinom untersuchen.

P05-3

Evaluation of Dworak grading system as prognostic indicator after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients

Buecker R.^{1*}, Hansen T.², Jaenke G.¹, Hiller W.³, Hartmann F.⁴, Schaefer U.¹

¹Klinikum Lippe GmbH, Strahlentherapie und Radioonkologie, Lemgo, Germany

²Klinikum Lippe GmbH, Institut für Pathologie, Detmold, Germany

³Klinikum Lippe GmbH, Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Detmold, Germany

⁴Klinikum Lippe GmbH, Hämatologie und Internistische Onkologie, Lemgo, Germany

Background and aims: The objective of this study was to assess the prognostic role of Tumor Regression Grading (TRG) according to the Dworak system on progression free survival (PFS) after chemoradiotherapy (CRT) in locally advanced rectal cancer.

Methods: In total, 159 patients with locally advanced rectal cancer who underwent neoadjuvant CRT from January 2007 and December 2016 were enrolled. PFS (any relapse after surgery) was tested against TRG (Dworak grade 1 + 2 versus Dworak grade 3 + 4) and other potential risk factors (age, gender, pre- and postoperative T-stage, pre- and postoperative N-stage, grading, lymph invasion, vessel invasion, chemotherapy regime, resection margin, treatment delay). Risk factors with a highly significant influence ($p < 0.01$) in the univariate Kaplan-Meier (KM) estimation were tested for independence using the multivariate cox regression model.

Results: With a mean follow-up of 42.5 months (M), mean estimated PFS for all patients was 91 M. In the univariate KM estimation, the mean PFS for TRG Dworak grade 1 + 2 ($n=109$) and grade 3 + 4 ($n=50$) was 53.6 M and 121 M, respectively ($p < 0.001$). Other high significant risk factors were postoperative N-stage (negative versus positive), lymph invasion (L0 versus L1), and resection margin (R0 versus R1/2). In the multivariate analysis, only TRG and post-op N-stage were significant independent risk factors.

Conclusions: In this analysis, Dworak Tumor Regression Grading appears to be a prognostic marker for oncologic outcomes in locally advanced rectal carcinoma treated with neoadjuvant CRT.

P05-4

Hyperfraktioniert-akzelerierte Radiotherapie vor Operation des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms

Geinitz H.*, Feichtinger J., Kocik L., Track C., Kaufmann J., Weingartner T.

Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern, Abteilung für Radio-Onkologie, Linz, Österreich

Einleitung: Beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom kommt neben der neoadjuvanten Radiochemotherapie die präoperative Kurzzeitstrahlentherapie mit 5×5 Gy zum Einsatz. Dieses Schema senkt im Vergleich zu alleinigen totalen mesorektalen Exzision (TME) die Lokalrezidivrate, geht aber mit einem schlechteren funktionellen Outcome einher (low anterior resection syndrome – LARS). In Österreich ist für die Kurzzeitbehandlung in einigen Institutionen ein Alternativschema mit einer $2 \times$ täglichen Applikation von 2,5 Gy bis kumulativ 25 Gy in einer Woche gefolgt von der Operation in der darauffolgenden Woche etabliert (Widder et al. Br J Surg 2005). Wir untersuchten die

Effektivität und das funktionelle Outcome bei Patienten, die zwischen 2002 und 2017 an unserer Institution mit diesem Schema behandelt wurden.

Methodik: Zur Auswertung kamen 266 konsekutive Patienten im UICC-Stadium II – III. Die Radiotherapie erfolgte in Bauchlage auf dem Bellyboard in konventioneller Technik (2D, 3D), in der darauffolgenden Woche wurde die TME durchgeführt. Zwischen den beiden täglichen Fraktionen wurde eine Pause von ≥ 6 h angestrebt. Endpunkte waren neben der retrospektiven Erfassung der lokalen Kontrolle (LC) das Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS). Noch lebende Patienten wurden von August 2018 bis Januar 2019 telefonisch kontaktiert und standardisiert nach dem funktionellen Outcome (Kein Stoma: LARS-Score nach Emmertsen et al., Stoma: EORTC QLQ CR 29) befragt.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der operierten Patienten betrug 69 (37–94) Jahre. Die mediane Nachbeobachtung lag bei 98 Monaten. Lokalrezidive traten bei 11 Patienten (4,1 %) im Median nach 34 (8–92) Monaten auf. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren und 10 Jahren betrug 74,9 % und 55,8 %, das krankheitsfreie Überleben nach 5 bzw. 10 Jahren 64,9 % und 50,4 %. Es wurden keine Akutnebenwirkungen $>$ Grad 1 während der Strahlentherapie beobachtet. Die Zeit nach Abschluss der Radiotherapie bis zur OP betrug im Median 5 Tage (3–43). 230 Patienten (86,4 %) wurden primär mit einem Stoma versorgt, das bei 100 Patienten im Median nach 179 Tagen rückoperiert werden konnte. 120 von 159 noch lebenden Patienten (75,4 %) wurden im Median 114 Monate nach OP (20–187 Monate) kontaktiert, 50 % ohne und 50 % mit Stoma. Patienten ohne Stoma gaben in 75,4 % kein LARS (0–20 Punkte), in 10,5 % ein geringes LARS (21–29 Punkte) und in 14,0 % ein starkes LARS (30–42 Punkte) an. Patienten mit Stoma gaben in 9 % unfreiwillige Stuhlabgänge und in 16 % unfreiwillige Flatulenz über das Stoma an.

Diskussion: Die neoadjuvante hyperfraktionierte akzelerierte Radiotherapie mit $10 \times 2,5$ Gy beim Rektumkarzinom ist eine gut verträgliche Therapieoption mit hoher lokaler Kontrollrate und gutem funktionellen Outcome. Die Rate an starkem LARS liegt deutlich unter den Werten des holländischen TME-Trials. Direkte prospektive Vergleiche zur neoadjuvanten Therapie mit 5×5 Gy sollten erfolgen.

P05-5

Evaluation der diffusionsgewichteten Kernspintomographie in der Verlaufsbeurteilung nach Strahlentherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Fleckenstein J.^{1*}, Jagoda P.², Stroeder J.², Sonnhoff M.¹, Schneider G.², Rube C.¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Homburg, Deutschland

²Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Homburg, Deutschland

Fragestellung: Welche ergänzenden Informationen liefert die diffusionsgewichtete thorakale Kernspintomographie (DWI) in der Beurteilung des Tumoransprechen und der radiogenen Pneumopathie (RILD) nach kurativ intendierter Strahlentherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)?

Methodik: Es wurden elf Patienten mit NSCLC der Stadien I ($n=3$), II ($n=1$) und III ($n=7$) nach Lungenstereotaxie ($n=3$) oder definitiver Radiochemotherapie ($n=8$) in die prospektive Studie eingeschlossen. Ein thorakales CT mit i. v.-Kontrastmittel und MRT waren jeweils vor Therapiebeginn und 3, 6 und 12 Monate nach Therapieende vorgesehen. Für die thorakale MRT wurden mittels eines 1,5 T Scanners (Siemens, Magnetom® Aera) atemgetriggerte axiale T2-Sequenzen sowie, ohne Atemgating, DWI-Sequenzen akquiriert ($b=0, 800, 1400$ und eine ADC-map). Die Primärtumoren wurden volumetriert und ihre

Größenänderung im Verlauf nach RECIST (Version 1.1) ausgewertet. Die Beurteilung der RILD erfolgte nach einem für CT und MRT einheitlichen 4-stufigen Scoring-System (0=kein RILD, 1=retikuläre Parenchymveränderungen, 2=inhomogene Konsolidierungen, 3=homogene Konsolidierungen).

Ergebnisse: In der ersten Kontrolle 3 Monate nach Therapieende waren Bilddatensätze von 10 Patienten auswertbar. Im Thorax-CT und MRT ergaben sich bei 9 Patienten identische Wertungen: 1 komplette Remission (CR), 5 partielle Remissionen (PR) und 3 stabile Verläufe (SD); bei einem Patienten wurde der Befund im Thorax-CT als SD und im MRT als PR gewertet. Basierend auf Messung des jeweils größten Längsdurchmessers (LD) zeigte sich im Thorax-CT eine mittlere Reduktion von $39,5\% \pm 26,1\%$ (Standardabweichung) und in der DWI von $50,5\% \pm 25,4\%$ (Unterschied nicht signifikant). Eine Zunahme des LD gab es in keinem Fall. Auch in der volumetrischen Auswertung der Primärtumoren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen CT und DWI (Rückbildung nach 3 Monaten um $76,3\% \pm 21,5\%$ vs. $89,8\% \pm 12,6\%$). Bei 8 auswertbaren Patienten 6 Monate nach Therapieende zeigte sich im Thorax-CT und in der DWI ein Tumorprogress (PD), bei zwei Patienten war der Tumorverlauf wegen einer höhergradigen Pneumonitis im CT-Thorax nicht, in der DWI jedoch sicher beurteilbar. Die RILD wurde zu den Untersuchungszeitpunkten nach 3 und 6 Monaten in 18 korrespondierenden CT- und MRT-Bilddatensätzen verglichen. In der vierstufigen Pneumonitis-Skala gab es in 9 Fällen Übereinstimmungen des Pneumonitis-Scores, in den übrigen 9 Fällen wurde die RILD im MRT jeweils um eine Stufe geringer klassifiziert als im CT-Thorax.

Schlussfolgerung: In Bezug auf die Klassifikation des Ansprechens nach RECIST und den Betrag der Tumorrückbildung ergibt sich insgesamt eine hohe Übereinstimmung zwischen der CT- und der DWI. Die DWI kann bei Patienten mit einer ausgeprägten RILD möglicherweise eine zuverlässigere Aussage über das Tumorsprechen geben als die CT. Die Ausprägung der RILD wird im MRT im Vergleich zum CT tendenziell unterschätzt.

P05-6

Erste Erlanger Erfahrungen mit einer Durvalumaberhaltungstherapie nach definitiver Radiochemotherapie bei Patienten mit NSCLC

Lettmaier S.*, Hecht M., Fietkau R.

Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Die signifikante Verlängerung des PFS und OS durch Durvalumab bei definitiv radiochemotherapierten Patienten mit NSCLC wurde mit dem PACIFIC Trial belegt. Erste eigene Erfahrungen an Patienten die größtenteils im Rahmen eines Early Access Programms behandelt wurden werden präsentiert.

Patienten und Methoden: Beginnend ab 15.03.2018 bis 31.12.2018 wurde bei insgesamt 10 Patienten mit lokal fortgeschrittenem irresektablem NSCLC und PD1 Expression $>1\%$ nach abgeschlossener simultaner Radiochemotherapie mit einer Platindoublette und nachgewiesenem Therapieansprechen eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab (10 mg/kg , q14d) eingeleitet. Bei den ersten 8 dieser Patienten erfolgte dies im Rahmen des Early Access Programms von AstraZeneca.

Ergebnisse: Wie vom Early Access Programm gefordert zeigten alle Patienten nach Abschluss der RCT ein Therapieansprechen ohne Anhalt für neue Tumormanifestationen. Bei 3 Patienten zeigte sich im Verlauf eine erneute Krankheitsprogression mit neu aufgetretenen Fernmetastasen.

In einem dieser Fälle kam es zeitgleich zu einer Autoimmunhepatitis, die rasch auf orale Prednisolongaben ansprach. In den übrigen Fällen zeigt sich bisher eine anhaltende Tumorremission. In einem dieser Fäl-

le musste die Durvalumabtherapie jedoch wegen einer Autoimmunthyroiditis, die ebenfalls rasch auf Prednisolon ansprach, beendet werden. **Schlussfolgerungen:** Die Therapie mit Durvalumab erweist sich bisher unter engmaschiger klinischer Kontrolle als gut durchführbar. Vorsicht bezüglich dem Auftreten von Autoimmunität ist geboten.

P05-7

Cone Beam CTs (CBCT) als wasseräquivalenten Weglänge (WEPL) Rechnerbasis im Vergleich zum Planungs-CT für mediastinale Thorax Patienten

Qamhiyeh S.*, Kutscher S., Levegrün S., Pöttgen C., Stuschke M.

Universitätsklinikum Essen (AöR), Essen, Deutschland

Fragestellung: Die Genauigkeit der Strahlentherapie hängt stark von der Reproduzierbarkeit der Patientenpositionierung und der anatomischen Bewegung ab. Das Planungssystem von RayStation (Raysearch Laboratories AB, Stockholm) berücksichtigt interfractionellen Bewegungen und Unsicherheiten als Robustheitsparameter. In der Regel sind Robustheitsparameter nur auf die Bewegungen des Targets in der Planungscomputertomographie (PCT) basiert.

Methodik: Elf Patienten mit mediastinalen Tumoren im Thorax wurden ausgewählt. Jeder erhielt ein PCT und mehrere Cone Beam CTs (CBCTs) zur Positionsverifizierung vor einer IMRT-Behandlung. Alle Patienten wurden an einem Varian-Truebeam-System (Varian, Palo Alto, CA) behandelt. Die PCTs wurden entweder in Atemhaltetechnik oder unter freier Atmung (FA) durchgeführt. FA Patienten erhielten zusätzlich 4DCTs. Das Atmungssignal wurde mit dem Real-time Position Management™ System (RPM) erfasst. Die CBCTs wurden vom RPM getriggert, wenn in einer bestimmten Atmungsphase bei freier Atmung bestrahlt wurde. Der Hybrid Intensity Algorithmus zur elastischen Bildregistrierung in RayStation wurde verwendet, um die Pixel und Konturen vom PCT in die deformierte Geometrie der CBCT abzubilden. Die Ergebnisse der Registrierung wurden dann mit den Skriptwerkzeugen in RayStation als neues CT (DCT) herausgeschrieben. Für die aktuelle Studie wurden Level 7-Lymphknoten (LK7) von erfahrenen Onkologen im PCTs konturiert. Die maximale Bewegungsamplitude der LK7 Volumina wurden anhand der 4DCT berechnet. Das Isozentrum wurde als geometrisches Zentrum von LK7 im PCT simuliert. Ein Matlab-Skript wurde verwendet, um die wasseräquivalente Weglänge (WEPL) vom Strahleneintrittspunkt bis zum Isozentrum zu berechnen. Sie wurde entlang der Pfade berechnet, die die Gantrywinkel von $0\text{--}360^\circ$ in Schritten von 1° simulierten.

Ergebnis: Die maximale Bewegungs Amplitude der LK7 Volumina betrug zwischen 4 und 8 mm. Die durchschnittliche berechnete WEPL für Patienten mit mediastinalen Tumoren im Thorax beträgt $112 \pm 23\text{ mm}$ ($37\text{--}210\text{ mm}$). Die Abweichung in WEPL von DCTs zu PCTs zeigt eine starke Winkelabhängigkeit. Sie ist am höchsten in den Regionen $60\text{--}160^\circ$, durch das Herz. Die durchschnittliche Abweichung in WEPL beträgt $0,2\text{ mm}$ mit einer Standardabweichung von $8,1\text{ mm}$. Darüber hinaus weisen 39% , 15% , 7% und 3% der Gesamtberechnungspunkte eine WEPL-Differenz von mehr als 5, 10, 15 bzw. 20 mm auf.

Schlussfolgerung: LK7 Volumina zeigen maximal $12,7\text{ mm}$ Peak-Peak Bewegungsamplitude am 4DCTs. Die CBCT Daten deuten jedoch darauf hin, dass $7\text{--}15\%$ der Patienten WEPL Veränderungen $\geq 10\text{--}15\text{ mm}$ zeigen. Wir empfehlen die Verwendung von CBCT-Daten sowie lokale Bewegungen des Targets für die Auswahl der Robustheitsparameter.

P05-8**Erste Ergebnisse der Effektivität der stereotaktischen Radiotherapie (SBRT) bei Patienten mit limited disease – NSCLC**

Hadi I., Gerum S.*, Roengvoraphoj O., Freisleder P., Heinz C., Belka C., Niyazi M., Manapov F.

Radioonkologie LMU München, Strahlentherapie und Radioonkologie, LMU München, München, Deutschland

Hintergrund: Goldstandard der Behandlung bei limited disease (LD) NSCLC ist die Lobektomie mit mediastinaler Lymphknoten-Dissektion. Bei vorliegenden Komorbiditäten oder stark einschränkender Lungenfunktion kann als Behandlungsalternative eine stereotaktisch – ablative Radiotherapie (SBRT) erfolgen.

Methodik: Wir analysierten retrospektiv 127 Patienten, welche von 2008–2017 eine SBRT bei LD-NSCLC in unserer Einrichtung erhalten hatten. Das mittlere Alter betrug 74 Jahre (54–90 Jahre), 83 (65 %) waren männlich, 44 (35 %) weiblich. Die Mehrheit der Patienten präsentierte sich in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) mit schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD GOLD III/IV) und deutlich reduzierter Lungenfunktion (median FEV1=1,2L, range:0,2–2,9). Bei 117 (91 %) Patienten wurde ein prätherapeutisches PET CT zum Staging durchgeführt. Mehr als die Hälfte der Patienten (58 %) wurde mit T1-Tumor (TNM, UICC 6) diagnostiziert, 33 % mit T2 und 9 % mit T3-Tumor; 26 (20 %) Patienten hatten zentrale und 101 (80 %) periphere Tumore. Eine histologische Sicherung lag bei 81 % vor (Adenoca 39 %, Pleca 39 %, NOS 3 %).

Die SBRT-Dosis und die Fraktionierung variierten signifikant insbesondere in Abhängigkeit der Tumorage und Grösse; die häufigsten angewendeten Dosierungskonzepte waren 3 Fraktionen × (13,5–15,0 Gy) (65 %-Isodose) (28 %) und 8 Fraktionen × 7,5 Gy (80 % Isodose) (59 %).

Ergebnis: Die mediane Nachbeobachtung für die gesamte Kohorte betrug 18 Monate (range 1–82). Das mediane GTV-Volumen lag bei 8 ccm (range 0,9–140), das mediane PTV-Volumen bei 56 ccm (range 12–475). Lokale (IF) Rezidive traten bei 15 (11 %) Patienten auf, wobei sich 1- und 2-Jahres lokal Kontroll-Raten von 93 % und 84 % zeigten. Nur bei 7 Patienten wurde das lokale Rezidiv histologisch bestätigt.

Faktoren, die die lokale Kontrolle signifikant beeinflussten, waren die Tumorlokalisation (zentral vs. peripher), die BED der PTV umschließenden Isodose (>95 vs <95) sowie die Planung mit einem 4D CT. Bei 27 Patienten (21 %) kam es im Verlauf zu einem systemischen Progress, die mediane Zeit bis zum systemischen Progress betrug 15 Monate (range 1–82). 46 (39 %) Patienten sind gestorben, was zu einer 1- und 2-jährigen Gesamtüberlebensrate von 83 % und 69 % führt. Signifikant beeinflussende Faktoren waren das Geschlecht, das Vorhandensein von kardialen Komorbiditäten, das T-Stadium (T1 vs. T2–4) sowie die Planung mittels 4D-CT, während die BED keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben darstellte.

Schlussfolgerung: Es konnten einige Patienten- und tumor-bezogene Charakteristika mit signifikantem Einfluß auf Gesamtüberleben gezeigt werden, wobei die systemische Progression im Hinblick auf das Rezidivmuster einen dominierenden Faktor darstellte.

P05-9**Einfluss eines prospektiven Gatings auf die Zielvolumen bei der Planung der definitiven Strahlentherapie lokal fortgeschrittener Lungenkarzinome**

Pöttgen C.*, Guberina M., Indenkampen F., Flühs A., Gauler T. C., Stuschke M.

Universitätsklinikum Essen, Klinik für Strahlentherapie, Essen, Deutschland

Fragestellung: Die Berücksichtigung der Atmung im Hinblick auf die Planung einer hochdosierten Strahlentherapie stellt bei den lokal fortgeschrittenen Lungenkarzinomen ein wesentliches Problem dar. Durch die gegatete Bestrahlung in einer stabilen Atemphase werden die Präzision der Strahlentherapie verbessert. In dieser prospektiven Untersuchung wird der Einfluss des Gatings in einer stabilen Atemphase auf die Zielvolumina vergleichend analysiert.

Methodik: Patienten, die für eine definitive Radiochemotherapie vorbereitet wurden, erhielten zur Planung ein 4D-CT, gefolgt von einem prospektiv gegateten CT, das in den Exhale-Phasen des Atemzyklus erfolgte (Exhale-CT). Die Zielvolumen-Definition erfolgte in ECLIPSE (Varian, Version 15.1) nach elastischer Fusion mit der prätherapeutischen diagnostischen Bildgebung (CT, PET/CT) auf dem Exhale-CT. Anschließend wurden die Zielvolumen elastisch über den vollen Atemzyklus auf alle Phasen des 4D-CT propagiert und die Volumina vergleichend analysiert.

Ergebnisse: Von 11/2018 bis 01/2019 wurden 16 Patienten (m 8, w 8, alle Stadium III, Lokalisation im Oberlappen: 7 Patienten, Unterlappen: 9 Patienten) evaluiert.

Das CTV im prospektiv gegateten Exhale-CT betrug im Mittel 290 ml (Range 59–1210 ml); im 4D-CT über alle Atemphasen betrug das CTV im Mittel 362 ml (Range 137–1264 ml). Das PTV betrug im Exhale-CT im Mittel 519 ml (Range 168–1718 ml), während das PTV über alle Atemphasen propagiert im Mittel 591 ml (Range 231–1775 ml) betrug. Durch die Planung auf dem gegateten Exhale-CT lässt sich im Mittel eine signifikante Volumen-Reduktion des PTV um 14 % (Range 1–28 %) erzielen ($p < 0,001$), wobei zwischen einer Tumorlokalisation im Oberlappen gegenüber Unterlappen-Tumoren kein statistisch signifikanter Unterschied erkennbar ist ($p = 0,299$). Der Mittelwert des Lungenvolumens bleibt im Vergleich von Exhale-CT und 4D-CT gleich (3325 ml vs 3323 ml), kann aber abhängig von Atemamplitude und -zyklus Abweichungen grösser als 280 ml aufweisen.

Schlussfolgerung: Mit dem Gating des Planungs-CTs in einer stabilen Atemphase lässt sich eine von der Tumorlokalisation unabhängige Reduktion des Zielvolumens erreichen. Bei vergleichbaren Lungenvolumina eröffnet sich die Möglichkeit zur Dosis-Steigerung.

P06 – Kopf-Hals**P06-1****Carboplatin/paclitaxel-based radiochemotherapy versus cisplatin-based regimens in locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: analysis of outcome and toxicity**

Maring S.^{1*}, Elsayad K.¹, Stenner M.², Rudack C.², Haverkamp U.¹, Rehkämper J.³, Wardelmann E.³, Eich H. T.¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Münster, Germany

²Universitätsklinikum Münster, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Münster, Germany

³Universitätsklinikum Münster, Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie, Münster, Germany

Background: Cisplatin-based chemotherapy (CTX) is commonly used concurrently with radiotherapy of head and neck cancer. The value of other CTX regimens other than cisplatin for locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LASCCHN) has not been well established. Herein, we compare the outcome of patients treated with different platinum-based chemotherapy regimens with respect to tolerability and toxicity.

Patients and methods: 104 patients with LASCCHN treated with radiochemotherapy (RCTX) between February 2013 and August 2016 were analyzed.

Results: All patients were treated with intensity modulated radiation therapy (51 definitive, 53 postoperative). The median total dose and median fraction dose were 66.6 Gy and 1.8 Gy, respectively. 81 (78%) patients administered cisplatin CTX, 23 (22%) patients received carboplatin and paclitaxel (CarboTaxol). The rate of recurrence was 38% in patients treated with cisplatin vs. 30% in CarboTaxol-patients ($p=0.6$). Regarding the CTX regimens, event-free survival (EFS) was 37 vs. 30 months ($p=0.6$) and overall survival (OS) was 35 vs. 28 months ($p=0.5$) in cisplatin-group vs. CarboTaxol-group, respectively. Significantly higher grade 3/4 acute toxicity in terms of dysphagia has been observed following cisplatin-based RCTX ($p=0.002$). In multivariable analysis, females and patients with early primary tumors (T1–2) have longer EFS and OS, regardless the CTX regimen.

Conclusions: Primary or adjuvant RCXT with CarboTaxol is a safe, well tolerable and equally effective treatment alternative for LASCCHN patients with contraindication to cisplatin-based RCTX.

This analysis has recently been published (Maring et al.: *Oncol Res Treat.* 2018;41(12):736–743. <https://doi.org/10.1159/000494031>. Epub 2018 Nov 13).

P06-2

Spätfolgen der Radiochemotherapie bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich

Matuschek C., Spreen N., Djiepmo F., Budach W., Boelke E.*, Haussmann J., Tamaskovics B.

Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Strahlentherapie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren ist mit einer hohen Toxizität verbunden. Ebenso können radiogene Spätreaktionen auftreten. Ziel dieser Arbeit war es diese Nebenwirkungen zu erfassen und Risikofaktoren für das Auftreten der Dysphagie Grad 2–4, Mundtrockenheit Grad 3–4, Kauschwierigkeiten Grad 3 nach LENT-SOMA, Gewichtsverlust über 5 % und PEG-Abhängigkeit zu erfassen. **Patienten und Methodik:** Bei Patienten, die an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität Düsseldorf wegen eines malignen Tumors bestrahlt wurden, wurden diese Risikofaktoren retrospektiv und prospektiv (Fragebogen) erfasst und die potenziellen Risikoorgane des Schluckaktes im Planungs-CT eingezeichnet und ausgewertet.

Ergebnisse: 129 Patienten (88 Männer, 41 Frauen, Durchschnittsalter 60,2 Jahre, Minimum 18, Maximum 88 Jahre), BMI 25 kg/qm (Spanne 14–44 kg/qm) wurden untersucht. Die Tumoren verteilten sich auf 5 Tumorlokalisationen, Oropharynx (28,7 %), Mundhöhle (24 %), Nasopharynx (14 %) und Larynx (10,1 %). 86 % waren Plattenepithelkarzinome, 4 % lymphoepitheliale Karzinome, 7 % Adenokarzinome, sonstige 3 %. Ein T1 Stadium lag bei 17 Patienten, ein T2 bei 38 Patienten, T3 bei 40 Patienten und T4 bei 29 Patienten vor. Bei 4 Patienten lag ein CUP Syndrom vor. 42 Patienten hatten einen negativen Lymphknotenstatus, 23 Patienten N1, 57 Patienten N2 und 7 Patienten N3. Auf das Überleben hatten der ECOG Status, BMI bei Bestrahlungsbeginn, IMRT, TNM-Status, Alkoholabusus und PEG-Anlage den größten Einfluss. 43 Patienten füllten den Fragebogen aus. 10/43 hatten eine Schluckstörung Grad 2–4, 13/43 klagten über Mundtrockenheit Grad 3–4 und Gewichtsverlust über 5 %. 6/43 gaben Schwierigkeiten beim Kauen an. 44 Patienten benötigten eine PEG-Anlage, davon 13 prophylaktisch, 21 therapeutisch und 10 in Folge der Operation. 10 wurden vor und 30 nach Beginn der Radiotherapie genutzt. Bei 9 Patienten infizierte sich die PEG. In der univariaten und binär logistischen Regression erwiesen sich für den Endpunkt Dysphagie die Bestrahlungsdosen der Risikoorgane Mundhöhle, Gingivaschleimhaut, und M. pharyngis superior sowie IMRT, PEG-Anlage und Cetuximab-

Gabe als signifikant. In der Multivariat-Analyse war die Bestrahlung der unteren Gingivaschleimhaut signifikant.

Schlussfolgerung: In unserer Studie traten Schluckstörungen Grad 2–4 mit einer Inzidenz von 23 % auf, vergleichbar wie bei anderen Arbeitsgruppen. Die Spätfolgen der Radiotherapie wurden durch die applizierten Dosen bestimmt. Insbesondere die Radiotherapie des M. constrictor pharyngis und der Gingivaschleimhaut war für die Nebenwirkungen entscheidend und sollte durch neue Techniken wie die IMRT geschont werden.

P06-3

Patient-derived HNSCC cell lines and subclones reflect inter- and intra-tumoral heterogeneity regarding genomic copy number alterations and radiation response

Klymenko O.^{1,2,3}, Drexler G.A.^{1,2*}, Baumeister P.^{2,4}, Weber P.^{2,5}, Zitzelsberger H.^{1,2,5}, Unger K.^{1,2,5}, Heß J.^{1,2,5}, Schötz U.^{1,2,6}, Belka C.^{1,2}, Lauber K.^{1,2}

¹University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

²Clinical Cooperation Group Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer, Helmholtz Zentrum München, Oberschleißheim, Germany

³Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

⁴University Hospital, LMU Munich, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Munich, Germany

⁵Research Unit of Radiation Cytogenetics, Helmholtz Zentrum München, Oberschleißheim, Germany

⁶Philipps-University Marburg, Department of Radiotherapy and Radiooncology, Marburg, Germany

Head and neck squamous cell carcinomas (HNSCCs) account for approximately 90% of all head and neck neoplasms. Risk factors include tobacco use, alcohol consumption, as well as high-risk human papilloma virus infection. Current therapy of HNSCC involves radio(chemo)therapy in definitive or adjuvant settings. However, 5-year survival rates remain limited to 45–50% due to therapeutic failure. In this regard, the emerging issue of intratumoral heterogeneity receives increasing interest as sub-populations of tumor cells with distinct characteristics are considered to drive therapy resistance.

The present study was designed to establish a panel of patient-derived HNSCC cell lines with individual subclones and to subject them to molecular characterization and functional analyses of radiosensitivity. Short tandem repeat (STR) typing was used for identification in comparison to previously preserved tumor material. Several markers, including pan-Cytokeratin, EpCAM, EGFR, and fibroblast-specific protein, were examined by immunofluorescence and flow cytometry. Clonogenic survival upon irradiation with single doses of 0–8 Gy and a fractionated regimen of 1 to 4 × 2 Gy was analyzed. Molecular characterization was started with array comparative genomic hybridization (aCGH) assays in order to analyze DNA copy number changes. First analyses of the transcriptome via RNAseq and single cell RNAseq techniques were performed and in-depth data evaluation is in progress.

The established primary cell cultures of so far 3 patients and their individual subclones (5 each) showed unique STR profiles and exhibit long-term proliferation capacity. Thus, they can be considered as novel and immortalized cell lines. We observed clear inter- and intra-individual differences in epithelial marker expression. Clonogenic survival data upon different irradiation regimens also clearly exhibit inter- and intra-tumoral differences. In aCGH profiles, we found common alterations well-known for HNSCC but also profound differences between patients. Furthermore, we observed clear changes in DNA copy number alterations between intra-individual subclones. This suggests that

these cell culture models can reflect HNSCC inter- and intra-tumoral heterogeneity—at least to a certain extent.

To our knowledge, the present cell line panel is a so far unique platform to analyze tumor heterogeneity of HNSCC. We suggest that differences in the radiation response can be reflected by molecular data of several levels. To this end, we will continue the molecular characterization of the established cell lines on the methylome, mRNAome, and miRNAome level and will include more patients. Correlation analyses of functional data of the radiation response with molecular data will help to identify pathways and/or networks that are essentially involved in therapy resistance.

P06-4

Inhärente Resistenz von Kopf-Hals-Tumoren: zelluläre Seneszenz und assoziierte Zytokinproduktion als entscheidende Mechanismen in vitro und in vivo

Schötz U.^{1,2,3*}, Shnayen S.¹, Spörl S.¹, Kinzel L.¹, Maihöfer C.^{1,2}, Heß J.^{2,4}, Zitzelsberger H.^{2,4}, Klein D.⁵, Jendrossek V.⁵, Klinger B.⁶, Sieber A.⁶, Blüthgen N.⁶, Belka C.^{1,2}, Unkel S.⁷, Lauber K.^{1,2}

¹Department of Radiation Oncology, University Hospital, LMU, München, Deutschland

²Clinical Cooperation Group „Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer“, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Deutschland

³Department of Radiotherapy and Radiooncology, Philipps-University Marburg, Marburg, Deutschland

⁴Helmholtz Zentrum München, Research Unit Radiation Cytogenetics, Neuherberg, Deutschland

⁵Department of Molecular Cell Biology, Institute of Cell Biology (Cancer Research), Medical Faculty, University of Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

⁶IRI Life Sciences, Humboldt University of Berlin, Berlin, Deutschland

⁷Department of Medical Statistics, University Medical Center, Georg-August University, Göttingen, Deutschland

Fragestellung: Die Therapie beim lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumor (HNSCC) umfasst die primäre oder adjuvante Strahlentherapie mit ggf. konkomitanter Chemotherapie. Trotz extensiver Behandlungsregime liegt das 5-Jahresüberleben unter 50 %, wobei für das therapeutische Versagen eine inhärente Strahlenresistenz des Tumors verantwortlich gemacht wird. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist nicht geklärt. Ziel des Projektes war die Identifikation zellulärer Charakteristika der Strahlenresistenz mittels multidimensionaler statistischer Analysen in einem Zelllinienpanel mit gut charakterisierter Strahlenempfindlichkeit. Die Ergebnisse wurden *in vivo* und anhand retrospektiver kohortenbasierter Studien validiert.

Methodik: *In vitro* wurde über eine Hauptkomponentenanalyse klonogener Überlebensdaten ein Radioresistenzindex extrahiert, welcher nachfolgend für Korrelationsstudien mit Genexpressionslevels (Zytokine u. a.) und Mechanismen zellulärer Strahlenantwort (Seneszenz u. a.) herangezogen wurde. Die Analysen erfolgten an einem Zelllinienpanel bestehend aus 5 HPV-negativen und 2 HPV-positiven etablierten Zelllinien. *In vivo* wurde ein Mausxenograft-Tumormodell mit unterschiedlichen Behandlungsregimen (Bestrahlung, Inhibierung der Zytokinproduktion) etabliert. Analyseendpunkte waren Tumorumfang und Zytokinfreisetzung. Die klinische Relevanz wurde durch Genexpressionsanalysen von *in silico* Daten (The Cancer Genome Atlas) und einer retrospektiven Kohorte (LMU-KKG) gezeigt.

Ergebnis: Im Zelllinienpanel wurde eine signifikant positive Korrelation der inhärenten Strahlenresistenz mit der strahleninduzierten Seneszenz sowie der assoziierten Zytokinfreisetzung (besonders CXCR2-Liganden) beobachtet. Die funktionelle Relevanz der Zytokine

für die Ausbildung der Strahlenresistenz wurde *in vitro* durch Mediumtransfer-Experimente und Inhibierung der Zytokin-Produktion nachgewiesen. *In vivo* dominierte in HPV-negativen Tumoren die strahleninduzierte Produktion von CCL5, CXCL12, CXCL1, IL1a, IL1b und IL6, während in HPV-positiven vor allem CXCL10 und CXCL11 induziert wurden. Eine medikamentöse Inhibierung der Zytokin-Produktion führte in Kombination mit Bestrahlung zu verminderter Expression der relevanten Faktoren und verringertem Tumorwachstum. Die retrospektive Analyse bestätigte eine Assoziation der Expression von CXCR2 und seinen Liganden mit dem Gesamt- bzw. dem krankheitsspezifischen Überleben.

Schlussfolgerung: Die Studie konnte die strahleninduzierte Seneszenz und die assoziierte Zytokinsekretion als entscheidende Faktoren der inhärenten Strahlenresistenz beim HNSCC identifizieren. Zudem konnte gezeigt werden, dass diese Resistenzmechanismen durch therapeutisches Targeting der Zytokin-Produktion durchbrochen werden können. Dadurch eröffnen sich neue Therapieoptionen für stratifizierte Subgruppen, wie anhand der retrospektiven klinischen Daten dargestellt. Weitere Experimente zur Validierung der klinischen Relevanz werden aktuell durchgeführt.

P06-5

Vergleich der Therapieergebnisse zwischen helikaler Tomotherapie und VMAT/IMRT für Mundhöhlen- und Oropharynx Tumoren

Pigorsch S. U.^{1*}, Ott J.¹, Pickhard A.², Bier H. A.², Wolff K.-D.³, Combs S. E.¹

¹TU München; Klinikum rechts der Isar, Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²TU München; Klinikum rechts der Isar, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, München, Deutschland

³TU München; Klinikum rechts der Isar, Klinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, München, Deutschland

Fragestellung: Seit 2007 verfügt unsere Klinik über eine Tomotherapieanlage. Nach der Publikation von Bibault et al. 2017 stellte sich die Frage, welche Ergebnisse eine in-house-Analyse von Kopf-Hals-Tumorpatienten, die mit unterschiedlichen Techniken (helikale Tomotherapie, VMAT, IMRT) behandelt wurden, erbringt. Die französische Studie ist eine prospektive Multicenterstudie an 14 Zentren, die allerdings nur Mundhöhlen- und Oropharynx Tumoren einschloss. In dieser retrospektiven Analyse wurden die eigenen Daten bzgl. dieser zwei Entitäten zwischen 2008 und 2013 überprüft.

Methodik: Von 1/2008 bis 12/2013 wurden 83 Patienten (M:W 69:14) aus Patientenakten, der klinikeigenen Datenbank, dem Kopf-Hals-Tumorboard identifiziert. Zur Follow-up Analyse wurde zu dem das Tumorregister München herangezogen. Das mittl. Alter betrug in der Tomotherapie- 63,5 J. und VMAT/IMRT-Gruppe 64,1J. Das mediane FU umfasste 37,9 Mo. [3–123,9]. In der VMAT/IMRT-Gruppe wurden 59,2 % mit simultanen CDDP-basierter CTx behandelt, in der Tomotherapiegruppe 52,9 %. UICC-Verteilung des Gesamtkollektivs: UICC I:Tomo 0; VMAT 1; II Tomo 2; VMAT 1; III Tomo 5; VMAT 5; IVA Tomo 24; VMAT 37; IVB Tomo 1; VMAT 2; IVC Tomo 2; VMAT 3. Entitäten: Tomotherapie n=34, 31/34 OPC und 3/34 OCC; VMAT/IMRT n=49, 46/49 OPC und 3/49 OCC. UICC-Verteilung: Tomotherapie (UICC Oropharynx Tumoren I-0; II-2 (6,5 %); III-4 (12,9 %); IVA-23 (74 %); IVB-1 (3,2 %) IVC-1(3,2 %)) damit 93,5 % lokal fortgeschrittene Tumoren, keine Angabe zum p16-Status. VMAT/IMRT (UICC Oropharynx Tumoren I-1; II-0; III-5; IVA-35; IVB-2 IV C 3) 97,8 % sind lokal fortgeschrittene Tumoren. Verwendete Boosttechniken: Tomotherapie-SEQ 14; SIB 16; kein Boost 2; VMAT/IMRT: SEQ 30; ccb 1; SIB 18; kein Boost 0. Mittlere RT-Dauer: Tomothera-

pie 44,26d und VMAT/IMRT 48,82d. Mittlere ED 1,99 Gy und mittlere GD 67,861 Gy für das gesamte Kollektiv.

Ergebnisse: Das 2-Jahresüberleben nach RT an der Tomotherapieanlage beträgt 76,5 % vs. VMAT/IMRT 67,3 %. Nach 5 Jahren leben 44,1 % der mit Tomotherapie bestrahlten Patienten und 30,6 % der mit VMAT/IMRT behandelten Patienten. Die mittlere Überlebenszeit ab Erstdiagnose beträgt in der Tomotherapiegruppe 53,98 Monate und in der VMAT/IMRT Gruppe 43 Monate.

Schlussfolgerung: Bisher wurden die Überlebensraten untersucht. Die Analyse zur Lokalkontrolle bzw. Fernmetastasierung steht noch aus. Außerdem muss im Kontext ein Vergleich der Toxizitäten erfolgen. In der bisherigen Analyse der Mundhöhlen (OCC) und Oropharynx-tumoren eines monozentrischen Patientenkollektivs besteht ein Überlebensunterschied, der in der multizentrischen Studie von Bibault et al. nicht bestand. Die vorliegenden Daten unseres Zentrums werden für die Folgejahre erweitert und überprüft, um die Ursachen des Überlebensunterschieds zu untersuchen.

P06-6

Der ältere (≥70 Jahre) Kopf-Hals-Tumorpatient: Therapiergebnisse der Radio(chemo)therapie unter Berücksichtigung von Komorbiditäten

Ha H.L.^{1*}, Pickhard A.², Bier H.A.², Wolff K.-D.³, Combs S.E.¹, Pigorsch S.U.¹

¹TU München; Klinikum rechts der Isar, Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²TU München; Klinikum rechts der Isar, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, München, Deutschland

³TU München; Klinikum rechts der Isar, Klinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, München, Deutschland

Fragestellung: Obwohl sich die Demographie verändert und eine Zunahme älterer Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu verzeichnen ist, finden sich bisher keine klaren Therapieempfehlungen für diese Gruppe. In einer retrospektiven Analyse des eigenen Krankenguts wurde untersucht, ob man an Hand von Komorbiditäten (ACCI – Altersadjustierter Charlson Comorbidity Index) eine Therapieempfehlung vornehmen kann.

Methodik: Von 2/2009 bis 12/2016 wurden 146 Kopf-Hals-Tumorpatienten, die bei Diagnosestellung ≥70 Jahre alt waren (med. Alter: 76,5J [69,6–96,4]; mittl. Alter 77,9 ± 6,37 J) behandelt. Zur Datenakquisition wurden Patientenakten, die klinikeigene Datenbank und das Tumorregister München verwendet. Kaplan-Meier Analyse, log rank Test und univariate Analyse wurden zur Untersuchung von PFS, LRFS und DMFS (stratifiziert nach Komorbiditäten unter ACCI-Verwendung) eingesetzt. Mit dem ACCI erfolgte eine Einteilung nach Risikogruppen nach Summe der Punktwerte: niedrig (3–6): n=91 (61,0 %); mittel (7–11) n=45 (28,1 %); hoch (12–15) n=10 (11,0 %). Ausgewertet wurden RT n=116 (79,5 %) vs. RCT n=30 (20,5 %); Therapieintention: palliativ n=42 (28,8 %), definitiv n=59 (40,4 %), adjuvant n=45 (30,8 %). Alterskohorten: <70–80: n=97 (66,4 %); 80–90: n=44 (30,1 %); ≥90: n=5 (3,4 %).

Ergebnisse: Für die Berechnung der PFS, LRFS und DMFS wurden die Intervalle ab Datum RT-Beginn bis Auftreten Progression/Lokalrezidiv/Fernmetastasierung erfasst. Mittlere RT-Dauer (RTD): 38,6 d (SD±14,12) [1–59 d]. Für die jeweilige Therapieintention: palliativ: Mittl. RTD: 25,0 d (SD±10,88) [4–52 d]. Definitiv: Mittl. RTD=44,6 d (SD±11,9) [2–59 d]. Adjuvant: Mittl. RTD 43,3 d (SD±10,55) [1–58 d]. Für die Lokalkontrolle wurde das Intervall zwischen RT-Beginn und Auftreten des Lokalrezidivs berechnet. Mittleres PFS (gesamt) 36,0 Mo. (95 %CI: 28,0–44,0) 2J-PFS RT 43 %; 5J-PFS 32 %

RCT 73,1 Mo. (95 %CI: 60,5–85,7); 81 %; 81 % p=0,001; Mittleres PFS nach ACCI

ACCI niedrig RT 51,2 Mo. (95 %CI: 40,0–62,4); RCT 81,5 Mo. (95 %CI: 71,7–91,4) p=0,014; ACCI mittel RT 20,8 Mo. (95 %CI: 12,4–29,3); RCT 24,4 Mo. (95 %CI: 9,6–39,2); ACCI hoch RT 3,4 Mo. (95 %CI: 1,8–5,0); keine RCT

Mittleres PFS nach Altersgruppe (RT vs. RCT)

<70–80 40,3 Mo. (95 %CI: 29,7–51,0) 73,1 Mo. (95 %CI: 60,5–85,7) p=0,003

80–90 vs. 30,2 Mo. (95 %CI: 19,6–40,8) vs. keine RCT

>90 13,0 Mo. (95 %CI: 1,2–24,8) vs. keine RCT

Schlussfolgerung: Die Schwere der Komorbiditäten beeinflusst das Therapieergebnis (PFS und LRFS) nach radioonkologischer Behandlung eines Kopf-Hals-Tumors. Das Therapieergebnis ist altersabhängig. Patienten mit geringem Summscore des ACCI in der Altersgruppe 70 bis 80 Jahre profitieren von einer RCT. An Hand der vorliegenden Daten kann keine Empfehlung für über 80jährige Patienten getroffen werden, da diese immer mit einer alleinigen RT behandelt wurden.

P06-7

Aktualisierte Nachbeobachtungen bei Patienten mit sinusalen Karzinomen

Klymenko O.^{1*}, Pickhard A.², Bier H.A.², Wolff K.-D.³, Combs S.E.¹, Pigorsch S.U.¹

¹TU München; Klinikum rechts der Isar, Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²TU München; Klinikum rechts der Isar, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, München, Deutschland

³TU München; Klinikum rechts der Isar, Klinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, München, Deutschland

Fragestellung: Sinusale Tumoren gehören zu den seltenen Kopf-Hals-Tumoren. Die Schwierigkeit in der Behandlung liegt in der Lokalisation dieser Tumoren mit einem hohen Risiko für Tumorinfiltrationen in Augen- oder ZNS-Strukturen. Es wurden die seit 1999 behandelten Patienten mit sinusalen Tumoren auf den Einfluss der Therapieart untersucht.

Methodik: Von 1999 bis 12/2017 wurden 57 Patienten (M:W 40:17) aus Patientenakten, der klinikeigenen Datenbank, dem Kopf-Hals-Tumorboard identifiziert. Zur Follow-up Analyse wurde zu dem das Tumorregister München herangezogen. Das mittl. Alter betrug 60 J. Das mediane FU umfasste 38,3 Mo.[0,3–206,5]. Entitäten: Nasennebenhöhle n=14; Nasenhaupthöhle n=26; bei 17 Patienten lag ein Befall beider Lokalisationen vor. Histologie: PeCa n=30; AdenoCa n=9; ACC n=4; MukoepidermoidCa n=8; Esthesioneuroblastom n=2; SNUC und neuroendokrin n=5, Ca ex pleomorph. Adenom n=1; k.A. n=3. UICC (7. Hrsg.) I-1; II-8; III-11; IVA-28; IVB-9). Therapieintention definitiv n=20; adjuvant n=35, davon 2 postop. mit Frührezidiv. Seit 2008 wurden 49 Patienten behandelt, 31 davon an der Tomotherapieanlage. 31,6 % der Patienten wurden simultan platinbasiert chemotherapiert. Mittlere RT-Dauer: 43 d. Sowohl sequentielle (SEQ) wie simultan integrierte Boostkonzepte (SIB) wurden verwendet. ED 1,7–2,2 Gy; mittlere GD 63,4 Gy.

Ergebnisse: 56,14 % der Patienten des Gesamtkollektivs überleben. Die verstorbenen Patienten lebten im Mittel 20,74 Monate, die überlebenden Patienten im Mittel 43,2 Monate. Das mittl. Überleben der adjuvanten Gruppe betrug 40,5 Mo. der definitiven Gruppe: 27,1 Mo. Patienten in palliativer Intention lebten im Mittel 9,4 Mo. Im Vergleich der Techniken ergab sich folgendes Bild bzgl. der mittleren ÜLZ: Tomotherapie 33,7 Mo. vs. 3D/IMRT/VMAT 31,1 Mo. Patienten mit SIB lebten im Mittel 39,1 Mo. vs. SEQ 37,5 Mo.(n.s.). Für das Gesamtkollektiv betrug das Intervall bis zum first event 14,1 Mo. Es traten 12 Lokalrezidive, 3 lokoregionäre Rezidive, 9 Fernmetastasierungen und in 2 Fällen ein fehlendes Ansprechen auf die RT auf. Die Lokal- und lokoregionäre Kontrolle betrug für die Gesamtgruppe 73,7 %. Jahres-

überlebensraten: 1 J: 59,6 %; 2 J: 43,8 %; 3 J: 33,3 %; 4 J: 28,1 %; 5 J: 19,3 %.

Schlussfolgerung: Bisher wurden die Therapieergebnisse untersucht, in der Folge sollen bei den überlebenden Patienten die Langzeittoxizitäten erfasst werden. Die RT ist eine effektive Therapie in der Behandlung von sinusalen Tumoren sowohl im definitiven wie im adjuvanten Setting. Allerdings sind die definitiven Therapieergebnisse der adjuvanten Therapie wie bei anderen KHT unterlegen.

P06-8

Vergleich der Therapieergebnisse zwischen Tomotherapie und VMAT/IMRT für Kopf-Hals-Tumorpatienten

Ott J.^{1*}, Pickhard A.², Bier H.A.², Wolff K.-D.³, Combs S.E.¹, Pigorsch S.U.¹

¹TU München; Klinikum rechts der Isar, Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²TU München; Klinikum rechts der Isar, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, München, Deutschland

³TU München; Klinikum rechts der Isar, Klinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, München, Deutschland

Fragestellung: Seit 2007 verfügt unsere Klinik über eine Tomotherapieanlage. Nach der Publikation von Bibault et al. 2017 stellte sich die Frage welche Ergebnisse eine in-house-Analyse von Kopf-Hals-Tumorpatienten, die mit unterschiedlichen Techniken (helikale Tomotherapie, VMAT, IMRT) behandelt wurden, erbringt. Die französische Studie ist eine prospektive Multicenterstudie an 14 Zentren, die allerdings nur Mundhöhlen- und Oropharynx Tumoren einschloss.

Methodik: Von 1/2008 bis 12/2013 wurden 166 Patienten (M:W 133:33) aus Patientenakten, der klinikeigenen Datenbank, dem Kopf-Hals-Tumorboard identifiziert. Zur Follow-up Analyse wurde zu dem das Tumorregister München herangezogen. Das mittl. Alter betrug 60,4 J. Das mediane FU umfasste 37,9 Mo. [3–123,9]. Entitäten: OCC $n=14$; OPC $n=82$; HPC $n=34$; LC $n=3$; NPC $n=13$; NNNH/NHH $n=11$; CUP $n=2$; Gehörgang $n=1$; Speicheldrüsen $n=3$. Es waren alle UICC-Stadien vertreten (7. Hrg.) 101/166 Patienten erhielten eine simultane meist platinbasierte Chemotherapie. 78/166 Patienten wurden an der Tomotherapieanlage bestrahlt. 84 Patienten erhielten eine IMRT oder VMAT. 4 Patienten wurden 3D-konformal bestrahlt. Bei 90 Patienten erfolgte ein sequentieller, bei 70 Patienten ein integrierter Boost. 3 Patienten wurden mit anderen Boosttechniken und 3 ohne Boost behandelt. Mittlere ED: 1,99 Gy, mittlere GD: 67,861 Gy. Mittlere Dauer der RT: 47,12 d.

Ergebnisse: Zum Zeitpunkt des letzten Kontakts lebten 49,4 % der Patienten. Das mittlere ÜL aller Patienten betrug ab Erstdiagnose: 46,42 Mo. Verstorbene Patienten lebten nach Erstdiagnose im Mittel 26,1 Mo. Die mittlere ÜL der Lebenden beträgt fast 67 Mo. Das 2J-ÜL des Gesamtkollektivs weist 66,3 % und das 5J ÜL 38 % auf. Die mittlere ÜLZ nach Tomotherapie beträgt 53,24 Mo., nach anderen Techniken 41,69 Mo. Insgesamt traten in 40/166 Fällen Lokal- oder lokoregionäre Rezidive auf (75,9 % Lokalkontrolle). Bei 26/166 Patienten kam es zu Fernmetastasen.

Schlussfolgerung: Bisher wurden die Therapieergebnisse untersucht, in der Folge sollen bei den überlebenden Patienten die Langzeittoxizitäten erfasst werden. Bezüglich des Überlebens scheint ein Unterschied zwischen den Gruppen der mit Tomotherapie und anderen Techniken (VMAT; IMRT) behandelten Patienten zu bestehen. In der französischen Multicenterstudie konnte kein Unterschied hinsichtlich PFS und OS für Mundhöhlen- und Oropharynx Tumoren gezeigt werden. Allerdings bestand ein Unterschied bezüglich der Lokalkontrolle im Vergleich der verschiedenen Techniken. Die vorliegenden Daten unseres Zentrums werden für die Folgejahre erweitert und überprüft.

P07 – Lebensqualität, Wissensbasierte Radiotherapie, Patientensicherheit

P07-1

Evaluation häufiger naturheilkundlicher pflegerischer Anwendungen zur Vorbeugung und Behandlung von Tumortherapie-induzierter Mukositis – was ist evidenzbasiert?

Steinmann D.^{1*}, John H.¹, Schmelting B.², Zielke T.², Paul A.³, Felber S.³, Cramer H.³, Layer M.⁴, Joy S.³, Neuberger P.⁵, Klafke N.⁶, Heyder U.⁷, Stolz R.⁸, Winkler M.⁹, Idler C.⁹, Heine R.¹⁰, Kaschdailewitsch E.¹⁰, Witt C.¹¹, Voiss P.³

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Strahlentherapie und Spez. Onkologie, Hannover, Deutschland

²Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

³Kliniken Essen-Mitte, Klinik für Innere und Integrative Medizin, Essen, Deutschland

⁴Kantonspital St. Gallen, Zentrum für Integrative Medizin, St. Gallen, Schweiz

⁵Universitätsklinikum Heidelberg, Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg, Deutschland

⁶Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung, Heidelberg, Deutschland

⁷Städtisches Klinikum Karlsruhe, Frauenklinik, Karlsruhe, Deutschland

⁸Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Allgemeinmedizin und Interprofessionelle Versorgung, Tübingen, Deutschland

⁹Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, Stuttgart, Deutschland

¹⁰Akademie für Pflegeberufe an der Filderklinik, Filderstadt, Deutschland

¹¹Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

Hintergrund: Krebspatienten unter Chemotherapie oder Kopf- und Halstumoren, unter Strahlen(Chemo-)therapie, leiden häufig an oraler Mukositis mit nachfolgenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität. Mit Hilfe eines Konsensusprozesses wurde von Experten auf dem Gebiet der Integrativen Onkologie pflegerische Verfahren bewertet und Empfehlungen zur Linderung der oralen Mukositis entwickelt.

Methoden: Wir verwendeten einen gemischten Methodenansatz, der eine systematische Literaturrecherche und -analyse sowie ein strukturiertes Expertenkonsensusverfahren umfasste. Die von den Experten angewendeten Maßnahmen wurden aufgelistet und nach Sicherheit, Wirksamkeit (Skala von 0=keine Wirkung bis 6=maximale Wirkung), Schulungsaufwand des Patienten und praktischer Umsetzbarkeit bewertet. Für jede Anwendung wurde in elektronischen Datenbanken (PUBMED und COCHRANE) nach nationalen und internationalen Richtlinien die Literatur durchsucht.

Ergebnisse: Das Expertengremium bestand überwiegend aus Frauen (93,8 %) und umfasste Pflegekräfte (68,8 %), Ärzte (25,0 %) und eine Psychologin, die alle einen naturheilkundlichen und/oder anthroposophischen Hintergrund hatten. Das Gremium diskutierte und vereinbarte 25 Pflegemaßnahmen, darunter Mundspülungen, wie Tees, industrielle Kombinationspräparate, Ölanwendungen und verschiedene Eiswürfel zum Lutschen, sowie Leinsamenschleim, Propolis und Stutenmilch. Elf Interventionen wurden als wirksam eingestuft, wobei die Wirksamkeit für Eibischwurzeltee, OraLife®, Propolis, Sanddornfrucht-fleischöl, Helago-Kamillenöl, Stutenmilch und Saliva Natura® mit 4 von 6 bewertet wurde, sowie die Wirksamkeit bei der Verwendung von Sonnenblumen- oder Sesamöl zum Ölziehen, Leinsamenschleim, Kamistad® und Eiswürfel mit 3 von 6 Punkten. Alle Eingriffe wurden als sicher eingestuft. Die Literaturrecherche ergab randomisierte, kontrollierte Studien für Kamille ($n=3$), Ringelblume ($n=1$) und Salbei ($n=1$), für das homöopathische Komplexmittel Traumeel® ($n=2$),

Propolis ($n=6$) und Eiswürfel-Lutschen (Kryotherapie) ($n=16$). Die Wirksamkeit wurde für Propolis und Kryotherapie bei der oralen Mukositis nachgewiesen.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse unterstützen die Verwendung von Propolis und Kryotherapie zur Verbesserung der oralen Mukositis während Tumortherapien. Obwohl für andere naturheilkundliche Maßnahmen wenig Studien vorliegen, ist die positive klinische Erfahrung für einige Pflegeanwendungen vielversprechend und weitere Forschung auf diesem Gebiet notwendig.

P07-2

Naturheilkundliches Gruppenangebot in der Onkologie zur Verbesserung der Lebensqualität und Resilienz

Märtens B.¹, Longolius J.¹, Weiser A.², Christiansen H.¹, Steinmann D.^{1*}

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Strahlentherapie und Spez. Onkologie, Hannover, Deutschland

²Medizinische Hochschule Hannover, Betriebsorganisation, Innovations- und Qualitätsmanagement (BIQ), Hannover, Deutschland

Hintergrund: Onkologische Therapien führen häufig zur Minderung der Lebensqualität, zu ausgeprägter Fatigue und zur Schwächung der Resilienz. Die Leitlinien zum Mammakarzinom der AGO empfehlen standardisierte Interventionen zur achtsamkeitsbasierten Stressbewältigung sowie Bewegungsmaßnahmen, um die Lebensqualität, Bewältigungsstrategien, die Leistungsfähigkeit und Fatigue zu verbessern. Die S3-Leitlinie zur Supportivtherapie in der Onkologie empfiehlt naturheilkundliche Selbsthilfestrategien zum Beispiel in der Anwendung der Kryotherapie bei der oralen Mukositis oder von Probiotika zur Linderung von Diarrhöen unter Strahlentherapie. Weiterhin gibt es zahlreiche positive Auswirkungen der psychosozialen Unterstützung innerhalb einer Gruppe.

Methoden: Erwachsenen KrebspatientInnen in jedem Stadium wurde angeboten, an einem Gruppenprogramm „Naturheilkundliche Selbsthilfestrategien in der Onkologie“ teilzunehmen (10 Termine, 1x/Woche, 9–16 Uhr, inkl. 2 h Pause, insgesamt 50 h) mit folgenden Inhalten: Ernährungsempfehlungen (4 h), Bewegung (15 h), Entspannung (10 h), Stressbewältigung (6 h), Erlernen naturheilkundl. Selbsthilfestrategien (5 h), Psychosoziale Unterstützung durch Austausch in der Gruppe (10 h).

Ergebnisse: Insgesamt 12 Patientinnen mit Mammakarzinom nahmen an dem Angebot regelmäßig teil (85 %). Die Patienten waren zwischen 30 und 70 Jahre alt. Bei vier Pat. war die Krebstherapie vollständig abgeschlossen, vier nahmen noch antihormonelle Therapie ein. Je zwei Patientinnen befanden sich unter laufender Strahlen- bzw. Chemotherapie. Die Pat. gaben an, an dem Angebot teilgenommen zu haben, um selbst wirksam werden zu können, als Mensch wahrgenommen zu werden, einen ganzheitlichen Ansatz zu verfolgen, Austausch und Beistand mit Betroffenen zu suchen, Selbstheilungskräfte zu stärken und Achtsamkeit zu trainieren.

Am Ende des Angebotes nach 10 Wochen, gaben die Patientinnen an, dass sich viele, vorab bestehende Symptome im Verlauf gebessert hätten (Pat. mit Beschwerden, Verbesserungsgrad): Schmerzen (87,5 %, 25 %), Erschöpfung (100 %, 86 %), Müdigkeit (100 %, 86 %), Appetitlosigkeit (14 %, 50 %), Depression (17 %, 100 %), Angstgefühl (75 %, 83 %), Unruhe (88 %, 71 %), Übelkeit (14 %, 100 %). Bei Müdigkeit und Unruhe gaben 12,5 % bzw. 14 % der Patientinnen eine Verschlechterung an.

Das Allgemeinbefinden lag im Mittel bei 7 (1=sehr schlecht; 10=sehr gut) und war bei 88 % der Pat. im Vergleich zum Beginn des Kurses verbessert. 62,5 % der Pat. gaben den zeitlichen Rahmen als angemessen an, 37,5 % der Pat. fanden die einzelnen Tage zu lang.

Schlussfolgerung: Das Gruppenangebot für naturheilkundliche Selbsthilfestrategien wurde von den Patientinnen begeistert angenommen und konnte viele Symptome der Patientinnen lindern. Es soll etwas zeitlich verkürzt (9–15 Uhr) und mit konkreter Erhebung des Verlaufs der Symptomlast, Lebensqualität, von Ängsten, Depressionen und der Resilienz fortgesetzt und weiteren Patienten angeboten werden.

P07-3

Entwicklung einer personalisierten automatischen Software zur Tiefenverordnungabhängigen Berechnung von Monitoreinheiten in der Orthovolttherapie am X-Strahl/ Gulmay Therapie Gerät

Walke M.*, Senz S., Brunner T.

Universität Magdeburg, Med. Fakultät, Klinik für Strahlentherapie, Magdeburg, Deutschland

Fragestellung: Die Orthovolttherapie mit dem X-Strahl (Gulmay) Therapie Gerät ist in der Klinik eine etablierte Methode, bei der neben Oberflächendosisverordnungen auch tiefenabhängig Dosisverschreibungen angewendet werden. Mittels in Wasser gemessener Tiefendosiskurven für alle Tubus Feldgrößen Energie Kombinationen können auch in der Orthovolttherapie tiefenabhängige Verschreibungen berechnet und angewendet werden. Der Übergang von anonymer Tabellenform zur personalisierten rechnergestützten Planung sollte mittels einer eigenen Software vollzogen werden. Eine Berechnung basierend auf dem entwickelten Planungssystem sollte weiter die Datensicherheit und die Fehleranfälligkeit manueller Eingaben und Überträge reduzieren.

Methodik: Zur Entwicklung einer personalisierten Software zur Berechnung individueller MU Werte in Abhängigkeit der Dosierungstiefe wurden die vorhandenen Tabellenschemas umgeschrieben, so dass die dortigen Daten nun als Grundlage der eigenen Software benutzt werden konnten. Die graphische Software auf der Grundlage eines freien Matlab-Clones (Octave) liest die umgeschriebenen gemessenen Rohdaten selbstständig ein. Das Programm berechnet durch Vorgabe der Tubus-, Feldgrößen-, Energie- sowie Dosisverschreibungsverordnung und deren gewählten Dosierungstiefe die entsprechend notwendige Monitorzahl. Das Programm listet weiter den Verschreibungsort (Therapeutischer Verordnungspunkt/Lokalisation) und das Berechnungsdatum bzw. die Uhrzeit und zeigt zusätzlich graphisch die gewählte Tiefe an.

Ergebnis: Die neue Software arbeitet sehr stabil. Der Voreintrag der Eingabemasken mit üblichen Werten beschleunigt den Berechnungsablauf. Die benutzten Rohdaten Files sind jederzeit anpassbar bzw. austauschbar, so dass etwaige Anpassungen innerhalb kurzer Zeit möglich sind. Die Berechnungen sind stabil und mit den alten Tabellenresultaten identisch. Neben der Dokumentation der Berechnung innerhalb des ausgegebenen Bild-Files und aller eingegebener Parameter sichert der folgende personalisierte Import der jeweiligen Dokumente in das Verifikationssystem den individuellen Planungsnachweis. Durch Bestätigung des Dokuments im Verifikationssystem sind auch der Berechnungsaufwand und die Nachvollziehbarkeit des Berechnenden Physikers gesichert.

Schlussfolgerung: Die neue Software beugt Eingabe- und Tabellenauslesefehler aus den bisher benutzten Tabellen vor. Das Planungsdokument dokumentiert den Planungsprozess und die tatsächlich benutzten Parameter. Das neue Planungsprogramm ist patientenabhängig und rechnerpersonnenabhängig personalisiert. Der Nachweis der individualisierten perkutanen rechnergestützten Berechnung durch Import in das Verifikationssystem und dessen dortiger Signierung ermöglicht zukünftig eventuell die Abrechnung mit höherer Leistungsziffer für die Planung in der Orthovolttherapie. Der Aufwand der Programmierung

der Software schlägt sich in gewonnener Geschwindigkeit und erhöhter Planungssicherheit nieder.

P07-4

„Ethical Leadership“ und Patienten-Sicherheit

Schäfer C.*

MVZ Klinikum Straubing GmbH, Strahlentherapie, Straubing, Deutschland

Fragestellung: „Ethical Leadership“ (EL) ist ein vielversprechender Managementansatz, der bislang im deutschen Gesundheitswesen wenig Beachtung findet. Die inhaltliche Ausgestaltung dieses Management-Modells ist bisher allerdings noch nicht abschließend geklärt. Erstmals wurde in dieser Studie versucht, diesen Ansatz konsistent aus medizinethischen Überlegungen abzuleiten (Prinzipienethik, Deontologie und Konsequentialismus). Die Interviewstudie soll aufzeigen, inwieweit EL Patientensicherheit konzeptionell befördern kann.

Methodik: Unter EL versteht man, dass ein „Leader“ Mitarbeiter motiviert, ethische Ziele zu verfolgen (in Anlehnung an PG Northouse, 2017). Dazu wurde in einem Facharzt MVZ ein strukturiertes Interview (10 Items) durchgeführt. Es wurden 5 onkologisch tätige Ärzte mit Leitungsfunktion („Onkologen“) und 5 nicht onkologisch tätige Ärzte („Nicht-Onkologen“) mit Leitungsfunktion befragt. Gegenstand war das Verständnis der ärztlichen Leitung insbesondere unter der Perspektive des EL. Es erfolgte eine systematische Inhaltsanalyse und ein Vergleich der Aussagen der Teilnehmer. Die Aussagen wurden kategorisiert und in weiteren Untergliederungen aufgeteilt.

Ergebnis: Alle Ärzte begründen ihr Vorgehen mit ethischen Prinzipien (die 4 Prinzipien der Prinzipienethik) neben wirtschaftlichen Zielen. „Onkologen“ waren in der Anwendung ethischer Argumente versierter und führten vorrangig das Autonomie-Prinzip und das „Nicht-Schadens-Prinzip“ an. „Nicht-Onkologen“ führen eher das Fürsorgeprinzip als Schlüssel-Element ihrer Leitungsfunktion an. Alle waren davon überzeugt, dass das Modell des EL ein Instrument ist, das in der klinischen Praxis eingesetzt werden sollte.

Schlussfolgerungen: Da jede Anwendung von Strahlen am Patienten eine potenziell gefährliche Intervention darstellt, hat das „Nicht-Schadensprinzip“ dabei eine universelle, aber keine absolute Gültigkeit. Wenn nun auch für das EL das gleiche Prinzip („Nicht-Schadens-Prinzip“) als handlungsleitend zum Tragen kommt, können Maßnahmen der Patienten-Sicherheit optimal in dieses Modell integriert werden und es grundlegend inhaltlich gestalten. So betrachtet, sind EL und Patientensicherheit zwei Seiten einer Medaille, die es verdienen, praktisch angewendet zu werden und in Zukunft genauer analysiert zu werden. Die Patientensicherheit ist eine ärztliche Leitungsaufgabe, die auch in der Berufsordnung Erwähnung finden sollte.

P07-5

Boron Neutron Capture Therapy (BNCT): A rising hospital-based radiation modality on demand for a broad interdisciplinary collaboration to be implemented in Germany

Sauerwein W.^{1,2*}, Hey-Hawkins E.³, Matsumura A.⁴, Beck-Sickinger A.⁵, Gutberlet T.⁶, Itami J.⁷, Igawa K.², Brückel T.⁶, German BNCT Study Group

¹Universitätsklinikum Essen, BNCTeam, Klinik für Strahlentherapie, Essen, Germany

²Okayama University, Neutron Therapy Research Center, Okayama, Japan

³Universität Leipzig Fakultät für Chemie und Mineralogie, Institut für Anorganische Chemie, Leipzig, Germany

⁴University of Tsukuba, Department of Neurosurgery, Tsukuba, Japan

⁵Universität Leipzig, Faculty of Life Sciences, Institute of Biochemistry, Leipzig, Germany

⁶Forschungszentrum Jülich GmbH, Jülich Centre for Neutron Science JCNS, Jülich, Germany

⁷National Cancer Center Hospital, Department of Radiation Oncology, Tokyo, Japan

Principles and history: Boron neutron capture therapy (BNCT) is based on the high cross section of the non-radioactive isotope boron-10 for capturing thermal neutrons leading to the nuclear reaction $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$. The resulting high LET-particles have a very short range in tissues limiting the damages to cells containing ^{10}B . For a successful tumor treatment this binary modality needs a selective uptake of ^{10}B in tumor cells but also the availability of epithermal neutrons. In the past, such neutrons at the requested intensity were available solely at research reactors. Recently however, accelerator-based high-intensity epithermal neutron beams became available in hospitals, offering for the first time the possibility for BNCT treatment on-site.

Ongoing worldwide activities: In Japan, where a long-lasting experience in BNCT exists, there are actually 9 accelerator-based BNCT facilities. 3 of them are functioning in hospitals and performing clinical trials under the control of PMDA (the Japanese FDA) in close collaboration with industry. 3 others are running in research institutes, 3 more are under construction. In China as well as in Russia, a BNCT hospital is under construction, both using an accelerator delivered by an US company (based on a design of the Russian Budker Institute). In Europe the University Hospital Helsinki is commissioning an accelerator based BNCT facility. In Italy it has been decided to build a BNCT facility at the campus of the Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) in Pavia. In the US, the NCI has established a Neutron Capture Therapy (NCT) Working Group. As well at the MD Anderson as at Loma Linda University Health active efforts have started to establish a BNCT facility.

The German situation: Based on the large fast neutron therapy experiences available in Germany, the first BNCT patient in Europe was treated 1996 in the frame of EORTC trial 11961 by an international collaboration under German coordination at the High Flux Reactor of the European Commission in Petten (NL). The exit from nuclear energy in certain European countries is leading to a serious shortage on thermal neutron beams for science. To avoid losing touch in Germany with the emerging innovative technology in other regions world-wide, a multidisciplinary effort is requested. The DEGRO will have to play an important role in this effort to make this growing new radiation therapy modality available in German hospitals.

P07-6

Towards a classification of toxicity after irradiation of very small volumes in the eye: The Study of Ophthalmic Radiation Therapy Toxicity SORTT

Sauerwein W.^{1*}, Gallie B.^{2,3}, Gavrylyuk Y.⁴, Finger P.⁵, The SORTT Study Group

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Strahlentherapie, Essen, Germany

²Princess Margaret Cancer Center, Dept. of Ophthalmology, Toronto, Canada

³University of Toronto, Toronto, Canada

⁴Princess Margaret Cancer Center, Toronto, Canada

⁵The New York Eye Cancer Center, New York, United States

Purpose: Radiation plays an important role in the treatment of ophthalmic malignancies. Though many different radiation modalities (i. e. protons and brachytherapy) can be used to destroy ocular tumors, each varies in the irradiated volume. Therefore, we can expect a difference in the incidence and location of side effects as well as in functional outcomes. However, there has never been a prospective study of the

side-effects associated with each radiation modality. In fact, there are only strikingly few comparative studies or staging systems available to collect the incidence and impact of ophthalmic radiation. We believe that the prospective collection of ocular radiation side effects can be used to improve patient care.

Methods: After plenary meetings during the First and Second Eye Cancer Working Days in Paris and Sydney, a prospective international survey was started. Both ophthalmic and radiation related data fields were fashioned to collect both treatment and outcomes. All patient privacy and ethics protections were incorporated into an internet-based registry to prospectively track outcomes for patients after ophthalmic radiation therapy. These include plaque brachytherapy as well as external beam radiotherapy with protons and photons. Applicable tumors include: Uveal melanoma, lymphoma of the orbit and conjunctival tumors. After an initial year-long enrollment period, patients will be followed for at least 3 additional years.

Results: Twenty-one centers from 6 continents have agreed to join this prospective registry. They are currently obtaining local IRB and ethics approvals. Patient accrual has been launched on January 1, 2019.

Conclusions: This database will support the creation of a dedicated ophthalmic radiation side effects grading system, and accumulate evidence about risks associated with currently used ophthalmic radiation modalities. Such data may lead to preferred radiation practice patterns and staging systems in treatment of ocular tumors. We hope this study will lead to improved local control and less toxicity among ocular tumor patients.

P08 – Sarkome, Lymphome, Mamma

P08-1

De-escalated intensity-modulated radiotherapy in patients with extranodal non-Hodgkin lymphoma of the head and neck

Eismann J.*, Elsayad K., Reinartz G., Haverkamp U., Eich H. T.

Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Radiation Oncology Department, Münster, Germany

Background: Image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) is increasingly being used to treat patients with head and neck malignancies. In this analysis, we compare CRT and IMRT outcomes for head and neck extranodal non-Hodgkin lymphomas (EN-NHL).

Methods and materials: Sixty patients who underwent irradiation [73% involved-site (ISRT) and 27% involved field RT (IFRT)] between 2000 and 2018 had been identified. Comparisons included factors such as a locoregional control (LRC), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and adverse events (AEs).

Results: Of sixty patients, 65% were treated with IG-IMRT-technique and 35% with CRT. The median RT dose was 39.6 Gy (range, 28–63). Forty patients (60%) received standard-RT doses (median, 40 Gy) and 20 patients received moderate-dose RT regimens ranging from 28 to 36 Gy (median, 36 Gy). The median follow-up was 37 months. In the whole cohort, the ORR was 85% and the CRR was 78%. Higher overall response rate (ORR) following IMRT has been detected (95% vs 67%, $P=0.006$) with a trend for higher complete response rate (CRR) (85 vs 67%, $P=0.1$). The relapse rate following IMRT was 3% versus 33% with CRT ($P=0.004$) and the 5-year LRC was also higher in IMRT group (100% vs 95%, $P=0.2$). The 5-year PFS and 5-year OS were 75% and 85%, respectively. There was trend towards survival benefit for the IMRT technique compared with CRT group in term of 5-year PFS (82% vs 70%, $P=0.4$), and 5-year OS (87% vs 81%, $P=0.1$). Regarding RT field, there were no survival differences between patients received ISRT versus IFRT and patients treated with moderate-dose versus standard-dose RT. IMRT was associated with non-significant,

less acute, and chronic AEs. The most common AEs were erythema and mucositis. In the univariate analysis, several parameters emerged as potential predictors of LRC, PFS, and OS. In the multivariate analysis, response to RT ($P=0.002$) remained significantly related for PFS, while the site of extranodal NHL lymphoma ($P=0.02$) and hemoglobin value ($P=0.07$) remained related to OS.

Conclusions: De-escalated RT via moderate-dose ISRT (≤ 36 Gy) represents a reasonable treatment modality for EN-NHL of the head and neck. IG-IMRT was associated both with higher LRC as well as lower acute and chronic toxicities, which supports the routine use of IMRT for head and neck EN-NHL.

P08-2

Increased risk of breast cancer from radiation in the presence of familial breast cancer history: results from the Swedish hemangioma cohort and implications for breast cancer radiotherapy

Eidemüller M.^{1*}, Holmberg E.², Lundell M.³, Karlsson P.²

¹Helmholtz Zentrum München, Institute of Innovative Radiotherapy (iRT), Neuherberg, Germany

²Sahlgrenska University Hospital, Department of Oncology, Göteborg, Sweden

³Karolinska University Hospital and Karolinska Institute, Department of Medical Physics and Oncology, Stockholm, Sweden

Background: Women with breast cancer among family members are at increased risk for breast cancer. However, it is unknown whether familial breast cancer history (FBCH) also increases individual susceptibility for breast cancer from exposure to ionising radiation. We assessed radiation-induced breast cancer risk for women with affected first-degree relatives in the Swedish hemangioma cohort.

Materials and methods: In this cohort study, 17,200 female Swedish hemangioma patients with 1079 breast cancer cases, exposed by ionising radiation in infancy, were linked to their first-degree relatives including cancer information. The effect of FBCH was assessed separately for spontaneous and radiation-induced breast cancer incidence risk. Finally, the clinical relevance for breast cancer radiotherapy was evaluated.

Results: On average, the radiation-induced excess relative and absolute risk at age 50 was $ERR=0.51 \text{ Gy}^{-1}$ (95%CI: 0.33; 0.71), and $EAR=10.8 (10^4 \text{ PYR Gy})^{-1}$ (95%CI: 7.0; 14.6). Radiation risk was higher by a factor of 2.7 (95%CI: 1.0; 4.8, $p=0.05$) if one first-degree relative was affected with breast cancer. This increase was higher than for spontaneous risk which increased by a factor of 1.75. Contralateral breast cancer risk for whole breast standard radiotherapy with and without FBCH is estimated for 20 years after exposure and until age 80.

Conclusions: Women with FBCH are at almost threefold risk for radiation-induced breast cancer. For radiotherapy applications it is suggested to use precaution regarding breast exposure especially for women with FBCH.

The work was supported by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) with contract number 02NUK026 (PAS-SOS).

P08-3

Patienten mit Lupus Erythematodes haben häufig eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit

Schuster B.¹, Schenker H.², Fietkau R.³, Distel L.^{1,2*}

¹Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik, Strahlenbiologie, Erlangen, Deutschland

²Medizinische Klinik III des Universitätsklinikums Erlangen, Erlangen, Deutschland

³Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik, Erlangen, Deutschland

Patienten mit Lupus Erythematoses haben durch die Erkrankung kein erhöhtes Krebsrisiko, allerdings führt die langandauernde Behandlung mit Immunsuppressiva zu erhöhten Krebsraten. Daher wird immer wieder die Frage gestellt, ob Patienten mit Lupus Erythematoses eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit haben oder ob sie mit Standardprotokollen behandelt werden können. Wir haben 24 Lupuspatienten ohne onkologischer Erkrankung und sieben Lupuspatienten mit einer onkologischen Erkrankung auf Strahlenempfindlichkeit untersucht und mit 218 gesunden Kontrollpersonen verglichen.

Die Strahlenempfindlichkeit wurde ex vivo an Lymphozyten aus 9 ml Blut mit dem 3Farb in situ Hybridisierungsassay untersucht. Dafür wurden die Anzahl der Chromosomenaberrationen über ihre Brüche pro Mitose (B/M) bestimmt. Der B/M-Wert der Proben, die mit 2 Gy bestrahlt wurden, wurden durch den Hintergrund der unbestrahlten Proben korrigiert um ausschließlich den Einfluss der Bestrahlung zu analysieren.

Gesunde Personen haben einen mittleren B/M von 0,42. Die Grenze zu einer erhöhten Strahlenempfindlichkeit, ab der wir eine Dosisreduktion empfehlen, liegt bei 0,55B/M. Nichtonkologische Lupuspatienten haben 0,39B/M und scheinen weniger strahlenempfindlich als gesunde Personen zu sein. Allerdings haben mit 13 % etwas mehr Patienten einen Wert höher als 0,55B/M und damit etwas mehr als die gesunden Personen mit 10,1 %. Deutlich höhere B/M haben jedoch die Lupus Erythematoses Patienten mit einer onkologischen Erkrankung. Diese haben im Mittel 0,62B/M und 57 % der Patienten werden als strahlenempfindlich eingeschätzt mit Werten höher als 0,55B/M.

Nur einzelne Lupus Erythematoses Patienten sind erhöht strahlenempfindlich. In der Gruppe der onkologischen Lupuspatienten ist ein erheblicher Anteil deutlich erhöht strahlenempfindlich. Lupus Erythematoses Patienten sollten nur mit Vorsicht bestrahlt werden oder besser noch zuvor die Strahlenempfindlichkeit bestimmt werden.

P08-4

Individual variability in doses to contralateral breast from tangential breast-cancer radiotherapy follows from variations in minimum breast distance

Kundrát P.¹, Simonetto C.¹, Remmele J.², Rennau H.³, Sebb S.³, Wolf U.², Hildebrandt G.³, Eidemüller M.^{1,*}

¹Helmholtz Zentrum München, Institute of Innovative Radiotherapy (iRT), Neuherberg, Germany

²Department of Radiation Oncology, University Leipzig, Leipzig, Germany

³Department of Radiation Oncology, University Rostock, Rostock, Germany

Purpose: To estimate doses to contralateral-breast (CB) from breast-cancer radiotherapy in a personalized manner.

Methods: For 128 early-stage breast cancer patients, whole-breast irradiations using 3D conformal, intensity-modulated and hybrid techniques with 50.4 Gy prescribed dose were planned in two centres.

From CT images, 17 anatomic measures were assessed and tested as predictors for CB dose-volume characteristics.

Results: Mean CB doses from multi-field intensity-modulated radiotherapy (IMRT) amounted to 0.8–7.1 Gy, and were not correlated to the studied anatomic features. Tangential whole-breast irradiation yielded to much lower mean CB doses, 0.2–1.6 Gy. This inter-patient variability was explained to about 60% by individual variations in a single anatomic measure, the minimum breast distance (MBD), defined as the CB distance from the tangent to the treated breast. The mean CB dose decreased by 10–15% per 1 cm increase in MBD.

Conclusion: CB doses from tangential whole-breast irradiation can be estimated in a personalized way, based only on anatomic features assessable from CT data. This may help support clinical decision-making processes as well as analyse retrospective studies on CB risks.

P08-5

Entwicklung und Langzeitergebnisse der intraoperativen Bestrahlung (IORT) bei Mammakarzinom Patientinnen: Monozentrische Studie

Pazos M.^{1,*}, Mehl S.¹, Schönecker S.¹, Ayse K.², Kost B.², Würstlein R.², Harbeck N.², Mahner S.², Belka C.¹, Corradini S.¹

¹LMU Klinikum der Universität München, Strahlentherapie und Radioonkologie, München, Deutschland

²LMU Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, München, Deutschland

Fragestellung: Die alleinige Teilbrustbestrahlung (APBI) mittels Intra-beam-Gerät zeigte in der letzten Publikation der TARGIT-A-Studie (Vaidya et al. 2013) nach 2,5 Jahren medianem Follow-up ein leicht erhöhtes Risiko für Lokalrezidive im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung (WBI) mit unterschiedlichem Toxizitätsprofil und mit vergleichbarer krankheitsspezifischer Mortalität. Auch als Boost hat sich die IORT mittlerweile etabliert. Wir berichten über das Follow-up von Patientinnen (Pat) welche an unserem Zentrum behandelt wurden.

Methodik: Monozentrische retrospektive Analyse von 237 Pat, welche zwischen 2006 und 2018 mit einer IORT als APBI oder als Boost (IORT+WBI) behandelt wurden. Erfasste Faktoren: Alter, Behandlungsdatum, Studienteilnahme, Behandlungsmodalität (APBI-IORT/IORT+WBI), Applikatorgröße, Tumorcharakteristika (Lokalisation, TNM Stadium, Rezeptorstatus: ÖR/PR/Her2 neu), Rezidive (lokal/LK/Metastasen) und Toxizität nach CTCAE^o: akute/chronisch (bis 30 Tage/>120 Tage nach IORT).

Ergebnisse: Von insgesamt 237 Pat erhielten 35 % eine IORT-APBI und 65 % eine IORT+WBI. Das mediane Alter war 64 J (33–91): 74 J bei der APBI-Gruppe, 61 J bei der IORT+WBI. 48 Pat wurden in Rahmen der TARGIT-A behandelt. Weitere Charakteristika sind in der Tab. 1 zusammengefasst. Das mediane Follow-up bei der TARGIT-A Pat war 8,3 J, bei der „nicht-Studien-Pat“ 3,8 J. Die Lokalrezidivrate betrug insgesamt 2,5 %: 6,3 % (3/48 Pat) für die Pat der TARGIT-A Studie (alle IORT-APBI) und 1,5 % (3/189 Pat) für die Pat welche außerhalb der Studie behandelt wurden (1 APBI-IORT; 2 IORT+WBI). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Lokalrezidivs war 1,4 J (1,2–10,5 Jahre), die Metastasierungsrate war 3,4 %, die krankheitsspezifische Mortalität lag bei 2,1 % (5/237), und die Gesamtmortalität bei

Tab. 1 Patientencharakteristika

	N (%)	Δ Alter	Seite (li/re)	Δ TU-Größe	Targit-A (ja/nein)	NachOP, R1	Δ Appl. Größe	c/pN0/pN+	ÖR+/TNBC
IORT-APBI	89/237 (35 %)	74 J (50–91)	57/43 %	1,4 cm	27/62 (30/70 %)	20 %	4 cm (1,5–5)	82/18 %	94/3 %
IORT+WBI	148/237 (65 %)	61 J (33–66)	60/40 %	1,6 cm	20/128 (13/83 %)	12 %	3,5 cm (2,5–4,0)	70/30 %	85/8 %

4,2 % (10/237). 11,8 % der Pat hatten eine akute Toxizität CTCAE \geq Grad 2, am häufigsten Serome (3,3 %), Abszesse (2,8 %) und Hämatome (2,8 %). Als chronische Toxizität CTCAE \geq Grad 1 Narbeneinziehungen (27 %), Schmerzen (24,4 %) und Fibrose (15,8 %). Pat mit IORT+WBI hatten mehr Risiko für eine chronische Toxizität als die APBI Pat (61,4 % vs 47,5 %; $p=0,08$). Es wurde mit den Jahren weniger IORT-Behandlungen durchgeführt: 2006–2010: 10 Pat/J; 2011–2016: 30 Pat/J; 2017–2018: 4 Pat/J.

Schlussfolgerung: Es zeigt sich insgesamt eine Tendenz zu einer Abnahme des Einsatzes der IORT, sowohl als APBI als auch als Boost, was sich auf Änderungen der Leitlinien bzgl eines Verzichts auf die RT bei älteren „niedrig-Risiko“ Pat und weniger Boost-Indikationen (nur Pat bis 50 J) zurückführen lässt. Die APBI mittels IORT bleibt eine gute Behandlungsoption mit geringem lokalem Rezidivrisiko und Toxizität bei gut selektionierten „niedrig-Risiko“ Pat. Die Kombination IORT+WBI erhöht das Risiko für Toxizität.

P08-6

Einsatz der Protonentherapie bei Sarkomen der Wirbelsäule und des knöchernen Beckens

Geismar D.^{1*}, Frisch S.², Nagaraja S.², Schulze Schleithoff S.², Plaude S.³, Bauer S.⁴, Timmermann B.¹

¹Klinik für Partikeltherapie, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, German Cancer Consortium (DKTK), Essen, Deutschland

²Klinik für Partikeltherapie, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Essen, Deutschland

³Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

⁴Innere Klinik (Tumorforschung), Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

Fragestellung: Die Protonentherapie (PT) wird in onkologischen Behandlungskonzepten zunehmend eingesetzt, da sie eine reduzierte Dosisbelastung an angrenzenden Organen und Geweben ermöglicht. Am Westdeutschen Protonentherapiezentrum Essen wird die PT seit 2013 regelmäßig bei Sarkomen eingesetzt. Die Bestrahlungen und ihre Verträglichkeit werden in prospektiven Registern dokumentiert. Diese Auswertung untersucht die Durchführbarkeit der PT, Toxizitäten und erste Therapieergebnisse bei Sarkomen der Wirbelsäule und des knöchernen Beckens.

Methodik: 67 Patienten (39 Erwachsene, 28 Kinder, medianes Alter 25,3 Jahre (1,4–85,8 Jahre) mit Sarkomen der Wirbelsäule und des knöchernen Beckens wurden im Zeitraum Oktober 2013 bis Juni 2018 mit Protonen bestrahlt und in den prospektiven Registern ProReg und KiProReg erfasst. Die Histologien verteilen sich auf Ewing-Sarkome (44,8 %), Chordome (29,9 %), Chondrosarkome (10,4 %) und vereinzelte weitere Entitäten (14,9 %). Die PT erfolgte als definitive (56,7 %), adjuvante (40,3 %) oder neoadjuvante (3,0 %) Behandlung. Fünf Patienten wurden in einer Rezidivsituation bestrahlt. Die Bestrahlungsregionen waren Sacrum/Coccyx (35,8 %), Pelvis (23,9 %), Halswirbelsäule (16,4 %) sowie Brust- und Lendenwirbelsäule (je 11,9 %). Die mediane Dosis lag bei 59,4 Gy (45,0–74,0 Gy), appliziert in im Mittel 33 Fraktionen (25–38). Zwölf Bestrahlungen wurden als simultan integrierter Boost verabreicht. In 22 Fällen wurde eine intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT) eingesetzt. Dreißig Patienten erhielten eine simultane Chemotherapie. Die Klassifizierung der adverse events (AE) erfolgte anhand des Bewertungssystems CTCAE V4.0.

Ergebnis: Die mediane Nachbeobachtungszeit nach PT beträgt bisher ein Jahr (0–4,6 Jahre). Die Tumorerkrankung ist bei zwei Drittel der Patienten kontrolliert. Rückfälle traten lokal ($n=5$) und systemisch

($n=13$) auf. Sechs Patienten sind bisher aufgrund eines systemischen ($n=5$) und lokalen ($n=1$) Progresses verstorben. Die Therapie wurde im Allgemeinen gut vertragen. Akute AEs Grad 3 wurden bei neun Patienten beobachtet, darunter drei mit chemotherapieinduzierten Hämatotoxizitäten. Grad 4 AEs traten akut nicht auf, mit Ausnahme von weiteren drei chemotherapieinduzierten Hämatotoxizitäten. Im weiteren Follow-Up wurden bisher bei drei Patienten späte Toxizitäten Grad 3 festgestellt (Hämatotoxizität, $n=2$; ausgeprägte vertebrale Schmerzsymptomatik, $n=1$); Grad 4 Toxizitäten wurden nicht festgestellt.

Schlussfolgerung: Die Analyse zeigt eine gute Durchführbarkeit von PT bei Sarkomen der Wirbelsäule und des knöchernen Beckens. Es traten nur wenige akute und späte höhergradige Toxizitäten auf. Eine längere Nachbeobachtungszeit wird die längerfristige Beurteilung der Spättoxizitäten und Therapieergebnisse der PT erlauben.

P09 – Prostata

P09-1

Intention to treat-Analyse von ⁶⁸Ga-PSMA- und ¹¹C-choline PET/CT versus CT bei Prostatakarzinomrezidiven nach Operation

Müller A.-C.^{1*}, Schwenck J.^{2,3}, Olthof S.-C.⁴, Pfannenbergs C.⁴, Wegener D.¹, Marzec J.¹, Bedke J.⁵, Stenzl A.⁵, La Fougère C.², Nikolaou K.⁴, Zips D.¹

¹Eberhard Karls Universität Tübingen, Universitätsklinik für Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

²Eberhard Karls Universität Tübingen, Department für Radiologie, Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung, Tübingen, Deutschland

³Eberhard Karls Universität, Werner Siemens Imaging Center, Abteilung für Präklinische Bildgebung und Radiopharmazie, Tübingen, Deutschland

⁴Eberhard Karls Universität Tübingen, Department für Radiologie, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Tübingen, Deutschland

⁵Eberhard Karls Universität Tübingen, Universitätsklinik für Urologie, Tübingen, Deutschland

Fragestellung: Biochemische Rezidive (BCR) nach Operation (OP) eines Prostatakarzinoms (PC) treten in 10–40 % der Fälle auf. Nach einer Salvage-Radiotherapie (RT) erreicht die PSA-Kontrolle nach 5 Jahren ~50 %. Dies lässt sich teilweise durch „target miss“ erklären. Potentiell könnte eine akkuratere PET-Diagnostik diese therapeutische Lücke füllen. Deswegen evaluierten wir intraindividuell ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT, ¹¹C-Cholin PET/CT im Vergleich zur diagnostischen CT-Bildgebung bei BCR nach OP+/-RT hinsichtlich der Veränderungen kurativ intendierter RT-Optionen bei bis zu 5 Oligometastasen.

Methodik: Die prospektive Registerdatenbank (064/2013BO1) wurde retrospektiv ausgewertet. Es wurden Patienten eingeschlossen, die bei BCR nach OP+/-RT ein ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT (low dose CT) und ein ¹¹C-Cholin PET/CT (CT mit Kontrastmittel) am gleichen Tag erhielten. Das TNM-Stadium wurde von zwei verblindeten Experten (JS, SCO) bewertet. Es wurden 10 kurative Behandlungsroutinen definiert, die auch die Körperstereotaxie (SBRT) für bis zu 5 Oligometastasen beinhalteten. Ebenso wurden die Kosten der dann folgenden korrekten/inkorrekten Behandlung entsprechend des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) und der Roten Liste berechnet.

Ergebnis: Es erfüllten 83 Patienten (mittlerer PSA-Wert 1,9 ng/ml) die Einschlusskriterien. Beide PET/CTs führten bei 72,3 % der Patienten zu übereinstimmenden Ergebnissen, während die Konkordanz zwischen TNM-Staging nach ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT und diagnostischer CT nur 36,1 % betrug. Inkorrektes Staging würde zu einer „falschen“ Behandlung und damit zu zusätzlichen Behandlungskosten führen. Ein ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT wäre kostengünstig, wenn die zusätzlichen

Kosten 3843 € (vs. CT) nicht übersteigen. Analog der „number needed to treat“ wurde die „number needed to image“ (NNI) berechnet. Zur Vermeidung eines inkorrekten Stagings beträgt die NNI für ^{11}C -Cholin-PET/CT 4 und für ^{68}Ga -PSMA-PET/CT 2. Desweiteren bestanden nach einem ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Staging bei der Hälfte der Patienten mit postoperativer RT kurative Therapieoptionen.

Schlussfolgerung: Das ^{68}Ga -PSMA-PET/CT ermöglichte eine hohe Chance für eine kurative Behandlung bei Patienten ohne vorherige RT (>90 %) und neue kurative Optionen bei der Hälfte der Patienten nach postoperativer RT, die normalerweise eine palliative ADT erhalten hätten. Die Kosteneffizienz des ^{68}Ga -PSMA-PET/CT ließ sich sowohl durch das neue Messinstrument „NNI“ als auch durch die Berechnung der zusätzlichen Kosten für eine „falsch“-intendierte Behandlung (2/3 der Patienten nach CT-Diagnostik) belegen. Daher sollte das ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Staging zur Standardmethode für operierte Prostatakrebspatienten mit BCR werden, auch wenn bereits eine postoperative Strahlentherapie durchgeführt wurde.

P09-2

Prädiktive Faktoren für das Gesamtüberleben nach postoperativer Radiotherapie beim Prostatakarzinom

Leufgens F.¹, Berneking V.^{1,2}, Vögeli T.-A.³, Kirschner-Hermanns R.⁴, Eble M. J.¹, Pinkawa M.^{1,2*}

¹Universitätsklinikum RWTH Aachen, Radioonkologie und Strahlentherapie, Aachen, Deutschland

²MediClin Robert Janker Klinik, Strahlentherapie und Radioonkologie, Bonn, Deutschland

³Universitätsklinikum RWTH Aachen, Urologie, Aachen, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Bonn, Neuro-Urologie, Bonn, Deutschland

Fragestellung: Der Zeitpunkt einer postoperativen Radiotherapie (RT) beim Prostatakarzinom ist umstritten. Bei zu kurzer Nachbeobachtung ist bisher eine Analyse von für das Gesamtüberleben prädiktiven Faktoren nicht möglich gewesen.

Methodik 1: In den Jahren 2003–2008 erfolgte bei 324 Patienten eine postoperative RT der Prostatale, median 14 Monate nach radikaler Prostatektomie. Alle Patienten wurden mit Einzeldosen von 1,8–2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 66,0–66,6 Gy behandelt. Ein biochemisches Rezidiv wurde als ein PSA-Wert >0,4 ng/ml mit nachgewiesenem Anstieg oder die Einleitung einer antihormonellen Therapie gewertet. Eine multivariate Cox-Regressionsanalyse wurde für zwei Zeitpunkte angewendet: 1. Faktoren, die vor Beginn der RT bekannt waren und 2. PSA-basiertes Ansprechen auf die RT.

Methodik 2: Die mediane Nachbeobachtung nach RT lag bei 121 Monaten. Das 10-Jahre biochemisch-, lokalrezidiv-, metastasenfremde, krankheitsfreie und Gesamtüberleben im Patientenkollektiv lag bei 41 %, 96 %, 79 %, 84 % und 69 %. Unabhängige prädiktive Faktoren für das biochemisch rezidivfreie Überleben waren der PSA-Wert vor Beginn der RT, Gleason score, R1-Resektion und pathologisches T-Stadium.

PSA-Wert vor Beginn der RT, pathologisch nachgewiesener Lymphknotenbefall und Gleason score zeigten sich als unabhängige prädiktive für das krankheitsfreie (relatives Risiko, RR, 6,0 [95 % Konfidenzintervall 2,6–13], $p < 0,01$; 2,3 [1,0–5,3], $p = 0,05$ und 2,5 [1,3–4,6], $p < 0,01$) und Gesamtüberleben (RR 2,8 [1,8–4,4], $p < 0,01$; 2,0 [1,1–2,5], $p = 0,02$ und 1,6 [1,1–2,5], $p = 0,04$).

Der PSA-Wert ist in 27 % der Fälle in den ersten sechs Monaten nach Abschluss der RT angestiegen. Ein fehlendes Ansprechen und die PSA-Verdopplungszeit zum Zeitpunkt des biochemischen Rezidivs zeigten sich als unabhängige prädiktive für das krankheitsfreie (RR 2,8 [1,5–5,3], $p < 0,01$ und 7,3 [3,0–17], $p < 0,01$) und Gesamtüberleben (RR 2,2 [1,3–3,6], $p < 0,01$ und 2,6 [1,5–4,3], $p < 0,01$).

Schlussfolgerung: Um die besten Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie zu erreichen, sollte die postoperative RT bei möglichst kleinen PSA-Werten eingeleitet werden, besonders bei Patienten mit höherem Gleason score. Patienten, die kein Ansprechen auf die RT zeigen und/oder Patienten mit kurzer PSA-Verdopplungszeit sind Kandidaten für frühzeitige weitere Behandlungen.

P09-3

Bildgeführte Strahlentherapie der Prostata mit Rektumballon: Reduziert eine online Korrektur des Pitch-Winkels die Rektumbelastung?

Levegrün S.*¹, Stuschke M.

Universitätsklinikum Essen, Strahlenklinik, Essen, Deutschland

Fragestellung: Eine bildgeführte Strahlentherapie (IGRT) mittels täglicher Cone Beams CTs (CBCT) der Prostata ermöglicht eine Optimierung der dorsalen Sicherheitssäume zur bestmöglichen Rektumschonung. Moderne Hardwarelösungen erlauben eine online Korrektur der Patientenpositionierung in 6 Freiheitsgraden (6-dof). Hier wurde untersucht, inwieweit eine Korrektur des Pitch-Winkels zu einer verbesserten Schonung des Rektums führt.

Methodik: Die Prostata-Patienten wurden mit 75 ml Rektumballon (RB) am TrueBeam-Beschleuniger mit Perfect Pitch 6-dof Tisch bestrahlt. Die IGRT erfolgte mittels täglicher low dose CBCTs, die nach rigider Registrierung mit dem Planungs-CT zur Korrektur mittels 6-dof Tisch herangezogen wurden („Online Match“). In einer ersten Analyse wurden die benötigten dorsalen Sicherheitssäume für 24 Patienten anhand der täglichen CBCTs untersucht (739 CBCTs). Für 4 der 24 Patienten (120 CBCTs), bei denen ein dorsaler Margin von 5 mm nicht ausreichend war, wurde eine Weichteilnavigation auf die RB-Vorderwand simuliert. In Eclipse (V15.5) wurde dazu für jedes CBCT in der sagittalen Ebene durch das Zentrum des Rektumballons der Abstand der RB-Vorderwand im Planungs-CT zur RB-Vorderwand im jeweiligen CBCT in p -a Richtung an 7 Messpunkten bestimmt, die in c -c Richtung äquidistant über die CTV-Ausdehnung angeordnet waren. Anhand dieser Daten wurde eine Navigation mit und ohne Korrektur des Pitch-Winkels simuliert. Für jede Fraktion wurde durch Minimierung der Abstandsquadrate an der RB-Vorderwand die Rotation um den Pitch-Winkel berechnet (SAS V14.1). Dabei wurde der Pitch auf den maximal einstellbaren Wert von $\pm 3^\circ$ begrenzt, so daß alle berechneten Korrekturen am Gerät umsetzbar wären. Für die Navigation ohne Pitch-Korrektur wurde der beim Online Match bestimmte Pitch zuvor herausgerechnet. Nach dieser Rotation wurde eine Translation in a - p Richtung optimiert, derart daß nach Anpassung der Tischhöhe das Zielvolumen des aktuellen CBCTs vollständig im Bestrahlungsfeld enthalten war. Als Maß für den Volumenanteil des Rektums im Hochdosisbereich wurde der Mittelwert der residuellen Abweichungen der RB-Vorderwand von der Sollposition nach Anwendung der rigiden Transformation bestehend aus Rotation (Pitch) und a - p Translation betrachtet.

Ergebnis: Der berechnete Pitch betrug für die 4 Patienten $-2,65^\circ \pm 0,20^\circ$, $2,38^\circ \pm 0,24^\circ$, $2,76^\circ \pm 0,13^\circ$ und $1,74^\circ \pm 0,50^\circ$ (Mittelwert \pm SEM). Die mittlere residuelle Abweichung der RB-Vorderwand von der Sollposition nach Pitch-Korrektur verringerte sich um 1,34 mm, 0,66 mm, 0,96 mm und 0,84 mm vom Referenzwert ohne Pitch-Korrektur. Somit konnte für alle Patienten durch eine Korrektur des Pitch-Winkels die Rektumbelastung reduziert werden.

Schlussfolgerung: Bei der IGRT der Prostata mit Rektumballon führt die online Korrektur des Pitch-Winkels bei Navigation auf die Ballonvorderwand zu einer moderaten Reduktion der Rektumbelastung. Zur weitergehenden Schonung des Rektums sollte eine adaptive Replanung durchgeführt werden.

P09-4

10 Jahre dosisesskalierte Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) des Prostatakarzinoms bis 82,8 Gy-Langzeitergebnisse in Abhängigkeit vom risikoadaptierten Bestrahlungsvolumen

Hentschel B.*, Strauß D., Berger K., Dorn U.

Südharz-Krankenhaus, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Nordhausen, Deutschland

Fragestellung: Die vorliegende Serie untersucht die Langzeittoxizität einer dosisesskalierten VMAT-Therapie bei Patienten mit Prostatakarzinom.**Methodik:** Bislang 651 Patienten, die seit Januar 2009 eine primäre dosisesskalierte IMRT Version VMAT des Prostatakarzinoms erhielten, wurden hinsichtlich ihrer Akut- und Spättoxizitäten (gastrointestinal (GI), genitourinär (GU)) entsprechend der CTCAEv4.0 Kriterien prospektiv erfasst.

Die VMAT-Applikation erfolgte als Conebeam-CT basierte IGRT und wurde mehrheitlich als 2 „Arc“ Technik ausgeführt. Die Prostata wurde mit einer mittleren Gesamtdosis von 82,1 Gy (77,4–84,6 Gy)/Einzeldosis 1,8 Gy bestrahlt. 75 % der Patienten erhielten eine Gesamtdosis >82 Gy, bei 20 % bzw. 5 % der Patienten wurde eine Gesamtdosis von 81 bzw. 79,2 Gy appliziert.

Bei 433 Patienten mit einem MR-tomografisch lokal fortgeschrittenen (cT3-/cN1)-Tumorstadium wurde im Bereich des Lymphabflusses eine Gesamtdosis von 50,4 Gy/Einzeldosis 1,8 Gy appliziert; bei 23 % dieser Patienten zusätzlich ein Boost von 10–19,8 Gy im Bereich nachweisbarer Lymphknotenmetastasen. Ein biochemisches Rezidiv wurde gemäß Phoenix-Definition als Nadir +2 ng/ml definiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug 63 Monate (12–123 Monate).

Ergebnisse: Bei insgesamt 42,3 %/2,5 %/0,6 % der bestrahlten Patienten trat eine akute G1°/2°/3° GU-Toxizität auf, keiner der Patienten entwickelte >G3° GU-Akuttoxizitäten.

Eine G1° GI-Akuttoxizität bestand bei 29,8 % der Pat., ≥ G2°; GI-Akuttoxizitäten wurden nicht registriert.

Die Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinom (A) und lokal fortgeschrittener Tumorstadien (B) unterschieden sich im Hinblick auf die GU-Akuttoxizitäten nur unwesentlich: akute G1/2/3° GU-Toxizitäten bestanden bei 43,8 %/2,4 %/0 % vs. 40,9 %/2,0 %/0,4 % der Patienten (Gruppe A vs. B). G1/2°GI-Akuttoxizitäten traten häufiger in Gruppe B als in Gruppe A auf: 37,5 %/2,0 % vs. 14,6 %/0 %.

Hinsichtlich der Spättoxizitäten ergaben sich bei den Patienten beider Gruppen keine wesentlichen Unterschiede: G1°/2° GU bzw. GI-Toxizitäten bestanden bei maximal 3,7 %/0 % vs. 4,3 %/0 % bzw. 0,9 %/0,9 % vs. 1,8 %/0 % der Patienten (A vs. B).

Zwei Patienten der Gruppe A entwickelte eine GU-Spättoxizität 3. Grades

Es ergab sich eine biochemische Kontrollrate von 88,5 % bzw. 90,1 % für Patienten der Gruppe A und Gruppe B nach median 63 Monaten.

Schlussfolgerung: Diese prospektiven Langzeitdaten bestätigen, dass die dosisesskalierte VMAT des Prostatakarzinoms risikoarm durchführbar ist. Hinsichtlich der GU- und GI-Toxizität bestand zwischen den Gruppen kein relevanter Unterschied, so dass mit der risikoadaptierten pelvinen VMAT auch für das lokal fortgeschrittene Tumorstadium eine schonende und nachweislich effektive Behandlungsmethode angeboten werden kann.

P09-5

A treatment planning study comparing IMRT techniques and Cyber Knife for stereotactic body radiotherapy of low-risk prostate carcinoma

Scobioala S.*, Kittel C., Elsayad K., Kröger K., Oertel M., Haverkamp U., Eich H. T.

Uniklinik Münster, Strahlentherapie/Radioonkologie, Münster, Germany

Purpose: Comparing radiation treatment plans to ascertain the optimal radiation technique by use of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for low-risk prostate cancer.**Material and methods:** Treatment plans for 27 randomly selected patients were compared using intensity-modulated (IMRT) and Cyber Knife (CK) techniques. The target dose was calculated to 36.25 Gy delivered in five fractions over 1 week. Dosimetric indices for target volume and organs at risk (OAR) as well as normal tissue complication probability (NTCP) of late rectal and urinary bladder toxicities were analyzed.**Results:** The CK provided lower homogeneity in the target volume, but higher values for most of the conformity indexes compared to the IMRT approaches. The Sliding Window (SW) demonstrated superior rectum sparing at medium-to-high dose range (V50–V90) compared to other techniques ($p < 0.05$). The whole urinary bladder experienced greater shielding by SW and Rapid Arc (RA) at the medium dose (V50, $p < 0.05$ versus CK), however we obtained no relevant differences between techniques at the high dose. Generally, the CK demonstrated significantly superior rectum and bladder exposure in a dose of V50 as compared to helical tomotherapy (HT), SW, and RA. For the rectum, mean NTCP values were significantly superior for HT (max. $\Delta NTCP = +1.9 \cdot 10^{-3} \%$, $p = 0.04$), and for urinary bladder, the NTCP was higher for SW (max. $\Delta NTCP = +1.2 \cdot 10^{-3} \%$, $p = 0.05$).**Conclusions:** All techniques are able to provide a conformal dose distribution. IMRT techniques demonstrated superior sparing of rectum and bladder at medium dose than CK. SW displayed superior rectum sparing, whereas both SW and RA revealed superior bladder sparing. The NTCP values for the OAR presented advantages for IMRT techniques compared to CK.

P09-6

Dosimetrische Effekte eines neuartigen adaptiven Radiotherapie-Konzepts bei der Behandlung von Prostatakarzinom-PatientenBostel T.^{1,2*}, Splinter M.³, Häring P.³, Lang C.³, Baltas D.⁴, Sachpazidis I.⁴, Jäkel O.³, Debus J.^{1,5}, Nicolay N. H.^{1,4}¹Deutsches Krebsforschungszentrum, Klinische Kooperationseinheit Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland²Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Strahlentherapie, Mainz, Deutschland³Deutsches Krebsforschungszentrum, Medizinische Physik, Heidelberg, Deutschland⁴Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland⁵Universitätsklinik Heidelberg, Klinik für Radioonkologie, Heidelberg, Deutschland**Fragestellung:** Interfraktionelle Veränderungen von Harnblase und Rektum sind eine Herausforderung für die Hochpräzisionsbestrahlung beim Prostatakarzinom, da die verabreichte Dosis gegebenenfalls deutlich von der geplanten Dosis abweicht. Das genaue Ausmaß der Dosisabweichungen ist bislang weitgehend unbekannt; daher sind Planadaptionsstrategien nur schwer zu evaluieren. Ziel dieser Studie war

die Analyse dosimetrischer Effekte einer adaptiven Radiotherapie auf Basis einer individualisierten Planungsdatenbank.

Methodik: Es wurden 10 Patienten mit Prostatakarzinom (Salvage-Radiotherapie der Prostataloge, 68 Gy in 34 Fraktionen, ssIMRT) untersucht. Vor jeder Bestrahlungssitzung erfolgte eine diagnostische CT-Untersuchung (fx-CT) mit einem im Bestrahlungsraum installierten Scanner (SOMATOM, SIEMENS). Zielvolumen und Risikostrukturen wurden auf den täglichen fx-CT konturiert und mit den Strukturen im Planungs-CT volumetrisch verglichen. Je 3 Bestrahlungspläne wurden berechnet, ein Plan nach Planungs-CT und zwei weitere Pläne auf der Basis der ersten 5 fx-CTs. Für jeden Patienten wurde eine Datenbank generiert, in der Pläne zur Berücksichtigung eines geringen, mäßigen und hohen Blasenvolumens enthalten waren. Die täglichen fx-CT wurden elastisch mit der Planungsuntersuchung registriert und die applizierte Dosis mit der geplanten Dosis verglichen. Dosimetrische Effekte der Verwendung einer Plandatenbank wurden im Vergleich zu einem kontinuierlichen Bestrahlungsplan quantitativ erfasst.

Ergebnisse: Eine bessere Abdeckung des Zielvolumens zeigte sich bei 9 von 10 Patienten. Bei 6 der 9 Patienten wurde zusätzlich eine bessere Schonung der Harnblase und bei 5 der 6 Patienten auch eine bessere Schonung des Rektums erreicht. Besonders hilfreich erwies sich die Plandatenbank für solche Patienten, die zum Zeitpunkt der Bestrahlungsplanung (verglichen mit den ersten 5 fx-CT's) mittlere oder große Harnblasenvolumina aufwiesen. Die interfraktionellen Variabilität resultierten in einer Zunahme der D_{50} ($0,40 \pm 0,38$ Gy) und einer Abnahme der D_{95} ($2,03 \pm 5,40$ Gy) des PTV. Die größte Volumen-Variabilität zeigte sich für die Harnblase (286 ± 168 ml) mit einer durchschnittlichen Dosisabweichung der D_{50} von $7,76 \pm 6,05$ Gy. Durch Verwendung einer Plandatenbank konnte die applizierte Dosis in der Harnblase um $4,55 \pm 5,81$ Gy reduziert werden, während die D_{50} des PTV nur marginal niedriger ($-0,23 \pm 0,31$ Gy) und die D_{95} des PTV marginal höher ($1,0 \pm 0,9$ Gy) gegenüber einem fixen Plan war; die applizierten akkumulierten Dosen lagen somit näher bei den geplanten Dosen.

Schlussfolgerung: Die beobachteten interfraktionellen Variabilitäten resultierten in einer signifikanten Zunahme der D_{50} der Harnblase, während sich für das PTV nur kleine, nicht signifikante Dosisabweichungen zeigten. Damit kann die Auswahl eines täglich adaptierten Bestrahlungsplans eine signifikant niedrigere Dosis bei den Risikostrukturen bei gleichzeitig weitgehend unveränderter Zielvolumenabdeckung bewirken.

P09-7

Welchen dosimetrischen Vorteil bringt die tägliche CT-basierte Bildgebung zur Positionskontrolle für die Radiotherapie von Patienten mit Prostatakarzinom?

Bostel T.^{1,2},* Splinter M.³, Häring P.³, Lang C.³, Bougatf N.^{1,4}, Sachpazidis I.⁵, Baltas D.⁵, Jäkel O.³, Debus J.^{1,4}, Nicolay N. H.^{1,5}

¹Deutsches Krebsforschungszentrum, Klinische Kooperationseinheit Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

²Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Strahlentherapie, Mainz, Deutschland

³Deutsches Krebsforschungszentrum, Medizinische Physik, Heidelberg, Deutschland

⁴Universitätsklinik Heidelberg, Klinik für Radioonkologie, Heidelberg, Deutschland

⁵Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

Fragestellung: Bei der Radiotherapie (RT) der Prostata führen interfraktionelle Veränderungen von Harnblasen- und Rektumvolumen sowie Positionsunauigkeiten zu Dosisabweichungen im Zielvolumen (TV) und den Risikostrukturen (OARs). Im Hinblick auf die Dosisbelastung durch regelmäßige CT-Bildgebung unter RT ist der optima-

le Kompromiss zwischen Dosisersparung und Positionsgenauigkeit noch offen. Daher wurde der Einfluss einer täglichen vs. wöchentlichen CT-Lagerungsbildgebung auf dosimetrische Abweichungen zwischen der verschriebenen und applizierten Dosis analysiert.

Methodik: Die Daten von 20 Patienten mit Prostatakarzinom, die am Deutschen Krebsforschungszentrum bestrahlt wurden (76,5 Gy in der Primärsituation oder 68 Gy in der Salvage-Situation, insgesamt 680 Bestrahlungsfractionen), wurden analysiert. Alle Patienten erhielten tägliche CT-Bildgebung (fx-CT) an einem diagnostischen in-room-CT-Scanner in Bestrahlungsposition; die fx-CT wurden sowohl täglich als auch nur einmal wöchentlich mit dem Planungs-CT nach Positionskorrekturvektoren rigide registriert. TVs und OARs wurden für jedes angefertigte fx-CT konturiert und mit den Strukturen im Planungs-CT volumetrisch verglichen. Mit einem elastischen Registrierungsalgorithmus wurden die resultierenden Dosisverteilungen nachverfolgt und für jede Struktur in Abhängigkeit von der Frequenz der fx-CT mit den geplanten Dosiswerten verglichen. Gamma-Analysen der gesamten Dosisverteilung wurden mit einem Toleranzlevel von 3 %/3 mm für den $\gamma < 1$ Test innerhalb der Regionen mit mehr als 10 % der Maximaldosis durchgeführt.

Ergebnisse: Volumetrische und Positionsveränderungen speziell der Harnblase hatten in der Primär- und Salvage-Situation signifikante Dosisabweichungen zwischen der akkumulierten applizierten und geplanten Dosis zur Folge. Sowohl in der Primär- als auch Salvage-Situation bedingte die wöchentliche Durchführung von fx-CTs eine Abnahme der verabreichten D_{50} ($0,54 \pm 0,45$ Gy resp. $0,52 \pm 0,39$ Gy) und D_{95} des PTV ($4,79 \pm 7,84$ Gy resp. $2,97 \pm 2,88$ Gy) verglichen mit der täglichen Durchführung von fx-CTs, was zu einer schlechteren Zielvolumenabdeckung führte. Bei der primären RT zeigte sich eine Reduktion der applizierten D_{50} der Harnblase ($1,22 \pm 1,32$ Gy), bei wöchentlichen fx-CTs, während die D_{50} des Rektums anstieg ($2,40 \pm 2,21$ Gy). Bei der Salvage-RT stieg die applizierte D_{50} der Harnblase an ($1,13 \pm 3,64$ Gy), und die D_{50} des Rektums wurde bei wöchentlichem fx-CT im Vergleich zu täglicher Bildgebung reduziert ($0,14 \pm 1,47$ Gy). Die Durchführung von fx-CTs einmal wöchentlich führte zu einer Reduktion der Gamma-Index-Durchlauftrate um 3 % verglichen mit einem Workflow mit täglichen fx-CTs.

Schlussfolgerung: Die beobachteten Variabilitäten hatten signifikante Dosisveränderungen für die D_{50} der Harnblase und des Rektums zur Folge. Auch für die D_{50} und D_{95} des PTV waren die Dosisreduktionen statistisch signifikant. Der Workflow mit täglichen fx-CTs bedingte eine höhere Gamma-Index-Durchlauftrate.

P09-8

Methodik der Partikeltherapie mit Protonen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in extremer Hypofraktionierung mit 5×7.5 Gy(RBE)

Richter R.*, Herbst M., Lin Y.-L., Wilms M., Bagatzounis A., Wozniak A., Münch G., Köpl D., Bubula M., Hillbrand M., Skalsky C.

Rinecker Proton Therapy Center, München, Deutschland

Fragestellung: Darstellung der Durchführbarkeit und Praktikabilität einer Partikelbestrahlung mit Protonen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (\leq cT2c cN0 cM0, Gleasonsumme $\leq 7a$, PSA ≤ 15 ng/ml, Prostatavolumen ≤ 80 ml) in extremer Hypofraktionierung mit $5 \times 7,5$ Gy(RBE).

Methodik: Nach intensiver mehrstufiger Aufklärung (mit Information der aufsichtsführenden Behörde: LfU Bayern) erfolgt die obligatorische Implantation eines Gelspacers (SpaceOAR™) und von 3 Fiducialmarkern. Unter rigider Lagerung in einer Ganzkörperfixationsmatratze mit Vakuumfolie sowie Verwendung eines Rektumballons und Harnblasentrinkprotokolls subtile CT-Planung mit Matching der di-

agnostischen MRT. Konturierung aller relevanten Risikoorgane, das CTV erfasst sicher die Prostatakapsel, PTV=C_{TV}+3 mm Saum. Zur Verwendung kommt eine gescannte Protonenbestrahlung aus 4 individuellen Gantrypositionen (2×lateroventral, 2×laterodorsal) mit täglicher Bildführung und viermaliger Low-Dose-CT-Kontrolle. Die Bestrahlungen erfolgen an 5 aufeinander folgenden Tagen unter täglicher klinischer Kontrolle mit Einzeldosen von 7,5 Gy(RBE) bis zu einer Gesamtdosis von 37,5 Gy(RBE). Dokumentation der unerwünschten Ereignisse nach CTCAE (v4.0)

Ergebnis: Das beschriebene Therapieschema wurde am RINECKER PROTON THERAPY CENTER an bisher 2 Patienten angewendet, die klinisch-technische Durchführung war problemlos. Bei beiden Patienten traten bis auf eine geringe cutane Reaktion keine akuten Nebenwirkungen auf. Die Nachbeobachtungszeit beträgt erst 22 bzw. 18 Monate, bisher konnten keine Spättoxizitäten beobachtet werden. Die Lebensqualität ist sehr gut, patientenseitig wird das Konzept auf Grund seiner sehr kurzen Gesamtbehandlungszeit als sehr komfortabel empfunden. Die PSA-Werte sind bisher vollständig kontrolliert.

Schlussfolgerung: Das extrem hypofraktionierte Therapieschema erscheint unter Beachtung der Eingangskriterien bei lokal begrenztem Prostatakarzinom praktikabel und wurde problemlos toleriert, es muss jedoch weiter kritisch beobachtet werden. Zur Sammlung umfassender klinischer Erfahrungen wird unsererseits die Einbindung in klinische Studien gewünscht.

P09-9

I-125 LDR-Brachytherapie bei Patienten mit Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom – eine retrospektive Analyse von 260 Patienten

Fels F.¹, Okonkwo E.¹, Schadt T.², Laschke S.³, Lövey G.⁴, Lansing D.^{2,4}, Großmann J. G.¹, Freund U.¹, Steurer R.¹, Momm F.^{1*}

¹Ortenau Klinikum Offenburg-Kehl, Radioonkologie, Offenburg, Deutschland

²Urologisches Praxiszentrum Offenburg, Offenburg, Deutschland

³Praxis für Urologie, Lahr, Deutschland

⁴BORAD Bottrop, Strahlentherapie, Bottrop, Deutschland

Fragestellung: Eine LDR-Brachytherapie mit Jod-125-Seeds ist als therapeutische Alternative für Patienten mit Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom etabliert. Die Daten von 260 konsekutiv in Offenburg mit LDR-Brachytherapie behandelten Patienten mit Prostatakarzinom wurden bezüglich biochemischer Rezidive und Nebenwirkungen retrospektiv untersucht.

Methodik: Zwischen 03/2002 und 02/2016 wurden insgesamt 260 Patienten mit LDR-Brachytherapie behandelt. Die dokumentierten PSA-Werte im Verlauf vor und nach der Brachytherapie, die dokumentierten Nebenwirkungen sowie Therapie-, Erkrankungs- und demographische Daten wurden retrospektiv in einer Datenbank zusammengefasst. Auswertbar waren 243 Patienten, behandelt mit 160 Gy dosiert auf die Prostata-Oberfläche oder 145 Gy auf die Oberfläche +2 mm. Die PSA-Werte wurden über die Zeit auf das Auftreten von biochemischen Rezidiven (ASTRO-Definition, Roach et al. 2006) untersucht und nach Kaplan-Meier aufgezeichnet. Zusätzlich wurde das Auftreten von biochemischen Rezidiven in Untergruppen untersucht: Unterscheidung nach Technik mit gegen ohne live Planung, Gleason Score, PSA-Nadir, initialem PSA, PSA-Rückgang über die Zeit, Patientenalter sowie implantierter Gesamtaktivität als Maß für die Prostata-Größe. Weiterhin wurden jeweils die nach CTC höchstgradigen Nebenwirkungen Dysurie, Hamdrang/Nykturie und Inkontinenz in eine Datenbank eingegeben und nach Auftreten in der Gesamtgruppe und den Untergruppen analysiert.

Ergebnisse: Die mediane Nachbeobachtungszeit (Zeit von der Seed-Applikation bis zum letzten dokumentierten PSA-Wert) für alle Patienten

war 39 Monate. In diesem Zeitraum blieben 95,1 % aller Patienten frei von einem biochemischen Rezidiv. Es traten bei diesem Endpunkt keine signifikanten Unterschiede bezüglich Patientenalter, initialem PSA, PSA-Rückgang über die Zeit, Gleason Score und implantierter Gesamtaktivität auf. Patienten, die eine Brachytherapie mit live Planung erhielten, blieben zu 97,9 % (184/188), Patienten ohne live Planung zu 85,5 % (47/55) rezidivfrei. Dieser Unterschied war nach Kaplan-Meier-Plot und Wilcoxon-Test signifikant ($p=0,016$). Patienten, die einen PSA-Nadir von <0,2 ng/ml (0,2 ng/ml=Median PSA-Nadir) erreichten, blieben zu 99,2 % frei von einem biochemischen Rezidiv – signifikanter Unterschied zu Patienten mit PSA-Nadir³ 0,2 ng/ml, Kaplan-Meier/Wilcoxon $p=0,0003$.

Bezüglich der Nebenwirkungen wurde der jeweils höchste dokumentierte Grad in der Beobachtungszeit ausgewertet. Eine Inkontinenz >Grad 1 trat bei keinem Patienten, eine Inkontinenz Grad 1 bei insgesamt 6 Patienten auf. Ein vorübergehender Hamdrang bzw. eine Nykturie trat in Grad 1, 2 und 3 bei 72, 52 und 9 Patienten (gesamt 54,7 %) ein, eine vorübergehende Dysurie bei 47, 6 und 2 Patienten (gesamt 22,6 %).

Schlussfolgerungen: Die LDR-Brachytherapie zeigte sich als hoch-effektiv bezüglich der biochemischen Rezidivfreiheit bei einem sehr milden Nebenwirkungsspektrum.

P09-10

Verkleinerung des Prostatavolumens durch Prostata-Arterien-Embolisation vor perkutaner Radiotherapie beim Prostatakarzinom

Haddad H.^{1*}, Hermani H.¹, Kovács A.², Bischoff P.², Berneking V.¹, Temming S.¹, Pinkawa M.¹

¹Mediclin Robert Janker Klinik, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Bonn, Deutschland

²Mediclin Robert Janker Klinik, Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Bonn, Deutschland

Fragestellung: Die Dosisbelastung der umgebenden Risikoorgane (Blase, Darm), damit Risiko der Toxizität, steigt mit zunehmendem Prostatavolumen. Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der Wirksamkeit einer Prostata-Arterien-Embolisation (PAE) vor perkutaner Radiotherapie (RT) bei einem Patienten mit einem ungewöhnlich großen Prostatavolumen.

Methoden: Bei einem 78-jährigen Patienten wurde im September 2015 bei einem PSA von 6,5 ng/ml mit 2/24 positiven Stanzan (Gleason score 3+3=6) im rechten Prostatalappen ein Prostatakarzinom histologisch gesichert. Unter aktiver Beobachtung kam es zu einem kontinuierlichen PSA-Anstieg auf 8,8 ng/ml, so dass eine perkutane RT eingeleitet werden sollte. Im Februar 2018 wurden drei Goldmarker in die Prostata implantiert sowie 10 ml Hydrogel zwischen Prostata und Rektum injiziert. Bei der Computertomographie (CT) zur Bestrahlungsplanung wurde ein Prostatavolumen von 189 cm³ gemessen. Zur Verkleinerung des Zielvolumens wurde deswegen eine PAE durchgeführt. Nach 3 Monaten wurde eine erneute CT durchgeführt und die geplante RT mit Einzeldosen von 2 Gy bis 76 Gy durchgeführt. Die Bestrahlungspläne für die Prostata vor und nach der PAE wurden verglichen.

Ergebnisse: Die Veränderung des Prostatavolumens sowie die Veränderung der Dosis im Bereich von Blase und Rektum sind in der Tab. 1 dargestellt. Das Prostatavolumen konnte um 43 % reduziert werden. Die Dosisbelastung von Rektum und Blase wurde um jeweils >65 % im Dosisbereich zwischen 50 und 70 Gy reduziert. Der Patient konnte die Blase deutlich besser füllen (205 cm³ nach vs. 88 cm³ vor PAE).

Nach der PAE, unter der Radiotherapie und im Verlauf der ersten drei Monate danach sind weder rektale noch Miktionsbeschwerden aufgetreten. Es kam zu einem PSA-Abfall von 8,8 ng/ml vor auf

Tab. 1

	Prostata		Rektum				Blase		
	CTV	PTV	D2 %	V70	V60	V50	D2 %	V70	V55
02/2018	189 cm ³	324 cm ³	71,2 Gy	3,0 %	9,2 %	14,8 %	77,0 Gy	30,0 %	42,4 %
05/2018	108 cm ³	209 cm ³	65,0 Gy	0,8 %	2,8 %	5,2 %	76,6 Gy	8,6 %	14,0 %

2,0 ng/ml nach PAE, 1,4 ng/ml am Ende der RT und 0,6 ng/ml drei Monate nach RT.

Schlusserfolgung: Die Prostata-Arterien-Embolisation zeigte kurzfristig eine erhebliche Verkleinerung des Prostataavolumens vor der Radiotherapie, dadurch eine deutlich geringere Belastung der Risikoorgane und hervorragende Tolerabilität der Therapie mit schnellem PSA-Abfall. Sie sollte als Methode bei Patienten mit Initial großem Prostataavolumen und/oder Miktionsbeschwerden vor Beginn der Radiotherapie erwogen werden.

P09-11

Langzeit-Ergebnisse der definitiv bestrahlten Patienten mit Prostatakarzinom in der HAROW-Studie

Böhmer D.^{1*}, Weißbach L.², Grün A.³

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik f. Radioonkologie CBF, Berlin, Deutschland

²Zweitmeinungssprechstunde Prostatakrebs Berlin, Berlin, Deutschland

³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik f. Radioonkologie CVK, Berlin, Deutschland

Einleitung: Multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie, in der u. a. die Behandlung von knapp 3000 Patienten von 259 Studienärzten im Versorgungsalltag dokumentiert wurde. HAROW ist die Abkürzung für die 5 üblichen und in dieser Studie geprüften Behandlungsstrategien des lokal begrenzten Prostatakarzinoms: Hormontherapie (H), Aktive Überwachung (A), Radiotherapie (R), Operation (O), Watchful Waiting (W). Wir ermittelten Spätnebenwirkungen, QOL und Therapiezufriedenheit der definitiv strahlentherapierten Patienten.

Methoden: Die Daten von 261 Patienten wurden evaluiert. Neben Therapieparametern, wie Androgendeprivation, Gesamtdosis, und Qualitätssicherung wurde die Lebensqualität mit dem EORTC-QLQ-30 Bogen erfasst.

Ergebnisse: 486 Patienten wurden im Rahmen der HAROW-Studie mit einer definitiven Strahlentherapie behandelt (16,1 % der Gesamtgruppe). Diese erhielten validierte Fragebögen; der Rücklauf betrug mit 261 Patienten 53,7 %.

Die Therapie wurde bei nur 53 % der Patienten mit IMRT durchgeführt, die übrigen erhielten eine Standard 3-D Radiatio. 38 % der Hochrisiko-Patienten erhielten eine Dosis von <74 Gy. Therapieverifikationen wurde nur bei 60 % der Patienten, die eine IGRT erhielten, täglich durchgeführt.

An urogenitalen Spätfolgen sind eine Inkontinenz Grad 3 bei 5,5 % der Patienten auf, eine 3-malige Nykturie oder häufiger bei 23 % der Patienten nach EBRT und bei 11,1 % nach Brachytherapie zu verzeichnen.

Die Lebensqualität wurde von EBRT Patienten schlechter eingeschätzt als nach Brachytherapie. Hier sind neben dem höheren Alter auch Einflüsse von Begleiterkrankungen ursächlich für das Ergebnis. 93 % aller Patienten halten ihre Therapieentscheidung für „richtig“ oder „eher richtig“.

Zusammenfassung: Es wurde die Versorgungsrealität der definitiven Bestrahlung von Prostatakarzinompatienten der Jahre 2008 bis 2013 ermittelt, die in der HAROW Studie untersucht wurden. Die Empfehlungen der seit 2009 gültigen S3-Leitlinie wurden bei einem Teil der

Patienten nicht eingehalten. Die berichteten Spätfolgen liegen jedoch im Rahmen der in der Literatur berichteten Größenordnungen.

P09-12

Effect of bladder, trigone and urethra doses on acute genitourinary toxicity in prostate cancer treatment

Alicikus Z.^{1*}, Akturk N.¹, Kirli M.¹, Aydin B.¹, Ellidokuz H.², Görken İ. B.¹

¹Dokuz Eylül University, Department of Radiation Oncology, İzmir, Turkey

²Dokuz Eylül University, Department of Health Sciences, İzmir, Turkey

Purpose: To evaluate the relationship between acute genitourinary system (GU) toxicity and the dose/volume values of the bladder, trigone and urethra in prostate cancer (PCa) patients who were treated with volumetric modulated arc therapy (VMAT).

Material and methods: Twenty-seven moderate/high-risk PCa patients were retrospectively evaluated. The prescribed doses of pelvic lymphatic, seminal vesicles and prostate were 56, 65 and 78 Gy in 37 fractions, respectively. The urethra, bladder and trigone were recontoured on planning CT fused with pre-treatment magnetic resonance images. The minimum, maximum, mean and Vdose (V20–80) values of these structures were obtained. Acute GU toxicities were graded according to RTOG. Age, history of previous abdominal surgery, TUR-P, diabetes, smoking, target, bladder, trigone and urethra volumes were evaluated as factors that affect grade ≥ 2 GU toxicity. The Chi-square, Fisher, Mann-Whitney U tests and ROC (Receiver Operating Characteristics) curve analysis were used in the statistical analyses.

Results: Grade 2 acute GU toxicities were observed in 59% of the patients, and there was no grade 3–4 toxicity. The median (range) of the doses of the bladder, trigone and urethra were 53.4 (43.4–59.9) Gy, 70.7 (64.8–78.7) Gy and 79.0 (76.2–79.9) Gy, respectively. A statistically significant relationship between the minimum dose ($p=0.02$), V65 value ($p=0.02$) of trigon and Grade ≥ 2 GU toxicity was observed. Due to the low number of patients and events, a cut-off value could not be identified in the ROC analysis.

Conclusion: There is a significant relationship between acute GU toxicities and trigone doses. This structure should be taken into consideration when planning treatment.

P09-13

Ist eine tägliche prätherapeutische Bildgebung bei einer komplexen Bestrahlung der Prostata erforderlich?

Schellhorn S.^{1*}, Metzger M.², Alfrink M.²

¹IB-Hochschule Berlin, Strahlentherapie Coburg, Coburg, Deutschland

²Die Strahlentherapeuten Coburg, Coburg, Deutschland

Hintergrund: Aktuelle Daten belegen, dass eine tägliche prätherapeutische Bildgebung (IGRT) bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms im Vergleich zu einer einmal wöchentlichen Bildgebung eine signifikante Reduktion biochemischer Rezidive nach sich zieht (de Crevoisier

Tab. 1 Veränderungen D98 % und D2 % für 228 VMAT Bestrahlungspläne ohne tägliche prätherapeutische Bildgebung

		PSB_LW [Gy]	PSB [Gy]	P [Gy]
Patient 1	D98 %	-5,0	-5,5	-8,1
	D2 %	-3,0	-2,7	+1,3
Patient 2	D98 %	-4,8	-11,2	-7,5
	D2 %	-3,9	-4,6	-4,6
Patient 3	D98 %	-9,4	-6,1	-12,1
	D2 %	+1,3	+2,1	-0,6

et al., *Int J Radiat Oncol*, 102, 1420–1429, 2018). Die Hypothese der hier vorgelegten Untersuchung war, den eventuellen Dosisverlust in Folge fehlender IGRT für eine komplexe Bestrahlung der Prostata mit Lymphabflusswegen durch eine retrospektive Bestrahlungsplanung für jeweils 38 Fraktionen bei 3 Patienten zu quantifizieren.

Patienten und Methoden: Insgesamt 228 VMAT-Pläne für die tägliche fraktionierte Radiotherapie des Prostatakarzinoms mit Lymphabflusswegen wurden retrospektiv auf der Basis der „Online-Bildgebung (IGRT)“ für 3 Patienten erstellt. Die Pläne ohne und mit Verschiebevektor wurden auf der Basis der DVHs für jeweils drei Zielvolumina „Prostata (P), Prostata und Samenblasen (PSB), Prostata, Samenblasen und Lymphabflussgebiet (PSB_LW)“ verglichen. Die verordnete Dosis (D50) betrug für die Prostata 76 Gy (ED 2 Gy), für Samenblasen 60,8 Gy (ED 1,9 Gy) und für die Lymphabflüsse 50,4 Gy (ED 1,8 Gy). Die D98 % und die D2 % dienten als quantitative Endpunkte.

Ergebnisse: Für die D98 % betrug der Dosisverlust infolge fehlender IGRT bei den Zielvolumina (ZV) PSB_LW im Mittel 6,4 Gy (Spanne: 4,8–9,4 Gy), PSB im Mittel 7,6 Gy (Spanne: 5,5–11,2 Gy) und P im Mittel 9,2 Gy (Spanne: 7,5–12,1 Gy).

Für die D2 % betrug die Dosisveränderung infolge IGRT bei den ZV PSB_LW im Mittel -1,8 Gy (Spanne: -3 Gy bis +1,3 Gy), PSB im Mittel -1,7 Gy (Spanne: -2,7 bis 2,1 Gy) und P im Mittel -1,3 Gy (Spanne: -0,6 Gy bis +1,3 Gy). Siehe hierzu Tab. 1.

Schlussfolgerungen: Der Verzicht auf eine tägliche IGRT bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms kann mit einem Dosisverlust von 12–16 % (D98 %) einhergehen. Daher ist für die komplexe Bestrahlung des Prostatakarzinoms die tägliche prätherapeutische IGRT zwingend erforderlich.

P10 – Strahlenbiologie

P10-1

Biological interaction of ionizing irradiation with a static magnetic field (SMF)

Schmid T.E.^{1,2*}, Hellmundt F.^{1,2}, Lemmer S.², Ilicic K.¹, Melzner M.², Bartzsch S.¹, Scherthan H.³, Wilkens J.J.², Combs S.E.^{1,2}

¹Helmholtz Zentrum München, Institut für Innovative Strahlentherapie (iRT), Neuherberg, Germany

²Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

³Bundeswehr Institute of Radiobiology, Munich, Germany

Purpose: The goal of any radiotherapy is to achieve tumor control while sparing adjacent organs-at-risk from developing adverse effects. During the last decade, there have been another wave of technological refinements in radiotherapy, like the development of integrated magnetic resonance imaging (MRI) in a linear accelerator. However, in literature the interaction of a static magnetic fields (SMFs) with radiation as part is still controversially discussed. Interactions could lead either to aneugenic damages, induced by alteration in the mitotic spindle,

as well as clastogenic damages produced by chromosome breaks. In this study, a clonogenic cell survival assay was performed to measure the interaction of a static magnetic field with radiation. Additionally, the mechanism of a possible biological interaction was analyzed using multicolor fluorescence in situ hybridization (mFISH).

Methods: Human glioblastoma cells (LN-18) as well as human peripheral blood T-cell lymphocytes were seeded in petri dishes, which were placed inside a phantom. The irradiation was for cell survival test was performed with a 6 MV linac with doses of 0, 1, 2, 4, 6, and 8 Gy in the presence and absence of a SMF of 1 T produced by a permanent magnet. For the chromosome aberration test, irradiations with 2 and 4 Gy in the presence and absence of a SMF of 1 T were performed. Chromosome aberrations were analyzed in at least 300 metaphases per treatment group using Metafer4 software. For both experiments three technical as well as three biological replicates were performed.

Results: The survival curves were fitted using the linear quadratic model. The survival fractions in absence of an SMF exceed the ones in presence of an SMF for all dose points between 1 and 8 Gy by 12% to 31%. The statistical analysis showed a significant decline ($p \leq 0.05$, ANOVA test) of the overall cell survival when irradiation was combined with a static magnetic field. However, the chromosome aberration test did not show an induction of chromosome aberrations in general or a shift in the complexity or completeness of damages. The number of all chromosome aberrations was 0.71 ± 0.05 without and 0.73 ± 0.05 with a SMF during the 2 Gy irradiation.

Conclusions: Up to now, there are only very few studies that have investigated the combinational effect of a static magnetic field and radiation. Most of these studies were in line with our results showing that a static magnetic field increases the efficiency of the radiotherapy. Additionally, our study showed evidence that the altered cell survival is not caused by clastogenic DNA damages, which leads us to the hypothesis that aneugenic effects may cause the change in cell survival. Further experiments, including a micronucleus assay with centromere FISH and staining of the mitotic spindles by immunohistochemistry are proposed.

P10-2

The Warburg effect revisited: a metabolic adaptation program driving cancer progression

Vaupel P.*¹, Schmidberger H., Mayer A.

Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Mainz, Germany

Background: In the early 1920s, Otto Warburg published experimental data on a greatly enhanced conversion of glucose to pyruvate (followed by lactate formation) even under adequate oxygen (O₂) supply. This condition has been termed “aerobic glycolysis” (or later on “Warburg effect”). Warburg initially attributed this metabolic trait to a respiratory (mitochondrial) damage and considered this a universal alteration in carcinogenesis.

Methods: Although Warburg’s dogma was questioned since the early 1950s, realistic causative mechanisms and a biological rationale were described only during the past two decades. Here, we have analyzed these recent data and describe their contemporary relevance.

Results: Contrary to Warburg’s historical interpretation, “aerobic glycolysis” does not reflect a compensatory increase in glycolytic flux upon permanent dysfunction of oxidative metabolism in cancer cells. Instead the “Warburg effect” describes an aggressive phenotype with biosynthetic programs required to sustain cell survival, proliferation, migration, invasion, metastasis, suppression of anti-tumor immune responses, and favoring radioresistance. The corresponding transcriptional responses are mediated primarily by HIF-1 α , activated PI3K/Akt/mTOR and deactivated LKB1/AMPK pathways, and cMyc, as evidenced during the past two decades. Feedback loops exist between

these signaling alterations and the hypoxic tumor microenvironment to which they contribute. Metabolic features of the “Warburg phenotype” include (a) considerably *enhanced glycolytic flux rates* which permit the survival of cancer cells under hypoxic conditions; (b) a *backup and diversion of glycolytic intermediates* feed metabolic pathways which facilitate the biosynthesis of nucleotides, non-essential amino acids, lipids, and, therefore, the sustained synthesis of cancer biomass; (c) *accumulation of lactate*—inter alia—stimulates tumor angiogenesis, suppresses anti-tumor immunity, can act as an energy source for adjacent normoxic cancer cells and may mediate radioresistance; (d) elevated lactate levels also contribute to the development of *extracellular acidosis* which strongly drives malignant progression; (e) aerobic glycolysis provides a *high-speed ATP production* in the cytoplasm for sufficient energy supply, and (f) *low ROS- and adequate NADPH-generations*, both benefitting cell proliferation.

Conclusions: Central elements of the “Warburg phenotype” constitute a metabolic signature of most solid tumors which results from the interplay between hypoxic or normoxic activation of HIF-1 α -transcription, oncogene activation, loss-of-function of suppressor genes, altered signaling pathways and the tumor microenvironment. They constitute a major driver of cancer progression.

P10-3

DNA damage accumulation during fractionated low-dose radiation compromises hippocampal neurogenesis

Schmal Z.¹, Isermann A.¹, Hladik D.², Von Toerne C.², Tapio S.², Rube C. E.^{1*}

¹Saarland University, Radiation Oncology, Homburg/Saar, Germany

²Helmholtz Zentrum München, Institute of Radiation Biology, Neuherberg, Germany

Purpose: High-precision radiotherapy is an effective treatment modality for tumors. Intensity-modulated radiotherapy techniques permit close shaping of high doses to tumors, however healthy organs outside the target volume such as brain are repeatedly exposed to low-dose radiation (LDR). The inherent vulnerability of hippocampal neurogenesis is likely the determining factor in radiation-induced neurocognitive dysfunctions. Using preclinical in-vivo models with daily LDR we attempted to precisely define the pathophysiology of radiation-induced neurotoxicity.

Experimental Design: Genetically-defined mouse strains with varying DNA repair capacities were exposed to fractionated LDR (5x/10x/15x/20 x0.1 Gy) and dentate gyri from juvenile and adult mice were analyzed 72 h after last exposure and 1, 3, 6 months after 20 x0.1 Gy. To examine the impact of LDR on neurogenesis, persistent DNA damage was assessed by quantifying 53BP1-foci within hippocampal neurons. Moreover, subpopulations of neuronal stem/progenitor cells were quantified and dendritic arborization of developing neurons were assessed. To unravel molecular mechanisms involved in radiation-induced neurotoxicity, hippocampi were analyzed using mass spectrometry-based proteomics and affected signaling networks were validated by immunoblotting.

Results: Radiation-induced DNA damage accumulation leads to progressive decline of hippocampal neurogenesis with decreased numbers of stem/progenitor cells and reduced complexities of dendritic architectures, clearly more pronounced in repair-deficient mice. Proteome analysis revealed substantial changes in neurotrophic signaling, with strong suppression directly after LDR and compensatory upregulation later on to promote functional recovery.

Conclusions: Hippocampal neurogenesis is highly sensitive to repetitive LDR. Even low doses affect signaling networks within the neurogenic niche and interrupt the dynamic process of generation and maturation of neuronal stem/progenitor cells.

P10-4

Development of a cell culture system for irradiation with high LET alpha particles under hypoxic conditions

Schilling D.^{1,2*}, Wank M.^{1,2}, Reindl J.³, Schmid T. E.^{1,2}, Combs S. E.^{1,2,4}

¹Technical University of Munich (TUM), Klinikum rechts der Isar, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

²Institute of Innovative Radiotherapy (iRT), Helmholtz Zentrum München, Department of Radiation Sciences (DRS), Oberschleißheim, Germany

³Bundeswehr University Munich, Institute for Applied Physics and Metrology, Neubiberg, Germany

⁴Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Site Munich, Munich, Germany

Introduction: In clinical radiotherapy mostly ionizing radiation of low linear energy transfer (LET) is used. However, it is well known that tumor hypoxia can limit the efficacy of conventional radiotherapy as oxygen is necessary for the formation of peroxy radicals and subsequently for the fixation of the DNA damage. In contrast, there is evidence that the biological effect for high LET radiation is less dependent on oxygen. Therefore, high LET particle irradiation might represent a promising new treatment concept for hypoxic tumors, such as glioblastoma multiforme (GBM). Therefore, the present study aims to establish a cell culture system for high LET irradiation with α -particles under hypoxic conditions in order to analyze the efficacy of high LET irradiation on hypoxic GBM cells.

Material and methods: As α -particles cannot penetrate through plastic, a ring system with a 4.7 μ m thin polypropylene foil was used for irradiation of GBM cell lines LN18 and LN229 under normoxic conditions. Low LET irradiation (~1.7 keV/ μ m) was performed using an x-ray irradiation device (RS225, Gulmay Medical, 200 kV) and high LET alpha particle irradiation (LET = 164 keV/ μ m) was performed using an Americium-241 source. The radiosensitivity was measured by clonogenic assay. Hypoxic incubation (0.8% oxygen) was performed in the hypoxia workstation (HypoxyLab™, Oxford Optronix). As irradiation of hypoxic cells has to be performed outside the hypoxia workstation, the ring system used for irradiation under normoxic conditions was modified in order to develop a ring system that maintains hypoxic conditions during irradiation. To prove the tightness of the ring system, it was removed from the hypoxia workstation and the oxygen concentration inside the ring system was measured by the non-invasive fiber optic oxygen meter Fibox 4 trace (Presens).

Results: Under normoxic conditions clonogenic assays revealed a relative biological effectiveness (RBE) of approximately 4 (determined at the D50) for α -particles compared to x-rays in GBM cells. For irradiation under hypoxic conditions different ring systems were evaluated. A ring system consisting of five parts was established: 1) stainless steel base ring, 2) 4.7 μ m thin polypropylene foil, 3) stainless steel tube, 4) polycarbonate disc and 5) flange. Measurement of the oxygen concentration inside this ring system revealed stable hypoxia (0.8% oxygen) up to 90 min after removing the ring system from the hypoxia workstation and exposing to atmospheric conditions (21% oxygen).

Conclusions: A ring system suitable for cell culture and irradiation with α -particles and x-rays under hypoxic conditions has been successfully established. Clonogenic assays with glioblastoma cell lines will be performed to compare the oxygen enhancement ratio (OER) after irradiation with α -particles and x-rays. These data will reveal whether high LET radiation could be a new treatment concept for hypoxic GBM.

P10-5**Akkumulation von persistierenden 53BP1-Foci während der Radiotherapie**

Lorat Y., Fleckenstein J., Görlinger P., Rube C., Rube C.E.*

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Homburg/Saar, Deutschland

Fragestellung: Der Nachweis von 53BP1-Foci mittels Immunfluoreszenzmikroskopie (IFM) wird als sensitiver Marker zur Quantifizierung von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs) in peripheren Blutlymphozyten (PBL) verwendet. Darüber hinaus ermöglicht die hoch-auflösende Transmissions-Elektronen-Mikroskopie (TEM) mittels Immunogold-Markierung eine nanometer-genaue Visualisierung von 53BP1 und dem an DSB-Enden gebundenen, phosphorylierten Ku70 (pKu70) im Kontext des Chromatins.

Während der Radio- (RT) bzw. Radiochemotherapie (RCT) von Patienten mit Kopf-Hals bzw. Kolorektalen Tumoren wurde der Einfluss unterschiedlicher Bestrahlungsmodalitäten (Bestrahlungstechnik, Bestrahlungsdauer, Isodosen-Volumina) auf die Akkumulation von 53BP1-Foci untersucht.

Methodik: Insgesamt wurden 86 Blutproben vor Beginn bzw. wöchentlich während der RT/RCT (jeweils 72 h nach der letzten Strahlenexposition) akquiriert. In den PBLs wurden die 53BP1-Foci mittels IFM quantifiziert und mittels TEM (durch Quantifizierung der goldmarkierten pKu70-Dimeren und 53BP1-Cluster) im Kontext des Chromatins charakterisiert.

Ergebnisse: Während der RT/RCT akkumulierten die persistierenden 53BP1-Foci mit steigender Anzahl der Bestrahlungsfraktionen. Diese 53BP1-Foci Akkumulation wurde nicht von der Bestrahlungstechnik (3D-konformale Bestrahlung versus IMRT), Dosisleistung pro Fraktion, Anzahl der Strahlenfelder oder Isodosen-Volumina beeinflusst.

Jedoch wurde eine höhere Anzahl an akkumulierten 53BP1-Foci nach RCT im Vergleich zur alleinigen RT beobachtet. Die TEM-Analyse zeigte, dass nicht jeder residuale 53BP1-Focus mit einem DSB gleichzusetzen ist, da pKu70 nicht an jeder DNA-Schadensstelle vorhanden war. Persistierende 53BP1-Cluster ohne pKu70-Koklokalisierung weisen möglicherweise auf eine veränderte Chromatinstruktur nach abgeschlossener DNA Reparatur hin.

Nach RCT zeigten sich insgesamt komplexere DNA Schäden mit multiplen pKu70 Clustern.

Schlussfolgerung: Während einer kombinierten RCT wird der strahleninduzierte DNA-Schadenslevel durch die begleitende Chemotherapie beeinflusst.

P10-6**Correlative light-electron microscopy to visualize molecular dynamics of the DNA damage response in high resolution**Timm S.¹, Hummel E.², Taucher-Scholz G.³, Rube C.E.^{1*}¹Saarland University, Radiation Oncology, Homburg/Saar, Germany²Carl Zeiss Microscopy GmbH, Munich, Germany³GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Department of Biophysics, Darmstadt, Germany

Background and purpose: High linear-energy-transfer (LET) irradiation (IR) is characterized by favorable depth-dose distribution and advantageous biologic effectiveness compared to low-LET-IR, offering promising radiotherapy options in clinical oncology. While low-LET-IR induces single DNA lesions such as double-strand breaks (DSBs), localized energy deposition along high-LET particle trajectories induces clustered DNA lesions that are more challenging to repair. Here, we used correlative light-electron microscopy (CLEM) to visualize molecular dynamics of the DNA damage response in high resolution.

Material and methods: Human fibroblasts were irradiated with high-LET carbon/calcium ions or low-LET photons. At 0.1 h, 0.5 h, 5 h and 24 h post-IR fluorophore- and gold-labeled repair factors (H2AX, 53BP1, pKu70, pKu80, pDNA-PKcs) were visualized by conventional, confocal immunofluorescence (IFM), and by transmission electron microscopy (TEM). With CLEM, superimposed IFM and TEM images were used to monitor the formation and repair of radiation-induced DNA damage at the nanoscale level. To track chromatin remodeling at damage sites, decondensed regions (DCR) were delineated based on local chromatin concentration densities and spatiotemporal dynamics of the DDR were visualized after low-LET and high-LET-IR.

Results: Low-LET-IR induced single DNA lesions throughout the nucleus, but nearly all DSBs were efficiently rejoined without visible chromatin decompaction. High-LET-IR induced clustered DNA damage and triggered profound changes in chromatin structure along particle trajectories. In these decondensed chromatin regions (DCR) localization measurements of single repair factors by TEM revealed most pronounced repair activity in the border regions of particle tracks. The complexity of this clustered DNA damage disturbed efficient DSB repair and subsequent chromatin restoration.

Conclusions: The correlation of light and electron microscopy data is challenging, but the superposition of the IFM on the TEM images permits the high-precision localization of specific repair proteins in the chromatin ultrastructure. Clustered DNA damage concentrated in particle trajectories causes persistent rearrangements in chromatin architecture, which affect structural and functional organization of cell nuclei.

P10-7**Kontaktinhibition und G1 Arrest in U251 Glioblastoma Zellen vermittelt erhöhte Strahlenresistenz bei konventionellen Fraktionsgrößen**Liu Y.¹, Giordano F.A.², Veldwijk M.R.¹, Wenz F.³, Herskind C.^{1*}¹Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Labor für Zelluläre und Molekulare Radioonkologie, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mannheim, Deutschland²Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Translationale Radioonkologie, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mannheim, Deutschland³Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mannheim, Deutschland

Fragestellung: Glioblastome bilden in den meisten Fällen auch nach Einsatz der heute bestmöglichen Therapieoptionen lokale Rezidive. Die hohe Strahlenresistenz dieser Tumoren trägt wesentlich dazu bei. In einer früheren Arbeit hatten wir eine Hochregulierung des Zellzyklus Inhibitor p27/CDKN1B in U251 Glioblastomzellen cells beobachtet, wenn die Zellen bei hoher Zelldichte ausgesät wurden (Wang et al., J Neurooncol. 115:323, 2013). Ziel der vorliegenden Arbeit war den Einfluss auf die Zellzyklusverteilung und die Strahlenempfindlichkeit zu testen.

Methodik: Humane U251 Glioblastomzellen wurden in vitro kultiviert. Das klonogene Zellüberleben (SF) wurde mit dem Koloniebildungstest bestimmt und mit dem linear-quadratische Modell, $-\ln(SF) = \alpha D + \beta D^2$ gefittet. Die Zellzyklusverteilung (Propidiumiodid-Färbung) wurde zusammen mit Immunfärbung des Proliferationsmarker, Ki-67, mittels Durchflusszytometrie gemessen. DNA-Reparaturfoci wurden mit Antikörper gegen phosphoryliertes Histon γ H2AX (hauptsächlich Doppelstrangbrüche) immunmikroskopisch nachgewiesen.

Ergebnisse: U251 Zellen zeigten mit zunehmender Zelldichte eine stark erhöhte Expression von p27/CDKN1B und einen Anstieg der G1

Fraktion von 45–50 % auf 60–65 %. Trypsinierung der adherenten Zellen bewirkte einen leichten Anstieg von p27/CDKN1B über den jeweiligen Ausgangslevels in exponentiell wachsenden sowie Plateauphase-Kulturen. Bestrahlung der Zellen in Suspension mit anschließender Ausplattierung ergab ähnliche aber nicht identische Überlebenskurven mit ausgeprägten Schultern. Die Überlebensrate (SF) nach 2 Gy war mit $0,76 \pm 0,009$ für Plateauphase-Zellen signifikant höher als für exponentiell wachsenden Zellen ($0,66 \pm 0,018$; $p < 0,01$). Dies war mit einem 2,3-fach niedrigeren Wert des linearen Koeffizient α verbunden, was in biophysikalischen Modellen als Zeichen für weniger intrinsisch lethale Schäden gewertet wird. Das niedrigere Verhältnis α/β der Plateauphase-Zellen (1,13 Gy gegenüber 3,5 Gy) bedeutete aber, dass SF für 4–8 Gy nicht signifikant unterschiedlich waren. Bei der höchsten Dosis war SF sogar tendenziell niedriger für Plateauphase – als für exponentiell wachsenden Zellen. Obwohl 1–3 h nach Bestrahlung mehr γ H2AX foci in Plateauphase – als in exponentiell wachsenden Zellen beobachtet wurden, waren nach Reparatur (24 h nach Bestrahlung) keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass eine gewisse Zellzyklusregulierung trotz der Malignität dieser Glioblastomzellen möglich ist. Zellen, die durch erhöhtes p27/CDKN1B eine Anhäufung in G1 zeigten, waren bei einer Standardfraktionsgröße von 2 Gy resistenter als exponentiell wachsenden Zellen. Dies könnte eventuelle mit effizienterer DSB Reparatur erklärt werden, die zu weniger lethalen Schäden führt. Allerdings wurde diese Resistenz mit zunehmender Dosis geringer. Die erhöhte Strahlenresistenz temporär ruhender Zellen könnte zum Rezidiv beitragen und unterstützt den Einsatz hoher Dosisfraktionen.

P10-8

Niedrigdosisbestrahlung moduliert die Expression anti-oxidativer Enzyme in Leukozyten und ihre Adhäsion an Endothelzellen

Hehlgans S.^{1*}, Dilovic E.¹, Oppermann J.¹, Fournier C.², Rödel C.¹, Rödel F.¹

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

²GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt, Deutschland

Fragestellung: Die anti-oxidativen Enzyme Superoxid-Dismutase (SOD), Catalase und Glutathion-Peroxidase (GPx) gehören zu den wichtigsten Regulatoren des oxidativen Stresses in Zellen. Unsere bisherigen Untersuchungen zeigen nach Bestrahlung von Endothelzellen mit Dosen zwischen 0,3 und 1 Gy eine nichtlineare Expression und Aktivität dieser Enzyme sowie ihres gemeinsamen Transkriptionsfaktors *Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2* (Nrf2). Gleichzeitig konnte eine verminderte Adhäsion von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) an bestrahlte Endothelzellen bei gleichzeitig erhöhter Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und verminderter Expression von SOD1, Catalase, GPx1 und Nrf2 beobachtet werden. Ziel der vorliegenden Studie war die Analyse des Einflusses von Niedrigdosisbestrahlung auf die transkriptionelle Regulation anti-oxidativer Faktoren in PBMC und deren Adhäsion an Endothelzellen.

Methodik: PBMC wurden von gesunden Blutspendern durch Dichtegradientenzentrifugation isoliert und mit Dosen zwischen 0 und 1 Gy (Einzeldosis, Photonen) bestrahlt. Nach 24 h wurden die zelluläre ROS-Produktion mittels Durchflusszytometrie (2',7'-Dichlorodihydrofluorescein-Diacetat, H2DCFDA) und die Expression von SOD1, Catalase, GPx1 und Nrf2 mittels quantitativer Real-Time PCR untersucht. Für Adhäsionsversuche wurden konfluente Endothelzellen (Ea.hy926) 4 h vor Adhäsion mit Tumor-Nekrosefaktor α (TNF- α) stimuliert. Mit dem Radikalfänger N-Acetyl-L-Cystein (NAC)-behandelte und an-

schließend bestrahlte (0–1 Gy) PBMC wurden für 30 min mit den Endothelzellen inkubiert. Mock-behandelte PBMC dienten als Kontrolle. Die Auswertung des Adhäsionsassays erfolgte mikroskopisch.

Ergebnis: Niedrigdosisbestrahlung von PBMC resultierte in einer nichtlinearen ROS-Produktion und Expression von SOD1, Catalase, GPx1 und Nrf2 zwischen 0,3 und 0,7 Gy. Zugleich bewirkte eine Bestrahlung der PBMC mit einem lokalen Maximum bei 0,5 Gy eine verminderte Adhäsion an Endothelzellen. Die Vorbehandlung von PBMC mit NAC vor Bestrahlung führte zu einer signifikant verminderten intrazellulären ROS-Produktion und einer erhöhten Adhäsion.

Schlussfolgerung: Die diskontinuierliche ROS-Produktion und Expression anti-oxidativer Faktoren nach niedrig-dosierter Bestrahlung von Leukozyten führt kausal zu einer verminderten Adhäsion an Endothelzellen und trägt damit zu den beobachteten anti-inflammatorischen Effekten von Niedrigdosis-Strahlentherapie bei. Momentan werden diese Effekte auch nach dicht-ionisierender Bestrahlung (Kohlenstoff- und Heliumionen), insbesondere im Hinblick auf Radonbehandlung von Patienten mit gutartigen Erkrankungen, untersucht.

BMBF (GREWISalpha 02NUK050D, 02NUK050A)-gefördert.

P10-9

Strahlensensibilisierung von Tumorzellen durch intrazelluläre Anreicherung von Doxorubicin mittels Eisenoxidnanopartikel

Popescu R. C.^{1,2,3}, Savu D.², Dorobantu I.², Vasile B. S.³, Hosser H.⁴, Schneider F.¹, Boldeiu A.⁵, Andronescu E.⁵, Wenz F.¹, Giordano F. A.¹, Herskind C.¹, Veldwijk M. R.^{1*}

¹Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mannheim, Deutschland

²“Horia Hulubei“ National Institute for Research and Development in Physics and Nuclear Engineering, Department of Life and Environmental Sciences, Magurele, Rumänien

³Politehnica University of Bucharest, Department of Science and Engineering of Oxide Materials and Nanomaterials, Bukarest, Rumänien

⁴Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Centrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim, Anatomie und Entwicklungsbiologie, Mannheim, Deutschland

⁵National Institute for Research and Development in Microtechnologies, Laboratory of Nanobiotechnology, Bukarest, Rumänien

Fragestellung: Nanopartikel (NP) stellen ein neues Therapiekonzept zur lokalen Radiosensibilisierung des Tumorgewebes und dadurch zu einer Erhöhung der therapeutischen Breite dar, und haben sich bereits in präklinischen Studien als vielversprechend erwiesen. Zusätzlich zu einer lokalen Dosissteigerung, ermöglichen viele NP weitere therapierelevante Optionen, wie Targeting, Lokalisierung und gezielter Transport von Chemotherapeutika zu den Tumorzellen. Eisenoxid(Fe₃O₄)-basierende NP (EONP) ermöglichen viele diese Optionen, weshalb sie in unserer Studie eingesetzt wurden. Die EONP enthielten ebenfalls das Chemotherapeutikum Doxorubicin (DOX) mit dem Ziel einer gezielten Strahlensensibilisierung.

Methodik: Es wurden EONP mit einem Polyethylenglycol (6 kDa) Außenhülle erstellt, welche das DOX enthielt. EONPs ohne DOX wurden als Kontrollen verwendet. Die Konstrukte wurden physikalisch und chemisch analysiert um deren Morphologie, Zusammensetzung und Kristallinität zu bestimmen. Als Testzelllinie wurden humane Zervixkarzinomzellen (HeLa) verwendet, welche in vielen Studien mit NP zum Einsatz kamen und somit ein Vergleich der Daten erlaubt. Die Effizienz der zelluläre Aufnahme und Retention von EONP wurde mittels optischer, Fluoreszenz- und Transmissions-elektronenmikroskopie bestimmt. Die Kurzzeittoxizität der EONP-Konstrukte wurde mittels

eines MTT-basierten Proliferationsassays bestimmt. Die biologischen Effekte der EONP und das klonogene Zellüberleben wurden mittels des Koloniebildungsassays ermittelt. Daten wurden als Mittelwert und Standardfehler dargestellt. Bestrahlungen wurde mit 6 MV bzw. 50 kV Röntgenstrahlung durchgeführt.

Ergebnis: Über 80 % der Abgabe von DOX aus den kristallinen DOX-EONP (160 nm) fand innerhalb von 24 h statt (100 % bis 70 h). Mikroskopisch konnte eine effiziente Aufnahme der EONP in HeLa-Zellen mittels sowohl Pino- als auch Endozytose gezeigt werden sowie eine perinukleare Anreicherung. EONP ohne DOX waren biokompatibel ($\leq 27,9\% \pm 6,1\%$ Reduktion im MTT Assay bei $\leq 200 \mu\text{g/ml}$ EONP). Das klonogene Überleben nach Inkubation mit $100 \mu\text{g/ml}$ EONP zeigte, dass EONP ohne DOX nicht strahlensensibilisierend bei 6 MV, jedoch bei 50 kV Röntgenstrahlung wirkten ($\text{DMF}_{\text{SF0.1}} = 1,10 \pm 0,01$). DOX-EONP führte zu einer NP-konzentrations- und zeitabhängige Abnahme der Zellproliferation mit $\text{IC}_{50} = 27,5 \pm 12,0 \mu\text{g/ml}$ nach 96 h. Bei Bestrahlung mit 6 MV Röntgenstrahlung führte die EONP-vermittelte Anreicherung von DOX zu einer Strahlensensibilisierung der klonogenen Inaktivierung mit einer $\text{DMF}_{\text{SF0.1}} = 1,66 \pm 0,13$ (6 MV).

Schlussfolgerung: Die neuen DOX-EONP-Konstrukte führten zu einer Strahlensensibilisierung von HeLa-Zellen im Vergleich zu EONP ohne DOX. Zusätzlich steigerten sie auch ohne DOX deren Strahlenempfindlichkeit nach einer Behandlung mit 50 kV Röntgenstrahlung. EONP sind somit potentielle Kandidaten für eine gezielte lokale Steigerung der Strahlensensitivität von Tumoren. Weitere mechanistische Untersuchungen werden momentan durchgeführt.

P10-10

Intrazelluläre Brachytherapie mit ^{32}P -dotierten Nanodiamanten

Bühler H.^{1,*}, Nguemgo-Kouam P.¹, Grillenberger A.¹, Priesch-Grzeszkowiak B.¹, Lashgari M.¹, Hero T.², Adamietz I.A.^{1,2}

¹Universitätsklinikum Marien Hospital, Institut für Molekulare Onkologie und Strahlenbiologie, Herne, Deutschland

²Marien Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität, Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie, Herne, Deutschland

Fragestellung: Nanodiamanten (NDs) sind biokompatibel und eignen sich daher als Träger für Medikamente wie Zytostatika in der Krebstherapie. Wir haben untersucht, ob sie auch als Carrier für ein Radionuklid geeignet sind, mit dem eine „intrazelluläre Brachytherapie“ durchgeführt werden könnte. Hierfür wurden die Nanodiamanten mit dem energiereichen beta-Strahler ^{32}P dotiert.

Methodik: Die Untersuchungen wurden mit kultivierten humanen Mammakarzinom- und Glioblastomzellen durchgeführt. Als Vitalitätsparameter wurden Proliferation, Motilität und klonogenes Überleben bestimmt. Die intrazelluläre Lokalisation wurde mit kommerziellen fluoreszenzmarkierten NDs am Fluoreszenzmikroskop bestimmt.

Ergebnis: Untersuchungen mit nativen NDs zeigten, dass nach deren Endozytose keinerlei Beeinträchtigung der Vitalitätsparameter der Zellen zu beobachten war. Nach der Aufnahme von ^{32}P -NDs mit einer nur geringen Aktivität von 13 Bq waren Proliferation und vor allem klonogenes Überleben stark reduziert, die Motilität jedoch nicht beeinträchtigt. Hierbei war der Effekt bei Mamakarzinomzellen deutlich stärker ausgeprägt als beim Glioblastom. In Einklang damit steht die beobachtete intrazelluläre Lokalisation der NDs, die beim Mammakarzinom überwiegend perinukleär war, beim Glioblastom jedoch eher entfernter zytosolisch.

Schlussfolgerung: In unserem Modellsystem sind NDs nicht zytotoxisch und daher zur Therapie geeignet. Mit einem Radionuklid dotiert eröffnen sie eine vielversprechende neue Option in der intrazellulären Brachytherapie. Besonders geeignet erscheint hierfür ^{32}P aufgrund der energiereichen beta-Strahlung und der kurzen Halbwertszeit. Das Targeting zur malignen Zielzelle könnte über gekoppelte Antikörper

gegen spezifische Oberflächenmarker dieser Zellen erfolgen, wie beispielsweise den HER2-Rezeptor beim Mammakarzinom, wo schon ein humanisierter therapeutischer Antikörper verfügbar ist.

P10-11

Inhibition von DNA-abhängiger Proteinkinase und fraktionierte Bestrahlung als neuer Behandlungsansatz für das duktales pankreatische Adenokarzinom (PDAC)

Orth M.^{1,2,3*}, Schuster J.¹, Posselt L.⁴, Kirchleitner S.⁴, Belka C.^{1,2}, Schnurr M.⁴, Lauber K.^{1,2}

¹Klinikum der Universität München (LMU), Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, München, Deutschland

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), DKTK Partner Site Munich, München, Deutschland

³Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

⁴Klinikum der Universität München (LMU), Klinische Pharmakologie, München, Deutschland

Mit einem Gesamtüberleben von weniger als 5 % der Patienten 5 Jahre nach Erstdiagnose stellt das duktales pankreatische Adenokarzinom (PDAC) eine der prognostisch ungünstigsten Tumorentitäten dar. Hinzu kommt, dass die Inzidenz dieser Tumorentität klar ansteigt. Die Standardbehandlung umfasst die chirurgische Resektion (falls möglich), zumeist gefolgt von einer Radiochemotherapie unter Anwendung verschiedener Nukleosidanaloga, wie Gemcitabin, 5-Fluorouracil oder Capecitabin. Dennoch versagen diese Behandlungsschemata relativ häufig, wobei inhärente Resistenzen gegenüber Bestrahlung und DNA-schädigender Chemotherapie als Hauptgründe dafür angesehen werden. Entsprechend werden neue, molekular gerichtete Behandlungsansätze benötigt, die diese Resistenzen spezifisch adressieren können und gleichzeitig synergistisch mit klassischen Behandlungsschemata wirken.

Wir haben eine Kohorte von humanen PDAC-Zelllinien mittels Klonogenitäts-Analysen auf ihre intrinsische Radiosensitivität/-resistenz hin untersucht und parallel die Genexpression verschiedener Gene der DNA-Schadensantwort gemessen. Durch Korrelation der Radiosensitivitäten/-resistenzen der untersuchten Zelllinien mit den jeweiligen Expressionsgraden dieser DNA-Schadensantwort-Gene konnten wir mehrere Kandidatengene identifizieren, die in radioreisistenten PDAC-Zellen im Vergleich zu pankreatischen, duktales Epithelzellen überexprimiert sind. Eines dieser Kandidatengene kodierte für die katalytische Untereinheit der DNA-abhängigen Proteinkinase (DNA-PKcs), dem wichtigsten Regulator der nicht-homologen Endenverknüpfung (NHEJ). Um den Einfluss von DNA-PKcs auf das klonogene Überleben radioresistenter PDAC-Zellen nach Bestrahlung zu untersuchen, wurden pharmakologische Inhibitions- sowie RNA-Interferenz-Experimente durchgeführt. Beide Ansätze führten zu einer deutlichen Herabsetzung der DNA-Reparaturfähigkeit von PDAC-Zellen und dementsprechend zu einem reduzierten klonogenen Überleben nach Bestrahlung – begleitet von einer verstärkten Induktion des apoptotischen Zelltods. Eine klinische Validierung von DNA-PKcs als potentielles Target wurde in der TCGA-PDAC-Kohorte vorgenommen. DNA-PKcs-Überexpression wurde in etwa 8 % aller PDAC-Tumore beobachtet und war mit einem signifikant verschlechterten Gesamtüberleben assoziiert. Gegenwärtig analysieren wir die Wirksamkeit einer pharmakologischen DNA-PKcs-Inhibition in Kombination mit fraktionierter, CT-basierter Bestrahlung an einem orthotopen PDAC-Transplantationsmodell in der Maus.

P10-12**Die Kombination von 5-Fluorouracil und epigenetisch wirksamen Wirkstoffen erhöht Radiosensitivität, Somatostatinrezeptor-2 Genexpression und Radioligandenbindung in neuroendokrinen Tumoren in vitro**

Jin X.-F.¹, Auernhammer C. J.^{1,2}, Ilhan H.^{2,3}, Lindner S.³, Nöling S.^{1,2}, Maurer J.¹, Spöttl G.¹, Orth M.^{4,5,6*}

¹Klinikum der Universität München (LMU), Medizinische Klinik 4, München, Deutschland

²Klinikum der Universität München (LMU), Interdisziplinäres Zentrum für Neuroendokrine Tumore des GastroEnteroPankreatischen Systems (GEPNET-KUM), München, Deutschland

³Klinikum der Universität München (LMU), Klinik für Nuklearmedizin, München, Deutschland

⁴Klinikum der Universität München (LMU), Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, München, Deutschland

⁵Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), DKTK Partner Site Munich, München, Deutschland

⁶Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

Neuroendokrine Tumore weisen ein hohes Metastasierungspotential auf und erfordern daher häufig eine systemische Therapie. Die Peptidrezeptorradionuklidtherapie (PRRT) mit [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE ist eine etablierte und effiziente Therapie in der palliativen Behandlung neuroendokriner Tumore (NETs) im fortgeschrittenen Stadium, wenngleich die objektive Response-Rate der PRRT limitiert ist. Ein Konzept zur Erhöhung der therapeutischen Effektivität dieser Methode stellt deren Intensivierung als Peptidrezeptorchemoradionuklidtherapie (PRCRT) dar.

In der vorliegenden präklinischen Studie wurden daher die Effekte von 5-Fluorouracil in Kombination mit epigenetisch wirksamen Substanzen wie dem DNA-Methyltransferase-Inhibitor Decitabin und dem Histondeacetylase-Inhibitor Tacedinalin sowie in Kombination mit Bestrahlung auf neuroendokrine Tumorzellen (NETs) untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Behandlung von neuroendokrinen Tumorzelllinien mit 5-Fluorouracil zu einer Reduktion der Zellviabilität, einem Anstieg der Apoptoserate sowie zu erhöhter Radiosensitivität infolge einer massiv gestörten und in ihrer Effizienz stark herabgesetzten DNA-Schadensreparatur führte. Die Radiosensitivität wurde durch die Kombinationen aus 5-Fluorouracil mit Decitabin oder Tacedinalin noch weiter verstärkt. Ferner konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit 5-Fluorouracil alleine oder in Kombination mit Decitabin oder Tacedinalin die Genexpression des Somatostatinrezeptors Typ 2 (SSTR2) massiv steigerte und auch die Bindung des Radioliganden [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC deutlich verstärkte. Somit zeigt unsere präklinische in vitro Studie, dass die Kombination von 5-Fluorouracil mit epigenetischen Modulatoren bei der PRRT eine potenziell neue Strategie zur Peptidrezeptorchemoradionuklidtherapie (PRCRT) in neuroendokrinen Tumoren darstellen könnte. Präklinische in vivo Studien erscheinen zur weiteren Evaluation dieses Konzepts indiziert.

P10-13**Veränderungen plasmatischer Biomarker der Immunantwort und Angiogenese nach thorakaler Bestrahlung**

Adebahr S.^{1,2,3*}, Gkika E.¹, Brenner A.¹, Schimek-Jasch T.¹, Nestle U.^{1,4}, Niedermann G.^{1,2,3}, Grosu A.-L.^{1,2,3}, Duda D. G.⁵

¹University of Freiburg, Medical Center, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Freiburg, Deutschland

²German Cancer Consortium (DKTK) Partner Site Freiburg, Freiburg, Deutschland

³German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

⁴Kliniken Maria Hilf GmbH Mönchengladbach, Department of Radiation Oncology, Mönchengladbach, Deutschland

⁵E. L. Steele Laboratories for Tumor Biology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Department of Radiation Oncology, Boston, United States

Fragestellung: Bestrahlung (RT) von malignen Tumoren kann signifikante Gefäß- und immunmodulatorische Wirkungen haben, die Tumorreaktion beeinflussen und immunotheapeutischen Ansätze potenzieren können. Die optimale zeitliche Sequenz solcher Kombinationstherapien aus RT und Immunmodulatoren ist jedoch nicht bekannt und mag das Therapieansprechen relevant beeinflussen. In diesem Pilot-Projekt wurden serielle Plasmaproben von thorakal bestrahlten Patienten bezüglich potentieller Biomarker der Immunantwort und der Angiogenese untersucht.

Methodik: Zwischen 08/11 und 02/2012 wurden 67 Patienten, die auf Grund eines thorakalen Malignoms konventionell oder hypofraktionierte bestrahlt wurden, prospektiv in die Studie eingeschlossen. Die vordefinierten proinflammatorischen (IFN- γ , IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α) und angiogenetischen potentiellen Biomarker (bFGF, Flt-1, PIGF, VEGF, VEGF-C, VEGF-D) wurden mittels multiplex array (MesoScale Discovery) vor, während (nach einer mittleren Applikation von 35,3 Gy), zu Ende der Behandlung (nach einer mittleren Applikation von 55,62 Gy), sowie zur ersten und zweiten Nachsorgeuntersuchung bestimmt. Das Follow-up erfolgte 6 Wochen nach RT, dann 3 monatlich über 1 Jahr und inkludierte Anamnese, klinische Untersuchung, Toxizitätsbestimmung nach CTCAE sowie die Beurteilung des Behandlungserfolges in der thorakalen CT-Bildgebung. Zur Detektion relevanter Veränderungen in den Plasmalevel der Biomarker wurden Wilcoxon matched-pairs signed rank Testungen durchgeführt.

Ergebnisse: Zwischen 08/11 und 02/2012 wurden 67 Patienten in die Studie eingeschlossen, Daten von 56 Patienten (18 weiblich, Alter: 45–86 Jahre alt, 41 Lungentumore, 14 Ösophaguskarzinome, 1 Thymom) konnten ausgewertet werden. Die präliminäre Analyse ergab eine signifikante Abnahme des Baseline-Plasmalevels von IL8 ($p=0,002$) und TNF alpha ($p=0,0326$). Die proinflammatorischen Faktoren IFN- γ ($p=0,0093$) und IL-10 ($p<0,0001$) zeigten hingegen einen Anstieg der Baseline-Plasmalevel. Bei den angiogenetischen Biomarkern fanden sich für VEGF ($p=0,0067$), VEGF-C ($p<0,0001$) und Flt1 ($p=0,0398$) relevante Abnahmen, für VEGF-D und PIGF (beide $p<0,0001$) signifikante Zunahmen der Baseline-Plasmalevels. Die relevanten Veränderungen fanden sich hauptsächlich zwischen Beginn und während der Behandlung.

Schlussfolgerung: Erste Ergebnisse zeigen relevante frühe Veränderungen von plasmatischen Biomarkern als Antwort auf eine thorakale Bestrahlung. Die Berücksichtigung von Patienten-, Tumor- und Behandlungsrelevanten Faktoren sowie die Untersuchung des Zusammenhangs zum Therapieergebnis ist Gegenstand aktueller Auswertung und soll ebenfalls präsentiert werden.

P10-14**Personalisierte Radioimmuntherapie als Re-Behandlung bei einer ausgedehnten rechtsventrikulären Metastase eines NSCLC (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)**

Hass P.^{1*}, Walke M.¹, Willich C.¹, Braun-Dullaeus R. C.², Dittrich I.³, Brunner T. B.¹

¹Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Strahlentherapie, Magdeburg, Deutschland

²Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Magdeburg, Deutschland

³Lungenklinik Lostau, Lostau, Deutschland

Fragestellung: Kann eine Re-Bestrahlung der Herzregion bei einem 90 %-Befall des rechten Ventrikellumens durch eine Metastase eines NSCLC in palliativer Intention sicher durchgeführt werden?

Methodik: Vorgestellt wurde eine 63jährige Patientin mit o.g. Befund bei Adenokarzinom des linken Lungenoberlappens (Histologie: G3, TTF1 positiv, EGFR Wildtyp, EML-ALK-Translokation negativ; ROS1-Tarnlokation negativ; PD-L1-Expression 20 %). Primäres Tumorstadium bei ED 09/2016: cT3 cN3 cM1b (ossär). Die Vortherapie der Patientin bestand in drei Linien Systemtherapie: first line: Cisplatin/Pemetrexed/Denonumab; second line: Carboplatin/Paclitaxel; third line: Pembrolizumab. Zwischen second und third line fand 19 Monate vor der Erstvorstellung in unserer Klinik extern eine palliative Bestrahlung mediastinal, zervikal und supraclavikulär mit Einzeldosen von 3 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 36 Gy statt. Bei der Vorstellung bei uns unter Mixed Response auf die Immuntherapie lag ein Tumorprogress links parakardial mit Infiltration des rechten Ventrikels vor. Die Echokardiographie zeigte bereits einen dilatierten Ventrikel. Klinisch bestand ein guter Allgemeinzustand (ECOG 1, NYHA 1).

Ergebnis: Nach interdisziplinärer Falldiskussion im Lungen-Tumorboard und mit der Kardiologie entschieden wir uns in Anlehnung an Martin AG et al., BMJ Case Rep 2011 für eine Re-Bestrahlung mit 5 × 5 Gy auf die kardiale Metastase mit IGRT in 3D-Technik unter Fortsetzung der Immuntherapie. Beim Restaging drei Monate nach Abschluss der Therapie fand sich eine partielle Remission des intrakardialen Befundes unter stabilem klinischen Zustand. Da kein Krankheitsprogress anderweitig zu verzeichnen war, die tumorbedingte Einengung des rechten Ventrikels somit als Lebens limitierend interpretiert werden musste, wurde eine Vorplanung zur intraluminalen Brachytherapie rechtsventrikulär durchgeführt. Geplant ist die Applikation von 10 Gy auf die Tumoranteile in der rechtsventrikulären Strombahn. Dadurch wird eine zusätzliche Dosis von EQD₂ 10 16,7 Gy/EQD₂ 26 Gy geplant.

Schlussfolgerung: Die kombinierte hypofraktionierte Radio-Immuntherapie der Herzmetastase als Re-Bestrahlung wurde gut vertragen mit gutem Ansprechen und Raum für eine Dosisaufsättigung mit intraluminaler Brachytherapie, über die wir berichten werden.

P11 – Verschiedenes Teil 1

P11-1

Ergebnisse der Strahlentherapie von Knochenmetastasen eines Urothelkarzinoms

Niewald M.^{1*}, Azzolina C.¹, Siemer S.², Melchior P.¹, Rube C.¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Homburg, Deutschland

²Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Homburg/Saar, Deutschland

Fragestellung: Retrospektive Auswertung der Ergebnisse der Strahlentherapie von Patienten, die an einem Urothelkarzinom erkrankt waren (Blasen-, Ureter- und Nierenbeckenkarzinom) und wegen mindestens einer Knochenmetastase bestrahlt wurden.

Patienten und Methodik: In den Jahren 1994–2015 wurden 58 Patienten bestrahlt (44 Männer und 14 Frauen, mittleres Alter 69 Jahre, mittlerer Karnofsky-Index vor Beginn der Strahlentherapie 66 %). Überwiegend handelte es sich um fortgeschrittene Primärtumoren (T2–T4), 45 % der Patienten waren lymphogen metastasiert. Von 26/46 Patienten war eine extraossäre Metastasierung bekannt, die Lunge, Leber und Nebennieren betreffend, 6 Patienten waren mehrfach metastasiert. Die Knochenmetastasierung fand sich vor allem (70 %) in LWS und Becken, sonst auch in den übrigen Wirbelsäulenabschnitten (16 %) und den unteren Extremitäten (12 %). Im Mittel wurde eine Schmerzsymptomatik VAS 5.4 angegeben. Überwiegend wurde eine medikamentö-

se Analgesie WHO Stufe 3 durchgeführt. Bei 4/58 Patienten war eine pathologische Fraktur bekannt.

Alle Patienten waren am Primärtumor vorbehandelt, 56/58 waren im Sinne einer TUR, Cystektomie oder Nephrektomie operiert worden, 26/58 hatten bei reduziertem Allgemeinzustand und teilweise reduzierter Nierenfunktion eine Chemotherapie erhalten, 6/58 eine Radiatio der Primärtumoreregion.

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten (38/58) erhielt in palliativ-analgetischer Indikation eine Strahlentherapie der Index-Knochenmetastase mit einer Gesamtdosis von 30–36 Gy (tägliche Fraktionen von 2–3 Gy), bei 12 Patienten musste die Strahlentherapie wegen schlechten Allgemeinzustandes vorzeitig beendet werden. 3 Patienten erhielten im zeitlichen Zusammenhang mit der Strahlentherapie eine platinhaltige Chemotherapie.

Ergebnis: Nebenwirkungen der Haut wurden nur in sehr geringem Maße beobachtet, gelegentlich trat Übelkeit auf. Nach einem mittleren Follow-up von 3,5 Monaten zeigten die Patienten eine mittlere Schmerzverbesserung um 2 VAS-Punkte. Das lokale Tumorverhalten war wegen des kurzen Verlaufs nur bei wenigen Patienten beurteilbar, hier zeigte sich überwiegend eine Progression. Das mittlere Überleben nach Therapie der Knochenmetastase betrug 4,6 Monate, nach Diagnose des Primärtumors 3 Jahre. Ein guter Karnofsky-Status (≥6) bedingte ein signifikant besseres Überleben $p < 0,001$, mittl. Überleben 6,2 vs. 2,5 Monate). In der multivariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Karnofsky-Index sowie ein trendweiser Einfluss der Gesamtdosis.

Schlussfolgerung: Die retropektive Auswertung dieses inhomogenen Kollektivs zeigt die ungünstige Prognose bei (teilweise mehrfach) metastasiertem Urothelkarzinom. Durch die Strahlentherapie kann bekanntermaßen eine Schmerzlinderung erreicht werden. Bedeutsamster prognostischer Parameter war der Allgemeinzustand vor Therapie – der sicherlich bei manchen Patienten auch die Therapieentscheidung beeinflusst hat.

P11-2

Rektum- und Blasenschonung durch Hydrogel-Spacer (TraceIT) während externer Radiotherapie und Brachytherapie eines Zervixkarzinoms

Temming S.^{1*}, Haddad H.¹, Bernecking V.¹, Rashid A.¹, Steffens R.¹, Roos J.², Pinkawa M.¹

¹Robert-Janker Klinik, Strahlentherapie, Bonn, Deutschland

²St. Elisabeth Krankenhaus, Gynäkologie, Bonn, Deutschland

Fragestellung: Reduktion der rektalen Belastung während externer Beckenbestrahlung und HDR-Brachytherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom mit Hydrogel-Spacer.

Methodik: Die Standardtherapie eines lokal fortgeschrittenen Zervix-Ca ist die Radiochemotherapie, die eine externe Beckenbestrahlung (EBRT) und Brachytherapie (BT) beinhaltet. Durch die BT wird die lokale Kontrolle und das Überleben erhöht. Es besteht jedoch das Risiko einer erhöhten Toxizität. Bei einer EQD₂ Dosis von ≥70 Gy steigt das Risiko einer Rektumtoxizität deutlich an. In der Therapie des Prostata-Ca hat sich die Nutzung eines Spacers in vielen Kliniken etabliert, während es bei gynäkologischer Patientinnen kaum Erfahrungen gibt. TraceIT ist eine innovative Mischung, in der ein Hydrogel mit Kontrastmittel verbunden ist und bereits im gelförmigem Zustand injiziert wird.

58 jährige Patientin mit einem FIGO IIb Zervix-Ca, ECOG 0, Infiltration der oberen Vagina ventral, paramediane Infiltration kranial-lateral links. Keine Makroinfiltration von Blase und Rektum im MRT. Im CT Tho/Abd kein Anhalt für Fernmetastasen. Die Patientin erhielt vor Start der BT unter Narkose die transperineale US-gesteuerte Injektion von 27 ml TraceIT perirectal dorsal der Zervix und zwischen Blase und

Tab. 1 Applizierte Dosis PTV und organs at risk (OAR)

Fraktion	Volumen PTV in ccm	Rektumwand D2 ccm in Gy	PTV D90 in Gy
1	46,26	2,11	4,3
2	42,3	2,17	4,0
3	32,3	2,18	4,14
4	32,8	1,89	3,47
5	30,2	1,90	5,35

Zervix. In einem Kontroll-MRT und -CT läßt sich beides gut darstellen. Die BT wurde 5-malig mit je 5 Gy nach Hülseneinlage durchgeführt. Nach jeder Einlage des Applikators erfolgt ein CT und Fusion mit einem Kontroll-MRT zur Planung. Die EBRT erfolgte mit 50,4 Gy (5 × 1,8 Gy/Woche) auf den Tumor und pelvinen LK mit simultanem integrierten Boost der Parametrien ad 59,36 (5 × 2,12 Gy/Woche). Parallel erhielt die Patientin 5 × Cisplatin 20 mg/m²KOF/weekly.

Ergebnis: Problemlose Injektion von 27 ml TraceIT vor der ersten HDR-BT. Es konnte eine Distanz von jeweils 8–10 mm zum Rektum und zur Blase erreicht werden. Während der Therapie zeigte sich keine Veränderung des Spacers rektal. Im Bereich hinter der Blase zeigte sich eine Verdünnung und Auflösung des TraceIT, am ehesten durch eine seröse Flüssigkeit im Douglasraum bedingt. Diese zeigte sich zunächst in einer Zunahme des Gelvolumens auf mit bis zu 2 cm Distanz zwischen Blase und Rektum, anschließend in einer schnelleren Absorption des Materials. Acht Wochen nach Therapie zeigte sich in der Kontrolle eine CR des Tumors im MRT. Das Hydrogel war perirektal weiterhin deutlich zu sehen, jedoch nicht mehr dorsal der Blase. Gastrointestinale oder Miktionsbeschwerden wurden zu diesem Zeitpunkt nicht genannt.

Schlussfolgerung: Die Hydrogelinjektion bei Zervix-Ca ist technisch möglich und kann zu einer deutlichen Reduktion der Blasen- und Rektumbelastung führen.

P11-3

Chemoradiotherapy with and without deep regional hyperthermia for squamous cell carcinoma of the anus

Ott O.J.^{1*}, Schmidt M.¹, Semrau S.¹, Strnad V.¹, Matzel K.E.¹, Schneider I.¹, Raptis D.¹, Uter W.², Grützmann R.¹, Fietkau R.¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany

²University Erlangen-Nuremberg, Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Erlangen, Germany

Purpose: To compare results after chemoradiotherapy with and without deep regional hyperthermia in patients with anal cancer.

Methods: Between 2000 and 2015, a total of 112 consecutive patients with UICC stage I–IV anal cancer received chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C (CRT). In case of insufficient tumor response 4–6 weeks after chemoradiotherapy patients received an interstitial pulsed-dose rate brachytherapy boost. Additionally, 50/112 patients received hyperthermia treatments (HCRT).

Results: Median follow-up was 41 (2–165) months. After five years follow-up, overall (95.8 vs. 74.5%, $P=0.045$), disease-free (89.1 vs. 70.4%, $P=0.027$) local recurrence-free (97.7 vs. 78.7%, $P=0.006$), and colostomy-free survival rates (87.7 vs. 69.0%, $P=0.016$) were better for the HCRT group. Disease-specific, regional failure-free and distant metastasis-free survival rates showed no significant differences. The adjusted hazard ratios for death were 0.25 (95% CI, 0.07 to 0.92; $P=0.036$) and for local recurrence 0.14 (95% CI, 0.02 to 1.09; $P=0.06$), respectively. Grades 3–4 early toxicities were comparable with exception of hematotoxicity, which was higher in the HCRT group (66 vs. 43%, $P=0.032$). Incidences of late side effects were sim-

ilar with exception of a higher telangiectasia rate in the HCRT group (38.0 vs. 16.1%, $P=0.009$).

Conclusions: Additional regional hyperthermia improved overall survival, local control, and colostomy rates. Its potential beneficial role has to be confirmed in a prospective randomized setting. Therefore, the HyCAN trial has already been established by our group and currently recruiting patients.

([Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) identifier: NCT02369939).

P11-4

Temperaturmessungen und Energieimpact bei kapazitiver Hyperthermie bei 13,56 MHz

Sahinbas H.*, Gitt A., Kiwitt L., Zeller S., Adamietz P.I.

St. Josef-Hospital im Katholischen Klinikum Bochum, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Bochum, Deutschland

Fragestellung: Die gezielte Überwärmung (Hyperthermie) im Tumorgebiet kann die Wirkung der Strahlen im Tumorgewebe unterstützen. Sie dient als eine Art „Sensitizer“. Die meisten Publikationen sowie Studien zeigen einen Benefit für den Kombinationsarm mit Hyperthermie. Die Hyperthermie hat sich als medizinisch nützlich Verfahren für verschiedene Indikationen als Ergänzung zur Chemo-/Radio-Therapien erwiesen.

Für den Zusammenhang zwischen klinischen Wirkungen und Wärme ist es wichtig, die tatsächlichen Temperaturen im Gewebe zu kennen. Bei der Verwendung von kapazitiven Hyperthermiegeräten mit 13,56 MHz stehen begrenzte Temperaturdaten zur Verfügung, auch wenn dies weltweit die am weitesten verbreitete Methode für lokoregionale Überwärmungsmethode ist.

Die Masse an Anwendungen erfolgt in der Tat mit kapazitiven Systemen und von daher die Frage ist relevant, ob diese preiswerteren Systeme auch tatsächlich das prognostizierte Ergebnis erreichen.

Daher untersucht diese Studie Temperaturmessungen unter Verwendung kapazitiver Erwärmung. Für die Messungen wurden bioäquivalente Phantome verwendet, die jedoch die Perfusion in lebendem Gewebe nicht berücksichtigen.

Methodik: Im Allgemeinen sollte die erforderliche Temperatureinwirkung für eine wirksame Krebstherapie eine Steigerung von 0,2 °C/min erreichen, was hier in dieser Untersuchung auch gezeigt werden konnte. In den beschriebenen Tests mit dem nicht perfundierten Dummy steigt die Temperatur im Durchschnitt in den ersten 12 min um etwa 2 °C. Die Temperaturdifferenz relativ zur Starttemperatur betrug 10–12 °C innerhalb einer Therapiezeit von 60 min (Anstieg der ursprünglichen Raumtemperatur zwischen 20–24 °C und 32–34 °C). Die durchschnittliche Abweichung mit drei Einzelmessungen an verschiedenen Tagen an einer bestimmten Lokalisation betrug 2 °C.

Ergebnis: Die minimale Temperaturdifferenz betrug 4,2 °C und der Maximalwert wurde in der Leber bei 10,5 °C erreicht. Diese Werte wurden mit einem moderaten Energieeintrag von 60–150 W erreicht, wobei noch viel höhere Leistungseintragungen zur Verfügung stehen.

Diese Geräte müssen richtig von fachlich ausgebildetem Personal eingesetzt werden. Bei falschem Produktdesign und nachlässiger Anwendung (unzureichende Energie) kann eben das wünschenswerte Ergebnis nicht erreicht werden.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse zeigen, dass das hier getestete kapazitive Gerät in der Lage ist, einen schnellen Temperaturanstieg mit ausreichender Temperaturentwicklung in den tiefer gelegenen Regionen eines Körpers zu leisten.

P11-5

Die elektronische Patientenakte – mehr als nur eine digitalisierte Papierakte?!

Wilbert J.^{*}, Gibson A., Klement R., Sweeney R.

MVZ Leopoldina GmbH, Strahlentherapie, Schweinfurt, Deutschland

Fragestellung: Die in immer mehr Abteilungen eingeführte elektronische Patientenakte bietet prinzipiell die Möglichkeit eine Vielzahl von Daten auf einfache Weise zu erfassen und miteinander zu verknüpfen. Leider werden die Daten oft unstrukturiert oder in Form von Dokumenten in der elektronischen Patientenakte abgelegt und somit eine weitere Verwendung bzw. Auswertung der Daten erschwert oder gar unmöglich gemacht. Unser Ziel bei der Einführung einer elektr. Patientenakte war es, in nur einem System die Daten möglichst strukturiert und standardisiert zu erfassen und Auswertungen, auch abteilungsübergreifend, zu ermöglichen.

Methodik: Im Jahr 2014 haben wir in unserer Abteilung begonnen, unsere Patientenakte in elektronischer Form in das Onkologie-Informationssystem Elekta Mosaik® zu integrieren. Dabei wurde von Anfang an großer Wert auf eine spätere Auswertbarkeit der erfassten Daten gelegt: Verwendung von Auswahllisten zur eindeutigen Eingabe, Rückgriff auf standardisierte Skalen (Karnofsky, RTOG, ...), Minimierung von Freitext, keine doppelte Eingabe von Daten, Definition wichtiger Einträge als Pflichtfelder. Die Daten werden innerhalb der Mosaik-Datenbankstruktur abgelegt und können mit den systemeigenen Möglichkeiten per Benutzerkürzel und Passwort gegen Veränderungen und Löschen gesperrt werden. Das Auslesen, Auswerten und Darstellen der Daten erfolgt durch Verwendung der MS-Word basierten eScribe-Funktion innerhalb des Mosaik-Systems mittels verschiedener Dokumentvorlagen, die ggf. interaktiv einen direkten Zugriff auf die Datenbank ermöglichen.

Ergebnis: Seit 2015 werden sämtliche Patientendaten vom Aufnahmegespräch über den klinischen Verlauf während Therapie bis hin zur Nachsorge in unserer Patientenakte im Mosaik-System erfasst. Die Daten können innerhalb des Systems für verschiedene Aufgaben verwendet werden: automatisierte interaktive Arztbriefschreibung, Kennzahlen und Statistiken (z. B. für Audits) zu erbrachten Leistungen, angewendeten Techniken, Zusammensetzung des Patientenkollektivs, behandelten Diagnosen, usw. Auch klinische Auswertungen zu aufgetretenen Nebenwirkungen oder Kaplan-Meier-Kurven können aus den Daten innerhalb kürzester Zeit erstellt werden. Zudem können die Daten für die interne Qualitätssicherung analysiert werden (z. B. Vollständigkeit der Aktenführung).

Schlussfolgerung: Bei richtiger Einführung und Verwendung ermöglicht die elektronische Patientenakte eine einfache und strukturierte Erfassung aller Daten und somit ein deutlich effizienteres Arbeiten. Durch konsequente Umsetzung innerhalb des Onkologie-Informationssystems und der Verwendung der vorhandenen Datenbankstrukturen stehen die Daten sowohl für Anwendungen in der klinischen Routine (Arztbriefe) als auch verschiedene Auswertungen (Kennzahlen, Qualitätssicherung, Kaplan-Meier-Kurven) zur Verfügung. Bei Verwendung ähnlicher Datenstrukturen in anderen Abteilungen wären auch Vergleiche oder gemeinsames Auswerten von Daten abteilungsübergreifend problemlos möglich.

P11-6

Sklerodermie und Strahlenempfindlichkeit

Schenker H.¹, Schuster B.², Fietkau R.³, Distel L.^{2*}

¹Medizinische Klinik III des Universitätsklinikums Erlangen, Erlangen, Deutschland

²Universitätsklinikums Erlangen, Strahlenklinik, Strahlenbiologie, Erlangen, Deutschland

³Universitätsklinikums Erlangen, Strahlenklinik, Erlangen, Deutschland

Sklerodermie ist eine Kollagenose mit einer gewissen Assoziation zu Krebserkrankungen. Die Frage taucht daher immer wieder auf, ob Patienten mit Sklerodermie regulär bestrahlt werden können oder ob eine veränderte Strahlenempfindlichkeit vorliegen könnte. Wir haben 31 nichtonkologische und drei onkologische Patienten, die an Sklerodermie erkrankt sind auf ihre individuelle Strahlenempfindlichkeit untersucht. Diese wurden mit 218 gesunden Personen und 213 an Rektumkarzinom erkrankten Patienten verglichen.

Die Strahlenempfindlichkeit wurde ex vivo an Lymphozyten aus 9 ml Blut mit dem 3-Farb in situ Hybridisierungsassay untersucht. Dafür wurden die Chromosomenaberrationen nach einer Bestrahlung mit 2 Gy ausgewertet und der Hintergrund an Chromosomenaberrationen der unbestrahlten Lymphozyten abgezogen. Daraus resultieren Brüche pro Mitose (B/M).

Gesunde und Patienten mit Rektumkarzinom haben Mittelwerte der durch 2 Gy induzierten Chromosomenaberrationen von 0,42 und 0,43B/M. Bei den nichtonkologischen Sklerodermiepatienten ist der Mittelwert mit 0,39B/M niedriger und bei den onkologischen Sklerodermiepatienten mit 0,59 deutlich höher. Patienten mit mehr als 0,55B/M werden als erhöht strahlenempfindlich angesehen. Dennoch sind 10,1 % der gesunden Personen und 12,9 % der nichtonkologischen Sklerodermiepatienten strahlenempfindlich. Onkologische Sklerodermiepatienten haben dagegen einen Anteil von 67 % mit erhöhter Strahlenempfindlichkeit.

Sklerodermie an sich ist nicht zwingend mit erhöhter Strahlenempfindlichkeit assoziiert. Jedoch gibt es eine geringfügig erhöhte Anzahl an strahlenempfindlichen Personen in dieser Gruppe. Onkologische Sklerodermiepatienten scheinen allerdings eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit zu haben. Daher sollte vor einer Therapie eine Strahlenempfindlichkeitstestung durchgeführt werden.

P11-7

Radiochemotherapie im Vergleich mit hypofraktionierter Radiotherapie/SBRT bei Lokalrezidiven nach Resektion von Pankreaskarzinomen

Wutz K.¹, Gkika E.¹, Wittel U.², Grosu A.-L.¹, Brunner T.^{1,3*}

¹Uniklinik Freiburg, Klinik für Strahlentherapie, Freiburg, Deutschland

²Uniklinik Freiburg, Klinik für Chirurgie, Freiburg, Deutschland

³Universität Magdeburg, Med. Fakultät, Klinik für Strahlentherapie, Magdeburg, Deutschland

Fragestellung: Die S3-Leitlinie für das isolierte Lokalrezidiv nach Resektion beim Pankreaskarzinom empfiehlt neben der selten möglichen erneuten Resektion die Strahlentherapie für die Behandlung. Diese Analyse zielte darauf ab, die Therapieergebnisse nach hypofraktionierte Therapie/SBRT (Kohorte 2=K2) mit denen nach Radiochemotherapie (RCT, Kohorte 1=K1) zu vergleichen. Die vorliegende Arbeit präsentiert die Ergebnisse einer retrospektiven, unizentrischen.

Methodik: Einundzwanzig Patienten erhielten eine RCT aufgrund eines isolierten Pankreaskarzinom-Rezidivs und 6 Patienten eine SBRT. Bei allen Patienten der Kollektive erfolgte primär eine operative Resektion des Primarius. In K1 erhielten 18 Patienten eine konventionelle 3D-konformale Strahlentherapie, drei eine intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT XE „IMRT“ \ t „Intensitätsmodulierte Radiotherapie“). Die mediane Strahlendosis lag bei 50,4 Gy (Gy XE „Gy“ \ t „Gray“). Simultan dazu wurde eine Chemotherapie verabreicht. Das am häufigsten verwendete Regime war Gemcitabine/Cisplatin (n=12). In K2 waren die Mediane der PTV, der Fraktionen und der EQD2 60 ccm (48–106), 12 (5–13), 56 Gy (51–61) umschließende Dosis. Bei 5/6 Patienten kam eine simultan integrierte Protektion (SIP) am anliegenden Darm/Magen zur Anwendung.

Ergebnisse: In K1 waren das mediane Gesamtüberleben und die mediane Zeit der Lokalkontrolle und das mediane progressionsfreie Überleben vom Beginn der Radiochemotherapie 15,7, 10,8 und 7,1 Monate. Das mediane krankheitsfreie Intervall nach Resektion (engl.: Disease free interval, DFI) lag bei 13,8 Monaten. Für Patienten mit einem prolongierten DFI ($\geq 13,8$ Monate) zeigte sich eine Tendenz ($p=0,298$) zu einem längeren Gesamtüberleben (40 vs. 27 Monate Gesamtüberleben) ($p=0,298$). In 42,9 % konnte bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes eine lokale Kontrolle erzielt werden. Gastrointestinale Toxizität Grad 3 wurde bei knapp 24 % beobachtet. Bei 38 % lag laborchemisch eine Grad 3 bis 4 Hämatoxizität vor. In K2 waren nach 12 Monaten 2/6 Patienten verstorben und 1/6 Patienten hatte ein Lokalrezidiv. Akute Nebenwirkungen ≥ 3 waren Schmerz nach der ersten Fraktion, der bei Umstellung auf mehr Fraktionen in niedrigerer Dosis nicht wieder auftrat, chronisch eine Arrosionsblutung $^{\circ}$ an der A. mesenterica superior durch Coiling beherrscht.

Schlussfolgerung: Bei isoliertem Lokalrezidiv kann eine Überlebenszeit ähnlich gut wie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren erreicht werden. Die Lokalkontrolle erscheint nach SBRT besser zu sein als nach RCT. Insgesamt wurde ein gutes therapeutisches Ansprechen bei gleichzeitig moderaten Nebenwirkungen für K1 und K2 beobachtet, wobei die Ergebnisse für die SBRT wegen kleiner Fallzahlen noch präliminär sind.

P11-8

Die Prädiktion des Überlebens nach palliativer Radiotherapie von spinalen Knochenmetastasen bei geriatrischen Patienten mittels eines etablierten Scores

Bostel T.^{1,2*}, Förster R.³, Schlampp I.⁴, Akbaba S.⁴, Sprave T.⁴, Wollschläger D.⁵, Debus J.⁴, Mayer A.², Schmidberger H.², Rief H.⁴, Nicolay N. H.^{1,6}

¹Klinische Kooperationseinheit Strahlentherapie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

²Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mainz, Deutschland

³Universitätsspital Zürich, Strahlentherapie, Zürich, Schweiz

⁴Uniklinikum Heidelberg, Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

⁵Universitätsmedizin Mainz, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Mainz, Deutschland

⁶Uniklinik Freiburg, Strahlentherapie, Freiburg, Deutschland

Fragestellung: Ziel dieser retrospektiven Studie war die Analyse der Vorhersagegenauigkeit eines prädiktiven Überlebens-Scores bei geriatrischen Patienten nach palliativer Radiotherapie (RT) von spinalen Knochenmetastasen (SBM).

Methodik: Es wurden 318 Patienten mit osteolytischen SBM und einem medianen Alter von 75 Jahren (Spanne 70–88), die an den Universitätskliniken Heidelberg und Mainz sowie am Deutschen Krebsforschungszentrum bestrahlt wurden, in diese große multizentrische Studie eingeschlossen. Es erfolgte eine Zuordnung der Patienten in eine von insgesamt 4 Kategorien (A–D) entsprechend der Definition des etablierten Bollen-Scores. Die dafür erforderlichen prognostischen Faktoren (Karnofsky-Index, Primärtumor, Vorhandensein von Hirn- oder Viszeralmetastasen) wurden aus den Krankenakten entnommen. Die statistische Analyse beinhaltet Kaplan-Meier Überlebenskurven, Logrank-Test und Wilcoxon-Test.

Ergebnisse: Die am häufigsten vertretenen Tumorentitäten waren NSCLC ($n=117$; 37 %), Nierenzell- ($n=53$; 17 %), Mamma- ($n=46$; 15 %) und Kolorektalkarzinome ($n=33$; 10 %). Das mediane Überleben und die 6-Monats-Überlebensrate nach RT betragen für das gesamte Patientenkollektiv 5,5 Monate (95 % CI 4,4–7,2 Monate) bzw. 49 %.

Das mediane Überleben in Kategorie A war 15,1 Monate (95 % CI 10,0–26,5 Monate), in Kategorie B 9,9 Monate (95 % CI 7,3–15,3 Monate), in Kategorie C 7,2 Monate (95 % CI 5,8–12,3 Monate) und in Kategorie D 3,0 Monate (95 % CI 2,7–3,8 Monate) ($p < 0,001$, Logrank-Test). Die entsprechenden medianen Überlebenszeiten der Referenzkohorte des Scores betragen 31,2 Monate, 15,4 Monate, 4,8 Monate und 1,6 Monate für Kategorie A, B, C und D. In der Cox Regressionsanalyse zeigten sich in unserer Kohorte signifikante Unterschiede bezüglich Überleben beim Vergleich zwischen Patienten der Kategorie A und den übrigen Kohorten.

Schlussfolgerung: Unsere multizentrische Analyse konnte zeigen, dass der Bollen-Score im geriatrischen Patientenkollektiv eine zuverlässige Abschätzung der Lebenserwartung erlaubt. Die schlechteren Überlebenszeiten in unserer Kohorte bei den Patienten mit relativ guter Prognose sind möglicherweise bedingt durch den Einfluss von Komorbiditäten, die in unserer retrospektiven Analyse nicht erfasst wurden. Insbesondere für Patienten mit sehr schlechter Prognose (Bollen Kategorie D) empfiehlt sich die Anwendung stark hypofraktionierter Bestrahlungsprotokolle zur Verkürzung der Hospitalisierungsdauer, da hier die Schmerzkontrolle und Lebensqualität als Therapieziel im Vordergrund stehen.

P11-9

Stabilitäts- und Überlebensanalyse von geriatrischen Patienten mit osteolytischen spinalen Knochenmetastasen nach palliativer Radiotherapie – Ergebnisse einer großen multizentrischen Kohorte

Bostel T.^{1,2*}, Förster R.³, Schlampp I.⁴, Sprave T.⁴, Akbaba S.⁴, Wollschläger D.⁵, Debus J.⁴, Mayer A.², Schmidberger H.², Rief H.⁴, Nicolay N. H.^{1,6}

¹Klinische Kooperationseinheit Strahlentherapie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

²Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für

Strahlentherapie und Radioonkologie, Mainz, Deutschland

³Universitätsspital Zürich, Strahlentherapie, Zürich, Schweiz

⁴Uniklinikum Heidelberg, Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

⁵Universitätsmedizin Mainz, Institut für Medizinische Biometrie,

Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Mainz, Deutschland

⁶Uniklinik Freiburg, Strahlentherapie, Freiburg, Deutschland

Fragestellung: Untersuchung von spinalen osteolytischen Metastasen bei geriatrischen Patienten hinsichtlich Stabilisierungs-, Fraktur- und Überlebensraten nach palliativer Radiotherapie (RT) sowie Etablierung prognostischer Faktoren für Stabilität und Überleben.

Methodik: Es wurden 322 Patienten mit einem Alter von mindestens 70 Jahren analysiert, die an den Universitätskliniken Heidelberg und Mainz oder am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) bestrahlt wurden. Die Stabilitätsbewertung der Knochenmetastasen erfolgte mit Hilfe des etablierten Taneichi-Scores vor RT sowie 3 und 6 Monate nach RT. Zudem wurde die prognostische Relevanz verschiedener patienten-, therapie- und tumorbezogener Faktoren für Stabilisierungsraten und Überleben untersucht.

Ergebnisse: Vor RT wiesen 183 Patienten (57 %) instabile Knochenmetastasen und 68 Patienten (21 %) pathologische Frakturen auf. Initial instabile Knochenmetastasen konnten nach 3 und 6 Monaten bei 19 % (23/118) bzw. 40 % (31/78) der überlebenden Patienten durch RT stabilisiert werden. Pathologische Frakturen wurden posttherapeutisch bei 17 Patienten (5 %) neu diagnostiziert. Das mediane Überleben und die 6-Monats-Überlebensrate betragen für das gesamte Patientenkollektiv 5,4 Monate (95 % Konfidenzintervall 4,4–7,2 Monate) bzw. 48 %. Die Tumorhistologie und eine prätherapeutisch existente pathologische Fraktur des zu bestrahlenden Wirbelkörpers hatten einen signifikanten Einfluss auf den Stabilisierungseffekt, wobei Patienten mit

Mammakarzinom bzw. ohne initiale Fraktur höhere Stabilisierungsraten aufweisen als Patienten mit anderen Tumorhistologien bzw. mit initialer Fraktur.

Als wesentliche signifikante prädiktive Faktoren für das Überleben nach RT stellten sich der Allgemeinzustand (AZ) der Patienten und die primäre Tumorhistologie heraus; weitere relevante Faktoren waren die Verabreichung einer Systemtherapie und die Anzahl von Knochenmetastasen.

Um den Einfluss des Alters auf die Überlebenszeit nach RT zu analysieren, erfolgte eine Stratifikation der Studienpatienten in 3 Altersgruppen (d. h. 70–74 Jahre, 75–79 Jahre und ab 80 Jahre). Dabei zeigte sich für die Patienten mit einem Alter von mindestens 80 Jahren ein starker Trend hin zu einer schlechteren Überlebenszeit verglichen mit den übrigen jüngeren Patienten der Kohorte (d. h. 6-Monats-Überlebensrate 39 % vs. 51 %; $p=0,06$ log-rank Test).

Schlussfolgerung: Unsere multizentrische Analyse konnte zeigen, dass insbesondere die Tumorhistologie und der AZ der Patienten starke prädiktive Faktoren für die noch verbleibende Überlebenszeit sind. Daher sollten diese bei der Therapie von spinalen Knochenmetastasen berücksichtigt werden. Für die meisten Patienten empfiehlt sich aufgrund der limitierten Lebenserwartung eine Bestrahlung mit stark hypofraktionierten Protokollen, um längere Hospitalisierungen zu vermeiden und die verbleibende Lebensqualität zu verbessern.

P11-10

Ultrasound-based monitoring and quantification of intrafraction motion during beam delivery of DIBH-liver SBRT

Sihono D. S. K.^{1*}, Streb L.¹, Mertens L.¹, Kalish I.¹, Fleckenstein J.¹, Lohr F.², Boda-Hegemann J.¹

¹Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mannheim, Germany

²Az. Ospedaliero-Universitaria di Modena, Struttura Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Modena, Italy

Introduction: SBRT of the liver is a highly effective and non-toxic treatment option for the local ablation of liver metastases. Breathing motion management is essential to keep PTV margins small and avoid local relapses. In a framework of a prospective study, we evaluated the residual motion during image-guided DIBH (deep inspiration breath-hold)-SBRT based on online ultrasound (US) tracking data.

Patients and methods: 9 patients with liver metastases of various primaries were treated with image-guided SBRT in DIBH with ABC (Active Breathing Control, Elekta AB) with additional US-based monitoring with an experimental US-tracking system (Clarity Anticosti, Elekta AB). A reference US-dataset was acquired directly after the planning CT and was automatically matched to the treatment isocenter. A structure rich in echogenic contrast (either the treated GTV itself, if visible or a nearby liver vessel as a surrogate structure) was defined/contoured offline during treatment planning. US tracking data were acquired during beam delivery.

Results: After repositioning based on ultrasound data and CBCT, 61 treatment fractions with 544 DIBHs were analysed. 94% of the DIBHs were tracked correctly by the system based on visual control online. Baseline deviation of the first DIBH after CBCT during delivery was 2.17, 1.14, 1.9 mm in SI, LR and AP directions. Summing up all measurement points over all patients, US-tracking-detected target displacement (mean±SD) during beam delivery in DIBH was 1.33 ±0.54 mm, 0.71 ±0.25 mm, 1.58 ±0.62 mm for SI, LR and AP directions, respectively (3D vector 2.48 ±0.66 mm). 3D target misalignment vector (mainly AP- and SI motion) was below 2 mm in 49,8%, between 2–5 mm in 38,3%, between 5–7 mm in 8% and over 7 mm only in 3,9% of the delivery time.

The percentage of target displacement over 7 mm increased with increasing DIBH time. During the first 5 s of the DIBH, 3D vector of target displacement >10 mm could be observed in 0% of the data. Percentage of large target displacements >10 mm were 0.2%, 0.5% and 0.8% for 10 s, 15 s and 20 s DIBH duration, respectively.

Conclusions: Residual motion during DIBH-SBRT beam delivery is <5 mm in 88% and <7 mm in 96% of the delivery time. Larger deviations occur rarely (<4%) and could be avoided by stopping the beam by a predefined threshold. Main residual motion components are in SI and AP directions while almost no LR motion can be observed. Intrafractional error can be fully compensated by CTV-PTV margins of 8–10 mms (AP and SI) and 5 mm LR in this setup. Ideal DIBH duration should not exceed 15 sec.

P11-11

Dosimetric evaluation using thermoluminescent detectors (TLD) in order to determine the skin surface dose of total scalp irradiation with coplanar volumetric arc therapy: Is bolus needed to treat skin lesions?

Izaguirre V.*, Gerlach R., Hübsch P., Ensminger S., Janich M., Sieker F., Vordermark D.

Uniklinikum Halle, Strahlentherapie, Halle, Germany

One of the biggest challenges in the radiation therapy is to determine the absorbed skin surface dose and the dose coverage of superficial target volumes. Due to the limitations of the treatment planning systems, particularly on the estimation of the absorbed Skin dose, should the use of in vitro or in vivo detectors be considered.

An other challenge represents the inaccurate positioning of the bolus on the surface and its reproducibility. Published data suggest that a 1 cm gap between skin and bolus can reduce the radiation absorbed dose up to 10% (M. Butson, et al. 2000).

With the premise that a rotational treatment may increase the skin surface dose due to an enhanced angle of entry displacing the build up region to the surface, we elaborate an experimental study using thermoluminescent lithium fluoride detectors to estimate the skin surface dose.

Methodology: In this experimental study multiple TLD were calibrated as individual elements with dose of 1 Gy with an energy of 6 MV in a linear accelerator. After the calibration we proceed to place the 20 TLDs over the surface of an anthropomorphic phantom simulating a patient head (in 2 Axis, 10 TLDs/Axis), fixed with a band so that the TLDs were located at 1 mm over the surface. Two CT scans with the anthropomorphic phantom were performed with a slice thickness of 2.5 mm. Both of them were performed with and without a thermoplastic bolus. The location of the TLDs was documented on the anthropomorphic phantom so we could carry out multiple measurements allowing us reproducibility. Two coplanar VMAT-plans were calculated with Oncentra Masterplan with the following characteristics: D98: 1.89, D2: 2.08, mean dose 2.00, SD: 0.04 (with bolus) and D98: 1.77, 2.15, mean dose 1.99, SD: 0.09 (without bolus). The dose on the TLD location was also documented on the TPS.

Results: A total of 80 measures were carried out (40 in each of the groups), the mean, median, SD, variance dose for the phantom with bolus was 2.10, 2.117, 0.11, 0.01 Gy and for the phantom without bolus arm was 2.25, 2.26, 0.25, 0.063 Gy. In both arms we saw a higher dose than the planned dose. The difference between the calculated value in the TPS and the measured value was 5.5% and 8.5% respectively. With single factor ANOVA we evaluated the equality of both groups, we couldn't find a statistical equality between the groups. The reason may be that both plans were calculated under different conditions, so that the plan without bolus was optimized to deliver a higher dose on the surface.

Conclusion: VMAT can deliver on the surface a similar dose with or without bolus (around 3% difference). It is difficult to compare both methods, because both plans were made under different circumstances. This knowledge can be used to save time and cost without compromising the treatment quality. Misplacement of the Bolus can be more hazardous to the superficial required dose than a plan without bolus which has been optimized to deliver a high dose to the surface.

P12 – Verschiedenes Teil 2

P12-1

Entwicklungen der radioonkologischen Therapien von Kindertumoren zwischen 1999–2019: Monozentrische Analyse

Pazos M.^{1*}, Yermentayeva A.¹, Roengvoraphoj O.¹, Rottler M.¹, Schönecker S.¹, Schmid I.², Binder V.², Feuchtinger T.², Manapov F.¹, Belka C.¹

¹LMU Klinikum der Universität München, Strahlentherapie und Radioonkologie, München, Deutschland

²LMU Klinikum der Universität München, Pädiatrische Onkologie, München, Deutschland

Fragestellung: Erfassung und Auswertung der Therapie- und Nachsorgedaten von allen Patienten mit Kindertumoren („real-life“ Patientenkollektiv) die sich im Rahmen multimodaler Behandlungen einer Bestrahlung (RT) unterziehen, mit besonderem Augenmerk auf die Entwicklungen der Bestrahlungsindikationen im Verlauf von 20 Jahren.

Methodik: Retro- und prospektive Beobachtungsstudie (Projekt Nr 18-337, Ethikvotum vom 21.08.2018) von allen Patienten mit Kindertumoren (Bestrahlung bis einschließlich 21. LJ), die in einer universitären Strahlentherapie-Abteilung zwischen 1999 und 2019 bestrahlt wurden. Es werden vier Zeitintervalle (1999–2003, 2004–2008, 2009–2013, 2014–2019) im Bezug auf Anzahl der bestrahlten Patienten, Alter, Geschlecht, Tumorarten, Bestrahlungsindikationen (definitiv/adjutant/palliativ), Gesamtüberleben und Rate an Zweittumoren verglichen. Eine ausführliche Analyse von weiteren Variablen ist geplant (RT-Volumen, RT-Dosis, Früh- und Spättoxizität)

Ergebnisse: Zwischen 1999 und 2019 sind 12.050 Patienten (Pat) in unserer Strahlentherapie-Abteilung behandelt worden, darunter waren 470 Kinder (3,9 % von allen Patienten): 206 Mädchen (43,8 %), 264 Jungen (52,2 %), mit einem medianen Alter von 11,3 Jahren. 20,4 % wurden in kurativer/definitiver Intention bestrahlt, 49,6 % adjutant und 30 % palliativ. Verteilung der Tumorentitäten: Hirntumoren 21,5 % (101 Pat), Leukämien 21,3 % (100 Pat), Lymphome 19,4 % (91 Pat), Sarkome 14,9 % (70 Pat), Nierentumore 5,5 % (26 Pat), Neuroblastome 5,4 % (25 Pat), Keimzelltumoren 4,0 % (19 Pat) und andere Tumore 8,0 % (38 Pat). Bei Hirntumoren waren am häufigsten Medulloblastome (42 Pat) und Gliome (14 Pat) bestrahlt worden. Mit einem medianen Follow-up von 4,8 Jahren (0–18,8 J) sind bei der letzten Nachsorgeuntersuchung 376 Patienten am Leben (80 %) und 94 Patienten verstorben (20 %). Die Zweittumorrate lag insgesamt bei 3,2 %. Die Prozente von den am häufigsten bestrahlten Tumorentitäten haben sich über die vier Zeitperioden geändert: Lymphome (30,1 %, 20,0 %, 15,5 %, 13,9 %), Hirntumore (19,35 %, 17,7 %, 21,7 %, 27,8 %), Leukämien (15,0 %, 26,4 %, 20,2 %, 21,3 %), Sarkome (12,9 %, 12,1 %, 17,8 %, 16,7 %). Die speziellen Techniken (Ganzkörperbestrahlung (=TBI) vor Stammzelltransplantation bei Leukämien; Neuroachse-RT bei Medulloblastomen) waren in den Perioden folgendermaßen verteilt: TBI (Fallzahl: 14, 37, 21, 13); Neuroachse (Fallzahl: 10, 9, 10, 12)

Schlussfolgerung: Es zeigt sich eine Tendenz zu weniger Ganzkörper- und Lymphom-Bestrahlungen in den letzten Jahren, was sich auf Änderungen in den Leukämie- und Lymphom-Therapieprotokollen

zurückführen lässt. Im Gegensatz dazu ist die Anzahl der Patienten, die mit Hirntumoren und Sarkomen bestrahlt wurden, in den letzten 10 Jahren deutlich angestiegen. Die Rate an Zweittumoren (3,2 %) entspricht den Daten aus der Literatur, wobei hierfür ein längeres Follow-up wünschenswert wäre.

P12-2

Klinische Kontrollen in laufender Bestrahlungsserie: eine delegierbare ärztliche Tätigkeit?

Bruns F.^{*}, Wichmann J., Henkenberens C., Bremer M.

Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Strahlentherapie und spezielle Onkologie mit Fachbereich Strahlentherapie im Ambulanzzentrum der MHH, Hannover, Deutschland

Fragestellung: Klinische Kontrollen bei Patienten in laufender Bestrahlungsserie dienen der Erfassung, Bewertung und ggf. Behandlung radiogener Akutnebenwirkungen sowie auch anderer unerwünschter Ereignisse (adverse events). Aus Sicht der Zertifizierer sollten sie in der Regel 1× wöchentlich erfolgen, also bei definitiver Prostatabestrahlung bspw. bis zu 7×. Je nach Toxizitätsprofil ließe sich aber möglicherweise ein Teil der klinischen Kontrollen delegieren.

Methodik: Zur Überprüfung der Hypothese, ob ein Teil der klinischen Kontrollen (KK) delegierbar ist, erfolgte eine retrospektive Auswertung aller Patienten, die ihre Bestrahlungsserie im Zeitraum 01.12.–15.12.2018 beendeten und mehr als 10 Fraktionen erhalten hatten. Die Aufzeichnungen dieser Pat. wurden auf Anzahl und Inhalt der KK hin analysiert und anschließend folgenden 3 Kategorien zugeordnet: Kat. I (delegierbar): KK, bei der organisatorische Fragen im Vordergrund standen und/oder kein Befundwandel festgestellt worden ist; Kat. II (möglicherweise delegierbar): KK, bei der ein Befundwandel festgestellt wurde, der jedoch keiner ärztlichen Intervention bedarf (z.B. Feststellung einer Akutreaktion Grad 1, Wechsel auf Grad 2); Kat. III (nicht delegierbar): KK, bei der eine ärztliche Tätigkeit erfolgt ist (z.B. Befundbesprechung, Ordination). Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv.

Ergebnis: $N=47/67$ [70 %] Patienten erfüllten die Kriterien für die Auswertung. Im Median dauerte die Bestrahlungsserie 5 Wochen (Range: 3–8 Wochen). Insgesamt wurden $N=255$ klinische Kontrollen durchgeführt, die sich wie folgt auf die o.g. 3 Kategorien verteilten: Kategorie I: $N=128$ [50 %]; Kategorie II: $N=50$ [20 %]; Kategorie III: $N=78$ [30 %]. Dabei zeigte sich ein höherer ärztlicher Bedarf bei den $N=14/47$ [30 %] Patienten, die eine akute \geq Grad 2-Toxizität entwickelten (Kategorie III: $N=50/78$ [64 %]). Weitere mögliche Einflussfaktoren, wie z.B. Alter des Patienten, Bestrahlungsintention (kurativ/palliativ) und simultane Chemotherapie, werden noch analysiert und präsentiert.

Schlussfolgerung: Die Auswertung zeigt, dass 70 % der wöchentlichen klinischen Kontrollen am Gerät nicht primär durch einen Arzt erfolgen müssten. Je nach personeller Ausstattung einer Abteilung könnte daher ein geschulter nicht-ärztlicher Mitarbeiter im Bereich der klinischen Kontrollen zur Entlastung des ärztlichen Personals (mit eingesetzt werden.

P12-3

Lokal fortgeschrittenes Zervix-Karzinom mit ausgedehnter vaginaler Fistel: Fallbeschreibung 2er individueller trimodaler Behandlungskonzepte

Hass P.^{1*}, Meyer F.², Costa S.D.³, Liehr U.⁴, Perrakis A.², Croner R. S.², Brunner T. B.¹

¹Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Strahlentherapie, Magdeburg, Deutschland

²Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Allgemein-, Abdominal, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland

³Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Magdeburg, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Urologie, Magdeburg, Deutschland

Fragestellung: Worin besteht die optimale Behandlung lokal fortgeschrittener, jedoch nicht metastasierter Zervix-Karzinome? Laut aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinien der AWMF besteht ab Stadium IIB (TNM-Klassifikation der UICC, 8. Auflage) die Indikation zur simultanen Platin haltigen RCTx + Brachytherapie in kurativer Intention.

Ist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine ausgedehnte vaginale Fistel nachweisbar, ist die zum Gesamtkonzept gehörende Brachytherapie zumindest problematisch, denn die Chance auf einen Fistelverschluss sinkt. Eine operative Sanierung ist nach der LL-gerechten Dosisexposition der Beckenorgane aus chirurgischer Sicht schwierig.

In den S3-LL sucht man für diese Situation vergeblich eine klare Therapieempfehlung, denn es existiert keine Studien-basierte Evidenz. **Methodik:** Dargestellt werden 2 Fälle im Stadium IVA mit bei Erstdiagnose bereits vorhandener Harnblasen(HB)-Scheiden-Fistel bzw. zusätzlich einer breite Infiltration der Rektumvorderwand.

Case 1: 48-jährige Patientin; G2-differenziertes PEC; HB-Scheiden-Fistel; cT4a cN0 cM0. Wegen Harnstau initiale Versorgung mit Nephrostoma bds. Nach simultaner RCTx ad 50,4 Gy und präoperativem Restaging zum Ausschluss einer M1-Situation erfolgte nach 8 Wochen eine vordere Exenteration des kleinen Beckens mit Ureter-Rekonstruktion und Blasenersatz.

Case 2: 45-jährige Patientin; G3-differenziertes PEC; cT4a cN1 (im Bereich der Aa. iliaca com.) cM1 (V.a. paraaortale LK-Metastasen, damit mindestens UICC-Stadium IVA, evtl. bei manifesten paraaortalen LK-Met.-IVB). Neben der tumorbedingten HB-Scheiden-Fistel auch großflächige Tumorf infiltration der Rektumvorderwand.

8 Wochen nach RCTx (inklusive des paraaortalen LAG ad 50,4 Gy + 2 Zyklen Cisplatin in Wo 1 + 5) OP mit Hysterektomie inklusive Adnexen, Ureterresektion links, Ileumresektion (10 cm), Blasenteilresektion und anteriorer Rektumresektion, Rekonstruktion der Blase und Nephrostoma links.

Ergebnisse: pathologische TNM-Stadien:

Case 1: ypT0 ypN1 (1/9) cM0,

Case 2: ypT0 ypN0 (0/10) L0 V0 cM0.

In beiden Fällen konnte eine R0-Resektion erzielt werden, die Patienten erholten sich postoperativ zeitgerecht und geben aktuell eine gute Lebensqualität (semiquantitative Erfassung) an.

Diskussion: Die SIII-LL zur Behandlung des Zervix-Karzinom verweisen auf die hohe Evidenz einer definitiven RCTx inklusive Brachytherapie. Die Problematik einer vaginalen Fistel wird in den LL wegen fehlender Daten nicht angemessen diskutiert, sodass es hierfür keine klaren Empfehlungen gibt.

Bedeutet eine vesiko-vaginale oder colo-/rektovaginale Fistel, dass ein kurativer Ansatz unter Erhalt einer hohen Lebensqualität nicht mehr zu realisieren ist?

Die hier geschilderten Fälle zeigen, dass im interdisziplinären Zusammenwirken aller (potenziell) involvierten Fachdisziplinen (Strahlentherapie, Gynäkologie, Viszeralchirurgie, Urologie) ein kurativer

Ansatz (R0-Resektion) inklusive einer effektiven Behandlung der Fisteln möglich und aussichtsreich scheint.

P12-4

CT gestützte lokal-ablative interstitielle HDR-Brachytherapie von hepatischen, pankreatischen oder LK-Oligometastasen bei metastasierten Adeno-Karzinom des Magens als Zweitlinien oder Salvage-Therapie

Hass P.^{1*}, Drews R.², Omari J.², Othmer M.², Pech M.², Powerski M.², Brunner T. B.²

¹Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Strahlentherapie, Magdeburg, Deutschland

²Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Magdeburg, Deutschland

Fragestellung: Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der bildgesteuerten interstitiellen HDR-Brachytherapie (iHDR-BT) zur Behandlung von Patienten mit Leber-, Lymphknoten- und Pankreasmetastasen von Adeno-Karzinomen des Magens.

Methodik: Retrospektive Analyse von 12 Patienten, die im Zeitraum von 01/2010 bis 12/2016 mit insgesamt 36 Metastasen (Leber: n=29; Pankreas: n=2; LK: n=5) histologisch gesicherter Adeno-Karzinome des Magens einer lokal-ablativen einzeitigen iHDR-BT behandelt wurden.

Alle Patienten wiesen einen bildmorphologisch nachweisbaren Progress nach/unter initialer palliative Chemotherapie auf.

Die Effektivität und Verträglichkeit der iHDR-BT wurde durch 3 monatige klinische und Schnittbild-Kontrollen (MRT/CT) untersucht. **Ergebnis:** Die Größe der Tumorherde lag zwischen 9 und 102 mm (median 20 mm).

Eine lokale Tumorkontrolle konnte bei 32 behandelten Metastasen (89 %) nachgewiesen werden, 4 Metastasen rezidierten nach 7 Monaten.

Das Progressionsfreie Überleben wies einen Median von 11,4 Monaten auf (1,8–46,8 Monate).

Ein Patient erlitt eine akute ³-Komplikation(CTCAE) mit einer intrahepatischen Blutung und einen nachfolgenden Abszess, die ohne Spätfolgen behandelt werden konnten.

Schlussfolgerung: Die iHDR-BT ist eine komplikationsarme palliative Behandlungsoption, die in einer hohen lokalen Kontrollrate resultieren kann. Sie erscheint somit für die Behandlung inoperabler und unter/nach Chemotherapie progredienter Metastasen von Adeno-Karzinomen des Magens geeignet.

P12-5

Cervixcarcinom bei monströsem Uterus myomatosus – Fallbericht eines individuellen Therapiekonzepts

Hültenschmidt B.^{1*}, Fischinger A.¹, Veerman M.¹, Müller A.², Lindel K.¹

¹Städtisches Klinikum Karlsruhe, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Karlsruhe, Deutschland

²Städtisches Klinikum Karlsruhe, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Karlsruhe, Deutschland

Fragestellung: Therapie der Wahl bei primärem „early-staged“ Cervix uteri Carcinom ist stadienabhängig entsprechend der AWMF S3 Leitlinien (1) und der NCCN Leitlinien Cervixcarcinom (2) die primäre radikale Chirurgie oder die primäre Radiochemotherapie. Dabei kommt die chirurgische Therapie i. d. R. bei den frühen Stadien IA1/2 bis IB1 sowie selektionierten Patientinnen im Stadium IB2 oder IIA zum Einsatz, die primäre Radiochemotherapie in den entsprechend hö-

heren Stadien IB2 bis IVA oder bei funktionell inoperablen Patientinnen. Eine Hysterektomie als Bestandteil der primären Therapienach kombinierter Radiochemotherapie ist nur in ausgesuchten Situationen vorgesehen.

Methodik: Bei einer 52-jährigen Patientin wurde 07/2018 die Diagnose eines Cervixcarcinoms im klinischen Tumorstadium cT1B2 cN0 cM0, histol. Plattenepithelkarzinom G2 L0 V0 gestellt. Die weitere Diagnostik (MRT-Becken, CT-Thorax-Abdomen, FDG-PETCT) hatten einen 65,4 mm großen Tumor ohne sichere Parametrien- oder Vaginalinfiltration oder Lymphknotenbefall ergeben, zusätzlich bestanden mindestens zwei große Uterusmyome. Aufgrund des monströsen Uterus ($10 \times 10,8 \times 11 \text{ cm}^3$) – schwer einer standardisierten Wertheim-Meigs-Operation zuzuführen – wurde im Tumorboard die Indikation zur primären kombinierten Radiochemotherapie und anschließenden Hysterektomie als individuelles Konzept gestellt. Die Strahlentherapie des Becken und pelvinen Lymphabflussgebiets (PET-Negativität paraaortal) erfolgte über eine dual arc VMAT, 6MV-Photonen bis 45 Gy à 1,8 Gy ED, parallel dazu 4 Zyklen Cisplatin weekly 40 mg/m². Anschließend wurden noch drei Fraktionen kombiniert interstitiell/intracervicale Brachytherapie mit je 7 Gy ED bis 21 Gy ZVD durchgeführt. Bei dieser Dosis wurde die Radiatio abgeschlossen, da infolge von Uterusgröße und Lokalisation der Myome der Cervixkanal nicht bis in das Corpus uteri sondiert oder ein Applikator vorgeschoben oder Nadeln interstitiell in die Myome appliziert werden konnten. Sieben Wochen nach Abschluss der Radiatio wurde die Therapie mit radikaler Hysterektomie und Adnexektomie bds. komplettiert.

Ergebnis: Nach der kombinierten Radiochemotherapie war histologisch pelvin eine pathologisch komplette Remission ypT0 ypNx R0 erreicht worden.

Schlussfolgerung: Die vorgestellte Kasuistik zeigt, dass in sehr selektionierten Patientinnen das oben beschriebene Konzept möglich ist und auch sinnvoll einsetzbar. In den NCCN-Leitlinien wird tatsächlich auf die Option der adjuvanten Hysterektomie hingewiesen: „This approach can be considered in patients whose extent of disease or uterine anatomy precludes adequate coverage by brachytherapy“, allerdings als „Catogary 3“ klassifiziert ohne allgemeinen Konsens. Die S3 AWMF Leitlinien diskutiert die Option der Operation nur im Rezidivfall, ebenfalls mit unklarer Beweislage.

P12-6

High Dose Rate-IORT – Option als intraoperativer Boost bei fortgeschrittenen oder rezidivierten Rektumcarcinomen – erste Erfahrungen am Städt. Klinikum Karlsruhe

Hültenschmidt B.^{1*}, Neu B.¹, Melcher U.¹, Baral J.², Lindel K.¹

¹Städtisches Klinikum Karlsruhe, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Karlsruhe, Deutschland

²Städtisches Klinikum Karlsruhe, Klinik für Allgemein Chirurgie, Karlsruhe, Deutschland

Fragestellung: Lokal fortgeschrittene oder rezidivierte Rektumcarcinome sind trotz (neo)-adjuvanter Radiochemotherapie häufig nur marginal chirurgisch resektabel mit dem Risiko erhöhter Lokalrezidivraten. Angesichts der in diesen Situationen nicht ausreichend effizienten Standard-Bestrahlungsdosen kann eine zusätzliche intraop. Radiotherapie (IORT) eine lokale Dosisescalation mit potentiell tumoriziden Bestrahlungsdosen erreichen, ohne das Nebenwirkungsprofil gravierend zu verändern. Weitere Vorteile sind Visualisation des Ziel-Gebiets sowie Distanzierung von Risikoorganen aus dem Bestrahlungsgebiet. Für die IORT zu Verfügung stehen – Elektronen (IOERT), konv. Photonen (Intrabeam) sowie die Brachytherapie interstitiell oder mittels Flap (High Dose Rate-IORT). Am Städt. Klinikum Karlsruhe wird die intraop. Dosisaufsättigung mittels der Flap-Technik unter Verwendung

des Freiburg-Flap (Firma Elekta) durchgeführt. Es wird über erste Erfahrungen berichtet.

Methodik: Seit September 2018 wurden insgesamt sieben Patienten ($n=4$ im Rahmen der Primärbehandlung nach neoadjuvanter Radiochemotherapie, $n=3$ bei Rezidivsituation ein bzw. zwei Jahre nach erster Therapie) zur HDR-IORT mittels Freiburg-Flap im Rahmen der Tumorresektion vorgestellt und für die zusätzliche Therapiemaßnahme aufgeklärt.

Ablauf: Applikation des Flaps intraoperativ nach Vorlage der Schnellschnitt histologie gemeinsam durch Radioonkologen und Chirurgen; Festlegung der Flapgröße (ab $4 \times 4 \text{ cm}^2$ bis $12 \times 10 \text{ cm}^2$) sowie Definition potentieller Risikostrukturen (Gefäß-Nervenbündel). Anschließend Fixation des Flaps, Einfügen eines Distanzhalters (Vakuum-Schwamm) zur Haut sowie provisorische Klammerung der Haut. Nach Umlagerung des kreislaufstabilen Patienten Transport in Narkose vom OP zum Brachytherapie-Applikationsraum zur Radiatio. In diesem Zeitraum erfolgt die Dosisberechnung nach Vorlage von Flapgröße und Einzeldosis. Danach Fortsetzung und Abschluss der operativen Maßnahme. Gesamtverlängerung der Operation ca. 1½–2 h.

Ergebnis: Die Indikation zur HDR-IORT wird intraop. im Team gestellt. Von den sieben Pat. wurde bei drei bei kompletter Resektion und d fehlender Zielvolumenregion keine Therapie durchgeführt. Vier Pat. erhielten die HDR-IORT präsaacral oder am Beckenboden im Bereich des Tumorbetts, im Rezidivfall mit 10 Gy Einzeitdosis, dosiert auf 5 mm Gewebetiefe, bzw. in der Primärsituation mit 8 Gy Einzeldosis.

Schlussfolgerung: Die HDR-IORT als eine Option der IORT hat sich als Methode am Städt. Klinikum etabliert. Der Freiburg-Flap ist rasch verfügbar (innerhalb eines Tages) und bedarf bei vorhandener Brachytherapieeinheit keiner wesentlichen zusätzlichen Vorbereitung außer der präoperativen Aufklärung des Patienten. Durch die flexible Handhabung ist diese Technik auch anderen Tumorentitäten (Beckenrezidive bei gynäkol. Tumoren, Sarkome nach neoadjuv. Radiotherapie) gut zugänglich. Studien zur Dosisfindung sowie Nebenwirkungsprofil sind sinnvoll.

P12-7

Is lymph node ratio an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection and adjuvant chemoradiotherapy?

Alicikus Z.A.¹, Aydin B.^{1*}, Derici S.², Unek T.³, Unlu M.⁴, Gorken I.B.¹

¹Dokuz Eylul University, Department of Radiation Oncology, Izmir, Turkey

²Dokuz Eylul University, Department of Gastrointestinal Surgery, Izmir, Turkey

³Dokuz Eylul University, Department of Medical Oncology, Izmir, Turkey

⁴Dokuz Eylul University, Department of Pathology, Izmir, Turkey

Purpose: The purpose of this study was to evaluate the outcome of the ratio between metastatic and examined lymph nodes in locally advanced gastric cancer (LAGC) patients after curative resection.

Methods: This retrospective study consisted of 190 patients who underwent radical gastrectomy (R0) for gastric cancer from October 2001 to April 2018. All patients underwent totally or subtotally gastrectomy and lymph node dissection beyond limited (D1) dissection. After surgery all patients underwent adjuvant concurrent chemoradiotherapy (CRT) with infusion 5-FU/oral capecitabine and 5-FU-based chemotherapy. According to the number of positive examined lymph nodes ratio (, all reviewed patients were divided into 2 groups: group 1 consisted of 106 patients with <25% positive examined lymph nodes and group 2 consisted of 84 patients with ≥25% positive examined lymph nodes. External beam radiation therapy was delivered in 25 fractions

of 180 cGy per day, for a total dose of 4500 cGy with 3D conformal/Intensity modulated radiotherapy (IMRT) or volumetric modulated arc therapy (VMAT) technique. The Kaplan Meier and Log-Rank analysis were used to identify significance.

Results: The median follow-up time was 29 (4–202) months. The median age was 58 (24–84) years and 70% of the patients were male. The most common tumor location was corpus (49%), antrum (34%), cardia (14%) and linitis plastica (3%). Totally gastrectomy was performed in 59% patients while 41% patients had subtotal gastrectomy. According to AJCC 2017-TNM staging system 13% patient were stage IIa, 18% stage IIb, 29% stage IIIa, 32% stage IIIb and 9% were stage IIIc. The most histopathology type was adenocarcinoma (76%). Sixty-six percent of patients had lymphovascular invasion and 64% percent had perineural invasion. Median number of lymph nodes that have been dissected was 28 (8–104) and 167 patient had positive lymph node involvement. Sixty-four of patients had <25% lymph node involvement (LNI) while 36% had ≥25% LNI. Two and 5 year Local Recurrence-Free Survival was 94% and 93% in LNI <25% patients, 85% and 75% in LNI ≥25% patients and this difference was statistically significant ($p=0.023$). Additionally 2 and 5 year disease free and distant recurrence rates were higher in patients with LNI ≥25% ($p < 0.001$, $p=0.001$).

Conclusion: Locally advanced gastric cancer is a disease with poor prognosis and in this study we found that patients with LNO ≥25% with adjuvant CRT were found to be a poor prognostic factor for both local and distant recurrence. For this reason, more effective local and systemic therapies should be considered in LAGC patients, especially in patients with LNI more than 25%.

P12-8

Lokale Radio-Ablation bei Lebermalignomen: Welche Methode ist besser? ESPRIT-Studie: Ein dosimetrischer Vergleich von interstitieller HDR-Brachytherapie (iBT) und Körperstereotaxie (SBRT)

Hass P.^{1*}, Brunner T.B.¹, Walke M.¹, Albers D.², Gauer T.², Petersen C.², Walter F.³, Rieke J.⁴, Corradini S.⁴

¹Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Strahlentherapie, Magdeburg, Deutschland

²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Hamburg, Deutschland

³Ludwig-Maximilians-Universität, Klinik für Strahlentherapie, München, Deutschland

⁴Ludwig-Maximilians-Universität, Klinik und Poliklinik für Radiologie, München, Deutschland

Ziel: Ziel dieser Analyse ist, für den Tumor- und die Leber relevante dosimetrischen Parameter der beiden lokal ablativen Methoden – interstitielle HDR-Brachytherapie (iBT) und Stereotaktische Körperstereotaxie (SBRT) in der Behandlung primärer und sekundärer Lebermalignome statistisch zu vergleichen.

Methoden: Technisch oder internistisch inoperable oligometastasierte Patienten mit Lebermetastasen oder primären Lebertumoren werden zunächst in den spezifischen Tumorboards diskutiert. Sofern auch eine Systemtherapie (evt. nur vorübergehend) nicht oder nicht mehr in Frage kommt, werden diese bei ausreichendem ECOG-Status (<=2) zur lokal ablativen Strahlenbehandlung vorgestellt. Bis 11/2017 wurden diese Patienten vorwiegend mit einer interstitiellen high-dose-rate Brachytherapie (iHDR-BT/iBT) behandelt.

In diese retrospektive, von der lokalen Ethikkommission genehmigte Studie, wurden in einem definiertem Zeitraum alle Patienten, die o. g. Kriterien (ECOG <=2; Oligometastasierung, max. 6 Lebermetastasen) erfüllten, eingeschlossen.

Nach durchgeführter iBT wurden die Clinical Target Volumes (CTV=Planning Target Volume [PTV] in Brachytherapie [=iPTV]) in stereotaktische PTV (sPTV) gemäß den Vorgaben von Schefter et al. isotrop erweitert. Für dieses sPTV wurden stereotaktische Pläne gerechnet, die PTV umschließenden Verschreibungsdosen entsprachen denen der iBT-Pläne.

Die für die iBT geltenden dose constraints für die OAR wurden i. R. der SBRT-Planung ebenfalls strikt berücksichtigt. Folgende dosimetrische Parameter der iBT und SBRT-Pläne wurden für die statistische Analyse dokumentiert: V5 der Leber (Volumen absolut [cm³] + Volumen relativ [%]), D100 und D90 des PTV.

Primärer Endpunkt der Studie war die Beurteilung der dosimetrischen Unterschiede zwischen 2 relevanten strahlentherapeutischen Verfahren.

Ergebnisse: Im Zeitraum von 12/2018–08/2009 wurden 85 konsekutive Patienten mit 1–6 kleinen bzw. 1 einzelnen großen Oligometastase ($n=61$) oder mit primären Lebertumoren ($n=24$) eingeschlossen. Das mediane iPTV betrug 34,66 cm³ (0,63–410 cm³), das berechnete mediane sPTV 73,24 cm³ (6,06–593 cm³), die Anzahl der verwendeten iBT-Katheter lag zwischen 1–8. In allen vier Parametern liegen signifikante Unterschiede zwischen iBT und SBRT zugunsten der iBT vor.

Schlussfolgerung: Die iBT hat aus dosimetrischer Sicht signifikante Vorteile bezüglich der Leberexposition und der effektiv (unter Berücksichtigung der OAR-dose-constraints) erzielbaren PTV-Dosen D100 und D90.

P12-9

Time between surgery and adjuvant chemoradiotherapy in patients with gastric cancer affect local control

Alicikus Z.A.¹, Aydin B.^{1*}, Deric S.², Yavuzsen T.³, Gorken I.B.¹

¹Dokuz Eylul University, Department of Radiation Oncology, Izmir, Turkey

²Dokuz Eylul University, Department of Gastrointestinal Surgery, Izmir, Turkey

³Dokuz Eylul University, Department of Medical Oncology, Izmir, Turkey

Purpose: The aim of this study was to evaluate the effect of time between surgery and adjuvant chemoradiotherapy (CRT) on local disease control in patients with locally advanced gastric cancer (LAGC).

Methods: This retrospective study consisted of 190 patients who underwent radical gastrectomy (R0) for gastric cancer from October 2001 to April 2018. All patients underwent totally or subtotally gastrectomy and lymph node dissection beyond limited (D1) dissection. After surgery all patients underwent adjuvant concurrent chemoradiotherapy (CRT) with infusion 5-FU/oral capecitabine and 5-FU-based chemotherapy. External beam radiation therapy was delivered in 25 fractions of 180 cGy per day, for a total dose of 4500 cGy with 3D conformal/Intensity modulated radiotherapy (IMRT) or volumetric modulated arc therapy (VMAT) technique. The effect of time between surgery and CRT on local control was evaluated. The Kaplan Meier and Log-Rank analysis were used to identify significance.

Results: The median follow-up time was 29 (4–202) months. The median age was 58 (24–84) years and 70% of the patients were male. The most common tumor location was corpus (49%), antrum (34%), cardia (14%) and linitis plastica (3%). Total gastrectomy was performed in 59% patients while 41% patients had subtotal gastrectomy. According to AJCC 2017-TNM staging system 13% patient were stage IIa, 18% stage IIb, 29% stage IIIa, 32% stage IIIb and 9% were stage IIIc. The most histopathology type was adenocarcinoma (76%). Sixty-six percent of patients had lymphovascular invasion and 64% percent had perineural invasion. The median time to the beginning of CRT after surgery was 133 (29–239) days. In 34% patients adjuvant CRT was

started in the first 120 days after surgery. Two and 5 year overall survival (OS), local recurrence-free survival (LRFS) and disease free survival (DFS) rates were 72%, 51%; 91%, 87% and 65%, 55% respectively. The two-year and five-year LFS ratios were 96% and 96% for surgery and CRT period <120 days and 88%, 82% for ≥ 120 days ($p=0.022$). Statistically, time interval between surgery and CRT had no significant effect on OS ($p=0.947$) and DSF ($p=0.537$).

Conclusion: Local disease control is an important issue in local advanced gastric cancer and delay of more than 120 days in the initiation of adjuvant chemoradiotherapy after surgery causes 8% LRFS loss in 2 years and 14% in 5 years. Therefore, it should be preferred to start adjuvant CRT if possible in the first 120 days after surgery.

P12-10

Auf dem Weg zum Hochdurchsatz: Einfluss der Testdauer auf die Apoptoserate im prädiktiven strahleninduzierten Lymphozytenapoptosetest („RILA“)

Veldwijk M.R.^{1*}, Liu X.^{1,2}, Seibold P.³, Helmbold I.³, Sperk E.¹, Behrens S.³, Wenz F.¹, Giordano F.A.¹, Chang-Claude J.³, Herskind C.¹

¹Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mannheim, Deutschland

²Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Department of Radiation Oncology, Peking, China

³DKFZ, Abteilung Epidemiologie von Krebskrankungen, Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Spätfolgen im Normalgewebe nach einer Radiotherapie (RT) begrenzen die eingesetzte Dosis und beeinflussen die Lebensqualität der Patienten. Eine Prädiktion der Strahlensensitivität der einzelnen Patienten würde eine individuell angepasste RT ermöglichen. Die strahleninduzierte Apoptoserate nach *in-vitro*-Bestrahlung von T-Lymphozyten („RILA“) gilt als vielversprechender prädiktiver Test und ist relativ einfach und preiswert. Die lange Gesamtdauer des Assays (~100 h) verringert allerdings den Durchsatz und wirkt sich begrenzend auf die Logistik ein. Ziel war den Einfluss eines verkürzten Tests auf die RILA Werte zu untersuchen

Methodik: Peripheres venöses Blut wurde von Brustkrebs- sowie Prostatakarzinompatienten im Rahmen der deutschen REQUITE-Kohorte (FP7 EU-Projekt) entnommen. RILA („Radiation-Induced Lymphocyte Apoptosis“ = Apoptose(8 Gy) – Apoptose(0 Gy)) der T-Lymphozyten (CD4, CD8) wurde mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Zur Apoptose-Bestimmung wurde entweder der DNA-Gehalt der Zelle mit Propidiumjodid/7AAD (Standard-RILA) oder deren Caspase 3/7-Aktivität mit Nucview405 nachgewiesen (Caspase-RILA). Daten werden als Mittelwert \pm Fehler dargestellt.

Ergebnis: Zeitfaktoren des Standard-RILA-Assays sind: Transport/Ausgleich (TA; ≤ 24 h), Prä-RT-Inkubation (Prä-RT; 24 h) und Post-RT-Inkubation (Post-RT; 48 h). Bei 97 Proben wurde RILA mit und ohne Prä-RT bestimmt. Eine Reduktion der RILA-Werte ohne prä-RT im

Vergleich zum Standardassay um 5,6 % \pm 4,4 % bei CD4 und 10,8 % \pm 9,1 % bei CD8 wurde verzeichnet. Die Korrelationskoeffizienten ohne vs mit Prä-RT waren $r=0,76$ ($p < 0,001$) bzw. $0,70$ ($p < 0,001$) für CD4 bzw. CD8. Eine Reduktion der Post-RT auf 24 h wurde an 37 Proben mit sowohl Standard- als auch Caspase-RILA getestet (Tab. 1). Signifikante Korrelationen wurden für den Standardassay beobachtet, für die Caspaseversion allerdings nur für CD8-RILA. Letzter Befund könnte mit den niedrigeren RILA-Werte bei CD4 im Vergleich zu CD8 Lymphozyten im Zusammenhang stehen.

Schlussfolgerung: Im Vergleich zum Standard (~100 h), könnte der Assay durch Wegfall der prä-RT um 24 h verkürzt werden, und bei CD8 durch eine Verkürzung der post-RT um 24 h, was potentiell eine höhere Durchsatz erlauben würde. Eine Auswertung der Korrelation mit klinischen Spätfolgen wird durchgeführt, wenn drei Jahre Nachsorge abgeschlossen ist.

P12-11

HEPANOVA: a phase 2 trial of tumor treating fields concomitant with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma

Grosu A.-L.^{1*}, Strouthos I.², Gkika E.¹, Brunner T.¹, Weinberg U.³, Kinzel A.⁴

¹University Hospital Freiburg, Department of Radiation Oncology, Freiburg, Germany

²Medical Center–University of Freiburg, Freiburg, Germany

³Novocure, Root, Switzerland

⁴Novocure GmbH, Munich, Germany

Introduction: Tumor Treating Fields (TTFields) are a non-invasive, local antimitotic treatment modality deployed in glioblastoma treatment. TTFields are generated at specific frequencies and are applied to the tumor region via transducer arrays placed on the skin surface. TTFields are known to interfere with the formation of the mitotic spindle apparatus during cell division, thereby interrupting or delaying mitosis. In several preclinical models of hepatocellular carcinoma (HCC), TTFields were found effective, significantly enhancing cell death with maximal effect at 150 kHz for both HepG2 and Huh-7D12 cells: TTFields at 150 kHz reduced cell count by 53–64 % and clonogenic potential by over 70 %. Furthermore, the combination of TTFields treatment and Sorafenib resulted in a significant decrease in cell numbers of HepG2 and Huh-7D12 cells in comparison to each single treatment. The here presented HEPANOVA phase 2 clinical trial is the first study investigating TTFields in HCC patients. It is designed to examine safety and efficacy of TTFields treatment in addition to Sorafenib in advanced HCC.

Methods: This prospective, single-arm study will enroll 25 patients with unresectable HCC who are not amenable to any local treatment, with a measurable disease per RECIST Criteria. Eligible patients have an ECOG score of 0–2 and Barcelona clinic liver cancer (BCLC) stage 0-C. Patients with implanted electronic devices in the torso are excluded. Sorafenib will be administered at standard dose (400 mg daily). TTFields will be administered at 150 kHz for 18 h/day as long as no local progression per RECIST Criteria occurs. To deliver highest field intensities to the hepatic region, the transducer arrays are placed on the patient's back and front. Patients will visit for clinical follow-up q4w and a CT/MRI scan will be performed q12w. After disease progression in the liver, TTFields will be discontinued and patients will be followed monthly for survival. The primary study endpoint is overall response rate; secondary endpoints include in-field control rate, progression-free survival rate at 12 months, overall survival rate at 1 year, and toxicity. Sample size was calculated using an Exact test for proportions considering the weighted average of 4.5% for ORR of patients who had either complete or partial response per RECIST criteria in historical studies with sorafenib. To achieve a power of approximately 80% at a one-sided alpha level of 0.05 using a single sample Exact test for proportions, a sample size of 25 patients is required.

Tab. 1 Effekte der unterschiedlichen Post-RT-Protokolle und Dauer auf deren Korrelationen

RILA	Protokoll	r	p
CD4	24 h vs 48 h Standard	0,44	0,0069
	24 h vs 48 h Caspase	0,19	0,27
	24 h Caspase vs 48 h Standard	0,25	0,13
CD8	24 h vs 48 h Standard	0,61	<0,0001
	24 h vs 48 h Caspase	0,64	<0,0001
	24 h Caspase vs 48 h Standard	0,63	<0,0001

Poster 2 – Young Professionals Present

P13 – Gutartige Erkrankungen, Lymphome, Sarkome

P13-1-jD

Die IMMO-LDRT01 Studie: Immunmodulatorische Effekte der Röntgenreizbestrahlung bei chronisch degenerativen und entzündlichen Erkrankungen

Donaubauer A.-J.*, Gryc T., Fröhlich B., Becker I., Ott O.J., Fietkau R., Gaipf U.S., Frey B.

Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik/Radioonkologie, Erlangen, Deutschland

Fragestellung: Die Röntgenreizbestrahlung (LDRT) ist eine erfolgreiche Behandlungsalternative bei chronisch degenerativen und entzündlichen Erkrankungen. Besonders für Patienten, welche auf vorherige Therapien unzureichend angesprochen haben, ist LDRT eine geeignete Therapieform, die zu einer Schmerzreduktion und damit auch einer Erhöhung der Mobilität führt. LDRT wird seit dem 19. Jahrhundert erfolgreich angewandt, jedoch sind die zugrundeliegenden multifaktoriellen immunologischen Mechanismen noch nicht im Detail aufgeklärt. Neben Makrophagen, welche einen anti-entzündlichen Phänotyp unter LDRT entwickeln, scheinen auch andere Immunzelltypen und insbesondere deren Aktivierungsstatus eine wichtige Rolle bei den Mechanismen von LDRT zu spielen.

Methodik: Um die systemischen immunologischen Effekte von LDRT besser zu verstehen, wurde im Jahr 2016 die IMMO-LDRT01 Studie (NCT02653079) initiiert. Insgesamt sollen 150 Patienten eingeschlossen werden, welche an degenerativen und entzündlichen Erkrankungen (z. B. Arthrose, Calcaneodynie oder Achillodynie) leiden. Im Rahmen der Studie werden die Patienten über einen Zeitraum von drei Wochen sechsmal mit 0,5 Gy Einzeldosis bestrahlt. Diese Behandlung kann bei Bedarf nach etwa zwei Monaten wiederholt werden.

Durch regelmäßige Blutentnahmen vor und nach den Bestrahlungsreihen, können die Effekte der LDRT auf das periphere Immunsystem untersucht werden. Die Untersuchung des Immunstatus erfolgt mittels Mehrfarben-Durchflusszytometrie. Hierfür wurde ein Assay (Immunphänotypisierung) entwickelt, der es ermöglicht, bis zu 26 Immunzelltypen, sowie deren Aktivierungsstatus aus Vollblut zu analysieren.

Ergebnis: Bisher sind 90 Patienten in die Studie aufgenommen worden. Erste Ergebnisse der Immunphänotypisierung zeigen, dass sowohl Zellen des adaptiven, als auch des angeborenen Immunsystems nach der Bestrahlung reguliert werden. Außerdem wird die Expression von Aktivierungsmarkern vieler Immunzelltypen nach der LDRT herunterreguliert. Aktuell werden Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu untersuchen, ob je nach Grunderkrankung unterschiedliche immunologische Mechanismen zum Tragen kommen und ob unterschiedliche Veränderungen zwischen Therapieansprechern sowie Nichtansprechern nachweisbar sind. Durch Fragebögen werden außerdem Informationen zu Schmerzen und Lebensqualität generiert, welche dann mit den biologischen Daten korreliert werden. Erste Daten hierzu werden präsentiert.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die IMMO-LDRT01 Studie erstmals engmaschig systemische immunologische Veränderungen in Patienten, welche eine LDRT durchlaufen, untersucht. Die Ergebnisse sollen dafür dienen die LDRT in der Zukunft noch weiter zu optimieren, sowie prädiktive und prognostische Marker zu definieren.

Diese Studie wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (GREWIS und GREWIS-alpha, 02NUK017G und 02NUK050E) mit gefördert.

P13-2-jD

Modern radiation dose and technique for indolent orbital lymphoma

Rehn S.*, Elsayad K., Reinartz G., Haverkamp U., Eich H.T.

Universitätsklinikum Münster, Strahlentherapie, Münster, Germany

Objectives: Indolent non-Hodgkin Lymphoma (NHL) of orbita is a heterogenic group of hematologic malignancies, which originate commonly from the B-cell lymphocytes. Radiotherapy (RT) is the standard treatment for early stages. Recently, modern radiation technique and therapy de-escalation show encouraging results in lymphoma management.

Materials and methods: We retrospectively reviewed the medical records of 37 patients with 42 orbital lesions treated at our institution between 2003 and 2018. Median age at diagnosis was 62 years. Twenty lesions (48%) were on the right and 22 (52%) on the left orbita. Five patients presented with bilateral involvement. The predominant histological subtype was marginal zone lymphoma in 29 lesions (69%) and 6 lesions were follicular lymphomas (14%). Most lymphomas were located intraorbital (45%) and in the conjunctiva (33%). The majority of patients presented with stage I–II disease (92%). Radiation dose ranged from 4–50.4 Gy (median 36 Gy). Median follow-up was 48 months. Twenty-one lesions were treated with IMRT (50%) and 21 (50%) lesions with conventional techniques (31% with electron and 19% with 3D-CRT). 14 lesions (33%) were treated with moderate-dose RT (≤ 30.6 Gy) and 28 (67%) with conventional-dose (> 30.6 Gy).

Results: The overall response rate was 95% (complete response rate (CRR): 88%). The CRR was higher following IMRT technique (90% vs. 86%, $P=0.5$). The 5-year PFS rate was 72% and the 10-year PFS rate was 63%. Patients received IMRT had non-significant higher 5-year PFS compared with conventional techniques (80% vs. 65%, $P=0.3$). The 5-year and 10-year OS rate was 92%. Patients received IMRT had non-significant higher OS compared with conventional techniques (93% vs. 90%, $P=0.9$). Regarding the RT dose, no PFS or OS difference has been detected between moderate-dose RT versus conventional-dose group. In univariate analysis, Age, histology, complete response to RT, as well as stage including nodal involvement, seem to have a significant impact on PFS. Particularly age and clinical response had a trend towards longer OS. In a multivariate analysis, age, nodal involvement, histology, and response to RT were significant determinant of PFS and only age remained a significant determinant of OS.

During RT courses, all patients experienced mild toxicities with grade 1 acute toxicity rate of 83% and 31% grade 2 toxicities. No grade 3/4 acute toxicities have been detected. Incidence of grade 1, grade 2, and grade 3 were 59%, 21%, and 9%, respectively. Patients received IMRT had trend towards lower incidence of grade 2 acute (19% vs. 42%, $P=0.09$) and late (9% vs. 33%, $P=0.06$) toxicities using IMRT compared with conventional technique. Regarding radiation dose, a trend for favorable grade 2 toxicities were observed in moderate-dose group.

Conclusions: Our analysis showed that moderate-dose RT via IMRT is an effective treatment modality with excellent local control and reduced toxicity profiles in the management of indolent orbital NHLs.

P13-3-jD

Dosis-reduzierte Radiotherapie für niedrig maligne primär kutane B-Zell Lymphome

Oertel M.*, Elsayad K., Haverkamp U., Eich H.T.

Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Münster, Deutschland

Hintergrund: Die Radiotherapie (RT) ist als kurative Behandlungsmodalität der indolenten kutanen B-Zell Lymphome bei lokalisiertem

Befall etabliert [1, 2]. Hierbei ist die Dosis und die Rolle einer dosisreduzierten/Niedrigdosis-RT Gegenstand aktueller Diskussionen. Die vorliegende Analyse untersucht den Dosis-Wirkungszusammenhang zwischen konventioneller und dosisreduzierter RT.

Methodik: Retrospektive Analyse der Daten von 26 Patienten mit 44 kutanen Läsionen, die zwischen 2007 und 2017 in einer universitären Strahlentherapie behandelt wurden. Das mediane Alter der Patienten betrug 55 Jahre (J; 21–78 J). Es fanden sich 22 Läsionen von Marginalzonenlymphomen und 22 Läsionen von follikulären Lymphomen. Als T-Stadien ergaben sich T1 (15 Patienten), T2 (7 Patienten) und T3 (4 Patienten). Die Bestrahlungsdosis lag im Median bei 40 Gy (4–50 Gy). Insgesamt 33 Läsionen (75 %) wurden mit Elektronen und 11 (25 %) mit Photonen bestrahlt. Während 10 Läsionen (23 %) eine Niedrigdosis-RT (≤ 30 Gy, im Median 4 Gy) erhielten, fand bei 34 Läsionen (77 %) eine Therapie in konventioneller Dosierung (>30 Gy, im Median 40 Gy) statt. Das mediane follow-up war 76 Monate.

Ergebnis: Die Gesamtansprechrate betrug 91 % (komplette Ansprechrate: 75 %). Die 5-J Lokalkontrollrate (LCR) war 88 % und die 10-J LCR lag bei 84 %. Im Hinblick auf die infield-Rezidivrate war diese höher bei Niedrigdosis-RT im Vergleich zu konventioneller Fraktionierung (30 % vs. 6 %; $P=0,04$) mit signifikantem Unterschied in der 5-J LCR (56 % vs. 96 %; $P=0,009$). Das progressionsfreie Überleben lag bei 62 % nach 5 J und bei 55 % nach 10 J ohne Unterschied zwischen den Dosisgruppen ($P=0,8$). Alle Patienten wiesen niedriggradige akute Toxizitäten auf, wie Erytheme (I° 61 %, II° 9 %). Langfristig stellte sich in 54 % eine Hyperpigmentierung der Haut oder eine fokale Alopezie ein. Die Patienten in der Niedrigdosis-RT Gruppe hatten eine niedrigere Inzidenz akuter I° (30 % vs. 71 %) und II° Toxizitäten (0 % vs. 9 %; $P=0,012$). Weiterhin fand sich ein Trend zu geringeren I° Spättoxizitäten nach Niedrigdosis-RT im Vergleich zur konventionellen Dosis (40 % vs. 59 %; $P=0,3$).

Schlussfolgerung: Die vorliegende Langzeitanalyse zeigt die Effektivität der RT als Behandlungsmodalität der indolenten kutanen Lymphome mit exzellenter Langzeitprognose bei minimalen Toxizitäten. Das dosisreduzierte RT-Schema weist eine verminderte Rate an I°- und II°-Toxizitäten auf, bei jedoch höherer infield-Rezidivrate.

Literatur

1. Pedretti et al (2018) Tumori 104:394–400. <https://doi.org/10.5301/tj.5000606>
2. Specht et al (2015) Int J Radiat Oncol Biol Phys 92:32–39 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.01.008>

P13-4-jD

Rezidivmuster des Hodgkin-Lymphoms – eine klinische Analyse zur Bedeutung der Radiotherapie

Oertel M.^{1*}, Kriz J.¹, Kerkhoff A.², Reusch J.², Kröger K.¹, Haverkamp U.¹, Lenz G.², Eich H. T.¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Münster, Deutschland

²Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A (Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Pneumologie), Münster, Deutschland

Fragestellung: Die optimale Therapie des Hodgkin Lymphoms (HL) in der refraktären oder rezidivierten Krankheitsstadium (r/r) bleibt unklar. Die vorgestellte Analyse untersucht Rezidivmuster und evaluiert die Rolle der Radiotherapie (RT) für die Lokalkontrolle.

Methodik: Eine Recherche unserer Klinikdatenbank identifizierte 17 Fälle von r/r HL (15 männlich, 2 weiblich), die eine RT in der primären oder Rezidivsituation in den letzten 15 Jahren (J) erhielten.

Ergebnis: Das mediane Alter bei Erstdiagnose war 29,4 J. Als initiales Ann-Arbor Stadium lagen I (1 Patient), II (8), III (3) oder IV (3; 2 unbekannt) vor, mit einer B-Symptomatik in 5 Fällen. Hierdurch verteil-

ten sich die Patienten auf die Risikokategorien der GHSG wie folgt: 3 im frühen, 5 im intermediären und 7 im fortgeschrittenen Stadium (2 unbekannt). Bei 12 Patienten fand eine initiale RT statt, meist als involved-field (IF)-RT mit einer medianen Dosis von 30 Gy (20–40 Gy). Nach im Median 2 Jahren wurden die Rezidive festgestellt (Rezidivfreies Überleben (RFS): 52,9 %). Für die GHSG-Kategorien war das RFS unterschiedlich mit 7,8 J für die frühen vs. 1,6 J und 2,2 J für die intermediären und fortgeschrittenen Stadien (7,8 J vs. 1,6 J für frühe vs. höhere Stadien; $p=0,120$). Rezidive fanden sich infield (oder in den vorherigen Befallsarealen) bei 3 Patienten, out-of-field bei 4 Patienten und als kombiniertes Rezidiv bei 10 Patienten. Für Lokalrezidive (isoliert infield und kombiniert) bestand zwischen der Gruppe mit und jener ohne RT kein signifikanter Unterschied (2-seitiger Fischer-Test $p=1,0$). Auch fand sich kein signifikanter Unterschied für Lokalrezidive zwischen den GHSG-Risikokategorien ($p=0,117$). Allerdings traten Rezidive in der Gruppe mit RT signifikant später auf (Median: 2,8 J vs. 1,3 J; $p=0,025$). In der Rezidivsituation wurden 8 Patienten bestrahlt mit im Median 30,6 Gy (19,8–36 Gy); als IF-RT bei 5 Patienten, extended field (EF)-RT in 1 Fall und konsolidierende RT in 2 Fällen. Als Technik wurde in 4 Fällen eine IMRT und in 4 Fällen eine 3D-konformale RT verwendet. Bei 8 Patienten trat ein zweites Rezidiv nach im Median weiteren 1,9 J auf (0,3–11,6 J; 2-J RFS: 50 %); meist als kombiniertes in- und out-of-field Rezidiv. Hierbei wurde eine RT bei 4 Patienten durchgeführt (2 IF-RT, 1 EF-RT, 1 konsolidierende RT). Eine RT im 1. Rezidiv verlängerte das Auftreten des 2. Rezidivs nicht ($p=0,075$). Insgesamt erhielten 8 Patienten im Laufe der Behandlung Brentuximab-vedotin, 3 davon wurden später mit Nivolumab behandelt. Es kam zu 2 Todesfällen in der Kohorte, das Gesamtüberleben lag im Median bei 12,3 J (3,9–20,7 J 95 % KI).

Schlussfolgerung: Die RT nimmt einen wichtigen Platz als Lokaltherapie für r/r HL ein und fügt sich damit in das therapeutische Ensemble der modernen Behandlungsmodalitäten¹.

Literatur

1. (2018) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 100(5):1100–1118

P13-5-jD

Using image-guided intensity-modulated radiotherapy on patients with head and neck soft tissue sarcoma

Elsayad K.^{1*}, Stockmann D.¹, Channaoui M.¹, Scobioala S.¹, Grajda A.², Berssenbrügge H.³, Huss S.⁴, Moustakis C.¹, Haverkamp U.¹, Kleinheinz J.⁵, Lenz G.¹, Wardelmann E.⁴, Eich H. T.¹

¹Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Radiation Oncology Department, Münster, Germany

²Paracelsus-Klinik Osnabrück, Radiation Oncology Department, Osnabrück, Germany

³Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery Department, Münster, Germany

⁴Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Gerhard-Domagk-Institute of Pathology, Münster, Germany

⁵Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Cranio-Maxillofacial Surgery Department, Münster, Germany

Background: Although image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) is increasingly being used to treat patients with head and neck soft tissue sarcoma (STS), there has been no comparison between IMRT and conventional radiation therapy (CRT) concerning their efficacy. In this analysis, we will compare CRT and IMRT outcomes for head and neck STS.

Methods and materials: Sixty-seven patients who underwent RT between 1994 and 2017 had been identified. Comparisons included factors such as a locoregional control (LRC), 5-year overall survival (OS), and progression-free survival (PFS).

Results: The median follow-up was 31 months. Of sixty-seven patients, 34% ($N=23$) were treated with CRT-technique and 66% ($N=44$) with IG-IMRT. It should be noted that the IMRT-group had larger volumes concerning treatment planning (median, 311 v 250 mL; $P=0.6$). 70% received postoperative RT (77% in IMRT group vs. 61% in CRT-group, $P=0.3$). In the whole cohort, the 5-year LRC, PFS, and OS were 50%, 33%, and 44%, respectively. The RT-technique has a significant impact on the LRC in favour of the IMRT. The locoregional relapse rate following IMRT was 21% versus 70% with CRT ($P<0.01$) and the 5-year LRC was 69% versus 28%, respectively ($P=0.01$). There was no significant impact of the RT-technique on the PFS ($P=0.4$) and the OS ($P=0.1$). Compared with salvage RT, upfront RT significantly improved LRC ($P=0.005$) and PFS ($P=0.02$). IMRT was associated with non-significant, less acute, and chronic AEs. In the multivariate analysis, a significant influence of radiation technique on LRC has been confirmed ($P=0.04$). The histological grade remained a significant predictor for PFS ($P=0.02$). While the duration of the RT course or radiation breaks seems to have an influence on OS ($P<0.01$).

Conclusions: IG-IMRT was associated both with higher locoregional control as well as lower acute and chronic toxicities, which supports the routine use of IMRT for head and neck soft tissue sarcomas.

P13-6-jD

The role of craniospinal irradiation in the treatment of intraspinal Ewing sarcoma

Kröger K.^{1*}, Scobioala S.¹, Ranft A.², Jabar S.², Elsayad K.¹, Eich H. T.¹, Dirksen U.²

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie–Radioonkologie, Münster, Germany

²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde III, Essen, Germany

Background: The role of craniospinal irradiation (CSI) for relapsed or primary extraosseous intraspinal Ewing sarcoma (EwS) remains unclear. This retrospective analysis evaluates the clinical outcome and survival of patients with relapsed and primary intraspinal EwS treated with CSI in addition to chemotherapy (Ctx) and surgery.

Patients and methods: Four patients with relapsed and one patient with primary intraspinal EwS were analyzed. The mean age at the time of diagnosis was 24.2 years (range 13–44). Two patients underwent subtotal resection of intraspinal tumor. All patients received chemotherapy that was applied either neo-(adjuvant) or simultaneously to CSI. One patient with primary disease underwent definitive combined radiochemotherapy. Four patients received definitive CSI in one treatment period and one received CSI in multiple series, sparing previously irradiated regions. In whole six series of radiotherapy were applied in five patients. The radiation dose for CSI ranged from 32 to 35.2 Gy. Three patients received an additional boost up to a total radiation dose of 40 to 54 Gy.

Results: Regarding the patients with relapsed disease the mean period until the diagnosis of relapse since the initial treatment was 6 months (range, 0.5 to 21). Complete response after CSI was revealed in two relapsed patients and in the patient with primary EwS. Four of six courses (67%) of CSI lead to a documented clinical response. The median time of survival of relapsed patients after finishing CSI was 9.5 months (range 6–16.6). The median time of survival after the first diagnosis of relapse was 13 months (range 7–17.8). No relation between time and type of systemic treatment and survival after RT was found in the analysed patients.

Conclusions: CSI can palliate neurologic symptoms and provide local control in patients with intraspinal EwS. It appears to be well tolerated and safe even if combined with systemic or intrathecal CTx. The indication for CSI should be considered individually based on the tumor characteristics, clinical condition of the patient and other prognostic factors.

P13-7-jD

Postoperative Komplikationen bei Weichteilsarkomen nach multimodaler Therapie

Potkrajcic V.^{1*}, Traub F.², Ladurner R.³, Hermes B.⁴, Zips D.¹, Eckert F.¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

²Universitätsklinikum Tübingen, Orthopädie, Tübingen, Deutschland

³Universitätsklinikum Tübingen, Allgemeine Chirurgie, Tübingen, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin II, Tübingen, Deutschland

Fragestellung: Die multimodale Therapie von Weichteilsarkomen ist für Extremitäten-Tumoren etabliert. Randomisierte Daten zeigten identische onkologische Ergebnisse bei erhöhten Akutkomplikationen nach neoadjuvanter Radiotherapie jedoch besseren funktionellen Langzeitergebnissen. An einem unizentrischen Kollektiv wurden Akut- und Langzeitkomplikationen nach multimodaler Therapie ausgewertet und auf Risikofaktoren hin untersucht.

Methodik: Retrospektiv wurden 86 Patienten (Alter >18 Jahre) nach kurativer, multimodaler Therapie bei lokalisiertem Weichteilsarkom analysiert. Die Patienten wurden entweder neoadjuvant (60 %) oder adjuvant (40 %) bestrahlt und ggf. mit zusätzlicher Chemotherapie und/oder Hyperthermie behandelt sowie operiert. Tumorlokalisationen waren: Extremitäten 64 %, Stamm (inkl. Abdomen, Thorax und Mamma) 24 % und Retroperitoneum 12 %. Postoperative Komplikationen und Spätnebenwirkungen der Behandlung wurden ausgewertet (Wundheilungsstörung, Infekt, Abszess, postoperatives Serom oder Hämatom, Fistel, Gelenkbeweglichkeits-Einschränkung, Schmerzen, Lymphödem, Osteonekrose, pathologische Fraktur, neurologische Defizite).

Ergebnis: Die 5Jahres Lokalkontrollrate (LC) lag bei 85,5 %. Die Raten für krankheitsspezifisches Überleben (DFS) und für die distante Kontrolle (DMFS) waren 73,7 % beziehungsweise 79,7 %. Zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Gruppe der Patienten gab es keine Unterschiede hinsichtlich LC, DFS und DMFS. Patienten mit großen und subfaszialen Tumoren zeigten ein schlechteres onkologisches Outcome, jedoch ohne statistische Signifikanz. In der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten hatten 63,6 % der Patienten ein gutes histopathologisches Ansprechen (<10 % vitale Tumorzellen), in dieser Gruppe wurden keine Lokalrezidive beobachtet. 74,4 % der Patienten hatten eine oder mehrere postoperative Komplikationen (80 % in der neoadjuvanter Gruppe, 65 % in der adjuvanter Gruppe, $p=0,15$). Patienten nach neoadjuvanter Therapie hatten ein höheres Risiko für postoperative Wundinfekte. Als weitere Risikofaktoren wurden identifiziert: Alter höher als 60 Jahren für Wundheilungsstörung ($p=0,04$) und Lokalisation an unteren Extremitäten für Lymphödem und postoperatives Serom ($p=0,02$). Tumore, die neoadjuvant behandelt wurden, waren signifikant häufiger größer als 5 cm, als Tumore, die adjuvant behandelt wurden ($p<0,01$).

Schlussfolgerung: Patienten mit einem Weichteilsarkom, die im Rahmen eines multimodalen Konzeptes behandelt wurden, zeigen gute onkologische Ergebnisse, zumeist ohne gravierende langfristige Komplikationen. Konkordant zu den publizierten Ergebnissen ergab sich ein signifikant höheres Risiko für Wundinfektionen nach neoadjuvanter Therapie. Bessere funktionelle Ergebnisse nach neoadjuvanter Therapie zeigten sich in unserem Kollektiv nicht, jedoch waren weitere Risikofaktoren (subfasziale Lage und Tumorgröße) aufgrund der klinikerinternen Therapiestandards nicht gleich verteilt.

P13-8-jD

Intraoperative Strahlentherapie mit kV-Röntgenstrahlung bei Weichgewebssarkomen für Primärtumoren und im Rezidivfall

Sarria G.^{1*}, Petrova V.², Abo-Madyan Y.¹, Wenz F.¹, Hohenberger P.³, Sperk E.¹, Giordano F.¹

¹Universitätsklinikum Mannheim, Strahlentherapie und Radioonkologie, Mannheim, Deutschland

²Med. Fak. Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

³Universitätsklinikum Mannheim, Chirurgische Klinik, Mannheim, Deutschland

Fragestellung: Die Therapie von Weichgewebssarkomen (WGS) gestaltet sich schwierig, da ein R0-Resektionsstatus oft nicht erreicht werden kann und es aufgrunddessen zu hohen Lokalrezidivraten kommt. In diesem Zuge hat sich die intraoperative Strahlentherapie (IORT), im Zuge einer multimodalen Behandlung der WGS, als sichere und effiziente Therapie etabliert. In der Vergangenheit wurde die IORT mittels Elektronenbestrahlung durch Linearbeschleuniger oder als HDR-Brachytherapie durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurden erstmals Daten über die IORT mit Photonen aus einer elektronischen Kilovolt-Strahlenquelle (kV-IORT) erhoben.

Methodik: Es wurden die Daten von 31 Patienten mit primärem oder rezidiviertem WGS, welche zwischen Dezember 2008 und Juni 2017 mit kV-IORT behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Im Anschluss an die Biopsie und die Resektion wurde die kV-IORT mit dem INTRABEAM-System (Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany) appliziert. Die Dosisverschreibung bezog sich entweder auf die Applikatoroberfläche (sphärischer Applikator) oder auf eine Tiefe von 5 mm (flacher Applikator). Erhoben wurden das progressionsfreie Gesamtüberleben (O-PFS), das lokal-progressionsfreie Überleben (L-PFS), das Gesamtüberleben (OS) und das Nebenwirkungsprofil.

Ergebnis: Der mediane Follow-up betrug 4,88 Jahre (1,0–8,95 Jahre). 25 Patienten (80,6 %) waren Rezidivfälle, die zuvor bereits durch eine Resektion oder eine extrakorporale Strahlentherapie (EBRT) behandelt worden waren. Die Lokalisationen waren zu 51,7 % auf die Extremitäten, zu 35,5 % auf Abdomen und Pelvis, zu 9,7 % auf den Thorax und zu 3,2 % auf den HNO-Bereich verteilt. Das mediane O-PFS war 11,0 Monate, sowohl für Primärtumoren als auch im Rezidivfall (10–12 Monate für Primärtumoren und 3–38 Monate im Rezidivfall). In der Gruppe der Primärtumoren kam es lediglich zum Auftreten von einem Lokalrezidiv, 22 Monate nach kV-IORT. Das L-PFS in der Gruppe der Rezidivfälle betrug im Median 12,5 Monate (3–38 Monate). Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren lag bei 83,3 % (1 Todesfall) für primäre WGS und bei 92 % (2 Todesfälle) für rezidivierte WGS. Bezogen auf die kV-IORT zeigten sich keine Grad-3-Nebenwirkungen. Zwei Patienten (6,45 %) wiesen akute Grad-2-Nebenwirkungen auf. Spätnebenwirkungen traten bei 6 Patienten auf (12,9 %), welche in 3 Fällen als Grad-1-, und in 3 weiteren Fällen als Grad-2-Nebenwirkungen klassifiziert wurden.

Schlussfolgerung: Die Daten zeigen, dass die kV-IORT eine sichere Therapieoption darstellt, die ähnliche Behandlungsergebnisse aufzeigt wie die Elektronenbestrahlung oder die HDR-Brachytherapie.

P14 – Hirn/ZNS Teil 1

P14-1-jD

Simulation des Einflusses von Rotationsfehlern auf die Dosis in PTV und Risikoorganen bei der Lagerung zur kranialen Radiotherapie

Gerhardt A. S.^{1*}, Duma M.-N.^{1,2}, Düsberg M.¹, Wilkens J. J.¹, Combs S. E.^{1,3}, Oechsner M.¹

¹Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Jena, Deutschland

³Helmholtz Zentrum München, Institute of Innovative Radiotherapy (IRT), München, Deutschland

Fragestellung: Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung von Dosisabweichungen in Zielvolumen und angrenzenden Risikoorganen (OARs) bei der Bestrahlung intrakranieller Tumoren, die durch eine unzureichende Korrektur von Rotationsfehlern bei der Lagerung verursacht werden. Die Registrierung in 6 Freiheitsgraden (DOF) wurden als Goldstandard mit 4 DOF- und 3 DOF-Registrierungen verglichen.

Methodik: Verglichen wurde retrospektiv die Positionierung von 12 Patienten mit malignen Gehirntumoren, die mithilfe von Cone-Beam-CTs (CBCTs) zur Strahlentherapie gelagert wurden. Die PTVs waren großvolumig und nah oder überlappend an kranialen OARs wie Hirnstamm, Chiasma opticum, optischen Nerven oder Linsen gelegen. Eine Registrierung zwischen dem Planungs-CT und dem ersten CBCT der Behandlungsserie wurde mit 6 DOF, 4 DOF und 3 DOF durchgeführt. Unterschiede zwischen den drei Registrierungen wurden auf das Planungs-CT und die dazugehörigen Strukturen angewandt und diese entsprechend gedreht. Um den Freiheitsgrad mit dem größten Einfluss auf die erzielte Dosis zu bestimmen, wurde ein Rotationsfehler von 2°, 3° und 4° in jeweils einer Rotationsrichtung simuliert. Der ursprüngliche Behandlungsplan wurde auf den rotierten CTs nachgerechnet. Dmax und Dmean der kranialen OARs und D98 und D2 für die jeweiligen CTV und PTV wurden erfasst.

Ergebnis: Die Unterschiede zwischen 6 DOF und 4 oder 3 DOF-Registrierungen lagen zwischen –1,4° und 2,0° in pitch Richtung, zwischen –2,5° und 2,0° in yaw und zwischen –4,4° und 4,4° in der roll Richtung. Die maximale Reduktion von D98 des PTV betrug 2,96 Gy mit 3 DOF und 0,39 Gy mit 4 DOF. Die CTV-Dosis sank lediglich um 0,68 Gy (3 DOF) bzw. 0,03 Gy (4 DOF). Die größten Effekte auf Risikoorgane von zusätzlichen 0,2 Gy und 0,8 Gy im Median wurden für die linke bzw. rechte Linse beobachtet. In Einzelfällen erhöhte sich Dmax um bis zu 6 Gy in den Linsen und 3 Gy in den optischen Nerven. Die Dosisabweichungen in den OARs und Zielstrukturen waren in der Regel größer mit 3 DOF als mit 4 DOF, mit Ausnahme des Hirnstamms, für den kein Unterschied erkennbar war. Die Fehler in roll- und pitch-Richtung hatten größere Auswirkungen auf die OARs im Vergleich zur yaw-Richtung. 2° roll-Fehler verursachte mehr als 5 Gy Dosis effekt auf den ipsilateralen optischen Nerv und Chiasma, gefolgt von 2° pitch-Fehlern, die zu mehr als 3 Gy zusätzlicher Dosis führten. Der simulierte 2° yaw-Fehler hatte eine Wirkung von unter 1 Gy auf die Dosisverteilung.

Schlussfolgerung: Die 3 DOF-Registrierung war der mit 4 DOF unterlegen, sowohl im Hinblick auf das Erzielen der geplanten Dosis im PTV, als auch auf die Schonung der OARs. In Einzelfällen verursachten Rotationsfehler bis zu 6 Gy zusätzlicher Dosis in OARs. Unzureichend korrigierte Rotationsfehler führten in unserem Patientenkollektiv jedoch zu keinen klinisch relevanten Dosisabweichungen im CTV. Bei mangelnden Korrekturmöglichkeiten könnten geeignete Sicherheitssäume für OARs bei der Planung eine Lösung sein.

P14-2-jD

Combination of Tumor Treating Fields (TTFields) with lomustine (CCNU) and temozolomide (TMZ) in patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM)

Lazaridis L.^{1,2*}, Kebir S.^{1,2}, Weller J.³, Tzaridis T.-D.⁴, Scheffler B.⁵, Pierscianek D.^{2,6}, Kleinschnitz C.⁷, Stuschke M.^{2,8}, Sure U.^{2,6}, Herrlinger U.³, Schäfer N.³, Glas M.^{1,2}

¹University Hospital Essen, Division of Clinical Neurooncology, Department of Neurology, Essen, Germany

²University Hospital Essen, West German Cancer Center (WTZ), Essen, Germany

³University of Bonn Medical Center, Division of Clinical Neurooncology, Department of Neurology, Bonn, Germany

⁴Division of Clinical Neurooncology, Department of Neurology, University of Bonn Medical Center, Bonn, Germany

⁵DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), German Cancer Consortium (DKTK), Essen, Germany

⁶University Hospital Essen, Department of Neurosurgery, Essen, Germany

⁷University Hospital Essen, Department of Neurology, Essen, Germany

⁸University Hospital Essen, Department of Radiotherapy, Essen, Germany

Introduction: TTFields in combination with TMZ showed significantly improved PFS, OS and long-term survival in patients with newly diagnosed glioblastoma (ndGBM), compared to TMZ monotherapy in the EF-14 trial; independent of MGMT-promotor methylation-status, age and performance status. Recently, improved efficacy of lomustine (CCNU)/TMZ compared to TMZ monotherapy was reported in the CeTeG trial (NOA-09), demonstrated for ndGBM patients with MGMT-promotor methylation. Given that TTFields demonstrated a strong safety profile as well as a high potential being combined with other modalities and the very encouraging results for methylated MGMT-promotor GBM patients in the CeTeG trial, there is a strong rationale in combining these modalities. Here, we present a case series of patients that received treatment with a combination of both treatment regimens, TTFields and CCNU/TMZ.

Methods: Patients with ndGBM and MGMT-promotor methylation underwent a combined therapy of TTFields plus CCNU/TMZ after surgery and radiochemotherapy. The analysis included patients with complete resection ($n=4$), partial resection ($n=5$) as well as biopsy ($n=1$). Safety and feasibility of this combined therapy is reported.

Results: Ten patients with MGMT-promotor methylated ndGBM (median, range: age 49, 26–69; KPS 90, 60–100) have been treated with a combination of TTFields plus CCNU/TMZ (median, range: 16, 4–36 weeks) and were eligible for this analysis. To-date, in three patients CTCAE grade 3 hematotoxicity was observed, whereas one patient experienced hematotoxicity of grade 4. No further high-grade non-hematologic toxicity was reported. Regarding medical device site reactions, low-grade skin irritation was detected in five patients (50%), which is in line with the safety analysis from the EF-14 trial showing low-grade skin irritations in 52% of the patients.

Conclusions: These data provide first indications that the combined therapy with TTFields and CCNU/TMZ is safe and feasible. Additional follow-up and a higher sample size are needed for further toxicity analysis and efficacy assessment of this combined therapy.

P14-3-jD

Matched-pair analysis of Carbon Ion vs. Photon Re-Irradiation of Recurrent High-Grade Glioma

Adeberg S.^{1*}, Niyazi M.², Kaul D.³, Verma V.⁴, Bougatf N.¹, Bernhardt D.¹, Harrabi S. B.¹, Combs S. E.⁵, Krause M.⁶, Uhl M.¹, Herfarth K.¹, Budach V.³, Belka C.², Debus J.¹, Rieken S.¹, DKTK/ROG Group

¹Uniklinikum Heidelberg, Department of Radiation Oncology, Heidelberg, Germany

²LMU, Department of Radiation Oncology, Munich Germany

³Charite, Department of Radiation Oncology, Berlin, Germany

⁴University of Pennsylvania, Department of Radiation Oncology, Philadelphia, United States

⁵Technical University Munich, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

⁶Uniklinikum Dresden, Department of Radiation Oncology, Dresden, Germany

Background: To evaluate the safety and efficacy of carbon ion radiotherapy (CIRT) for the re-irradiation of HGGs. Secondly, to assess the treatment outcome in comparison to fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT), we utilized 1:1 matching with a three-center DKTK/ROG cohort of re-irradiated patients.

Methods: Fifty-nine patients who received CIRT for recurrent HGG were retrospectively evaluated for progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and toxicities (CTCAE v4.03). In addition these patients were matched 1:1 with patients from three DKTK/ROG-institutions that underwent FSRT, matched based on Karnofsky performance status, age, initial WHO grade, chemotherapy, initial resection status and planning target volume (PTV) dimension. Statistical evaluation comprised Kaplan-Meier estimates, as well as univariate and multivariate analyses.

Results: Median follow-up was 7 months. In the CIRT group, only 21 patients (36%) did undergo another resection previous to reirradiation, only 7 (12%) did receive concurrent chemotherapy, and 15 (25%) did receive adjuvant chemotherapy. Median applied dose in the CIRT group was 39 Gy(RBE) in 3 Gy(RBE)/fraction. Lower initial tumor grade was associated with improved PFS and OS, and smaller PTV volume with better OS in the multivariate analysis. Median PFS for the CIRT and FSRT groups were similar with 5.6 and 4.9 months, respectively ($p=0.372$). Median OS in the respective groups were 13.1 and 8.8 months ($p=0.025$). Only one grade 3 toxicity (peripheral motor neuropathy) occurred in the CIRT group. No grade 4–5 toxicities were described. Interestingly, radiographic pseudoprogression was noted in ten (17%) patients.

Conclusions: Re-irradiation with CIRT for HGGs was at least equivalent compared to fractionated photon re-irradiation in terms of toxicity and possibly superior in terms of survival. A prospective validation of these data is merited.

P14-4-jD

Matched-pair analysis of long- versus short-term survivors of glioblastoma: molecular markers make the difference

Sommerlath V.^{1*}, Brehmer S.², Guiot M.-C.³, Hetjens S.⁴, Seiz-Rosenhagen M.², Hänggi D.², Wenz F.⁵, Petrecca K.⁶, Giordano F.A.¹

¹University Medical Center Mannheim, Department of Radiation Oncology, Mannheim, Germany

²University Medical Center Mannheim, Department of Neurosurgery, Mannheim, Germany

³Montreal Neurological Institute, Department of Pathology, Montreal, Canada

⁴Medical Faculty Mannheim, Department of Medical Statistics, Mannheim, Germany

⁵University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany

⁶Montreal Neurological Institute, Department of Neurosurgery, Montreal, Canada

Background: A small population of patients diagnosed with glioblastoma (GB) survives long-term. We performed a matched-pair analysis of patients that survived three years or longer and patients that survived less than three years.

Methods: We performed a cross-institutional review of 269 patient records and matched a group of 93 patients surviving 3 years or longer with 176 patients that survived less than 3 years (STS), whereas 83 of all LTS had 2 matches (LTS-2 m), and 10 had 1 match (LTS-1 m). Matching was performed according to age, Karnofsky Performance Status (KPS), initial therapy (surgery/biopsy) and adjuvant therapy (chemo-radiotherapy/maintenance chemotherapy). Factors of interest were tumor location, extent of resection (GTR/STR), radiation dose, GFAP (expressed/partially expressed/not expressed), MGMT promoter hypermethylation status as well as IDH-1 mutation status and ki67 index.

Results: There were no statistically relevant differences in tumor location, extent of resection, radiation dose or ki67 index between STS and LTS. In turn, the incidences of MGMT promoter hypermethylation (STS vs. LTS-2 m: $p=0.008$; STS vs. LTS-1 m: $p=0.013$) and IDH-1 mutations (STS vs. LTS-2 m: $p=0.008$; STS vs. LTS-1 m: $p=0.046$) were significantly higher in LTS. GFAP expression, which is frequently lost with increasing grade of de-differentiation, was also seen significantly more often in LTS than in STS (STS vs. LTS-2 m: $p=0.002$; STS vs. LTS-1 m: $p=0.019$).

Conclusions: This cross-institutional analysis corroborates the prognostic roles of molecular markers such as MGMT and IDH-1 over all other factors that may partially depend on caregivers.

P14-5-jD

Retrospektive Untersuchung von Patienten mit Lokalrezidiv von Meningeomen nach primärer und adjuvanter Somatostatinrezeptor (SSR)-PET-CT-gestützter Meningeombestrahlung

Hoffmann E.^{1,2*}, Eckert F.^{1,2}, Zwirner K.^{1,2}, Skardelly M.^{2,3}, Reimold M.^{2,4}, Bender B.^{2,5}, Gepfner-Tuma I.^{2,6}, Zips D.^{1,2}, Paulsen F.^{1,2}

¹Eberhard-Karls Universität, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Tübingen, Deutschland

²Zentrum für Neuroonkologie (ZNO) Tübingen, Tübingen, Deutschland

³Eberhard-Karls Universität, Klinik für Neurochirurgie, Tübingen, Deutschland

⁴Eberhard-Karls Universität, Klinik für Nuklearmedizin, Tübingen, Deutschland

⁵Eberhard-Karls Universität, Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Tübingen, Deutschland

⁶Eberhard-Karls Universität, Klinik für Neurologie, Tübingen, Deutschland

Fragestellung: Die primäre und adjuvante Radiatio insbesondere höhergradiger oder an der Schädelbasis gelegener Meningeome stellt trotz überwiegend benignen Histologie eine Herausforderung dar. Ein prätherapeutisches Somatostatin-Rezeptor (SSR)-PET-CT kann zusätzliche Informationen zur Tumorausdehnung liefern. Hierdurch kann oft eine Dosiserschonung von Risikostrukturen erreicht, aber auch Resttumorgewebe von postoperativen Veränderungen unterschieden werden.

Es erfolgte ein Vergleich hinsichtlich einer Korrelation mit bekannten prognostischen Faktoren zwischen Patienten mit Lokalrezidiv und

der Rezidiv-freien Patientengruppe. Die Lokalisation der Rezidivtumore wurde mit der Dosisverteilung des Bestrahlungsplans und dem prätherapeutischen SSR-PET-CT verglichen.

Methodik: 114 Datensätze bestrahlter Meningeom-Patienten (Bestrahlungszeitraum 2007–2017) mit prätherapeutischem SSR-PET-CT (ausgeschlossen WHO °III) wurden untersucht. Dabei wurde die Rezidivgruppe mit der Rezidiv-freien Gruppe in Bezug auf Grading (Histologie vorliegend, $n=59$), Geschlecht, Alter, prätherapeutischer Symptomatik, initialer Resektion sowie Lokalisation des Primärtumors verglichen. Im Rezidivfall erfolgte ein Vergleich der Lokalisation des Rezidivs mit der Dosisverteilung des Bestrahlungsplans und dem prätherapeutischen SSR-PET-CT.

Ergebnis: WHO°II-Meningeome rezidierten häufiger als WHO°I-Meningeome (9 von 29 (31 %) vs. 2 von 34 (6 %) bestrahlten Patienten, $p < 0,01$). Ein Geschlechtsunterschied fand sich nicht. Allerdings zeigte sich in der Gruppe der Patienten über 53 Jahre eine höhere Rezidivneigung (9 von 55, 16 %) als bei jüngeren Patienten (3 von 59, 5 %; $p < 0,05$). Rezidive traten meist (13 von 14 Patienten, 93 %; 3 lost to follow-up) bei Tumoren auf, die bereits vor Bestrahlungsbeginn postoperative Rezidive gezeigt hatten. Die bisherige Analyse der Bestrahlungspläne zeigt ein Auftreten der Rezidive überwiegend im Hochdosisbereich (GTV; 54,0 Gy bis 60,0 Gy).

Schlussfolgerung: In der Rezidivgruppe finden sich unabhängig vom Geschlecht häufiger eine atypische Histologie, höheres Alter bei Bestrahlungsbeginn und bereits vor der Bestrahlung erlittene Rezidive. Hier besteht vermutlich ein Zusammenhang zwischen der Rezidivneigung und der biologischen Charakteristika (wie z. B. der atypischen Histologie) sowie möglicherweise erschwerter Zielvolumendefinition nach mehrfacher Operation. Die Rezidive nach erfolgter Bestrahlung lagen überwiegend im Hochdosisbereich.

Es zeigt sich, dass auch bei prätherapeutischem SSR-PET-CT und damit bestmöglicher Zielvolumendefinition eine erhöhte Rezidivneigung für atypische und bereits mehrfach voroperierte Meningeome besteht. In dieser Hochrisikogruppe sollten daher engmaschigere Nachsorgen erfolgen sowie gegebenenfalls weitere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden.

P14-6-jD

Evaluation of aesthetically improved transducer arrays for administration of tumor treating fields in patients with glioblastoma

Kinzel A.^{1*}, Grewal J.², Kirson E. D.³

¹Novocure GmbH, Munich, Germany

²Novocure Inc., New York, United States

³Novocure Ltd., Haifa, Israel

Background: Tumor Treating Fields (TTFields) are low-intensity, intermediate frequency alternating electric fields that are used in the treatment of glioblastoma. Administration of TTFields is obtained with the Optune® system that consists of two main components: an electric field generator and a set of transducer arrays (TAs). Originally, the two opposing pairs of TAs were built of ceramic disks positioned within a white adhesive bandage that served for holding the TAs closely to the shaved scalp. With the aim of implementing healthcare provider and patient request for less striking TAs, we evaluated tan coloured TAs designed to be more amenable for use in public settings.

Methods: Twenty-five newly diagnosed or recurrent GBM patients treated with Optune in Germany participated in this study. A questionnaire evaluated the satisfaction with the comfort, aesthetics, and convenience of the tan TAs of patients with KPS ≥ 70 , caregiver support, and intact skin at study initiation. At day 0 (white TAs), 7 and 28 (tan TAs), patients reported their responses in the questionnaire. To com-

pare median patient reported changes in responses in the questionnaire from day 0 to day 28, a Wilcoxon signed rank test was applied.

Results: According to patients responses in the questionnaire, the colour of TAs is an important attribute. They perceived the tan TAs as less striking than white TAs. The tan colour was evaluated as neither too dark nor too light by the participants in Germany. Participants further reported their head to feel significantly cooler with the tan TAs than with the white TAs.

Conclusions: Therapy with Optune is designed for the integration in patients' everyday life. As phase 3 clinical trials demonstrated, efficacy of TTFields correlates with daily treatment duration. Hence, it is crucial to improve patients' user experience with the tan coloured TAs that attenuate attention to the patient's medical condition, aiming at increased treatment compliance.

P14-7-jD

Increased survival benefit for newly diagnosed glioblastoma patients with higher TTFields doses to the tumor bed

Kinzel A.^{1*}, Bomzon Z.², Urman N.², Lavy-Shahaf G.²

¹Novocure GmbH, Munich, Germany

²Novocure Ltd., Haifa, Israel

Background: Tumor Treating Fields (TTFields) intensity was shown to be related to the antimetabolic effect of this new treatment modality in preclinical settings. How this finding translates to patient outcome in a clinical setting has not been established yet. This simulation based study sought to explore a hypothesized correlation of TTFields dose with patient outcome, using data collected in the EF-14 trial that showed a clinical benefit of adding TTFields therapy to chemoradiation in patients with newly diagnosed glioblastoma.

Methods: Realistic computational models of patients receiving TTFields for at least 2 months and with baseline MRIs of sufficient quality ($n=340$) were created. To estimate the TTFields distribution within all patients, their specific transducer array (TA) layouts, average monthly compliance (ie, fraction of time the patient received TTFields), and average electrical current each patient received (calculated from log files of the TTFields generators) were combined into numerical simulations. TTFields are administered by 2 pairs of TAs in roughly orthogonal directions. To combine the two fields into a single measure of dose we defined Local Minimum Dose Density (LMiDD), as the product of the lower of the power densities delivered by the two fields to each point in the model, and the patients average compliance. The average LMiDD within a tumour bed (Gross Tumour Volume +3 mm Peritumoural Boundary Zone) was calculated for each patient. By choosing the threshold value with the most significant difference in median survival between the groups, the patients were separated into 2 groups depending on every patients average LMiDD within the tumour bed.

Results: The best threshold of average LMiDD within the tumour bed for separation was determined as 0.77 mW/cm³. Splitting the population based on this threshold produced 2 groups with comparable demographics. In the group with higher TTFields doses, OS and PFS were significantly improved (OS: 25.2 months (mo) vs 20.4 mo, $p=0.003$, HR=0.61; PFS: 8.5 mo vs 6.7 mo, $p=0.02$, HR=0.70). Moreover, an average electric field in the tumour bed >1.06 V/cm was shown to prolong median OS (24.3 mo vs 21.6 mo, $p=0.03$, HR=0.71) and PFS (8.1 mo vs 7.9 mo, $p=0.03$ HR=0.79).

Conclusions: This study is the first to provide evidence for a connection between TTFields dose and efficacy in a clinical setting. This finding underlines the necessity of proper TTFields treatment planning to improve patients outcome.

P14-8-jD

Safety analysis of Tumor Treating Fields (TTFields) combined with lomustine in the EF-14 phase 3 trial

Kinzel A.^{1*}, Lavy-Shahaf G.², Kirson E. D.²

¹Novocure GmbH, Munich, Germany

²Novocure Ltd., Haifa, Israel

Background: Tumor Treating Fields are alternating electric fields of intermediate frequency (100–300 kHz) and low intensity (1–3 V/cm). Recently, the EF-14 study showed a significantly improved overall and progression-free survival benefit when TTFields were added to maintenance temozolomide, independent of e.g. MGMT-promotor methylation-status or age. At recurrence, patients could continue TTFields together with second-line treatments. We have analysed the safety of TTFields combined with lomustine (CCNU) in order to evaluate safety and feasibility of this combination.

Methods: EF-14 study patients were treated with TTFields until second progression or up to 24 months. After tumor progression, a change in the chemotherapy was possible. In this analysis, patients receiving lomustine as second-line chemotherapy together with TTFields ($n=134$) were compared with patients who received lomustine monotherapy after first tumor progression ($n=39$). Between both groups the adverse event profile as well as baseline characteristics were compared.

Results: Baseline characteristics were well balanced; however, there were fewer female patients in the lomustine only group (7.7% vs. 22.4%). The median age in the group treated with TTFields+lomustine was 55.5 years compared to 50.0 years for lomustine alone. The addition of TTFields to lomustine therapy was not associated with any significant increase in systemic adverse events compared to lomustine therapy alone (number of patients with ≥ 1 SAE 30% vs. 31%) and the distribution, severity and overall incidence of adverse events were not statistically different in patients in the two treatment groups.

Conclusions: This analysis demonstrates the safety and feasibility of a TTFields and lomustine combination and it emphasizes the TTFields safety profile. Recently, a randomized study tested a combination therapy of lomustine + TMZ in newly diagnosed (MGMT promotor-methylated) glioblastoma patients. Our data are also important in light of these results.

P14-9-jD

Robotergestützte SRS/SRT mit zentraler Dosisoptimierung für multiple Hirnmetastasen

Krug D.^{1,2*}, Vens M.³, Wurster S.^{2,4}, Wolff R.^{2,5}, Seifert V.⁵, Tronnier V.⁶, Synowitz M.⁷, Schroeder H. W. S.⁸, Breitsprecher R.⁴, Rades D.⁹, Rödel C.¹⁰, Hildebrandt G.¹¹, Dunst J.¹, Blanck O.^{1,2}

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Strahlentherapie, Kiel, Deutschland

²SAPHIR Radiochirurgie Zentrum Frankfurt am Main und Norddeutschland, Güstrow, Deutschland

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

⁴Universitätsmedizin Greifswald, MVZ – Abteilung für Strahlentherapie, Greifswald, Deutschland

⁵Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurochirurgie, Frankfurt am Main, Deutschland

⁶Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Neurochirurgie, Lübeck, Deutschland

⁷Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Neurochirurgie, Kiel, Deutschland

⁸Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurochirurgie, Greifswald, Deutschland

⁹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Strahlentherapie, Lübeck, Deutschland

¹⁰Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Strahlentherapie, Frankfurt am Main, Deutschland

¹¹Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Strahlentherapie, Rostock, Deutschland

Fragestellung: Wir evaluierten retrospektiv die Effektivität und Verträglichkeit der robotergestützten stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) bzw. fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (SRT) mit zentraler Dosisoptimierung für multiple neu aufgetretene Hirnmetastasen.

Methoden: Wir behandelten 176 Patienten ($m=91$, $w=85$; Alter=28–86; NSCLC=65, Melanom=50, Mamma-Ca=33, Andere=28) mit 615 Hirnmetastasen (HM; 62 mit 1, 58 mit >3, 27 mit >5 und 10 mit >10 HM) in 222 Bestrahlungsserien und medianem PTV (=GTV +0–1 mm) von 0,5 ccm (0,02–44,8 ccm) mit SRS/SRT. Wenn notwendig (z. B. bei reduzierter Verschreibungsdosis und großen Tumoren) optimierten wir ohne D_{max} -Reduktion die zentrale GTV-Dosis um den Tumorkern zu „boosten“. Nach ICRU91 betrug für die mediane PTV-BED₁₀: $D_{98\%}$ 50,8Gy₁₀ (20,1–63,5Gy₁₀), $D_{2\%}$ 101,9 Gy₁₀ (30,1–135,4Gy₁₀) und $D_{50\%}$ 74,3 Gy₁₀ (24,8–96,1Gy₁₀). Eine Ganzhirnbestrahlung (GH) vor SRS/SRT bzw. eine simultane zielgerichtete Therapie (targeted therapy=TT) wurde bei 37 (21 %) bzw. 59 (33,5 %) Patienten durchgeführt.

Ergebnis: Die mittlere Nachbeobachtung betrug 12,3 Monate (1–77 Monate) bei einem medianen OS von 8,6 Monaten. Die 6-, 12- und 24-Monats OS-Raten lagen bei 64,6 %, 40,3 % und 17,8 %. Patienten mit Mamma-Ca hatten ein besseres 1-Jahres OS (50,0 % vs. 37,7 % für NSCLC vs. 36,6 % für Melanom vs. 40,0 % für Andere), ebenso Patienten mit ≤3 HM (43,9 % vs. 33,3 %) und Patienten mit simultaner TT (45,7 % vs. 37,9 %), während eine vorherige GH einen negativen Einfluss hatte (36,5 % vs. 42,3 %). Die 6-, 12- und 24-Monats PFI-Raten betragen 52,0 %, 25,9 % und 6,7 % und in 78,7 % der Progressfälle war die Progression als erstes intrazerebrales. Patienten mit >3 HM hatten ein schlechteres 1-Jahres PFI (14,0 % vs. 33,3 %), ebenso Patienten ohne vorherige GH (22,4 % vs. 33,3 %). Die 6-, 12- und 24-Monats LC-Raten lagen bei 99,7 %, 93,5 % und 73,1 % bei einer absoluten LC von 96,4 %. Die 1-Jahres LC war mit TT bzw. GH nicht bzw. nur leicht verbessert (92,2 % vs. 94,4 % bzw. 95,8 % vs. 92,5 %) und bei höherer PTV $D_{98\%}$ deutlich besser (95,7 % vs. 86,5 %), aber nicht bei höherer $D_{2\%}$ (93,7 % vs. 93,2 %), was dem hauptsächlichsten Feldrand-Rezidiv-Muster entsprach. Nebenwirkungen Grad ≥3 (operative Radionekrose) traten bei drei Patienten auf (1,7 %).

Schlussfolgerung: Die robotergestützte SRS/SRT mit zentraler Dosisoptimierung mit und ohne TT/GH ist eine sichere und effektive Behandlung für Patienten mit multiplen neu aufgetretenen Hirnmetastasen. Zudem ist ohne GH eine engmaschige Nachsorge gerade bei Patienten mit >3 Hirnmetastasen sehr wichtig, um frühzeitig neue Metastasen erkennen und behandeln zu können. Die Optimierung der bereits jetzt schon sehr guten lokalen Kontrolle scheint aufgrund dieser Daten alleinig sinnvoll durch eine Erhöhung der PTV-Randdosis, wobei dies potentiell in höheren Nebenwirkungsraten (insbesondere Radionekrose) resultieren könnte.

P14-10-jD

Stereotactic irradiation of the resection cavity after surgical resection of brain metastases—when is the right timing?

Scharl S.^{1*}, Kirstein A.¹, Kessel K.A.¹, Diehl C.¹, Oechsner M.¹, Straube C.¹, Meyer B.², Zimmer C.³, Combs S.E.¹

¹Klinikum rechts der Isar, TU München, Strahlentherapie, Munich, Germany

²Klinikum rechts der Isar, TU München, Neurochirurgie, Munich, Germany

³Klinikum rechts der Isar, TU München, Neuroradiologie, Munich, Germany

Purpose: This study aimed to evaluate whether an early beginning of the adjuvant stereotactic radiotherapy after resection of 1 to 3 brain metastases is essential or whether longer intervals between surgery and radiotherapy are feasible.

Material and methods: 99 patients with 103 resection cavities treated with HFSRT after surgical resection of 1–3 brain metastases between 2008 and 2016 in our institution were included in this study. OS, local recurrence and progression before radiotherapy were evaluated depending on the time interval from surgery to the start of radiation therapy.

Results: Patients treated 21–60 days from surgery had a significantly superior OS compared to patients treated within 20 days ($p<0.01$) from surgery. Compared to patients treated ≥60 days from surgery, there was a trend towards significance ($p=0.076$). The time between surgery and RT is significantly correlated with local progression ($p<0.01$) and local recurrence ($p=0.026$) until the start of RT. Local progression and local recurrence before RT did not significantly influence OS ($p=0.090$ and $p=0.298$, respectively).

Conclusions: The time interval for stereotactic radiotherapy of the resection cavity should be weighed against the chance for local progression as well as optimal time for recovery from surgery and wound healing.

P14-11-jD

Long-term clinical results of craniospinal irradiation for medulloblastoma: helical tomotherapy versus conventional radiotherapy

Öztunali A.*, Elsayad K., Scobioala S., Channaoui M., Haverkamp U., Eich H. T.

Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Münster, Germany

Objectives: Recent trials with craniospinal irradiation (CSI) via helical Tomotherapy (HT) demonstrated encouraging results of medulloblastoma. In this study we assess the feasibility of different radiation techniques and estimate survival rates of different pathologic entities and stages.

Materials and methods: We reviewed the records of 41 patients who underwent irradiation for medulloblastoma between 2001 and 2018 (27 conventional technique and 14 helical Tomotherapy). Patient, tumor, and treatment characteristics; adverse events (AEs), as well as treatment outcomes; local control rate (LCR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) were reviewed.

Results: 38 courses of CSI and 3 local radiotherapies (RT) were administered to the 41 patients: 26 were males, median age 7 years (range 1–56). A median total RT dose of 55 Gy (range 44–68) and a median CSI dose of 35 Gy (range 23.4–40) delivered in different techniques. The median follow-up for the whole cohort was 85 months. During follow-up examinations, 4 patients (10%) developed recurrences. In the conventional-group, the PFS rate after 5 years was 93% versus 92% in patients that received HT. The overall OS rates after 5 and 10 years were 100% and 96% with no significant difference regarding the RT technique ($p=0.8$). There were no treatment-related deaths. A trend towards lower incidence of acute grade 2–3 skin ($p=0.1$), upper gastrointestinal ($p=0.09$), and CNS toxicities ($p=0.17$) has been detected with HT technique. On the other side, moderate xerostomia grade 2 to 3 (27% vs 4%, $p=0.04$) was significantly higher using HT. In terms of subacute toxicities, we detected a significantly lower moderate CNS toxicity rate with HT ($p=0.05$). The risk of a late CNS toxicity (grade 2 and 3) was relatively lower following HT technique (36 vs 54%, $p=0.1$). In terms of second malignancies, one patient experienced a myelodysplastic syndrome 6 years after treatment with conventional RT and one patient developed brainstem glioblastoma 3 years after HT.

Conclusions: CSI via HT is an efficacious treatment modality with similar outcomes compared with conventional technique in patients with medulloblastoma. However, we detected a reduced rate of several acute and chronic toxicities with HT.

P14-12-jD

Einfluss der PET-Bildgebung während der Strahlentherapieplanung auf das Überleben von Meningiompatienten

Kessel K.A.^{1,2,3*}, Fischer H.¹, Voglhuber T.¹, Diehl C.^{1,3}, Straube C.^{1,3}, Yakushev I.⁴, Weber W.⁴, Zimmer C.⁵, Combs S.E.^{1,2,3}

¹Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland
²Institute for Innovative Radiotherapy (iRT), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Deutschland
³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), DKTK Partner Site Munich, München, Deutschland
⁴Technische Universität München (TUM), Abteilung für Nuklearmedizin, München, Deutschland
⁵Technische Universität München (TUM), Abteilung für Neuroradiologie, München, Deutschland

Fragestellung: Die Radiotherapie (RT) ist bei niedriggradigen Meningiomen eine Alternative zur Operation oder wird in einem adjuvanten Konzept eingesetzt. In hochgradigen Fällen ist die RT nach der Resektion die Standardtherapie.

Die RT hat durch moderne Techniken wie IMRT und IGRT Sicherheit und Präzision zuverlässig erhöht. Während der Therapieplanung bleibt jedoch die Definition des Zielvolumens (PTV) schwierig, und die Unterscheidung zwischen gesundem Gewebe, postoperativen Veränderungen und Resttumor, kann unter der alleinigen Verwendung von MR- und CT-Bildgebung schwierig sein. In dieser Studie untersuchen wir den Einfluss zusätzlicher PET-Bildgebung auf das progressionsfreie (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Methodik: Zwischen 1994 und 2017 wurden 353 Patienten mit primärer RT bei Meningiom in der Abteilung für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Technische Universität München, behandelt. Für die Analysen wurden diese in niedriggradige (*n*=282) und hochgradige (*n*=71) Fälle unterteilt.

Die Patienten wurden entweder mit fraktionierter stereotaktischer RT mit einer medianen Dosis von 54 Gy (á 1,8 Gy) oder mit einer Radiochirurgie und einer medianen Dosis von 16 Gy behandelt. Das PTV wurde basierend auf diagnostischer CT- und MRT-Bildgebung und, falls verfügbar, zusätzlicher PET-Bildgebung mit entweder 68 Ga-Dotanoc/Dotatoc, F-18 FET (Fluorethyltyrosin) oder C11-Methionin-Tracer festgelegt.

Tab. 1 Prognostische Faktoren auf OS und PFS für niedriggradige Meningiome

	OS		PFS	
	Univariat	Multivariat	Univariat	Multivariat
PET (ja vs. nein)	0,035*	0,382	0,044*	0,047*
PET Tracer (68 Ga vs. F-18 vs. C11)	0,494	–	0,132	–
Zeit OP – RT	0,059	–	0,673	–
Alter	0,001*	0,001*	0,294	–
PTV [ml]	0,001*	0,076	0,041*	0,046*
Geschlecht	0,001*	0,002*	0,214	–

Ergebnis: Das mediane Follow-up beträgt 6,2 Jahre (95 %-KI: 6,6–7,6). Für niedriggradige Meningiome beträgt das mediane OS 15,5 Jahre (95 %-KI: 14,7–16,2) und das mittlere PFS 15,2 Jahre (95 %-KI: 14,3–16,0) (Median wurde nicht erreicht); in hochgradigen Fällen liegt das mediane OS bei 12,0 Jahren (95 %-KI: 3,8–20,2) und das mediane PFS beträgt 5,0 Jahre (95 %-KI: 2,4–7,6).

Eine zusätzliche Planungs-PET-Bildgebung ist für OS (*p*=0,035) und PFS (*p*=0,044) für niedriggradige Meningiome signifikant; in der multivariaten Analyse bleibt es jedoch nur für PFS von Bedeutung. In hochgradigen Fällen hatte eine PET-Bildgebung keinen Einfluss.

Schlussfolgerung: Eine zusätzliche Planungs-PET-Bildgebung verbessert den Nachweis von Tumorzellen, insbesondere während der Therapieplanung. Es zeigte einen signifikanten Einfluss auf OS und PFS für niedriggradige Meningiome. Zukünftige Analysen werden die Einflussfaktoren für die Prognosevorhersage untersuchen.

P14-13-jD

Ist die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT) der Radiochirurgie (RC) zur Behandlung der Resektionshöhle bei Patienten mit Hirnmetastasen überlegen?

Kessel K.A.^{1,2,3*}, Gempt J.^{3,4}, Straube C.^{1,3}, Meyer B.^{3,4}, Diehl C.^{1,3}, Zimmer C.^{3,5}, Scharl S.¹, Combs S.E.^{1,2,3}

¹Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland
²Institute for Innovative Radiotherapy (iRT), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Deutschland
³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), DKTK Partner Site Munich, München, Deutschland
⁴Technische Universität München (TUM), Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland
⁵Technische Universität München (TUM), Abteilung für Neuroradiologie, München, Deutschland

Fragestellung: Für singuläre Hirnmetastasen sind die mikrochirurgische Resektion und hochpräzise stereotaktische Radiotherapie (SRT) die derzeit am häufigsten verwendeten Therapieoptionen. In der Vergangenheit zeigten diese eine vergleichbare lokale Kontrolle (LC) und eine geringere Neurotoxizität als die Ganzhirnbestrahlung. In unserer Analyse möchten wir das Ergebnis der SRT nach Hirnmetastasenresektion bewerten.

Methodik: In der Abteilung für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Technische Universität München, wurden 237 Patienten behandelt, die nach Resektion einer Hirnmetastase eine SRT erhielten. SRT wurde entweder als Radiochirurgie (RC) oder als fraktionierte Radiotherapie (FSRT) verabreicht. Die mediane Gesamtdosis für RS betrug 20 Gy (Spannweite: 10–20 Gy); für die FSRT betrug die mediane Gesamtdosis 35 Gy (Spannweite: 20–45 Gy) bei einer Einzeldosis von 5 Gy (Spannweite: 2–5 Gy).

Ergebnis: Das mediane Follow-up betrug 9,0 Monate (95 %-KI: 13,9–19,4); das mediane Alter war 61 Jahre (19–85). Für alle Patienten war das mediane Gesamtüberleben (OS) 14,5 Monate (95 %-KI: 9,3–19,7). Die LC betrug 43,8 Monate (95 %-KI: 5,8–81,8). Das distante progressionsfreie Überleben (PFS) wurde als Diagnose neuer Hirnmetastasen oder extrakranieller Metastasen definiert und betrug 7,2 Monate (95 %-KI: 5,4–9,0).

Toxizität (nach CTCAE v. 4.03 bewertet): Bei 19 Patienten (8,0 %) wurde eine Nekrose beobachtet (CTCAE-Grad 1: *n*=10; Grad 2 *n*=5; Grad 3: *n*=4) und durch (PET-) MRT oder Operation bestimmt. In 7 Fällen (3,0 %) wurde eine Meningeosis festgestellt. Toxizitäten

³Grad 3 wurde wie folgt gesehen: motorische Störungen 13 und 7 Fälle jeweils < und ³6 Monate nach RT; für sensorische Defizite waren es 4 und 2 Fälle; für Epilepsie 8 und 9 Fälle. Für kognitive Störungen wurden 1 und 6 Fällen beobachtet. Weitere schwere Toxizität

ten 3Grad 3 waren Müdigkeit ($n=6$), Sehstörungen ($n=1$), Alopezie ($n=1$), Schwindel ($n=5$) und Hautrötung ($n=1$).

Prognostische Faktoren: Univariate Analysen der prognostischen Faktoren zeigten, dass FSRT im Vergleich zur RC das OS und die LC signifikant beeinflusst. Ein kleineres GTV (≤ 10 ml) und ≤ 3 Wochen zwischen OP und RT sind auch für das OS von Vorteil. Nach Bestrahlungsart (FSRT und RC) getrennt bleibt nur die Zeit zwischen OP und RT signifikant für die LC. Die prognostischen Faktoren RPA und GPA waren für OS, LC und PFS signifikant.

Schlussfolgerung: Bei Patienten nach Hirnmetastasenresektion ist die FSRT im Hinblick auf ein verbessertes Gesamtüberleben und lokaler Rezidivwahrscheinlichkeit im Vergleich zu RC günstiger. Größere Sicherheitssäume bei der FSRT im Vergleich zu RC könnten dies erklären. Insgesamt wurden niedrige hochgradige Toxizitätsraten festgestellt.

Prospektive randomisierte klinische Studien müssen implementiert werden, um die fraktionierte RT im Vergleich zur RC zu untersuchen.

P14-14-jD

Deep learning derived tumor infiltration maps for personalized target definition in Glioblastoma radiotherapy

Peeken J. C.^{1,2,3*}, Molina-Romero M.⁴, Diehl C.¹, Menze B. H.⁴, Straube C.¹, Meyer B.⁵, Zimmer C.⁶, Wiestler B.⁶, Combs S. E.^{1,2,3}

¹Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Munich, Germany

²Helmholtz Zentrum München, Institute of Innovative Radiotherapy (iRT), Neuherberg, Germany

³German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Munich, Radioonkologie, Munich, Germany

⁴Technical University of Munich, Department of Computer Science, Image-Based Biomedical Modeling, Munich, Germany

⁵Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Department of Neurosurgery, Munich, Germany

⁶Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Munich, Germany

Purpose: Glioblastoma is routinely treated by concomitant radiochemotherapy. Current target definition guidelines predominantly use anatomic MRI (magnetic resonance imaging) scans, taking into account contrast enhancement and the rather unspecific hyperintensity on the fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence. Diffusion tensor imaging (DTI) has emerged as a promising sequence for visualizing tumor infiltration and recurrence. Analysis of DTI is however complicated by edema, as the free water signal is superimposed over the diffusion signal.

Methods and Materials: We applied deep learning based free water correction of diffusion tensor imaging (DTI) scans to estimate the infiltrative gross tumor volume (iGTV) inside of the FLAIR hyperintense region of 20 pre-operative and 13 post-operative scans using a retrospective cohort of 24 GBM patients. We analyzed the resulting iGTVs, their coverage by the two existing contouring guidelines (CTV_{EORTC} and CTV_{RTOGI}), and the impact on target volume definition. The conformity index of two volumes of interest was calculated by dividing the intersection volume by the conjunction volume. The overlap volume of two volumes was calculated by dividing the intersection volume by the volume of interest.

Results: The iGTVs were significantly smaller compared to standard pre- and post-operative gross tumor volume (GTV) definitions. Two novel infiltrative tumor GTVs (nGTV_{PRE-OP} and nGTV_{POST-OP}) defined as the conjunction volume of the standard GTV and the iGTV showed only a moderate increase in size compared to standard GTV definitions. On postoperative scans, the iGTV was predominantly covered

by the two clinical target volume (CTV) concepts CTV_{EORTC} and CTV_{RTOGI}. A novel infiltrative tumor CTV (nCTV) [nGTV_{POST-OP}+ 2 cm margin] was significantly smaller compared to CTV_{RTOGI} but larger than CTV_{EORTC}. The overlap volume and conformity index demonstrated a distinct spatial configuration of the nCTV. The nCTV overlapped with CTV_{EORTC} and CTV_{RTOGI} with a median intersection volume of 79% (range 50–100%) and 98% (range 51–100%). The median Dice similarity coefficients (DSC) of nCTV with CTV_{EORTC} and CTV_{RTOGI} were 0.88 (range 0.66–0.94) and 0.95 (range 0.61–0.99), respectively. In total 11 patients (46%) were diagnosed with tumor recurrence defined by RANO criteria. Tumor recurrences overlapped with the iGTV and were completely covered by the nCTV in all patients. After reducing the margin to 1 cm recurrences coverage remained unchanged.

Conclusions: To conclude, free water corrected DTI scans may help to define infiltrative tumor areas of GBM that could ultimately be used to individualize RT treatment planning. An nCTV with a reduced margin may be used as a basis for RT dose escalation.

P14-15-jD

Bevacizumab als Behandlungsoption für Radionekrose nach kranialer Radiotherapie: eine retrospektive monozentrische Analyse

Bodensohn R.*, Hadi I., Fleischmann D. F., Corradini S., Belka C., Niyazi M.

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

Hintergrund: Die Radionekrose ist eine Strahlenfolge nach kranialer Radiotherapie mit potentiell schwerwiegender Symptomatik. Der VEGF-Inhibitor Bevacizumab erwies sich als mögliche Therapieoption für eine symptomatische Radionekrose, wenn herkömmlich antioedematische Therapien ohne Wirkung bleiben. Bis jetzt wurde jedoch nur eine randomisierte Studie mit einer relativ kleinen Kohorte durchgeführt, die eine vorteilhafte Wirkung bei Patienten zeigen konnte. Aus diesem Grund, werden noch weitere klinische Daten benötigt, um diese Beobachtung zu bestätigen. Diese retrospektive monozentrische Fall-Studie evaluiert Patienten, die Bevacizumab bei Radionekrose erhalten haben, in Bezug auf den klinischen Verlauf.

Methoden: Mit Hilfe der internen Arzneimittel-Datenbank wurden alle Patienten, die über unserer Abteilung Bevacizumab erhalten haben identifiziert. Es wurden nur Patienten, die Bevacizumab für Radionekrose erhalten haben, eingeschlossen. Neben allgemeinen Patientencharakteristika wurden die Symptome und der Bedarf an Dexamethason vor, während und nach der Therapie mit Hilfe von Arztbriefen oder internen Dokumentationen erfasst. Die Symptome wurden anhand der CTCAE für allgemeine neurologische Symptome mit einer Zahl eingestuft. Hierbei wurde jeder Patient vor jedem Zyklus und nach der Therapie (ca. 6 Wochen) neurologisch eingestuft. Zusätzlich wurde die tägliche Dosis für Dexamethason zu diesen Zeitpunkten erfasst. Patienten, die sich entweder symptomatisch verbesserten oder weniger Dexamethason erhalten konnten, wurden als Erfolg gewertet.

Ergebnisse: Es wurden 22 Patienten identifiziert, die aufgrund von einer Radionekrose Bevacizumab erhielten. Bei 10 Patienten (45,5 %) besserten sich die Symptome, 11 Patienten (50,0 %) blieben während der Behandlung stabil, 1 Patient (4,5 %) verschlechterte sich trotz der Behandlung. Bei 14 Patienten (63,6 %) konnte die Dexamethason-Dosis während der Therapie reduziert werden, 5 Patienten (22,7 %) erhielten vor und nach der Behandlung die gleiche Dosis an Dexamethason und 3 Patienten (13,6 %) erhielten nach der Behandlung eine höhere Dosis. Dieser Analyse zufolge profitierten insgesamt 18 Patienten (81,8 %) von der Behandlung mit Bevacizumab. Es wurde von keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet.

Schlussfolgerung: Bevacizumab ist eine wirksame Therapieoption für Patienten mit einer Radionekrose als Komplikation nach kranialer Radiotherapie. Patienten scheinen von dieser Behandlung zu profitieren, indem sie sich entweder symptomatisch verbessern, oder indem sich die Dexamethason-Dosis reduzieren lässt.

P14-16-jD

18F-FET-PET-MRT/CT beim Glioblastomrezidiv – Beitrag zur Zielvolumendefinition und Assoziation von Traceruptake mit Überleben

Waltenberger M.^{1*}, Kessel K.A.^{1,2,3}, Peecken J.C.^{1,2,3}, Weber W.⁴, Pyka T.⁴, Zimmer C.⁵, Combs S.E.^{1,2,3}

¹Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²Helmholtz Zentrum München, Institute of Innovative Radiotherapy (iRT), Neuherberg, Deutschland

³German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Munich, Radioonkologie, München, Deutschland

⁴Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, München, Deutschland

⁵Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, München, Deutschland

Fragestellung: 18F-FET-PET-MRT/CT wird oft zur Diagnostik und RT-Planung von Glioblastomrezidiven eingesetzt. Derzeit wird die Wertigkeit der PET-Planung bei Gliomrezidiven in prospektiven Studien analysiert, jedoch existiert bisher kein Konsens über die exakte Verwendung zur Zielvolumendefinition. Wir untersuchten die Traceraufnahme von 18F-FET für die RT-Planung von Patienten mit Glioblastomrezidiv. Hierbei wurden gängige PET-Konturierungstechniken auf Durchführbarkeit geprüft, die generierten Volumina miteinander verglichen und eine Assoziation von Traceraufnahme und Überleben exploriert.

Methodik: Aus der Institutsdatenbank wurden 12 Patienten identifiziert, die zwischen 2015 und 2017 eine Rebestrahlung eines Glioblastoms und ein 18F-FET-PET-MRT/CT max. 16 Tage vor RT-Beginn hatten. Overall (OS, re-RT-Ende bis Tod) und Progression free survival (PFS, re-RT-Ende bis Progress) wurden mit Kaplan-Meier-Schätzer in IBM SPSS berechnet. Bestrahlungsplanungs-PET und MRT wurden in iPlan (Brainlab) fusioniert. Der kontrastmittelaufnehmende Tumor wurde konturiert (VKM). In der generierten ROI wurde SUVmax bestimmt und auf die basale Traceraufnahme normiert (SUR), wobei gilt: $SUR = SUV_{max} ROI / SUV_{mean} ROI_{background}$. Die PET-Volumina (VPET)

$$VSUV2 = SU \geq 2$$

$$V70 = SUV \geq 70 \% \text{ des } SUV_{max}$$

$$Vbg = SUV \geq 2 * SUV_{mean} \text{ der der ROI background}$$

und die Schnitt- und Einheitsmengen mit VKM wurden bestimmt und die Konformität (CI) von VKM und VPET berechnet: $CI = (VPET \cap VKM) / (VPET \cup VKM) * 100$

Ergebnis: Medianes OS war 5,7 (St Dev 0,81), medianes PFS 3,7 Monate (St Dev 1,9). VSUV2 konnte in einem Fall (SUV_{max} 1,96) nicht generiert werden. Mittlerer SUV_{max} war 3,83 (Median 3,98), mittlere SUR 3,33 (Median 3,41). SUV_{max} war immer in VKM inkludiert. SUV_{min} des VKM war im Mittel 0,59 (Median 0,59). Durchschnittlich war VKM (Mittel 13,53 ml, Median 10,9 ml) größer als V-PET. Die mittlere Größe von VSUV2 lag bei 10,53 (Median 9,86), von V70 bei 2,63 (Median 1,43), von Vbg bei 5,33 ml (Median 2,6). Der beste CI wurde am häufigsten mit Vbg erreicht (fünf Fälle).

Bei Patienten mit $SUV_{max} \leq 3$ und $SUR \leq 3$ war das OS stets größer oder gleich dem medianen OS. Patienten mit einem OS unterhalb des

Medianen zeigten eine Traceraufnahme oberhalb des mittleren SUV_{max} und der mittleren SUR.

Schlussfolgerung: Es besteht ein substantieller Mismatch von VPET und VKM. Die biologisch höchstaktiven Tumoranteile projizieren sich stets auf die Kontrastmittelaufnahme, allerdings zeigen sich innerhalb des kontrastmittelaufnehmenden Bereichs auch wenig aktive Tumoranteile.

Die Konturierung mit Vbg scheint am geeignetsten. Ein geringer Traceruptake ist möglicherweise mit einer besseren Prognose assoziiert. Geplant ist die Erweiterung der Kohorte zur Verifizierung der Ergebnisse und zur Testung der Signifikanz von SUV_{max} und SUR auf OS und PFS. Ferner soll evaluiert werden, ob sich eine signifikante Verbesserung von OS und PFS bei PET-integrierter im Vergleich zur alleinigen MRT-basierter Planung zeigt.

P14-17-jD

Prä-operative versus post-operative stereotaktische Radiotherapie bei Hirnmetastasen – Volumetrische und dosimetrische Effekte von Therapiesequenz und Sicherheitssaum

El Shafie R.A.^{1,2*}, Tonndorf-Martini E.^{1,2}, Schmitt D.^{1,2}, Weber D.³, Celik A.^{1,2}, Dresel T.^{1,2}, Bernhardt D.^{1,2}, Lang K.^{1,2}, Hoegen P.^{1,2}, Adeberg S.^{1,2}, Paul A.^{1,2,4}, Debus J.^{1,2,4,5}, Rieken S.^{1,2,4}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Radioonkologie, Heidelberg, Deutschland

²Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Deutschland

³Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (IMBI), Heidelberg, Deutschland

⁴Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT), Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁵Klinische Kooperationsseinheit Strahlentherapie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Aktuelle Phase-3-Evidenz konnte die Rolle der stereotaktischen Radiotherapie (SRT) der Resektionshöhle nach Resektion von Hirnmetastasen etablieren. Dennoch sind die lokalen Kontrollraten nach SRT denen nach post-operativer Ganzhirnbestrahlung unterlegen. Die prä-operative SRT verspricht gegenüber der post-operativen Bestrahlung der Resektionshöhle Vorteile: Unsicherheiten bzgl. Konturierung und Sicherheitssäumen können minimiert und potentiell die Integraldosis im gesunden Hirngewebe gesenkt werden. Dies könnte u. a. zur Vermeidung radiogener Toxizitäten, wie der Radionekrose, beitragen. Die möglichen Vor- und Nachteile sowie volumetrische und dosimetrische Effekte eines neoadjuvanten Therapiekonzepts sollen anhand eines systematischen Planvergleichs untersucht werden.

Methodik: 24 Patienten, die eine post-operative SRT der Resektionshöhle erhielten, wurden zur Analyse ausgewählt. Mithilfe der prä- und post-operativen Bildgebung wurden Vergleichspläne für drei hypothetische Behandlungsszenarien berechnet: Ein prä-operatives (1. pre-op) Szenario mit einem isotropen Saum von 1 mm um den sichtbaren Tumor, sowie zwei post-operative Szenarien mit einem isotropen Sicherheitssaum von mindestens 3 mm um das Tumorbett. In den post-operativen Szenarien wurde der Resektionszugang entweder ein- (2. extended field, post-op-E) oder ausgeschlossen (3. involved field, post-op-I). Die aus den drei Vergleichsszenarien resultierenden Zielvolumina (ZV) wurden volumetrisch verglichen und es wurde pro Patient und Szenario ein Bestrahlungsplan für eine intensitätsmodulierte hypofraktionierte SRT mit 7×5 Gy erstellt. Schließlich erfolgte eine ausführliche dosimetrische Plananalyse mit Fokus auf die Zielvolumina, Dosisgradienten sowie die Dosisbelastung des gesunden Gehirns.

Ergebnisse: Das Volumen der Resektionshöhle war signifikant kleiner als das der präoperativen Läsion; zudem unterschied sich die Morpho-

logie, was sich in einem niedrigen medianen Dice Similarity Coefficient (DSC) von 53 % äußerte ($p=0,019$). Zwischen post-op-I und post-op-E unterschieden sich die ZV moderat (DSC=93 %) und der Einschluss des Resektionszugangs führte zu einer medianen Volumenzunahme von 12,8 % (18,58 ml vs. 22,89 ml, $p<0,001$). Für die prä-operative SRT sprach eine signifikante Verringerung der Dosisbelastung im gesunden Hirngewebe (medianes mit kumulativ 28 Gy belastetes Volumen=6,79 ml vs. 10,79 ml für pre-op vs. post-op-E, $p<0,001$). Dies kam auch in den summierten Dosis-Volumen-Histogrammen zum Ausdruck.

Schlussfolgerung: Die prä-operative bietet gegenüber der post-operativen SRT dosimetrische und volumetrische Vorteile und damit eine potentiell vielversprechende Therapiealternative. Dennoch sind klinisch vergleichende Untersuchungen erforderlich, um das Potential dieses Ansatzes zu prüfen.

P15 – Hirn/ZNS Teil 2

P15-1-jD

Bevacizumab reduziert die Toxizität der Re-Bestrahlung von Gliomrezidiven

Fleischmann D.F.^{1,2,3*}, Jenn J.¹, Corradini S.¹, Ruf V.⁴, Herms J.⁴, Forbrig R.⁵, Unterrainer M.⁶, Thon N.⁷, Kreth F.W.⁷, Belka C.^{1,2}, Niyazi M.^{1,2}

¹Klinikum der LMU München, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, München, Deutschland

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort München, München, Deutschland

³Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

⁴Medizinische Fakultät der LMU München, Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung, München, Deutschland

⁵Klinikum der LMU München, Institut für Neuroradiologie, München, Deutschland

⁶Klinikum der LMU München, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, München, Deutschland

⁷Klinikum der LMU München, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, München, Deutschland

Hintergrund: Die Re-Bestrahlung (Re-RT) von Patienten mit Gliomrezidiven wurde an unserem Zentrum bis 2017 konkomitant mit Bevacizumab (BEV) durchgeführt. Im Anschluss an den ablehnenden Entscheid der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) zu BEV in der Gliomtherapie wurde die Re-RT ohne die konkomitante Gabe von BEV durchgeführt. Die Re-RT mit und ohne BEV wurde auf Unterschiede in der Toxizitätsrate hin untersucht.

Patienten und Methoden: Volljährige Patienten mit Gliomrezidiven, die von 2007 bis 2017 in unserem Zentrum mit einer Re-RT behandelt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Bis zum negativen Entscheid der EMA, wurde die Re-RT mit BEV (10 mg/kg Körpergewicht) an Tag 1 und 15 der Re-RT durchgeführt. Die symptomatische Radionekrose (RN) und das symptomatische Hirnödeme (SO) mit der Notwendigkeit einer prolongierten Steroidtherapie wurden evaluiert. Das Überleben nach Rezidivtherapie (PRS) und das Überleben bis zum Auftreten einer RN und/oder eines SO (RNSO) wurden nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Prognostische Faktoren wurden mit dem Proportional Hazard Model berechnet.

Ergebnisse: Die Re-RT wurde bei 124 Patienten mit BEV und bei 37 Patienten ohne BEV durchgeführt. Die Behandlungsgruppen waren in Bezug auf die patienten-, tumor- und behandlungsspezifischen Parameter vergleichbar. Das PRS war in den beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich. Die Rate an RNSO war signifikant geringer bei Patienten, welche die Re-RT mit BEV erhielten (27/124 (21,8 %)), als

bei Patienten, welche mit einer alleinigen Re-RT behandelt wurden (14/37 (37,8 %); $p=0,025$). Die Rate an RNSO lag nach einem Jahr bei 23,9 % bzw. 56,3 % ($p=0,013$). Die Hazard Ratio in Bezug auf eine RNSO war zweifach erhöht in der Gruppe mit alleiniger Re-RT. In der multivariaten Analyse war die konkomitante BEV-Therapie bzw. der Verzicht auf diese, der einzige signifikante Faktor bzgl. des RNSO-freien Überlebens ($p=0,026$).

Schlussfolgerung: Die konkomitante BEV-Therapie reduziert die Toxizitätsrate der Re-RT bei Patienten mit Gliomrezidiven. Der konkomitante Einsatz von BEV sollte daher in zukünftigen Re-RT Behandlungsprotokollen wieder berücksichtigt werden.

P15-2-jD

Radiochirurgie mit simultaner Antikörper-/Immuntherapie bei Patienten mit zerebral metastasiertem malignem Melanom

Hadi I.^{1*}, Roengvoraphoj O.¹, Bodensohn R.¹, Niyazi M.^{1,2}, Belka C.^{1,2}, Nachbichler S. B.¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Universität München, LMU, München, Deutschland

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München, Deutschland

Fragestellung: Es liegen nur begrenzte Daten zur Kombination einer zielgerichteten oder Immuntherapie (IT) in Kombination mit stereotaktischer Radiochirurgie (SRS) bei Patienten mit Melanom-Hirnmetastasen (MHM) vor. Daher analysierten wir die Ergebnisse und die Toxizität von SRS allein im Vergleich zu SRS in Kombination mit Antikörper-/Immuntherapie (AK-/IT).

Methodik: Eingeschlossen wurden zerebral metastasierte Patienten mit einem malignen Melanom mit einem Mindestverlauf von 3 Monaten nach der ersten SRS, die zwischen 2014 und 2017 in unserer Klinik behandelt wurden. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die lokale Kontrolle (LC). Sekundäre Endpunkte waren distante intrakranielle Kontrolle, Radionekrose (RN) und Gesamtüberleben (OS). Die lokalen/distanten intrakraniellen Kontrollraten, RN und OS wurden mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Der Log-Rank-Test wurde verwendet, um die Unterschiede zwischen Subgruppen zu untersuchen. Das Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde für univariate kontinuierliche Variablen und multivariate Analysen durchgeführt.

Ergebnis: Achtundzwanzig Patienten (17 männlich und 11 weiblich) mit 52 mittels SRS behandelten Metastasen wurden eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 14 Monate (3–32 Monate) nach der ersten SRS. Sechsdreißig Läsionen (69,2 %) wurden gleichzeitig (im Zeitraum 4 Wochen vor und 4 Wochen nach SRS) mit einer zielgerichteten Therapie behandelt, während 16 Läsionen (30,8 %) nur mit SRS behandelt wurden. Die 1-Jahres-lokale Kontrolle betrug 100 % bzw. 83,3 % für SRS mit AK-/IT und SRS alleine ($p<0,001$). Das geschätzte 1-Jahres-RN-freie Überleben (RNFS) betrug 90,0 % und 82,1 % für SRS in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie und SRS alleine ($p=0,935$). Die distante intrakranielle Kontrollrate nach 1 Jahr betrug 47,7 % und 50 % für die simultane AK-/IT und die SRS alleine Gruppe ($p=0,933$). In der univariaten Analyse war das Diagnose-spezifische Graded Prognostic Assessment unter Einschluss des BRAF-Status (Melanom Mol-GPA) mit einer signifikant verbesserten LC assoziiert. Weder Geschlecht noch SRS-PTV-Margin hatten prognostischen Einfluss auf die LC. V10 und V12 waren signifikant mit der Radionekrose assoziiert ($p<0,001$ bzw. $p=0,004$).

Schlussfolgerung: SRS mit simultaner AK-/IT verbesserte die LC signifikant ohne Unterschied in der Radionekrose. Die Therapiekombination scheint effektiv und sicher zu sein. Prospektive Studien zur SRS mit gleichzeitiger AK-/IT sind jedoch notwendig.

P15-3-jD**Postoperative Stereotaktische Höhlenbestrahlung nach Resektion von Hirnmetastasen: Vergleich von Patienten nach Gamma-Knife® und Cyber-Knife®-Behandlungen**

Wester-Ebbinghaus M.¹, Kübler J.^{1*}, Blanck O.^{2,3}, Wolff R.^{2,4}, Wenz F.⁵, Giordano F.A.¹

¹Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mannheim, Deutschland

²SAPHIR Radiochirurgie Zentrum Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland

³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Kiel, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurochirurgie, Frankfurt am Main, Deutschland

⁵Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Die postoperative Strahlentherapie nach Resektion von Hirnmetastasen kann das Risiko eines Lokalrezidivs deutlich senken. Eine stereotaktische Radiochirurgie (SRS) oder Radiotherapie (SRT) bietet jedoch gegenüber der großvolumigen Ganzhirnbestrahlung den Vorteil einer geringeren Neurotoxizität. Hier untersuchten wir nun erstmals Unterschiede in der Applikationstechnik und ihren Einfluss auf Überleben und Kontrolle.

Methoden: Wir analysierten digitale Akten von Patienten, die im Zeitraum von April 2014 bis Mai 2018 eine postoperative SRS oder SRT nach Resektion von Hirnmetastasen mittels Gamma-Knife® (GK) oder Cyber-Knife® (CK) an zwei großen deutschen Radiochirurgie-Einrichtungen erhielten. Von besonderem Interesse waren das Gesamtüberleben (OS), die lokale Kontrollrate (LC) sowie Faktoren der Applikationstechnik einschließlich Fraktionierung und Gesamtdosis.

Ergebnisse: Insgesamt wurden Verläufe von 79 Patienten mit 81 bestrahlten Resektionshöhlen ausgewertet. Hiervon wurden 47 Patienten (59,5 %) mittels GK und 32 Patienten (40,5 %) mittels CK behandelt. 54 Resektionshöhlen (66,7 %) wurden fraktioniert mittels SRT (2–3 × 7–10 Gy) und 27 Resektionshöhlen (33,3 %) mittels SRS (1 × 8–22 Gy) behandelt. Das mediane OS betrug 11,7 Monate (Konfidenzintervall (KI) 9,0–14,4 Monate), die LC nach 12 Monaten betrug 83,3 % (KI: 68–92 %), jeweils ohne signifikanten Unterschied zwischen der GK- und CK-Gruppe ($p=0,24$ bzw. $p=0,53$). Sowohl OS als auch LC waren nicht signifikant verschieden zwischen mit SRS und SRT behandelten Patienten ($p=0,078$ bzw. $p=0,94$).

Zusammenfassung: Eine postoperative SRS oder fraktionierte SRT nach Resektion von Hirnmetastasen führte mit beiden Technologien zu einer vergleichbar effektiven Reduktion der Lokalrezidivrate.

P15-4-jD**Neoadjuvant radiotherapy (N-RT) for intracerebral metastases of solid tumors (NepoMUC): a phase I dose escalation trial**

Diehl C.^{1,2*}, Shiban E.³, Straube C.^{1,2}, Oechsner M.¹, Kessel C.¹, Wilkens J.J.¹, Wiestler B.⁴, Zimmer C.⁴, Meyer B.³, Combs S.E.^{1,2}

¹Klinikum rechts der Isar, TU München, Klinik für Radioonkologie, Munich, Germany

²Institut für Innovative Radiotherapie (iRT), Helmholtz Zentrum Munich, Neuherberg, Germany

³Klinikum rechts der Isar, TU München, Klinik für Neurochirurgie, Munich, Germany

⁴Klinikum rechts der Isar, TU München, Institut für Neuroradiologie, Munich, Germany

Background: More than 25% of patients with solid cancers develop brain metastases (BM) during the course of their disease. The most frequent primary malignancies are lung carcinoma, breast carcinoma,

or malignant melanoma. Aside of surgery, radiotherapy (RT) is a mainstay in the treatment of BM. Smaller (<4 cm) asymptomatic lesions are regularly treated with stereotactic radiosurgery (SRS), but for larger, singular and/or symptomatic lesions microsurgical resection is indicated. Therefore post-surgical fractionated stereotactic RT (FSRT) to the resection cavity is treatment of choice to reduce the risk for local recurrence. But FSRT has to be delayed until a sufficient wound healing is attained; hence a systemic therapy might be postponed by up to several weeks, which might be associated with disadvantages for the patient. Pre-surgical SRS might offer advantages compared to adjuvant FSRT in terms of better target delineation and an earlier start of systemic treatment.

Methods and Design: This study is a single-center phase I dose escalation study conducted at the university hospital Klinikum rechts der Isar of the Technical University of Munich (TUM) finding the maximum tolerated dose (MTD) for pre-surgical/neo-adjuvant SRS (N-SRS) of brain metastases. The rule-based traditional 3 + 3 design for this dose-escalation phase I clinical trial with 3 dose levels and 4 different cohorts depending on lesion size will be applied. Primary endpoint is to find the MTD for which no dose limiting toxicities (DLT) occur and will be evaluated according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 (2017) continuously during the study until first follow up (4–6 weeks after surgery) for each cohort and dose level. Secondary endpoints include further parameters as local control rates, survival, immunological tumor characteristics, assessment of quality of life (QoL), clinical neurological and neurocognitive function late toxicity and according to CTCAE grade 1–5. Up to 4 additional BM can be treated with SRS. Recruitment phase is 24 months.

Discussion: N-SRS of BM offers potential advantages compared to postoperative SRS to the resection cavity such as better target volume definition with subsequent higher safety of effective treatment of all tumor cells and lower toxicity of surrounding healthy tissue and much-needed systemic chemotherapy could be initiated more rapidly.

P15-5-jD**Protonentherapie bei primären intrakraniellen Sarkomen**

Nagaraja S.^{1*}, Frisch S.², Kramer P.-H.², Blase C.³, Tippelt S.⁴, Geismar D.¹, Tippelt Timmermann B.¹

¹University Hospital, West German Proton Therapy Centre Essen (WPE), West German Cancer Center (WTZ), Department of Particle Therapy, Essen, Deutschland

²University Hospital, West German Proton Therapy Centre Essen (WPE), West German Cancer Center (WTZ), Essen, Deutschland

³AnästhesieNetz Rhein-Ruhr, Bochum, Deutschland

⁴University Hospital of Essen, Pediatrics III, Pediatric Hematology and Oncology, Essen, Deutschland

Fragestellung: Intrakranielle Sarkome (IKS) stellen eine sehr seltene, heterogene Gruppe von Tumoren mit einer hohen Rezidivrate und ungünstiger Prognose dar. Untersuchungen zur Optimierung und Vereinheitlichung der Behandlungsstrategie dauern an. Ziel dieser Untersuchung ist es, die Therapieergebnisse und Durchführbarkeit der Protonentherapie (PT) zu evaluieren.

Methodik: Hier werden die prospektiv erhobenen Daten der Registerstudien KiProReg und ProReg ausgewertet. Zwischen März 2013 und November 2018 wurden 13 Patienten (11 Kinder, 2 Erwachsene) mit IKS mit einem medianen Alter von 3,1 Jahren (1,0–44,5 Jahre) mit einer PT behandelt. Die Histologien waren Rhabdomyosarkom ($n=2$), maligner sarkomatoider Tumor ($n=2$), unspezifisches Sarkom ($n=2$), Ewing Sarkom ($n=2$), neuroepithelialer Tumor mit MN1-Alteration ($n=2$) oder je ein Gliosarkom, Fibrosarkom und mesenchymaler Tumor mit BCOR-Duplikation. Bei 69,2 % ($n=9$) lag der Tu-

mor supratentoriell. Die Patienten erhielten eine Chemotherapie nach unterschiedlichen Chemotherapieschemata (CWS ($n=2$), HIT-MED Register ($n=2$), Ewing 2008 ($n=3$), EU-RHAB ($n=3$), Temozolomid ($n=1$), Ifosfomid/Doxorubicin ($n=1$), Ifosfomid/Ethoposid/Carboplatin ($n=1$)). Bei einem Lokalprogress unter Chemotherapie nach HIT-MED Guidance wurden bei zwei Patienten auf EU-RHAB Chemotherapieschemata umgestellt. Bei sechs Patienten erfolgte eine Tumorektomie bei vier eine Exstirpation und bei weiteren drei eine mehrfache Resektion bei Tumorprogress unter Behandlung. Akute und subakute Toxizitäten wurden gemäß des Bewertungssystems CTCAE V4.0 klassifiziert.

Ergebnisse: Die median Follow-up Zeit beträgt 16,3 Monate (5,6–111,4 Monate) seit Diagnose und 7,3 Monate (0–61,7 Monate) seit Ende der Protonentherapie. Die mediane, RBE-gewichtete lokale Tumordosis der Bestrahlung lag bei 59,4 Gy (RBE) (51,8–64,8 Gy (RBE)). Ein Patient erhielt zusätzlich eine kraniospinale Bestrahlung bei positivem Liquorbefund. Zwei Patienten waren bereits vorbestrahlt. Bei letztem Kontakt zeigte sich bei drei Patienten ein stabiler Befund und bei fünf Patienten kein Anhalt für einen lokalen Tumor oder Metastasen. Vier Patienten (30,8 %) hatten einen lokalen Rückfall und ein Patient (7,7 %) eine Disseminierung erlitten. Drei Patienten (23,1 %) verstarben bisher bei Tumorprogress. Die übrigen Patienten wiesen nach Therapie einen stabilen neurologischen Status ohne höhergradige Nebenwirkungen (\geq CTC^oIII) auf.

Schlussfolgerung: Die PT bei IKS war durchführbar und erreichte bei 61,5 % der Patienten eine lokale Tumorkontrolle. Allerdings sind längere Nachbeobachtungszeiten und größere Kohorten in kollaborativen Studien erforderlich, um eine verlässliche Bewertung zu erlauben und zukünftig ein einheitliches Behandlungskonzept zu entwickeln.

P15-6-jD

Natrium-MRT als nicht-invasiver Biomarker in der Bestrahlung von Glioblastom Patienten

Regnery S.^{1*}, Behl N. G. R.², Weinfurter N.³, Windisch P.¹, Schlemmer H.-P.³, Ladd M. E.², Rieken S.¹, Debus J.¹, Paech D.³, Adeberg S.¹

¹Uniklinikum Heidelberg, Abteilung für Radioonkologie, Heidelberg, Deutschland

²Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Abteilung für Medizinische Physik in der Radiologie, Heidelberg, Deutschland

³Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Abteilung für Radiologie, Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Die Kontrastmittel (KM)-verstärkte T1- und T2-gewichtete MRT bildet den Goldstandard in der Therapieplanung und dem Response Assessment bei Glioblastomen (GBM). Dabei ist bekannt, dass sich die diffuse Ausdehnung der Tumoren auch jenseits der dort sichtbaren Veränderungen erstreckt. Gleichzeitig kann die biologische Heterogenität der Tumoren nur unzureichend abgebildet werden. Schließlich ist die frühe Identifikation eines echten Tumorprogresses in Abgrenzung zu Therapie-assoziierten Veränderungen unmöglich. Die Messung der Gewebe-Natrium (²³Na)-Konzentration mittels MRT korreliert sowohl mit der zellulären Dichte als auch Teilungsaktivität. Dies könnte die Darstellung therapieresistenter Tumoreareale sowie eine Differenzierung von posttherapeutischen Prozessen ermöglichen. Hier präsentieren wir die ersten Ergebnisse einer prospektiven Studie zum Einsatz der Natrium-MRT bei der Bestrahlung von GBM Patienten.

Methoden: Fünf GBM Patienten erhielten eine quantitative ²³Na-MRT an einem 7T-Scanner (Siemens Healthineers, Erlangen) vor (t0), unmittelbar nach (t1) sowie 6 Wochen nach (t2) erfolgter Radiochemotherapie zusätzlich zur klinischen 3T-MRT. Die Messung der ²³Na-Signale erfolgte in einer doppelt-resonanten (¹H/²³Na) Spule basierend auf einer density-adapted-3D- radial-projection-Sequenz und einer

iterativen 3D-DLCS Rekonstruktion. Für jeden Patienten wurden die MRT-Aufnahmen aller Zeitschritte automatisch in MITK koregistriert. Anschließend wurden für jeden Zeitschritt KM-affine Areale, peritumorales Ödem sowie Nekrosen auf den 3T-MRT-Sequenzen segmentiert und Bereiche (ROIs) unauffälliger weißer Substanz festgelegt. Die mittleren ²³Na-Konzentrationen innerhalb dieser Segmentierungen wurden mittels Wilcoxon-Rangsummentests verglichen und Veränderungen des ²³Na-Signals der KM-affinen Areale über die Zeit deskriptiv verfolgt.

Ergebnis: Die mittlere ²³Na-Konzentration zeigt eine sukzessive Zunahme von weißer Substanz (WM) zu den nekrotischen Tumorbereichen hin (Mediane ²³Na-Konzentration von: WM=34,72 mM; Ödem=50,22 mM; KM=59,64 mM; Nekrose=82,89 mM). Alle Tumoreareale unterscheiden sich in ihren ²³Na-Signalen signifikant von der weißen Substanz (Ödem/KM vs WM: jeweils $p=0,016$; Nekrose vs WM: $p=0,008$). Die Signalunterschiede innerhalb der Tumore erreichen nur zwischen Ödem und Nekrose eine Signifikanz (Ödem vs KM: $p=0,84$; KM vs Nekrose: $p=0,056$; Ödem vs Nekrose: $p=0,016$). Des Weiteren zeigen sich heterogene Veränderungen des ²³Na-Signals innerhalb der KM-affinen Tumorbereiche verschiedener Patienten. Diese reichen von einer Abnahme um 21 % bis hin zu einer Zunahme um 23 %.

Schlussfolgerung: Die ²³Na-MRT könnte in Zukunft eine Charakterisierung verschiedener biologischer Areale innerhalb von Glioblastomen ermöglichen sowie zur frühzeitigen Differenzierung post-therapeutischer Veränderungen von echten Progressionen beitragen.

P15-7-jD

Impact of 68Ga-DOTATOC PET/MRI on robotic radiosurgery treatment planning in meningioma patients: First experiences in a single institution

Senger C.^{1*}, Kluge A.¹, Lukas M.², Conti A.³, Pasemann D.¹, Budach V.¹, Vajkoczy P.³, Bauer A.², Gölitz A.³

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Radioonkologie, Berlin, Germany

²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Nuklearmedizin, Berlin, Germany

³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Neurochirurgie, Berlin, Germany

Introduction: For stereotactic radiosurgery (SRS) planning, precise contouring of tumor boundaries and organs at risk (OAR) is of utmost importance. Correct interpretation of standard neuroimaging (i.e. CT and MRI) can be challenging after previous surgeries or for complexly shaped tumors at the skull base. The aim of this study was to evaluate the impact of 68Ga-DOTATOC PET/MRI on treatment planning for image-guided SRS by Cyberknife.

Material and methods: We retrospectively identified 11 meningioma treatments in 10 patients who received a 68Ga-DOTATOC PET/MRI prior to SRS. We defined the planning treatment volume (PTV) used for patients' treatment as the reference standard. This was contoured by a treating radiosurgeon (RS0) using fused planning CT and PET/MRI datasets. The same tumors were then contoured by another experienced (RS1) and by a less experienced radiosurgeon (RS2) both blinded to PET datasets. A comparison of target volumes with focus on volume-based metrics and distance to critical structures was performed. The two physicians also filled in a questionnaire analyzing the confidence level and the subjective need for the implementation of PET datasets for contouring.

Results: Our analysis showed a subjective personal preference for PET/MRI in all cases for both radiosurgeons, in particular close to critical structures. The analysis of the planning volumes per physician showed significantly smaller RS2-PTV in comparison to RS1-PTV

and to RS0-PTV, while the median volumes were comparable between RS1-PTV and RS2-PTV (median [IQR]:RS0 4.3 cm³ [3.4–6.5] and RS1:4.5 cm³ [2.7–6] vs. RS2: 2.6 cm³ [2–5]; $p=0.003$). This was also reflected in the best spatial congruency between the two experienced physicians (RS0 and RS1). The percentage of the left-out-volume contoured by RS1 and RS2 compared to RS0 with PET/MRI demonstrated a relevant left-out-volume portion in both cases with greater extent for inexperienced RS2 (RS1:19.1% [8.5–22] vs. RS2:40.2% [34.2–53]). We did not detect any significant differences regarding investigated critical structures.

Conclusions: Our study demonstrated a relevant impact of PET/MRI on target delineation of meningiomas. The extent was highly dependent on the experience of the treating physician. Our preliminary study supports the relevance of 68Ga-DOTATOC PET/MRI as a relevant tool for radiosurgical treatment planning of meningiomas.

P15-8-jD

Aurora-Kinase-Inhibierung in Kombination mit Tumortherapiefeldern (TTFields) führt zu verbessertem Ansprechen beim Glioblastom

Bartmann P.^{1*}, Roos S.¹, Temme A.¹, Schneidermann R. S.², Zeevi E.², Gotlib K.², Giladi M.², Kinzel A.³, Kirson E. D.², Weinberg U.², Palti Y.², Krex D.¹

¹Uniklinikum Carl Gustav Carus Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Dresden, Deutschland

²Novocure Ltd, Haifa, Israel

³Novocure GmbH, München, Deutschland

Fragestellung: Bei Patienten mit primären Glioblastomen können Tumortherapiefelder (TTFields) nachweislich das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben signifikant verlängern und die zwei- und fünf-Jahresüberlebensraten der Patienten signifikant erhöhen. Die zwei-Jahresüberlebensrate liegt dennoch erst um 50 % in Abhängigkeit der Nutzungsdauer. Ein vielversprechender synergistischer Ansatz zur Steigerung der TTFields-Effizienz ist die Behandlung mit Substanzen, die den Übergang von Metaphase zu Anaphase sowie in die Telophase verlängern.

Methodik: In einer früheren Studie konnten wir die synergistische Wirkung der kombinierten Behandlung von TTFields und des Aurora B-Kinase-Inhibitors AZD1152 in verschiedenen etablierten Gliomzelllinien zeigen: U87-MG, U87-MG^{shP53} und U-251. Die kombinierte Behandlung von TTFields und AZD1152 führte im Vergleich zur jeweiligen Mono-Behandlung in allen drei Gliomzelllinien zu einer signifikanten Reduktion der Zellzahl. In der vorliegenden Studie wurden primäre Tumorzelllinien zur Validierung analysiert. Zur Bestätigung, dass die Hemmung der Aurora-Kinase ein vielversprechender Ansatz für eine Kombinationstherapie mit TTFields ist, wurde zusätzlich der Aurora-A-Kinase-Inhibitor MLN8237 eingesetzt.

Primäre Tumorzelllinien wurden aus intraoperativ entferntem Glioblastomgewebe gewonnen. Diese wurden unter Verwendung des *in vitro*TM-Systems für 72 h mit TTFields (1,6 V/cm RMS, 200 kHz) behandelt. AZD1152 wurde dem Medium in Konzentrationen von bis zu 100 nmol/l zugesetzt. Die Zellzahl, der Zellzyklus und die Klonogenität wurden am Ende der Behandlung bestimmt. Das Auftreten multinukleärer Zellen wurde anhand mikroskopischer Aufnahmen nach Kristallviolett färbung bestimmt. MLN8237 wurde in denselben Konzentrationen zur Behandlung von U87 MG-Zellen verwendet.

Ergebnisse: Die kombinierte Behandlung der primären Glioblastomzellen mit TTFields und AZD1152 führte zu einer signifikanten Reduktion der Zellzahl (2-seitiger-ANOVA, $p < 0,001$ in allen drei Zelllinien) im Vergleich zur jeweiligen Mono-Behandlung. Mikroskopische Aufnahmen von Glioblastomzellen, die nach der Behandlung mit Kristallviolett gefärbt wurden, zeigten eine hohe Prävalenz multinukleärer

Zellen unter der kombinierten TTFields und AZD1152 (25 nM) Behandlung, im Vergleich zu allein mit AZD1152 (25 nM) behandelten Zellen. Mit TTFields behandelte Zellen und höhere Dosen AZD1152 (50–100 nM) führten vermehrt zu Pyknosen. Die kombinierte Behandlung von MLN8237 und TTFields führte im Vergleich zur jeweiligen Mono-Behandlung zu einer signifikanten Abnahme der U87-MG-Zellzahl.

Schlussfolgerung: Die hier präsentierten Ergebnisse zeigen, dass die Kombination von TTFields und Aurora-Kinase-Hemmung eine synergistische Wirkung auf Gliomzellen darstellt. Gerade vor diesem Hintergrund ist es dringend erforderlich, das Potenzial der TTFields-Therapie in Kombination mit der Aurora-Kinase-Inhibierung in frühen klinischen Studien weiter zu prüfen.

P15-9-jD

Effect of Tumor-Treating Fields plus short-course radiation with or without Temozolomide in elderly patients with Glioblastoma (GERAS Trial)

Höne S. J.^{1,2,3*}, Krisam J.⁴, Jäkel C.^{1,2,3,5}, Schmitt D.^{1,2,3}, Lang K.^{1,2,3}, El Shafie R. A.^{1,2,3}, Adeberg S.^{1,2,3,6}, König L.^{1,2,3}, Zimmermann A.-L.^{1,2,3}, Hörner-Rieber J.^{1,2,3}, Rieken S.^{1,2,3}, Kieser M.⁷, Debus J.^{1,2,3,5,8}, Bernhardt D.^{1,2,3}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Heidelberg, Germany

²Heidelberg Institut of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Germany

³National Center for Tumor diseases (NCT), Heidelberg, Germany

⁴Institute of Medical Biometry and Informatics, University Hospital, Heidelberg, Germany

⁵Klinische Kooperationseinheit Strahlentherapie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Germany

⁶German Cancer Consortium (DKTK), partner site Heidelberg, Heidelberg, Germany

⁷Institute of Medical Biometry and Informatics, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany

⁸Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT), Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany

Aim of the study: Glioblastoma is the most common malignancy of glial origin and is associated with a poor prognosis. Standard of care includes maximal safe resection with or without prior stereotactic biopsy. After resection, patients with good performance status receive chemoradiotherapy (CRT) with temozolomide (TMZ) followed by six maintenance cycles of TMZ that may be complemented by Tumor-Treating Fields (TTFields/Optune®). The recent EF-14 trial has shown that addition of TTFields to the maintenance therapy significantly increases overall survival in all patient subgroups regardless of age and other prognostic factors. As TTField therapy was used during maintenance therapy in this study, a potential benefit of concomitant TTFields therapy during (chemo)radiotherapy remains unclear. In elderly patients aged >65–70 years, depending on performance status, hypofractionated radiotherapy with or without TMZ is the recommended treatment. The aim of this study is to primarily investigate the optimal time point to begin TTFields therapy, as well as feasibility and safety of treatment with the TTFields device in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma during hypofractionated (chemo)radiotherapy. Secondary endpoints include progression-free survival at 6 months, overall survival and quality of life during combined treatment. **Methods:** The GERAS trial is a single centre, randomized, two-arm, Phase I/II trial that will recruit a total of 64 patients. Patients undergo stratified randomization into treatment arm A or control arm B.

Patients in arm A start TTFields therapy at the beginning of hypofractionated radiotherapy with or without TMZ and continue treat-

ment during maintenance chemotherapy. Patients in arm B receive hypofractionated radiotherapy with or without TMZ and begin TTFields therapy together with maintenance chemotherapy. Patients in both arms will be trained in using the TTFields device by certified device support specialists. Follow-up includes MRI imaging four weeks after (chemo)radiotherapy and then every 12 weeks as well as regular lab testing according to the current standard of care. Patients will be assessed for neurological status, neurocognitive function, compliance with TTFields therapy and adverse events during, four weeks after (C) RT and then every 12 weeks for up to 52 weeks.

Conclusion: TTFields have proven to be an exciting new element in the maintenance therapy of glioblastoma patients. The GERAS trial will assess the optimal time point to begin TTFields therapy as well as the safety and feasibility of concomitant TTFields- and hypofractionated (chemo)radiotherapy in elderly patients. This may lead the way for further Phase II/III trials evaluating survival benefits in this subpopulation of patients with glioblastoma.

P15-10-jD

Re-Bestrahlung von Glioblastomen nach makroskopisch kompletter Rezidiv-Resektion – gepoolte Analyse zweier Zentren

Straube C.^{1*}, Combs S.E.¹, Gempt J.², Meyer B.², Zimmer C.³, Schmidt-Graf F.⁴, Vajkoczy P.⁵, Misch M.⁵, Grün A.⁶, Budach V., Kaul D.⁶

¹Technische Universität München, RadioOnkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²Klinikum rechts der Isar/Technische Universität München, Neurochirurgie, München, Deutschland

³Technische Universität München, Neuroradiologie, München, Deutschland

⁴Klinikum rechts der Isar/Technische Universität München, Neurologie, München, Deutschland

⁵Charité – Universitätsmedizin Berlin, Neurochirurgie, Berlin, Deutschland

⁶Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Ob eine frühe Re-Bestrahlung nach Kompletresektion (GTR) eines GBM-Rezidivs (rGBM) auch einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat ist unklar. Die vorliegende Arbeit analysiert die Ergebnisse nach früher Re-Bestrahlung der Resektionshöhle nach Rezidivresektion an zwei großen deutschen universitären Zentren.

Methodik: Es erfolgte die gepoolte Analyse des Outcomes von Patienten nach GTR eines rGBM. Die Patienten stammten aus zwei Zentren (A=Klinikum rechts der Isar, B=Charité Berlin). Nur Patienten mit einem Lokalrezidiv, bei denen histologisch mindestens ein °III Gliom vorlag, wurden eingeschlossen. Die Einflussfaktoren „adjuvante Re-RT“, „Alter“, „MGMT“, „Intervall OP-Re-OP“ wurden mit dem Log-Rank-Test analysiert. Die beiden Zentren wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf die Vergleichbarkeit hin untersucht.

Sämtliche Operationen erfolgten mikrochirurgisch und unter Neuronavigation, das Resektionsausmaß wurde in allen Fällen im frühen postoperativen cMRT bestimmt. Eine 5-ALA-gestützte Resektion erfolgte in ausgewählten Fällen und nur in Zentrum A.

Erfolgte eine Re-Bestrahlung, so wurde das Zielvolumen als OP-Höhle inklusive alle Schrankenstörungen zuzüglich eines 5 mm-Sicherheitssaums definiert. In A wurde mit 46 Gy in 2 Gy oder 36 Gy in 3 Gy behandelt, in B erfolgte entweder eine hypofraktionierte RT mit 41,8 Gy in 3,8 Gy oder eine hyperfraktionierte RT mit 54,4 Gy in 1,6 Gy, 2 × tgl.

Ergebnisse: 60 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Die Häufigkeit von Re-Bestrahlungen war in B höher, ferner erhielten signifikant

mehr Patienten in Kohorte A eine Systemtherapie nach der Re-OP. Das Alter der Patienten, der MGMT-Status, die Histologie im Rezidivfall sowie das Intervall von der Erstdiagnose zur Rezidiv-OP waren vergleichbar. Das mediane Überleben (OS) lag bei 11,2 Monaten ab Re-OP. Das mittlere progressionsfreie Überleben lag bei (PFS) 5,7 Monaten. Wurde eine Re-Bestrahlung durchgeführt, so lag das OS bei 15,2 Monaten, ohne eine adjuvante Strahlentherapie bei 10,2 Monaten. Der Unterschied war im adjustierten Log-Rank-Test signifikant ($p=0,011$). Die Faktoren Alter, Intervall bis zur Re-OP sowie der MGMT-Status hatten keinen Einfluss auf das OS nach Re-OP, ebenso zeigte sich kein Einfluss durch eine Systemtherapie. Das PFS war nicht signifikant unterschiedlich (5,1 vs. 7,8 Monate).

Diskussion: Die vorliegenden Daten zeigen einen Vorteil für eine frühe Re-Bestrahlung nach GTR eines rGBM. Daher sollte in dieser klinischen Situation die Möglichkeit einer Re-Bestrahlung geprüft werden. Die Behandlung sollte idealerweise an spezialisierten Zentren erfolgen und im Rahmen von prospektiven Studien untersucht werden. Limitationen sind die retrospektive Natur der Auswertung, die kleine Patientenzahl sowie der hohe Anteil an fehlenden Daten zum MGMT Status. Weiterhin besteht ein Verzerrungsrisiko, da möglicherweise Patienten in gutem Allgemeinzustand eher nachbestrahlt wurden.

P15-11-jD

In-depth characterization of radiation response in a human glioblastoma cell line panel

Schnöller L.^{1*}, Fleischmann D.F.^{1,2,3}, Brix N.¹, Orth M.^{1,2,3}, Nieto A.¹, Unger K.^{4,5}, Belka C.^{1,3,5}, Zitzelsberger H.^{4,5}, Lauber K.^{1,3,5}

¹Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Munich, Germany

²German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

³German Cancer Consortium (DKTK), Munich, Germany

⁴Helmholtz Zentrum München, Research Unit Radiation Cytogenetics, Neuherberg, Germany

⁵Clinical Cooperation Group Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany

Background: Glioblastoma (GBM) is not only the most frequent malignant primary brain tumor, but also the most aggressive and lethal one. Standard treatment comprises surgical resection, radiotherapy (RT), and chemotherapy with temozolomide (TMZ), but early relapses are common. The molecular landscape of GBM is complex, and there are many factors, which are involved in therapy resistance. This emphasizes the urgency of developing new treatment strategies. Molecular diagnostics are increasingly being implemented into therapy decisions. For instance, GBM tumors are analyzed for distinct epigenetic and genetic alterations, including MGMT promoter methylation, as this has implications for TMZ sensitivity. However, there is so far no comprehensive in-depth characterization of GBM radiosensitivity, and corresponding biomarkers are not available. This is the aim of the present project. To this end, we made use of a panel of 7 established GBM cell lines and examined the radiation response on several functional levels.

Methods: A panel of seven GBM cell lines was used for all analyses: A172, T98G, LN18, LN229, U87, U138, U251. Colony formation assays were performed to determine clonogenic survival upon single dose RT (0–10 Gy) +/- TMZ, fractionated RT (1 to 5 × 2 Gy), and TMZ treatment. Dimensionality reduction via principal component analyses allowed the extraction of individual resistance scores against the different treatments. G2/M cell cycle arrest and induction of apoptosis as well as senescence were evaluated by flow cytometry. DNA damage repair kinetics were assessed by γH2AX immunofluorescence microscopy. Currently, we are performing correlation analyses of the different functional endpoints with the extracted scores of therapy resistance.

Finally, correlation analyses with transcriptomic data and other molecular levels are planned.

Results: Our data display complex differences between the characterized GBM cell lines. We identified four radioresistant cell lines (U251, U87, T98G, A172) and three ratherradiosensitive ones (LN18, U138, LN229). Among the radioresistant cell lines, three also showed a high degree of resistance against TMZ treatment (U251, T98G, A172). In contrast, U87 cells were TMZ-sensitive together with A172 and LN229 cells, accompanied by MGMT promoter methylation. Correlation analyses with transcriptomic data and different functional endpoints are currently ongoing.

Conclusion: GBM is a complex and deadly disease. The development of novel treatment approaches which significantly prolong overall survival of patients remains challenging. Here, we characterized the radiation response of a panel of GBM cell lines for correlation analyses with functional data on DNA damage repair, cell death induction, and transcriptomic data in order to search for novel therapeutic targets.

P15-12-jD

Ergebnisse der Re-Radiochemotherapie beim rezidierten Glioblastom WHO °IV

Mansoorian S., Lettmaier S., Goerig N., Weissmann T., Semrau S., Fietkau R., Putz F.*

Strahlenklinik/Universitätsklinik Erlangen, Erlangen, Deutschland

Fragestellung: Die Ergebnisse beim rezidierten Glioblastom sind schlecht und die optimale Behandlung angesichts der geringen Evidenz weiterhin unklar. Zielsetzung war daher die Ergebnisse der Re-Radiochemotherapie in einem zusammenhängenden Kollektiv von Fällen mit rezidiertem Glioblastom zu untersuchen.

Methodik: Er wurde ein zusammenhängendes Kollektiv von 79 Glioblastompatienten untersucht, das in der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Erlangen vom 24.03.2009–25.08.2018 behandelt wurde. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit histologischer Sicherung im Rahmen der Primär- oder Rezidivtherapie und ICD-O Code 94403 [Glioblastom NOS WHO °IV (96,2 %, $N=76$)] sowie 94423 [Gliosarkom WHO °IV (3,8 %, $N=3$)]. Die Patienten erhielten standardmäßig eine Re-Radiotherapie mit 1,8 bis 45 Gy sowie eine simultane Chemotherapie mit Temozolomid 75 mg/m² täglich. Das Gesamtüberleben wurde ab Beginn der Re-Radiochemotherapie mittels Kaplan-Meier Analyse untersucht.

Ergebnis: Das mediane Alter betrug 59 Jahre (range, 21–77 Jahre). Das mediane Follow-Up war 44,8 Monate. Zum Auswertungszeitpunkt waren 81 % ($N=64$) der Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben betrug 10,2 Monate. Das 1-Jahresüberleben war 39,4 %, das 2-Jahresüberleben 13,5 %, das 3-Jahresüberleben 7,7 % und das 4-Jahresüberleben 2,9 %.

Schlussfolgerung: In einem Kollektiv von Patienten mit rezidiertem Glioblastom und gutem Follow-Up zeigt sich für die Re-Radiochemotherapie angesichts der Ergebnisse der Primär- und Alternativtherapie ein ermutigendes Gesamtüberleben. Ein kleiner Teil an Patienten zeigt ein Überleben über mehrere Jahre. Das Kollektiv wird weiter bezüglich Prognosefaktoren und Determinanten für Therapieansprechen analysiert.

P15-13-jD

Signifikante Reduktion der Akuttoxizität durch den Einsatz von Protonen bei der kraniospinalen Bestrahlung pädiatrischer Hirntumore

Mantz T.^{1*}, Harrabi S. B.^{1,2,3,4}, Adeberg S.^{1,2,3}, Häfner M. F.^{1,2,3}, Koerber S. A.^{1,2,3}, Herfarth K.^{1,2,3,4}, Debus J.^{1,2,3,4}, Rieken S.^{1,2,3}

¹Heidelberg University Hospital, Department of Radiation Oncology, Heidelberg, Deutschland

²Heidelberg Institut of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Deutschland

³National Center for Tumor diseases (NCT), Heidelberg, Deutschland

⁴Heidelberg Ion-Beam Therapy Center (HIT), Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Die Strahlentherapie ist bei der Behandlung pädiatrischer Hirntumoren oftmals ein essentieller Bestandteil. Zahlreiche Planvergleichsstudien konnten zeigen, dass dank der besonderen physikalischen Eigenschaften der Protonenbestrahlung die vom umgebenden gesunden Gewebe absorbierte Dosis im Vergleich zur konventionellen Photonenbestrahlung deutlich gesenkt werden kann. Es gibt jedoch nur wenige Arbeiten, die belegen, dass diese Dosisersparnis auch zu einem klinisch messbaren Vorteil im Sinne einer reduzierten Akuttoxizität führt.

Methodik: Es erfolgte eine retrospektive Auswertung von 51 Patienten, die aufgrund eines pädiatrischen Hirntumors eine Bestrahlung der Neuroachse entweder mit Protonen ($n=26$) im aktiven Raster-Scan-Verfahren oder mit Photonen ($n=25$) als IMRT erhielten. Das mediane Alter bei Bestrahlungsbeginn war 15 Jahre (6–29 Jahre) in der Protonengruppe und 14 Jahre (2–29 Jahre) in der Photonengruppe. Die mediane, applizierte Dosis betrug 35,2 Gy (18–36 Gy). Ziel der Analyse war eine Gegenüberstellung der Akuttoxizität unter Therapie nach CTCAE-Kriterien (Version 5) mit besonderem Schwerpunkt auf die hämatologischen Auswirkungen der Bestrahlung und deren zeitlicher Verlauf. Die Statistik wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Ergebnisse: Keine Behandlung musste aus Toxizitätsgründen unterbrochen werden. Der maximale Toxizitätsgrad betrug °III in der Protonengruppe respektive °IV in der Photonengruppe. Im Hinblick auf allgemeine, akute therapieassoziierte Nebenwirkungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Radiodermatitis °I: 92 % vs 100 % °II: 8 % vs 0 %, Cephalgien °I 31 % vs 28 %, Fatigue °I 73 % vs 88 %, GI-Beschwerden: °I 88 % vs 84 %). Bei der Behandlung mit Protonen blieben die Thrombozyten signifikant häufiger im physiologischen Bereich (°0: 92 %, °I: 4 %, °III; 4 %) im Vergleich zur Photonengruppe (°0: 54 %, °I: 23 %, °II: 15 %, °III: 18 %, $p=0,001$).

Auch eine Leukozytopenie trat seltener in der Protonengruppe auf (54 % vs. 88 % $p=0,008$). In der Photonengruppe betrug die maximale Toxizität °IV (°I: 0 %, °II: 42 %, °III: 38 %, °IV: 8 %) in der Protonengruppe hingegen maximal °III (°I: 25 %, °II: 4 %, °III: 25 %).

Der mediane Nadir betrug bei der Tomotherapie in der 3. Woche $2,1 \times 10^9/l$, bei der Protonengruppe hingegen $4,11 \times 10^9/l$ in der 4. Woche. In den ersten vier Wochen fielen bei der Photonengruppe die Thrombozyten ($241-112,5 \times 10^9/l$) im Vergleich zu den Protonenbehandlung ($288-279 \times 10^9/l$) deutlich ab.

Schlussfolgerung: Beide Bestrahlungsmodalitäten haben eine geringe Komplikationsrate mit vergleichbarem Toxizitätsprofil in Hinblick auf allgemeine, radiogene Nebenwirkungen. Die Protonen- ist der Photonenbestrahlung jedoch hämatologische Nebenwirkungen betreffend überlegen. So traten Leukopenie und Thrombopenie nicht nur mit einer längeren Latenzzeit auf, sondern auch mit einem geringeren Grad der maximalen Ausprägung auf.

P15-14-jD

Lokalisation von Meningeomrezidiven nach Strahlentherapie

Fennell J. T.^{1,2*}, Weiss G.^{1,2}, Grosu A.-L.^{1,2}

¹Uniklinik Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Standort Freiburg, Deutschland

Fragestellung: In dieser Analyse wird die Lokalisation der Meningeomrezidive nach Strahlentherapie in Bezug zum Bestrahlungsfeld untersucht.

Methodik: Retrospektiv wurden Patienten mit größtenprogredienten Meningeomen nach Radiochirurgie oder fraktionierter Strahlentherapie, die im Zeitraum von 1990 bis 2017 an der Klinik für Strahlenheilkunde der Universitätsklinik Freiburg behandelt wurden, analysiert. Die Lokalisation des Progresses in der MRT wurde auf ihren Bezug zum Bestrahlungsfeld untersucht.

Ergebnisse: Zwischen 1990 und 2017 wurden 287 Patienten mit Strahlentherapie an Meningeomen behandelt. Davon wurden bei 32 Patienten größtenprogrediente Meningeome in der Nachsorgeuntersuchung festgestellt. Hierbei handelte es sich in 4 Fällen (12,5 %) um Strahlenreaktionen, die sich im Verlauf unter konservativer Therapie stabilisierten. Bei 18 Patienten (56,2 %) kam es zu einem Progress im Bestrahlungsfeld, bei 6 Patienten (18,8 %) außerhalb des Bestrahlungsfelds und 4 Patienten (12,5 %) entwickelten Feldrandrezidive. Der WHO-Grad war in 6 Fällen unbekannt, bei 14 Grad I (43,8 %), bei 9 Grad II (28,1 %) und bei 3 Grad III (9,4 %). Von den 28 Patienten mit tatsächlichen Rezidiven erhielten 15 (53,5 %) eine Resektion, 4 (14,3 %) eine erneute Strahlentherapie und 9 (32,1 %) wurden weiteren MRT-Verlaufskontrollen zugeführt. 6 der 32 Patienten (18,75 %) verstarben, davon 3 aufgrund der progredienten Meningeome.

Schlussfolgerung: Trotz insgesamt guter Prognose gibt es immer noch Patienten mit Meningeomen die nach Strahlentherapie Rezidive entwickeln. Eine Analyse der Rezidivlokalisationen könnte zu einer Verbesserung der Zielvolumensdefinition und Optimierung der Bestrahlungsplanung beitragen.

P16 – Kopf-Hals Teil 1

P16-1-jD

Analyse zur Verträglichkeit simultaner Radiochemotherapie bei Kopf-Hals Tumoren: 3 Kurse Cisplatin im Vergleich zu 2 Kursen Cisplatin 5-FU

Ottinger A.*, Weiß C.

Klinikum Darmstadt GmbH, Institut für Radioonkologie und Strahlentherapie, Darmstadt, Deutschland

Fragestellung: In Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass die kumulative Dosis an Cisplatin signifikant mit verbessertem Überleben einhergeht. Aufgrund dessen wurde in der präsentierenden Klinik die bis dahin übliche simultane Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren von 2 Kursen Cisplatin und 5-FU auf 3 Kurse Cisplatin umgestellt. Patienten in der Primärsituation und in der Adjuvanz wurden nach diesem Schema behandelt.

Methodik: Es wurde eine monoinstitutionelle, longitudinale, retrospektive Analyse durchgeführt. In Arm A wurden Patienten analysiert, deren Behandlung im Jahr 2018 mit 3 Kursen (Woche 1 + 3 + 5) Cisplatin (25 mg/m² d1-4) geplant wurde. In Arm B wurden Patienten analysiert, deren Behandlung im Jahr 2017 mit 2 Kursen (Woche 1 + 5) Cisplatin (20 mg/m² d1-5) und 5FU (600 mg/m² d1-5) geplant wurde.

Ergebnis: Es wurden 51 Patienten in die Analyse eingeschlossen (Arm A: 23; Arm B: 28). Es konnte in Arm A eine durchschnittliche kumulative Dosis von 205 mg/m² Cisplatin erreicht werden, im Arm B von 154 mg/m². Respektive Arm A und B erhielten die komplette geplante Dosis an Chemotherapie in 26 % vs. 18 % der Fälle, die Chemotherapie mit Cisplatin wurde auf ein anderes Chemotherapeutikum umgestellt aufgrund akuter Toxizität (akutes Nierenversagen, Ototoxizität) in 35 % vs. 29 % der Fälle.

Schlussfolgerung: Es zeigt sich, dass durch die Umstellung des therapeutischen Konzepts eine deutlich höhere Dosis an kumulativ verabreichtem Cisplatin erreicht wird. Die Analyse zeigt aber auch, dass die geplante Dosis an Chemotherapie ohne Modifikationen nur bei wenigen Patienten durchgeführt werden kann. Dies deckt sich mit der klinischen Erfahrung eines Patientenkollektivs mit hoher Anzahl an Komorbidität. Erfreulicherweise zeigt sich in der Analyse eine vergleichbare Akuttoxizität durch Cisplatin trotz erhöhter kumulativer Dosis.

P16-2-jD

Definitive radiotherapy versus postoperative radiotherapy for gingival carcinomas: a single-center report about outcome and toxicity

Lang K.^{1*}, Akbaba S.¹, Held T.¹, Kargus S.², Bougaf N.¹, Bernhardt D.¹, Freier K.², Rieken S.¹, Debus J.¹, Adeberg S.¹

¹Radioonkologie Uniklinik Heidelberg, Heidelberg, Germany

²Mund Zahn Kiefer Klinik Heidelberg, Heidelberg, Germany

Purpose: To assess radiotherapy (RT) outcomes in patients suffering from oral squamous cell carcinomas with affection of the lower jaw bone.

Methods: This was a retrospective analysis of 51 patients with squamous cell carcinomas of the gingiva. Patients received definitive (group 1, 31.4%) or postoperative (group 2, 66.7%) RT between 2005 and 2017 at the Department of Radiation Oncology, University Hospital Heidelberg. The primary endpoint was overall-survival in both treatment groups. Other endpoints were local-disease free survival (LDFS), progression-free survival (PFS) and treatment-related toxicity (CTCAE 4.03).

Results: Median age at first diagnosis was 63 years. All patients had a locally advanced disease (AJCC stage III–IV) according to the 2009 American Joint Commission on Cancer tumor-node-metastasis staging system. After a median follow-up of 22 months (range 3–145 months), 20 patients (39.2%) were still alive. At five years, OS rate was 36.6%. No significant difference in OS ($p=0.773$), PFS ($p=0.350$) and LDFS ($p=0.399$) were observed between both groups. Univariate analysis showed a significant better OS, PFS and LDFS when using higher RT doses than 60 Gy. Most common higher-grade acute RT-related complications (\geq grade 3) were dermatitis (78.2%), oral mucositis (61.7%), xerostomia (51.5%), and loss of taste (74.6%). Three cases (5.8%) of osteoradionecrosis (ORN) of the lower jaw were detected after 15–31 months in patients treated with doses >60 Gy.

Conclusions: Definitive and postoperative RT have similar treatment outcomes for patients with stage III–IV gingiva carcinoma. Acute complications (grad ≥ 3) were not different in both treatment groups and amount to dermatitis, oral mucositis, xerostomia and loss of taste.

P16-3-jD

Durchführbarkeit und Ergebnisse einer Radio- oder Radiochemotherapie bei älteren Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren – Retrospektive Erhebung

Süß C.^{1*}, Ratzisberger A.¹, Hipp M.², Steger F.¹, Ettl T.³, Pohl F.¹, Evert K.⁴, Kölbl O.¹, Hautmann M. G.¹

¹Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Regensburg, Deutschland

²Gesundheitszentrum und Klinikum St. Marien Amberg, Strahlentherapie Amberg, Amberg, Deutschland

³Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Regensburg, Deutschland

⁴Universität Regensburg, Institut für Pathologie, Regensburg, Deutschland

Fragestellung: Die Radio(chemo)therapie (R(C)T) stellt eine etablierte Säule in der Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (KH-Tumore) dar. Mit steigender Lebenserwartung in der Gesellschaft nimmt auch die Zahl der älteren Patienten zu, die bei KH-Tumoren bestrahlt oder radiochemotherapiert wird. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Durchführbarkeit und Ergebnisse einer R(C)T in einem Kollektiv von Patienten mit KH-Tumoren ab dem 70ten Lebensjahr zu erheben.

Material und Methoden: In einem Zeitraum von 2004 bis 2018 wurden 141 Patienten erfasst, die das 70. Lebensjahr erreicht hatten und eine RT oder RCT erhielten. Die 32 Frauen und 109 Männer waren im Median im 75ten Lebensjahr. 83 Patienten litten unter einem KH-Tumor im UICC Stadium IVa. Bei 107 Patienten erfolgte die Therapie in kurativer, bei 34 Patienten in palliativer Intention. 87 Patienten wurden definitiv radiotherapiert/radiochemotherapiert, 54 erhielten eine Resektion mit adjuvanter Therapie. Bei 44 Patienten wurde eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt. Im Median betrug die Nachbeobachtung 17 Monate.

Ergebnisse: Die Radiotherapie konnte in 81 % der Fälle wie geplant durchgeführt werden. Eine Unterbrechung der Therapie für zwei oder mehr Tage erfolgte nur bei 27 (19 %) von 141 Patienten. Von den 44 radiochemotherapierten Patienten erhielten 34 (77,3 %) eine Dosis >50 % sowie 22 (50,0 %) eine Dosis >75 % der initial geplanten Chemotherapie. Eine Akuttoxizität \geq CTC Grad III trat nach RT/RCT bei 62,4 % der Patienten auf. Eine Komplettremission zeigte sich nach 6 Wochen bei 92,9 % der definitiv behandelten Patienten.

Es ergab sich nach 12 Monaten ein Gesamtüberleben von 77 %, nach 24 Monaten von 51 % und nach 60 Monaten von 35 %.

Nach 12 Monaten betrug das progressionsfreie Überleben bei den kurativ behandelten Patienten 71 %, nach 24 Monaten 57 % und nach 60 Monaten 50 %.

Als positive prädiktive Faktoren für das Gesamtüberleben ließen sich ein kurativer Therapieansatz, ein niedriger T-Status und ein höherer Karnofsky-Performance-Status vor Therapiebeginn eruieren. Als negative prädiktive Faktoren konnten ein Hb-Wert <10 mg/dl und eine >6 Monate dauernde posttherapeutische Dysphagie festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass auch im fortgeschrittenen Lebensalter eine RT/RCT bei KH-Tumoren gut durchführbar ist. Im Vergleich zur Therapie von Patienten ohne Altersselektion ergibt sich ein ähnliches 5 Jahresüberleben. Ältere Patienten mit gutem Allgemeinzustand sollten bei KH-Tumoren keine deintensivierte Therapie erhalten.

P16-4-jD

Long-term survival after multimodal therapy in patients with head-and-neck cancer: a single institution experience

Böttcher E.^{1*}, Held T.¹, Akbaba S.¹, Lang K.¹, Kargus S.², Freudlsperger C.², Plinkert P.³, Bernhardt D.¹, Rieken S.¹, Debus J.¹, Adeberg S.¹

¹Heidelberg University Hospital, Radiation Oncology, Heidelberg, Germany

²Heidelberg University Hospital, Oral and Maxillofacial Surgery, Heidelberg, Germany

³Heidelberg University Hospital, Otorhinolaryngology, Heidelberg, Germany

Purpose: As the rate of long-term survival (LTS) in patients with head-and-neck cancer (HNC) could be improved, the aim of this current evaluation was to assess prognostic factors in HNC patients with LTS after multimodal therapy.

Methods: One hundred and twelve ($n=112$) patients with HNC who survived at least five years after first radiotherapy (RT) were exam-

ined. Patients received (chemo)radiotherapy ((C)RT) as primary, post- or preoperative treatment at our institution between 2000 and 2013. Median age was 58 years (range 30–81 years). The patient collective was analyzed retrospectively considering patient- and tumor characteristics, the applied therapy as well as local control (LC), metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS).

Results: Median follow-up was 8.4 years (range 5.1–13.4 years). 83% ($n=92$) of patients have already crossed the 7-, 10.7% ($n=12$) the 10-year survival mark. Median LC and MFS reached 8.2 years each (range 0.5–13.4 years). Local recurrence after RT could be observed in 14.3% ($n=16$) of patients after a median time range of 4.6 years (range 0.5–10.2 years) post treatment, while 17% ($n=19$) developed distant metastases after a median of 4.5 years (range 0.5–10.3 years) after RT (most frequently in the lungs with 68.4%). Due to recurrence, 10.7% ($n=12$) of all patients were re-irradiated after first RT. Of all primary tumors, 68.2% were squamous cell carcinomas (SCC), 23.4% were adenoid cystic carcinomas (ACC) and 8.4% belonged to other tumor entities. Interestingly, the majority of tumors showed histological intermediate or high-grade subtypes (G2: 54.1%, G3: 41%). Most common tumor sites were the oropharynx (25.9%, $n=29$), oral cavity (24.1%, $n=27$), nasopharynx, larynx, nasal cavity with paranasal sinuses and the major salivary glands (11.6%, $n=13$ each). In the initial state, most tumors were locally advanced (T3/4: 56.1% vs. T1/2: 43.9%). 61.5% of patients had a positive lymph node state (N1: 10.4%, N2/3: 51.1%) and only 2.2% had distant metastases prior to RT. 20.5% ($n=23$) of patients received primary (C)RT, while 75% ($n=84$) received postoperative (C)RT. The median total dose of RT was 66 Gy (EQD2) (range 55–81 Gy (EQD2)) for postoperative RT and 70 Gy (EQD2) (range 44–80 (EQD2)) in the definite RT cohort. A simultaneous chemo- or immunotherapy was obtained by 57.1% ($n=64$) of patients. Among the patients who underwent surgery ($n=96$, 85.7%), 29.7% were operated exclusively on the primary tumor site, 67% also received a neck dissection and 3.3% had a neck-dissection only.

Conclusions: Even though the majority of patients was diagnosed with locally advanced, lymph node positive HNC, median LC and MFS after RT both reached 8.2 years. The study will be continued by increasing the size of the current patient cohort and the implementation of a matched-pair analysis with a non-LTS HNC patient collective.

P16-5-jD

Kann eine SGRT mit offenen Masken verwendet werden, um HNO-Patienten zu positionieren und die interfraktionelle Bewegung zu reduzieren?

Heinitz M.^{*}, Moreira A., König-Nettelmann B., Garcia Schüler H., Guckenberger M., Zamburlini M., Weitkamp N.

Universitätsspital Zürich, Radioonkologie, Zürich, Schweiz

Fragestellung: Untersucht wurde die Positionierung und Bestrahlung von HNO-Patienten in einer offenen Maske mit Hilfe der surface guided radiotherapy (SGRT). Wir vergleichen die anfängliche Positionsgenauigkeit mit einer offenen Maske (OM) und der SGRT mit den herkömmlichen geschlossenen Masken (CM). Zusätzlich wurde das SGRT-System verwendet, um die interfraktionellen Bewegungen zu detektieren.

Methodik: 18 Patienten wurden eingeschlossen, die an ihren T1 und T2 Larynxkarzinom behandelt wurden. Das Planung-CT wurde mit thermoplastischen Masken durchgeführt. Bei 9 von 18 Patienten wurde die Maske um das Gesicht (3 cm über den Augenbrauen, 1 cm über der Oberlippe und an den Seiten bis zu den Ohren), sowie an der Halsregion ausgeschnitten. Die Referenzoberfläche wurde aus dem CT-Datensatz importiert und relevante Bereiche, wie das Gesicht und der Hals wurden für das Monitoring markiert. Die Patienten wurden so positioniert, dass alle auf dem SGRT-System angezeigten Deltas möglichst

genau mit der Referenz übereinstimmen. Nach der Lagerung wurde ein CBCT durchgeführt, um die Position der Patienten zu überprüfen. Die Verschiebungen, die nach dem CBCT definiert wurden, sind mit der anderen Gruppe von 9 Patienten verglichen worden. Zusätzlich wurde bei den 9 Patienten, die mit einer offenen Maske bestrahlt wurden, die durch das Schlucken verursachte intra-fractionelle Bewegung gegated und ausgewertet. Die Margins wurden auf $\pm 2 \text{ mm}/2^\circ$ in jede Richtung eingestellt und die Protokolldateien wurden analysiert, um zu ermitteln, wie oft die Patienten während der Bestrahlung geschluckt haben und wie groß diese Bewegung war.

Ergebnis: Insgesamt wurden 199 CBCTs ausgewertet. 104 von der OM Gruppe und 95 von der CM Gruppe. Die durchschnittlichen Verschiebungen, diese repräsentativ für VRT, LNG, LAT, Rotation, Roll und Pitch stehen, bezogen auf das PTV-Match des CBCTs betragen: $0.15 \pm 0.20 \text{ cm}$, $0.2 \pm 0.4 \text{ cm}$, $-0.04 \pm 0.15 \text{ cm}$, $0.4 \pm 1.6^\circ$, $0.5 \pm 2.5^\circ$, $0.4 \pm 2.3^\circ$ und in der CM Gruppe: $-0.06 \pm 0.3 \text{ cm}$, $-0.14 \pm 0.4 \text{ cm}$, $-0.07 \pm 0.4 \text{ cm}$, $-0.06 \pm 1.5^\circ$, $0.8 \pm 1.6^\circ$, $0.84 \pm 1.3^\circ$.

Bei 27 % der insgesamt 267 Fraktionen der OM-Gruppe mit SGRT wurde die Bestrahlung mindestens einmal durch den Schluckvorgang unterbrochen.

Während diesem Zeitpunkt war die durchschnittliche Positionsänderung $1.3 \pm 2.6 \text{ mm}$, $3 \pm 4 \text{ mm}$, $1.6 \pm 2.5 \text{ mm}$ in Richtung VRT, LONG, LAT.

Dies beweist, dass eine Unterbrechung während der Bestrahlung auf die longitudinale Bewegung zurückzuführen ist. Nicht auf den Schluckprozess zurückzuführende Bewegung überschritt $0.3 \pm 0.3 \text{ mm}$ in alle Richtungen nicht.

Schlussfolgerung: Unsere Studie zeigt, dass eine SGRT, bei einer HNO-Behandlung in einer offenen Maske mit einer Genauigkeit von weniger als 2 mm in jede Richtung ermöglicht. Sie schafft eine angenehmere Behandlung für das Patientenkollektiv und ermöglicht die Überwachung, sowie falls erforderlich das Gating des Halses, um die Bestrahlung während der Schluckbewegung zu vermeiden. Dies könnte die zukünftige PTV-Definition beeinflussen.

P16-6-jD

Untersuchung des Einflusses des Metallartefaktreduktions-Algorithmus O-MAR auf die berechnete Dosis in Zielvolumina und Risikoorganen

Gester K.^{1*}, Maurer O.¹, Hürtgen G.¹, Stahl A.², Eble M. J.¹

¹Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Aachen, Deutschland

²RWTH Aachen University, III. Physikalisches Institut B, Aachen, Deutschland

Fragestellung: Die Bestrahlungsplanung auf CT-Bilder mit Metallartefakten ist neben den auftretenden Ungenauigkeiten mit großem Aufwand verbunden. Artefakte müssen händisch konturiert und durch entsprechende Dichten ersetzt werden. CT-Bilder die mit einem Metallartefaktreduktions-Algorithmus (O-MAR) korrigiert wurden, sind hinsichtlich der Konturierung und der Dosisberechnung genauer und nur selten müssen verbleibende Artefakte händisch bearbeitet werden. In dieser Studie soll untersucht werden, ob sich die Dosisverteilungen unterscheiden, je nachdem auf welchem Bild der Bestrahlungsplan optimiert wurde.

Methodik: Es wurden 17 Patienten mit Tumoren im Kopf-Halsbereich und Metallimplantaten im Mundbereich untersucht. Die verordnete Dosis der Patienten lag im Bereich von 0–44 Gy bis 0–66 Gy. Es wurde bei allen Patienten eine VMAT mit 6MV Photonen mit Pinnacle³ geplant. Für jeden Patienten wurde jeweils ein Bestrahlungsplan auf dem unkorrigierten und auf dem mit O-MAR korrigierten CT-Bild erstellt. Bei der Planung wurde in beiden Fällen ein ähnliches Vorgehen gewählt. Zunächst wurde der Metallbereich konturiert und bei der

Planung bestmöglich vermieden, um der ungenauen Dosisberechnung, sowie der auftretenden Dosisüberhöhung an Metall gerecht zu werden. Des Weiteren wurden im unkorrigierten Bild Artefakte im Gewebe konturiert und deren Dichte auf 1 g/cm^3 korrigiert. Der fertige Bestrahlungsplan (A) auf dem unkorrigierten Bild wurde anschließend auf das O-MAR Bild übertragen, nachgerechnet (A*) und mit dem auf O-MAR direkt optimierten Bestrahlungsplan (B) verglichen.

Ergebnis: Für alle untersuchten Patienten weisen die maximal bzw. mittleren Dosen der Risikoorgane im Rahmen ihrer Fehler keine Unterschiede auf. Die $D_{95\%}$ für PTV und CTV liegen für alle Pläne über 95 % der verordneten Dosis und die Abweichungen der $D_{2\%}$ betragen weniger als 1 % und liegen unterhalb 107 % der verordneten Dosis. Homogenitätsindex und Konformitätsindex nach Paddick unterscheiden sich ebenfalls im Rahmen ihrer Fehler nicht. Die Dosisverläufe der verschiedenen Pläne weisen jedoch Unterschiede auf. Es ist ein genereller Dosisabfall von Plan A zu Plan A* erkennbar. Plan B weist dagegen ein höheres Dosisniveau auf. Zudem entstehen bei der Umrechnung von Plan A zu Plan A* lokale Coldspots in PTV/CTV, die bei Plan B nicht auftreten.

Schlussfolgerung: Beide Optimierungsmethoden führen zu Plänen, welche die klinischen Anforderungen erfüllen. Die Methode mit O-MAR stellt einen geringeren Planungsaufwand dar und ist weniger fehlerbehaftet durch die wegfallende subjektive Konturierung der Artefakte. Auf Basis des unkorrigierten CT-Bildes A wird eine scheinbar homogenere Dosisverteilung erzielt, die bei der Nachrechnung auf O-MAR A* Coldspots aufweist. Diese Unterdosierungen könnten bei den Patienten negative Auswirkungen, wie eine Rezidivbildung, haben. Bei der direkten Optimierung auf dem O-MAR korrigierten CT-Bild B treten diese Coldspots nicht auf, so dass diese zu bevorzugen ist.

P16-7-jD

Radiotherapy for mucoepidermoid carcinomas of the head and neck: a single center analysis of a rare entity

Heusel A. E.^{1*}, Akbaba S.¹, Held T.¹, Lang K.¹, Freudlspurger C.², Kargus S.², Plinkert P.³, Rieken S.¹, Debus J.¹, Adeberg S.¹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Radioonkologie und Strahlentherapie, Heidelberg, Germany

²Universitätsklinikum Heidelberg, Mund-, Kiefer- & Gesichtschirurgie, Heidelberg, Germany

³Universitätsklinikum Heidelberg, Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Heidelberg, Germany

Introduction: To evaluate the feasibility and outcome of postoperative or definite high dose radiotherapy (RT) on mucoepidermoid carcinomas of the head and neck.

Methods: Between 2006 and 2018, 72 consecutive patients with histologically proven mucoepidermoid carcinoma of the head and neck received either a postoperative or definite conventional photon radiation, a combined regimen of IMRT plus C12-boost, carbon ion-therapy or proton-therapy alone at our institution. Postoperative radiotherapy was applied in 85% ($n=61$) of the patients and 15% ($n=11$) received a definite radiotherapy. Treatment response (RECIST), local control (LC), distant progression, overall survival (OS) and treatment toxicity (CTCAE v.5.0) were retrospectively analyzed.

Results: Median follow up was 29 months. At the last follow up 68% ($n=39$) of the patients were still alive. Local or locoregional recurrence occurred in 11% ($n=5$), of which 75% ($n=3$) occurred infield and 25% ($n=2$) in regional lymph nodes.

LC was 93% at 12 months, 89% at 24 months and 69% at 5 years after radiotherapy. OS was 88% at 12 months, 72% at 24 months and 50% at 5 years after radiotherapy. Distant disease progression was shown in 11% ($n=5$) median 13 months after RT.

In the univariable analysis the OS was influenced by the tumor size (T1–T2 vs T3–T4: HR: 0.23, CI: 0.05–1.06; $p=0.006$), resection boundaries (R0 vs R+: HR: 0.11, CI: 0.07–1.36; $p=0.04$), CTV volume ($\leq 300\text{ccm}$ vs. $>300\text{ccm}$: HR: 0.39, CI: 0.11–1.33; $p=0.04$), as well as age time of diagnosis (≤ 60 years vs. >60 : HR: 0.34, CI: 0.10–1.08; $p=0.01$).

Local control was influenced in the univariable analysis by tumor size (T1–T2 vs T3–T4: HR: 0.40, CI: 0.08–2.07; $p=0.04$), resection boundaries (R0 vs R+: HR: 0.1, CI: 0.01–1.49; $p=0.05$), as well as CTV volume ($\leq 300\text{ ccm}$ vs. $>300\text{ ccm}$: HR: 0.30 CI: 0.75–1.23; $p=0.04$).

Acute grade 3 toxicity was observed in 10% ($n=9$), whereas chronic grade 3 toxicity was only observed in 6% of the patients ($n=2$). No higher grade toxicity occurred to date.

Conclusion: Radiotherapy of mucoepidermoid carcinomas is a well-tolerated treatment without higher grade late effects and excellent local control rates of 89% and 69% after two and five years, respectively. Tumor size, tumor volume and resection boundaries were prognostic factors for LC and OS.

P16-8-jD

Radiotherapie von Zungenrandkarzinomen – Analyse von Langzeitüberleben sowie Toxizität

Baur M.^{1*}, Lang K.¹, Held T.¹, Akbaba S.¹, Kargus S.², Bougatif N.¹, Bernhardt D.¹, Freudlsperger C.², Plinkert P.³, Rieken S.¹, Debus J.¹, Adeberg S.¹

¹Radioonkologie Uniklinik Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

²Mund Zahn Kiefer Klinik Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

³HNO Klinik Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Zungenrandkarzinome gehören zur Kategorie der Mundhöhlenkarzinome, welche ca. 5 % aller malignen Tumoren ausmachen (Stand September 2012 AWMF Leitlinie). Histologisch handelt es sich in 95 % der Fälle um Plattenepithelkarzinome. Therapeutisch bedarf die Therapie immer einer interdisziplinären Entscheidung: Operativ, Radiotherapie, Chemotherapie.

Ziel der vorliegenden Studie ist die Analyse von Effektivität, Nebenwirkungen sowie der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach Bestrahlung von Patienten mit Zungenrandkarzinomen.

Methodik: Retrospektive Auswertung von 97 Patienten mit primären oder rezidierten Plattenepithelkarzinomen des Zungenrandes, die im Zeitraum von 2000 bis 2018 in der Abteilung für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Heidelberg bestrahlt wurden. Dabei wurden 73,2 % der Patienten postoperativ und 26,8 % definitiv bestrahlt. Der primäre Endpunkt war die Analyse des Langzeitüberlebens in beiden Behandlungsgruppen. Weitere Endpunkte waren das lokalrezidivfreie Überleben, das progressionsfreie Überleben sowie die Erfassung von behandlungsassoziierten Nebenwirkungen.

Ergebnisse: Das mediane Patientenalter bei Erstdiagnose war 61,9 Jahre, im Kollektiv befanden sich 29 Frauen (29,9 %) und 68 Männer (70,1 %). Bei 25,8 % lag ein lokal fortgeschrittenes Stadium ($\geq T3$) vor und in 56,7 % waren die lokalen Lymphknoten befallen.

Nach einem medianen Follow-up von 21,6 Monaten (range 3–215 Monate) waren noch 76 Patienten (78,4 %) am Leben. Das 2 und 5-Jahres Überleben des Gesamtkollektivs betrug 54,6 % und 25,8 %.

Das mediane progressionsfreie Überleben des Gesamtkollektivs betrug 15,5 Monate (range 3–204 Monate), das 2 und 5 Jahres progressionsfreie Überleben lag bei 37,1 % und 22,7 %. Das mediane Gesamtüberleben und progressionsfreie überleben der adjuvant behandelten Patienten betrug 21,9 Monate und 18,2 Monate. Das mediane Gesamtüberleben und progressionsfreie überleben der definitiv behandelten Patienten betrug 16,1 Monate und 9,8 Monate. Bei 17 Patienten (17,5 %) kam es zu einer Fernmetastasierung, am häufigsten waren

die Metastasen in der Lunge (14,4 %) zu finden. Bei den höhergradigen akuten Toxizitäten (Grad 3–4 nach CTCAE) konnten Mukositis (35 %), Radiodermatitis (6,2 %) und Dysphagie (17,5 %) festgestellt werden. Höhergradige Spättoxizitäten beliefen sich auf Dysphagie (2,1 %), Geschmacksveränderungen (56,7 %), Lymphödem (56,7 %), Hyperpigmentation (26,8 %) und Trismus (25,8 %). Im Kollektiv wurden 6 Fälle (6,2 %) von Osteoradionekrosen des Ober- oder Unterkiefers festgestellt.

Schlussfolgerung: Die adjuvante Radiotherapie von Zungenrandkarzinomen war im Vergleich zu den definitiv behandelten Patienten signifikant besser im Gesamt- sowie progressionsfreien Überleben bei vergleichbar geringer Toxizität. Die häufigsten akuten Nebenwirkungen beliefen sich auf Radiodermatitis, Mukositis, Mundtrockenheit und den Geschmacksverlust.

P16-9-jD

Results of radiotherapy for squamous cell carcinoma of the upper and lower lip following incomplete excision or with extracapsular spread of metastatic lymph nodes

Lang K.^{1*}, Akbaba S.¹, Held T.¹, El Shafie R.¹, Kargus S.², Horn D.², Bougatif N.¹, Bernhardt D.¹, Freudlsperger C.², Plinkert P.³, Rieken S.¹, Debus J.¹, Adeberg S.¹

¹Radioonkologie Uniklinik Heidelberg, Heidelberg, Germany

²Mund Zahn Kiefer Klinik Heidelberg, Heidelberg, Germany

³HNO Klinik Heidelberg, Heidelberg, Germany

Background: The primary therapy of lip cancer is surgery. Sometimes neck dissection is part of the surgical treatment when there are suspect lymph nodes. Adjuvant Radiotherapy is usually indicated when there are lymph node metastases (with and without extracapsular spread) as well as after incomplete or inadequate excision (R1/R2). A systemic therapy was used in lymph node positive patients as well as incomplete or inadequate excision.

Methods: Between 2005 and 2018, 19 patients with histologically proven squamous cell carcinoma (SCC) of the upper and lower lip received adjuvant conventional photon radiation (with and without systemic therapy) at the Department of Radiation Oncology, University Hospital Heidelberg. The primary endpoint was to evaluate the local control (LC). Other endpoints were overall survival (OS), progression free survival (PFS) and treatment-related toxicity (CTCAE 4.03).

Results: Median age at first diagnosis was 74 years. After a median follow-up of 49 months (range 9–133 months), 9 patients (47.4%) were still alive. Eight patients (42.1%) had a local or locoregional recurrence (75% ($n=6$) occurred infield, 25% ($n=2$) in regional lymph node) in a median time of 5 months. LC was 63.2% at 12 months, 47.4% at 24 months and estimated LC 21.0% at 5 years after radiotherapy. Distant disease progression (hepatic, bone, lymphatic, brain) was shown in 26.3% ($n=5$ patients) after a median time of 23.0 months. OS was 73.7% at 12 months, 73.7% at 24 months and estimated OS 57.9% at 5 years after radiotherapy. Univariate analysis showed a significant better LC in patients with negative resection margin (R0) and without an extracapsular spread of lymph nodes. Most common higher-grade acute RT-related complications (\geq grade 3) were oral mucositis (78.9%), xerostomia (41.6%) and loss of taste (74.6%). Chronic grade 3 toxicity was only observed in 10.5% of the patients ($n=2$).

Conclusions: Radiotherapy of squamous cell carcinoma of the upper and lower lip is a well-tolerated treatment without higher grade late effects. Incomplete excision of lip cancers resulted in local recurrence and when re-excision is not achievable surgeons should consider the role of adjuvant radio(chemo)therapy to improve the local control.

P16-10-jD

Response evaluation of vessel involvement in locally advanced pancreatic cancer treated by neoadjuvant chemoradiation

Held T.^{1*}, Akbaba S.¹, Lang K.¹, Harrabi S. B.¹, Bernhardt D.¹, Freudlsperger C.², Kargus S.², Plinkert P.³, Rieken S.¹, Herfarth K.¹, Debus J.¹, Adeberg S.¹

¹Heidelberg University Hospital, Department of Radiation Oncology, Heidelberg, Germany

²Heidelberg University Hospital, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Heidelberg, Germany

³Heidelberg University Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Heidelberg, Germany

Purpose: The aim of the current evaluation was to assess the clinical and radiographic course and management of radiation-induced brain necrosis (RN) after re-irradiation with carbon ions (CIR) in patients with recurrent head-and-neck cancer (HNC).

Methods: Two-hundred seventeen ($n=217$) patients with HNC infiltrating the base of skull treated with CIR at our institution between 2010 and 2017 were screened for RN, based on radiographic criteria. Thirty-six ($n=36$) patients who developed RN were assessed retrospectively regarding clinical symptoms and radiographic response. RN were categorized prior to statistical analysis according to clinical management, in line with CTCAE v5.0.

Results: The median dose of CIR was 51 Gy (RBE) (range 39–66 Gy (RBE)) in 3 Gy (RBE) fractions and the median planning target volume (PTV) of CIR was 85.3 ccm (range 13.3–286.5 ccm). Most tumors were primarily located in the base of skull ($n=17$, 47.2%), the orbit ($n=5$, 13.9%), the temporal bone ($n=4$, 11.1%) as well as the cavernous sinus ($n=3$, 8.3%) and the nasopharynx ($n=3$, 8.3%). RN were classified according to clinical management in watch-and-wait (grade I), oral dexamethasone for 14 days, then reduced gradually (grade II), intravenous bevacizumab 7.5 mg/kg for four cycles every two weeks (grade III) and surgical intervention (grade IV). At a median follow-up of 25.3 months (range 3.3–79.9 months), RN grade I, II and III developed in 17, 13 and 5 patients, respectively. In one patient with an adenocarcinoma infiltrating the frontal lobe, an extensive, symptomatic RN grade IV was suspected but the patient declined surgical intervention. Regarding the short time interval of 4.5 months after CIR, other differential diagnoses, e.g. abscess, seem plausible. The median time interval until occurrence of grade I, II and III RN was 9.2 months (range 2.8–75.0 months), 10.2 months (range 2.3–60.5 months) and 16.6 months (range 8.7–32.5 months). The majority of RN were located in the temporal lobe ($n=30$, 83.4%) or the frontal lobe ($n=4$, 11.1%). The mean and maximum dose of CIR in the respective brain area was 13.3 Gy (RBE) (range 0.2–50.2 Gy (RBE)) and 53.2 Gy (RBE) (range 3.3–64.0 Gy (RBE)). Clinical symptoms related to RN grade I, II and III were observed in 0 (0%), 5 (29.4%) and 4 (80%) patients. Radiographic response after treatment of RN grade I, II and III, defined as $\geq 25\%$ reduction of the T₂FLAIR abnormality (axial diameter), was observed in 4 (16.0%), 5 (29.4%) and 4 (80%) patients. In three patients ($n=3$, 11.1%), the initial diagnostic assumption was progressive disease but the final evidence strongly supported RN, due to response to dexamethasone.

Conclusions: RN occur late and frequent after re-irradiation with carbon ions in patients with HNC infiltrating the base of skull. The clinical outcome in the case of adequate treatment was excellent but correct diagnosis of RN remains challenging.

P16-11-jD

Nur geringer Unterschied in der Strahlenempfindlichkeit von HPV pos. und HPV neg. HNSCC-Zellen bei Bestrahlung mit Kohlenstoffionen

Lerch S.^{1*}, Berthold S.¹, Arenz A.¹, Ziemann F.^{1,2}, Dreffke K.¹, Dikomey E.^{1,3}, Engenhart-Cabillic R.¹, Wittig A.⁴, Eberle F.¹, Schötz U.¹

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, UKGM, Marburg, Deutschland

²Klinikum der Universität München, LMU, Medizinische Klinik III, München, Deutschland

³Labor für Strahlenbiologie & Experimentelle Radioonkologie, UKE, Hamburg, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Jena, Klinik für Strahlentherapie, Jena, Deutschland

Fragestellung: Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region (HNSCC) werden anhand ihrer Pathogenese in HPV-assoziierte (HPV pos.) und Noxen-assoziierte (HPV neg.) HNSCC diskriminiert. HPV pos. HNSCC sprechen deutlich besser auf eine Radiochemotherapie an, was auf eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit zurückgeführt wird, verursacht durch eine ineffiziente Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSB). Bei HPV neg. HNSCC wird trotz Applikation der maximalen Strahlendosis nur eine Tumorkontrolle von 35 % erreicht. Für beide Entitäten ist die sehr intensive Therapie mit einer hohen Normalgewebetoxizität in funktionell kritischen Arealen verbunden. Eine Möglichkeit diese Toxizität zu reduzieren, ist die Bestrahlung mit Kohlenstoffionen (12C). Um diese Behandlung in der Klinik zu etablieren, muss zuvor geklärt werden, ob auch bei Bestrahlung mit 12C für HPV pos. und neg. HNSCC-Tumore von einem deutlichen Unterschied in der zellulären Strahlenempfindlichkeit auszugehen ist.

Methodik: Die Experimente wurden mit 5 HPV pos. (UD-SCC-2, UM-SCC-47, UM-SCC-104, 93VU147T, UPCI:SCC-154) und 5 HPV neg. (FaDu, UM-SCC-3, UM-SCC-6, UM-SCC-11b, UT-SCC-33) HNSCC Zelllinien durchgeführt. Kultivierung erfolgte sowohl unter 2D als auch 3D-Bedingungen. Bestrahlung erfolgte sowohl mit Photonen als auch 12C. Die Strahlenempfindlichkeit wurde mit Hilfe des Koloniebildungstests bestimmt. In weiteren Experimenten wird die DSB-Reparatur mittels des γ -H2AX Assays untersucht.

Ergebnisse: Bei Bestrahlung mit Photonen zeigen HPV pos. Zellen unter 2D eine deutlich höhere Strahlenempfindlichkeit als HPV neg. Zellen. Eine Kultivierung in 3D bewirkt eine Abnahme dieser Strahlenempfindlichkeit und dies insbesondere bei HPV pos. Zellen. Unter 3D-Bedingungen besteht daher bezüglich Photonen nur noch ein geringer Unterschied zwischen HPV pos. und neg. Zellen. Im Vergleich zur Photonenbestrahlung bewirkt eine Bestrahlung mit 12C unter 2D sowohl für die HPV pos. (UPCI:SCC-154) als auch die HPV neg. (UM-SCC-6) Linie eine deutliche Zunahme der Strahlenempfindlichkeit. Allerdings fällt diese Zunahme für HPV pos. Zellen mit einem RBW von 1,8 geringer aus als für HPV neg. Zellen mit einem RBW von 2,0. Insgesamt zeigt sich für die HPV pos. bzw. neg. Linien nach 12C-Bestrahlung mit 3 Gy nur ein geringer Unterschied in der Überlebensrate. Mit weiteren Versuchen soll geklärt werden, inwieweit diese Variationen in der Strahlenempfindlichkeit auf entsprechende Anpassungen in der DNA-Schadensantwort zurückzuführen sind.

Schlussfolgerung: Diese Arbeit zeigt erstmalig, dass der bereits bekannte deutliche Unterschied in der Strahlenempfindlichkeit von HPV pos. und neg. HNSCC-Zellen gegenüber Photonen deutlich geringer ausfällt, wenn die Zellen unter 3D-Bedingungen bestrahlt werden. Bei Bestrahlung mit 12C-Ionen scheint dieser Unterschied sogar gänzlich aufgehoben zu sein.

Dieses Projekt wurde durch die Kempkes-Stiftung sowie die MIT-Forschung der Philipps-Universität Marburg gefördert.

P17 – Kopf-Hals Teil 2

P17-1-jD

Changes of volume of OARs during radiochemotherapy in a HNSCC patient treated at a high-field MR-Linac

Io Russo M.¹, Nachbar M.², Mönnich D.², Dohm O.³, Weidner N.³, Thorwarth D.², Welz S.³, Livi L.¹, Zips D.^{3,4}, Gani C.^{3,4}, Boeke S.^{2,3,4*}

¹Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Department of Radiation Oncology, Florence, Italy

²University Hospital and Medical Faculty, Eberhard Karls University Tübingen, Section for Biomedical Physics, Department of Radiation Oncology, Tübingen, Germany

³University Hospital and Medical Faculty, Eberhard Karls University Tübingen, Department of Radiation Oncology, Tübingen, Germany

⁴German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Tübingen and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

MR-Linac systems are a promising technology with capability of on-line plan adaptation. Here we evaluate changes of OARs and the impact on mean dose during time course of irradiation of a patient with a squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated at the MR-Linac at our institution.

Methods: A 68 year old patient with a locally advanced carcinoma of the left hypopharynx with ipsilateral lymph node metastases (cT4a cN2b cM0) was treated with the Unity 1.5 T MR-Linac (Elekta AB, Stockholm, Sweden) with phase I consisting of 60/54 Gy to the macroscopic disease and high risk lymph node levels/adjunct cervical levels in 30 fractions with a sequential boost of 10 Gy in 5 fractions using nine step-and-shoot IMRT beams. 28 fractions of phase I and all boost fractions were applied at the MR-Linac. The two fractions applied at a conventional linac were not analyzed. Concomitant chemotherapy consisted of weekly platinum for five applications. The reference plan for the MR-Linac and all adapted plans were created with Monaco 5.4 (Elekta AB, Stockholm, Sweden). For daily online adaptation, the adapt-to-position (ATP) workflow was applied consisting of a virtual-couch-shift for each segment and if shifts larger than 2 mm occurred, followed by a segment weight optimization. Later, OARs (parotid glands, superior pharyngeal constrictor muscle, PCM sup.) were delineated offline on the daily post treatment MR (T1w 3D). The medium and inferior PCM were not analyzed due to proximity to the GTV. Retrospectively, the volume changes of the OARs were analyzed and the real daily contoured DVH was derived.

Results: Volume of the parotid glands showed a large variability during the 33 fractions delivered at the MR-Linac. Baseline volume was 31.0 ccm for the right and 34.5 ccm for the left parotid gland. Mean volume (range) during treatment was 30.3 ccm (29.5–32.1) and 31.4 ccm (29.1–34.7) Maximum volume changes to baseline were observed with a decrease of 15.8% on fraction 33 and 20.8% on fraction 32 for the right and left parotid glands, respectively. Averaged D_{mean} of the anatomical corrected and daily adapted plans of phase I was 24.4 Gy and 16.5 Gy for the left and right parotid glands with a reference D_{mean} of 25.9 Gy for the left and 16.7 Gy for the right parotid gland. For the PCM sup the averaged D_{mean} was 48.9 Gy (48.2 Gy in the reference plan).

Conclusions: Monitoring interfractional anatomical changes in OARs during time course of radiotherapy is a useful and straight forward application of the MR Linac. Precise determination of volume changes and accurate calculation of dose accumulation offer a great opportunity especially in correlation with clinical outcome and PROMs to instruct future MR-guided treatment adaption.

Supported by the DFG.

COI: Radiation Oncology Tübingen receives financial and technical support from Elekta AB (Stockholm, Sweden) under a research agreement

P17-2-jD

Tumorstammzellfaktor CD44v6 beeinflusst G2-Arrest und Strahlenempfindlichkeit in S-Phase nach Bestrahlung

Al Bazaz M.^{1*}, Selmansberger M.², Engenhardt-Cabillic R.¹, Lauber K.³, Schötz U.¹

¹Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, UKGM, Marburg, Deutschland

²Helmholtz Zentrum München, Research Unit Radiation Cytogenetics, München, Deutschland

³Department of Radiation Oncology, University Hospital, LMU, München, Deutschland

Fragestellung: Der Erfolg einer Strahlentherapie beim HNSCC ist geprägt von dem Tumor inhärenten Abwehrmechanismen, und Tumorstammzellen tragen mit zu einer Therapieresistenz bei. So ist beim Patienten das Überleben mit einer Überexpression des Tumorstammzellrezeptors CD44v6 bzw. CD44v3-10 negativ assoziiert, wie durch eine transkript-spezifische Analyse der TCGA (The Cancer Genome Atlas) HNSCC RNAseq Daten gezeigt werden konnte. Für ein besseres Verständnis des Pathomechanismus gilt es zu klären, welche Rolle der Rezeptor in Zusammenhang mit einer Bestrahlung spielt und ob er ein potentielles Target für innovative Behandlungsansätze, wie zum Beispiel eine Bestrahlung mit Kohlenstoffionen (12C), sein kann. In ersten präklinischen Untersuchungen *in vitro* sollen Zusammenhänge mit Proliferation, Zellzyklusregulation und DNA Reparatur geklärt werden.

Methodik: Die *in vitro* Experimente wurden mit den HNSCC Zelllinien UPCI:SCC-040 (hohe CD44v6-Expression) und UPCI:SCC-131 (niedrige CD44v6-Expression) durchgeführt. Über eine Plasmidtransfektion wurde eine cDNA von CD44v3-10 in UPCI:SCC-131 überexprimiert. Über eine inhibierende siRNA wurden CD44v6-Transkripte in UPCI:SCC-040 depletiert. Das klonogene Überleben nach Bestrahlung (Photonen und 12C) wurde mittels Koloniebildungstest in den Zelllinien ermittelt. Die Zellzyklusregulation nach Bestrahlung wurde durch Propidiumiodidfärbung ethanolifizierter Zellen am Durchflusszytometer analysiert. Für eine Beurteilung der Wirkung von CD44v6 auf die einzelnen Zellzyklusphasen wurden die Zellen über einen doppelten Thymidinblock synchronisiert und in der G1- und S-Phase untersucht. Weiterhin werden DNA-Doppelstrangbrüche und Reparaturfoci über Immunfluoreszenz dargestellt, die Versuche hierzu stehen aber noch aus.

Ergebnis: Die Proliferation ist bei Präsenz von CD44v6 signifikant erhöht, wie anhand von Wachstumskurven gezeigt wurde. Eine CD44v6-Depletion erhöht den strahleninduzierten G2/M-Arrest deutlich. Außerdem bewirkt eine Depletion von CD44v6 eine Zunahme und analog eine Überexpression von CD44v3-10 eine Abnahme der Strahlenempfindlichkeit. Anhand von synchronisierten Zellen wird gezeigt, dass der Effekt von CD44v6 auf die Strahlenempfindlichkeit in S-Phase Zellen, nicht aber in G1-Phase Zellen vorhanden ist. Bei einer Bestrahlung von CD44v6-depletierten Zellen mit 12C zeigen sich keine Unterschiede mehr im klonogenen Überleben im Vergleich zur Kontrolle. Weitere Versuche sollen den Einfluss von CD44v6 auf die DNA Reparatur klären.

Schlussfolgerung: Der Tumorstammzellrezeptor CD44v6 ist von Relevanz für die strahlentherapeutische Behandlung, da er Einfluss auf die Zellzyklusregulation, die Repopulation sowie die Strahlenempfindlichkeit hat. Die Daten weisen darauf hin, dass die CD44v6-induzierte Strahlenresistenz nach Photonen durch eine Bestrahlung mit 12C aufgehoben werden kann.

Dieses Projekt wurde durch die MIT-Forschung der Philipps-Universität Marburg gefördert.

P17-3-jD

The role of radiotherapy in thyroid cancer

Samhouri L.^{1*}, Kriz J.¹, Elsayad K.¹, Habibeh O.¹, Laukötter M.², Riemann B.³, Haverkamp U.¹, Eich H. T.¹

¹Strahlenklinik/Universitätsklinik Münster, Münster, Germany

²Universitätsklinikum Münster, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Münster, Germany

³Universitätsklinikum Münster, Nuklearmedizin, Münster, Germany

Background: Thyroid cancer (TC) is relatively rare malignancy and ranked as the ninth malignancy worldwide. The most common histological entity is papillary tumor representing about 80% of cases. The mainstay treatment is surgery followed by radioactive iodine (RAI) ± medical systemic treatments. External beam radiotherapy (EBRT) is not a well-established treatment modality in TC.

Methods and Materials: Between January 1989 and 2016, seventy-five patients underwent 255 RT courses at our institution. We divided the whole cohort into two major groups; 1) Curative group (within thyroid region, $n=22$). 2) Palliative group ($n=53$); 2.A) within thyroid region and metastases ($n=15$). 2.B) metastasis only ($n=38$). The aim of this study is to analyse the effectiveness of EBRT for different forms of TC in different stages. Local control (LC), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) were analyzed using the Kaplan-Meier analysis.

Results: Cohort consisted of 43 females and 32 males with a median age of 66 years. The median duration of LC for the curative group was 187 months and for palliative group 205 months. The estimated 5-year LC for curative group was $92 \pm 8\%$ and palliative group $78 \pm 7\%$ and 10-year LC for curative group was $92 \pm 8\%$ and palliative group $60 \pm 13\%$. The median duration of PFS for the curative group was 13 months (95% CI 8–17.5) and palliative group 24 months (95% CI 16–32). The estimated 5- and 10-year PFS for curative group was $27 \pm 9\%$. The estimated 5-year PFS for palliative group $31 \pm 6\%$ and 10-year $12 \pm 5\%$. The median duration of OS for curative group was 14 months (95% CI 2–27) and for palliative group 62 months (95% CI 34–90). The estimated 5- and 10-year OS for curative group $32 \pm 9\%$. The estimated 5-year OS for palliative group $52 \pm 7\%$ and 10-year $30 \pm 9\%$. In palliative group analysis, we could not detect any significant difference in LC, PFS and OS between group A and B ($p=0.9$, $p=0.3$ and $p=0.2$, respectively). RT was well tolerated without significant adverse events (AE). During the RT courses, 60% of patients experienced grade 1 AEs ($N=45$), 36% had grade 2 AEs ($N=27$) and 4 patients (5%) had grade 3 AEs. In multivariate analysis, age ($p=0.05$) and histologic differentiation ($p=0.006$) affected PFS in the curative group. In palliative group, age remained significant ($p=0.03$) and the patients had better PFS with additional systemic treatment ($p=0.002$). In terms of OS, only the histologic differentiation ($p=0.009$) had a prognostic impact in the curative group, in contrast to palliative group, in which age ($p=0.04$), histologic differentiation ($p=0.08$) and addition of systemic therapy ($p=0.07$) were significant.

Conclusion: RT has a significant effect in curative and palliative situations in thyroid cancer with favourable LC, PFS and OS, especially for differentiated histologies. Addition of novel systemic therapies may improve PFS and OS.

P17-4-jD

Longitudinale atherosklerotische Veränderungen bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom nach Radio(chemo)therapie

Simonetto C.^{1*}, Mayinger M.², Borm K. J.², Ahmed T.², Pigorsch S. U.^{2,3}, Kaiser C.¹, Combs S. E.^{1,2,3}

¹Helmholtz Zentrum München, Institut für innovative Radiotherapie, Neuherberg, Deutschland

²Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, RadioOnkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), DKTK Partner Site Munich, München, Deutschland

Fragestellung: Nach einer strahlentherapeutischen Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren können Patienten ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle haben. Es wird angenommen, dass dies durch radiogen bedingte Schäden an den Kopf-Hals-Gefäßen hervorgerufen wird. Ziel der Untersuchung war, die Art der Schädigung und ihren zeitlichen Verlauf näher zu quantifizieren.

Methodik: Aus der klinikeigenen Datenbank wurden Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren identifiziert, für die von der Bestrahlungsplanung und im Follow-up CT- oder MRT-Bildgebungen im Verlauf verfügbar waren; eingeschlossen wurden 27 männliche Patienten mit Hypopharynx-Karzinom, die zwischen 2011 und 2016 mit einer Radio(chemo)therapie behandelt worden sind. Mindestens zwei CT- (MRT-) Untersuchungen lagen vor bei 13 (16) Patienten. Davon erfolgte eine kombinierte Radiochemotherapie bei 6 (10) Patienten und bei 7 (6) Patienten eine alleinige Radiotherapie.

Aus den CT-Aufnahmen wurden die Anzahl der Plaques in den Karotiden und deren Volumina, aus den MRT-Bildern wurde jeweils an sechs Positionen der Halsgefäße die Intima-Media-Dicke bestimmt. Zudem wurden von jedem Patienten Informationen zur Strahlen- und Chemotherapie, sowie zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und Diabetes mellitus berücksichtigt.

Ergebnis: Die erste CT-Untersuchung im Follow-up erfolgte im Mittel 11 Monate nach Beginn der Strahlentherapie. Während sich das Gesamtvolumen der sichtbaren Plaques von durchschnittlich $0,3 \text{ cm}^3$ auf $0,4 \text{ cm}^3$ nicht signifikant verändert hat ($p > 0,5$, abhängiger t-Test), konnten beim ersten CT im Follow-up im Durchschnitt 2 neue Plaques entdeckt werden ($p=0,01$, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). Auswertung der MRT-Bilder ergab, dass die Intima-Media-Dicke nach der Strahlentherapie im Durchschnitt um $0,16 \text{ mm}$ zugenommen hat ($p=0,04$, abhängiger t-Test). In den 5 Patienten mit Diabetes mellitus war sie allerdings praktisch unverändert. Die Zunahme der Intima-Media-Dicke bei den anderen Patienten war erst ab etwa einem halben Jahr nach Beginn der Strahlentherapie zu erkennen ($0,26 \text{ mm}$, $p=0,002$, abhängiger t-Test).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse deuten auf eine Verdickung der Arterienwand und eine Zunahme von Plaques nach radio-onkologischer Behandlung hin, aber nicht auf ein Wachstum bestehender Plaques. Bei Diabetespatienten kam es zu keiner messbaren Verdickung der Gefäßwände nach Radiotherapie.

P17-5-jD

Radiotherapy in squamous cell carcinoma (SCC) of the maxillary bone: Evaluation of 20 cases

Lang K.^{1,2,3*}, Akbaba S.^{1,2,3}, Held T.^{1,2,3}, El Shafie R.^{1,2,3}, Kargus S.⁴, Horn D.⁴, Bougatf N.^{1,2,3}, Bernhardt D.^{1,2,3}, Freudlsperger C.⁴, Plinkert P.⁵, Rieken S.^{1,2,3,6}, Debus J.^{1,2,3,6}, Adeberg S.^{1,2,3,6}

¹Radioonkologie Uniklinik Heidelberg, Heidelberg, Germany

²National Center for Tumor diseases (NCT), Heidelberg, Germany

³Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Germany

⁴Mund Zahn Kiefer Klinik Heidelberg, Heidelberg, Germany

⁵HNO Klinik Heidelberg, Heidelberg, Germany

⁶Heidelberg Ion Therapy Center (HIT), Heidelberg, Germany

Purpose: The aim of this study is to evaluate the outcome of patients with squamous cell carcinoma (SCC) of the maxillary bone after radiotherapy regarding local control, prognostic factors and morbidity of treatment.

Materials and methods: Records of 20 patients with histologically confirmed SCC of the maxillary bone without any evidence of distant metastases who underwent radiotherapy between 2005 and 2018 in our institution were retrospectively reviewed. Seven patients (35.0%) were female and 23 (65.0%) were male. The median age was 69. Three patients (15.0%) had T1, 5 (25.0%) had T2, 1 (5.0%) had T3 and 11 (55.0%) had T4 tumor. There were 5 patients (25.0%) without lymph node metastases while 5 patients (25.0%) had N1, 9 (45.0%) had N2 and 1 (5.0%) had N3 stage. Fifteen patients (75.0%) underwent surgical resection followed by postoperative radio(chemo)therapy and 5 patients (25.0%) received radio(chemo)therapy alone.

Results: The median follow-up was 37.5 months (range 5–165 months); the 2-year overall survival and local control rates were 65% and 60% respectively. Of the 20 patients, 10 had relapsed disease after prior treatment. Median radiation dose was 66.0 Gy (range, 54.0–70.4 Gy).

Prognostic factors influencing the overall survival were advanced T stage ($p=0.05$), and lymph node involvement ($p=0.04$) whereas the factor influencing local control was postoperative residual tumor ($p=0.04$). Most common higher-grade acute RT-related complications (\geq grade 3) were oral mucositis (60.0%), xerostomia (40.0%), loss of taste (15.0%) and dysphagia (55.0%). Chronic grade 3 toxicity was only observed in 10.0% of the patients ($n=2$). Nine patients (45.0%) suffered under problems with trismus after radiotherapy.

Conclusion: Radiotherapy of squamous cell carcinoma of the maxillary bone high is a well-tolerated treatment without higher grade late effects. Radiotherapy can have a positive impact on local control and overall survival especially in patients without residual disease after surgery.

P17-6-jD

Novel tools for the spatial analysis of whole slide immunofluorescence images

Kaufmann J.^{1*}, Rubak E.², Bankhead P.³, Bostel T.¹, Schmidberger H.¹, Mayer A.¹

¹Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Germany

²Aalborg University, Aalborg, Denmark

³University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom

Background: Multichannel immunofluorescence is a powerful tool to analyze the relationship of different antigens in tissue specimens. With an increase in the number of antigens that can be detected simultaneously in one whole slide image, the relevance of this method will increase. However, useful statistical tools for quantitative analyses are currently lacking. In other areas of science, e. g., ecology, spatial statistics provide a well-established set of tools which aim to analyze the principles behind the distribution of a pattern of points. These tools might be applied to the analysis of whole slide immunofluorescence since single-cell based analyses generate “maps” of tumors, similar to maps of biological entities. Here, we present a proof-of-concept-study for this novel approach using hypoxia-induced immunosuppression as a pathophysiological model.

Methods: We analyzed 22 specimens of cancers of the head and neck region after 4-plex immunofluorescence staining and whole slide scanning to the Zeiss *.czi format. Specimens were assessed visually for clustering of CD8⁺-T-Lymphocytes (CTL) as well as patterns of interaction between CTLs and hypoxic tumor areas, resembling the conventional approach. After single cell detection in QuPath, we then carried out a quantitative analysis of interactions between CD8⁺-T-Lymphocytes and hypoxic tumor areas using the “R”-package Spatstat.

Results: In visual assessments, our impression was clustering of CD8⁺-T-Lymphocytes in all specimens. Spatstat confirmed this interpretation. Our visual analysis also suggested an inhibitory effect be-

tween hypoxic tumor areas and CTLs in 9 out of the 22 specimens while 12 specimens apparently did not show any interactions and one specimen even seemed to show a positive interaction. Conversely, the objective statistical analysis in Spatstat showed negative interactions for 21 of 22 of the specimens; only one specimen showed no interaction.

Discussion: While the human eye can discern simple effects, like the clustering of CTLs, correctly, it may be inferior concerning complex patterns such as the interaction between two different cell populations. In the case of simple effects, Spatstat can enhance analyses by providing not only statistical proof but also additional details, like interaction distance or effect strength. In the case of complex interactions, we were able to show that Spatstat is superior to human vision in both detecting and measuring the strength of such interactions.

Conclusion: Our results speak strongly in favor of the use of spatial statistical tools when analyzing multiplex whole slide images. The large number of tools available in Spatstat provide the possibility for less biased and more reproducible assessments of many research questions which require the analysis of a complex multicellular context. Future research will show how the results of this method will translate into clinically relevant information.

P17-7-jD

Treatment outcome of 81 patients with adenocarcinoma of the head and neck after intensity modulated radiotherapy and active raster-scanning carbon ion boost for dose-escalation

Akbaba S.^{1,2,3,4*}, Mock A.⁵, Hörner-Rieber J.^{1,2,3,4,6}, Held T.^{1,2,3,4}, Lang K.^{1,2,3,4}, Mattke M.^{1,2,3,4}, Forster T.^{1,2,3,4}, Federspil P.⁷, Rieken S.^{1,2,3,4,6}, Herfarth K.^{1,2,3,4,6}, Plinkert P.⁷, Debus J.^{1,2,3,4,6}, Adebeg S.^{1,2,3,4}

¹University Hospital Heidelberg, Department of Radiation Oncology, Heidelberg, Germany

²Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Germany

³National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg, Germany

⁴Heidelberg Ion-Beam Therapy Center (HIT), Heidelberg, Germany

⁵National Center for Tumor Diseases (NCT), Department of Medical Oncology, Heidelberg, Germany

⁶German Cancer Research Center (DKFZ), Clinical Cooperation Unit Radiation Oncology, Heidelberg, Germany

⁷University Hospital Heidelberg, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Heidelberg, Germany

Purpose: Data regarding treatment and survival outcome of patients with adenocarcinoma of the head and neck are limited to case reports and case series due to the rareness of these tumors. As a consequence of lacking evidence, treatment guidelines do not exist. We aimed to analyze the effect of a bimodal irradiation regime with intensity modulated radiotherapy (RT) and carbon ion boost on local control (LC) and survival for a relatively large patient collective.

Materials and methods: Patient records of eighty-one consecutive patients between 2009 and 2018 were analyzed retrospectively and Kaplan-Meier estimates for LC, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were compared among patients with minor salivary gland carcinoma (SGC), major SGC and major salivary duct carcinoma (SDC) according World Health Organization (WHO). Prognostic factors were identified using the log-rank test and the cox-regression model. Toxicity was assessed according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.

Results: Median follow-up was 46 months (range, 9–130 months). The 3-year and estimated 5-year Kaplan-Meier rates were 83% and 75% for LC, 74% and 50% for OS and 60% and 53% for PFS, respectively. While bimodal RT for minor SGC resulted in a decreased 5-year LC rate of 66% vs. 91% for each major SGC and major SDC ($p < 0.01$),

no significant survival differences could be identified among the three groups regarding OS ($p=0,51$) and PFS ($p=0,43$). Nevertheless, major SDC showed a decreased PFS with an estimated 5-year PFS of 36% vs. 55% for minor SGC and 56% for major SGC ($p=0,43$). In multivariate analyses, bilateral tumor side (vs. unilateral) solely could be identified as independent negative prognostic factor for LC ($p=0,002$) and OS ($p=0,035$). Regarding PFS, male gender ($p=0,028$), N + stage ($p=0,021$) and non-operability ($p=0,044$) negatively affected PFS. Acute and late grade ≥ 3 toxicities occurred in 17 (acute toxicity, 21%) and 20 patients (late toxicity, 25%).

Conclusion: Radiotherapy including active raster-scanning carbon ion boost for dose-escalation in relatively radio resistant adenocarcinoma of the head and neck resulted in favorable survival outcome and moderate toxicity. Nevertheless, the variety of histological subtypes makes the interpretation of these results difficult.

P17-8-jD

Bimodal radiotherapy with active raster-scanning carbon ion radiotherapy and intensity modulated radiotherapy in high-risk nasopharyngeal carcinoma results in excellent local control

Akbaba S.^{1,2,3,4*}, Held T.^{1,2,3,4}, Lang K.^{1,2,3,4}, Herfarth K.^{1,2,3,4,5}, Hörner-Rieber J.^{1,2,3,4,5}, Forster T.^{1,2,3,4}, Federspil P.⁶, Häfner M.^{1,2,3,4}, Rieken S.^{1,2,3,4,5}, Plinkert P.⁶, Debus J.^{1,2,3,4,5}, Adeberg S.^{1,2,3,4,5}

¹University Hospital Heidelberg, Department of Radiation Oncology, Heidelberg, Germany

²Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Germany

³National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg, Germany

⁴Heidelberg Ion-Beam Therapy Center (HIT), Heidelberg, Germany

⁵German Cancer Research Center (DKFZ), Clinical Cooperation Unit Radiation Oncology, Heidelberg, Germany

⁶University Hospital Heidelberg, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Heidelberg, Germany

Background: In this analysis, we aimed to present the first results of carbon ion radiotherapy (CIRT), which is known for its conformal dose-distribution and increased biological effectiveness, in the treatment of high-risk nasopharyngeal carcinoma (NPC).

Methods: We retrospectively analyzed twenty-six consecutive patients who have been treated with CIRT for high-risk NPC between 2009 and 2018 in our center. Carbon ion (C12) boost was applied in a bimodal setting combined with an intensity modulated radiotherapy (IMRT) base plan. Median cumulative total dose was 74 Gy (RBE) and patients with inoperable ($n=17$, 65%) or incomplete resected ($n=7$, 27%) tumors were included into analysis. Overall, 81% received concomitant chemotherapy ($n=21$).

Results: Median follow-up time was 40 months (range 10–97 months) for all patients. At last follow-up, 92% of the patients were still alive. We could identify excellent tumor response with complete tumor remission (CR) in 60% ($n=15/25$), partial tumor remission (PR) in 20% ($n=5/25$) and stable disease (SD) in 12% ($n=3/25$) of the patients according to the RECIST criteria. Despite unfavorable tumor characteristics, only one patient showed a locally in-field recurrence after 56 months (4%) and another patient a locoregional recurrence into the unilateral cervical lymph nodes after 21 months (4%). The 2-year local control (LC), distant progression-free survival (DPFS) and overall survival (OS) were 95%, 93%, 100% and the estimated 5-year LC, DPFS and OS were 90%, 86%, 86%, respectively. Overall, treatment was tolerated well with 20% acute and 16% chronic grade 3 side effects. No toxicity >3 grade occurred.

Conclusion: Bimodal radiotherapy including IMRT and active raster-scanning CIRT for high-risk nasopharyngeal cancer is a safe treat-

ment method resulting in moderate toxicity and excellent local control. A larger patient number and longer follow-up time would be necessary to strengthen the current findings.

P17-9-jD

Genetische und bildgebende intratumorale Heterogenität bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren

Zwirner K.^{1*}, Leibfarth S.², Hilke F.J.³, Matthes J.³, Winter R.², Welz S.¹, Gatidis S.⁴, Nann D.⁵, Ossowski S.³, Breuer T.⁶, La Fougère C.⁷, Nikolaou K.⁴, Riess O.³, Schroeder C.³, Thorwarth D.², Zips D.¹

¹Universitätsklinik für Radioonkologie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

²Forschungssektion Biomedizinische Physik, Universitätsklinik für Radioonkologie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

³Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Medizinische Fakultät, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

⁴Department für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Radiologische Universitätsklinik, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

⁵Institut für Pathologie und Neuropathologie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

⁶Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

⁷Department für Nuklearmedizin, Radiologische Universitätsklinik, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

Einleitung: Genetische und radiologische Charakteristika von Tumoren können für personalisierte Therapieansätze in der Tumorthherapie genutzt werden. Funktionelle Zusammenhänge oder komplementäre Merkmale sind denkbar („Radiogenomics“). Zudem ist die intratumorale Heterogenität sowohl radiologisch als auch genetisch von Interesse, da durch unterschiedliche zelluläre Prozesse innerhalb eines Tumors Resistenzmechanismen und divergierendes Therapieansprechen vermutet werden können.

Methoden: Bei sechs Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals Tumoren wurden basierend auf einem prätherapeutischen FDG-PET/MRT jeweils zwei separate Tumorproben gewonnen und mittels Next-Generation Sequencing auf somatische Mutationen untersucht. Die korrespondierende regionale Diffusionseinschränkung (ADC mean) und FDG-Aufnahme (SUV mean) der Biopsie-Areale wurde mit der Heterogenität der genetischen Profile korreliert.

Ergebnisse: Die intratumorale Heterogenität der untersuchten Kopf-Hals Tumore war gering. Die Mehrheit der Proben zeigte übereinstimmende somatische Varianten und Treibermutationen, insbesondere wenn die Proben aus demselben Primärtumor stammten ($n=3$). Zwischen dem Primarius und dazugehörigen Lymphknotenmetastasen imponierte eine leicht zunehmende Heterogenität ($n=2$). Bei einem Patienten mit Feldkanzerose und zwei unterschiedlich lokalisierten Primärtumoren fanden sich jedoch deutlich unterschiedliche Treibermutationen, die als Targets für gezielte Therapien geeignet wären (*BRCA2* vs. *PIK3CA*). Es konnte keine konklusive Korrelation zwischen der genetischen und der bildgebenden Heterogenität festgestellt werden.

Diskussion: In dieser Kohorte von Kopf-Hals Tumoren war die intratumorale genetische Heterogenität begrenzt. Einzelne Probenentnahmen scheinen die relevanten Treibermutationen eines Primärtumors ausreichend abzubilden. Hingegen sollte bei Lymphknotenmetastasen eine Sequenzierung beider Läsionen diskutiert und bei zwei verschiedenen Primärtumoren angestrebt werden. Multiparametrische bildgebende Parameter im PET/MRT scheinen differente biologische Mechanismen abzubilden und könnten somit als komplementäre Informationen genutzt werden.

P17-10-jD**Langzeitergebnisse von oligometastasierten Kopf-Hals-Tumoren nach lokaler Therapie aller Metastasen**

Weissmann T.^{1*}, Höfler D.², Semrau S.², Lettmaier S.², Fietkau R.², Putz F.²

¹FAU Erlangen-Nürnberg, Radioonkologie, Erlangen, Deutschland

²FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

Fragestellung: Nachweis einer potenziellen Prognoseverbesserung im Langzeitüberleben durch einen radikalen Strategieansatz mit ablativ dosierter Radiotherapie aller Metastasen.

Methodik: Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 42 Patienten mit oligometastasierten Kopf-Hals-Tumoren. Als Therapiebeginn wurde die erste Behandlung in der oligometastasierten Situation festgelegt. Therapiebeginn war in einem Zeitraum von Februar 2008 bis Juli 2018. Für die gesamte Patientenkohorte war eine lokal ablativ-dosierte Radiotherapie aller Metastasen erfolgt. Es erfolgte eine uni-/multivariate Analyse zur Untersuchung der Einflussfaktoren Primärtherapie, Alter des Patienten, ECOG Status, Art der Metastasierung synchron vs. metachron sowie Metastasenanzahl auf das Gesamtüberleben.

Ergebnisse: Für die Patientenkohorte mit einem medianen Alter von 60 Jahren (Range 41–82 Jahre) ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 15,1 Monaten (95 % CI 9,3–21,0 Monate). Das mediane Follow-Up betrug 40,7 Monate (95 % CI 23,6–57,7). Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensrate lag bei 62 %, 31,4 % und 13,5 %. Zum Auswertungszeitpunkt waren 69 % ($n=29$) der 43 Patienten verstorben. In der multivariaten Analyse mit Einschluss von ECOG, Therapiemodalität Primarius, Alter, Art der Metastasierung synchron vs. metachron und Metastasenanzahl war der ECOG Status der einzige signifikante prognostische Parameter mit einem Hazard Ratio von 1,86 pro ECOG-Punkt; $p=0,039$.

Schlussfolgerung: Bei metastasierten Kopf-Hals Tumoren kann durch einen Therapieansatz, der die lokale Therapie aller Metastasen einschließt ein Langzeitüberleben erreicht werden. In der multivariate Analyse zeigt sich der ECOG Status prognostisch bedeutsam.

P18 – Lebensqualität, Patientensicherheit**P18-1-jD****Stärkung des interaktionalen Empowerments von Krebspatienten durch die Verwendung affektiver Question-Prompts**

Zetzl T.*, Van Oorschot B., Gruner S.

Universitätsklinikum Würzburg, Interdisziplinäres Zentrum Palliativmedizin, Würzburg, Deutschland

Fragestellung: Häufig berichten Krebspatienten von einer unbefriedigenden Informationsbereitstellung (Tewes et al. 2018). Question Prompts (QP, „Fragelisten“) als patientenorientierter, aktivierender Ansatz unterstützen Patienten dabei, die für sie wichtigen Fragen im Gespräch mit dem Behandlungsteam selbst anzusprechen, um den individuellen Informationsbedarf zu decken. Häufig werden durch QP nur kognitive Wissensinhalte abgedeckt (kQP), was dazu führen kann, dass Patienten zwar gut informiert, jedoch weiterhin unzufrieden sind, da auf Sorgen und Befürchtungen nicht eingegangen wird (Bensing und Verhaak 2004). Deshalb wurden in der vorliegenden Studie ergänzend „affektive“ QP (aQP) genutzt, die direkt das Ansprechen von Sorgen und Befürchtungen im Arztgespräch unterstützen. Es wurde untersucht, wie aQP von Patienten angenommen werden und ob diese den Patienten in Bezug auf die Zusammenarbeit mit dem radioonko-

logischen Behandlungsteam stärken (interaktionales Empowerment, Zimmerman, 1995).

Methodik: Nach Aufklärung und Einwilligung in die Studienteilnahme wurden im Zeitraum von Juni bis Oktober 2018 279 volljährige Krebspatienten vor dem ersten Arztgespräch der Strahlentherapie randomisiert der Interventionsgruppe ($N=139$) oder Kontrollgruppe ($N=140$) zugeteilt. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine aQP Liste, die vorformulierte Teilsätze und Themenbereiche enthält, mit der Bitte diese im Arztgespräch zu nutzen. Nach dem Arztgespräch füllten beide Gruppen einen inhaltlich validierten Fragebogen zum interaktionalen Empowerment aus. Zudem bewertete die Interventionsgruppe die Anwendung, Verständlichkeit und Nützlichkeit der aQP.

Ergebnis: Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer beträgt 64,9 Jahre (SD 11,9), knapp die Hälfte davon sind Frauen (46 %). 64 % der Interventionsgruppe benutzten die QP „sehr“ bzw. „eher schon“, 88 % fanden sie „sehr“ bzw. „eher schon“ verständlich und 61 % bewerteten sie als „sehr“ bzw. „eher schon“ nützlich. Die Teilnehmer der Interventionsgruppe berichteten von einem signifikant höheren interaktionalen Empowerment im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe ($t(277)=-2,71$, $p=0,007$, 95 % CI[-1,61, -0,26], $d=0,29$).

Schlussfolgerung: Die im Aufklärungsgespräch eingesetzten aQP verbesserten die selbsteingeschätzte Kompetenz zur Zusammenarbeit mit dem Behandlungsteam und stärkten somit das interaktionale Empowerment. Die Frageliste wurde von den Patienten gut angenommen und soll zukünftig als gewinnbringendes und einfaches Instrument in die Routine eingeführt werden. Die gezielte Unterstützung der Patienten bei der Thematisierung von Sorgen und Befürchtungen ist eine wichtige Neuerung.

P18-2-jD**Supportivtherapie und Dexamethason mit oder ohne Re-Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit rezidivierten zerebralen Metastasen, die sich nicht für eine Resektion oder stereotaktische Radiotherapie eignen: die RECARE-Studie**

Schlaich F.^{1,2,3*}, Höne S.J.^{1,2,3}, Krisam J.⁴, Welte S.^{1,2,3}, Jäkel C.^{1,2,3,5}, Lang K.^{1,2,3}, El Shafie R.A.^{1,2,3}, Adeberg S.^{1,2,3}, Hörner-Rieber J.^{1,2,3}, Hauswald H.^{1,2,3}, Rieken S.^{1,2,3}, Kieser M.⁴, Debus J.^{1,2,3,5,6}, Bernhardt D.^{1,2,3}

¹Heidelberg University Hospital, Department of Radiation Oncology, Heidelberg, Deutschland

²Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Deutschland

³National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg, Deutschland

⁴Heidelberg University Hospital, Institute of Medical Biometry and Informatics, Heidelberg, Deutschland

⁵German Cancer Research Center (DKFZ), Clinical Cooperation Unit Radiation Oncology, Heidelberg, Deutschland

⁶Heidelberg University Hospital, Heidelberg Ion-Beam Therapy Center (HIT), Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Bis zur Hälfte aller Patienten mit soliden Tumoren können im Erkrankungsverlauf zerebrale Metastasen entwickeln, die häufig auch einer Ganzhirnbestrahlung bedürfen. Darüber hinaus kann bei einem intrazerebralen Rezidiv eine Re-Bestrahlung des Ganzhirns erforderlich werden, wenn neben einer optimalen Supportivtherapie (OSC) nur limitierte alternative Therapiemöglichkeiten bestehen, wie z. B. eine palliative Systemtherapie. Im Hinblick auf die eingeschränkte Lebenserwartung in dieser Erkrankungssituation ist eine robuste Abwägung von Nutzen und Risiken, insbesondere im Hinblick auf funktionelle Einschränkungen und Lebensqualität durch eine Re-Ganzhirnbestrahlung essentiell. Es finden sich hierzu insgesamt wenige retrospektive Publikationen, wobei weitere Studien, insbesondere

auch zur Findung eines optimalen Dosiskonzepts und einer optimalen Patientenselektionierung, benötigt werden. Prospektive Daten hierzu bestehen aktuell nicht.

In der vorliegenden Studie soll zunächst die Wirksamkeit und Verträglichkeit von OSC mit einer Re-Ganzhirnbestrahlung mit einer gebräuchlichen Dosis von 20 Gy in 10 Fraktionen im Vergleich zu OSC alleine prospektiv evaluiert werden.

Methodik: Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, zweiarmlige Phase II-Studie. Insgesamt sollen 40 Patienten mit rezidierten zerebralen Metastasen nach Ganzhirnbestrahlung rekrutiert werden, die sich nicht für eine Resektion oder stereotaktische Radiotherapie eignen. In beiden Studienarmen erfolgt eine optimale Supportivtherapie (Schmerztherapie, Ernährungstherapie, etc., inklusive antiödematöser Therapie mit Dexamethason). Im Interventionsarm ist diese ergänzt um eine Re-Ganzhirnbestrahlung mit 20 Gy in 10 Fraktionen. Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf der WHO Performance Status Skala auf mehr als 3. Sekundäre Endpunkte sind Lebensqualität, Gesamtüberleben, Toxizität sowie funktionelle Selbständigkeit (Barthel Index). Klinische Visiten erfolgen in Abständen von 4 bzw. 8 Wochen für einen Zeitraum von insgesamt 12 Monaten.

Schlussfolgerung: In der vorliegenden Studie soll der Stellenwert einer Re-Ganzhirnbestrahlung bei rezidierten zerebralen Metastasen im Hinblick auf das funktionelle und qualitative Ergebnis vor dem Hintergrund einer eingeschränkten Lebenserwartung evaluiert werden. Die Studie soll als Grundlage für anschließende Phase II/III-Studien dienen, die einen möglichen Überlebensvorteil durch eine erneute Ganzhirnbestrahlung prüfen sollen.

P18-3-jD

International survey on electronic patient-reported outcomes by the EORTC young Radiation oncology group

Thieme A. H.^{1*}, Mehrhof F.¹, Eller Y. G.², Ostheimer C.³, Rivin del Campo E.⁴, Abrunhosa-Branquinho A.⁵, Clementel E.⁶, Desideri I.⁷, Fiore M.⁸, Hafeez S.⁹, Hoeben B.¹⁰, Kaidar-Person O.¹¹, Kindts I.¹², Meattini I.⁷, Mercier C.¹³, Nevens D.¹⁴, Ollivier L.¹⁵, Suppli M. H.¹⁶, Visani L.⁷, Baumert B. G.¹⁷, Zhu H.¹⁸, Adebahr S.^{19,20,21}

¹Charite, Department of Radiation Oncology, Berlin, Germany

²University Hospital of Bern, Department of Radiation Oncology, Bern, Switzerland

³Universität Halle, Halle, Germany

⁴Tenon University Hospital, Department of Radiation Oncology, Paris, France

⁵Centro Hospitalar Lisboa Norte-E.P.E.-Santa Maria, Department of Radiation Oncology, Lisbon, Portugal

⁶EORTC, Headquarters, Brussels, Belgium

⁷Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Oncology Department, Florence, Italy

⁸Campus Bio-Medico, Radiation Oncology, Rome, Italy

⁹Institute of Cancer Research-Royal Marsden NHS Foundation Trust, Radiotherapy and Imaging, London, United Kingdom

¹⁰Radboud University Medical Center, Department of Radiation Oncology, Nijmegen, Netherlands

¹¹Rambam Medical Center, Oncology Institute-Radiation Oncology and Neuroncology Unit, Haifa, Israel

¹²University Hospital Leuven, Lab of Experimental Radiation Oncology, Leuven, Belgium

¹³University of Antwerp, Molecular Imaging-Pathology-Radiotherapy & Oncology MIPRO, Antwerp, Belgium

¹⁴Iridium Cancer Network, Department of Radiation Oncology, Wilrijk-Antwerp, Belgium

¹⁵University Hospital CHRU Morvan, Radiation Oncology Department, Brest, France

¹⁶Rigshospitalet-Copenhagen University Hospital, Department of Oncology, Copenhagen, Denmark

¹⁷University Hospital Bonn, Department of Radiation Oncology, Bonn, Germany

¹⁸Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Radiation Oncology, Shanghai, China

¹⁹University of Freiburg, Medical Center, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Freiburg, Germany

²⁰German Cancer Consortium (DKTK) Partner Site Freiburg, Freiburg, Germany

²¹German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

Objectives: Complete, accurate and examiner-independent documentation of patient oriented clinical outcomes is essential for both clinical routine practice and trials. Currently, adverse events (AEs) following radiotherapy (RT) are mostly investigator-reported, omitting the essential perspective of the patient. Patient-reported outcomes (PROs) can be prognostic for clinical outcome and are increasingly accepted. The young Radiation Oncology Group (yROG) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) conducted an international survey to capture utilization, acceptance and perceived benefits of PROs. The survey further aimed at ranking features for an electronic PRO tool (ePRO). The results of the survey will be used to elaborate an app usable on handheld devices and PCs which will be freely available as a science tool for the radiation oncology community.

Methods: The survey was addressed to physicians, radiation therapy technicians (RTTs) and nurses from 26 countries worldwide, who regularly treat and manage patients undergoing RT. A publicly accessible online survey consisting of 40 questions and rating ePRO features on a 5-point (pt) bipolar Likert-scale ranging from 1 (very unimportant) to 5 (very important) was created and promoted via newsletters to the EORTC network and national radiation oncology societies.

Results: From July to December 2018 the survey collected 367 replies from 26 countries: Germany (GER) (24.3%, $n=86$), Italy (13.3%), China (12.1%), Denmark (11.6%), Israel (9.9%), France (4.5%) and other countries (24.3%). Participants were Radiation (70.6%), Clinical (10.7%) or Medical Oncologists (8.5%), RTTs (5.6%) and RT Nurses (1.4%) working mainly in university (68.9%) or public (20.1%) hospitals. PROs were considered to be important for RT treatment (international (int): average (avg) 4.1 pts, GER: avg 4.0 pts), although implemented by less than half of the interviewees (int: 42.4%, GER: 41.9%). Main reasons for non-use of PROs were inaccessibility of ePRO (int: 77.5%, GER: 84%) and additional time consumption (int: 41.7%, GER: 48%). Almost all respondents (int: 96.9%, GER: 95.3%) confirmed they would use ePRO in clinical routine if available at their institution. The 3 highest ranked features for ePRO were usability by patients (int/GER: avg 4.7 pts)/by medical staff (int/GER: avg 4.6 pts) and the possibility to export data (int/GER: avg 4.5 pts). ePRO was ranked most reasonable for curative (int/GER: avg 4.5 pts) compared with oligometastatic (int: avg 3.7 pts, GER: avg 3.6 pts) and palliative (int/GER: avg 3.7 pts) patients. The highest ranked entities to benefit from ePRO were head and neck (int: avg 4.5 pts, GER: avg 4.2 pts) and gynecological tumors (int/GER: avg 4.2 pts).

Conclusions: The survey indicates a high demand for ePRO in the field of radiation oncology. An app to assess PROs for RT-related AEs was successfully created and its design will now be adapted to feature-ratings of the survey.

P18-4-jD

Querschnittstudie zur Religiosität und Spiritualität bei Patienten in strahlentherapeutischer Behandlung

Welsch S.^{1*}, Hampel N.², Baehr A.¹, Oertel M.¹, Heuft G.², Eich H. T.¹

¹Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Münster, Deutschland

²Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Münster, Deutschland

Fragestellung: In angelsächsischen Studien zeigte sich, dass Patienten (PA), die sich als religiös einschätzen, während einer strahlentherapeutischen Behandlung über eine höhere Lebensqualität berichten als PA ohne diese Orientierung. Ob in Deutschland während einer Radiatio (RTx) Religiosität und Spiritualität (RS) für die betroffenen Patienten eine Rolle spielen, wurde bislang kaum erforscht und wird in dieser Studie untersucht.

Methodik: Ab Januar 2017 wurden strahlentherapeutisch behandelte PA gebeten, den Fragebogen zu religiösen Einstellungen (FRA-RE, Heuft 2016) zu bearbeiten. Insgesamt wurden 500 PA vor Beginn der RTx auf die Teilnahme angesprochen, 275 PA füllten den Fragebogen aus. Die Studie wurde durch die Ethikkommission genehmigt, schriftliches Einverständnis der PA lag vor. Es erfolgte eine alters- und geschlechtskontrollierte statistische Auswertung mittels partieller Korrelationen und Mittelwertsvergleichen.

Ergebnis: In der Stichprobe von 275 PA waren 53,8 % Frauen. 79,6 % waren älter als 50 Jahre. 85,1 % hatten einen Karnofsky-Index ≥ 80 %. Bei 70,2 % der PA lagen bei Erstkontakt keine Metastasen vor und 66,9 % wurden als kurativ eingeschätzt. 38,9 % stellten sich nach einer Tumoroperation (OP) vor, 25,8 % ohne Vortherapien (VTx). Eine Chemotherapie (CTx) erhielten zuvor 7,6 % und eine Vor-RTx wurde bei 5,5 % verzeichnet, multiple VTx wiesen 22,2 % auf. Die größte Gruppe stellten PA mit Brustkrebs mit 24,2 %, gefolgt von 11,3 % mit gutartigen Erkrankungen und 8,7 % mit Prostatakrebs. Alle anderen Entitäten waren seltener. 65,8 % der PA gaben an religiös/sehr religiös zu sein. Vergleicht man die Gruppen miteinander, war kein Unterschied bzgl. RS zwischen gutartigen und bösartigen Erkrankungen, kurativ und palliativ therapierten, bzw. metastasierten und nicht metastasierten PA nachweisbar. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass sich PA nach der CTx als religiöser einschätzen ($r=0,19$; $p=0,05$) und öfter beten ($r=0,24$; $p=0,05$) als PA ohne Erfahrungen mit CTx. Auch nach multiplen VTx lässt sich eine höhere Religiosität im Vergleich zu den anderen Subgruppen (nur OP, Vor-RTx, keine VTx) verzeichnen ($r=0,18$; $p=0,05$). Nach alleiniger OP sind die PA weniger religiös als PA ohne OP ($r=-0,2$; $p=0,05$) und beten weniger ($r=-0,29$; $p<0,001$). Einzig bei PA mit Prostatakarzinom lässt sich eine höhere Religiosität ($r=0,17$; $p=0,05$) und religiöse Praxis ($r=0,16$; $p=0,05$) gegenüber anderen PA zeigen.

Diskussion: Es lässt sich vermuten, dass die Ergebnisse einen zeitlichen Zusammenhang widerspiegeln, da PA, die bisher nur eine OP erhielten, meist kurz nach der Diagnosestellung in der Klinik für Strahlentherapie vorstellig wurden. PA mit mehreren VTx oder nach CTx haben meist einen größeren zeitlichen Abstand zur Erstdiagnose. Auch PA mit Prostatakrebs haben dies zumeist. Es scheint zunächst eine Abkehr von RS zu geben, welche sich mit der Krankheitsdauer verändert. Diese Daten können eine Sensibilität für die Variabilität religiöser und spiritueller Orientierung von RTx-PA über die Behandlungszeit vermitteln.

P18-5-jD

Ambulante Radiochemotherapie von Analkarzinomen: Gesamtüberleben, Lokoregionäre Rezidive und Lebensqualität als relevante onkologische Parameter

Exner S.^{1*}, Weise C.¹, Kroesen A.², Spira G.¹

¹Strahlentherapie OTC Köln, Köln, Deutschland

²Krankenhaus Porz am Rhein, Allgemein-, Viszeral und Unfallchirurgie, Köln, Deutschland

Fragestellung: Ziel der Studie war es die onkologisch relevanten Ergebnisse und die Lebensqualität von Patienten/-innen mit Analkarzinom nach simultaner Radiochemotherapie (RCT) zu evaluieren.

Methodik: In dieser retrospektiven Studie wurden 50 Patienten/-innen mit Analkarzinom, die zwischen September 2009 und Dezember 2018

an unserem Institut ambulant mit definitiver RCT behandelt wurden, ausgewertet. Das Gesamtüberleben (GÜ) und das Lokoregionäre Rezidivfreie Überleben (LRÜ) wurden unter Berücksichtigung von Risikofaktoren analysiert. Die Lebensqualitätserhebung erfolgte mittels EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-CR29. Bei 32 Patienten/-innen erfolgte eine telefonische Abfrage der Fragebögen.

Ergebnis: Das Patientenkollektiv setzte sich aus 15 Männern (30 %) und 35 Frauen (70 %) zusammen. Das mediane Alter betrug 63 Jahre (Bereich von 29 bis 91 Jahren). 44 Patienten (88,0 %) wurden mit IMRT-Technik behandelt, 6 Patienten 3D-konformal (12 %). 21 Patienten waren nodal-positiv (42,0 %) und 29 nodal-negativ (58,0 %). Die mittleren Nachbeobachtungszeit betrug 25,3 Monaten (Bereich: 1,4–89,9). 48 Patienten (96 %) erreichten eine klinisch komplette Remission. Das 5-Jahres-GÜ und LRS war 92,1 % bzw. 83,4 %. In den Symptomskalen der EORTC-Fragebögen zeigte sich am häufigsten, Beeinträchtigungen durch Diarrhöen, Abgeschlagenheit, Schlafstörungen, verringertes sexuelles Interesse und sexuelle Dysfunktion. In der Multivariat-Analyse konnte kein signifikanter Unterschied im GÜ zwischen IMRT und 3D-konformaler RCT bzw. nodal-positiven und -negativen Patienten beobachtet werden.

Schlussfolgerung: Ambulant durchgeführt, bietet die definitive Radiochemotherapie beim Analkarzinom ein hervorragendes Ansprechen mit exzellentem Überleben und Funktionserhalt des Analsphinkters. Mögliche Spätnebenwirkungen scheinen einen geringen Einfluss auf die Lebensqualität zu haben. Signifikanter Unterschied im GÜ durch die Bestrahlungstechnik oder Lymphknotenbefall war in unseren Kollektiv nicht zu beobachten.

P18-6-jD

Die Entwicklung der körperlichen Funktionsfähigkeit älterer Krebspatientinnen und Krebspatienten vor und 6 Monate nach Tumorthherapie – eine prospektive Beobachtungsstudie

Kooyman J.^{1*}, Medenwald D.², Golla A.³, Stangl G.⁴, Steckelberg A.⁵, Vordermark D.², Schmidt H.⁵

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

²Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Strahlentherapie, Halle (Saale), Deutschland

³Institut für Rehabilitationsmedizin, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

⁴Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Agrar- und Ernährungswissenschaften, Halle (Saale), Deutschland

⁵Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft, Halle (Saale), Deutschland

Fragestellung: Um Lebensqualität und körperliche Funktionalität älterer Krebsbetroffener langfristig zu erhalten, bedarf es zielgruppenorientierter Interventionsstrategien, die die Heterogenität z. B. bezüglich krankheitsspezifischer Merkmale, Komorbiditäten, Funktionalität, und weiterer durch Interventionen beeinflussbarer Faktoren berücksichtigen. In dieser Studie sollen auf Basis objektiver und subjektiver Parameter Hypothesen zu modifizierbaren Risikofaktoren generiert werden, die mit der Entwicklung der körperlichen Funktion assoziiert sind.

Methodik: In die prospektive Beobachtungsstudie wurden 40 PatientInnen (≥ 65 Jahre mit soliden Tumoren) vor strahlentherapeutischem Behandlungsbeginn eingeschlossen. Zur Baseline, nach 6 und 12 Monaten wurden folgende Assessment-basierte und patientenberichtete Angaben erhoben: krankheitsbezogene Daten, ADL, IADL, Ernährungsstatus, Albumin, Bioimpedanzanalyse, Nikotin- und Alkoholkonsum, körperliche Funktion [Handkraft, Timed up and go test (TUG), 6-Min. Gehtest (6-MWT)], Kognition, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL, EORTC Kernfragebogen QLQ-C30 und elderly mo-

dul ELD-14), soziale Situation, Depression (PHQ9), frühere und aktuelle körperliche Aktivität sowie Motivation zu körperlicher Aktivität, ergänzt durch postalische Befragungen (nach 3 und 9 Mo.).

Ergebnisse: Es wurden $n=40$ PatientInnen, darunter $n=16$ Frauen, mit durchschnittlichem Alter von 74,4 Jahren ($\pm 5,3$) eingeschlossen. Die häufigste Tumorklassifikation war Lunge $n=19$, $n=26$ wurden mit kombinierter Radiochemotherapie behandelt. Ungewollter Gewichtsverlust wurde zu Therapiebeginn von $n=26$ angegeben. Die Assessments der körperlichen Funktion zur Baseline ergaben: TUG: $09,3 \pm 3,5$ definitiv behandelten Patienten betrug sec., 6-MWT: 0348 ± 97 m, Handkraft re.: $026,9 \pm 8,7$ kg. Zum 6-Monats-Follow-up konnten Daten von 28 TeilnehmerInnen analysiert werden. Bei dieser Stichprobe zeigte sich bezüglich der HRQOL ein klinisch relevanter Abfall (>10 Pkt.) des MW der körperlichen Funktionalität (t0: $079,8 \pm 18,1$; t2: $065,0 \pm 26,7$), eine Zunahme der Fatigue (MW, t0: $031,4 \pm 25,6$; t2: $042,4 \pm 31,0$) sowie eine Zunahme der Bewegungseinschränkungen (MW, t0: $024,8 \pm 26,6$; t2: $042,2 \pm 34,4$). TUG ($r=-0,523$), Albumin ($r=0,446$) und PHQ9-Score ($r=-0,486$) zeigten die stärksten Korrelationen (r =Spearman's Rangkorrelationskoeffizient) mit der nach 6 Monaten erhobenen körperlichen Funktionalität.

Schlussfolgerung: Die ersten Follow-up Daten zeigen eine klinisch relevante Verschlechterung der körperlichen Funktionalität. Individuelle körperliche Aktivität, mentale Gesundheit, soziale Situation und ein guter Ernährungsstatus zeigten sich mit einem Erhalt der körperlichen Funktionalität assoziiert. Nach Analyse des 12 Mo. Follow-ups sollten die Hypothesen in weiteren Studien geprüft und gezielte Interventionen entwickelt werden, um das Risiko einer Dekonditionierung zu vermindern.

P18-7-jD

Patient reported outcomes zu Lebensqualität und Fatigue unter Radiatio des Mammakarzinoms im Zeitalter der Hypofraktionierung

Hauth F.*, Weidner N., Heinrich V., De-Colle C., Zips D., Gani C.

UKT Tübingen, Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

Fragestellung: Seit 2018 ist die hypofraktionierte Radiatio ein Standard in der Adjuvanz des Mammakarzinoms. Die Fatigue ist in der Literatur eine der häufigsten Beschwerden unter Bestrahlung des Mammakarzinoms, die Auswirkung der kürzeren Behandlungsdauer auf die Lebensqualität und die Entwicklung einer Fatigue wurde bisher jedoch nur unzureichend untersucht. Die aktuelle Studie untersucht daher „Patient reported outcomes“ zu Lebensqualität und Fatigue bei Mammakarzinompatientinnen vor und nach einer Strahlentherapie.

Methodik: Lebensqualität und Fatigue vor und nach Strahlentherapie wurden mittels „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue“ (FACIT-F) Scala bei 69 Patientinnen ($n=33$ hypofraktionierte, $n=36$ normofraktionierte) mit Mammakarzinomen erhoben. Untersucht wurde der Einfluss von Parametern wie Alter, vorangegangene Systemtherapien und Fraktionierung auf Lebensqualität und Fatigue zu Beginn der Therapie und ihrem Verlauf. Für t-Tests und multivariaten Regressionsanalysen wurde ein $p < 0,05$ als Signifikanzniveau festgelegt.

Ergebnis: Patientinnen, die vor der Radiatio eine (neo-)adjuvante Chemotherapie ($n=22$) erhielten zeigten bereits vor Bestrahlungsbeginn eine ausgeprägtere Fatigue-Symptomatik ($31,3$ vs. $39,1$, $p=0,021$) und ein niedrigeres „physical well being“ (PWB) ($23,5$ vs. $19,7$, $p < 0,007$) als Patientinnen ohne Systemtherapie. In der Gesamtkohorte zeigte sich keine signifikante Veränderung der Fatiguesymptomatik vor und nach der Bestrahlung ($35,9$ vs. $34,1$, $p=n.s.$), weder bei hypo- ($33,7$ vs. $32,0$, $p=n.s.$) noch bei normofraktionierte Behandlungen ($38,0$ vs. $36,1$, $p=n.s.$). Eine signifikante Zunahme der Fatiguesymptomatik ($38,1$ vs. $34,7$, $p=0,002$) bei gleichzeitiger Abnahme des PWB ($23,6$ vs. $21,5$, $p=0,001$) ließ sich bei Patientinnen ohne vorangegan-

gene Systemtherapie nachweisen, während Patientinnen mit vorheriger Chemotherapie keine Veränderung der Fatigue ($31,3$ vs. $32,9$, $p=n.s.$) oder des PWB ($19,9$ vs. $19,6$, $p=n.s.$) zeigten. Die deutlichste Zunahme der Fatigue zeigten Patientinnen, die keine Chemotherapie erhielten und bereits vor Therapie eine Fatigue (also Score <34) zeigten ($27,0$ vs. $22,0$, $p=0,032$). In der multivariaten Regression war einzig die vorangegangene Chemotherapie ein signifikanter Prädiktor für die Zunahme einer Fatiguesymptomatik ($p=0,018$), während Patientinnenalter und Fraktionierung keinen Einfluss zeigten.

Schlussfolgerung: Unsere Gesamtkohorte zeigte keine Zunahme der Fatiguesymptomatik unabhängig vom Fraktionierungsregime. Dennoch konnten Subgruppen identifiziert werden, die von interventionellen Studien zur Reduktion der Fatigue unter Radiatio profitieren könnten, insbesondere Patientinnen ohne vorangegangene Systemtherapie und mit vorbestehender Fatigue.

P18-8-jD

Unexpected discontinuations in patients undergoing radiotherapy

Asadpour R.^{1*}, Pigorsch S. U.¹, Combs S. E.^{1,2}

¹Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Munich, Germany

²Institute of Innovative Radiotherapy (iRT), Department of Radiation Sciences (DRS), Helmholtz Zentrum München, Munich, Germany

Introduction: Over 50% of all patients suffering from cancer undergo radiotherapy (RT) during the course of their disease. Patients are treated with RT both curatively and with palliative intention. Indication for RT is based on many factors, including patient performance status and life expectancy. However, due to several factors, early discontinuation of RT is observed in certain cases. To analyze the reasons for RT discontinuation a retrospective pilot-analysis has been performed on patients undergoing RT at the Technical University of Munich (TUM) between 2017 and 2018 including all patients who terminated RT early.

Methods/Design: We conducted an analysis on all patients undergoing modern RT in the department of radiation oncology at the Technical University of Munich between 2017 and 2018. All patients are documented prospectively in the institutional database including all relevant treatment and follow-up data. We selected patients who terminated RT too early.

Results: We identified 26 patients who terminated RT unexpectedly. 15 were male patients, 11 were female. 6 patients suffered from head and neck cancer, 5 patients were treated because of bone metastases, 4 patients had brain metastases, 2 patients were treated with RT because of glioblastoma and 2 because of lung cancer. 16 patients were treated with a palliative concept. There have been different reasons for termination of RT: 5 patients died during treatment because of their progressive malignancy. For private and personal reasons, 8 patients decided to quit RT at their own request. General condition got worse in 13 patients which lead to early discontinuation of treatment.

Conclusion: In most cases tumor progression is the main reason for discontinuation of RT. Fortunately only up to 1% of all patients terminated RT unexpectedly, which reflects the careful patient selection for RT as well as the patient case-mix in a university-based setting. RT is well tolerated due to the use of modern RT and provides effective palliation in certain cases. Furthermore multidisciplinary selection criteria in patients undergoing RT seem to be appropriate. The data are going to be evaluated in a multicenter project.

P18-9-jD**Einfluss ionisierender Strahlung auf die Funktionstüchtigkeit eines auf Telemetrie basierenden Monitoringsystems in der Strahlentherapie**

Channaoui M.^{1*}, Moor J.², Lipsky S.³, Bäumer C.⁴, Rehn S.¹, Stöbe U.², Haverkamp U.¹, Eich H. T.¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Münster, Deutschland

²FH Münster, Fachbereich Physikalische Technik, Münster, Deutschland

³Universitätsklinikum Münster, Geschäftsbereich IT, Münster, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Essen, Westdeutsche Protonentherapiezentrum Essen, Essen, Deutschland

Ziel: Das Ziel dieses Forschungsprojekts ist die Validierung eines auf Telemetrie basierenden Monitoring-Systems beim Einsatz im Feld einer therapeutischen ionisierenden Strahlung.

Hintergrund: Die Literatur-recherche zufolge sind die Robustheit und die Sensibilität verschiedener etablierter Monitoring Systeme in Bezug auf ionisierende Strahlung nicht erforscht.

Außerdem sind einige Ausfälle im klinischen Betrieb aufgezeichnet. Ein kausaler, ursächlicher Zusammenhang liegt derzeit nicht vor. Das Monitoringsystem Lifetouch von Isansys ist ein drahtloses, nichtinvasives am Körper getragenes Gerät zur kontinuierlichen Erfassung von Herzfrequenz-, RR-Intervall- und Atmungsdaten für alle Altersgruppen. Der Sensor analysiert durch die Ableitung der Herzpotenziale jeden Herzschlag, um kontinuierliche Herzfrequenz, Atemfrequenz und Herzfrequenz-variabilität in Echtzeit zu gewährleisten. Das System wird auf dem Brustkorb eines Patienten unter Verwendung von standardmäßigen und austauschbaren EKG-Elektroden getragen und enthält außerdem eine EKG-Visualisierungsfunktion zum Einrichten und Verifizieren des Systems.

Da einige mit diesem System dauerhaft überwachten Patienten mit ionisierender Strahlung therapiert werden müssen, muss das Monitoringsystem seine Funktion auch im Feld einer hochenergetisch ionisierenden Strahlung während der Behandlungszeit im vollen Umfang erfüllen.

Methodik: In der Radioonkologie des Universitätsklinikum Münster und am Westdeutschen Protonentherapiezentrum Essen (WPE) wurde das EKG-Monitoringsystem mit Photonen, Elektronen und Protonen verschiedener Dosisenergien unter strahlentherapeutisch ähnlichen Bedingungen bestrahlt. Während der Bestrahlung hat der Sensor EKG-Signale mit Sinusrhythmus konstanter Frequenz gemessen, die mit einem Simulator an den Elektroden erzeugt wurden.

Bei den Auswertungen der Messdaten wurden folgende Punkte analysiert:

- Ausfallrate des Sensors in einem bestimmten Zeitintervall
- Qualität der Signalübertragung vom Sensor zum Empfänger
- Qualität der gemessenen Werte
- Qualität der durch den Algorithmus errechneten Werte der Vitalparameter
- Einfluss der Strahlung auf gespeicherten Daten in dem Speichermedium
- Einfluss der Strahlung auf den Batteriezustand des Sensors

Ergebnisse: Das Monitoringsystem konnte während und nach der Bestrahlung seine Funktion im vollen Umfang erfüllen. Die Auswertungen der Messdaten haben gezeigt, dass es keinen für die sichere Patientenüberwachung bedeutsamen Unterschied zwischen den Messwerten mit Bestrahlung und den Werten ohne Bestrahlung gibt, sowohl Photonen als auch Protonen.

Schlussfolgerung: Die Messergebnisse haben gezeigt, dass während und nach der Bestrahlungszeit die Vitalparameter des Patienten ohne

Funktionsverlust des Monitoringsystems kontinuierlich überwacht werden können. Mit den Erkenntnissen aus diesem Forschungsprojekt kann das Monitoringsystem zu einer weiteren Studie freigegeben werden, in der dieses System

P18-10-jD**Initiale Untersuchungen zur Verwendbarkeit von RGSC-Atemmanagement am Halcyon Linearbeschleuniger**

Zimmermann M., Sabatino M., Kretschmer M., Giro C., Würschmidt F., Jöst V.*

Radiologische Allianz, Strahlentherapie, Hamburg, Deutschland

Fragestellung: Das Halcyon-System (Fa. Varian, Palo Alto, USA) in der Version 2.0 ist ein kompaktes, auf einer Ring-Gantry montiertes Linearbeschleunigersystem mit Bildgebungskomponenten. Eine CT-ähnliche Öffnung mit einem Durchmesser von 100 cm ermöglicht Rotationsgeschwindigkeiten von bis vier Umdrehungen pro Minute. Zwingend jeder Fraktion vorgeschaltet ist Bildgebung, entweder als kV-CBCT oder orthogonale 2D-MV-Aufnahmen. Derzeit sind weder ein integriertes Atemmanagement-System noch eine Motion Management Schnittstelle zur automatischen Strahlsteuerung am Halcyon verfügbar. Der Einsatz des für die Computertomographie klinisch etablierten und validierten RGSC (Respiratory Gating for Scanners, Fa. Varian, Palo Alto, USA) am Halcyon-System soll untersucht werden. Ziel dieser Arbeit ist die Implementierung der atemgesteuerten Bestrahlung in DIBH (*Deep Inspiration Breath Hold*) am Halcyon Beschleuniger.

Methodik: Das im Halcyon-Behandlungsraum installierte RGSC System soll zur Darstellung der Atemkurve genutzt werden und die DIBH-Prozedur unterstützen. Auf Basis dieser Information soll eine manuell ausgelöste Behandlung ermöglicht werden, wenn sich die Atemkurve des Patienten im vorgegebenen Bereich befindet. Nach der vom Hersteller vorgeschriebenen *Acceptance* wurden statische und dynamische Messungen mit dem programmierbaren 4D-Atemphantom Quasar (Modus Medical Devices, London, Ontario, Canada) durchgeführt. Ebenso wurde die Reproduzierbarkeit fünf realer Patientenatemkurven, übertragen auf das Quasar-Phantom, am Halcyon-System qualitativ bewertet. Abschließend wurde der neu entwickelte Workflow einer Risikoanalyse unterzogen.

Ergebnis: Die Hersteller-Acceptance wurde in allen untersuchten Punkten bestanden. Der Markerblock konnte innerhalb des klinisch sinnvollen Bereichs (10 cm in alle Raumrichtungen vom Isozentrum) sicher detektiert werden. Die prozentuale Abweichung der Amplitude war in diesem Bereich und über drei Messreihen mit unterschiedlicher Amplitude <10 %, die absolute Abweichung war <0,3 mm und nur in einzelnen Messungen zwischen 0,4 und 0,7 mm. Für die fünf untersuchten Patientenkurven konnte eine gute Übereinstimmung und Reproduzierbarkeit nachgewiesen werden. Für einen sicheren Ablauf der DIBH-Prozedur am Halcyon ergab die Risikoanalyse die Notwendigkeit zur erhöhten Aufmerksamkeit der MTRA mit Vier-Augen-Prinzip, eindeutigen Nomenklatur für RT-Pläne sowie in Arbeitsanweisungen hinterlegten Vorgaben für mögliche Isozentren.

Schlussfolgerungen: Die Untersuchungen mit dem Quasar-Atemphantom ergaben präzise und reproduzierbare Amplitudenmessungen mittels RGSC am Halcyon-System. Aufgrund der fehlenden Schnittstelle für Atemmanagementsysteme ist erhöhte Aufmerksamkeit für die manuelle Strahlauslösung notwendig. Die Kombination von RGSC und Halcyon zur Unterstützung atemgesteuerter Bestrahlungen in DIBH-Technik ist sinnvoll und erweitert das klinische Anwendungsspektrum am Varian Halcyon-Beschleuniger.

P18-11-jD**Impact of different radiation techniques and doses on implantable cardiac devices**Baehr A.^{1*}, Conrads L.², Oertel M.¹, Haverkamp U.¹, Eich H. T.¹¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Münster, Germany²Fachhochschule Münster, Fachbereich Physikalische Technik, Münster, Germany

Introduction: Radiation treatment of patients with cardiac devices is challenging for physicians and physicists. With an increase in patient numbers with this special condition through the last decades we expect this topic to gain more and more relevance for radiooncologists. Unfortunately, there is still a lack of data to rely on when it comes to decision about therapy concepts. Purpose of this investigation was to get a deeper insight in reactions of cardiac defibrillators (ICD) and pacemakers (PM) devices to different radiation techniques and doses.

Methods: Our investigation included devices from five different manufacturers which were checked for different errors including loss of battery capacity, change of mode, shock release, recording of arrhythmias and telemetry after radiation. Teletherapy was applied either as photon therapy with a maximum dose of 150 Gy in fractions of 2–20 Gy or as electron therapy with the same fraction size and 6 MeV electrons. Brachytherapy was applied with single doses of 6 Gy to a maximum of 42 Gy. Check-ups took place after every fraction as well as one week after the radiation.

We calculated the estimated potential risk for the health and survival of patients as well as the risk for complete loss of function of the devices.

Results: 28 life- or health-threatening errors occurred through photon therapy, 3/7 devices showed complete loss of function. The first error occurred after 1 Gy which corresponds with a patients' risk of 14% at that dose. After electron therapy, 31 potentially patient-threatening errors and 2 losses of function were detected. The first error occurred after 17 Gy, which corresponds to a potential survival rate of 86%. After brachytherapy, none of the devices showed loss of function but still 8 potentially patient-threatening errors occurred. Estimated survival rates until 3 Gy were shown to be 86% and under 50% after a dose of 21 Gy. Concerning error types, shock release was mostly seen after photon therapy, random noises occurred more often through electron therapy. Loss of battery capacity was not seen before 75 Gy.

Conclusion: Patients with cardiac devices need special attention during radiotherapy, as we knew through former investigations. Our work now showed that potentially heavy errors might even occur through lower radiation doses than formerly thought and that especially during brachytherapy, the risk for errors even at low doses is profound. It is inevitable to closely monitor these patients during their radiooncologic treatment and further investigate effects of radiation on these devices.

P18-12-jD**Risikoanalyse am Linearbeschleuniger – die Rolle einer failure mode and effects analysis im Qualitätsmanagement der Strahlentherapie**Baehr A.^{1*}, Oertel M.¹, Welsch S.¹, Kriz J.¹, Trog D.¹, Glashörster M.¹, Gierling M.¹, Schudrowitz G.¹, Pinter E.², Eich H. T.¹, Haverkamp U.¹¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Münster, Deutschland²Qualität im Krankenhaus Beratungsgesellschaft mbH, Hameln, Deutschland

Fragestellung: Die seit 31.12.2018 geltende neue Strahlenschutzverordnung sieht vor einer Strahlenbehandlung die Durchführung von Risikoanalysen durch Ärzte und Physiker vor (§ 126/131). Die sich daraus ergebenden Daten bieten eine valide Grundlage zur Definition von Zielen und Maßnahmen zur Optimierung der Patientenversorgung. In der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Münster soll ermittelt werden inwiefern die Ergebnisse auf die Definition von Zielen nach den Qualitätsmaßnahmen nach DIN EN 15223:2012 Einfluss nehmen.

Methodik: Es erfolgte eine Risikoanalyse entsprechend der failure mode and effects analysis, bei der mögliche Fehlerquellen im Behandlungsablauf bezüglich ihrer Häufigkeit, ihrer Auswirkung und der Wahrscheinlichkeit ihrer frühzeitigen Entdeckung analysiert wurden. Darauf aufbauend wurden im Rahmen einer ISO-Zertifizierung nach DIN EN 15224:2012 Ziele und Maßnahmen zur adäquaten Verbesserung der Patientenversorgung definiert.

Ergebnis: Insgesamt wurden 53 mögliche Fehlerquellen im Bestrahlungsprozess eruiert. Diese lassen sich in die Kategorien Bestrahlungsplanung, Bestrahlungsvorgang, IT-Sicherheit, Strahlenschutz, Technische Gefährdung, Arbeitssicherheit am Beschleuniger sowie sonstige einteilen. Die ermittelte Risikoprioritätszahl (RPZ) betrug für acht der benannten Risiken 50 oder mehr. Dabei entfielen 2 auf die Kategorie Bestrahlungsvorgang (Bergung des Patienten bei Zwischenfällen, Fehlende Brachytherapieapplikatoren), 2 auf den Bereich Arbeitssicherheit (Hörschäden durch Lärm, Schäden durch schweres Heben), 2 auf Bestrahlungsplanung (Freigabe eines falschen Planes, Verwechslungen), 1 auf Strahlenschutz (zu hohe Ortsdosen) und 1 auf den Bereich IT (denial of service durch Malware). Darauf aufbauend wurden Maßnahmen zur Reduktion der RPZ formuliert, welche im Rahmen des Qualitätsmerkmals „Patientensicherheit“ Eingang in die Definition von Zielen der Abteilung führte. Die Abteilung konnte ihre Zertifizierung nach ISO DIN EN 15224:2012 erfolgreich aktualisieren. Eine erneute Analyse der Risiken ergab eine deutliche Reduktion der RPZ.

Schlussfolgerung: Failure mode and effects analysis bietet ein valides System zur Evaluation von Risiken während des Behandlungsprozesses. Daraus abgeleitete Maßnahmen können erfolgreich zur verbesserten Qualität der Patientenversorgung beitragen.

P18-13-jD**From dose-fixed to dose-corrected chemotherapy supply chains: analysis of treatment dosing at the University Hospital Cologne–Department of Radiation-Oncology**Akuamo-Boateng D.^{1,2,3*}, Fuegener A.³, Stollenwerk M.⁴, Marksteder R.⁵, Liekweg A.⁵, Baues C.¹, Marnitz S.¹¹Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Cologne, Germany²Universität zu Köln, University of Cologne Executive School, Cologne, Germany³Universität zu Köln, Department of Supply Chain Management & Management Science–WiSo Fakultät, Cologne, Germany⁴Universität Heidelberg, Alfred-Weber-Institute of Economics, Heidelberg, Germany⁵Uniklinik Köln, Apotheke, Cologne, Germany

Introduction: Chemotherapies show narrow therapeutic windows, as the difference between efficacious and toxic doses are small. Mal-dosing increases risks of overdosing with potential adverse treatment side effects or missing efficacy in under-dosing. Implementing an appointment schedule at the Department of Radiation-Oncology (DRO) of the University Hospital Cologne (UHC), we explored whether supply chain (SC) adaptations from predefined and dose-fixed „push“ to demand driven and dose-corrected „pull“ strategies can improve therapy quality and validate chemotherapy dosing using real life data.

Methods: At DRO we evaluate treatment differences of dose-corrected vs. dose-fixed treatments analyzing 75 treatment courses of 16 patients with lung (5) and oesophageal cancer (11) receiving *Carboplatin* and *Paclitaxel* radiation-chemotherapy from 6/2017–5/2018. We analyze chemotherapy dosing adjusted prior to treatment (corrected) compared with dose-fixed prescription (uncorrected) by Calvert Formula, Jelliffe and Cockcroft Gault (CG) Calculation on estimated Glomerular Filtration (*eGFR*) calculation and Body Surface Area (*BSA*) by DuBois. Analyses were performed using *Microsoft Excel Office16* and *R version 3.5.0*.

Results: We can significantly ($p=0.002$) reduce overall mal-dosing of *Carboplatin* by dose-corrected instead of dose-fixed regimen. We observe 7.68% relative mal-dosing if not correcting dosage prior to infusion. The risk increases with each additional treatment course. The *Relative Dose Difference* ranges between 4.44% at the first treatment to 11.89% at the last treatment. Every patient was at risk of >5% mal-dosing in at least one therapy of the treatment courses. We observe 55% treatments exceeding a 5% mal-dosing tolerance and 24% treatments exceeding a 10% mal-dosing tolerance. Here, *eGFR* dose calculation methods significantly differ in *Average Treatment Dosage* ($p=0.028$) and *Total Dosage* ($p=0.032$) comparing CG and Jelliffe *eGFR*. In contrast, we don't detect violations of a 5% mal-dosing tolerance in *BSA*-based *Paclitaxel* dosing due to relative body weight stability.

Conclusion: It is utterly important to deliver relative dose-intensity in patients with cancer with responsive and potentially curable malignancies. Complex decision-making processes in patient care require strategic planning, increasing awareness and institutional teaching to ensure safe therapy and to avoid mal-treatment. By transforming a “push” towards a “pull” oriented SC, correct doses can be ordered at any time or not ordered due to pre-treatment-cancellation, leading to improved treatment quality. Short lead times enable to adjust medication dosing to best fulfill in-hospital practices on dosing consistency. To overcome differences based on *eGFR* methods, guideline recommendations on which formulas to use could be beneficial for clinicians.

Recommendations cannot replace the individual case-by-case therapy decision making process of the responsible medical care providers.

P18-14-jD

Intrafraktionelle Bewegung bei der Bestrahlung mit einem offenen Maskensystem

Reitz D.^{1,*}, Schönecker S.¹, Pazos M.¹, Freislederer P.¹, Reiner M.¹, Niyazi M.¹, Ganswindt U.^{1,2}, Belka C.¹, Corradini S.¹

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

²Universität Innsbruck, Abteilung für Radioonkologie, Innsbruck, Österreich

Hintergrund: Die intrafraktionelle Bewegung ist in der modernen Strahlentherapie von besonderem Interesse. Offene Masken ermöglichen eine kontinuierliche Patientenüberwachung mit einem Oberflächenscanner, reduzieren Klaustrophobie und Angstzustände und verbessern die Compliance der Patienten im Vergleich zu geschlossenen Maskensystemen. In dieser Analyse untersuchten wir das Ausmaß der intrafraktionellen Bewegung bei Patienten, die eine Strahlentherapie für ZNS-Tumore mit einem offenen Maskensystem erhielten.

Material und Methoden: Es wurden Daten von 114 Fraktionen von 10 Patienten analysiert, welche sich einer nicht-stereotaktischen Strahlentherapie bei ZNS-Tumore (primär oder sekundär) unterzogen haben. Während jeder Behandlungssitzung wurden die Patienten mit dem optischen Oberflächenscanner Catalyst™ (C-RAD AB, Schweden) kontinuierlich überwacht. Dreidimensionale Abweichungen und relative Positionsunterschiede während der gesamten Behandlungsfraction

wurden statistisch ausgewertet. Bei Abweichungen über 3 mm kann die Bestrahlung automatisch unterbrochen werden.

Ergebnisse: Insgesamt betrug der maximale Betrag des Vektors der mittleren Abweichung $0,62 \text{ mm} \pm 0,62 \text{ mm}$ (Standardabweichung) (95 %-Konfidenzintervall: $[0,07-2,2]$ mm) und der Median $0,35 \text{ mm}$ während der Dosisapplikation (Beam-on-Zeit).

Entlang der lateralen Achse ($-0,12 \pm 0,61 \text{ mm}$; 95 %-KI: $[-1,73-0,99]$ mm) und longitudinalen ($-0,07 \pm 0,56 \text{ mm}$; 95 %-KI: $[-1,38-1,09]$ mm) Achse waren die Änderungen sehr ähnlich, während die Abweichung entlang der vertikalen Achse tendenziell geringer war ($-0,03 \pm 0,25 \text{ mm}$; 95 %-CI: $[-0,46-0,53]$ mm). Während 99 % der gesamten Bestrahlungszeit war der Abweichungsvektor $<2,55 \text{ mm}$. Die mittlere Bestrahlungszeit betrug 92 s.

Nach Friedman's Test waren Unterschiede in den Verteilungen zwischen den drei möglichen Raumachsen (lateral, longitudinal und vertikal) signifikant ($p < 0,01$), in der Post-Hoc-Analyse konnte ein Unterschied zwischen lateraler und vertikaler, sowie longitudinaler und vertikaler Richtung nachgewiesen werden ($p < 0,01$), während zwischen lateraler und longitudinaler Achse kein Unterschied nachgewiesen werden konnte ($p = 1,0$).

Schlussfolgerung: Die in Echtzeit gemessene intrafraktionelle Bewegung betrug weniger als 2,5 mm in alle Richtungen. Die Nutzung offener Maskensysteme unter kontinuierlicher Oberflächenüberwachung kann daher als geeignete und zuverlässige Behandlungsoption in der klinischen Praxis angesehen werden.

P19 – Lunge

P19-1-jD

Der prognostische Einfluss der Thrombozytose und der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) vor Radiochemotherapie auf das Gesamtüberleben von Patienten mit inoperablem NSCLC in Stadium III

Hoffmann M.^{1,*}, Taugner J.¹, Roengvoraphoj O.¹, Eze C.¹, Käsmann L.¹, Belka C.^{1,2}, Manapov F.^{1,2}

¹University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, München, Deutschland

²Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Member of the German Center for Lung Research (DZL), München, Deutschland

Fragestellung: Analyse der Auswirkungen von Thrombozytose und der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) vor Beginn der multimodalen Behandlung auf das Gesamtüberleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (LA-NSCLC).

Methodik: Wir untersuchten retrospektiv die Behandlungsdaten von 99 Patienten (ECOG 0–1) mit inoperablem LA-NSCLC im Stadiums III (nach UICC 7. Edition), die mit einer definitiven Radiochemotherapie (CRT) zwischen 2011 und 2016 in der Klinik für Strahlentherapie der LMU behandelt wurden. Das Differenzialblutbild sowie der NLR vor Beginn der multimodalen Therapie wurden auf ihren Einfluss bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) und auf das Ereignisfreie-Überlebens (EFS) untersucht.

Ergebnis: Das mediane Alter belief sich auf 67 Jahre, 63 % der Patienten waren männlich. Die mediane Nachverfolgung der gesamten Kohorte betrug 17 Monate (Spanne: 2–92 Monate). Bei Patienten mit initialer Thrombozytose ($>401 \times 10^9/\text{L}$) war das mediane EFS (7 bzw. 14,5 Monate, $p < 0,001$, log-rank test) und OS (11 bzw. 23 Monate, $p = 0,002$, log-rank test) signifikant geringer als bei jenen mit normalwertiger Thrombozytenzahl.

Patienten mit einem NLR von $>3,5$ vor Beginn der multimodalen Therapie wiesen eine signifikant schlechtere Prognose als diejenigen

mit initial niedrigerem NLR (0,78–3,5) auf: Das mediane OS belief sich hierbei auf 17,2 gegenüber 29,3 Monaten ($p=0,041$, log-rank test). **Schlussfolgerung:** Initiale Thrombozytose und initialer NLR $>3,5$ waren mit einem verkürztem Gesamtüberleben bei Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadiums III, die mit einer definitiver CRT behandelt wurden, verbunden.

P19-2-jD

Image-guided radiotherapy for small cell lung cancer: radiomic biomarker and volumetric analysis

Elsayad K.^{1*}, Kolb C.², Samhoury L.², Schmidt L. H.², Bremer A.³, Haverkamp U.², Lenz G.⁴, Eich H. T.²

¹Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany

²Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Radiation Oncology Department, Münster, Germany

³St. Franziskus-Hospital, Oncology Department, Münster, Germany

⁴Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Medicine A Department, Münster, Germany

Background: Several studies reported on the prognostic relevance of radiotherapy (RT)-induced tumor shrinkage and radiomic biomarkers in patients with non-small cell lung cancer. Until now, there exists no data available on the prognostic relevance of volumetric or radiomic features in patients with small cell lung cancer (SCLC).

Materials and methods: Twenty-seven patients with SCLC treated with fractionated RT of primary tumor at our institution between 2013 and 2018 were included. The relationship between volumetric, radiomic parameters, and outcomes were analyzed and reported.

Results: The median radiation dose delivered was 59.4 Gy (median fraction dose, 1.8 Gy). The median GTV before treatment was 102 cm³, with a median GTV reduction of 52%. Higher volume reduction ratio (VRR) has been observed in patients who underwent concurrent radiochemotherapy ($p=0.003$) and patients who received cisplatin-based chemotherapy ($p=0.07$). A “strength” radiomic biomarker correlated significantly with VRR during radiation. No volumetric parameters were identified as relevant predictors of outcome. In multivariate analysis, patients with limited disease demonstrated better locoregional control and male patients had worse progression-free survival. Meanwhile, disease extension remained a significant determinant for OS. Furthermore, several prognostic radiomic biomarkers have been detected and reported.

Conclusions: Radiation-induced tumor shrinkage correlates significantly with radiomic biomarker “strength” which may enable us to predict the necessity of adaptive planning. However, no significant impact of VRR on patient outcome or OS has been observed. Several radiomic biomarkers might be useful in predicting patient outcome following RCTX.

P19-3-jD

Bewertung von SBRT-Plänen am Halcyon-Linearbeschleuniger

Sabatino M.^{1*}, Zimmermann M.¹, Moustakis C.², Würschmidt F.¹, Giro C.¹, Kretschmer M.¹

¹Radiologische Allianz, Strahlentherapie, Hamburg, Deutschland

²Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Münster, Deutschland

Fragestellung: Das Halcyon-System (Fa. Varian, Palo Alto, USA) in der Version 2.0 ist ein kompaktes, auf einer Ring-Gantry montiertes Linearbeschleunigersystem mit Bildgebungskomponenten. Eine CT-ähnliche Öffnung mit einem Durchmesser von 100 cm ermöglicht Rotationsgeschwindigkeiten von bis vier Umdrehungen pro Minute. Die Kollimierung des ausgleichsfilterlosen 6MV Behandlungsstrahls ($D'=8$ Gy/

min) als IMRT- oder VMAT-Behandlung erfolgt durch einen Dual-Layer MLC mit einer Leafbreite von 10 mm. Durch den Versatz der übereinander liegenden Leaf-Bänke um 5 mm werden Leafbreiten von 5 mm erreicht. Die IGRT erfolgt als kV-CBCT. Laut Verwendungszweck ist Halcyon *auch für die Verabreichung von stereotaktischer Strahlenchirurgie und Präzisionsstrahlentherapie gedacht*. Ziel dieser Untersuchungen war die Bewertung von Dosisverteilung und Umsetzbarkeit am Halcyon-Linearbeschleuniger anhand von drei publizierten Patientenmodellen der DEGRO Arbeitsgemeinschaft Stereotaxie im Rahmen der Planvergleichsstudie bei der SBRT des NSCLC im Frühstadium [1].

Methodik: Es wurde jeweils ein VMAT-Plan auf Basis der drei konturierten CT-Studien im Eclipse-Planungssystem V15.6 (Fa. Varian, Palo Alto, USA) mit AAA-Algorithmus erstellt. Isozentrische Tischrotationen sind konstruktiv nicht vorgesehen. Die Dosisverschreibung im PTV betrug 45 Gy auf die 65 % Isodose. Ausgewertet wurden DVH-Parameter. Die Qualitätssicherung erfolgte mit Octavius 4D-Phantom und SRS-Array (Fa. PTW, Freiburg) sowie mit Portal-Dosimetrie (PD).

Ergebnis: Die erforderliche Konformität für das PTV stellte sich mit je vier VMAT-Feldern und unterschiedlichen Kollimatorwinkeln ein. Die mittlere Dosis im PTV betrug 55,2 Gy (53,6–57,4 Gy) bei durchschnittlich 4993MU (3925MU–5528MU). Die Konformitäten CI_{padding} und C_d betragen im Mittel 0,87 (0,83–0,89) sowie 0,12 (0,07–0,20). Risikoorganvorgaben konnten im Wesentlichen eingehalten werden. Die γ -Passraten (5 %/1 mm) von 12 VMAT-Feldern betragen 98,5 % \pm 0,2 % für Octavius 4D und 97,7 % \pm 1,6 % für PD. Die Behandlungszeit betrug im Mittel 07.48 min (07.05–9.08 min).

Schlussfolgerung: Die berechneten PTV-Konformitäten liegen in guter Übereinstimmung mit den publizierten Daten der AG Stereotaxie der DEGRO bei SBRT des NSCLC. Die Applikationszeit von unter acht Minuten für eine 15 Gy Fraktion ist klinisch akzeptabel. Herstellerunabhängige Dosismessungen zeigen eine hohe Reproduzierbarkeit der berechneten VMAT-Dosisverteilungen am Halcyon. Derzeit erscheint aufgrund eines fehlenden Atemmanagement-Systems am Halcyon ein ITV-Konzept auf der Basis von 4D-CT-Bildgebung denkbar.

Literatur

1. Moustakis C et al (2017) Planning benchmark study for SBRT of early stage NSCLC: Results of the DEGRO Working Group Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 193(10):780–790

P19-4-jD

Unvorhersehbare Atemnotepisoden bei Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder fortgeschrittenem Lungenkarzinom: eine qualitative Interviewstudie

Linde P.*

Universität zu Köln, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie, Köln, Deutschland

Fragestellung: Die internationale Definition von Atemnotepisoden durch Simon et al. (2014) beschreibt zwei Kategorien: 1. vorhersehbar (mit bekannten Triggern wie z. B. körperlicher Betätigung) und 2. unvorhersehbar. Unvorhersehbare Atemnotepisoden sind durch starke Steigerung der Intensität oder Unbehagen von Atemnot charakterisiert. Die Prävalenz von unvorhersehbaren Atemnotepisoden wurde in einer vorangegangenen Studie auf 43 % (24/51 Patienten) beziffert.

Ziel der Arbeit war es, erstmalig und gezielt die Erfahrungen der Patienten mit unvorhersehbaren Atemnotepisoden zu erfassen und ausführlich beschreiben zu lassen, um die Auswirkungen der Episoden auf das tägliche Leben der Patienten aufzunehmen und ihre individuellen Bewältigungsstrategien der unvorhersehbaren Atemnotepisoden zu erheben.

Methode: In einer qualitativen Studie mit persönlichen, leitfadengestützten Tiefeninterviews wurden Patienten mit einer COPD (GOLD

III&IV) oder Lungenkrebs (alle Stadien) befragt. Die Interviews wurden digital aufgenommen, anschließend pseudonymisiert transkribiert und inhaltsanalytisch mithilfe der „Framework Analysis“ ausgewertet. Die qualitative Datenauswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der Analyse-Software MAXQDA12.

Ergebnisse: 101 Patienten wurden gescreent. Von diesen Befragten verneinten 83 an unvorhersehbaren Atemnotepisoden zu leiden, 8 Patienten bejahten dies, waren allerdings zu schwach, um interviewt zu werden. Zehn Teilnehmer wurden für die Studie befragt.

Die erlebten unvorhersehbaren Atemnotepisoden wurden im Vergleich zu vorhersehbaren als unangenehmer und mit höherer Intensität bewertet. Nicht-pharmakologische Interventionen wurden als nützliche Bewältigungsstrategien identifiziert. Obwohl die Patienten die Episoden als unvorhersehbar und wie „aus heiterem Himmel“ beschrieben, konnten für die Mehrheit der untersuchten Fälle rückwirkend Auslöser (hauptsächlich Emotionen, insbesondere Panik, und gelegentlich körperliche Anstrengung) benannt werden. Des Weiteren treten unvorhersehbare Atemnotepisoden deutlich seltener auf, als bisher von unserer Forschungsgruppe angenommen.

Schlussfolgerung: Die Unvorhersehbarkeit von diesen Atemnotepisoden bezieht sich auf die Erfahrung, die die Patienten als „aus heiterem Himmel“ auftretend beschreiben. Für die Mehrzahl der unvorhersehbaren Atemnotepisoden wurden Trigger herausgearbeitet, die bereits für die vorhersehbaren Atemnotepisoden beschrieben wurden. Somit ist es gelungen, für die bisher als unvorhersehbar, ohne bekannte Auslöser bezeichneten und als solche erlebten Atemnotepisoden Trigger zu benennen. Zukünftige qualitative wie quantitative Forschungen müssen weitere mögliche Trigger herausarbeiten und beschreiben, die Häufigkeit von unvorhersehbaren Atemnotepisoden untersuchen und effektive Bewältigungsstrategien (weiter-)entwickeln.

P19-5-JD

Stereotaktische Radiotherapie (SBRT) als Salvagetherapie bei oligoproredientem Pleuramesotheliom nach initialer multimodaler Therapie

Schröder C.^{1*}, Opitz L.², Guckenberger M.¹, Stahel R.³, Weder W.², Förster R.¹, Andratschke N.¹, Lauk O.²

¹Universitätsspital Zürich, Klinik für Radio-Onkologie, Zürich, Schweiz

²Universitätsspital Zürich, Klinik für Thoraxchirurgie, Zürich, Schweiz

³Universitätsspital Zürich, Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Zürich, Schweiz

Einleitung: Patienten mit einem oligoproredientem Pleuramesotheliom (MPM) nach initialer multimodaler Behandlung stellen eine Herausforderung bezüglich möglicher Salvagetherapien dar. Die stereotaktische Radiotherapie (SBRT) ermöglicht die Applizierung einer lokal ablativen Dosis unter Schonung der umgebenden Risikoorgane. Die vorliegende Analyse dient der Evaluation der SBRT als Therapieoption für Rezidive eines MPM nach initialer multimodaler Therapie.

Material und Methoden: In dieser retrospektiven Analyse wurden 21 Patienten, die mit SBRT bei oligoprogressivem MPM behandelt wurden, untersucht. Dazu wurden klinische und radiologische Daten einschließlich Toxizität, lokaler Kontrolle und Überleben verwendet, die im Rahmen der regelmässigen Tumornachsorge erhoben wurden.

Ergebnisse: Von den untersuchten Patienten hatte die Mehrzahl (57 %) bei Erstdiagnose ein IMIG Stadium III (57 %). Das Durchschnittsalter bei Diagnose betrug 65 Jahre (33–75 Jahre). Die initiale Behandlung des MPM erfolgte mittels Induktionstherapie ($n=12$), gefolgt von einer vollständigen makroskopischen Resektion (MCR, $n=18$). 3 Patienten erhielten zusätzlich eine intrakavitäre Chemotherapie.

Insgesamt wurden 50 Rezidivläsionen des MPM mit stereotaktischer Radiotherapie behandelt. Die mediane Anzahl der Fraktionen betrug 5 (3–20) bei einer medianen Dosis pro Fraktion von 5 Gy (2,5–12,5 Gy). Die mediane Gesamtbestrahlungsdosis betrug 30 Gy (20–50 Gy) bei einer medianen Isodosenlinie (IDL) von 65 % (65–100 %).

Das mediane Follow-up aller Patienten nach Diagnosestellung betrug 28 Monate (7–152 Monate). Betrachtet man die einzelnen Läsionen getrennt, betrug die lokale Kontrolle nach 12 Monaten 73,5 % mit einer medianen Zeit bis zum Lokalrezidiv von 5 Monaten. Das mediane progressionsfreie Überleben nach SBRT betrug 6 Monate (0–21 Monate) und das mediane Gesamtüberleben nach Diagnosestellung 44 Monate (9–152 Monate). Nur 1 Patient erlitt eine \geq Grad 3 Toxizität in Form einer oberen GI-Blutung, bei welcher ein Zusammenhang mit der SBRT nicht ausgeschlossen werden kann.

Schlussfolgerung: In der vorliegenden Analyse zeigt sich die SBRT als vielversprechende Therapieoption bei Patienten mit oligoproredientem MPM. Die SBRT wurde auch nach mehrfachen Wiederholungen gut toleriert und die lokale Kontrolle war hoch bei gutem Gesamtüberleben.

P19-6-JD

Individuelle Erstellung von Objekten/Phantomen mittels 3D-Druckverfahren zur Simulation von Läsionen

Hering D.^{*}, Glashörster M., Haverkamp U.

Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Münster, Deutschland

Fragestellung: Individuelle Phantomanfertigungen können der Schlüssel zur Realisierung von Forschungsprojekten sein. 3D-Drucker bieten heutzutage die Möglichkeit, kosteneffizient, reproduzierbar und anwenderangepasst dies umzusetzen. Gerade im Bereich der bildgebenden Verfahren und bspw. Strahlentherapie des Thorax bieten sich Optionen wie die Herstellung von Kontrastmittel gefüllten Objekten mit individueller 3D Struktur zur Nachbildung von Läsionen.

Methodik: Mithilfe eines 3D CAD design tool (Autodesk TinkerCad) wurden 3 Kugeln mit 3 cm Durchmesser entworfen.

Kugel 1 ist eine Hohlkugel, die zur Hälfte mit Druckmaterial (Filament) gefüllt ist, Kugel 2 ist eine Hohlkugel mit einer Vollkugel (Durchmesser 1,5 cm) am inneren Mantel und Kugel 3 ist eine Hohlkugel mit einer Vollkugel mittig im Inneren, die durch einen schmalen Steg (0,4 cm breit) verbunden ist.

Die Kugeln können je nach Anwendung mit Flüssigkeit gefüllt werden.

Verwendet wurde der 3D-Drucker German RepRap X500. Die Kugeln wurden mit dem Fused Filament Fabrication (FFF) Verfahren gedruckt und als Druckmaterial Polylactide (PLA) gewählt.

Um das Druckergebnis beurteilen zu können, wurden CT-Aufnahmen der Kugeln (Toshiba Aquilion/LB; 120 KV; 3 mm Schichtdicke) in einem Lungenphantom (Quasar Respiratory Motion Phantom) und speziell angefertigten Lungenblöcken aus Zedernholz (-593 ± 19 HU) erstellt. Da die Verwendung von Kontrastmittel bei CT und MR oftmals notwendig ist, wurden die Kugeln in einem zweiten Schritt mit Ultravist-370 (370 mg Iod/ml) gefüllt.

Ergebnis: Je nach Größe des Bauraums des 3D-Druckers können mehrere Kugeln gleichzeitig gedruckt werden. Im Schnitt dauert der Druck einer Kugel ca. 3 h.

Die Darstellung der Kugeln im Lungenphantom in den CT-Aufnahmen zeigen, dass die inneren Strukturen nicht vollständig gefüllt sind, sondern feine Stützstrukturen ($(1,2 \pm 0,2)$ mm) besitzen.

Die Halbkugel in Kugel 1 hat eine CT-Dichte von 755 ± 19 HU, die innere Kugel der Kugel 2 von -762 ± 31 HU und die innere Kugel der Kugel 3 von -795 ± 16 HU. Der Vollmantel der 3 Kugeln hat eine Dichte von -442 ± 98 HU.

Sowohl Wasser als auch das Kontrastmittel veränderten die Kugeln nicht in ihrer Struktur und blieben stabil.

Schlussfolgerung: PLA als Material in Kombination mit einem 3D-Drucker stellt eine gute Materialalternative zur individuellen Gestaltung von Objekten/Phantomen dar. Die Beständigkeit mit Wasser und Kontrastmittel macht es für eine Vielzahl von Anwendung in bildgebenden Verfahren interessant, gerade auch für die MR Bildgebung, in der nicht magnetische Materialien benötigt werden.

P19-7-jD

Salvage hypofraktionierte Bestrahlung eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach bilateraler Lungentransplantation

Hering K.^{1*}, Paschke S.¹, Gerhards T.², Oltmans A.³, Kuhnt T.¹, Kortmann R.-D.¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und MedVZ für Strahlentherapie, Leipzig, Deutschland

²Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und MedVZ für Nuklearmedizin, Leipzig, Deutschland

³Universitätsklinikum Leipzig, Abteilung für Pneumologie, Leipzig, Deutschland

Fragestellung: Der erste Fall eines primären Lungenkarzinoms nach bilateraler Lungentransplantation (LTx) wurde 2001 von de Soya et al. beschrieben.¹ Seitdem sind nur wenige Fälle von primären Lungentumoren in einer bilateralen transplantierten Lunge publiziert. Es wird hier ein Patient nach bilateraler LTx präsentiert, bei dem eine Salvage hypofraktionierte Bestrahlung durchgeführt wurde.

Methodik: Case Report

Ergebnis: Ein 58-jähriger männlicher Patient erhielt im April 2010 aufgrund einer COPD im Stadium GOLD IV eine bilaterale LTx. In der Anamnese fand 2009 eine ICD-Implantation statt. 7 Jahre später, im April 2017, wurde die Erstdiagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im rechten Oberlappen mit ipsilateralen pulmonalen Metastasen in S1 und S2 gestellt. Nach interdisziplinärer Absprache im Tumorboard erfolgte eine komplette Resektion der Tumormanifestationen mit anatomischer Segmentresektion S1 und atypischer Resektion S2. Das TNM-Stadium war pT3 pNx M0 L1 Pn0 R0 im UICC-Stadium IIB. Histologisch zeigte sich eine adenosquämöse Differenzierung des Primärtumors (2,5 cm), wobei die Metastasen (1,5 cm) im Segment 1 und 2 eine überwiegend plattenepitheliale Differenzierung aufwiesen. Die molekularpathologische Untersuchung ergab keinen Nachweis einer Translokation für ROS-1 und ALK sowie keine aktivierende Mutation für EGFR oder KRAS. Der PD-L1 Status war positiv mit 8 %. 1 Jahr später, Ende Mai 2018 zeigte sich im ¹⁸FDG-PET/CT eine malignom-suspekte Raumforderung 6,4 × 2,6 × 5,2 cm des rechten Oberlappen mit breitem Pleurakontakt und v. a. Thoraxwandinfiltration. Der Patient verneinte Hämoptysen, Auswurf oder Husten. Auffällig war ein Schmerz rechts thorakal mit einer Intensität 5/10 NSK sowie eine Belastungsdyspnoe. Die Rezidiv-Tumorregion im rechten Oberlappen wurde mit einer Einzeldosis von 3,5 Gy täglich, 5 × pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 52,5 Gy bestrahlt. Die Immunsuppression wurde mit Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil fortgeführt. Die maximale Dosis im Herzschrittmacher war 0,37 Gy. Die mittlere Dosis der rechten Lunge betrug 8,05 Gy. Die Nebenwirkungen wurden wöchentlich unter der Therapie nach CTC Version 4.0 dokumentiert. Die Bestrahlung wurde sehr gut toleriert. Es traten keine Grad 2 Toxizitäten auf. 4 Wochen nach Radiotherapie war der Patient schmerzfrei. Die Organfunktion der Lunge war 2 Monate nach Bestrahlung nicht verschlechtert. 2 Monate nach Radiotherapie zeigte sich im ¹⁸FDG-PET/CT eine deutlich regrediente Traceranreicherung innerhalb der Raumforderung (SUV max. 3,5; VU: 13,0) ohne sicheren Hinweis auf das Vorliegen von vitalen Tumorresten.

Schlussfolgerung: Die Therapie von Karzinomen bei Patienten vorangegangener Lungentransplantation eine Rarität. Die onkologische Behandlung ist komplex und erfordert enge interdisziplinäre Zusammenarbeit. Die hypofraktionierte Salvage Radiotherapie konnte ohne erhöhte Akuttoxizität durchgeführt werden.

P19-8-jD

Single fraction image-guided robotic stereotactic radiosurgery for primary and secondary lung cancer

Senger C.^{1*}, Pasemann D.¹, Kluge A.¹, Acker G.², Kalinauskaite G.¹, Kreimeier A.¹, Budach V.¹, Stromberger C.¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Radioonkologie, Berlin, Germany

²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Neurochirurgie, Berlin, Germany

Introduction: Stereotactic radiosurgery (SRS) has been increasingly applied as a treatment for early stage primary non-small cell lung cancer (NSCLC) and for lung metastases in oligometastatic patients. The aim of this study was the characterization of an institutional patient cohort with primary or secondary lung cancer treated by single fraction image-guided robotic radiosurgery.

Methods: We retrospectively identified patients with early stage NSCLC unfit for surgery or lung metastases who were treated by single fraction SRS using the CyberKnife system at our institution between 2011 and 2018. We collected data about patient characteristics including primary tumor diagnosis, disease stage and clinical outcome. We mainly focused on local therapy effect based on imaging follow-up. We also analyzed the dose-volume parameters including prescription dose, treatment dose, gross tumor volume (GTV), planning target volume (PTV) and tumor tracking.

Results: We identified 89 treated lesions (19 primary NSCLC and 70 lung metastases) in 57 patients. In 26.3% of the patients multilocal lesions were treated. Mean age was 66.0 ± 13.1 years (range: 26.6–87.2). Three different tracking methods were used: Synchrony Respiratory Tracking, Xsight Lung Tracking and Xsight Spine Tracking in 69%, 19% and 12% of the treatments. The PTV was created by expanding the GTV or internal GTV (iGTV) by 5 mm. The median GTV volume was 3.41 cm³ (range: 0.32–29.33), the resulting median PTV was 11.31 cm³ (range: 2.38–63.08). All patients received single fraction SRS with a median dose of 24 Gy (range: 18–26) prescribed to the 70% isodose covering the PTV. The calculated BED₁₀ and EQD_{2,10} encompassing the PTV for single fraction were in median 81.6 Gy (range: 50.4–93.6) and 68.0 Gy (range: 42.0–78.0). Multiple SRS treatments were applied in 14% (n=8) of the patients. No patient developed grade 3 or higher toxicity.

Conclusions: Although the optimal radiation dose of single fraction SRS for primary and secondary lung cancer has to be determined in prospective randomized trials, it appears that treatment by high-dose single fraction radiosurgery seems to be a safe treatment.

P19-9-jD

What is the benefit of intensified multimodality treatment for oligometastatic NSCLC? A systematic review of the literature

Schanne D. H.*., Heitmann J., Andratschke N.

Unispital Zürich, Klinik für Radio-Onkologie, Zürich, Switzerland

Purpose: Radical treatment of oligometastatic NSCLC (OMLC) assumes that long-term control may be achieved in a relevant subset of patients. However, there is no consistent definition of OMLC and large, prospective trials are lacking. We conducted a systematic review to

analyze inclusion criteria, patterns of care and outcomes of radically treated OMLC.

Methods: We searched “oligomet*”, “synchron*”, “oligorec*”, “metachr*” “NSCLC”, “lung cancer” and “stage IV” in Pubmed, Medline and EMBASE. Screening and selection of publications yielded 54 studies that were analyzed. Inclusion criteria: Histologic confirmation. 2. ≤ 9 metastases. 3. Radical treatment intent in $\geq 85\%$ of patients. 4. ≥ 8 patients included. Exclusion criteria: 1. reviews, case reports and book chapters. 2. Data from tumor registries (e. g. SEER). 3. publication before 1985. 4. Small cell lung cancer. 5. Duplicated patient cohorts (published more than once).

Results: Six reports (11%) were prospective studies, accounting for 142 (7.1%) out of 1994 analyzed patients. Studies included 32.7 patients on average. Mean median age was 60.9 years. 60% of had adenocarcinoma, 23% squamous cell carcinoma and 17% other histologies. 55% of metastases were located in the brain, 17% in the lung, 11% in the adrenal gland and 17% in other organs. 90.5% of patients had one, 7.1% two, 1.6% three and $<1\%$ four or five metastases, respectively. 59% of publications did not apply any definition of oligometastasis and $<20\%$ allowed up to 5 metastases. 75% of publications treated a maximum of 1–3 metastases per patient. Locally-ablative treatment (LAT) to primary tumor: In 76% of patients, the treatment was surgical resection. Neoadjuvant or adjuvant radiotherapy was used in 9% of patients. Primary definitive radiotherapy was used in 22%, delivered as conventional RT or SBRT. LAT to metastases: Distant metastases were treated by surgery in 65% of cases. Adjuvant radiation followed in 27% of patients. Primary radiation of metastases was applied in 35% of patients. Other treatments were reported in $<1\%$ of cases. Systemic therapies: Chemotherapy was used as an adjuvant treatment in 21% and as a neoadjuvant option in 6% of studies, respectively. 5% of cases received targeted therapy. No publications reported use of immunotherapy. Median OS was 22.3 months (± 11.2 months SD) on average, excluding seven studies that did not reach the median. Mean 5-year OS was 27.0%.

Conclusions: While evidence is emerging that a radical treatment of OMLC patients may yield an extended OS, most studies to date are retrospective. Moreover, the available literature is biased in respect to number and location of metastases, and treatments. This restricts the conclusions that can be drawn in terms of the multidisciplinary, radical treatment of oligometastatic NSCLC. Randomized trials are needed to establish concise definitions of oligometastasis and consistent treatment regimens.

P19-10-jD

Berücksichtigung der Bragg-Peak-Verbreiterung durch heterogenes Lungengewebe in der Protonentherapie von thorakalen Tumoren

Baumann K.-S.^{1,2*}, Flatten V.^{1,2}, Weber U.³, Lautenschläger S.^{1,4}, Eberle F.^{1,4}, Zink K.^{1,2}, Engenhardt-Cabillie R.^{1,4}

¹Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für

Strahlentherapie und Radioonkologie, Marburg, Deutschland

²Technische Hochschule Mittelhessen, Institut für Medizinische Physik und Strahlenschutz, Giessen, Deutschland

³Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Abteilung Biophysik, Darmstadt, Deutschland

⁴Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum (MIT), Marburg, Deutschland

Fragestellung: Heterogene Strukturen im submillimeter Bereich wie Lungengewebe führen zu einer Verbreiterung des Bragg-Peaks von Protonen. Wird diese Verbreiterung in der Bestrahlungsplanung von Lungenzinomen nicht berücksichtigt, kann dies die Dosisverteilung im Patienten signifikant beeinflussen und zu einer Unterdosierung des Zielvolumens und einer Überdosierung distalen Normalgewebes führen.

Tab. 1 Relative Abweichungen zwischen den modulierten und nicht modulierten Dosisverteilungen

Patient	1 [%]	2 [%]	3 [%]	4 [%]	5 [%]
Dmean	-2,1	-3,1	-1,8	-2,2	-4,7
D98 %	-4,9	-2,9	-2,8	-4,2	-2,8

Konventionelle CT-Bilder können diese Verbreiterung kaum berücksichtigen, da die Strukturen des Lungengewebes nicht ausreichend aufgelöst werden.

Mithilfe einer Dichtemodulation, die innerhalb der Lungenvoxel angewendet wird, sind wir in der Lage, die Bragg-Peak-Verbreiterung auf Grundlage konventioneller CT-Bilder zu berücksichtigen.

In dieser Studie wird diese Dichtemodulation verwendet, um den Einfluss der Bragg-Peak-Verbreiterung des Lungengewebes auf reale Patientenpläne zu untersuchen.

Methodik: Es wurden stereotaktische Protonen-Bestrahlungspläne für fünf verschiedene Patienten (Tumolvolumina 2,7 cm³ bis 46,4 cm³, zwischen 1,8 cm und 12,2 cm tief in der Lunge) für die Bestrahlung mit Protonen optimiert. Jeder Plan wurde anschließend mit dem Monte-Carlo Code TOPAS in zwei Szenarien nachgerechnet:

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 erfolgt ist.

Ergebnis: In Tab. 1 sind die relativen Abweichungen der mittleren Dosis D_{mean} und des Dosiswertes $D_{98\%}$ (Dosis, die in 98 % des Volumens deponiert wird) im CTV zwischen den modulierten Plänen – also der Dosisverteilung wie sie im Patienten ist – und der Vorhersage des Bestrahlungsplanungssystems aufgezeigt. Die Dosisabdeckung im CTV ist durch die Bragg-Peak-Verbreiterung schlechter als vom Bestrahlungsplanungssystem vorausgesagt, wobei die maximale Unterdosierung des CTVs ca. 5 % betrug. Dabei korreliert die Unterdosierung mit der Patientengeometrie: Je kleiner das CTV ist und je tiefer es in der Lunge positioniert ist, desto größer ist die Unterdosierung des CTVs.

Eine Überdosierung distalen Normalgewebes war bei den untersuchten Patienten nicht zu sehen, kann aber nicht für alle Fälle ausgeschlossen werden.

Schlussfolgerung: Wir sind in der Lage, den Einfluss der Bragg-Peak-Verbreiterung durch Lungengewebe im Patienten in der Protonentherapie zu berücksichtigen und die Effekte zu quantifizieren.

Wird die Bragg-Peak-Verbreiterung in der Bestrahlungsplanung nicht berücksichtigt, kann es zu einer Unterdosierung des CTVs von bis zu 5 % (mittlere Dosis) kommen.

P19-11-jD

Analyse der (Salvage-)Behandlung von Erstrezidiven bei Patienten mit primär inoperablem NSCLC in Stadium III nach initialer Radiochemotherapie

Eze C.^{1*}, Taugner J.¹, Roengvoraphoj O.¹, Schmidt-Hegemann N.-S.¹, Dantes M.¹, Käsmann L.¹, Belka C.^{1,2}, Manapov F.^{1,2}

¹University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, München, Deutschland

²Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Member of the German Center for Lung Research (DZL), München, Deutschland

Fragestellung: Der Standard der Behandlung von inoperablen Stadien III NSCLC ist die gleichzeitige Chemoradiotherapie (CRT), gefolgt von der Konsolidierung mit Durvalumab. Dennoch treten lokoregionale Rezidive und Fernmetastasen häufig auf. Aus diesem Grund sollen

mit der vorgestellten Arbeit die Verteilungsmuster und (Salvage-) Therapieoptionen von Erstrezidiven und Fernmetastasen analysiert werden.

Methodik: Behandlungsdaten von 99 Patienten, die eine definitive CRT erhielten, wurden retrospektiv ausgewertet. Vorhandene Bilddaten nach erstem Therapieversagen wurden mit prätherapeutischen Aufnahmen sowie den Behandlungsplänen fusioniert und verglichen. Rezidive wurden daraufhin als In-Field-Rezidive (IFR), Out-of-Field-Rezidive [außerhalb der 50 Gy Isodose] bzw. Fernmetastasen (DM) gewertet.

Unter Verwendung der Kaplan-Meier Methode sowie des log-rank Tests für univariate Analysen wurden die Auswirkung von Salvage-Operation, Bestrahlung (sRT), Chemotherapie (sCT) und Immuntherapie (sIO) auf das Gesamtüberleben (OS) evaluiert.

Ergebnis: Das mediane Follow-up-Intervall lag bei 17,2 Monaten, das mediane OS von allen Patienten betrug 20,8 Monate. 26 Patienten (26 %) mit IFR hatten ein medianes OS von 19,3 Monaten. Bei denjenigen Patienten, die mindestens 12 Monate nach Erstdiagnose überlebt hatten (74 %), war ein IFR ein signifikant negativer Prognosefaktor (medianes OS 40,0 vs. 19,3 Monate; $p < 0,001$).

25 Patienten (25 %) entwickelten ein OFR, jedoch zeigte sich hierdurch kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben (27,1 bzw. 20,8 Monate, $p = 0,313$).

3 Patienten (12 %) mit OFR wurden mit einer Salvage-Operation behandelt ($p = 0,057$), diese lebten noch zum Zeitpunkt der Auswertung alle noch. 5 Patienten (20 %) unterzogen sich einer sRT mit einem medianem OS von 71,2 vs. 19,1 Monaten ($p = 0,014$). 13 Patienten (52 %) mit OFR erhielten eine sCT; medianes OS 26,4 vs. 32,7 Monate ($p = 0,644$;) und 4 Patienten (16 %) unterzogen sich einer sIO (mOS: 64,6 bzw. 26,4 Monate; $p = 0,222$). Fernmetastasen bzw. Hirnmetastasen wurden bei 42 (42 %) bzw. 16 (16 %) Patienten diagnostiziert, mit einem medianen OS von 19,1 vs. 22,9 Monaten ($p = 0,819$) und 19,1 vs. 20,8 Monaten ($p = 0,635$). 15 Patienten (94 %) mit Hirnmetastasen unterzogen sich einer Schädelbestrahlung: davon 7 (47 %) einer Ganzhirnbestrahlung und 8 (53 %) stereotaktischer Radiochirurgie (SRS) (medianes OS von 37,8 vs. 15,3 Monate; $p = 0,064$).

Schlussfolgerung: IFR ist ein signifikant negativer Prädiktor des Gesamtüberlebens von Patienten, die mindestens ein Jahr nach Erstdiagnose überleben. Geeignete Patienten mit OFR profitieren am meisten von Salvage-Operationen oder Bestrahlung.

P19-12-jD

Der Einfluss des ECOG Performance-Status und dessen Veränderung auf das Gesamtüberleben in der multimodalen Behandlung von Patienten mit inoperablem NSCLC in Stadium III

Käsmann L.^{1*}, Taugner J.¹, Eze C.¹, Dantes M.¹, Roengvoraphoj O.¹, Gennen K.¹, Karin M.¹, Tufman A.^{2,3}, Belka C.^{1,3}, Manapov F.^{1,3}

¹University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, München, Deutschland

²Thoracic Oncology Centre Munich, Ludwig-Maximilians University, Division of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Department of Internal Medicine V, München, Deutschland

³Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Member of the German Center for Lung Research (DZL), München, Deutschland

Fragestellung: Der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG-PS) findet breite Anwendung in der klinischen Routine zur Bewertung des Allgemeinzustandes von Patienten. Wir evaluierten die Veränderung des ECOG-PS während der Radiochemotherapie (CRT) von Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC).

Methodik: Die Daten von 99 Patienten mit NSCLC in Stadium IIIA/B (nach UICC 7. Edition) wurden retrospektiv ausgewertet. Der ECOG-PS vor der Behandlung, bei der ersten strahlentherapeutischen Nachsorge und die Differenz zwischen den beiden Werten, wurden auf ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) und auf das Ereignisfreie-Überleben (EFS) hin untersucht.

Ergebnis: Das mediane Gesamtüberleben der gesamten Kohorte betrug 20,8 Monate (Spannweite: 15,3–26,2). Vor dem Beginn der multimodalen Behandlung betrug der ECOG-PS 0 bei 48 % der Patienten und 1 bei 52 %. Medianes OS, Ein- und Zweijahres-Überlebensraten der Patienten waren 26,4 Monate, 85 % und 53 % bei jenen mit ECOG-PS 0 und 18,9 Monate, 69 % und 37 % bei jenen mit ECOG-PS 1 ($p = 0,100$). Nach Abschluss der CRT wiesen 65 % der Patienten denselben oder einen besseren ECOG-PS und 35 % einen schlechteren auf. Der ECOG-PS betrug 0 bei 34 %, 1 bei 46 %, 2 bei 18 % und 3 bei 2 % der Patienten.

Medianes OS, Ein- und Zweijahres-Überlebensraten der Patienten lagen bei 40,3 Monaten, 88 % und 64 % bei jenen mit ECOG-PS 0; 19,3 Monate, 82 % und 40 % bei jenen mit ECOG-PS 1; 11,9 Monate, 50 % und 28 % bei jenen mit ECOG-PS 2 und 7,6 Monate, 0 % und 0 % bei jenen mit ECOG-PS 3 ($p < 0,001$).

Die Verschlechterung des ECOG-PS nach multimodaler Behandlung beeinträchtigte das Gesamtüberleben von Patienten signifikant, sowohl bei jenen mit initialem ECOG-PS von 0 (Medianes OS 19,1 Monate bei Patienten mit ECOG-PS Verschlechterung vs. 31,4 Monate; $p = 0,005$) als auch jenen mit initialem ECOG-PS von 1 ($p = 0,001$, Medianes OS 11,1 vs. 22,9 Monate).

Das Mediane EFS belief sich auf 9,6; 9,0; 7,9 und 3,5 Monate bei Patienten mit ECOG-PS 0; 1; 2 und 3 nach Abschluss der CRT ($p = 0,018$). Das EFS wurde nicht durch den initialen ECOG-PS beeinflusst, jedoch signifikant durch eine Verschlechterung des ECOG-PS nach multimodaler Behandlung (9,4 bzw. 7,7 Monate $p = 0,049$).

Schlussfolgerung: Die Verschlechterung des ECOG-PS während der primären multimodalen Behandlung ist ein signifikanter negativer prognostischer Faktor.

P19-13-jD

Überlebensscore zur Prognostizierung des Gesamtüberlebens von multimodal therapierten Patienten mit einem NSCLC in Stadium III

Taugner J.^{1*}, Käsmann L.¹, Eze C.¹, Dantes M.¹, Roengvoraphoj O.¹, Gennen K.¹, Karin M.¹, Tufman A.^{2,3}, Belka C.^{1,3}, Manapov F.^{1,3}

¹University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, München, Deutschland

²Thoracic Oncology Centre Munich, Ludwig-Maximilians University, Division of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Department of Internal Medicine V, München, Deutschland

³Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Member of the German Center for Lung Research (DZL), München, Deutschland

Fragestellung: Patienten mit inoperablen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) im Stadiums III weisen in Abhängigkeit von Patienten- und Tumorcharakteristika sehr heterogene Erkrankungsverläufe auf. Ziel dieser Studie ist die Charakterisierung verschiedener Risikogruppen zur Entwicklung eines Überlebensscore für Patienten mit einem NSCLC in Stadium III.

Methodik: Die Daten von 99 inoperablen NSCLC Patienten im Stadium III mit ECOG 0–1, die eine definitive Radiochemotherapie (CRT) erhielten, wurden retrospektiv analysiert. Patienten- und Tumorcharakteristika wurden auf Ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben hin untersucht. Nach Identifikation von Einflussfaktoren mit signifikant negativer Auswirkung auf das Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier und Log-rank-Test wurden diese mit jeweils einem Punkt bewertet und

anschließend zu einem Risiko-Score zusammengefasst. Drei Risikogruppen wurden definiert mit geringem, mittlerem und hohem Risiko (0–1; 2–3; 4–5 Punkte). Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden in einer Kohorte bestehend aus 35 Patienten, behandelt ab Januar 2017, prospektiv validiert.

Ergebnis: Die Mehrheit der Patienten wurde mittels simultaner (78 %) oder sequentieller CRT behandelt. 53 % der Patienten erhielten eine Induktionstherapie. Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten betrug 20,8 Monate.

Alter, Geschlecht, kumulativer Zigarettenkonsum in pack years (PY), Tumor-assoziierte Atelektase und -Histologie zeigten einen signifikant negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben (Log-Rank-Test). 12, 59 bzw. 28 Patienten wiesen einen niedrigen, mittleren bzw. hohen Risiko-Score auf. Gesamtüberleben, 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten beliefen wie folgt: Noch nicht erreicht, 100 %, 83 % und 67 % in der niedrigem Risiko-Score; 22,9 Monate, 80 %, 47 % und 24 % bei mittlerem Risiko-Score und 13,7 Monate, 57 %, 25 % und 18 % in der Hochrisikogruppe ($p < 0,001$).

Die prospektive Validierung zeigte für die Ein-Jahres-Überlebensraten einen Trend von 100 % in der niedrig-, 93 % in der mittleren- bzw. 69 % in der Hochrisikogruppe ($p = 0,100$).

Schlussfolgerung: Der hier dargestellte Risiko-Score erlaubt eine Prognoseeinschätzung in Bezug auf das Gesamtüberleben nach multimodaler Behandlung von Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadiums III.

P19-14-jD

PET-CT-basierter Überlebensscore für Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC im Stadium III

Roengvoraphoj O.^{1*}, Eze C.¹, Taugner J.¹, Gjika A.¹, Tufman A.^{2,3}, Käsmann L.¹, Hadi I.¹, Mille E.⁴, Belka C.^{1,3}, Manapov F.^{1,3}

¹University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, München, Deutschland

²Thoracic Oncology Centre Munich, Ludwig-Maximilians University, Division of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Department of Internal Medicine V, München, Deutschland

³Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Member of the German Center for Lung Research (DZL), München, Deutschland

⁴University Hospital, LMU Munich, Department of Nuclear Medicine, München, Deutschland

Fragestellung: Die PET-CT ist als standardmäßiges Verfahren zur Bestrahlungsplanung für Patienten mit einem NSCLC in Stadium III etabliert. In dieser Studie untersuchen wir den Zusammenhang zwischen unterschiedlichen PET-Parametern und dem Gesamtüberleben und entwickelten darauf basierend ein Prognose-Score entwickelt.

Methodik: Die Daten von 99 Patienten mit einem NSCLC Stadium IIIA-B und gutem ECOG-Status wurden analysiert. Hierbei wurden das SUVmax des Primärtumors und der Bereich zwischen den beiden am weitesten voneinander entfernten PET-positiven (SUV ≥ 3) Lymphknoten in zwei Ebenen (kranio-kaudal und transversal) in Bezug auf das Überleben des Patienten untersucht. Der kranio-kaudale Abstand wurde als A-, der transversale als B-line definiert. Die Fläche unterhalb der ROC Kurve (AUC), der Cut-Off SUVmax sowie A- und B-lines wurden berechnet.

Ergebnis: Das mediane Überleben der Kohorte betrug 20,8 Monate (95 % CI: 15,3–26,3). Patienten mit SUVmax_PT ≥ 8 hatten ein schlechteres Gesamtüberleben (OS: 19 vs. 40 Monate, $p < 0,0001$). Die Länge der A-line zeigte keine Assoziation mit dem Gesamtüberleben, wohingegen bei einer Länge der B-line $< 3,7$ cm das Gesamtüberleben signifikant besser lag (30 vs. 16 Monate bei Patienten mit B-line-Länge $< 3,7$ cm und $\geq 3,7$ cm, $p = 0,001$). Die Summe der Längen von A- und B-lines mit dem Cut-Off von 6,7 cm korrelierte signifikant mit

dem Gesamtüberleben (29 vs. 18 Monate bei Patienten mit der Summe $< 6,7$ und $\geq 6,7$ cm, $p = 0,04$). Ein PET-CT-Score wurde auf Basis der PET-Parameter erstellt, die in der univariaten Analyse mit dem OS korrelierten. Die Patienten wurden anschließend in 4 Risikogruppen eingeteilt, basierend auf der Summe der Risikofaktoren. Die Gruppe mit geringem Risiko (0 Punkte) beinhaltete Patienten mit SUVmax_PT < 8 , B-line $< 3,7$ cm und der Summe der Länge von A- und B-lines $< 6,7$ cm ($n = 20$, 21,3 %). 28 Patienten (29,5 %) hatten einen Punkt (intermediäres Risiko), 20 (21,3 %) hatten 2 Punkte (hohes Risiko) und 26 Patienten (27,7 %) hatten 3 Punkte (sehr hohes Risiko). Das mediane Überleben in Bezug auf die Untergruppen niedriges/intermediäres/hohes und sehr hohes Risiko betrug 40 (95 % CI: 0–83); 27 (95 % CI: 15–39); 26 (95 % CI: 15–37) und 14 Monate (95 % CI: 13–14), bzw. ($p = 0,0001$).

In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse waren SUVmax_PT < 8 (HR 0,33, 95 % CI: 0,17–0,62, $p = 0,001$), B-line-Länge $< 3,7$ cm (HR 0,29, 95 % CI: 0,12–0,7; $p = 0,006$) und PET-CT-Score (Niedriges Risiko HR 0,65, 95 % CI: 0,35–1,2, intermediäres Risiko HR 0,44, 95 % CI: 0,23–0,83 und hohes Risiko HR 0,35, 95 % CI: 0,18–0,66; $p = 0,01$) unabhängige Variablen, die mit dem Überleben der Patienten korrelierten.

Schlussfolgerung: Ein PET-CT-basierter Überlebensscore für Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III, die mit definitiver Radiochemotherapie behandelt wurden, konnte entwickelt werden. Initialer SUVmax_PT < 8 , B-line-Länge $< 3,7$ cm sowie der PET-CT Score waren hierbei Prädiktoren des Langzeit-Überlebens.

P19-15-jD

Prognostische Bedeutung der CD8-positiven Tumorstroma-infiltrierenden Lymphozyten (sTIL) und PD-L1 positiven Tumorzellen in initialer Biopsie bei lokal fortgeschrittenem NSCLC nach Radiochemotherapie

Gennen K.^{1*}, Käsmann L.¹, Eze C.¹, Dantes M.¹, Roengvoraphoj O.¹, Taugner J.¹, Neumann J.², Tufman A.^{3,4}, Orth M.¹, Reu S.⁵, Belka C.^{1,4}, Manapov F.^{1,4}

¹University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, München, Deutschland

²University Hospital, LMU Munich, Department of Pathology, München, Deutschland

³Thoracic Oncology Centre Munich, Ludwig-Maximilians University, Division of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Department of Internal Medicine V, München, Deutschland

⁴Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Member of the German Center for Lung Research (DZL), München, Deutschland

⁵University Hospital Würzburg, Department of Pathology, Würzburg, Deutschland

Fragestellung: Entsprechend der Ergebnisse der PACIFIC Studie sind Immun-Checkpoint-Inhibitoren ein integraler Bestandteil des multimodalen Behandlungsansatzes des lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (LA-NSCLC).

Ziel dieser monozentrischen Studie ist es, die prognostische Wertigkeit von CD8 positiven Tumorstroma-infiltrierenden Lymphozyten (sTIL) und PD-L1 positiven Tumorzellen zu untersuchen. Dafür wurden initiale Tumorbiospien von Patienten analysiert, die eine definitive Radiochemotherapie (CRT) erhielten.

Methodik: Wir untersuchten initiale Tumorgewebsproben sowie klinische Daten von 36 Patienten mit LA-NSCLC die zwischen 2000 und 2004 an unserem Zentrum mit einer definitiven CRT therapiert wurden.

Das analysierte Tumorgewebe wurde vor Beginn der multimodalen Behandlung entnommen und immunhistochemisch analysiert. Die Auswertung immunhistochemischer Färbungen wurde hierbei von erfahrenen Pathologen durchgeführt. Tumorzellen und CD8+ sTIL

wurden getrennt ausgewertet. Aufgrund unterschiedlicher PD-L1-Expressionsmuster der Tumorzellen wurden die Patienten zuvor drei definierten Subgruppen zugewiesen (0 %, 1–5 %, >5 %). Zwei Gruppen wurden aufgrund der CD8 Expression auf sTIL unterschieden (geringe und hohe Dichte: 0–40 % bzw. 41–100 %).

Ergebnis: 36 Patienten mit LA-NSCLC wurden mit definitiver CRT behandelt (Stadium II, III und IV: 2, 30 und 4 Patienten). 18 (50 %) Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom, 14 Patienten (39 %) ein Adenokarzinom und 4 Patienten (11 %) ein NSCLC NOS.

Patienten mit einer hohen Dichte an CD8+ sTIL zeigten ein kürzeres medianes Gesamtüberleben im Vergleich zu jenen mit einer geringen Dichte (13 bzw. 19 Monate, Ein-Jahres-Überlebensrate 56,5 % bzw. 69,2 % $p=0,047$).

Patienten ohne (0 %) und mit niedriger PD-L1-Tumorzellexpression (1–5 %) zeigten ein signifikant besseres Gesamtüberleben gegenüber Patienten mit einer PD-L1 Expression von über 5 % (Medianes Gesamtüberleben: 13,8 bzw. 6,6 Monate, Ein-Jahres-Überlebensrate: 67,7 bzw. 33,3 %; $p=0,039$).

Schlussfolgerung: Eine hohe Dichte an CD8+ sTIL und eine PD-L1-Tumorzellexpression von über 5 % bei initialer Biopsie sind mit signifikant vermindertem Gesamtüberleben von LA-NSCLC Patienten assoziiert, die mit CRT behandelt wurden.

P19-16-jD

Untersuchung des Langzeitüberlebens bei metastasiertem NSCLC mit Treibermutationen unter molekular-zielgerichteter Therapie und lokaler Radiotherapie aller Tumormanifestationen

Weissmann T.^{1*}, Semrau S.², Lettmaier S.², Fietkau R.², Putz F.²

¹FAU Erlangen-Nürnberg, Radioonkologie, Erlangen, Deutschland

²FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

Fragestellung: Nachweis eines potenziell synergistischen Effektes mit konsekutivem Überlebensvorteil zwischen einer molekular zielgerichteten Systemtherapie bei NSCLC mit Treibermutation und einer Radiotherapie aller Tumormanifestationen.

Methodik: Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 41 Patienten innerhalb eines Behandlungszeitraumes von Juli 2010 bis Januar 2019. Das mediane Follow-Up lag bei 31,2 Monaten (95 % CI, 16,9–45,5 Monate). Es konnten drei Patientenkohorten identifiziert werden. Bei 75,6 % ($n=31$) war die small molecule Behandlung zielgerichtet mit Nachweis einer therapierbaren Mutation erfolgt, wohingegen 24,4 % ($n=10$) der Patientin diese ohne Mutationsnachweis erhielten. Bei 29 % ($n=9$) der Patienten mit zielgerichteter Therapie erfolgte zudem eine lokale Radiotherapie aller Tumormanifestationen. Die prognostische Bedeutung der lokalen Radiotherapie aller Tumormanifestationen wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse und Logrank-Test univariat und multivariat mittels Cox-Regression untersucht.

Ergebnisse: Das mediane Überleben für Patienten ohne nachgewiesene Mutation betrug 4 Monate (95 % CI, 2,2–5,7 Monate) wohingegen Patienten mit Treibermutation einen Wert von 23,2 Monaten (95 % CI, 2,9–43,5 Monate) erreichten. In der Gruppe mit molekular-zielgerichteter Therapie und Radiotherapie aller Tumormanifestationen ($n=9$) war das mediane Überleben bis Januar 2019 noch nicht erreicht. Das mittlere Gesamtüberleben betrug 87,3 Monate. Das 1- und 3-Jahres Gesamtüberleben betrug 88,9 % bei einem medianem Follow-Up von 31,2 Monaten. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den drei Gruppen (logrank $p < 0,001$). Das mediane Gesamtüberleben bei molekular-zielgerichteter Systemtherapie und lokaler Radiotherapie aller Tumormanifestationen war signifikant höher als ohne Radiotherapie aller Tumormanifestationen (logrank $p=0,033$). In der multivariaten Analyse unter Einschluss von Alter, Anzahl der befallenen Organsysteme, Mutationstyp und Zeit-

intervall zwischen Einleitung der molekular-zielgerichteten Therapie und lokaler Radiotherapie war für die Subgruppe mit molekular-zielgerichteter Therapie die lokale Radiotherapie aller Tumormanifestationen bei Oligometastasierung weiterhin ein signifikanter prognostischer Faktor (HR = 12,7; $p=0,047$).

Schlussfolgerung: Es ergeben sich deutliche Hinweise auf einen Synergismus zwischen dem Einsatz von molekular-zielgerichteten Therapien und einer lokalen Radiotherapie aller Tumormanifestationen bei Patienten mit metastasiertem NSCLC und nachgewiesener Treibermutation. Der Stellenwert einer radikalen Radiotherapie bei oligometastasiertem NSCLC sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

P20 – Mamma

P20-1-jD

Pneumonitisinzidenz nach Bestrahlung bei Mammakarzinom-Patientinnen – eine prospektive Studie mit fast 400 Patientinnen

Vasiljevic D.^{*}, Mangesius J., Arnold C.R., Nevinny-Stickel M., Kvitsaridze I., Lukas P., Ganswindt U., Seppi T.

Universitätsklinik Innsbruck, Strahlentherapie und Radioonkologie, Innsbruck, Österreich

Ziel: Präsentation von prospektiven Daten zur zeitlichen Eingrenzung von therapieinduzierten Pneumonitisfällen und zur Bestimmung von auslösenden und verhindernden Faktoren bei adjuvant bestrahlten Patientinnen mit Mammakarzinomen.

Patienten und Methoden: Es wurden 398 Patientinnen mit Mammakarzinombefall post-resektiv in die Studie aufgenommen. Die Kohorte wurde mittels 2FRT, 3FRT (+ supraklavikuläre Lymphknotenregion), oder mittels 4FRT (+ Parasternalregion) behandelt. Viele Patientinnen erhielten vorausgehende Behandlungen mit unterschiedlichen systemischen Protokollen (Chemotherapie u/o Hormontherapie u/o Antikörpertherapie). Nach der initialen Screeningvisite post-RT folgten noch 2 Visiten im Abstand von 12 und 25 Wochen jeweils mit bildgebender Untersuchung, klinischer Kontrolle und Laborkontrolle. Daneben wurden die allgemeine und respiratorische Anamnese der Patient/innen, sowie die Co-Medikation erhoben.

Ergebnisse: Es wurde eine Pneumonitis-Häufigkeit von 10,1 % ermittelt. Rauchen und obstruktive Erkrankungen zeigten sich als tendenziell positive Prädiktoren, während sich eine Pneumonie-Historie als unwesentlich Pneumonitis-begünstigender Faktor herausgestellt hat. Weitere Prädiktoren dafür sind Felderweiterungen (2FRT < 3FRT < 4FRT). Die MLD (mean lung dose) stellt den prominentesten Pneumonitis-fördernden Faktor dar. Die Art und Ausmaß der vorangegangenen systemischen Kombinationstherapien scheinen hintergründig bei der Entwicklung der Pneumonitis. Tamoxifen und Goserelin scheinen das Pneumonitisrisiko zu verstärken. In unserer vorhergehenden Studie zeigten Statine einen mögliche Protektion, wobei diese Daten in der erweiterten Studie nicht bestätigt werden können.

Schlussfolgerung: Aufgrund der steten Zunahme systemisch angewandter Kombinationstherapien mit RT ist es umso dringlicher, Studien mit größeren randomisierten Fallzahlen durchzuführen, welche die Inzidenz und das zeitliche Auftreten von daraus resultierenden Pneumonitiden möglichst exakt ermitteln. Eine Strahlenpneumonitis frühzeitig zu diagnostizieren und daraufhin adäquat zu behandeln, muss das erklärte Ziel sein, um negative Spätfolgen durch eine irreversibel eingeschränkte Lungenfunktion auf ein Minimum zu reduzieren. Um eine verbesserte Aussagekraft im Hinblick auf den korrelativen Einfluss der (neo)adjuvanten Therapieansätze mit einer nachfolgenden RT zu erzielen und die Relevanz unterschiedlicher Prognosefaktoren und potentieller Modulatoren zu präzisieren.

P20-2-jD**Zweite brusterhaltende Therapie nach ipsilateralem Brustkrebsrezidiv – 10-Jahres-Erfahrungen zur Re-Bestrahlung mittels interstitieller Multikatheter-Brachytherapie**

Forster T.^{1,2,3*}, Akbaba S.^{1,2,3}, Oelmann-Avendano J.^{1,2,3}, Lindel K.⁴, König L.^{1,2,3}, Bernhardt D.^{1,2,3}, Marme F.⁵, Schneeweiss A.⁵, Heil J.⁵, Sohn C.⁵, Debus J.^{1,2,3,6,7}, Hörner-Rieber J.^{1,2,3,6}

¹Heidelberg University Hospital, Department of Radiation Oncology, Heidelberg, Deutschland

²Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Deutschland

³National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg, Deutschland

⁴Municipal Hospital Karlsruhe, Department of Radiation Oncology, Karlsruhe, Deutschland

⁵Heidelberg University and German Cancer Research Center, Department of Gynecology and Obstetrics, Heidelberg, Deutschland

⁶German Cancer Research Center (DKFZ), Clinical Cooperation Unit Radiation Oncology, Heidelberg, Deutschland

⁷Heidelberg University Hospital, Heidelberg Ion-Beam Therapy Center (HIT), Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Brustkrebs ist die häufigste Tumorentität der Frau. Nach brusterhaltender Therapie des Primärtumors ist die Mastektomie im Falle eines ipsilateralen Brustkrebsrezidivs der derzeitige Goldstandard. Viele Frauen empfinden die Mastektomie jedoch als psychisch äußerst belastend und stehen einer Ablation daher ablehnend gegenüber. Bei günstigen Prognosefaktoren kann im individuellen Konzept eine erneute brusterhaltende Operation erfolgen, gefolgt von einer adjuvanten Re-Bestrahlung. Der Behandlungserfolg dieses Therapiekonzeptes wurde in der aktuellen Arbeit untersucht.

Methodik: Zwischen Januar 2008 und September 2018 erhielten 19 Patientinnen mit ipsilateralem, kleinem Lokalrezidiv am Universitätsklinikum Heidelberg nach erneuter Segmentresektion eine adjuvante Re-Bestrahlung mittels interstitieller Multikatheterbrachytherapie. Die Primärtumore der Patientinnen (Durchschnittsalter 50,4 Jahre) hatten folgende Charakteristika: pT ≤ T1c, pN ≤ N1, M0, 79 % ≤ G2, L0, V0, R0, OR/PR in 21 % der Fälle positiv, Her2 in 37 % der Fälle negativ. Die Charakteristika der Lokalrezidive waren: pT ≤ T1c, N0, M0, 84 % ≤ G2, L0, V0, R0, OR/PR in 84 % der Fälle positiv, Her2 in 79 % der Fälle negativ, 78 % der Rezidive im gleichen Quadrant. 74 % der Patientinnen erhielt nach ipsilateralem Lokalrezidiv eine adjuvante endokrine Therapie und 11 % eine adjuvante Chemotherapie. Alle Patientinnen hatten zur Behandlung des Primärtumors eine brusterhaltende Therapie mit anschließender adjuvanter Radiotherapie (50,4 Gy in 1,8 Gy Einzeldosen) erhalten. Die Rezidive traten durchschnittlich 160 Monate (27 bis 290 Monate) nach Beginn der adjuvanten Radio-

therapie des Primärtumors auf. Acht Patientinnen erhielten eine PDR- (50,4 Gy in Fraktionen von 0,6 Gy/h) und elf eine HDR-Brachytherapie (34,2 Gy in 3,8 Gy Fraktionen). Es wurden die Lokalkontrolle, das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die Therapienebenwirkungen ausgewertet.

Ergebnisse: Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 65 Monaten (18 bis 120 Monate) ergab sich eine 5- und 10-Jahres-Lokalkontrollrate von jeweils 100 % bzw. 95 %, sowie ein krankheitsfreies Überleben von ebenfalls 100 % bzw. 95 %. Eine Patientin erlitt nach 77 Monaten ein zweites Lokalrezidiv mit simultan diagnostizierten Fernmetastasen. Weitere lokale, lokoregionäre oder distante Rezidive traten nicht auf. Die Re-Bestrahlung wurde in allen Fällen gut vertragen. 63 % der Patienten zeigten im Verlauf Nebenwirkungen CTCAE Grad ≤2 in Form von Fibrosen in 36 %, Fettnekrosen in 11 %, Hyperpigmentierungen in 47 % und mit der Bildung von Teleangiektasien in 11 % der Fälle. Höhergradige Toxizitäten (CTCAE Grad ≥3) traten in keinem der Fälle auf. **Schlussfolgerung:** Die Re-Teilbrustbestrahlung mittels Multikatheterbrachytherapie stellt eine sichere und effektive Therapie für kleine Niedrigrisikolokalrezidive nach wiederholter Resektion dar.

P20-3-jD**Vergleich von Bestrahlungsplänen in tiefer Inspiration (TI) zwischen hybrid intensitätsmodulierter Photonentherapie (EBRT) und simulierter, intensitätsmodulierter Protonentherapie (IMPT) bei linksseitigem Mammakarzinom in Bezug auf die Schonung von Herz und Lunge**

Schwengels L.^{1,2*}, Verweij J.¹, Hepp R.¹, Schabl G.¹, Galalae R.^{1,3}

¹Evangelische Kliniken Gelsenkirchen, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Gelsenkirchen, Deutschland

²Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Düsseldorf, Deutschland

³Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Medizinische Fakultät, Kiel, Deutschland

Fragestellung: In Deutschland beträgt die jährliche Inzidenz des Mammakarzinoms (MK) 72.000 Fälle und ist damit die häufigste Krebserkrankung der Frau. Bei der adjuvanten Ganz-Brustbestrahlung nach brusterhaltender Operation bzw. Thoraxwand-Bestrahlung nach Mastektomie konnte in der Vergangenheit ein nicht zu vernachlässigendes Risiko für eine ischämische Herzkrankheit beobachtet werden. Dieses steigt nach Darby et al. linear mit der mittleren, applizierten Herzdosis (Dmean Herz) ohne Schwellenwert. Aus diesem Grund ist die Schonung des Herzens und der linken Koronararterie (LAD) von besonderer Bedeutung. Als weitere Risikoorgane ist die Schonung der ipsilateralen Lunge und Haut relevant.

Tab. 1 Vergleich der Dmean sowie D2 von Herz und LAD

	Dmean Herz 95 % CI [Gy(RBE)]	p-Wert	D2 Herz 95 % CI [Gy(RBE)]	p-Wert	Dmean LAD 95 % CI [Gy(RBE)]	p-Wert	D2 LAD 95 % CI [Gy(RBE)]	p-Wert
EBRT	1,70 ± 0,21	<0,0001	10,95 ± 2,29	<0,0001	10,66 ± 2,02	<0,0001	27,28 ± 3,85	<0,0001
IMPT	0,12 ± 0,02	–	1,51 ± 0,28	–	0,93 ± 0,30	–	4,53 ± 1,51	–

Tab. 2 Vergleich der Dmean, D2, V20Gy der linken Lunge und der D2 von der Haut

	Dmean Lunge links 95 % CI [Gy(RBE)]	p-Wert	D2 Lunge links 95 % CI [Gy(RBE)]	p-Wert	V20Gy Lunge links 95 % CI [%]	p-Wert	D2 Haut 95 % CI [Gy(RBE)]	p-Wert
EBRT	6,47 ± 0,56	<0,0001	43,19 ± 0,64	<0,0001	11,91 ± 1,18	<0,0001	50,73 ± 0,19	<0,0001
IMPT	3,34 ± 0,25	–	27,92 ± 1,50	–	4,75 ± 0,53	–	49,21 ± 0,30	–

Methodik: Der Dünnschicht-CT-Datensatz wurde in Rückenlage (Mammaboard) in TI (mit C-RAD-Kamerasystem) aufgenommen. Verglichen wurden klinische EBRT-Pläne (Hybridtechnik 3D/IMRT oder VMAT) mit simulierten, robust geplanten (3 mm Verschiebung in alle Richtungen) IMPT-Plänen. Die Berechnungen der EBRT erfolgte mit Pinnacle 16.2 und die der IMPT-Pläne mit RayStation 5. Verschreibungsdosis war 50 Gy(RBE) mit 25 × 2 Gy(RBE) Fraktionen. Für die Umrechnung der physikalischen Protonendosis wurde ein RBE von 1,1 verwendet. Mittels t-Test für abhängige Stichproben wurde die Signifikanz (*p*-Wert) der Unterschiede in den Dosismittelwerten (Dmean) und der Dosismaxima (D2) bestimmt.

Ergebnis: Pläne von 50 Patienten (49 weiblich) mit linksseitigem MK wurden analysiert. 5 Patienten erhielten zusätzlich eine LAW-Bestrahlung. Die Dosiswerte für Herz, LAD, linke Lunge und Haut sind in Tab. 1 und 2 dargestellt.

Schlussfolgerung: Es kann eine starke Reduktion der Dosismittelwerte und Dosismaxima sowie der V20Gy der ipsilateralen Lunge bei einer IMPT im Vergleich zu einer EBRT beobachtet werden. Vor allem die Dosiswerte der LAD sind stark verringert bei einer IMPT. Es zeigt sich in allen o. g. Dosiswerten eine hoch signifikante Reduktion (*p* < 0,0001) bei einer Behandlung mit Protonen. Eine dosimetrische Überprüfung der vielversprechenden Ergebnisse ist erforderlich.

P20-4-jD

Postoperative male breast cancer radiotherapy: a multicentric analysis

Rolf D.^{1*}, Elsayad K.¹, Tio J.², Krause-Bergmann B.³, Micke O.⁴, Eich H. T.¹

¹Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Radiation Oncology Department, Münster, Germany

²Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Gynecology, Münster, Germany

³Franziskus Hospital Münster, Gynecology, Münster, Germany

⁴Franziskus Hospital Bielefeld, Radiation Oncology Department, Bielefeld, Germany

Background: Breast cancer in men accounts for approximately 1% of all breast cancers. Clinical trials of breast cancer treatments have routinely excluded men. The goal of this retrospective study was to determine the impact of different treatment factors, in particular post-mastectomy radiation therapy, on long-term overall survival (OS), progression free survival (PFS) and local control (LC) of male patients with breast cancer.

Patients and methods: Forty patients with male breast cancer (34 invasive lesions and 6 ductal carcinoma in situ (DCIS)) treated in five closely cooperating centers between February 2003 and August 2018 were analyzed.

Results: Of the forty patients, 26 were treated with radiation therapy. The median total dose and median fraction dose for the radiotherapy (RT) were 50 Gy and 2 Gy, respectively. All patients underwent surgical resection. 16 (40%) patients administered chemotherapy therapy, 26 (65%) patients received adjuvant hormonal therapy. The rate of recurrence was 17% in the whole cohort. 5% experienced local recurrence and 12% distant metastasis. In the whole cohort, the 10-year LC was 93%, while 10-year-PFS and 10-year OS were 59% and 70%, respectively. In the univariate analysis, the patients' stage, postoperative RT, and hormonal therapy administration, were found to have a possible significant impact on PFS. In the multivariate analysis, only stage (*p* = 0.008) and hormonal therapy (*p* = 0.001) remained significant determinants for PFS. Regarding OS, the univariate analysis detected the patients' age, postoperative RT, hormonal therapy administration to have a significant impact. Only hormonal therapy was proven by the multivariate analysis performed to have an impact on OS (*p* < 0.03). In

patients received RT, there were 61% grade 1 and 27% grade 2 acute toxicities. In terms of chronic toxicities, we observed 19% grade 1, 11% grade 2, and 4% grade 3 toxicities.

Conclusions: Adjuvant RT is effective treatment for male breast cancer patients with minimal toxicity profiles and no infield relapses (*p* = 0.05). Disease stage and hormonal therapy administration seems to impact the PFS, while only hormonal therapy might prolong the OS.

P20-5-jD

Hybrid-Technik in der Bestrahlung des Mamma-Carcinoms: physikalische Aspekte und cutane Nebenwirkungen

Dieckmann-Greven C.*¹, Venjakob A., Kriz J., Haverkamp U., Eich H. T.

Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie, Münster, Deutschland

Einleitung: Im Rahmen der vorliegenden Analyse wird der Stellenwert der Hybrid-Technik bei der Radiotherapie des unilateralen Mamma-Carcinoms nach brusterhaltender Operation untersucht. Diese Technik kombiniert bei der Bestrahlung der gesamten Brust (WBI) eine tangential 2-Felder Bestrahlung mittels 6MV-Photonen (statische 3D-CRT) mit einer anschließenden RapidArc-Dosisaufsättigung mittels 15MV-Photonen. 80 % der verordneten Dosis werden dabei über die tangentiale, 20 % über die dynamische RapidArc-Bestrahlung appliziert.

Methode: Seit Juli 2018 erfolgt die Behandlung der Patientinnen in Hybrid-Technik mit einer Gesamtdosis von 40,05 Gy a 2,67 Gy Einzeldosis (ED), bei entsprechender Indikation gefolgt von einer sequentiellen Boots-Bestrahlung mit 9–10 Gy a 1,8–2 Gy ED. Zur Verifikation werden 1–2 × wöchentlich Lagekontrollen mittels CB-CT durchgeführt. Akute Nebenwirkungen werden nach CTCAE 1 × wöchentlich parallel zu der Bestrahlung erfasst. Spätnebenwirkungen werden nach LENT-SOMA im Rahmen der Nachsorge zunächst 6–8 Wochen nach Abschluss der Bestrahlung und je nach Befund in maximal 12-monatigen Abständen erfasst.

Ergebnisse: Das Mischverhältnis von 80 % tangentialer Bestrahlung und 20 % dynamischer RapidArc-Bestrahlung führt im Vergleich zu einer alleinigen tangentialen Feldanordnung zu einer konformaleren und homogeneren Dosisverteilung und zur Reduktion von Unterdosierungen wie auch Dosisspitzen.

Erste Auswertungen von zunächst 26 beobachteten Patientinnen zeigten, dass 14 Patientinnen akute cutane Nebenwirkungen Grad 1 und 2 entwickelten, Grad 3 oder 4-Toxizitäten konnten nicht beobachtet werden. Auch im Rahmen der ersten Nachsorge 6–8 Wochen nach Bestrahlungsende traten lediglich Nebenwirkungen 1. und 2. Grades, dabei überwiegend Erytheme und Hyperpigmentierungen, seltener Fibrosierungen der Mamma und einmalig ödematöse und atrophische Veränderungen.

Diskussion: Ziel dieser Auswertung ist die Erfassung akuter und chronischer Nebenwirkungen während und nach WBI mittels Hybrid-Technik. Erste Ergebnisse zeigen, dass die Kombination aus tangentialer Bestrahlung und RapidArc-Bestrahlung zu einer sehr guten Therapieverträglichkeit führt. Es folgt eine kontinuierliche weiterführende Dokumentation der oben genannten Nebenwirkungen.

P20-6-jD

Kosmetische Ergebnisse der intraoperativen Strahlentherapie (IORT) bei Mamma-Ca

Ott S.^{1*}, Albrecht S.², Friedl T.², Gut S.³, Bartkowiak D.¹, Janni W.², Schwentner L.⁴, Bekes I.², Thamm R.¹, Wiegel T.¹, Fink V.²

¹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Ulm, Deutschland

²Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Ulm, Deutschland

³Universitätsklinik Schleswig Holstein, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

⁴Gynova – Praxis für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Reith, Österreich

Fragestellung: Bei Patientinnen mit Mamma-Karzinom und brusterhaltender Operation stellt die adjuvante perkutane Radiatio den aktuellen Standard dar. Bei Anwendung einer Dosiserhöhung im Tumorbereich (Boost) kann dieser bei der Operation als intraoperative Bestrahlung appliziert werden. Neben der lokalen Kontrolle ist auch das kosmetische Ergebnis von Bedeutung. In dieser Arbeit wurden Patientinnen mit IORT-Boostbestrahlung und anschließender Restbrustbestrahlung bezüglich des kosmetischen Ergebnisses untersucht und ausgewertet.

Methodik: Im Zeitraum zwischen September 2010 und März 2013 erhielten 160 Patientinnen mit günstigem Risikoprofil eine IORT mit 9 Gy mit anschließender Restbrustbestrahlung mit 50 Gy. 45 Patientinnen waren für die kosmetische Nachuntersuchung vorstellig und konnten ausgewertet werden. Die kosmetische Beurteilung erfolgte durch die Patientin, eine Doktorandin sowie eine Brustchirurgin. Die unabhängige Beurteilung erfolgte mit einer Skala von 1 (sehr gut) bis 10 (sehr schlecht). Es wurden mögliche Einflussfaktoren auf das kosmetische Ergebnis wie Schnittführung, Applikatorgröße sowie Empfindungsstörung korreliert. Anhand einer Fotodokumentation erfolgte die Beurteilung des Brustvolumens und der Brustform in Neutralnull-Stellung sowie mit angehobenen Armen. Außerdem wurden Narbe, Brust- und Nippelsymmetrie bewertet. Jedes Item erhielt maximal 2 Punkte (0=unzufriedenstellend, 2=zufriedenstellend). Der Gesamtscore beträgt maximal 10 Punkte (0=schlechtes Outcome, 10=exzellentes Outcome).

Ergebnis: Der Score für das kosmetische Ergebnis betrug im Median 2 (Patientin), 3 (Doktorandin) bzw. 2 (Brustchirurgin), entsprechend einer hohen Zufriedenheit. Keine Korrelation mit dem kosmetischen Ergebnis zeigten die operative Schnittführung ($p=0,12$) und die Applikatorgröße ($p=0,32$). Die Ausprägung der Empfindungsstörung korrelierte dagegen signifikant negativ ($rs=-0,33$, $p=0,028$). Die Auswertung der Fotodokumentation ergab einen medianen Gesamtscore von 7 bzw. 9 (Brustchirurgin, Doktorandin) und entspricht damit einem guten (Gesamtscore=6–7) bis exzellenten (Gesamtscore=8–10) Ergebnis.

Schlussfolgerung: Bei den Patientinnen zeigt sich mit verschiedenen Bewertungsmodi ein gutes kosmetisches Ergebnis. Die IORT mit einer Dosis von 9 Gy und anschließender perkutaner Restbrustbestrahlung mit 50 Gy stellt bei günstigem Risikoprofil auch bezogen auf die Kosmetik eine Alternative zur adjuvanten Brustbestrahlung mit perkutanem Boost auf das Tumorbett dar. Hierdurch kann die Dauer der strahlentherapeutischen Behandlung reduziert werden.

P20-7-jD

Bedeutung des kardialen Basisrisikos vor Bestrahlung bei linksseitigem Brustkrebs

Gaasch A.*, Schönecker S., Pazos M., Reitz D., Rottler M., Belka C., Corradini S.

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, LMU München, München, Deutschland

Hintergrund: Brustkrebspatientinnen haben nach einer linksseitigen Bestrahlung der Brust langfristig eine Risikoerhöhung für ischämische Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Selbst bei neuen herzschonenden Methoden, wie der Bestrahlung in tiefer Inspiration (DIBH), erhalten Teile des Herzens (z. B. die Herzspitze) teilweise hohe Bestrahlungsdosen. Nur sehr wenige Studien haben die Rolle der kardialen

Basis-Risikofaktoren auf die Inzidenz von Herzerkrankungen nach Bestrahlung analysiert. Ziel dieser Analyse war die individuelle kardiovaskuläre Risikocharakterisierung einer echten Patientenkohorte, um die Bedeutung des kardiovaskulären Basisrisikos vor Bestrahlung zu untersuchen.

Methoden: In der prospektiven SAVE-HEART-Studie wurden von Oktober 2016 bis Dezember 2018 insgesamt knapp 300 Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs unter Berücksichtigung von Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in herzschonender DIBH-Position bestrahlt. Hiervon wurde für 125 Patientinnen diese Analyse durchgeführt. Zu den kardialen Risikofaktoren gehören Alter, Blutdruck, Diabetes, Rauchgewohnheiten, Cholesterinspiegel und Familienanamnese. Mit Hilfe gängiger Scores (Procam-Score, Framingham-Score, Reynolds -Score) wurde für jede Patientin ein individuelles Risikoprofil erstellt. Somit konnte das 10-Jahresrisiko für Herzinfarkt (Procam, Framingham, Reynolds), KHK (Framingham) und andere ischämische Herzerkrankungen (Procam, Framingham, Reynolds) bestimmt werden.

Ergebnisse: 16 von 125 Patientinnen (12,8 %) wurden im Procam-Score als Risikopatienten eingestuft (10-Jahresrisiko Herzinfarkt/erkrankung von >10 %), davon 4 (3,2 %) als Hochrisikopatienten (10-Jahresrisiko Herzinfarkt/erkrankung >20 %). Der Mittelwert aller 125 Patientinnen betrug 4,17 % (Std Abweichung 5,94 %). Mittels des Framingham-Score wurden 7 Risikopatientinnen (5,6 %) für eine spätere KHK oder weitere kardiovaskuläre Erkrankungen identifiziert, davon 1 Hochrisikopatientin (0,8 %), und der Mittelwert war 3,04 % (Std Abweichung 3,41 %). Demgegenüber zeigte der Reynolds-Score lediglich 5 Risikopatientinnen (4 %) für kardiovaskuläre Erkrankungen, davon 1 Hochrisikopatientin (0,8 %), und der Mittelwert war 2,84 % (Std Abweichung 3,21 %). Ein sehr niedriges kardiovaskuläres Risiko vor Bestrahlung ($\leq 1,0$ %) hatten jeweils 32,8 % (Procam), 48,0 % (Framingham) und 51,2 % (Reynolds) der Patientinnen.

Fazit: Die Beurteilung des Risikos für spätere ischämische kardiale Ereignisse sollte vor der Strahlentherapie bei linksseitigem Brustkrebs in die klinische Routine integriert werden. Nicht nur um Patienten zu motivieren, ihr Basisrisiko durch einen gesünderen Lebensstil zu minimieren, indem sie statistische Informationen über ihr persönlich bestehendes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhalten, sondern auch um Hochrisikopatientinnen zu erkennen und die optimale herzschonende Strahlen- oder Chemotherapie auszusuchen, um das hohe Basisrisiko so wenig wie möglich langfristig zu erhöhen.

P20-8-jD

Intrafraktionelle Reproduzierbarkeit von 8526 Deep Inspiration Breath Hold Atemmanövern bei linksseitigem Brustkrebs

Reitz D.^{1*}, Schönecker S.¹, Freisleiderer P.¹, Pazos M.¹, Reiner M.¹, Niyazi M.¹, Ganswindt U.^{1,2}, Belka C.¹, Corradini S.¹

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

²Universität Innsbruck, Abteilung für Radioonkologie, Innsbruck, Österreich

Hintergrund: Patienten mit linksseitigem Brustkrebs erhalten oft eine Strahlentherapie in Deep Inspiration Breath Hold (DIBH), um das Risiko von kardialen Nebenwirkungen zu reduzieren. Es erfolgte die Auswertung der intrafraktionellen Reproduzierbarkeit von Deep Inspiration Breath Hold Atemmanövern.

Material und Methoden: Insgesamt wurden 105 Patienten mit linksseitigem Brustkrebs ausgewertet, welche in DIBH unter Anwendung des optischen Oberflächenscanners Catalyst™ (C-RAD AB, Schweden) behandelt wurden. Während jeder Behandlungssitzung wurde die vertikale Bewegung der Patienten kontinuierlich durch das opti-

sche System gemessen und das Gating (Beam on/off) durch ein audiovisuelles Patientenfeedback-System mit Videobrillen unterstützt. Das Catalyst™-System arbeitet durch eine optische Oberflächenabtastung mit LED-Licht und Reprojektion, welche von einer CCD-Kamera erfasst wird und eine Zielpositionskontrolle während der Behandlung ermöglicht. Die Dosisapplikation erfolgt automatisch, sobald sich der Tracking-Point innerhalb eines vordefinierten Gating-Fensters befindet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 8526 DIBH Atemmanöver analysiert. Die mittlere Amplitude des Gating-Fensters bezogen auf die Basis-Atemkurve betrug 16,36 mm (SD 6,57 mm) (95 %-Konfidenzintervall: [7,81–31,11] mm). Die mittlere Standardabweichung des DIBH Atemmanövers innerhalb des Gating-Fensters betrug 0,42 mm (95 %-KI: [0,05–0,94] mm). Die Höhe des Gating-Fensters hatte einen Mittelwert von 3,24 mm (95 %-KI: [0–5] mm).

Schlussfolgerung: Der Einsatz des optischen Oberflächenscanners Catalyst™ ermöglicht eine stabile und zuverlässige DIBH während der Strahlentherapie bei linksseitigem Brustkrebs in der klinischen Routine. Die Auswertung von über 8500 Atemmanövern hat eine Variabilität von <1 mm gezeigt.

P20-9-jD

Exosomen aus Mistelextrakt-behandelten Mammakarzinomzellen zur Stimulation von Immunzellen

Sahay J.^{1*}, Schilling D.^{1,2}, Combs S. E.^{1,2}, Gehrmann M.¹

¹Department of Radiation Oncology, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

²Institute of Innovative Radiotherapy (iRT), Department of Radiation Sciences (DRS), Helmholtz Zentrum München, München, Deutschland

Fragestellung: Das Mammakarzinom ist bis heute der häufigste und einer der bösartigsten Tumore der Frau. Die multimodale Standardtherapie, bestehend aus chirurgischer Resektion, Radio- und Chemotherapie lässt derzeit die 5-Jahres-Überlebensrate auf über 80 % ansteigen. Seit einigen Jahren nimmt nun auch die Komplementärmedizin einen immer größeren Stellenwert im Bereich der Krebstherapie ein. Dabei kommt es vor allem bei der Brustkrebstherapie zum Einsatz von Mistelextrakt, der die Nebenwirkungen der aggressiven Tumortherapie reduzieren und die Lebensqualität der Patientinnen steigern soll. Der Einsatz von Mistelextrakt bezüglich des Therapieerfolgs ist bis heute umstritten.

Es existieren unterschiedliche Ansatzpunkte beim Einsatz des Extrakts zur Stimulation des Immunsystems. In dieser in-vitro Studie wurden die Auswirkungen von Exosomen aus zuvor mit Mistelextrakt behandelten Tumorzellen auf das zytotoxische Verhalten von Immunzellen untersucht.

Methodik: Es wurden zwei humane Brustkrebszelllinien MCF-7 und SK-BR3 benutzt. Für die Behandlung der Tumorzellen wurde das Mistelextraktpräparat Viscum album M in einer Endkonzentration von 10 µg/ml eingesetzt. Nach 48 h Inkubation wurden Exosomen aus dem Zellkulturüberstand von Tumorzellen isoliert. Diese wurden dann für die Stimulation der T-Zelllinie MOLT4 und der NK-Zelllinie KHYG-1 verwendet.

Mittels Fluorescence-activated Cell Sorting (FACS) und eines Zytotoxizitätsassays (LDH-Assays) wurden die Immunzellen auf Veränderungen untersucht. Der Fokus lag auf der Analyse der Oberflächenmarker und der Zytotoxizität der Immunzellen gegenüber den Tumorzellen.

Ergebnisse: Die vorläufigen Ergebnisse der FACS-Analyse zeigen, dass sich bei den Oberflächenmarkern der Immunzellen mit Ausnahme des NK-Zell Markers NKG2D keine signifikanten Unterschiede nach unterschiedlicher Stimulation mit Exosomen ergeben (41,7 % ± 20,6 % vs. 36,9 % ± 21,2 %).

In den LDH-Assays zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Zytotoxizität der Immunzellen. Zum Beispiel weist die T-Zelllinie MOLT4, welche mit den Exosomen stimuliert wurden, die aus den mit Mistelextrakt behandelten SK-BR3 Tumorzellen stammen, mit 75,5 % ± 0,1 % eine höhere zytotoxische Eigenschaft im Vergleich zu den MOLT4, die mit Exosomen unbehandelter SK-BR3 Tumorzellen inkubiert wurden (64,7 % ± 15,5 %).

Schlussfolgerung: Basierend auf den bisherigen Ergebnissen wurde gezeigt, dass Mistelextrakt einen positiven Effekt auf die Zytotoxizität von T- und NK-Zelllinie hat. Dadurch besteht die Annahme eines Stimulationseffekt des Immunsystem des Patienten. Es ist bereits durch klinische Studien bewiesen, dass die Verabreichung von Mistelextrakt keinen negativen Einfluss auf die Standardtherapieverfahren ausübt oder zu unerwarteten Nebenwirkungen führt. Daher könnte der Einsatz von Mistelextrakt in Zukunft ein fester Bestandteil der Standardtherapie bei Brustkrebspatientinnen sein.

P20-10-jD

Einfluss von Tumor-Ulzerationen auf die Applikation und thermographische Überwachung der Oberflächen-Hyperthermie mit wassergefilterter Infrarot A-Strahlung

Saalmann M.^{1*}, Thomsen A. R.^{1,2}, Kollefrath M.¹, Grosu A.-L.^{1,2}, Vaupel P.³

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

²DKFZ, Partnerstandort Freiburg, Heidelberg, Deutschland

³Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland

Fragestellung: Lokoregionäre Hyperthermie stellt eine akzeptierte Methode zur Radiosensibilisierung von oberflächennahen Tumoren dar, die vor allem bei Brustkrebs-Rezidiven in vorbestrahlten Gebieten zum Einsatz kommt. Bei unregelmäßigen Oberflächen, wie sie bei fortgeschrittenen Rezidiven häufig vorkommen, erlaubt wassergefilterte Infrarot A- (wIRA-) Strahlung eine kontaktfreie Erwärmung. Wenig bekannt ist hierbei, in welcher Weise die Wärme-Applikation durch Tumor-Ulzerationen mit nekrotischen oder fibrinös belegten Oberflächen beeinflusst wird. Ziel dieser Untersuchungen war daher, dreidimensionale Mess-Phantome mit Normalgewebe- und Tumor-typischen Eigenschaften zu entwickeln und die Temperaturverteilung unter wIRA-Einwirkung zu untersuchen.

Methodik: Zur grundlegenden optischen Charakterisierung der vorkommenden Gewebe und Materialien wurden die Absorptionsspektren und die Emissionsfaktoren bestimmt. Dies erlaubte die Einstellung der Thermographie-Kameras (Typ Pi450, Optris, Berlin) auf die jeweils zu vermessende Oberfläche. Als Mess-Phantom diente ein eigens hierfür entwickeltes Modell einer *ex vivo* Schweine-Harnblase, die mit „Blutagar“ gefüllt wurde. Zur Positionierung von Mess-Sonden (Typ OTG-M 600, Opsens Solutions Inc., Québec, Canada und Testo 735-2, Testo, Lenzkirch) wurden feine PTFE-Schläuche in das noch weiche Gel eingebracht, deren Lage mittels Ultraschall verifiziert wurde. Zur Validierung der Ergebnisse am Phantom wurden Mess-Sonden in das Subkutangewebe der Bauchwand eines freiwilligen Probanden (A. T.) eingebracht und auf gleiche Weise vermessen.

Ergebnis: Unter wIRA-Bestrahlung mit einer Leistung von etwa 200 mW/cm² konnte sowohl im Messphantom als auch in den invasiven Messungen in der Bauchwand ein rascher und gleichmäßiger Temperaturanstieg festgestellt werden. In den vorläufigen Messreihen wurden oberflächlich Temperaturen >40 °C nach durchschnittlich 10 min (Phantom) vs. 4 min (Proband), in einer Tiefe von 10 mm innerhalb von 19 min (Phantom) vs. 9 min (Proband) erreicht. Zur Erzielung vergleichbarer Temperaturen in fibrinbelegten Regionen musste die

wIRA-Leistung erhöht werden. Dies betraf sowohl die invasive Temperaturmessung als auch die Temperaturkontrolle mittels Infrarot-Thermographie.

Schlussfolgerung: Bei der Applikation von wIRA-Hyperthermie auf oberflächliche Rezidivtumoren und Hautmetastasen können feuchte Tumorzellen einen deutlichen Einfluss auf die Energie-Deposition im Gewebe haben. Ursächlich sind Verdunstungskälte und Reflektion der Infrarotstrahlung zu diskutieren. Sowohl bei der Thermographie als auch bei den invasiven Messungen zeigen sich deutlich geringere Erwärmungsraten, die durch eine Erhöhung der wIRA-Einstrahlleistung kompensiert werden können.

P20-11-jD

Partial breast irradiation with the 1.5T MR-Linac: first patient treatment and dosimetric evaluations

De-Colle C.^{1*}, Mönnich D.², Nachbar M.², Boeke S.¹, Weidner N.¹, Heinrich V.¹, Io Russo M.³, Livi L.³, Tsitsekidis S.², Dohm O.², Gani C.¹, Thorwarth D.², Zips D.^{1,4}

¹Department of Radiation Oncology, University Hospital and Medical Faculty, Eberhard Karls University Tübingen, Tübingen, Germany

²Section for Biomedical Physics, Department of Radiation Oncology, University Hospital and Medical Faculty, Eberhard Karls University Tübingen, Tübingen, Germany

³Department of Radiation Oncology, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Florence, Italy

⁴German Cancer Consortium (DKTK), partner site Tübingen and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

Introduction: External beam partial breast irradiation (PBI) provides equal oncological and cosmetic outcomes compared to whole breast irradiation when applied to patients with low risk tumours. Recently, linacs with an integrated magnetic resonance image-guidance system have become clinically available. Purpose of the present work is to study the feasibility and the safety of a PBI performed at the 1.5T MR-Linac, particularly to investigate and prevent irradiation outside the treatment field because of the air electron stream and the electron return effect due to the presence of the 1.5T magnetic field (1.5B field).

Methods: A 59 years old patient affected by a 15 mm unifocal grade 1 ductal carcinoma of the right breast without lymph node or distant metastasis was planned and treated at Unity 1.5T MR-Linac (Elekta AB, Stockholm, Sweden) with a total dose (TD) of 40.05 Gy in 15 fractions (fr.) with a 7-beams IMRT step-and-shoot technique. The treatment plan was calculated with Monaco 5.4 (Elekta AB, Stockholm, Sweden) and showed small out of field dose spots in the area of the chin. Since this dose might result from electrons under the influence of the magnetic field, a 1 cm bolus was placed on the chin area. To further investigate this phenomenon, an MR-Linac treatment plan was calculated without considering the 1.5B field using Monaco research 5.19.03 (Elekta AB, Stockholm, Sweden). *In vivo* dosimetry was performed during one fr. using Grafchromic® EBT3 films (Grafchromic, Ashland Specialty Ingredients, NJ, USA) placed on top and underneath the bolus and results were compared with the simulated dose.

Results: Clinical PBI with 1.5T MR-Linac was feasible. Dosimetrically, the treatment plan showed a TD up to 2 Gy in 15 fr. in the chin area, which was reduced to 0.7 Gy in 15 fr. by the bolus. The simulated plan without 1.5B field showed a dose reduced by 1 Gy in the chin area, by 3 Gy in the skin and at the lung/chest wall interface within the PTV and no difference for the other organs at risk (lungs, heart, ventricles, contralateral breast, thyroid gland). The clinical plan showed a dose stream distribution from the breast to the chin, confirming the electron stream effect in the presence of the 1.5B field. With the *in vivo* dosimetry a fractional dose of 0.151 Gy on top of the bolus and of 0.051 Gy

underneath it were measured, corresponding to a TD of 2.27 Gy and 0.77 Gy, respectively.

Conclusion: A PBI with the 1.5T MR-Linac performed for the first time in patient showed that the 1.5B field generated a dose outside the treatment field due to the electron return and air stream effects. We demonstrated that these effects are precisely modeled by the treatment planning system Monaco. More importantly, we showed that with the use of a 1 cm bolus the dose to the chin can be effectively reduced.

Funded by DFG

COI: Radiation Oncology Tübingen receives financial and technical support from Elekta AB (Stockholm, Sweden) under a research agreement

P21 – Prostata

P21-1-jD

Bildmerkmale aus PSMA PET Bildern zur nicht-invasiven Tumordetektion und Charakterisierung des Gleason Scores in Patienten mit primärem Prostatakarzinom

Zamboglou C.^{1,2*}, Carles M.³, Fechter T.³, Kiefer S.⁴, Reichel K.⁵, Fassbender T.F.⁶, Bronsert P.⁴, Ruf J.⁶, Jilg C.A.⁵, Baltas D.³, Mix M.⁶, Grosu A.-L.^{1,2}

¹Uniklinik Freiburg, Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

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

³Uniklinik Freiburg, Medizinische Physik, Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

⁴Uniklinik Freiburg, Institut für Pathologie, Freiburg, Deutschland

⁵Uniklinik Freiburg, Urologie, Freiburg, Deutschland

⁶Uniklinik Freiburg, Nuklearmedizin, Freiburg, Deutschland

Fragestellung: Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen, ob die intraprostatatische Tumormasse mittels quantitativen Bildmerkmalen (Radiomische Features, RF) aus PSMA PET Bildern detektiert werden kann und ob RF eine nicht-invasive Unterscheidung zwischen Gleason Score (GS) 7 und ≥ 8 Tumoren ermöglicht.

Methodik: 20 Patienten mit primärem Prostatakarzinom (PCa), die eine ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT Bildgebung und eine anschließende Prostatektomie erhielten, wurden prospektiv in die Studie eingeschlossen. Das Tumolvolumen in der ko-registrierten histopathologischen Information (GTV-Histo) diente als Referenz. Jeweils 133 RF wurden aus GTV-Histo und aus manuell konturierten Expertenkonturen (GTV-Exp) extrahiert. Spearman Korrelationskoeffizienten (ρ) wurden zwischen den RF aus den einzelnen Volumen kalkuliert. Zusätzlich wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den RF aus Tumorgewebe und nicht-Tumorgewebe berechnet. Abschließend wurde die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristics-Kurve (AUC) bestimmt und uni- sowie multivariate Regressionsanalysen durchgeführt um zu untersuchen, ob RF zwischen GS7 und GS ≥ 8 PCa Läsionen diskriminieren können. Die Ergebnisse der GS Analyse wurden in einer retrospektiven Kohorte bestehend aus 20 Patienten mit PCa validiert.

Ergebnisse: Die meisten RF in GTV-Exp zeigten eine starke Korrelation mit RF in GTV-Histo (86 % der RF mit $\rho > 0,7$). 81 % und 76 % der RF in GTV-Exp und GTV-Histo zeigten statistisch signifikante Unterschiede zwischen PCa und nicht-PCa Gewebe. In dem Referenzvolumen GTV-Histo konnte ein RF (QSZHGE) zwischen GS7 und ≥ 8 unterschieden (AUC=0,93). In GTV-Exp konnte das Ergebnis für beide Kohorten bestätigt werden (prospektive Kohorte: AUC=0,91/Validierungskohorte: AUC=0,84). QSZHGE war ein statistisch signifikanter Prädiktor für PCa mit GS ≥ 8 in der uni- (OR=42,486, $p < 0,001$) und in der multivariaten (OR=30,088, $p=0,003$) Analyse.

Schlussfolgerung: RF aus dem PSMA PET haben statistisch signifikante Unterschiede zwischen PCa und nicht-PCa Gewebe und können zwischen GS7 und GS \geq 8 PCa diskriminieren. Somit könnten RF aus PSMA PET Bildern als Werkzeug zur nicht-invasiven Tumordetektion und Charakterisierung der biologischen Eigenschaften verwendet werden.

P21-2-jD

Die Anisotropie der Dosisbeiträge: Ein Hilfsmittel zur Adaption von VMAT/IMRT-Plänen?

Greber J.*¹, Bratengeier K., Polat B., Flentje M.

Universitätsklinik Würzburg, Klinik für Strahlentherapie, Würzburg, Deutschland

Fragestellung: Die Anisotropie der Dosisbeiträge ist eine physikalische Größe, die wichtige geometrische Informationen über die Dosisverteilung im Zielvolumen (PTV) und zu schonende Organe in unmittelbarer Umgebung enthält. Hieraus ergibt sich die Frage, ob diese Größe als Hilfsmittel für die Adaption bestehender IMRT- oder VMAT-Pläne dienen kann.

Methodik: Die Anisotropie eines bestehenden Bestrahlungsplans berechnet sich aus den Dosisbeiträgen pro Strahl und deren Einstrahlrichtungen. In einer Studie an 10-Planungs-CTs zu Prostatakarzinomen wird untersucht, welche Auswirkungen eine Variation der Anzahl an Einstrahlrichtungen und eine Veränderung der Einstrahlrichtungen auf die Anisotropie haben.

In einem zweiten Schritt wird die ventrale Oberfläche des Rektums um eine kontrollierte Strecke in dorsale bzw. ventrale Richtung verschoben. Entsprechend wird die dorsale Oberfläche des PTV verformt. Dies simuliert virtuelle Organverformungen. Anschließend wird durch Optimierung im Planungssystem in diesen virtuell verformten Organen eine verformte Dosisverteilung optimiert und deren Anisotropie berechnet. Wir versprechen uns hiervon Aussagen über Auswirkungen der Organverformung auf die Anisotropie.

Ergebnis: Durch den paarweisen Vergleich zweier Anisotropieverteilungen ergibt sich eine Klasse von Behandlungstechniken, die eine annähernd invariante Verteilung der Anisotropie erzeugen. Dies gilt insbesondere, sofern eine ausreichende Anzahl an Einstrahlrichtungen zur Dosisverteilung beitragen. In diesem Fall zeigt sich die Anisotropie ebenfalls robust gegenüber kleinen Veränderungen der Einstrahlrichtungen.

In der Nähe besonders zu schonender Organe, wie des Rektums, nimmt die Anisotropie besonders große Werte an, ehe sie mit einem bestimmten Skalierungsgesetz innerhalb des gesamten PTV abnimmt. So hat eine gewünschte Verschärfung der Rektumschonung eine Erhöhung der Anisotropie im gesamten PTV zur Folge. Ähnliches geschieht bei einer Verschiebung des Rektums in dorsaler bzw. ventraler Richtung. So erzeugt eine Verschiebung des Rektums auf das ursprüngliche PTV zu eine Vergrößerung der Anisotropie im PTV. Entsprechend nimmt sie ab, wenn sich das Rektum aus Hochdosisbereichen herausbewegt.

Schlussfolgerung: Bestrahlungstechniken, die auf mehrere Einstrahlrichtungen zurückgreifen formen eine Klasse von annähernd invarianter Anisotropie. Wir vermuten, dass diese Techniken eine Basis für verbesserte Adaptionsprozeduren darstellen.

Auch wenn eine gleichmäßige Verformung des Rektums in eine Richtung nicht der Realität entspricht, lässt sie eine verlässliche quantitative Erfassung der dynamischen Anisotropie nach Organdeformationen zu. Dies stellt eine weitere Voraussetzung in Bezug auf Planadaptionen dar. Nächste Schritte bestehen darin die sichtbaren Veränderungen in Regeln für die Anpassung der Lamellen eines Segments an die veränderte Organform.

P21-3-jD

68Ga-PSMA-PET/CT and its impact on the radiotherapeutic approach for prostate cancer in comparison to CT—a retrospective analysis

Schmidt-Hegemann N.-S.^{1*}, Li M.¹, Rogowski P.¹, Schaefer C.¹, Stief C.², Ganswindt U.³, Bartenstein P.⁴, Belka C.¹, Ilhan H.⁴

¹Klinikum der Universität München, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Munich, Germany

²Klinikum der Universität München, Klinik für Urologie, Munich, Germany

³Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Innsbruck, Austria

⁴Klinikum der Universität München, Klinik für Nuklearmedizin, Munich, Germany

⁶⁸Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography (⁶⁸Ga-PSMA PET/CT) offers unprecedented accuracy for staging of primary, persistent or recurrent prostate cancer. Thus, we hypothesized that PSMA PET/CT prior to radiotherapy significantly impacts the radiotherapeutic approach in comparison to the current standard of CT based approach.

Methods: Between February 2014 and December 2017, a total of 172 patients received PSMA PET/CT before radiotherapy and were included in this retrospective analysis. Twenty-two (13%) patients were referred for primary definitive radiotherapy, 51% (88/172) for PSA persistence and 36% (62/172) for PSA recurrence after radical prostatectomy. An experienced radiation oncologist, blinded to the CT and PET/CT imaging results, decided on the radiation treatment management of all patients based on the clinical and pathological variables. The potential increase in diagnostic accuracy, and the subsequent change of radiotherapeutic approach was documented separately for PET/CT versus CT.

Results: Overall detection rate was 70% (120/172) in ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT. Patients with pre-PSMA PET/CT PSA-level >0.5 ng/ml (98/111; 88%) had significantly more often PET-positive results. Overall, PSMA PET/CT revealed a total of 171 lesions, PET alone 156 and CT alone 85. For all patients a continuous diagnostic increase in positive findings was observed for primary tumor/local recurrence (CT: 18% vs. PET/CT: 37%), pelvic lymph node (CT: 21% vs. PET/CT: 44%) and distant metastases (CT: 7% vs. PET/CT: 19%) when comparing CT vs. PET/CT. Compared to CT, the combination of PET/CT information resulted in a change of treatment in 107/172 (62%) patients, i. e. 8/22 (36%) patients prior to any treatment, 31/62 (50%) with PSA recurrence and 68/88 (77%) with PSA persistence. Comparing the different radiotherapy indications with each other, there was a higher change of management in postoperative patients vs. patients prior to any treatment.

Conclusion: Compared to conventional CT, PSMA PET/CT had a remarkable impact on radiotherapeutic approach especially in postoperative patients. Thus, considering the growing amount of data on PSMA PET/CT's impact in postoperative patients, PSMA PET/CT has recently been endorsed as an imaging modality in patients with PSA persistence/recurrence in a few cancer guidelines, for instance the German S3 guideline and the European association of urology guideline.

P21-4-jD

Klinisches Outcome der prospektiven PLATIN-1 Studie – IMRT der pelvinen Lymphabflusswege mit simultan integriertem Boost auf die Prostata

Koerber S.A.^{1,2,3*}, Winter E.¹, Katayama S.^{1,2,3}, Haefner M.F.^{1,2,3}, Habl G.⁴, Sterzing F.⁵, Debus J.^{1,2,3,6,7}, Herfarth K.^{1,2,8,9}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

²Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Deutschland

³National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg, Deutschland

⁴Radiologie München, München, Deutschland

⁵Strahlentherapie Süd, Kempten, Deutschland

⁶Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Klinische Kooperationseinheit Radioonkologie, Heidelberg, Deutschland

⁷Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Heidelberg, Deutschland

⁸National Center for Tumor Diseases (NCTD), Heidelberg, Deutschland

⁹Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT), Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Bisher konnte in prospektiven, randomisierten Studien kein längerfristiger, onkologischer Benefit für eine Erweiterung des Zielvolumens im Rahmen einer definitiven Radiotherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom eindeutig gezeigt werden. Die beiden größten Studien weisen allerdings aus heutiger Sicht v. a. technische Schwächen auf. Ziel der aktuellen PLATIN-1 Studie war es, den Stellenwert einer prophylaktischen, pelvinen Radiotherapie unter Verwendung einer modernen, bildgeführten intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) zu prüfen.

Methodik: Die vorliegende, prospektive, nicht-randomisierte Phase-II Studie schloss zwischen 2009 und 2012 40 Männer mit unbehandeltem Prostatakarzinom ein. Alle Patienten hatten ein biopsisch gesichertes Karzinom ohne vorliegende Metastasen und ein Lymphknoten-Befallsrisiko von mehr als 20 % gemäß der Roach-Formel. Es erfolgte eine definitive Radiotherapie der pelvinen Lymphabflusswege (51,0 Gy/1,8 Gy) mit simultan integriertem Boost der Prostata (76,5 Gy/2,25 Gy) in IMRT/IGRT-Technik über insgesamt 34 Bestrahlungssitzungen. Die Patienten erhielten eine Hormontherapie über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren (davon mindestens zwei Monate neoadjuvant).

Ergebnisse: Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 71 Monaten (5–95 Monate) zeigte sich ein 5-Jahres Gesamtüberleben und Progressions-freies Überleben von 94,3 % bzw. 88,9 %. Bei fünf Patienten mit PSA-Rezidiv erfolgte eine weitere Abklärung. Hierbei konnte bei einem Patienten ein Lokalrezidiv, bei zwei Patienten Knochenmetastasen diagnostiziert werden. Im Rahmen dieser Studie trat keine gastrointestinale oder urogenitale Grad 4 Toxizität auf. Die anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhobene Lebensqualität war vergleichbar mit den Referenzwerten.

Schlussfolgerung: Die vorliegende PLATIN-1 Studie konnte zeigen, dass eine definitive Bestrahlung der Prostata sowie Lymphabflusswege im Becken mittels moderner IMRT/IGRT Technik von Patienten gut toleriert wird und zu guten onkologischen Ergebnissen führt. Allerdings sind weitere wissenschaftliche Daten notwendig, um die Rolle eines erweiterten Zielvolumens bei Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom abschließend klären zu können.

P21-5-JD

Dosisparameter und klinische Überlegungen der kombinierten Hochdosis-Brachytherapie und perkutanen Bestrahlung beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom

Löser A.^{1*}, Mutiara S.¹, Tennstedt P.², Nagaraj Y.², Petersen C.³, Krüll A.¹, Graefen M.², Schwarz R.¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie/Ambulanzzentrum des UKE (Fachbereich: Strahlentherapie), Hamburg, Deutschland

²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martini-Klinik, Hamburg, Deutschland

³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Hamburg, Deutschland

Fragestellung: Die kombinierte HDR-(high-dose-rate)-Brachytherapie (BT) und externe Strahlentherapie (ERBT) führt durch die intra-prostatische Dosisaufsättigung zu einem verbesserten Therapieerfolg beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom. Ziele dieser Arbeit bestanden in der Evaluation der Dosisparameter, der Nebenwirkungen sowie in der Identifikation von klinischen wie auch dosimetrischen Prädiktoren, die das klinische Outcome sowie die biochemische Kontrollrate beeinflussen.

Methodik: Zwischen 2008 und 2016 wurden 166 Patienten identifiziert, die sich einer kombinierten HDR-BT (9 Gy/Fraktion an den Tagen 1 und 8) mit einer Iridium-192-Quelle als vorgezogenen Boost zu einer EBRT (1,8 Gy/Fraktion und einer Zieldosis von 50,4 Gy) unterzogen haben.

Ergebnis: Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 40 (12–116) Monate. 94 Patienten ($n=157$; 59,9 %) berichteten von Grad 1 oder 2 Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes (GIT) und 136 Patienten ($n=155$; 87,7 %) von entsprechenden Nebenwirkungen des Urogenitalsystems (GUT). Spätnebenwirkungen nahmen in allen Subgruppen ab, wobei späte GUT signifikant reduziert waren ($p=0,004$). Das Auftreten von akuten GIT und GUT korrelierte mit dem gewählten Zielvolumen aus der perkutanen Radiotherapie ($p=0,046$).

Das Eintreten eines biochemischen Rezidivs wurde durch die zugrunde liegende Risikogruppe signifikant beeinflusst. Hierbei bestand ein erhöhtes Risiko für Patienten mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom (Log-Rank-Test $p=0,048$; Hazard Ratio (HR): 2,09, 95 % Konfidenzintervall (KI): 1–4,35). Zudem erwies sich auch der post-therapeutische PSA-Nadir als signifikanter Einflussfaktor (Log-Rank-Test $p < 0,001$; HR: 9,21, 95 % KI: 2,51–33,78). Im gesamten Patientenkollektiv (einschließlich Patienten mit und ohne vorherige Hormontherapie) hatten Patienten mit einem post-therapeutischen PSA-Nadir $\geq 0,41$ ng/ml demnach ein 9-fach erhöhtes Risiko für ein biochemisches Rezidiv. Bei Patienten, die keine vorherige Hormontherapie erhielten, war dieses Risiko sogar um das 17-fache erhöht (Log-Rank-Test $p < 0,0001$; HR: 17,74, 95 % KI: 5,88–53,52).

Schlussfolgerung: Bei der kombinierten HDR-BT/EBRT beeinflusst das gewählte Zielvolumen der EBRT das Auftreten von akuten GIT und GUT. Therapie-assoziierte Nebenwirkungen fallen weitestgehend mild aus. Patienten mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom sowie jene mit einem „höheren“ post-therapeutischen PSA-Nadir von $\geq 0,41$ ng/ml haben ein höheres Risiko für ein biochemisches Rezidiv.

P21-6-JD

Identifying key changes in serum exosomal miRNA after radiotherapy in non-metastatic prostate cancer and its possible correlation to outcome

Shelan M.^{*}, Malla B., Medo M., Medova M., Dal Pra A., Aebersold D. M.

Inselspital Bern, Bern, Switzerland

Objectives: Circulating exosomal miRNAs have been described as promising non-invasive biomarkers in different tumor entities. However, the role of miRNAs in non-metastatic prostate cancer and its correlation with radiation treatment (RT) outcome remains an interesting area of research.

Methods: In a pilot setup, we profiled exosomal miRNAs by RNA sequencing in patients who received definitive RT ($n=6$) or salvage RT for biochemical relapse after prostatectomy ($n=3$) and in healthy controls ($n=3$). To characterize RT-induced changes in miRNAs, we compared paired samples collected pre- and 28 days post-RT. We used edgeR Bioconductor package to perform miRNAs differential expression analysis. We compared the identified miRNAs with the miRNA profiles derived from prostate tumor tissue samples at the Genomic Data Commons (GDC) data portal.

Results: Six miRNAs showed significant changes in expression (miR-365a-3p, miR-27b-5p, miR-365b-3p, and miR-652-3p, let-7f-5p, miR-6855) in paired analysis at FDR <0.25. Compared to pre-RT samples, expression of miR-652-3p, and let-7f-5p decreased while the remaining four were upregulated upon RT. Those six miRNAs were also listed in prostate biopsy as found on the GDC Data Portal.

Conclusions: This preliminary study indicates significant changes in circulating miRNAs following RT. Those changes could be used as non-invasive biomarkers to predict the treatment outcome. Large-scale prospective studies are required to validate the predictive value of circulating miRNAs

P21-7-jD

Routinemäßige Implantation von Hydrogel (Spacer) und Goldmarkern bei Patienten mit Prostatakarzinom bei definitiver Strahlentherapie: Auswertung bzgl. Durchführbarkeit und Toxizitäten

Srouf Z.*

Klinikum Chemnitz, Klinik für Radioonkologie, Chemnitz, Deutschland

Hintergrund: Die Implantation von Goldmarkern in der Prostata sowie eines Hydrogels zwischen Rektum und Prostata soll die Strahlenbelastung am Rektum reduzieren, und damit Toxizitäten vermindern. Andererseits besteht ggf. durch das Hydrogel selbst sowie bei dessen Implantation ein gewisses Risiko von Nebenwirkungen am Rektum. Ziel der Analyse ist es, diese möglichen Nebenwirkungen zu erfassen, sowie die Akut- und Spättoxizitäten an Blase und Rektum zu erfassen. **Methode und Patienten:** Von 09/2016 bis 09/2018 wurden 150 Patienten im Alter von 56 bis 86 Jahren (median 74 Jahre) routinemäßig mit Goldmarkern und Spacer prätherapeutisch versorgt. Bei 132 Patienten wurde nur die Prostata- und Samenblasenregion (2 Gy bis 78 Gy) bei 16 Patienten zusätzlich das pelvine LAG (1,8 Gy bis 50,4 Gy) bestrahlt, mittels IMRT und IGRT (Versa HD; ExacTrac, HexaPOD). Während der Bestrahlungsserie und in der Nachsorge wurden standardisiert mögliche Akut- und Spättoxizitäten nach den CTC-Kriterien erfasst.

Ergebnis: Bei der Implantation der Goldmarker und insbesondere des Hydrogels wurden keine Verletzungen des Rektums bzw. spätere Druckulzera oder sonstige Nebenwirkungen beobachtet. Während der Bestrahlungsserie traten bei 3/150 Patienten (2 %) eine Grad III-Toxizität im Bereich der Blase, sowie bei 2/150 Patienten (1,3 %) eine Grad III-Diarrhoe auf (alle Patienten mit RT des LAGs). Grad III/IV-Spättoxizitäten wurden nicht beobachtet.

Schlussfolgerung: Der routinemäßige Einsatz von Goldmarkern und eines Hydrogels zwischen Prostata und Rektum führte zu einer Minimierung der Akut- und Spättoxizitäten, ohne selbst Nebenwirkungen zu verursachen.

P21-8-jD

Radiotherapie als Metastasen-spezifische Therapie (MDT) oligometastasierter Prostatakarzinompatienten

Dumke C.^{1*}, Mortasawi F.¹, Thiemer M.¹, Lautenschläger S.¹, Jensen A.², Engenhardt-Cabillic R.¹

¹Universitätsklinik Marburg, Strahlentherapie, Marburg, Deutschland

²Universitätsklinik Gießen, Strahlentherapie, Gießen, Deutschland

Fragestellung: Zusätzlich oder alternativ zur Androgenentzugstherapie (ADT) ist die Metastasen-spezifische Therapie (MDT) mittels Radiotherapie für oligometastasierte Prostatakarzinompatienten mit ≤3 Metastasen ein vielversprechender Therapieansatz. Aktuell sind der

klinische Nutzen und eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch MDT jedoch noch unzureichend untersucht. Zudem basieren bisherige Studien vorwiegend auf einem Staging durch die im Vergleich zur PSMA-PET-CT weniger spezifische Cholin-PET-CT. Vor diesem Hintergrund wurde das biochemische Ansprechen von Prostatakarzinompatienten nach MDT ausgewertet, bei denen eine synchrone oder metachrone Oligometastasierung mittels PSMA-PET-CT diagnostiziert wurde.

Methodik: Insgesamt wurden 21 Patienten identifiziert, die von 2015–2018 am Universitätsklinikum Marburg eine MDT erhielten. Einschlusskriterien waren ≤3 Metastasen die synchron oder metachron zu einem kurativ behandelten Primärtumor vorlagen und mittels PSMA-PET-CT diagnostiziert wurden. Alle Patienten erhielten biologische Äquivalenzdosen von >50 Gy. Die Radiatio erfolgte in IMRT- oder 3D-konformaler Technik, ein Patient erhielt eine Brachytherapie. Neben der Toxizität nach CTCAE wurde der PSA Verlauf nach MDT ausgewertet. Endpunkt war das PSA-progressionsfreie Überleben, definiert als Zeitraum von der MDT bis zum ersten PSA-Wiederanstieg. **Ergebnis:** Die mediane Nachbeobachtungszeit nach MDT lag bei 13 Monaten (4–38). 17 von 21 Patienten (80,9 %) zeigten bei der ersten posttherapeutischen PSA-Messung ein deutliches Ansprechen mit einem medianen PSA-Abfall um 58,5 % (34,6–98,2 %). Jedoch kam es bei vier Patienten zu einer PSA-Progression trotz MDT. Drei dieser vier Patienten zeigten ossäre und/oder Lymphknotenmetastasen, nur ein Patient hatte ausschließlich Lymphknotenmetastasen. Zwei der vier initial progredienten Patienten erhielten zusätzlich zur MDT eine ADT. Für alle 17 Patienten mit Ansprechen auf die MDT lag das mediane PSA-progressionsfreie Überleben nach MDT bei 12 Monaten (9,3–14,7). Patienten ohne begleitende ADT zeigten ein medianes PSA-progressionsfreies Überleben von 12 Monaten (6,2–17,8), Patienten mit ADT von median 10 Monaten (6,7–13,3; $p=0,162$). Fünf der sechs Patienten mit begleitender ADT hatten Hochrisikokarzinome mit Risikofaktoren wie R1 und/oder Gleason Score ≥8. Ein Patient zeigte eine akute urogenitale Toxizität II°. Sieben Patienten hatten eine akute urogenitale und acht Patienten eine akute gastrointestinale Toxizität I°. Ein Patient hatte eine Spättoxizität I°. Es traten keine Toxizitäten ≥III° auf. **Schlussfolgerung:** MDT mittels Radiotherapie ist eine gut verträgliche Therapieoption (keine höhergradigen Toxizitäten), die kurzfristig eine PSA-Progression verhindern kann. Ihr Stellenwert als Alternative zur frühzeitigen ADT und Einfluss auf Endpunkte wie metastasenfreies- und karzinomspezifisches Überleben sollte in prospektiven Studien weiter untersucht werden.

P21-9-jD

PSMA-PET basierte Strahlentherapie des oligorekurrenten Lymphknotenrezidivs beim Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie und Salvage-Radiotherapie

Henkenberens C.^{1*}, Oehus A.-K.¹, Soldatov A.¹, Schmidt-Hegemann N.-S.², Vogel M.³, Kirste S.⁴, Belka C.², Combs S.E.³, Grosu A.-L.⁴, Becker J.⁵, Müller A.-C.⁵, Kroeze S.G.C.⁶, Guckenberger M.⁶, Christiansen H.¹, Walacides D.¹

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

²LMU Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, München, Deutschland

³Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

⁴Uniklinik Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

⁵Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

⁶Universitätsspital Zürich, Klinik für Radioonkologie, Zürich, Schweiz

Einleitung: Nach initial kurativer Therapie des Prostatakarzinoms (PCa) mit radikaler Prostatektomie (RP) und Salvage-Radiotherapie (sRT) entwickelt ein Teil der Patienten isolierte Lymphknotenmetastasen. Der Therapiestandard ist die Initiierung der antihormonellen Therapie (AHT). Das PSMA PET ermöglicht in dieser onkologischen Situation individuelle Behandlungskonzepte. Die Radiotherapie (RT) der metachronen Lymphknotenmetastasen zielt darauf ab den Beginn der AHT durch Verbesserung des PSA-progressions-freien Überlebens (PSA-PFS) zu verzögern und bietet zudem eine Heilungschance.

Das Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss der RT auf das PSA-PFS für metachrone Lymphknotenmetastasen nach RP und sRT zu untersuchen.

Patienten und Methoden: 41 von 379 (10,8 %) Patienten einer multi-institutionalen Datenbank von sechs akademischen Radio-Onkologien entwickelten isolierte Lymphknotenmetastasen nach RP und sRT. Alle Patienten hatten ein PSMA PET zu Staging-Zwecken und erhielten im Zeitraum von 04/2013 bis 01/2018 eine definitive Bestrahlung aller PSMA-Liganden positiven Lymphknotenmetastasen. Das PSA-PFS wurde mittels Kaplan-Meier analysiert und klinische Parameter mit möglichem Einfluss auf das PSA-PFS mittels Cox-Regressionsanalyse.

Ergebnisse: Das mediane Patientenalter war 70 (52–79) Jahre, der mediane PSA-Wert zum Zeitpunkt des PSMA PET betrug 2,12 (0,12–22,08) ng/ml und die PSA-Verdopplungszeit war 8,0 (0–27) Monate. Im Median wurde eine (1–10) Lymphknotenmetastase pro Patient bestrahlt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 (12–31) Monaten, waren 21/40 (51,2 %) biochemisch progredient und 19/40 (46,3) waren weiterhin biochemisch kontrolliert. Ein Patient (2,4 %) war lost to follow-up. Das mediane PSA-PFS betrug 15,0 Monate (95 % CI 11,8–18,2). Der mediane PSA-Wert von 2,12 (0,12–22,08) ng/ml vor Bestrahlung sank statistisch signifikant auf einen PSA-Wert Nadir nach Bestrahlung von 0,45 (0,00–12,25; $p=0,02$). Bei 11/40 (27,5 %) der Patienten lag der PSA-Wert Nadir unter der Nachweisgrenze von 0,07 ng/ml. In der multivariaten Cox Regressionsanalyse ergaben sich keine statistisch signifikanten klinischen Parameter für das PSA-PFS.

Schlussfolgerung: Die definitive Strahlentherapie als eine Metastasen gerichtete Therapie von isolierten metachronen PSMA PET positiven Lymphknotenmetastasen nach Operation und Salvage-Bestrahlung zeigt eine vielversprechende Verbesserung des PSA-Wert Verlaufes bei gut selektionierten Patienten. Größere Datenbanken, respektive prospektive Studien sind gefordert um zu untersuchen welche Patienten am meisten profitieren und welche RT-Technik, Dosis und Zielvolumendefinition eine optimale Behandlung darstellen.

P21-10-jD

Early mortality of prostatectomy vs. radiotherapy as a primary treatment for prostate cancer: a population-based study

Medenwald D.^{1,2*}, Vordermark D.¹, Dietzel C.¹

¹Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Department of Radiation Oncology, Halle (Saale), Germany

²Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Institute of Medical Epidemiology, Biometry and Informatics, Halle (Saale), Germany

Objectives: To assess the extent of early mortality and its temporal course after prostatectomy and radiotherapy in the general population. **Methods:** Data from SEER-database and German epidemiologic cancer registries were used for the years 2005–2013. Metastasized cases and deaths from bladder cancer were excluded (avoiding incidental cases after bladder cancer).

Analysing overall mortality, year-specific Cox regression models were used for German and US-American data after adjusting for age (including age squared), risk stage and grading. To estimate temporal

hazards we computed year-specific conditional hazards for surgery and radiotherapy after propensity-score matching and applied constant proportional hazard models.

Results: In German and US-American populations we observed higher initial three-month mortality odds for prostatectomy (USA: 7.4-fold risk, 95% CI: 6.1–9.0; Germany: 8.5, 95% CI: 4.5–16.0) approaching the null effect value not before 20 months after diagnosis (used as a cut-off for the observational period defining early mortality).

During the observational period we observed an increasing hazard ratio for the 20-month mortality in the US-population (2005: 1.4, 95% CI: 1.2–01.6; 2013: 1.8, 95% CI: 1.4–2.1) for the surgery/radiotherapy comparison. In the German population the effect remained virtually constant (2005: 1.5, 95% CI: 1.0–02.3; 2013: 3.4, 95% CI: 2.1–5.7). Considering low-risk cases, the adverse surgery effect appeared stronger.

Conclusions: There is strong evidence from two independent populations of a considerably higher early mortality after prostatectomy compared to radiotherapy extending the time of early mortality considered by previous studies up to 20 months.

P21-11-jD

Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic prostate cancer patients

Kalinauskaitė G.*, Stromberger C., Tinhofer I., Kufeld M., Senger C., Budach V., Grün A.

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

Background: Local ablative therapy of oligometastatic disease from prostate cancer (PCA) is a very attractive treatment concept due to the possibility to postpone the androgen deprivation therapy (ADT) and its sequelae. The goal of this study was to investigate treatment outcome of PCA patients with limited metastases using ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT-based SBRT.

Methods: Patients with stage IV prostate cancer who received SBRT using Cyberknife or Novalis for oligometastases between 2012 and 2016 were analyzed retrospectively. To detect active tumor lesions a ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT was performed. Patient characteristics, metastases and PCA parameters, treatment characteristics and outcomes were assessed. Progression free survival (PFS), distant metastasis free survival (DMFS), ADT free survival (ADTFS) and local control (LC) were analyzed using Kaplan-Meier and Cox regression. LC and DMFS were assessed based on repeated ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT. Toxicity was scored using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (AE) V4.0.

Results: Fifty-nine patients who received SBRT for 93 metastases from PCA were included in the analysis. The median age was 62 years (range: 48–75). The median initial PSA was 11 ng/ml (range: 3.4–295.0) and median Gleason score was 8 (range: 6–10). Radical prostatectomy, definitive radiotherapy alone, adjuvant or salvage radiotherapy were performed in 91.5% ($n=54$), 8.5% ($n=5$) and 69.5% ($n=41$) of patients, respectively. At the time of SBRT 40% ($n=23$) of men were already treated with ADT. Median time interval from PCA diagnosis to the first metastasis was 39 months (range: 1–250). In 32 patients (54.2%) metastases were limited to lymph nodes, 17 (28.8%) patients had only bone metastases. In 6 (10.2%) patients, two or more organs were affected. At the time of the first SBRT, 57.6% ($n=34$) had only a solitary metastasis. The median standardized uptake value and the median diameter of metastases were 5.6 (range: 1.9–42) and 7 mm (range: 3–28), respectively. The majority of metastases (80.5%, $n=80$) were treated using single fraction radiosurgery with a median dose of 20 Gy (range: 10–25). The median follow-up, PFS, DMFS and ADTFS were 23 months (range: 3–35), 12.5 months (range: 1–51), 13 months (range: 1–51) and 12 months (range: 0–48), respectively. Due to tumor

progression, 27 patients (45.7%) underwent second SBRT and 12 patients (20.3%) received ADT. The median time interval between the first and second SBRT was 19 months (6–48). The local relapse occurred in 6 (9.5%) lesions (follow-up data on local control was available for 64 metastases). The acute grade 1 and grade 2 AE occurred in 4 (6.8%) and 2 (3.4%) patients, respectively. No grade 3 and 4 AE were reported.

Conclusion: SBRT is a safe and feasible treatment method that has a potential to postpone the initiation of ADT in men with stage IV PCA. Further studies are required to detect the patients who benefit most from local therapy.

P21-12-jD

Akute Toxizität und Durchführbarkeit einer fokalen Dosisescalation mittels perkutaner Strahlentherapie auf multimodal definierte intraprostatiche Läsionen bei Patienten mit primärem Prostatakarzinom

Haehl E.^{1,2*}, Zamboglu C.^{1,2}, Rischke H. C.^{1,2}, Bock M.^{2,3}, Kirste S.^{1,2}, Mix M.^{2,4}, Meyer P. T.^{2,4}, Baltas D.^{2,3}, Grosu A.-L.^{1,2}

¹Uniklinikum Freiburg, Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

²German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Freiburg, Deutschland

³Uniklinikum Freiburg, Strahlenheilkunde – Medizinphysik, Freiburg, Deutschland

⁴Uniklinikum Freiburg, Nuklearmedizin, Freiburg, Deutschland

Fragestellung: Die Kombination von MRT und PSMA PET/CT ist eine hoch sensitive Methode intraprostatiche Läsionen (IPL) bei Patienten mit primärem Prostatakarzinom (PCa) zu detektieren. Erste *in-silico* Studien konnten eine verbesserte Tumorkontrolle durch Dosisescalation auf multimodal definierte IPLs mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) zeigen. Diese retrospektive, unizentrischen Analyse untersucht die Durchführbarkeit und akute Toxizität (bis 3 Monate nach Therapie) einer fokalen IMRT Dosisescalation auf multimodal definierte Zielvolumina.

Methodik: 32 Patienten mit histologisch gesichertem PCa erhielten nach Anlage von intraprostatichen Markern eine MRT Bildgebung sowie ein PSMA Planungs-PET/CT. Nach der Koregistrierung der Bilddaten erfolgte die Konturierung der Zielvolumina in MRT (GTV-MRT) und PET (GTV-PET, anhand 30 % des SUVmax-Wertes in der Prostata) Sequenzen. Die GTVs aus PET und MRT wurden vereinigt und durch isotropische Expansion um 4 mm zum Planungs-Zielvolumen erweitert (GTV-union). Das klinische Zielvolumen für die gesamte Prostata einschließlich Samenbläschen wurde im Einklang mit den ESTRO-Leitlinien konturiert und für das entsprechende PTV um 6 mm isotropisch erweitert. Es erfolgte die Strahlentherapie mittels rapid-Arc und bildgeführter (IGRT) Lagerungskontrolle. Im Verlauf der Therapie wurden Zielvolumina und Risikoorgane entsprechend aktueller Cone-Beam-CTs angepasst. 6 Patienten erhielten eine Androgendeprivations-therapie.

Ergebnisse: Nach NCCN Richtlinie wurden 19 Patienten als intermediär und 13 Patienten als Hochrisikopatienten eingestuft. Eine fokale Dosisescalation konnte bei 22 (69 %) Patienten durchgeführt werden. Auf eine Dosisescalation wurde bei Patienten mit multifokalem Tumorerläsionen (>3 Herde), langstreckigem Rektumkontakt oder einem sehr großem GTV-union verzichtet. Mediane Volumina für GTV-MRT, GTV-PET, GTV-union und der Prostata waren 2,1 ml (0–16,7 ml), 3,9 ml (0–11,13 ml), 5,5 ml (1–20,5 ml) und 58,2 ml (33–98 ml). Hierbei zeigte sich das GTV-union signifikant größer als das GTV-MRI ($p > 0,05$).

Bei den Patienten mit Dosisescalation wurde eine mediane Dosis von 74 Gy auf die gesamte Prostata sowie 80 Gy auf die IPL appliziert, jeweils in 40 Fraktionen. Nach CTCAE 5.0 entwickelten 3 Patienten

eine Gastrointestinale (GI)-Toxizität Grad 2, und 4 Patienten eine Genitourethrale (GU)-Toxizität Grad 2. Ein Patient entwickelte eine Grad 3 GU-Toxizität.

Schlussfolgerung: Eine Dosisescalation bis zu 80 Gy auf multimodal (PSMA PET/CT und MRT) definierte Zielvolumina konnte bei 69 % der Patienten durchgeführt werden. Die akute GI- und GU-Toxizität erscheint tolerabel. Prospektive Studien sind nötig um dieses vielversprechende Therapiekonzept zu untersuchen.

P21-13-jD

Anatomische Verteilung und relative Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinom: Erstellung eines dreidimensionalen Modells der Hochrisikoregionen mit potentiellen Implikationen für die adjuvante Radiotherapie

Filimonova I.*, Fietkau R., Putz F.

Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Der Vorteil der adjuvanten Radiotherapie des pelvinen Lymphabflussgebietes beim Prostatakarzinom ist immer noch umstritten. Eine der möglichen Ursachen hierfür ist, dass traditionelle Leitlinien für die Definition des CTV wichtige Gebiete der mikroskopischen Tumorausbreitung nicht erfassen.

Deshalb analysierten wir im Hinblick auf die CTV-Definition den anatomischen Lymphknotenbefall bei einer Serie von Prostatakarzinompatienten, die Lymphknoten-Metastasen aufwiesen und eine lokal-ablative Radiotherapie erhielten.

Zudem war es Ziel eine präzisere topographische Darstellung der Lymphknoten-Metastasierung beim Prostatakarzinom zu erstellen als aktuell verfügbar. Hierzu wurde ein 3-dimensionales Modell der Hochrisikoregionen erzeugt.

Methoden: Für die aktuelle Analyse verwendeten wir eine Serie von 44 Prostatakarzinom-Patienten mit Lymphknoten-Metastasen, die zwischen 03.01.2009 und 29.12.2014 behandelt wurden. Die anatomische Region des Lymphknotenbefalls wurde erfasst und analysiert. Des Weiteren wurden ein 3-dimensionales Modell der Hochrisikoregionen sowie ein CT-Atlas erstellt, die die 3-dimensionale Verteilung und die relativen Häufigkeiten des Lymphknotenbefalls des gesamten Kollektivs zeigten. Hierzu wurde der geometrische Schwerpunkt jeder einzelnen Lymphknotenmetastase von allen 44 Patienten in eine Referenzanatomie mittels nicht-rigider Registrierung übertragen.

Ergebnisse: Von allen 44 Patienten hatten 20,5 % ($n=9$) Lymphknotenbefall im Iliaca communis-Stromgebiet, 25,0 % ($n=11$) im Bereich der Iliaca interna, 36,4 % ($n=16$) im Iliaca externa-Gebiet, 20,5 % ($n=9$) obturatorisch, 4,5 % ($n=2$) inguinal, 11,4 % ($n=5$) präsakral, 29,5 % ($n=13$) perirektal und 31,8 % ($n=14$) paraaortal.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung des nodalen Befalls in Patienten mit einer pelvinen Operation in der Anamnese ($n=34$, 77,3 %).

Darüber hinaus zeigen sich im erstellten 3-dimensionalen Modell der Hochrisikoregionen räumlich begrenzte Cluster mit besonders hohem Risiko für Lymphknotenmetastasen, die insbesondere im paraaortalen, links extern-iliakalen und links perirektalen Regionen lokalisiert sind.

Schlussfolgerung: In der aktuellen Analyse der Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinom waren die Regionen iliakal extern, paraaortal und perirektal am häufigsten befallen. Ein 3-dimensionales Modell der Hochrisikoregionen mit der Darstellung der 3-dimensionalen Verteilung und der relativen Häufigkeiten der Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinom wurde mittels nicht-rigider Registrierung und moderner Bildverarbeitung erstellt. Diese Proof-of-Concept-Studie liefert die interessante Hypothese von räumlich begrenzten Hochrisiko-Clustern des Lymphknotenbefalls insbesondere im Bereich der paraaorta-

len, links extern-iliakalen und links perirektalen Regionen, die eine hohe Bedeutung für CTV-Definition und lokale Dosisescalation in der adjuvanten Radiotherapie des Prostatakarzinoms haben könnte.

P21-14-jD

Arztaufklärungsgespräch in der Strahlentherapie bei Prostatakarzinompatienten – Einfluss des Vorwissen auf die Entscheidung und die Therapiepräferenz

Schön J.^{1*}, Pohl F.¹, Koch K.², Janssen S.³, Becker-Schiebe M.⁴, Kölbl O.¹, Schäfer C.²

¹Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Regensburg, Deutschland

²Strahlentherapie, MVZ Klinikum Straubing GmbH, Straubing, Deutschland

³Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie und Onkologie, Hannover, Deutschland

⁴Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Städtisches Klinikum Braunschweig gGmbH, Braunschweig, Deutschland

Fragestellung: Neben der Operation und der kontrollierten Überwachung ist die Strahlentherapie die dritte Säule in der primären Behandlung des nicht metastasierten Prostatakarzinoms. Bei der Frage, welche Therapie geeignet ist und wie sich der Patient entscheidet, spielt das ärztliche Aufklärungsgespräch eine ausschlaggebende Rolle.

Inwieweit der Patient nach dem radioonkologischen Aufklärungsgespräch in der Lage ist, die Therapieentscheidung zu treffen oder welches Vorwissen bereits vorlag, ist bisher nicht untersucht worden. Die Beantwortung dieser Fragen ist für die Gestaltung der Aufklärung wichtig.

Methodik: Es wurden zwei Fragebögen F1 und F2 entwickelt, die die Patienten vor (F1) und nach (F2) dem ärztlichen Aufklärungsgespräch in der Strahlentherapie ausfüllten. Neben Angaben zur Person (Alter, Familienstand, Bildungsstand, Beruf und Nationalität) enthalten die Fragebögen Fragen zum Vorwissen zur Erkrankung, Therapieoptionen und warum und nach welchen Kriterien sich der Patient für eine Therapieform entschieden hat.

Der Fragebogen wurde an 108 Patienten verteilt, die in 4 Zentren behandelt wurden. *Einschlusskriterien* waren ein histologisch gesichertes Prostatakarzinom, die Vorstellung vor Beginn der Primärtherapie oder bei biochemischem Lokalrezidiv sowie ein Alter über 18 Jahre. Es handelte sich in allen Fällen um die erste Aufklärung durch einen Strahlentherapeuten. *Ausschlusskriterien* waren eine Fernmetastasierung oder Betreuung des Patienten.

Ergebnisse: Bei allen Studienteilnehmern lag eine kurative Therapie-situation vor. Nur 2 der 108 Patienten glaubten vor dem Gespräch nicht daran, daß Ihre Erkrankung heilbar ist. 3 Patienten hatten dazu keine Meinung. Nach dem Gespräch waren diese Patienten dann von Ihrer Heilbarkeit überzeugt, 3 initial von der Heilung überzeugte Patienten waren nach Aufklärung davon nicht mehr überzeugt.

Zur Frage, welcher Therapie der Patienten gegenwärtig den Vorzug gibt (OP, STT, HT), war der Anteil der nur von der Operation überzeugter Patienten vor und nach dem Gespräch nahezu gleich. Der Anteil, der von der Strahlentherapie überzeugt war, erhöhte um 30 %. Der Anteil derer, die sich bisher noch nicht entschieden hatten, verminderte sich um 90 %.

Schlussfolgerung: Das Aufklärungsgespräch in der Strahlentherapie hat einen großen Einfluss auf die Entscheidungsfindung. Ein großer Teil der Patienten konnte erstmals von der Strahlentherapie überzeugt werden oder konnte sich danach auf eine Therapie festlegen. Allerdings wurde bei vielen die primäre Präferenz – wie zum Beispiel für eine OP – nicht beeinflusst. Die Aufklärung in der Strahlentherapie hatte eine hohe Qualität. Es bleibt unklar, wie die Patienten im Vorfeld durch ihren Urologen aufgeklärt wurden.

P22 – Radioimmuntherapie

P22-1-jD

Radiochirurgische Behandlung in Kombination mit Kinase- oder Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit multiplen zerebralen Metastasen eines Malignen Melanoms

Stera S.^{1*}, Balermipas P.², Blanck O.³, Wolff R.⁴, Wurster S.⁵, Baumann R.⁶, Szücs M.⁷, Loutfi-Krauss B.¹, Wilhelm M.-L.⁷, Seifert V.⁴, Rades D.⁸, Rödel C.¹, Dunst J.³, Hildebrandt G.⁷, Arnold A.⁹, Meissner M.¹⁰, Kähler K. C.¹¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Strahlentherapie, Frankfurt, Deutschland

²Universitätsspital Zürich, Klinik für Strahlentherapie, Zürich, Schweiz

³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Strahlentherapie, Kiel, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurochirurgie, Frankfurt, Deutschland

⁵Universitätsmedizin Greifswald, Strahlentherapie, Greifswald, Deutschland

⁶St. Marien-Krankenhaus Siegen, Klinik für Radioonkologie, Siegen, Deutschland

⁷Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Strahlentherapie, Rostock, Deutschland

⁸Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Strahlentherapie, Lübeck, Deutschland

⁹Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Dermatologie, Greifswald, Deutschland

¹⁰Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Dermatologie, Frankfurt, Deutschland

¹¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Dermatologie, Kiel, Deutschland

Fragestellung: Die optimale Kombination und Behandlungssequenz von Kinase- oder Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit Radiochirurgie ist für Patienten mit multiplen zerebralen Metastasen vom Malignen Melanom weitgehend unbekannt.

Methodik: Auf Basis der Daten zweier großer Radiochirurgie-Zentren untersuchten wir retrospektiv die Behandlungsergebnisse von Patienten mit multipler zerebraler Metastasierung eines Malignen Melanoms, die eine Kombination aus Radiochirurgie und innerhalb von 30 Tagen eine Immuntherapie oder zielgerichteter Therapie erhalten haben.

Ergebnisse: 54 Patienten mit insgesamt 294 Läsionen (median: 3) wurden von 2012–2018 in 75 Einzeit-Bestrahlungen stereotaktisch behandelt. Nach einem medianen Follow-up von 8 Monaten (range 1–44 Monate) lag das 6 Monats- und 1 Jahres-Überleben (OS) bei 75 % und 51 %. Die Lokalkontrollrate nach einem Jahr lag bei 90 %. Sowohl die Applikation von Immuntherapie als auch die Gabe von Systemtherapie direkt vor oder parallel zur Stereotaxie waren mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert ($p < 0,05$). Wir beobachteten vier Grad 3-Toxizitäten, von denen nur zwei eindeutig mit der Radiochirurgie korrelierten.

Schlussfolgerung: Verschiedene Kombinationsmöglichkeiten von stereotaktischer Bestrahlung und Kinase- oder Immuncheckpoint-Inhibitoren erscheinen möglich und zeigen vielversprechende onkologische Ergebnisse und Sicherheitsprofile für die Behandlung von wenigen ($n = 1–4$) aber auch multiplen ($n \geq 5$) Hirnmetastasen.

P22-2-jD

Mit hydrostatischem Hochdruck generierte Ganzzell-Tumorvakzine erzeugen in Kombination mit Strahlentherapie ein immunogenes Tumor-Mikromilieu

Rückert M.^{1*}, Seitz C.¹, Deloch L.¹, Weiss E.-M.^{1,2}, Utz S.¹, Izydor M.³, Ebel N.⁴, Schlücker E.³, Fietkau R.¹, Gaipl U. S.¹, Frey B.¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik, Erlangen, Deutschland

²Universitätsklinikum Erlangen, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Erlangen, Deutschland

³Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Lehrstuhl für Prozessmaschinen und Anlagentechnik, Erlangen, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Erlangen, Herzchirurgische Klinik, Erlangen, Deutschland

Durch die Induktion von immunogenem Zelltod und die Veränderung des Tumor-Mikromilieus kann Strahlentherapie Tumore in ein *in situ* Krebsvakzin verwandeln. Dennoch ist Strahlentherapie alleine selten in der Lage eine lang anhaltende anti-Tumor Immunantwort auszulösen. Mit hydrostatischem Hochdruck (HHP) generierte Ganzzell-Tumorvakzine haben das Potential die durch Strahlentherapie induzierte Immunreaktion weiter zu verstärken. Bisher ist allerdings nicht bekannt wie Strahlentherapie und HHP-Vakzine gemeinsam zu einem Tumor-Mikromilieu beitragen, das eine Verlangsamung des Tumorwachstums begünstigt.

B16 Melanom-Zellen wurden mit hydrostatischem Hochdruck zwischen 100 MPa und 500 MPa behandelt. Anschließend wurden sie bezüglich Zellzyklus, sowie der Induktion von Zelltod untersucht. Außerdem wurden diese Zellen für Phagozytose-Assays mit Makrophagen und Dendritischen Zellen verwendet. Für *in vivo* Versuche wurden C57Bl/6 und Balb/c Mäusen zur Induktion syngener Tumore B16 und CT26 (Kolonkarzinom) Tumorzellen s.c. in die Flanke gespritzt. Etablierte Tumore wurden lokal mit 2 × 5 Gy bestrahlt und es wurden einmalig mit 200 MPa behandelte Tumorzellen als Vakzin verabreicht. Neben der Analyse des Tumorwachstums und dem Überleben der Mäuse wurden Tumor-infiltrierende Leukozyten mittels Mehrfarben-Durchflusszytometrie untersucht.

Eine Behandlung von B16 Melanom-Zellen mit einem Druck von 200 MPa führte hauptsächlich zu einem nekrotischen Zelltod und degradierter DNA. Außerdem konnten die so behandelten Tumorzellen *in vitro* keine Kolonien mehr bilden und induzierten *in vivo* keinen Tumor. Während Makrophagen behandelte Tumorzellen besser phagozytierten, war zwar die Phagozytose durch Dendritische Zellen vermindert, allerdings führte die Aufnahme von behandelten Tumorzellen zu einer erhöhten Oberflächenexpression der Aktivierungsmarker CD40 und CD86. *In vivo* führte die einmalige Vakzinierung mit HHP-getötenen Tumorzellen in Kombination mit lokaler Bestrahlung mit 2 × 5 Gy in beiden Tumormodellen (B16 und CT26) zu einem signifikant verzögerten Tumorwachstum und verlängerte das Überleben der Mäuse. Insbesondere bei den B16 Tumoren war die Anzahl von NK Zellen, Monozyten/Makrophagen, CD4+ T-Zellen und NKT Zellen signifikant erhöht, während die B Zellen signifikant erniedrigt waren. Ein Großteil der Tumor infiltrierenden T Zellen wies eine Expression von PD-1 auf.

HHP generiert inaktivierte und immunogene Tumorzellen, die sich damit für sichere autologe Ganzzell-Tumorimpfstoffe eignen. Zusammen mit Strahlentherapie bewirken HHP Vakzine eine synergistische Verlangsamung des Tumorwachstums, indem sie ein günstiges Immun-Mikromilieu generieren.

Förderung: Diese Arbeit wurde von den Graduiertenkollegs GK1660 und SFB643 der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF; GREWIS und GREWISalpha, 02NUK017G und 02NUK050E) und der Europäischen Kommission (DoReMi, European Network of Excellence) gefördert.

P22-3-jD

Carbon-ion therapy for immune activation in solid cancer: focus on extracellular vesicles

Genard G.^{1,2*}

¹DKFZ (Clinical Cooperation Unit Molecular Radiooncology), Heidelberg, Germany

²Kopflinik, Radiooncologie und Strahlentherapie, Heidelberg, Germany

Since the immune system is recognized as a determinant actor of tumor growth, most of new anticancer therapeutic strategies have been oriented to target the immune system, and radiotherapy has in some circumstances the potential to act as an adjuvant for the tumor immune system. The use of charged particles in clinic has already emerged as a promising approach as it allows a better sparing of healthy tissues and has a higher relative biological effectiveness as compared to conventional RT (X-rays and g-rays). In this context, recent works reported a broader activation of the immune system in patients and tumor mouse models with charged particle therapy than with X-rays. However, to date, no study has deciphered the immune cellular and molecular changes mediated by charged particle therapy in tumors. It is known that after treatment, the immune response can be mediated by a crosstalk between cancer cells and immune cells, involving small extracellular vesicles (EVs), also named exosomes, which have the potential to travel through the body to reach target cells. In this project, we will decipher key biological questions: how carbon ion therapy influences the immune response in cancer and how this therapy affects extracellular vesicle (EV) cargos in order to better understand the immune response triggered by carbon ions and possibly to associate this treatment to targeting drugs. To this purpose, state-of-the-art technologies will be used to disentangle cellular and molecular pathways involved into the immune response mediated by carbon ion therapy, including mass spectrometry and/or RNA-sequencing.

P22-4-jD

Toxizität von kombinierter stereotaktischer Radiotherapie und gezielten Chemotherapien oder Immuntherapie

Heitmann J.^{1*}, Kroeze S. G. C.², Blanck O.³, Stera S.⁴, Kahl K. H.⁵, Gerum S.⁶, Combs S. E.⁷, Kaul D.⁸, Claes A.⁹, Schymalla M.¹⁰, Grosu A.-L.¹¹, Eckert F.¹², Lohaus F.¹³, Abbasi-Senger N.¹⁴, Henke G.¹⁵, Szuets M.¹⁶, Geier M.¹⁷, Sundahl N.¹⁸, Buergy D.¹⁹, Shankar S.²⁰, Guckenberger M.¹, TOASTT

¹Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

²Universitätsspital Zürich, Radio-Onkologie, Zürich, Schweiz

³Universitätsklinik Schleswig Holstein, Kiel, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

⁵Klinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland

⁶Universitätsklinik München, München, Deutschland

⁷Technische Universität München, München, Deutschland

⁸Charité Universitätsklinikum, Berlin, Deutschland

⁹University Medical Center Utrecht, Utrecht, Niederlande

¹⁰Universitätsklinik Marburg, Marburg, Deutschland

¹¹Universitätsklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland

¹²Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland

¹³Universitätsklinik Dresden, Dresden, Deutschland

¹⁴Universitätsklinik Jena, Jena, Deutschland

¹⁵Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Schweiz

¹⁶Universitätsklinik Rostock, Rostock, Deutschland

¹⁷Ordensklinikum Linz, Linz, Österreich

¹⁸University Hospital Ghent, Ghent, Belgien

¹⁹Universitätsklinik Mannheim, Mannheim, Deutschland

²⁰Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australien

Einleitung: Viele Melanom-Patienten entwickeln im Verlauf Ihrer Erkrankung Metastasen und erhalten eine Kombination aus Immun- oder gezielter Therapie (IT/TT) und stereotaktischer Radiotherapie (SRT). Wir haben in dieser Studie die Toxizität und Wirksamkeit dieser Behandlungskombination untersucht und Faktoren analysiert, die mit Toxizität und Überleben zusammenhängen.

Material und Methoden: Diese Studie basiert auf der internationalen retrospektiven Datenbank TOaSTT. Primärer Endpunkt dieser Studie war Gesamtüberleben (GÜ), sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFÜ), lokale Kontrolle und Toxizität anhand CTCAE v4. Die statistische Analyse bestand aus Kaplan-Meier-Überlebenskurven und log-rank tests.

Ergebnisse: Wir werteten Daten von 187 Melanom-Patienten aus 18 internationalen Zentren aus, die zwischen Mai 2011 und März 2018 behandelt wurden. Es wurden 473 Hirnmetastasen und 57 extrazerebrale Metastasen in insgesamt 225 Behandlungskursen bestrahlt. Zum Zeitpunkt der SRT war das mediane Alter 60 (25–92) Jahre. 48 % der Tumore waren BRAF-mutiert. Die mediane Anzahl der bestrahlten Metastasen lag bei 2 (1–30) intra- und bei 1 (1–5) extrazerebral. Die Patienten erhielten konkomitante Immuntherapie in 69,5 % der Fälle, in 24,2 % zusätzliche TKI-Therapie und in 5,8 % andere medikamentöse Kombinationen.

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 10 Monaten (0–65) nach der ersten gleichzeitigen Behandlung für kraniale SRT und im median bei 11 Monaten (1–35) für SBRT. Medianes GÜ lag bei 11,7 Monaten (2–35 Monate) für SBRT und 9,5 Monate (0–70 Monate) für zerebrale SRT. Die Toxizität der S(B)RT war gering: Akute Grad 3 und 4 Infeld-Toxizitäten wurden in 7,1 % bzw. 1,3 % der Fälle berichtet. Ein Patient starb an einem Hirnödem nach SRT und Pembrolizumab und ein Patient an einer bronchialen Hämorrhagie nach SBRT unter Ipilimumab/Nivolumab. Für die Kombination mit Systemtherapie wurden Grad 3 Toxizitäten in 16,1 %, Grad 4 in 4 % berichtet. Zwei Patienten starben an einem Herzversagen bzw. einem thrombotischen Ereignis, die am ehesten nicht mit der Therapie in Zusammenhang standen. Es traten insgesamt 6,3 % späte Grad 3 Toxizitäten auf, keine späten Grad 4 oder 5 Toxizitäten wurden berichtet. Ein längeres GÜ der zerebral bestrahlten Patienten war assoziiert mit extrazerebral kontrollierten/nicht vorhandenen Metastasen ($p=0,001$) und mit IT vs. TT ($p=0,01$). Bei SBRT-behandelten Patienten war der Überlebens-Unterschied zwischen konkomitanter IT und TT nicht statistisch signifikant ($p=0,5$), allerdings war diese Kohorte deutlich kleiner. In der SBRT-Gruppe waren zusätzliche Hirnmetastasen assoziiert mit schlechterem Überleben ($p=0,01$). **Schlussfolgerung:** Kombinierte Immun- oder gezielte Therapie mit kranialer und extrakranieller SRT zeichnet sich durch eine günstige Toxizitätsprofil aus. Besonders bei Kombination von Immuntherapie und SRT haben Melanom-Patienten ein gutes Gesamtüberleben.

P22-5-JD

Histologische Evaluation von DNA-Schäden nach Kombination von externer Strahlentherapie und Radioimmuntherapie mittels ^{90}Y -Cetuximab an experimentellen Kopf-Hals-Tumoren

Feindt L.^{1,2*}, Rassamegevanon T.^{1,3}, Von Neubeck C.^{1,4}, Andreeff M.⁵, Koi L.^{1,2}, Sihver W.⁶, Pietzsch H.-J.⁶, Steinbach J.^{6,7}, Kotzerke J.⁵, Baumann M.^{1,2,4,8,9}, Krause M.^{1,2,4,8,9}, Dietrich A.^{1,4}

¹Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, TU Dresden, OncoRay-National Center for Radiation Research in Oncology, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Dresden, Deutschland

²University Hospital Carl Gustav Carus, TU Dresden, Department of Radiation Oncology, Dresden, Deutschland

³German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg and German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Dresden, Dresden, Deutschland

⁴German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg and German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Dresden, Heidelberg, Deutschland

⁵University Hospital Carl Gustav Carus, TU Dresden, Department of Nuclear Medicine, Dresden, Deutschland

⁶Institute of Radiopharmaceutical Cancer Research, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Dresden, Deutschland

⁷Department of Chemistry and Food Chemistry, TU Dresden, Dresden, Deutschland

⁸National Center for Tumor Diseases (NCT), Dresden, Deutschland

⁹Institute of Radiation Oncology, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Dresden, Deutschland

Fragestellung: Die externe Strahlentherapie ist ein wichtiger Bestandteil in der Therapie solider Tumoren. Auch die Radioimmuntherapie findet zunehmend klinische Anwendung in der Krebsbehandlung. Eine Kombination von externer Strahlentherapie und Radioimmuntherapie bietet einen vielversprechenden Ansatz, da eine Dosiserhöhung im Tumor und die potentielle Abtötung von Metastasen einer geringen Überlappung der Risikoorgane gegenüberstehen. In vorherigen Tierversuchsstudien mit humanen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs (HNSCC) konnte gezeigt werden, dass eine Kombination beider Therapien eine wesentlich höhere Tumorkontrolle erzielte als die alleinige externe Strahlentherapie. Daher steht nun die genauere Untersuchung der durch die Kombinationstherapie entstandenen DNA-Schäden im Vordergrund. Hierbei ist insbesondere der Vergleich der Schadensverteilung innerhalb des Tumors zwischen den Tumorguppen mit Kombinationstherapie gegenüber derer interessant, welche nur extern bestrahlt wurden. Auch die Situation des Mikromilieus innerhalb des Tumors kann bei der Verteilung der DNA-Schäden eine Rolle spielen.

Methodik: Für dieses Projekt wurden 75 subkutane FaDu Xenografttumoren genutzt (6–8 mm), welche in drei Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden. Es erfolgte die Injektion von ^{90}Y -Cetuximab oder unmarkiertem Cetuximab. Die Kontrollgruppe erhielt keine Injektion. Nach drei Tagen wurden immunhistochemische Marker (BrdU, Pimnidazol) injiziert und eine Stunde später erfolgte die Bestrahlung mit 0, 2 oder 4 Gy. Für die histologische Untersuchung wurden zwei aufeinanderfolgende Schnitte gefertigt und immunhistochemisch (Übersicht und BrdU) sowie immunfluoreszierend (DAPI und γH2AX) gefärbt. Umfangreiche statistische Analysen wurden zur quantitativen Auswertung der DNA-Schäden im Bezug zum Mikromilieu herangezogen.

Ergebnisse: Während die Xenografts der ^{90}Y -Cetuximab Gruppen signifikante Unterschiede in der Quantität der DNA Schäden im Vergleich zu den Gruppen ohne radioaktivmarkiertes Cetuximab zeigten, konnten die Effekte der externen Bestrahlung auf die DNA-Schäden nicht abgebildet werden. Auch die Betrachtung des Mikromilieus (Abstand zum versorgenden Gefäß) zeigte keine eindeutigen Unterschiede in der Verteilung der DNA-Schäden innerhalb des Tumors.

Schlussfolgerung: Die Effektivität der Kombination von externer Strahlentherapie und Radioimmuntherapie mittels ^{90}Y -Cetuximab spiegelt sich in einer Erhöhung der DNA-Schäden wider. Entgegen bisheriger Untersuchungen konnte im verwendeten Modell jedoch weder die Abhängigkeit der γH2AX -Foci von der externen Bestrahlungsdosis noch vom Abstand zum Gefäß gezeigt werden. Dies ist möglicherweise durch die große intratumorale Heterogenität des Tumormodells bedingt. Um den Einfluss der Radioimmuntherapiekomponente auf die Schadensverteilung genauer zu untersuchen ist daher die Einbeziehung weiterer Schadensmarker und Tumormodelle nötig.

P22-6-jD

Komplette Remission mit konsekutiver Pneumonitis bei metastasiertem Bronchialkarzinom nach Kombination von Strahlentherapie und Nivolumab – Immunologisches Korrelat im peripheren Blut

Hecht M.*, Donaubauer A.-J., Becker I., Rutzner S., Lubgan D., Lettmaier S., Haderlein M., Wolf W., Fietkau R., Gaipf U.S., Frey B.

Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik, Erlangen, Deutschland

Fragestellung: Unter Therapie mit Immuneckpoint-Inhibitoren ist die Beurteilung des Therapieansprechens oft schwierig, da nicht zwischen echtem und Pseudoprogress unterschieden werden kann. Zudem können viele Nebenwirkungen nur klinisch und nicht wie bei Chemotherapie durch Blutuntersuchungen erkannt werden. Möglicherweise kann mit detaillierter Immunphänotypisierung aus peripherem Blut eine frühzeitige Aussage über Therapieansprechen oder Auftreten von Nebenwirkungen gegeben werden.

Methodik: Es wird ein Patientenfall präsentiert, bei welchem nach metachroner Metastasierung eines Bronchialkarzinoms eine stereotaktische Bestrahlung einer Lungenmetastase simultan zu einer Systemtherapie mit dem PD-1 Inhibitor Nivolumab durchgeführt wurde. Im Verlauf kam der Patient zunächst in eine komplette Remission (CR), entwickelte aber später eine Pneumonitis im Bestrahlungsfeld, die mit Glucocorticoiden behandelt wurde. Letztendlich kam es zum Tumorprogress. Um korrelierende immunologische Veränderungen zu detektieren, wurde zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach Bestrahlung bzw. Immuntherapie Blut des Patienten durch Mehrfarben-Durchflusszytometrie untersucht. Hierdurch können Veränderungen in Anzahl und Aktivierungszustand der verschiedenen Immunzelltypen im Therapieverlauf detailliert bestimmt werden. Diese Analysen erfolgten im Rahmen der ST-ICI Studie (Phase IV Studie; NCT03453892).

Ergebnis: Im Verlauf der Bestrahlung kam es zum Abfall der T-Zellen, die danach wieder leicht anstiegen und während des Progresses das Ausgangsniveau wieder erreichten. Zudem war der PD-1 Rezeptor nach Einleiten der Immuntherapie auf den T-Zellen geringer exprimiert. Monozyten waren stabil, stiegen jedoch während der Pneumonitis temporär an. Die Expression von HLA-DR auf Monozyten, ein diskutierter Marker für das Ansprechen auf Immuntherapie, war während der Radioimmuntherapie hoch exprimiert, fiel allerdings bei Pneumonitis und Tumorprogress ab. Der Anteil aktivierter (CD69 positiver) zytotoxischer T-Zellen stieg bis zum Erreichen der kompletten Remission an und fiel danach bis zum Auftreten der Pneumonitis wieder ab.

Schlussfolgerung: Dieser Patientenfall zeigt, dass es nach Kombination von Strahlentherapie und Immuneckpoint-Inhibitor bei Tumoransprechen oder Nebenwirkungen im peripheren Blut zu Veränderungen in der Anzahl der Immunzellen sowie deren Aktivierungszustand kommt. Dies könnte möglicherweise zukünftig als prädiktiver Parameter für Therapieansprechen oder Nebenwirkungen genutzt werden.

P22-7-jD

Photon versus carbon ion irradiation–effects on immune modulation

Hartmann L.^{1*}, Schröter P.^{1,2,3,4}, Daffinger S.^{2,3,4}, Osen W.¹, Debus J.^{2,3,4}, Rieken S.^{2,3,4}, Eichmüller S.¹

¹German Cancer Research Center (DKFZ), Research Group GMP & T Cell Therapy, Heidelberg, Germany

²Heidelberg University Hospital, Department of Radiation Oncology, Heidelberg, Germany

³Heidelberg Ion-Beam Therapy Center (HIT), Heidelberg, Germany

⁴Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Germany

Introduction: Carbon-ion (C12) irradiation shows favorable physical and biological effects when compared to classical irradiation with photons. However, little is known about the immunomodulatory effects caused by C12 irradiation. It has been reported that photon irradiation can work as an *in situ* vaccine by inducing immunological cell death characterized by an increased release of tumor antigens, damage-associated molecular patterns (DAMPs), and chemokines. Moreover, both the expression of immuno-sensitizing MHC class I molecules and of immunosuppressive checkpoint molecules such as PD-L1 have been described. In this project, we aim to compare the immunomodulatory effects of C12 and photon irradiation *in vitro* on the murine breast cancer cell line EO771. Immune modulating effects will be characterized for photon irradiation first, followed by the investigation of C12 irradiation. **Methods:** EO771 cells were irradiated *in vitro* with four photon doses selected on basis of a clonogenic survival assay. Apoptotic/necrotic cells were identified by Annexin V/7AAD staining. Expression of the immunomodulatory surface markers PD-L1, CD73, and of MHC class I molecules was analyzed on RNA level by qRT-PCR, as well as protein level by flow cytometry. Finally, in a luciferase-based cytotoxicity assay, the susceptibility of irradiated EO771 cells expressing ovalbumin (EO771/OVA) to lysis by OVA-specific cytotoxic T lymphocytes (OVA-CTLs) was assessed, while OVA-CTL activation by irradiated tumor cells was analyzed by IFN- γ ELISpot assays. Currently, these investigations are performed applying relative biological effectiveness (RBE)-matched C12 doses.

Results: With increasing doses, we observed an increase of mainly late apoptotic/necrotic cells (Annexin V/7-AAD⁺) over time for both C12 and photon irradiation. These observations reflected the RBE of 2.5 determined by the clonogenic survival assay. Regarding the expression of immunomodulatory proteins, data are currently available for photon-irradiated EO771 cells. On RNA level, there was a dose-dependent increase of PD-L1, CD73, H2-D1 and H2-K1 mRNA expression 24 h post irradiation. Enhanced expression of these proteins was also detected by flow cytometry. Finally, increasing doses of photon irradiation made tumor cells more vulnerable to CTL-mediated killing, without enhancing the CTLs' IFN- γ release.

Conclusions and Outlook: Photon irradiation has an impact on expression of both immuno-sensitizing MHC class I molecules and immunosuppressive PD-L1 and CD73 checkpoint surface proteins of EO771 cells, and facilitates CTL-mediated tumor cell killing *in vitro*. It will now be investigated whether C12 irradiation has a similar impact on the immunological modulation of EO771 cells. Finally, we are aiming to validate our observations *in vivo* applying an abscopal mouse model in which tumor bearing mice will be treated by irradiation combined with immune checkpoint blockade.

P22-8-jD

Radioimmunbiologische Effekte der Photonen- und Kohlenstoffionen-Bestrahlung auf die murine Pankreaskarzinomzelllinie PDA30364

Schröter P.^{1,2,3,4*}, Hartmann L.², Daffinger S.^{1,3,4}, Osen W.², Debus J.^{1,3,4}, Eichmüller S.², Rieken S.^{1,3,4}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

²Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Arbeitsgruppe GMP & T-Zelltherapie (D210), Heidelberg, Deutschland

³Heidelberger Ionenstrahltherapie-Zentrum (HIT), Heidelberg, Deutschland

⁴Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Bei steigender Inzidenz und unverändert schlechter Prognose besteht für das Pankreaskarzinom (PDA) eine große Notwen-

digkeit von effektiveren Therapieoptionen. Immunologische Checkpoint-Inhibitoren haben für zahlreiche Tumorentitäten die Therapieergebnisse signifikant verbessert, isoliert jedoch nicht für das PDA. Bereits beschriebene additive Effekte einer immunstimulierenden Photonen-Radio-Immuntherapie könnten auch für das PDA das Ansprechen verbessern. Darüber hinaus ist bisher wenig über immunmodulatorische Effekte der Hoch-LET-Bestrahlung mit Kohlenstoffionen (C12-Ionen) bekannt. In dieser Arbeit soll die murine PDA Zelllinie PDA30364 mit radioimmunologischen Methoden charakterisiert und die immunmodulatorischen Effekte der Photonen- und C12-Ionen Bestrahlung *in-vitro* miteinander verglichen werden.

Methodik: PDA30364-Zellen mit spezifischer Mutationslast (KRas^{G12D/+}/p53^{R172/+}) wurden mit Photoneinzeldosen von 1, 3, 5 und 10 Gy an einem Theratronics Gammacell 40 Exactor mit Dosisleistung von 0,911 Gy/min bestrahlt. Die Bestimmung der relativen biologischen Wirksamkeit (RBW) erfolgte durch klonogene Überlebensanalyse. Radiogene Alterationen des Zellzyklus wurden nach Propidiumiodid-Färbung mittels Durchflusszytometrie untersucht. Die Oberflächenexpression der immunologischen Checkpointmoleküle PD-L1, PD-L2, CD73 sowie der MHC-I und MHC-II Moleküle wurden mittels Multicolor-Durchflusszytometrie analysiert. Radiogene Stimulationen einer Tumorantigen-spezifischen T-lymphozytären (CTL) Zytotoxizität wurden über ein Impedanz basiertes Echtzeit-Monitoring (xCELLigence) erfasst. Die benannten radioimmunologischen Methoden werden aktuell mit isoeffektiven C12-Ionen Dosen durchgeführt.

Ergebnis: Die für C12-Ionen ermittelte RBW wurde für PDA30364-Zellen mit 3,3 definiert. Nach Bestrahlung zeigte sich ein für p53 mutierte Entitäten typischer dosisabhängiger G2/M-, jedoch kein G1/S-Arrest. Hinsichtlich der Expression immunologischer Checkpointmoleküle liegen aktuell Daten für die Photonenbestrahlung vor. Es ließ sich eine dosisabhängige moderate Expressionssteigerung von PD-L1, CD73 und MHC-I, nicht aber von PD-L2 und MHC-II nachweisen. In subsequenten xCELLigence-Analysen erwies sich die radiogene immunsensitivierende Wirkung als positiver Nettoeffekt. Die Applikation von 5 und 10 Gy zog eine signifikante Steigerung der Tumorantigen-spezifischen CTL-Erkennung nach sich

Schlussfolgerung: Die Photonenbestrahlung der hier untersuchten murinen PDA-Zelllinie erwirkt neben der traditionellen Suppression der Tumorzellklonogenität eine Immunmodulation mit signifikant erhöhter CTL-Suszeptibilität. Es bleibt zu klären welche Effekte neben der moderaten MHC-I Expressionssteigerung für die erhöhte immunologische Suszeptibilität verantwortlich sind. In zukünftigen Experimenten wird die immunmodulatorische Wirkung einer Hoch-LET-Bestrahlung mit Kohlenstoffionen, sowie die Kombination der Bestrahlung mit Checkpoint-Inhibitoren *in-vitro* untersucht.

P23 – Strahlenbiologie Teil 1

P23-1-jD

Heterogeneous impact of hypoxia on cellular radiation sensitivity of three squamous cell carcinoma lines

Hauth F.^{1*}, Toulany M.², Zips D.¹, Menegakis A.³

¹Universitätsklinik Tübingen, Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

²Universitätsklinik Tübingen, Strahlenbiologie, Tübingen, Deutschland

³Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Niederlande

Fragestellung: Tumorphoxie ist ein bekannter, negativer Prognosefaktor für das Überleben von Patienten, da sie unter anderem zu Therapieresistenz sowie Metastasierung führen kann. Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass unter *in vivo* Bedingungen, hypoxische Zellen nach Bestrahlung im Vergleich zu normoxischen Zellen

signifikant weniger residuelle DNA Doppelstrangbrüche (DSB) aufwiesen. Da unter *in vivo* Bedingungen der Zeitpunkt und die Dauer der Hypoxieexposition nicht genau gesteuert werden können, war Ziel dieser Arbeit die Abhängigkeit des Zellüberlebens und somit der Strahlensensitivität vom Zeitpunkt der Hypoxieexposition in verschiedenen Tumorzelllinien *in vitro* zu untersuchen.

Methodik: Im Rahmen der Studie untersuchten wir daher drei humane Plattenepithelzelllinien des Kopf- Halsbereichs, welche sich grundlegend in ihrer intrinsischen Strahlensensitivität unterschieden (UT SCC-5, FaDu, SKX). Diese exponierten wir vor, während oder nach der Bestrahlung Hypoxie und führten dann parallel γ H2AX Foci Assays und Koloniebildungsassays durch. Zur weiteren Untersuchung des molekularen Zusammenhangs erfolgten im Anschluss Western-Blot Analysen.

Ergebnis: Wie erwartet, zeigte sich nach Bestrahlung von Zellen unter hypoxischen Bedingungen ein deutlicher Anstieg der Überlebensfraktion und eine geringere Anzahl residueller DNA DSB (MW OER: 2,36). Hypoxieexposition 24 h nach Bestrahlung führte hingegen zu keinem signifikanten Effekt in allen untersuchten Zelllinien. Interessanterweise beobachteten wir jedoch bei Langzeitinkubation unter Hypoxie vor Bestrahlung drei verschiedene Effekte in den Zelllinien, nämlich eine Zunahme der Strahlensensitivität in SKX Zellen, eine Erhöhung der Strahlenresistenz in FaDu und keinen signifikanten Effekt in der UT SCC-5 Zelllinie. Diese Phänotypen zeigten sich auch bei zusätzlicher Hypoxieexposition während oder nach der Bestrahlung. Die Western Blot Analyse dieser Zellen ergab eine konsistent verminderte Expression von Rad51, ein Protein, welches im Rahmen des homologen Rekombination Reparaturpathways an der DNA Doppelstrangbruchreparatur beteiligt ist. Ferner zeigte sich in UT SCC-5 und geringgradiger auch für FaDu Zellen eine Verstärkung der Phosphorylierung der klassischen Doppelstrangbruchreparaturproteine DNA-PKcs und ATM nach Bestrahlung unter diesen Bedingungen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie lassen darauf schließen, dass die intrinsische Hypoxietoleranz von Zelllinien einen starken Einfluss auf ihre zelluläre Strahlensensitivität haben könnte. Ferner deuten unsere Daten darauf hin, dass ATM möglicherweise eine wichtige Rolle in der Anpassung von Zellen an hypoxische Bedingungen und somit für das Zellüberleben spielt.

P23-2-jD

Ösophaguskarzinom-Zellen reagieren heterogen auf Partikelbestrahlung

Hartfiel S.^{1,2,3*}, Häfner M. F.^{1,3}, Lopez Perez R.^{2,3}, Trinh T.^{1,2,3}, Debus J.^{1,3}, Huber P. E.^{1,2,3}, Nicolay N. H.^{2,4,5}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

²Klinische Kooperationseinheit Molekulare Radioonkologie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

³Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT), Heidelberg, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

⁵Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Die Strahlentherapie ist elementarer Bestandteil neoadjuvanter und definitiver Behandlungskonzepte beim Ösophaguskarzinom (EC). Trotz großer Fortschritte in der Therapie ist für die meisten Patienten die Diagnose immer noch mit einer relativ schlechten Prognose verbunden. Durch die höhere biologische Effektivität (RBE) könnte die Partikelradiotherapie (PRT) potenziell zu einer Verbesse-

rung der Behandlung beitragen. Allerdings ist die Wirkung einer partikelbasierten Strahlentherapie auf Ösophaguskarzinom-Zellen bisher weitgehend ungeklärt.

Methodik: OE19 und OE33 als ösophageale Adenokarzinom-Zellen (AC) und KYSE270 und KYSE410 als ösophageale Plattenepithelkarzinom-Zellen (PEC) wurden mit Photonen und Partikeln bestrahlt. Die PRT fand mit Protonen (^1H), Kohlenstoffionen (^{12}C) und Sauerstoffionen (^{16}O) am Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT) statt. Das klonogene Zellüberleben wurde für ansteigende physikalische Bestrahlungsdosen ermittelt und die daraus resultierenden RBE-Werte für die einzelnen Bestrahlungsarten berechnet. Bestrahlungsinduzierte Veränderungen des Zellzyklusprofils wurden mittels Durchflusszytometrie analysiert und die Apoptoseinduktion anhand der intrazellulären Caspase-3-Aktivität und der sub-G1-Population bestimmt. Ferner wurde der Einfluss der Bestrahlungsmodalitäten auf die Entstehung und Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen evaluiert.

Ergebnis: Die mittleren RBE-Werte lagen bei 1,1 für ^1H , 2,3 für ^{12}C und 2,5 für ^{16}O . Die AC-Zelllinien waren insgesamt sensitiver für die Bestrahlung mit Schwerionen (^{12}C , ^{16}O) im Vergleich zu Photonen und Protonen, während bei den PEC-Zellreihen eine heterogene Reaktion auf die verschiedenen Bestrahlungsmodalitäten zu beobachten war. Bei den PEC-Zellen wurde nach Partikelbestrahlung ein verstärkter und verlängerter Arrest von Zellen in der G2-Phase des Zellzyklus im Vergleich zu den AC-Zellen gemessen. Die PRT führte bei beiden histologischen Tumortypen zur inkompletten Reparatur von strahleninduzierten DNA-Doppelstrangbrüchen, wobei das Ausmaß initialer DNA-Schäden mit dem klonogenen Überleben der jeweiligen Zelllinie korrelierte. Die Apoptoseinduktion variierte sowohl für AC- wie auch PEC-Zellen in Abhängigkeit von der Bestrahlungsart und korrelierte ebenfalls mit den jeweiligen Überlebensdaten.

Schlussfolgerung: Ösophaguskarzinom-Zellen reagieren unabhängig von der Tumorhistologie unterschiedlich auf eine Photonen- und Partikelbestrahlung mit ^1H , ^{12}C und ^{16}O . Die Identifikation weiterer molekularer Tumorzellmerkmale über die histologische Typisierung hinaus könnte daher zu einer verbesserten Patientenselektion für die PRT beitragen.

P23-3-jD

Analysen zur Strahlenresistenz mesenchymaler Stammzellen nach UV-Bestrahlung

Brauer J.^{1,2*}, Rühle A.^{1,2}, Saffrich R.³, Hasche D.⁴, Rösl F.⁴, Grosu A.-L.⁵, Lopez Perez R.², Huber P.², Nicolay N. H.^{2,5}

¹Uniklinik Heidelberg, Klinik für Radioonkologie, Heidelberg, Deutschland

²Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Institut für Molekulare Radioonkologie, Heidelberg, Deutschland

³DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim, Deutschland

⁴Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Institut für Virale Transformationsmechanismen, Heidelberg, Deutschland

⁵Uniklinikum Freiburg, Klinik für Strahlentherapie, Freiburg, Deutschland

Trotz des medizinischen Einsatzes von UV-B Bestrahlung für die Behandlung verschiedener Hauterkrankungen kann UV-B Licht sowohl akute als auch chronische Hautschädigungen verursachen. Mesenchymale Stammzellen (MSCs) können die Regeneration von UV-induzierten Hautschädigungen fördern. Jedoch ist der Effekt von ultraviolettem Licht auf das Überleben und die Stammzeleigenschaften der MSCs weitgehend unbekannt.

Material und Methoden: MSCs wurden aus dem Knochenmark gesunder Spender entnommen. Das Überleben der MSCs wurde nach UV-B Bestrahlung im Vergleich zu humanen dermalen Fibroblasten

erhoben. Das klonogene Überleben und die metabolische Aktivität wurden bestimmt, um den Effekt der UV-B Bestrahlung zu analysieren. Die definierenden Stammzeleigenschaften von MSCs wie Adhäsion, Oberflächenmarkerexpression und das Differenzierungspotenzial wurde nach UV-B Bestrahlung untersucht. Für die Quantifizierung des Differenzierungspotenzials und der Seneszenzrate UV-B-exponierter Zellen wurden Histochemie- und Fluoreszenzfärbungen durchgeführt. Apoptose und Zellzyklusverteilung wurden mittels Durchflusszytometrie analysiert. Die Ausbildung von Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren (CPDs) wurde mittels enzymgekoppelter Immunadsorptionstests (ELISA) ermittelt und die Aktivität verschiedener Proteine der DNA-Schadensantwort wurden per Western Blot bestimmt.

Ergebnisse: MSCs zeigten sich resistenter gegenüber UV-B Bestrahlung als differenzierte dermale Fibroblasten; außerdem wiesen MSCs eine signifikant höhere Proliferationsrate und metabolische Aktivität nach UV-B Bestrahlung auf. Zusätzlich blieben das definierende Differenzierungspotenzial entlang der adipogenen, osteogenen und chondrogenen Linien und die Adhäsionsfähigkeit nach Bestrahlung weitgehend erhalten. UV-B Strahlung hatte keinen Einfluss auf die Expressionsmuster charakteristischer Oberflächenmarker. UV-B Exposition von MSCs führte zu einer hohen Akkumulation von Zellen in der G2/M-Phase des Zellzyklus; interessanterweise wurde dieser G2 Phase Arrest verstärkt bei niedriger UV-B-Dosis beobachtet. MSCs wiesen signifikant niedrigere Apoptoseraten im Vergleich zu differenzierten Fibroblasten nach UV-B Bestrahlung auf. Die Analyse verschiedener Reparaturproteine im Western Blot und die Bestimmung von UV-B-induzierten CPDs zeigten eine schnelle Erkennung und effiziente Reparatur von UV-B-induzierten DNA-Läsionen.

Fazit: Zum ersten Mal wiesen wir einen UV-B-resistenten Phänotyp von MSCs nach. Daraus ableitend könnten MSCs zukünftig in der Zelltherapie eingesetzt werden, um die Reparatur von UV-B-induzierten Hautschädigungen zu fördern. Weitere Analysen sind allerdings notwendig, um die Interaktion zwischen MSCs und Keratinozyten in diesem Kontext genauer zu beleuchten.

P23-4-jD

Untersuchungen zum Einfluss von mikro-RNAs auf die Strahlenempfindlichkeit des Ösophaguskarzinoms

Denz T.^{*}, Eich H. T., Greve B.

Universitätsklinik Münster, Strahlenklinik, Radioonkologie, Münster, Deutschland

Fragestellung: Mikro-RNAs (miRNAs) regulieren über spezifische Erkennungssequenzen Translationsprozesse und greifen so in nahezu alle physiologischen Prozesse ein. In Tumorzellen sind miRNAs häufig fehlreguliert, wodurch unter anderem auch die Therapieresistenz beeinflusst wird. Mit Hilfe der aufgeführten Untersuchungen soll geklärt werden, ob und welche miRNAs die Strahlenresistenz von Ösophaguskarzinomen beeinflussen und welche Signalwege davon betroffen sind.

Methodik: Die Untersuchungen erfolgten an den humanen ösophagealen Adeno- und Plattenepithelkarzinom-Zelllinien K70, K140, K180, K410, OE19, OE33, FLO1, SK-GT4, OAC M5.1C. Es wurde das Expressionsprofil ausgewählter miRNAs mittels qPCR 4 h nach einer Dosis von 4 Gy untersucht. Die Plattenepithelkarzinomzelllinie K70 wurde durch wiederholte Bestrahlung mit 2 Gy konditioniert. Precursor- und Anti-miRNA-218 wurden in FLO1 Zellen transfiziert und das Zellüberleben nach Bestrahlung wie auch das Expressionsprofil ausgewählter Gene untersucht.

Ergebnis: Die verschiedenen Ösophaguszelllinien zeigten bei 2 Gy eine unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit. 4 h nach einer Dosis von 4 Gy zeigt sich zwischen den Plattenepithel- und Adenokarzinomlinien eine für die Gruppe der Adenokarzinome signifikant veränderte Expression der miRNA-106b und -218. Die Transfektion von pre-

miR-218 hatte in FLO1, einer humanen Adenokarzinomzelllinie, eine signifikante Abnahme des Zellüberlebens durch Bestrahlung mit Dosen von 2, 4 oder 6 Gy zur Folge. Auf Gen- und Proteinebene konnte diese gesteigerte Strahlenempfindlichkeit mit einer Abnahme von EGFR in Verbindung gebracht werden. Anti-miR-218 Transfektion zeigte eine Tendenz zu höherem Zellüberleben. Die Konditionierung von K70 durch wiederholte Bestrahlung mit 2 Gy führte zu einer signifikant höheren Strahlenresistenz ($p < 0,05$; 2 Gy=0,056, 4 Gy=0,008, 6 Gy=0,016).

Schlussfolgerung: Therapieresistenzen werden in Tumorzellen häufig durch fehlregulierte miRNAs vermittelt. Aus einer Reihe strahlenrelevanter miRNAs zeigte miR-218 eine gute Korrelation mit der Strahlenempfindlichkeit in Adenokarzinomzelllinien, nicht jedoch in Zelllinien abgeleitet von ösophagealen Plattenepithelkarzinomen. Die transiente Überexpression dieser miRNA in der Adenokarzinomlinie FLO1 machte die Zellen signifikant strahlensensitiver. Auf Genebene wurden Zielmoleküle wie EGFR, Robo1 und TNC, die Einfluss auf die Motilität, Invasivität, Zelltod und Zellzyklusverhalten nehmen, signifikant reguliert. EGFR war als Zielmolekül der miR-218 aufgrund seiner häufigen Überexpression in Ösophaguskarzinomen und seiner Therapierrelevanz besonders interessant.

P23-5-jD

Die pharmakologische Hemmung der mitochondrialen Carboxylat-Transporter SLC25A1 und SLC25A10 wirkt der durch chronisch-zyklische Hypoxie induzierten erhöhten Strahlenresistenz effektiv entgegen

Hlouschek J.*, Ritter V., Hansel C., Wirsdörfer F., Klein D., Jendrossek V., Matschke J.

Universitätsmedizin Essen, Institut für Zellbiologie (Tumorforschung), Essen, Deutschland

Fragestellung: Die erhöhte Tumorheterogenität und Therapieresistenz in hypoxischen Tumoren sind bedeutende Hindernisse für eine effektive Strahlentherapie. Unsere Vorarbeiten zeigen, dass die Adaptation von Tumorzellen gegenüber zyklischer schwerer Hypoxie und intermittierender Reoxygenierung (chronisch-zyklische Hypoxie) die zelluläre Antioxidantkapazität steigert und dadurch die Resistenz gegen Chemo- und Strahlentherapie erhöht. In den aktuellen Arbeiten wurde die Bedeutung mitochondrialer Carboxylat-Transporter (mCb-Tp: SLC25A1, SLC25A10 und SLC25A11) für die durch Anpassung an chronisch-zyklische Hypoxie bedingte erhöhte Strahlenresistenz untersucht.

Methodik: Die Expression der mCb-Tp wurden mittels qRT-PCR und Western Blot Analysen in Tumorzellen verschiedener Entitäten (NCI-H460: NSCLC, DU145: Prostata, T98G: Glioblastom) unter Kontrollbedingungen und nach Selektion durch chronisch-zyklische Hypoxie untersucht. Eine mögliche Assoziation der mCb-Tp-Expression mit dem Gesamtüberleben von Tumorpatienten wurde mit öffentlich verfügbaren Patientendaten analysiert (Kaplan Meier plotter). Die Konsequenzen einer genetischen bzw. pharmakologischen Inhibition von mCb-Tp alleine oder in Kombination mit ionisierender Strahlung wurde bezüglich folgender Endpunkte untersucht: i) zelluläre und mitochondriale Level reaktiver Sauerstoffspezies und Antioxidantensysteme (GSH, NADH, NADPH) (Durchflusszytometrie, Fluoreszenz/Lumineszenz-basierte Microplate-Assays). ii) Zellmetabolismus (Seahorse-Technologie); iii) Strahlensensitivität (Kolonienbildungs-Assays).

Ergebnis: Exposition gegenüber akuter oder chronisch-zyklischer Hypoxie sowie Bestrahlung erhöhte die mCb-Tp Expression. Genetische und pharmakologische Inhibition der mCb-Tp steigerte die Zytotoxizität einer Bestrahlung und führte zur Aufhebung der durch chronisch-zyklische Hypoxie induzierten, gesteigerten Strahlenresistenz. Hierbei bestand eine Assoziation zwischen verlangsamter Repa-

raturkinetik von strahleninduzierten DNA Schäden und SLC25A1-Inhibition. mCb-Tp-Inhibition beeinträchtigte sowohl die zelluläre und mitochondriale Redox-Homöostase als auch den mitochondrialen Metabolismus und metabolischen Bedarf, insbesondere in hypoxischen Tumorzellen. Überexpression von SLC25A1 und SLC25A10 war u. a. in Lungenkrebspatienten mit schlechterem Gesamtüberleben assoziiert. Außerdem zeigten Xenograft-Tumoren der durch chronisch-zyklische Hypoxie selektierten Tumorzellen hohe SLC25A10 Expression insbesondere in hypoxischen Tumorebenen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass mCb-Tp eine Rolle bei der metabolischen Umprogrammierung von Tumorzellen im Zuge der Anpassung an ein hypoxisches Mikromilieu spielen und deuten auf einen potentiellen Nutzen der mCb-Tp-Inhibition, insbesondere SLC25A1 und SLC25A10, zur Überwindung der erhöhten Strahlenresistenz in chronisch hypoxischen Tumorebenen hin. Dieser Ansatz stellt eine innovative Strategie zur Überwindung eines klinisch relevanten Problems dar.

P23-6-jD

Silencing of never-in-mitosis A-related kinase 1 (Nek1) decreases radiation survival of cervix and colorectal carcinoma cells after single dose and fractionated irradiation

Freund I.^{1*}, Essary T.¹, Oppermann J.¹, Ensminger M.², Löbrich M.², Rödel C.¹, Rödel F.¹, Hehlhans S.¹

¹University Hospital Frankfurt, Radiotherapy and Oncology, Frankfurt am Main, Germany

²Technical University Darmstadt, Radiation Biology and DNA Repair, Darmstadt, Germany

Introduction: Nek1 belongs to the Nek kinase family and is upregulated in many cancer entities. Besides its anti-apoptotic and cell cycle-regulating activities, Nek1 is essential for the termination of the DNA double-strand break repair pathway *Homologous Recombination* by phosphorylation of Rad54 in late G2 phase. In this study, we aim to validate the hypothesis that depletion of Nek1 results in a radiosensitization of cervical and colorectal cancer cells in 3D cultures and in a preclinical xenograft mouse model.

Methods: HCT15 cells transiently transfected with *Nek1*-specific siRNA, and HeLa cells with a stably integrated, Tet-inducible anti-*Nek1* shRNA cassette (HeLa shRNA) were assayed in laminin-rich extracellular matrices. Cell cycle distribution, apoptosis induction, residual DNA damage and clonogenic survival were measured after irradiation of cells with 0–6 Gy single doses or fractionated doses of 2 × 2 and 3 × 2 Gy. A preclinical xenograft mouse model was established by subcutaneous injection of inducible HeLa shRNA cells into NSG mice. Doxycycline-containing drinking water was supplied to induce *Nek1*-specific shRNA expression in growing tumors. Depletion of Nek1 levels in tumor tissues was validated by qPCR, western blot and immunohistochemistry.

Results: In addition to increased apoptotic events and unrepaired DNA damage, Nek1 silencing in combination with single-dose irradiation caused a significant reduction in radiation survival of both investigated 3D cultured cell lines. Strikingly, the application of fractionated instead of respective single doses further radiosensitized Nek1-depleted cells, but increased the radiation survival of control cells.

Tet-inducible HeLa shRNA cells injected into NSG mice formed solid tumors within 2 weeks and Nek1 mRNA and protein levels were almost completely depleted 10 days after supplying the mice with doxycycline.

Conclusions: Overcoming Nek1-mediated radiation resistance might be a useful strategy to improve the outcome of radiation therapy. The clinical relevance of Nek1 depletion will be further evaluated *in vivo* using the established xenograft model.

P23-7-jD

Systematische Untersuchung der DNA-Schadensantwort nach klinischer Kohlenstoffionenstrahlung im Vergleich zu Photonen in humanen Glioblastomzellen

Lopez Perez R.^{1*}, Nicolay N. H.^{1,2}, Wolf J.-C.¹, Frister M.¹, Weber K.-J.¹, Huber P. E.¹

¹Deutsches Krebsforschungszentrum, Klinische Kooperationseinheit Molekulare Radioonkologie, Heidelberg, Deutschland

²Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Die Strahlentherapie mit Kohlenstoffionen ist eine vielversprechende Option für die Behandlung von Glioblastomen, da sie eine bessere Dosiskonformität und eine höhere biologische Wirksamkeit ermöglicht als die klassische Photonentherapie. Die biologischen Effekte der Kohlenstoffionenstrahlung sind jedoch noch nicht vollständig verstanden. Um die molekularen Grundlagen zu untersuchen, haben wir die Wirkung von klinisch genutzter Kohlenstoffionenstrahlung systematisch mit Photonenstrahlung verglichen und dabei den Fokus auf DNA-Reparatur gelegt.

Methodik: Die DNA-Schadensantwort nach Bestrahlung mit Kohlenstoffionen oder Photonen wurde systematisch in den beiden Glioblastom-Zelllinien U87 und LN229 untersucht. Dies beinhaltete die Induktion und Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs), Zellzyklus-Arrest und Apoptose oder Autophagie, sowie das klonogene Überleben. γ H2AX Foci wurden mittels Durchflusszytometrie, herkömmlicher Fluoreszenzmikroskopie und supraauflösender 3D Mikroskopie analysiert.

Ergebnis: DSBs wurden verzögert und langsamer repariert wenn die Zellen mit Kohlenstoffionen statt Photonen bestrahlt wurden. Kohlenstoffionen lösten stärkere und länger andauernde Zellzyklus-Blockaden vorwiegend in der G2-Phase, und eine höhere Apoptoserate aus. Im Vergleich zu Photonen war die Wirksamkeit der Kohlenstoffionen weniger stark von der Zellzyklusphase abhängig. Bei Bestrahlung mit Kohlenstoffionen schien die Homologe Rekombination in den PTEN-defizienten U87 Zellen wichtiger für die DSB-Reparatur zu sein als bei Photonenstrahlung.

Schlussfolgerung: In beiden Zelllinien verursachte Kohlenstoffionenstrahlung schwerwiegendere DSB-Schäden als Photonenstrahlung, die weniger effizient repariert wurden. Die Strahlentherapie mit Kohlenstoffionen könnte somit dabei helfen Resistenzmechanismen im Glioblastom zu überwinden, die mit der DNA-Reparatur zusammenhängen. Im Kontext der personalisierten Strahlentherapie erscheint die Kombination der Kohlenstoffionenstrahlung mit Reparaturweg-spezifischen Inhibitoren besonders sinnvoll.

P23-8-jD

Radioresistenz von Tumoriden aus Glioblastomen (GBM) und daraus gewonnenen Stammzellkulturen (GSC)

Riedel A.^{1*}, Klumpp L.¹, De-Colle C.¹, Schittenhelm J.², Huber S. M.¹, Zips D.¹

¹Universitätsklinik Tübingen, Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

²Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für Neuropathologie, Institut für Pathologie und Neuropathologie, Tübingen, Deutschland

Fragestellung: GBMs stellen eine sehr heterogene Tumorentität dar. Der The Cancer Genome Atlas unterteilt GBMs daher in vier molekulare Untergruppen: *proneural*, *neural*, *mesenchymal* und *classical*. Intertumorale Unterschiede bezüglich der Radioresistenz sind daher zu erwarten. Ein Grund für die ausgeprägte Radioresistenz und Rezidive könnten stammzellähnliche Subpopulationen (GSC) des Tumors sein,

die das Therapieansprechen beeinflussen. Ziel der Arbeit ist daher der intertumorale Vergleich der Radioresistenz in Tumoriden und daraus gewonnenen Stammzellkulturen.

Methoden: Nach der Resektion des Tumors ($n=10$) wurde ein Teil des Gewebes direkt für den γ H2AX-assay (0 Gy, 4 Gy, 8 Gy) genutzt. Das restliche Gewebe wurde für die Anzucht einer GSC-Sphere-Kultur verwendet. Diese wurde anschließend ebenfalls für den γ H2AX-assay genutzt. Die Gewebeschnitte wurden Hämatoxylin-Eosin, Pimonidazol und BrdU, sowie γ H2AX und DAPI gefärbt. Die Anzahl der residuellen DNA-Doppelstrangbrüche wurden in der statistischen Analyse für eine Regressionsgerade verwendet, deren Anstieg die Radioresistenz des Gewebes angibt. Ein Foci-Induktionsversuch mit einer GSC-Sphere-Kultur wurde durchgeführt, um die Fähigkeit der Foci-Bildung bei GSCs zu überprüfen. Stammzellmarkerfärbungen für ALDH1A3, Nestin und CXCR4, sowie GFAP-Färbungen wurden genutzt um den Stammzellanteil in den Proben zu charakterisieren.

Ergebnisse: Tumoride stellen sich in ihrer Radioresistenz verglichen mit der GSC-Kultur als besonders heterogen dar. Die *spheres* wuchsen in zwei unterschiedlichen Phänotypen, *attached spheres* und *free floating spheres*. *Free floating spheres* sind radioresistenter als *attached spheres* und oft auch resistenter als ihre ursprünglichen Tumoride. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen Tumoriden und den assoziierten GSCs festgestellt werden. Im Foci-Induktionsversuch zeigten *free floating spheres* 30 min nach Bestrahlung mit 8 Gy ein starkes γ H2AX-signal. Dieses nahm innerhalb der nächsten 24 h stark ab.

Schlussfolgerung: Die Heterogenität der Tumoride spiegelt sich nicht in den *free floating spheres* wider. Dies lässt vermuten, dass Faktoren wie das Tumormikromilieu und die Stammzellichte die Radioresistenz des Tumors ebenfalls beeinflussen. Dennoch ist aufgrund der ausgeprägten Resistenz der GSCs zu vermuten, dass sie eine herausragende Rolle im Zusammenhang mit Radioresistenz und Rezidivbildung spielen. Im Foci-Induktionsversuch zeigten GSCs dementsprechend auch eine große Reparaturkapazität von DNA-Doppelstrangbrüchen. Durch das Fehlen einer Korrelation zwischen Tumoriden und *free floating spheres* können keine direkten Rückschlüsse vom Tumorid auf GSCs gezogen werden. Dies könnte Konsequenzen für translationale radioonkologische Forschung haben.

P23-9-jD

Influence of MGMT expression on the radiation response in different Glioblastoma multiforme cell lines

Kirstein A.^{1,2*}, Schilling D.^{1,2}, Anastasov N.³, Raulefs S.^{1,2}, Combs S. E.^{1,2,4}, Schmid T. E.^{1,2}

¹Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Munich, Germany

²Helmholtz Zentrum München, Institute of Innovative Radiotherapy (iRT), Neuherberg, Germany

³Helmholtz Zentrum München, Institute of Radiation Biology (ISB), Neuherberg, Germany

⁴Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Site Munich, Germany

Introduction: Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common high grade intracranial tumor in adults. It is characterized by uncontrolled cellular proliferation, diffuse infiltration and intense resistance to radiotherapy. Although the incidence rate with approximately 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 the development of new therapeutic approaches to increase life expectancy and long-term survival of GBM patients. The O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) is an important protein involved in DNA repair removing aberrant methyl and alkyl groups. It is

a widely accepted biomarker to predict chemotherapy outcome using temozolomide. However, the influence of MGMT for radiotherapy is still unknown. The aim of this work was to investigate the relationship between MGMT expression and radiation response.

Methods: Five established human glioblastoma multiforme cell lines (LN18, LN229, T98G, U138 and U251) were used for all experiments. LN18, T98G and U138 expressing MGMT were used to establish MGMT knock down cell lines. The colony forming assay as gold standard as well as the alamarBlue proliferation assay were performed in order to determine radiosensitivities and differences in doubling times. MGMT promoter methylation status was quantified by a methylation-specific qPCR (MSP) and MGMT protein expression was verified by Western Blot analysis. Successful knock down efficiency was tested by qPCR and Western Blot.

Results: LN18, LN229 and U251 cell lines show comparable radiosensitivity, besides different MGMT status. MGMT promoter methylation status of all five cell lines was verified from the literature by MSP, revealing an unmethylated promoter region in LN18, T98G and U138 and a methylated promoter region in LN229 and U251 cells. MGMT expression levels varied between the five cell lines, which is in accordance to the percentage of methylated DNA of the MGMT promoter region. Western Blot analysis indicated a decrease in MGMT expression in the MGMT knock down cell lines (LN18, T98G and U138) compared to the control cell lines (LN229 and U251). Irradiation with 2 Gy ionizing radiation resulted in reduced MGMT expression in all five cell lines, while a higher reduction was observed in the MGMT knock down cell lines upon 2 Gy ionizing radiation. Doubling times were increased in MGMT knock down cell lines compared to the control cell lines without irradiation.

Conclusions: Preliminary Western Blots and qPCR indicated a reduction of MGMT levels in MGMT knock; however, since tumor growth delay experiments in an orthotopic mouse model are planned, a gene knock down of MGMT via lentiviral is required to guarantee a long-lasting stable knock down. In addition, MGMT overexpressing cell lines will be established via lentiviral transduction in order to compare high and low levels of MGMT and its effects on the radiation response.

P23-10-jD

Untersuchungen zum Einfluss von Syndecan-1 auf die Strahlenempfindlichkeit und den Stammzellphänotyp des Mammakarzinoms im 3D-Kulturmodell

Schaak L.^{1*}, Greve B.¹, Eich H. T.¹, Götte M.²

¹Klinik für Strahlentherapie, Radioonkologie, Münster, Deutschland

²Universitätsklinikum Münster, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Münster, Deutschland

Hintergrund: Syndecane sind Heparansulfatproteoglykane, die neben der Anreicherung bioaktiver Moleküle (z. B. Zytokine) an der Zelloberfläche auch Korezeptorfunktionen übernehmen. Daten unserer Arbeitsgruppe zeigten, dass Syndecan-1- (Sdc-1) Modifikationen in humanen triple negativen Brustkrebszelllinien einen Einfluss auf die Strahlensensibilität, auf den Stammzellphänotyp und auf die Invasivität haben. In Sdc-1 herunterregulierten Zellen ließ sich eine signifikante Erhöhung der Strahlenresistenz nachweisen. Dieser Effekt wird über eine Präaktivierung der Fokalen Adhäsions Kinase FAK erklärt. Ziel der vorliegenden Arbeiten war es, diese Zusammenhänge auf Ebene der 3D-Kultur an hormonrezeptorpositiven Zellen zu untersuchen.

Methodik: Für die 3D-Kultur wurde die hormonrezeptorpositive Brustkrebszelllinie MCF-7 in serumfreiem Medium auf nicht-adhären-ten Platten kultiviert. Dabei kamen Wildtyp MCF-7 Zellen, als auch MCF-7 Zellen, die Sdc-1 stabil überexprimierten und Sdc-1-Knock-down-Zellen zum Einsatz. Die Sphären wurden entweder mit 4 × 2Gy

oder mit 2 × 4 Gy fraktioniert bestrahlt und das zelluläre Überleben mittels Kolonietest evaluiert. Darüber hinaus erfolgten Markeranalysen mittels Durchflusszytometrie und Genexpressionsanalysen über Real-Time sPCR. Der Einfluss der Modifikationen auf Zell-Zellkontakte wurde über die Expression des Zelladhäsionsmoleküls E-Cadherin immunhistochemisch untersucht.

Ergebnis: Die Strahlenresistenz der MCF-7 Zellen in 3D-Kultur ist höher als unter 2D-Kulturbedingungen. Die Sdc-1 überexprimierenden Zellen zeigten sich signifikant strahlenresistenter vor allem bei hypofraktionierter Bestrahlung. Die gleiche Modifikation zeigt auch Auffälligkeiten in der Morphologie der Sphären, die sich mit einer geringeren E-Cadherin Expression erklären lässt. Der Anteil CD44⁺/CD24^{-low} Zellen war unter 3D-Kultur in den Sdc-1 überexprimierenden Zellen signifikant erhöht, dies spiegelt sich auch in der erhöhten Expression stammzellassoziierter Gene wie NOTCH1, MSI2, KLF4 und von Genen des Hedgehog Pathways PITCH2 und SHH wieder. Die Stammzellmarker MSI2, KLF4 und PITCH2 sind in den Sdc-1 überexprimierenden Zellen signifikant erhöht.

Schlussfolgerung: Die 3D-Kultur und der Hormonrezeptorstatus scheinen Einfluss auf zellspezifische Entwicklungsprozesse wie Stammzellcharakter zu nehmen. Darüber hinaus verändert Sdc-1 die Zell-Adhäsion und die Zellmorphologie möglicherweise über eine veränderte E-Cadherin Expression. Auch korrelierte die Sdc-1 Überexpression mit einer höheren Strahlenresistenz in den hormonrezeptorpositiven 3D-kultivierten Zellen besonders bei Bestrahlung mit höherer Einzeldosis. Dies stellte sich unter 2D-Kultur mit triple negativen Zellen gegenläufig dar.

P23-11-jD

Assoziation der Expression von Polo-like Kinase 3 und phosphoT273 Caspase 8 mit einem verbesserten Überleben von Patientinnen mit Zervixkarzinom nach radikaler Radiochemo- und Brachytherapie

Fleischmann M.^{1*}, Fokas E.^{1,2,3}, Rödel C.^{1,2,3}, Strebhardt K.^{1,2,3}, Rödel F.^{1,2,3}, Tselis N.¹

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

²Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Standort Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

Fragestellung: Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Caspase 8 ein neues Substrat der Polo-like Kinase 3 (PIK3) darstellt, die das Protein an Aminosäure Threonin-273 phosphoryliert (pT273) und damit dessen Aktivierung und proapoptotische Funktion nach CD95-Todesrezeptor-Aktivierung zu stimulieren vermag. Ziel der vorliegenden Analysen war die Untersuchung der Fragestellung, ob und in welchem Umfang das Ausmaß der Expression von PIK3 und pT273-Caspase 8 in prätherapeutischem Biopsiegewebe von Patientinnen mit Zervixkarzinom, die mit einer Radiochemotherapie und anschließender HDR-Brachytherapie behandelt wurden, eine prädiktive Relevanz besitzt.

Methodik: Im Biopsiegewebe einer Kohorte von 74 Patientinnen mit Zervixkarzinom (FIGO Stadium Ib bis Ivb) wurde die Expression von PIK3 und pT273-Caspase 8 immunhistochemisch erfasst und quantifiziert. Die Ergebnisse wurden anschließend mit klinischen/histopathologischen Charakteristika einschließlich der p16^{INK4a} Expression und den klinischen Endpunkten lokales progressionsfreies- und Fernmetastasen-freies Überleben bzw. tumorspezifischem und Gesamtüberleben nach kurativ intendierter Therapie korreliert.

Ergebnisse: In den prätherapeutischen Biopsien konnte zunächst eine signifikante ($p=0,009$) Korrelation zwischen der PIK3 und der pT273-Caspase 8 Expression ermittelt werden. Zudem war die PIK3 Expres-

sion signifikant mit dem N und M Stadium ($p=0,046$ und $p=0,026$) sowie dem FIGO Stadium (0,001) assoziiert, während die pT273-Caspase 8 Expression eine Korrelation mit dem T-Stadium ($p=0,031$) aufwies. Patientinnen mit einer erhöhten PIK3 Expression zeigten in den univariaten Analysen eine signifikant verbesserte, lokale Kontrolle ($p=0,009$), sowie ein signifikant gesteigertes tumorspezifisches ($p=0,001$) und Gesamtüberleben ($p=0,003$). Vergleichbare Ergebnisse konnten auch für die pT273-Caspase 8 Expression mit einer verringerten Metastasierungsrate ($p=0,021$) und verbessertem tumorspezifischem ($p < 0,001$) sowie Gesamtüberleben ($p < 0,001$) gezeigt werden. In den multivariaten Analysen verblieb die pT273-Caspase 8 Expression mit einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben ($p=0,001$).

Schlussfolgerung: Diese Daten belegen erstmals eine signifikante Korrelation zwischen einer erhöhten prätherapeutischen Expression von PIK3 und pT273-Caspase 8 mit einem zu favorisierenden klinischen Verlauf nach konkomitanter Radiochemotherapie/Brachytherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom.

P23-12-jD

Radioresistant pancreatic cancer cell lines show lower levels of reactive oxygen species and higher DNA repair capacity

Nguyen L.^{1,2*}, Schilling D.^{1,2}, Dobiasch S.^{1,2,3}, Schmid T.E.^{1,2}, Combs S.E.^{1,2,3}

¹Institut für Innovative Radiotherapie (iRT), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany

²Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Munich, Germany

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Site Munich, Munich, Germany

Objectives: Pancreatic cancer is one of the leading causes of cancer related deaths, with a 5-year survival rate of less than 8% and a mean survival after diagnosis around 6–8 months. Surgical resection is the only curative treatment option but at the time of diagnosis pancreatic cancer is usually unresectable. Radiotherapy has been used as a therapeutic option in pancreatic cancer patients. However, radioresistance remains a challenge in the treatment of pancreatic cancer, limiting the efficacy and outcome. Therefore, understanding the biological mechanisms contributing to radioresistance of pancreatic cancer may ultimately improve the poor outcomes in patients. The aim of our study was to establish and characterise an *in vitro* isogenic model of radioresistant pancreatic cancer cells.

Methods: Two human pancreatic cancer cell lines, MiaPaca-2 and Panc-1 were repeatedly exposed to radiation (total dose of 80 Gy; Gulmay XStrahl irradiation device; 200 kV) to generate radioresistant (RR) cell lines. The surviving cells were expanded, and their radio-sensitivity was measured using colony formation assay (CFA). These cell lines were further characterised in terms of growth rate, cell cycle distribution, apoptosis, reactive oxygen species (ROS) generation and DNA damage.

Results: The surviving MiaPaca-2 RR cells and Panc-1 RR cells demonstrated significantly higher radioresistance compared to the parental cell line, confirmed by CFA. The growth rate of MiaPaca-2 RR and Panc-1 RR cells and their respective parental cell lines were similar. Cell cycle analysis of MiaPaca-2 and Panc-1 RR cells showed higher percentages of cells in the G2/M phase. An induction of apoptosis was observed in both, RR and parental cells, 48 h after irradiation with 8 Gy, the effect was similar in both cell lines. As ROS are crucial mediators of ionizing radiation-induced damage, intracellular ROS levels were measured. After irradiation with 8 Gy, ROS levels were significantly upregulated in both RR and parental cell lines. However, basal

as well as radiation-induced ROS levels were significantly downregulated in RR cells when compared to the parental cell lines. Furthermore, the RR cell lines showed fewer residual γ H2AX foci 24 h after irradiation with 8 Gy than the parental cell lines.

Conclusions: In this study two radioresistant human pancreatic cancer cell lines, MiaPaca-2 RR and Panc-1 RR, were generated using fractionated irradiation. Both RR cell lines demonstrated lower basal and radiation-induced ROS levels and additionally greater repair capacity of radiation-induced DNA damage. In conclusion, these results show clear evidence of reduced oxidative stress and more efficient DNA repair mechanisms in RR cells which might contribute to the radioresistant phenotype.

P23-13-jD

Effects of x-rays on cardiomyocyte DNA damage and gene regulation

Zou B.^{1,2*}, Niu K.¹, Lopez Perez R.¹, Wambsgans N.³, Krebs Hauptenthal J.³, Wuestemann T.³, Nicolay N.H.⁴, Schuster J.P.¹, Huang Q.¹, Li L.¹, Zhou X.⁵, Debus J.¹, Huber P.E.¹

¹DKFZ Mol Radiooncology/Dept. Radiation Oncology University Heidelberg, Heidelberg, Germany

²Laboratory of Stress Medicine, West China School of Basic Medical Sciences & Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu, China

³Department Molecular Cardiology and Epigenetics, University Hospital, Heidelberg, Heidelberg, Germany

⁴Department of Radiation Oncology, Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany

⁵Division of Experimental Cardiology, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

Background: Modern radiotherapy planning and delivery techniques have improved sparing healthy normal tissue and organs, However, normal tissues injury including cardiac toxicity may occur when thoracic radiotherapy is delivered. The understanding of radiation-induced heart toxicity is rather incomplete. Here we investigate in a first step radiation-induced effects on cardiomyocytes.

Methods: Cardiomyocytes were isolated from 1–3 days old neonate rats, while human cardiomyocytes were differentiated from hiPs cells. Clonogenic survival and proliferation assays after 0 Gy, 2 Gy, 8 Gy, 18 Gy 6 MV photon irradiation were performed in rat neonate cardiomyocytes, transcriptomic studies using whole genome microarrays were performed in human iPS cells-induced cardiomyocytes after 0 Gy, 2 Gy, 6 Gy, 18 Gy and qPCR were carried out to confirm the microarray results of selected genes. DNA damage (DSB) and repair dynamics was studied using γ H2AX staining in rat neonate cardiomyocytes upon irradiation. Data were compared with a panel of other cells including human normal cells such as fibroblasts, mesenchymal stem cells and tumor cells.

Results: Cardiomyocytes were relatively radioresistant compared to all other cells, however, the survival rate and proliferation decreased with increasing radiation. A large number of genes (>200) were significantly and markedly upregulated ($p < 0.01$; >2fold) in a radiation dose dependent manner; inflammation and fibrosis related genes were in particular upregulated after 6 Gy and 18 Gy, including TGF-beta1 or IL11, but also genes relevant for membrane ion channels such as NCX and KCND3. DNA damage induction as measured by γ H2AX increased with radiation dose. Interestingly, while DNA damage was not significantly different versus the comparison cell panel, clonogenic survival and proliferation reduction was substantially less affected.

Conclusions: First results of a systematic investigation of x-rays on cardiomyocytes are provided. Radiation induces dose dependent DNA damage and transcriptomic changes along inflammation and ion channel related genes, which might trigger mechanisms that could be involved in cardiac toxicity after thoracic radiotherapy.

P23-14-jD

Untersuchung der molekularen Effekte auf Proteom- und Phosphoproteomebene nach Bestrahlung mit Photonen und Kohlenstoffionen mithilfe hochauflösender Massenspektrometrie

Rackwitz T.^{1,2,3,4*}, Winter M.^{2,3,4}, Dokic I.^{2,3,4}, Mayer R.⁵, Warnken U.⁵, Debus J.^{1,2,3,4}, Schnölzer M.⁵, Abdollahi A.^{2,3,4}

¹Universitätsklinik Heidelberg, Radioonkologie und Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

²National Center for Radiation Research in Oncology (NCRO), Heidelberg Institute for Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Deutschland

³Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Klinische Kooperationsseinheit Translationale Radioonkologie, Heidelberg, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberger Ionenstrahltherapiezentrum (HIT), Heidelberg, Deutschland

⁵Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Funktionelle Proteomanalyse, Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Partikeltherapie mittels Raster-Scan-Verfahren mit Protonen und Kohlenstoffionen markiert den Beginn einer neuen Ära im Bereich der hochpräzisen Krebstherapie. Allerdings sind molekulare Mechanismen, welche durch die Bestrahlung hervorgerufen werden, bislang weitgehend unbekannt. Wir berichten hier über eine erste umfassende Studie, die Veränderungen des Proteoms und Phosphoproteoms nach Bestrahlung mit unterschiedlichen Strahlenqualitäten qualitativ und quantitativ erfasst.

Methodik: Humane Lungenadenocarcinomzellen (A549-Zellen) in SILAC-Medium (Stable isotope labeling by amino acids in cell culture) wurden mit biologisch äquivalenten Dosen von Photonen (6 Gy) und Kohlenstoff-Ionen (2 Gy) bestrahlt. Die Zellen wurden zwei Stunden bzw. sechs Tage nach Bestrahlung geerntet. Die daraus gewonnenen Proteinlysate wurden mittels 1D-Gelelektrophorese aufgetrennt und tryptisch verdaut. Für die Bestimmung des Phosphoproteoms wurden die tryptischen Phosphopeptide über IMAC (immobilized metal affinity chromatography) und Titandioxid angereichert. Die Analyse der Peptidgemische (Proteom und Phosphoproteom) erfolgte mittels nano-Flüssigchromatographie gekoppelt mit einem hochauflösenden Electrospray-Massenspektrometer (LTQ-Orbitrap MS). Die Auswertung erfolgte mit der Software MaxQuant.

Ergebnis: Insgesamt konnten mehr als 3800 Proteine und 4500 Phosphorylierungsstellen identifiziert werden. Auf Ebene der Proteinexpression wurden zwei Stunden nach Bestrahlung mit Photonen und Kohlenstoffionen nur geringe Veränderungen identifiziert. Im Gegensatz dazu wurden 181 differenziell regulierte Phosphorylierungsstellen beobachtet, von denen 151 bisher nicht mit strahleninduzierter Regulation in Verbindung gebracht wurden. DNA-Reparatur-Signalwege wurden von allen Strahlenarten gleichermaßen reguliert, während Signalwege, welche in Apoptose und metabolischen Prozessen involviert sind, unterschiedliche Regulation zwischen Röntgenstrahlung und Partikelstrahlung aufwiesen. Sechs Tage nach Bestrahlung mit Photonen und Kohlenstoffionen zeigten 224 Proteine eine signifikante Regulation, während auf Ebene des Phosphoproteoms 402 Phosphorylierungsstellen differenziell reguliert waren. Interessanterweise konnten im Gegensatz zum frühen Zeitpunkt keine Unterschiede in der zellulären Antwort zwischen Röntgenstrahlung und Partikelstrahlung detektiert werden.

Schlussfolgerung: Es wurde ein robuster Workflow entwickelt, der es durch den Einbau von stabilen Isotopen während der Zellkultur (SILAC) in Kombination mit hochauflösender Massenspektrometrie erlaubt, die zellulären Reaktionen auf die unterschiedlichen Strahlenarten quantitativ zu erfassen. Die identifizierten differenziell regulierten Proteine und Phosphorylierungsstellen sind attraktive Targets im Hinblick auf Verbesserung und Modulation der Radiotherapie in der Klinik.

P24 – Strahlenbiologie Teil 2

P24-1-jD

Biologically inspired nanoparticles as tools for the protection of healthy tissues in radiotherapy

Bicher S.^{1,2*}, He W.³, Evans A. C.³, Wilson P. F.⁴, Kuhlman B. M.⁵, Porada C. D.⁵, Almeida-Porada G.⁵, Schmid T. E.⁶, Coleman M. A.^{3,4}

¹Institute for Innovative Radiotherapy (iRT), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany

²Technical University Munich, Munich, Germany

³Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, United States

⁴University of California Davis, School of Medicine, Department of Radiation Oncology, Davis, United States

⁵Wake Forest Institute for Regenerative Medicine, Winston Salem, United States

⁶University Hospital Klinikum rechts der Isar, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

Introduction: Curcumin is a dietary additive commonly used in traditional medicine. Its anti-inflammatory, anti-oxidant, and anti-diabetic activity and low-toxicity have been extensively studied. However, due to curcumins low water solubility, its bioavailability may be limited. To circumvent this problem, curcumin is traditionally dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO; a polar aprotic solvent). Although DMSO easily dissolves curcumin, it can lead to toxins and other contaminants being absorbed through the skin and membranes. An innovative approach is the incorporation of curcumin into nanolipoprotein particles (NLPs), a biologically-based nanoparticle that lacks cytotoxicity and immunogenicity both *in vitro* and *in vivo*. NLPs may also increase the solubility and bioavailability of curcumin and may impact its anti-inflammatory and anti-oxidant properties.

Methods: Telodendrimer NLPs (tNLPs) were developed that allow for greater nanoparticle homogeneity and may increase the loading capacity of curcumin. Characterization of the tNLPs and the curcumin loading was assessed using size exclusion chromatography (SEC), dynamic light scattering (DLS) and quantification via UV/Vis absorbance measurements. The formation of the tNLPs was optimized and achieved a loading of 0.4 mg/mL of curcumin, resulting in a loading capacity of 83%. The curcumin nanoparticles were disc shaped and could be purified to homogeneity based on size exclusion chromatography. The effect of tNLP formulations was then studied *in vitro*. HEK293 cells, representative of an epithelium from kidney were used for the *in vitro* study. The cells were treated with 5 µg and 10 µg of curcumin for one hour prior to irradiation with ¹³⁷Cs and were lysed 24 h thereafter. For the *in vivo* studies, 84 C57BL/6 mice were tail injected with 10 µg of curcumin 24 h before irradiation and were euthanized 24 h thereafter. Changes in growth rate, gene and protein expression were analyzed.

Results: Curcumin uptake normalized the growth rate after exposure to ionizing radiation and reduced the level of DNA damage in the cell. The most effective curcumin dose of 10 µg was selected for *in vivo* studies. Curcumin uptake caused differential expression of FDXR, CDKN1A, BAX, BCL2, BCL2L1, MDM2 and DDB2 genes in both *in vitro* and *in vivo*. The apoptosis-inducing genes BAX and FDXR were down-regulated, indicating the protective effect of curcumin after radiation exposure.

Conclusions: This is the first study of NLP-based formulations of curcumin for radioprotection. The application could be of great use in radiation therapy for the protection of healthy tissue. In the future, the role of nano-solubilized curcumins utility as both a protector and mitigator of normal tissue damage in response to ionizing radiation will be studied.

P24-2-jD**Keine verbesserte Regeneration nach radiogenem und immunpathogenem Gewebeschaden durch Typ III Interferon Aktivierung**

Fischer J.C.^{1,2*}, Lin C.-C.², Heidegger S.², Wintges A.², Schlapschy M.³, Beudert M.³, Combs S.E.^{1,4}, Bassermann F.², Skerra A.³, Haas T.², Poeck H.²

¹Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Hämatologie und Onkologie, München, Deutschland

³Technische Universität München, Munich Center for Integrated Protein Science (CIPS-M), Freising (Weihenstephan), Deutschland

⁴Helmholtzzentrum München, Institute of Innovative Radiotherapy, München, Deutschland

Fragestellung: Typ I Interferon (IFN-I) und IL-22 beeinflussen die Regeneration des Darmepithels sowie des Thymus nach zytotoxischen Therapien, wie z. B. nach Strahlentherapie. Radiogener Gewebeschaden des Darmepithels spielt eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese einer akuten Graft-versus-host disease (GVHD) nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) im Anschluss an eine Konditionierungstherapie mit Ganzkörperbestrahlung (TBI). Die Zytokine IL-22 und IFN-I können die Entwicklung einer solchen GVHD nach allo-HSCT mildern. Die Funktion von Typ III Interferon (IFN-III, IFN- λ , IL-28) ist in diesem Zusammenhang noch vollkommen unbekannt. Da IFN-III funktionell und strukturell mit IFN-I und IL-22 verwandt ist, haben wir eine mögliche Rolle des IFN-III Signalwegs während der Thymusregeneration nach TBI sowie im Rahmen der GVHD nach TBI und allo-HSCT untersucht.

Methodik: Wir haben Wild-Typ sowie IFN-III Rezeptor defiziente Mäuse (IL-28Ra^{-/-}) in präklinischen Modellen der GVHD nach allo-HSCT im Anschluss an eine Konditionierungstherapie mit TBI untersucht. Zusätzlich haben wir Wild-Typ Mäuse im Rahmen einer allo-HSCT mit TBI und im Verlauf einer GVHD mit IFN-III behandelt und die Entwicklung der GVHD analysiert. Außerdem haben wir IL-28Ra^{-/-} Mäuse sowie mit IFN-III therapierte Wild-Typ Mäuse in Modellen der Thymusregeneration nach TBI (ohne allo-HSCT) untersucht. Für die Therapiestudien mit IFN-III haben wir PASyliertes IFN-III (PASyliertes IL-28) generiert, um die Halbwertszeit des Zytokins zu erhöhen.

Ergebnis: Die Entwicklung einer akuten GVHD nach einer Konditionierungstherapie mit TBI von IL-28Ra^{-/-} Mäusen ist vergleichbar mit dem Krankheitsverlauf von Wild-Typ Tieren. Eine prophylaktische (vor TBI) sowie therapeutische Aktivierung des IL-28 Signalwegs mit PASyliertem IL-28 bewirkt keine signifikante Veränderung des Krankheitsverlaufs einer GVHD nach allo-HSCT. Außerdem zeigen IL-28Ra^{-/-} Mäuse eine vergleichbare Regeneration des Thymus nach TBI. Auch in Modellen der Thymusregeneration nach TBI bewirkt die therapeutische Aktivierung des IL-28 Signalwegs keine Verbesserung der Regeneration.

Schlussfolgerung: Obgleich der funktionellen und strukturellen Ähnlichkeiten zu IFN-I und IL-22, bewirkt IFN-III bei der Regeneration des Thymus bzw. Darms nach TBI bzw. während einer akuten GVHD keinen therapeutischen Effekt.

P24-3-jD**Die Relevanz des Signalintegrators Lamellipodin für die Strahlenresistenz und Invasivität von Glioblastomzellen**

Moritz S.^{1,2*}, Cordes N.^{2,3,4,5}, Krause M.⁶, Vehlou A.^{1,2,5}

¹Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Partnerstandort Dresden, Dresden, Deutschland

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

³Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Dresden, Deutschland

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

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

⁶King's College London, Randall Division of Cell and Molecular Biophysics, London, Vereinigtes Königreich

Fragestellung: Die Prognose von Patienten mit einem Glioblastom (GBM) ist trotz eines multimodalen Therapieansatzes schlecht, weshalb die zugrunde liegenden molekularen Resistenzmechanismen besser aufgeklärt werden müssen. Interaktionen von GBM-Zellen mit zellulären und nicht-zellulären Faktoren im Tumormikromilieu tragen dabei entscheidend zu Invasion und Therapieresistenz von GBM-Zellen bei. Die Kommunikation zwischen Zellen und dem Tumormikromilieu wird unter anderem vom Signaladapterprotein Lamellipodin (Lpd), dessen Funktion in GBM-Zellen unklar ist, vermittelt. In der vorliegenden Studie evaluieren wir die Rolle von Lpd für die GBM Invasion und Radioresistenz und charakterisieren den basierenden molekularen Mechanismus.

Methodik: Lpd Expression und Phosphorylierungsstatus (Y426, Y1226) wurden in acht GBM-Zelllinien vor und zu verschiedenen Zeitpunkten (0,5–24 h) nach Bestrahlung mit 6 Gy mittels Western Blot Analysen evaluiert. Die Quantifizierung der dreidimensionalen Kollagen Typ-1-abhängigen Invasion, des klonogenen Überlebens (2, 4, 6 Gy) und residueller DNA-Doppelstrangbrüche (6 Gy) erfolgte nach siRNA-vermitteltem Lpd Knockdown. Direkte Lpd Interaktionspartner wurden mit Massenspektrometrie von Lpd Immunpräzipitaten nach Röntgenbestrahlung bestimmt und durch Datenbankanalysen ausgewertet (Reactome, Gene Ontology).

Ergebnis: Western Blot Analysen ergaben eine Zelllinien-abhängige basale Lpd Expression und Phosphorylierung. Eine Bestrahlung mit 6 Gy Röntgen führte zu einem Anstieg in der Lpd Phosphorylierung Y1226 nach 1 h bis 24 h, wohingegen die Lpd Expression unverändert blieb. Lpd Knockdown reduzierte in allen getesteten GBM Zelllinien die Invasionskapazität und führte zu einer signifikanten Strahlensensibilisierung in vier von acht GBM-Zelllinien. Dieser Effekt ging mit einer erhöhten Anzahl von γ H2AX/53BP1-positiven residuellen DNA-Doppelstrangbrüchen nach Lpd Depletion und Bestrahlung in den responsiven Zelllinien einher. Die massenspektrometrische Analyse der Lpd Immunpräzipitate ergab 56 potentielle Lpd Interaktionspartner, welche in den vesikulären Transport, Metabolismus und Signaltransduktion involviert sind.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse verdeutlichen eine zentrale Funktion von Lpd bei der Invasion und Radioresistenz von Glioblastomen. Nachfolgende Untersuchungen konzentrieren sich auf die Charakterisierung des zugrunde liegenden molekularen Signalwegs.

P24-4-jD**Die Hemmung von β 1 Integrinen führt zu einer gesteigerten Strahlenempfindlichkeit in therapie-naiven und -resistenten Pankreaskarzinomzelllinien**

Görte J.^{1,2*}, Cordes N.^{1,2,3,4,5}

¹OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Dresden, Deutschland

²Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Dresden, Deutschland

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

⁴Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Heidelberg, Partnerstandort Dresden, Dresden, Deutschland

⁵Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Partnerstandort Dresden, Dresden, Deutschland

Fragestellung: Trotz großer Fortschritte in der Therapie des Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC) ist die Prognose schlecht. Obwohl das therapiesensibilisierende Potenzial einer Hemmung von $\beta 1$ Integrinen in diversen Malignomen bekannt ist, unterscheiden sich die zugrundeliegenden Mechanismen zwischen den Tumortypen teilweise beträchtlich. Sie sind jedoch sowohl für Patientenstratifizierung als auch Entwicklung von Multi-Targeting Therapien in Kombination mit konventioneller Radiochemotherapie entscheidend. In der vorliegenden Studie widmen wir uns der Sensibilisierung von therapie-naiven und therapieresistenten Pankreaskarzinomzellen durch Antikörper-basierte $\beta 1$ Integrin Hemmung und beleuchten, einerseits, die sich überlappenden und, andererseits, die sich unterscheidenden Mechanismen. **Methodik:** In physiologischeren Matrix-basierten 3D-Zellkulturen wird der Effekt des $\beta 1$ Integrin blockierenden Antikörpers AIIB2 auf das Überleben nach Bestrahlung, Chemotherapie oder die Kombination mit Koloniebildungsassays in sechs therapie-naiven Pankreaskarzinomzelllinien sowie einer radioresistenten Zelllinie untersucht. Proteinexpression und Signaltransduktion werden mittels Western Blot und Immunfluoreszenz analysiert. Zur molekularen Charakterisierung von therapie-naiven und therapieresistenten Pankreaskarzinomzellen wird eine Kinomanalyse durchgeführt.

Ergebnis: Die Analyse von TCGA Daten zeigt eine starke Korrelation zwischen hoher Expression des $\beta 1$ Integrins auf mRNA-Ebene mit kürzerem Überleben von PDAC Patienten. Passend zu diesen Daten reagieren alle untersuchten Zelllinien, die unterschiedliche $\beta 1$ Integrin Expressionslevel aufweisen, auf AIIB2 mit hoch signifikanter Steigerung der Strahlenempfindlichkeit. Zelllinien-abhängig wird die SF6 um das 2- bis 7-fache gesenkt. Interessanterweise wird auch die signifikant radioresistentere Zelllinie durch AIIB2 erneut auf das Niveau der therapie-naiven sensibilisiert. Je nach untersuchter Zelllinie führt die AIIB2-Gabe zudem zu einer Radiochemosensibilisierung. FAK, eine für das zelluläre Überleben bedeutende Kinase, die nach Bestrahlung stärker aktiviert vorliegt, zeigt nach $\beta 1$ Integrin Hemmung eine deutliche Dephosphorylierung. Die Kinomanalyse von über 150 Tyrosin- und über 150 Serin/Threoninkinasen inklusive biostatistischer Auswertung befindet sich in der Finalisierung.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen auch im Pankreaskarzinom eine besondere Rolle des $\beta 1$ Integrins für Therapiesensibilisierung und Resistenz, die wir uns zu Nutze machen wollen. Interessant ist die Beobachtung, dass Tumorzellen keine Resistenz für eine $\beta 1$ Integrin Hemmung entwickeln und therapieresistente Zellen effektiv radiochemosensibilisiert werden können. Erste Einblicke in die molekularen Mechanismen dieser potenziellen und potenten molekularen Targetingstrategie für das PDAC werden präsentiert.

P24-5-JD

Evaluation des prognostischen Potentials der Rezeptortyrosinkinase c-Met als Biomarker für Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen für die lokoregionäre Kontrolle nach Strahlentherapie

Lüttich L.^{1*}, Kurth I.², Heiden S.¹, Löck S.^{1,3,4}, Baumann M.^{2,4}, Dubrovskaja A.^{1,5,6}, Krause M.^{1,3,4,6,7}, Peitzsch C.^{1,8}, Linge A.^{1,3,4}

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

²Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Dresden und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

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

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

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

⁷Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Partnerstandort Dresden, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR), Dresden, Deutschland

⁸Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Partnerstandort Dresden, DKFZ, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR), Dresden, Deutschland

Fragestellung: Die Rezeptortyrosinkinase c-Met ist in einigen Tumor-entitäten, darunter in Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen (HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma) überexprimiert. c-Met reguliert über verschiedene intrazelluläre Signalwege besonders in den Krebsstammzellen (cancer stem cells, CSC) die Selbsterneuerung, die Induktion der epithelialen-mesenchymalen Transition, Migration und vermittelt Therapieresistenz.

Innerhalb einer retrospektiven Studie der DKTK-ROG konnte der prognostische Effekt der cMET-Genexpression für Patienten mit HNSCC nach einer postoperativen Radiochemotherapie bereits gezeigt werden, wobei diese signifikant mit schlechter lokoregionärer Kontrolle, verkürztem Gesamtüberleben der Patienten und vermehrter Fernmetastasierung korrelierte (Linge, A. *et al.*, DKTK-ROG. Low Cancer Stem Cell Marker Expression and Low Hypoxia Identify Good Prognosis Subgroups in HPV(-) HNSCC after Postoperative Radiochemotherapy: A Multicenter Study of the DKTK-ROG. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 22, 2639–2649 (2016)).

In diesem Projekt wird untersucht über welche intrazellulären Signalwege c-Met Strahlenresistenz vermittelt und inwieweit c-Met als therapeutisches Target zur Strahlensensitivierung von HNSCC-Zelllinien eingesetzt werden kann. Ein weiterer Schwerpunkt sind Untersuchungen zur c-MET-Proteinexpression in Tumorpräparaten von Patienten mit HNSCC und deren Korrelation mit der lokoregionären Kontrolle nach postoperativer Strahlentherapie.

Methodik: Die Aufreinigung und Charakterisierung der c-Met-positiven Zellpopulation von Kopf-Hals-Tumorzelllinien erfolgte mittels Fluoreszenz-aktivierender Zellsortierung (FACS) und 3D-Koloniebildungsassay (3D-CFA) zur Bestimmung der Strahlensensitivität. Durch siRNA-Interferenz (small interfering RNAs) konnte die genetische Herunterregulation des cMET-Gens erfolgen und im anschließenden CFA evaluiert werden. Des Weiteren wurde die mittlere inhibitorische Konzentrationen (IC50) verschiedener c-Met-Inhibitoren (z. B. Crizotinib) bestimmt und mit anschließendem 3D-CFA die strahlensensitivierende Wirkung validiert.

Die Ko-Expression mit weiteren CSC-Markern (z. B. CD44) und EGFR, sowie deren Modulation nach Bestrahlung, soll außerdem mittels Durchflusszytometrie gezeigt werden.

Ergebnis: Die radiobiologischen Untersuchungen zur c-Met-Expression im Vergleich zur zellintrinsic Strahlensensitivität in einem Panel von HNSCC-Zelllinien zeigen, dass eine erhöhte c-Met-Proteinexpression mit reduzierter Strahlensensitivität korreliert. Zudem zeigte die zielgerichtete Therapie mittels c-Met-Inhibition und die genetische Herunterregulation von cMET eine Strahlensensitivierung von HNSCC-Zellen.

Schlussfolgerung: Die positive Korrelation der c-Met-Expression mit der Strahlensensitivität und die strahlensensitivierenden Effekte durch Inhibition von c-Met auf HNSCC-Zellen deuten auf ein mögliches therapeutisches und prognostisches Potential von c-Met in Patienten mit HNSCC hin.

P24-6-jD

Inhibition of HSP90 in combination with radiotherapy for the treatment of p53-deficient cancers

Seidl K.¹, Mutlu S.^{1*}, Stegen B.^{1,2,3}, Schuster J.¹, Winssinger N.⁴, Belka C.^{1,2}, Lauber K.^{1,2}, Orth M.^{1,2,3}

¹University Hospital, LMU, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

²German Cancer Consortium (DKTK), Munich, Germany

³German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

⁴University Hospital, LMU, Department of Radiation Oncology, Geneva, Switzerland

Heat shock protein 90 (HSP90) is a molecular chaperone of pivotal importance for the survival and proliferation of many cancer cells as it supports the accurate folding and stability of various client proteins that drive tumorigenesis. Small molecule inhibitors of HSP90 have been extensively tested regarding their clinical applicability but failed to provide significant therapeutic benefit so far, at least when being applied in monotherapy settings. Nevertheless, in the context of combined modality approaches and particularly in combination with radiotherapy, inhibition of HSP90 still remains an attractive strategy for the treatment of cancer.

Multiple studies with different tumor models have proven the radiosensitizing potential of HSP90 inhibition (HSP90i). However, the underlying mechanisms remain elusive, which, in turn, also impedes the identification of suitable biomarkers for such combined modality approaches. Our previous results showed that HSP90 inhibition radiosensitizes p53-deficient cells significantly stronger than p53-proficient cells. Moreover, the combined treatment has proven to be more efficient in tumors that lack p53 compared to p53-bearing tumors in a heterotopic xenograft model of colorectal cancer. We found that p53-deficient cells show a strong accumulation in M-phase after HSP90i distinct from p53 positive cells, which triggers mitotic catastrophe upon concomitant irradiation. Intriguingly, this difference does not depend on canonical p53 signaling pathways but rather derives from a p53-mediated repression of genes known to be crucial for mitotic entry upon HSP90i. Using an RNA interference approach, here we show mechanistically that the compromised interaction of p53 with the nuclear transcription factor NFY, a master regulator of mitotic gene expression, underlies the observed phenotype in p53-deficient cells upon HSP90i.

Our results indicate that in the context of irradiation additional HSP90i may pave the way to fighting against p53-deficient tumors.

P24-7-jD

Survivin regulates the DNA damage repair by modulating the kinase activity of DNA-PKcs

Güllülü Ö.*, Hoffmann M., Rödel C., Hehlhans S., Rödel F.

University Hospital Frankfurt, Department of Radiotherapy and Oncology, Frankfurt am Main, Germany

Background and purpose: Irradiation enhances the nuclear accumulation of the inhibitor of apoptosis protein (IAP) Survivin which has functionally been linked to DNA double-strand break (DNA-DSB) repair. Most recently we reported that Survivin specifically interacts with the catalytic PI3K domain of the DNA-dependent Protein Kinase, cat-

alytic subunit (DNA-PKcs)—a key component of the non-homologous end joining (NHEJ) pathway of DNA-DSB repair—according to the results obtained by co-immunoprecipitation and flow cytometry based Förster resonance energy transfer (FACS-FRET) assays. In this study, we focused on the functional interrelationship of Survivin with DNA-PKcs on a molecular level by combining multiple cutting-edge experimental approaches.

Methods: 3D molecular crystallography structures of Survivin and DNA-PKcs were docked by molecular docking programs and evaluated according to their binding energies (ΔG) and bond formation proximities. Qualified residues were mutated by site-directed mutagenesis, SW480 colorectal cancer cells were transfected with the constructs and protein stability and localization were assayed by western immunoblotting and immunostaining at 1 h after irradiation (4 Gy, single dose). FACS-FRET analysis and co-immunoprecipitation assays were performed to quantify the interaction potentials with the catalytic PI3K domain of DNA-PKcs. Radiation sensitization and DNA damage repair capacity were assayed by 3D irradiation survival colony forming assay and DNA foci analysis (γ H2AX/53BP1), respectively. Finally, *in vitro* DNA-PKcs kinase assays were performed to evaluate and quantify the specific effects of Survivin mutants on kinase activity of DNA-PKcs.

Results: Residue interaction analyzes of docked models indicate that interaction residues are highly located in Baculovirus Inhibitor of apoptosis protein Repeat (BIR) domain of dimerized Survivin and PI3K domain of DNA-PKcs. Survivin mutants exhibited expected protein stabilities and predominant nuclear subcellular localizations. FACS-FRET analysis revealed that single and multiple amino acid mutations and their combinations showed a significant cumulative decrease on interaction of Survivin with the PI3K domain. Over-expression of Survivin mutants caused altered radiosensitivity and higher number of DNA repair foci relative to wild-type conditions. Finally, *in vitro* kinase assays unearthed that presence of wild-type Survivin but not mutants significantly increased the kinase activity of DNA-PKcs.

Conclusions: This study identified several specific residues of Survivin involved in the interaction with the PI3K domain of DNA-PKcs by implementing *in vivo* live cell protein interaction quantification (FACS-FRET) and *in silico* structure-based molecular docking technologies. Besides that, findings on radiosensitivity, DNA foci and kinase activity analyses further strengthens the notion that Survivin is a regulator of DNA-DSB repair processes by modulating DNA-PKcs kinase activity.

P24-8-jD

The individual invasive properties of patient-derived primary GBM cells

Schröckel F.^{1,2*}, Wank M.^{1,2}, Meyer B.³, Gempt J.³, Barz M.³, Schmid T.E.^{2,3}, Combs S.E.^{1,2,4}, Schilling D.^{1,5}

¹Technical University of Munich (TUM), Klinikum rechts der Isar, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

²Institute of Innovative Radiotherapy (iRT), Helmholtz Zentrum München, Department of Radiation Sciences (DRS), Oberschleißheim, Germany

³Technical University of Munich (TUM), Klinikum rechts der Isar, Department of Neurosurgery, Munich, Germany

⁴Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Site Munich, Munich, Germany

⁵Institute of Innovative Radiotherapy (iRT), Department of Radiation Sciences (DRS), Helmholtz Zentrum München, Oberschleißheim, Germany

Introduction: Up to date, glioblastoma multiforme (GBM), one of the most prevalent primary brain tumors, is treated with a standard therapy concept, combining surgery, chemo- and radiotherapy. While there was

intensive and increasing research over the last years, the overall survival with 4–18 months and the 5-year-survival with under 10% are still very poor. GBM is known for its high local invasiveness and enhanced migratory capacity, instead of metastasizing outside the brain tissue. Since radiotherapy is a highly effective component in the multimodal treatment of GBM, the necessity to better understand the effects of the therapy on the invasive potential of the GBM cells has increased. Therefore, the aim of this project is to study the differential invasive potential of patient-derived primary GBM cells.

Materials and methods: For the isolation of primary patient-derived GBM cells, the tissue was cut into small pieces and enzymatically digested for 30 min at 37 °C. This was followed by blocking with an Ovomucoïd-inhibitor and by lysis of erythrocytes. Primary cells were seeded into GelTrex coated plastic flasks and cultivated in RPMI 1640 supplemented with 10% FCS and 1% penicillin/streptomycin.

For the GFAP (glial fibrillary acidic protein) staining, cells were seeded into GelTrex or Matrigel coated chamber slides. The next day the cells were fixated, blocked and incubated with the GFAP rabbit anti-human or the isotype control antibody. On the third day, the goat anti-rabbit antibody was applied and nuclei were stained with DAPI.

Invasion was investigated by transwell assay. 24 h after irradiation with 0 and 4 Gy at the RS225A irradiation device (Gulmay/Xstrahl, UK) cells were seeded into uncoated control inserts as well as Matrigel coated inserts. After 24 h invaded cells were fixated and stained with crystal violet. Five pictures taken with the Zeiss Imager Z1 microscope with 10× magnification were counted. To get the relative invasion the average cell counts of the Matrigel coated membrane were divided by the mean cell number of the control membrane.

Results: Successful isolation of patient-derived primary GBM cells was shown by GFAP staining. All patient-derived primary GBM cells revealed increased (between 1.3- and 4.4-fold) invasive potential compared to brain fibroblasts. Furthermore, radiation with 4 Gy x-rays significantly increased the invasion of 8 out of 16 primary GBM cell lines.

Conclusions: Our results confirm the high invasive potential of GBM cells but also demonstrate the heterogeneity within this tumor entity. Therefore, biomarkers that can predict the invasive potential of GBM are necessary in order to develop new personalized treatment concepts.

P24-9-jD

Ex vivo Hyperthermie von B16 Melanom und MCF-7/MDA-MB-231 Brustkrebszellen durch Warmwasser oder Mikrowellenbestrahlung in einem Kreislaufprozess

Hader M.^{1*}, Rosin A.², Gekle S.³, Wadepohl M.⁴, Fietkau R.¹, Frey B.¹, Gaipf U. S.¹

¹University Hospital Erlangen, Department of Radiation Oncology, Erlangen, Deutschland

²Universität Bayreuth, Chair of Materials Processing, Bayreuth, Deutschland

³Universität Bayreuth, Fachbereich Physik, Biofluid Simulation and Modeling, Bayreuth, Deutschland

⁴Dr. Sennewald Medizintechnik, München, Deutschland

Die Behandlung einiger Tumorentitäten durch Bestrahlung mit zusätzlicher Hyperthermie ist eine vielversprechende Methode. Über die immunbiologischen Effekte unterschiedlicher Wärmequellen wie z. B. Warmwasser oder Mikrowellen sowie die Bedeutung diverser Behandlungsparameter (z. B. Temperatur, Zeit) und gemeinsamer Bestrahlung ist jedoch wenig bekannt.

Unter Verwendung eines selbst entworfenen Kreislaufprozesses wurde die Wärmebehandlung muriner B16-Melanom und humaner MCF-7/MDA-MB-231-Brustkrebszellen durchgeführt, wobei entweder ein Warmwasserbad oder eine Mikrowelle (2,45 GHz) als Wärmequelle zum Einsatz kamen. Neben Behandlungstemperaturen zwischen

39 °C und 48 °C wurden der Volumenstrom sowie die Behandlungsdauer variiert. Mit Hilfe der Durchflussszytometrie wurden vor und nach (Tag 3 und 5) den jeweiligen Behandlungen die Zelltodesformen durch AnnexinV/PI-Färbung sowie die Expression von Immuncheckpointmolekülen (IC) durch Antikörper-Färbung bestimmt. Außerdem wurden Gefahrensignale wie das Hitzeschockprotein70 (HSP70) mittels ELISA quantifiziert. Mit Hilfe der Simulationssoftware COMSOL Multiphysics® 5.3b wurden basierend auf (1) theoretische Temperaturprofile der beiden Wärmequellen numerisch berechnet und verglichen.

Die Zirkulation der Tumorzellen bei 37 °C im Kreislaufprozess ohne Wärmebehandlung verringerte die Anzahl lebender Zellen nur geringfügig (1 % bis 4 %). Bei den durch Warmwasser erwärmten B16-Zellen nahm die Anzahl lebender Zellen ab einer charakteristischen Schwellentemperatur mit zunehmender Behandlungszeit ab und erreichte exemplarisch nach 60 min und 44 °C einen Wert von 73 % lebender Zellen bei 2 mL/s. Nach der Mikrowellenbestrahlung waren bei ansonsten identischen Behandlungsparametern nur noch 21 % der B16-Zellen lebend. Die beiden Brustkrebszelllinien MCF-7 und MDA-MB-231 waren thermoresistenter und es zeigte sich eine Verschiebung der Inaktivierungsschwelle um +2 °C bis +3 °C. Die quantitative Bestimmung des Gefahrensignals HSP70 im Überstand ergab, dass bei allen Tumorzelllinien ab 39 °C eine signifikant erhöhte Freisetzung stattfindet, wobei in Folge der Mikrowellenbestrahlung höhere Mengen an HSP70 im Vergleich zur Warmwassererwärmung auftraten.

Unter Mikrowellenbestrahlung findet die Tumor-Zellinaktivierung folglich bei niedrigeren Temperaturen und mit höheren Raten im Vergleich zur Warmwasserbehandlung statt. Mit Hilfe unseres variablen Hyperthermie-Systems (Warmwasser- oder Mikrowellenbestrahlung) und den Daten zu immunbiologischen Größen können klinisch relevante Inaktivierungsbedingungen in der Klinik zukünftig besser abgeschätzt werden. Versuche aus Hyperthermie und Bestrahlung (2 × 5 Gy oder 5 × 2 Gy) sind am Laufen. Außerdem werden detaillierte Analysen zur Expression von Immuncheckpoint-Molekülen durchgeführt, um zukünftig Radioimmuntherapien mit Hyperthermie zu optimieren.

Diese Arbeit wird von der Bayerischen Forschungsförderung (Microthermia, AZ-1261-17).

Literatur

1. <https://doi.org/10.1108/COMPEL-03-2017-0144>

P24-10-jD

Die Rolle des Heparansulfat-Proteoglykans Syndecan-1 bei der Strahlenresistenz des Mammakarzinoms

Schaak L.^{1*}, Rottke T.², Hassan N.Y.M.², Kiesel L.², Eich H.T.¹, Götte M.², Greve B.¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie, Münster, Deutschland

²Universitätsklinikum Münster, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Münster, Deutschland

Einleitung: Syndecan-1 ist ein Transmembran-Proteoglykan, welches neben der Sequestrierung von bioaktiven Molekülen v. a. eine wichtige Rolle als Co-Rezeptor spielt. Von den 4 bekannten humanen Syndecanen, wird Syndecan-1 während der embryonalen Entwicklung am frühesten exprimiert, und seine Expression ist streng reguliert. Es konnte gezeigt werden, dass Syndecan-1 bei vielen Prozessen eine Rolle spielt: bei der Regulation der Zellmigration, Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen, Wachstumsfaktoren, Chemokine und Integrin-Aktivität und Regulation der Proteaseaktivität. Dies zeigt sich bei Expressionsänderungen von Syndecan-1 unter pathologischen Bedingungen, wie Wundheilung, pathologische Angiogenese und bei malignen Erkrankungen. Bei unseren in vitro-Versuchen wurde der Einfluss eines

Syndecan-1-Knockdowns auf die Strahlenresistenz bei Mammakarzinomzellen untersucht.

Methoden: MCF-7 und MDA-MB-468-Zellen wurden transient mit siRNA transfiziert. Anschließend wurden die Zellen mit 2–4 Gy bestrahlt. Mithilfe einer Transkriptom-weiten Expressionsanalyse wurde zahlreiche Kandidatengene, die für die Resistenz verantwortlich sein könnten, identifiziert. Die vielversprechendsten Kandidatengene wurden mittels qPCR untersucht, sowie das Genprodukt in vitro funktionell charakterisiert, u. a. mit BrdU-Assay und FACS-Analyse.

Ergebnisse: Durch den Syndecan-1-Knockdown zeigen sich Unterschiede beim Zellzyklus und bei der Zellproliferation sowie bei der Expression von entsprechenden Genen. Durch das BrdU-Assay wurde eine erhöhte Proliferationsrate nach Bestrahlung bei MDA-MB-468 nachgewiesen. Der Zellzyklus ist zugunsten der G2 und zulasten der G1 Phase verändert, nach Transfektion und Bestrahlung.

Schlussfolgerung: Die Strahlenresistenz der Mammakarzinomzellen wird durch den Syndecan-1-Knockdown erhöht. Mithilfe der identifizierten Kandidatengene kann nun der molekulare Wirkmechanismus besser eingeschätzt werden und in weiteren Untersuchungen sollen involvierte Signalwege identifiziert werden, um ein pharmakologisches Eingreifen zu ermöglichen, um damit in Zukunft die Strahlentherapie des Mammakarzinoms optimieren zu können.

P24-11-jD

Carboanhydrase IX und XII als targets für eine Bestrahlung von humanen Mammakarzinomen in vitro

Petrenko M.^{1*}, Güttler A.¹, Keßler J.¹, Michaelis A.², Paschke R.², Riemann A.³, Thews O.³, Vordermark D.¹, Bache M.¹

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik für Strahlentherapie, Halle (Saale), Deutschland

²Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Biozentrum, Halle (Saale), Deutschland

³Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Julius-Bernstein-Institut für Physiologie, Halle (Saale), Deutschland

Fragestellung: Tumorphypoxie ist in zahlreichen Tumorentitäten einschließlich Mammakarzinomen mit einer schlechten Prognose und Therapieresistenz assoziiert. Tumorzellen haben durch die gesteigerte Expression von Carboanhydrasen (CA) wie CA IX Mechanismen entwickelt, um unter Hypoxie den intrazellulären pH-Wert zu regulieren und durch Ansäuerung des Tumormikromilieus die Tumorprogression zu begünstigen. Während CA IX als negativer Prognosefaktor relativ gut untersucht ist, gibt es nur wenige Untersuchungen zur Bedeutung von CA XII.

Die Hemmung der CA-Aktivität erfolgt zum einen durch die Verwendung von *gene silencing* (siRNAs). Erste Untersuchungen konnten nach Kombination eines CA IX und CA XII-knockdowns eine erhöhte Zytotoxizität und Radiosensitivierung in Tumorzellen demonstrieren [Doyen *et al.*, 2013]. Als weitere Option werden in dieser Studie Carboanhydrase-Inhibitoren (CAI) mit Sulfamat- oder Sulfonamidgruppen bzw. Betulinylsulfamate verwendet. Betulinensäure (BS) ist ein Naturstoff der Birkenrinde und verursacht vor allem unter hypoxischen Bedingungen eine erhöhte Zytotoxizität und Radiosensitivierung in Glioblastomzellen [Bache *et al.*, 2011]. Aufgrund der limitierten Löslichkeit werden in aktuellen Studien besser lösliche Betulin-Derivate als Grundgerüst verwendet.

Methodik: Die Untersuchungen mit CA IX bzw. CA XII siRNAs bzw. Inhibitoren erfolgten in den Mammakarzinomzelllinien MDA-MB-231 und MCF-7. Geplant ist die Verwendung weiterer Mammakarzinomzelllinien. Hierbei wurde die Effektivität auf mRNA- und Proteinebene nach einem CA IX- bzw. CA XII-knockdown mittels qPCR bzw. Westernblot untersucht. Des Weiteren erfolgten zell- und strahlenbio-

logische Untersuchungen nach *knockdown* bzw. nach Inkubation der Zellen mit den CAI CA17F, 12B bzw. CA18F.

Ergebnis: Der Einsatz von CA XII bzw. CA IX siRNAs erzeugte eine signifikante mRNA-Reduktion in beiden Zelllinien auf 10–30 %. Auf Proteinebene konnte ebenfalls eine deutliche Hemmung der Expressionslevel nachgewiesen werden. Zudem erwiesen initiale Versuche nach CA12-knockdown die Reduktion des klonogenen Zellüberlebens sowie eine Radiosensitivierung. Die IC50-Werte der CAI betragen ca. 20–40 µM. Auch der CAI 7F zeigte reduktive Effekte des klonogenen Zellüberlebens.

Schlussfolgerung: CA IX und CA XII sind Carboanhydrasen, die in Mammakarzinomen insbesondere unter auch Hypoxie exprimiert werden. *Gene silencing* mittels siRNA sowie Nutzen der Inhibitoren ist eine vielversprechende Vorgehensweise für die effektive Hemmung der beiden tumorassoziierten Carboanhydrasen. In weiteren Untersuchungen ist geplant, vor allem die Auswirkungen auf weitere zell- und radiobiologische Parameter zu untersuchen bzw. die Untersuchungen auf weitere Mammakarzinomzelllinien auszudehnen. Dazu werden Migrationsversuche, die Bildung der freien Radikale, das klonogene Zellüberleben sowie DNA Schädigung durchgeführt.

P24-12-jD

CHK1, RAD51 und PARP1 Inhibition vermindert die Radioresistenz von Tumorstammzellen des TNBC

Meyer F.^{1*}, Becker S.¹, Engel A. M.¹, Riepen B.¹, Peitzsch C.², Hein L.², Dubrovskaja A.², Wikmann H.³, Windhorst S.⁴, Petersen C.⁵, Rothkamm K.¹, Borgmann K.¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Labor für Strahlenbiologie/Experimentelle Radioonkologie, Hamburg, Deutschland

²OncRay – National Center for Radiation Research in Oncology, Biomarkers for Individualized Radiotherapy, Dresden, Deutschland

³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Labor für Tumorbiologie, Hamburg, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Labor für Biochemie, Hamburg, Deutschland

⁵Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Strahlentherapie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Brustkrebspatientinnen mit einem Triple-negativen Tumor haben eine schlechte Prognose. Eine gezielte Tumorthherapie für diese Subgruppe ist ausstehend. Mögliche therapeutische Angriffspunkte dieser Tumore bietet ihr häufig beobachteter basal-artiger- und mesenchymal-stammzellartiger Phänotyp und ein Defekt im DNA-Reparaturweg Homologe Rekombination (HR), der zu erhöhter chromosomaler Instabilität (CIN) führt. Ziel des Projekts ist es, Strategien zur Therapieintensivierung unter gleichzeitiger Berücksichtigung des stammzellartigen Phänotyps und des HR-Defekts durch spezifische Inhibition weiter zu entwickeln. Hierfür wurde der strahlensensibilisierende Effekt der kombinierten Inhibition von CHK1, RAD51 und PARP1 in Kombination mit Bestrahlung untersucht.

Methoden: Die Untersuchungen erfolgten an drei isogenen Subzelllinien mit unterschiedlichem Metastasierungsmuster der MDA-MB-231 TNBC-Zelllinie und ihren radioresistenten Klonen, die durch wiederholte Bestrahlung (10 × 4Gy) hergestellt wurden. Als Kontrolle diente die luminale MCF7 Zelllinie. Stammzell- und HR-Faktoren wurden mittels Western Blot bzw. ALDEFLOUR-Assay, DNA Schäden nach Bestrahlung mittels 53BP1 Foci und die Funktionen der HR anhand von RAD51-Foci und Plasmid-Rekonstruktionsassay bestimmt. Die Analyse der DNA Replikationsprozesse erfolgte mittels DNA-Fiber Assay. Das zelluläre Überleben nach alleiniger Bestrahlung und in Kombination mit CHK1, PARP1 und RAD51 Inhibitoren wurde im

Kolonietest untersucht und mit der Expression von Stammzellmarkern und Faktoren der HR der METABRIC-Datenbank korreliert.

Ergebnisse: Eine signifikant erhöhte Expression von Stammzellmarkern wurde in allen radioresistenten Klonen im Vergleich zur Ausgangszelllinie beobachtet. Dies ging mit einer signifikant erhöhten ALDH1-Aktivität ($p < 0,0001$) einher. Nach Bestrahlung zeigte sich ein signifikant höheres Überleben im Vergleich zu den ursprünglichen Zelllinien ($p < 0,001$). Dies kann auf eine signifikant geringere Anzahl von DNA-Schäden nach Bestrahlung (53BP1-Foci, $p < 0,0001$) zurückgeführt werden. Sowohl die Aktivität der HR als auch die Aktivierung von CHK1 sind in den radioresistenten Klonen deutlich erhöht. Deshalb führt die Inhibition von CHK1 durch eine starke Behinderung der Replikation nur in den radioresistenten Klonen zu einer signifikant erhöhten Strahlenempfindlichkeit (EF=3). Die Analyse der RAD51 und PARP1 Expression an 952 TNBCs der Metabric-Datenbank zeigten eine deutlich höhere Expression beider Proteine in Tumoren mit hoher CIN. Deshalb wird aktuell die strahlensensibilisierende Wirkung von PARP1 und RAD51 Inhibitoren untersucht. Erste Daten zeigen auch hier eine deutlich stärkere Strahlensensibilisierung im Vergleich zu den Ausgangszelllinien

Konklusion: Die Ergebnisse zeigen, dass in Tumorstammzellen die Inhibitoren der DNA-Reparatur zu einer deutlich stärkeren Strahlensensibilisierung führt und somit eine Option für zukünftige Therapieansätze beim TNBCs bieten könnte.

P24-13-jD

Immunogenomic analyses in murine radiation-induced pneumonitis

Nieto A.*

University Hospital LMU, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

Background: Radiation-induced pneumonitis, an inflammatory lung disease, and subsequent lung fibrosis are critical toxicities observed during and after radiotherapy. While acute pneumonitis, typically manifesting up to 6 months after irradiation, may resolve in due course it may progress to a permanent fibrosis of the lungs, reducing lung function and capacity. The role of different cell types in the lung of this potentially therapy-limiting condition is not fully understood and the efficacy of the few existing treatment options, such as glucocorticoids, is insufficient in severe cases. Several prophylactic medications for radiation-induced pneumonitis, such as amifostine, have been evaluated clinically or pre-clinically, but none have entered routine clinical practice. It is our aim to identify important cell types and molecular mechanisms involved in pneumonitis pathogenesis.

Methods: Using differential gene analysis, gene set enrichment analysis and cluster analysis we identified robust gene signatures belonging to the most abundant lung cell types as well as resting and active immune cell subtypes. This allowed us to unlock transcriptomic data by deconvolution of whole mouse lungs irradiated with 5,0 Gy and 17,5 Gy with samples harvested after 2, 4, 8, 16, and 30 weeks. Gene expression data was downloaded from publically available repositories and databases.

Results: We developed and optimized a bioinformatical pipeline to quantify the proportions of cell subtypes from bulk tissue samples using microarray and RNA-seq data. Using up-to-date statistical methods we were thus able to model the cellular environment of the lungs of *Homo sapiens* and *Mus musculus* on a transcriptomic level. We elaborate the shared and unique temporal changes of gene expression, cellular pathways, and cell type composition of mouse lungs upon 5,0 Gy and 17,5 Gy irradiation. Of particular interest, we offer insight into the effects of senescence-associated cytokines on immune cell recruitment in a temporal fashion.

Conclusions: Ameliorating or even preventing radiation-associated side effects in the lung would be a boon to radiotherapy. Our exploratory *in silico* analyses of acute lung reactions to different irradiation doses over time suggest multiple genes, pathways and cell types involved in the induction and maintenance of proinflammatory lung processes.

P24-14-jD

Einfluss des Kinase Inhibitors Palbociclib auf die Migration von malignen und nicht-malignen Zellen unter Bestrahlung

Jost T.^{1*}, Hecht M.², Fietkau R.², Distel L.¹

¹Universitätsklinik Erlangen, Strahlenklinik, Strahlenbiologie, Erlangen, Deutschland

²Universitätsklinik Erlangen, Strahlenklinik, Erlangen, Deutschland

Fragestellung: Seit 2015 ist der Kinase Inhibitor Palbociclib (Ibrance) für die Behandlung von HR⁺, HER² fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen. Mehr als 79.000 Patientinnen wurden seither mit dem Medikament behandelt. Palbociclib bindet selektiv an die Zellzyklusproteine CDK4 und CDK6 und arretiert die Zelle so in der G1 Phase. Werden bei einem Patienten während einer Inhibitor Therapie Metastasen festgestellt, kann eine zusätzliche Strahlentherapie notwendig werden. Beeinflusst die Bestrahlung des malignen Gewebes die Migration der Tumorzellen in der fortgeschrittenen oder metastasierten Situation? Um möglicherweise von einem, für den Patienten, positiven Einfluss von Palbociclib auf die Metastasierung zu profitieren, könnte ein Einsatz des Medikamentes vor dem Fortschreiten der Erkrankung bzw. der Entstehung von Metastasen sinnvoll sein. Deshalb haben wir mit Hilfe von Scratch Assays den Einfluss von Palbociclib und zusätzlicher Bestrahlung auf die Migration untersucht.

Methodik: Unterschiedliche primäre Zellen, sowie Brustkrebszelllinien, wurden zur Untersuchung in Scratch Assays verwendet. Fibroblasten gesunder Probanden dienten dabei als Kontrolle. Zellen wurden in 48-well-Platten ausgesät. Die Wells wurden entweder mit Inhibitor, Bestrahlung oder einer Kombinationstherapie behandelt. Dokumentiert wurde der Scratch und dessen Verschluss über 48 h mit Hilfe eines Zeiss Mikroskops und anschließender Auswertung mittels Biomass Software. Außerdem wurde Immunfluoreszenz Mikroskopie zur Detektion von E-Cadherin und CDK4 genutzt.

Ergebnis: Mammakarzinom Zelllinie MDA-MB-231 zeigte, durch Verschluss des Scratches innerhalb von 16 h, eine stärkere Migration als MCF7 Zellen, mit 24 h. Dies könnte an der unterschiedlich starken Expression von E-Cadherin liegen, die sich bereits in den unbehandelten Zellen zeigt. Durch Behandlung der Zellen mit 10 µM Palbociclib sank die Migration der MCF7 Zellen signifikant und der Scratch konnte nicht mehr geschlossen werden (0 % ± 0 % vs. 66,68 % ± 20,08, $p < 0,05$). Gesunde Fibroblasten migrierten moderat mit ähnlicher Auswirkung des Inhibitors im Vergleich zu MCF7 (76,33 % ± 5,05 vs. 106,13 % ± 1,92, $p = 0,00067$). CDK4 konnte in allen Zellen nachgewiesen werden, wobei keine Unterschiede unter Therapie mit Inhibitor und/oder Bestrahlung festgestellt wurde.

Schlussfolgerung: Palbociclib ist in der Lage die Migration von malignen und nicht-malignen Zellen herunter zu regulieren. Da MCF7 eine deutlich stärkere Expression von E-Cadherin aufwies könnte dies die unterschiedliche Migration der Mammakarzinomzellen erklären, auch in den unbehandelten Zellen. Bestrahlung scheint keinen signifikanten Einfluss auf das migratorische Verhalten der Zellen zu haben, unabhängig von einer zusätzlichen Inhibitor Behandlung. Da Palbociclib einen Einfluss auf die Migration der Tumorzellen zu haben scheint, könnte ein früherer Einsatz als bisher durchaus für die Patienten von Vorteil sein.

P25 – Strahlenbiologie Teil 3

P25-1-jD

Identifizierung von Biomarkern zur Bestimmung der individuellen Radiosensitivität beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas

Kern J.^{1*}, Saupp E.¹, Dobiasch S.^{1,2,3}, Schilling D.^{1,2}, Stein M.^{1,2}, Hastreiter S.⁴, Schneider G.⁴, Schmid R. M.⁴, Combs S. E.^{1,2,3}

¹Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²Institut für innovative Radiotherapie (iRT), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Deutschland

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), DKTK Partner Site Munich, München, Deutschland

⁴Klinikum rechts der Isar/Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München, Deutschland

Fragestellung: Das Pankreaskarzinom ist eine der aggressivsten Tumorerkrankungen. Durch die steigende Inzidenz wird erwartet, dass das Pankreaskarzinom die zweithäufigste durch Krebs erzeugte Todesursache in Deutschland bis 2030 sein könnte. Die allgemeine 5 Jahres-Überlebensrate ist mit weniger als 10 % sehr gering. Der multimodale Therapieansatz beinhaltet Operation, Chemo- und Strahlentherapie. Die Strahlentherapie ist aufgrund der unterschiedlichen Radiosensitivität nur bei einem Drittel der bestrahlten Patienten effektiv. Dies wird jedoch bisher bei der Planung der Strahlentherapie nicht berücksichtigt.

Das Ziel dieses Projektes ist es innovative molekulare Biomarker zur Vorhersage der Radiosensitivität beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) zu entwickeln um die Patienten, die von einer Strahlentherapie profitieren, zu identifizieren.

Methodik: 37 verschiedene murine Pankreaskarzinomzelllinien mit unterschiedlichem genetischen Hintergrund wurden 24 h nach Aussaat mit 200 kV Röntgenstrahlung (RS225A Bestrahlungseinheit; Gulmay Medical Ltd.) mit Standarddosen (0 Gy, 2 Gy, 4 Gy, 6 Gy und 8 Gy) bestrahlt. 72 h nach Bestrahlung erfolgt ein Screening der Radiosensitivität mittels Alamar Blue Proliferationsassays, einem Assay zur Ermittlung der Zellviabilität. Zusätzlich wurden Koloniebildungsassays (CFA), der Gold Standard zur Bestimmung der Radiosensitivität, durchgeführt. Die Zellen wurden mit 0, 2, 4, 6 und 8 Gy bestrahlt, 7 Tage später fixiert und mit Kristallviolett gefärbt. Zur Quantifizierung von Egr 1 wurden Western Blot Analysen und RT-PCR angewandt.

Ergebnisse: Die 37 verschiedenen murinen Pankreaskarzinomzelllinien zeigen signifikante Unterschiede in der Strahlenresistenz. Dabei korrelieren die Ergebnisse aus dem Alamar Blue Assay mit den Daten des Koloniebildungsassays. Je nach Ansprechen auf Bestrahlung konnten die Zelllinien in drei Gruppen -radioresistent ($n=10$), intermediär ($n=17$) und radiosensitiv ($n=10$) – eingeteilt werden. Erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Radiosensitivität und Egr-1 Expression konnten mittels Western Blot bestätigt werden. In den strahlensensitiven Zelllinien wird eine Induktion von Egr-1 sowie eine vermehrte Expression von Egr-1 nach Bestrahlung beobachtet.

Schlussfolgerung: Die signifikanten Unterschiede in der Strahlenresistenz verschiedener muriner Zelllinien reflektieren die Heterogenität von Patienten mit PDAC. Als potentieller Biomarker zur Vorhersage einer Strahlensensitivität wurde in ersten Versuchen Egr-1 identifiziert. Zur Validierung werden weitere murine PDAC Zelllinien gescreent sowie die Strahlensensitivität im orthotopen Tumormausmodell untersucht. Das Ziel ist eine personalisierte Strahlentherapie durch Integration von innovativen Biomarkern in die Klinik.

P25-2-jD

Histopathological validation of the accuracy of high-precision stereotactic irradiation in an orthotopic pancreatic tumor mouse model

Dobiasch S.^{1,2,3*}, Kampfer S.^{1,4}, Steiger K.^{3,5,6}, Schilling D.^{1,2}, Schmid T. E.^{1,2}, Weichert W.^{3,5}, Wilkens J. J.^{1,4}, Combs S. E.^{1,2,3}

¹Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Munich, Germany

²Institut für innovative Radiotherapie (iRT), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), DKTK Partner Site Munich, Munich, Germany

⁴Technische Universität München (TUM), Physik-Department, Garching, Germany

⁵Technische Universität München (TUM), Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, Munich, Germany

⁶Technische Universität München (TUM), Comparative Experimental Pathology, Munich, Germany

Background and purpose: Novel high-precision irradiation devices for preclinical tumor models reflect clinical treatment of cancer patients and therefore allow the translation of new therapeutic approaches into the clinic. This study aims to evaluate the accuracy of high-precision radiotherapy (RT) in an orthotopic tumor mouse model by histopathological examinations of the irradiated tumor tissue and organs at risk (OARs).

Material and methods: The human pancreatic cancer cell line Panc-1 was used for an orthotopic pancreatic xenograft tumor mouse model. Cone beam computer tomography (CBCT) and RT were performed with the SARRP setup (Small Animal Radiation Research Platform, Xstrahl Ltd., Camberley, UK). Stereotactic high-precision RT was delivered with a dose of 25 Gy and compared to a whole abdomen irradiation and an untreated control group. Tumor tissue and OARs were formalin fixed one hour after irradiation and analyzed by immunohistochemical staining for DNA double-strand breaks (γ H2AX).

Results: The correct definition of the orthotopic tumor by CBCT imaging and the accuracy of stereotactic high-precision RT to gross tumor volume (GTV) were confirmed by γ H2AX staining. After stereotactic RT, γ H2AX positive staining was only observed in tumor tissue. The calculated dose distributions in GTV and OARs as well as the extent of the radiation field perfectly correlate with the immunohistochemical staining.

Conclusion: Our present study demonstrates the establishment of a true high-precision RT performed by the SARRP device in a clinical relevant orthotopic pancreatic tumor mouse model.

The accuracy of outlining the pancreatic tumor and abdominal organs based on CBCT imaging as well as the subsequent stereotactic RT is successfully proofed by histopathological examination of γ H2AX.

Additional, the γ H2AX staining of the tumor tissue as well as of proximal irradiated OARs correlate with the treatment planning and radiation extent showing a sharp gradient from irradiated to non-irradiated tissue.

This preclinical RT platform provides the ability to closely mimic contemporary human RT and to evaluate potential novel RT concepts for pancreas cancer treatment.

P25-3-jD

Effekte einer Bestrahlung mit Protonen und Photonen auf das Überleben von Glioblastomzelllinien und die Sekretion von Exosomen *in vitro*

Jennrich S.^{1*}, Kontopoulou E.², Vüllings M.³, Koska B.³, Timmermann B.³, Jendrossek V.¹, Thakur B. K.², Rudner J.¹

¹Universitätsklinikum Essen, Institut für Zellbiologie, Essen, Deutschland

²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde III, Essen, Deutschland

³Westdeutsche Protonentherapiezentrum Essen, Universitätsklinikum Essen, Klinik für Partikeltherapie, Essen, Deutschland

Fragestellung: Das Glioblastom (GBM) ist der häufigste und aggressivste Tumor des zentralen Nervensystems bei Erwachsenen. GBM Tumoren sind häufig durch eine ausgeprägte Resistenz gegenüber klassischer Strahlentherapie gekennzeichnet, während die Empfindlichkeit des umgebenden Normalgewebes die Anwendung kurativer Strahlendosen limitiert. Trotz Maximaltherapie liegt das mittlere Überleben nach Diagnosestellung bei 14 Monaten. Aufgrund möglicher Vorteile bezüglich der Dosisverteilung findet die Therapie mit einer Protonenbestrahlung als vielversprechende, alternative Behandlung zur konventionellen Strahlentherapie zunehmend Berücksichtigung. Ziel des vorliegenden Projektes war es, die Radiosensitivität von Glioblastomzellen gegenüber einer Bestrahlung mit Photonen und Protonen zu vergleichen und mögliche Änderungen in der Qualität und Quantität sekretierter Exosomen als potentiellen Marker der Strahlenantwort zu untersuchen.

Methodik: Bei den Sensitivitäts-Experimenten wurden die Glioblastomzelllinien A172, Ln229, T98G, und U373 verwendet. Die Bestrahlung (0, 2, 4, 5, 6[VJ1], 10 Gy) der Zellen erfolgte identisch sowohl mit Photonen (X-Rays) als auch Protonen, (Spread-Out Bragg Peak; SOBP). Das Zellüberleben nach Bestrahlung wurde mittels Durchflussszytometrie, Kristallviolett-Test und Standard-Koloniebildungstests gemessen. Von U373 und A172 Zellen sezernierte extrazelluläre Vesikel (EV) in der Größe von Exosomen (60–200 nm) wurden mittels Gelsäulenchromatographie aufgereinigt. Mittels Nanoparticle Tracking Analysis wurden die Exosomen anschließend auf die richtige Größenverteilung hin überprüft. Die Konzentrationen an DNA, RNA und Proteinen in Exosomen wurde über fluoreszenzbasierte Verfahren bzw. den Bicinchoninic Acid (BCA)-Assay bestimmt.

Ergebnisse: Die GBM Zelllinien zeigten eine unterschiedliche Radiosensitivität im Koloniebildungstest mit ansteigender Sensitivität T98G > Ln229, U373 > A172. Die Effekte der Protonenbestrahlung auf das Zellüberleben waren bei den meisten Zelllinien mit denen einer Photonenbestrahlung vergleichbar; allerdings reagierten T98G Zellen im Langzeitüberleben sensitiver auf eine Protonenbestrahlung, während U373 Zellen im Kurzzeitüberleben resistenter gegenüber der Protonenbestrahlung waren, jeweils im Vergleich zur Photonenbestrahlung. In Zellüberständen unbestrahlter Glioblastomzellen konnte die Bildung von Exosomen nachgewiesen werden. Die Bestrahlung mit subletalen Dosen (Photonen) führte in beiden Zelllinien zu einer Steigerung der Exosomen-Sekretion. Als Cargo der Exosomen konnten Proteine, RNA und doppelsträngige DNA nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Die Bestrahlung mit Photonen bzw. SOBP Protonen reduziert *in vitro* das Zellüberleben von GBM Zellen mit zelllinienabhängigen Sensitivitätsunterschieden. Die Analyse der Bedeutung strahleninduzierter Veränderungen der Quantität und des Inhalts sekretierter Exosomen als mögliche Marker der Strahlenantwort ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Die beiden letztgenannten Autoren haben in gleichem Maße zur Arbeit beigetragen.

P25-4-jD

Pentacyclische Carboanhydraseinhibitoren in humanen Mammakarzinomzellen – work in progress

Eiselt Y.^{1*}, Pflüger E.¹, Güttler A.¹, Petrenko M.¹, Michaelis A.², Kahnt M.³, Paschke R.², Csuk R.³, Vordermark D.¹, Bache M.¹

¹Klinik für Strahlentherapie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

²Biozentrum, Halle (Saale), Deutschland

³Institut für organische und bioorganische Chemie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

Hintergrund: Tumorphoxie ist in zahlreichen soliden Tumoren mit einer schlechten Prognose und Strahlenresistenz assoziiert. Dabei spielt die Hypoxie-induzierte Carboanhydrase IX (CA IX), die in vielen Tumorentitäten wie auch Mammakarzinomen überexprimiert ist, eine wichtige Rolle. Pentacyclische Triterpenderivate finden aufgrund ihrer breiten antitumorösen Wirkung, wie z. B. der Induktion der Apoptose und Tumorselektivität, in der Tumorthherapie zunehmend Beachtung. Erste Studien beschreiben Sulfamat- bzw. Sulfonamid-gekoppelte pentacyclische Triterpenderivate als Carboanhydraseinhibitoren (CAI). Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe detektieren zwei betulinbasierte CAI als *radiosensitizer* in Mammakarzinomzelllinien (Bache *et al.* 2015). Aus diesem Grund wurden neue Sulfamat- bzw. Sulfonamid-gekoppelte pentacyclische Triterpenderivate entwickelt, die in dieser Studie auf ihre Wirksamkeit zur Verbesserung der Strahlentherapie in verschiedenen humanen Mammakarzinomzelllinien untersucht werden.

Material und Methoden: Die Untersuchungen werden mit den Mammakarzinomzelllinien MDA-MB-231, MCF-7, BT-20 und HS578T unter normoxischen (21 % O₂) und hypoxischen (0,1 % O₂) Bedingungen durchgeführt. Die CA IX-Proteinexpression wurde mittels Westernblot untersucht. Die Zytotoxizität der Substanzen wurde mittels SRB-Assay bei 96 h Inkubationszeit ermittelt. Das klonogene Überleben der Zelllinien wurde nach 24-stündiger Substanzinkubation mit Hilfe des Zellkoloniebildungstests untersucht. Zudem wurde in ersten Untersuchungen die Aktivität der CA IX mittels Wilbur-Anderson-Methode detektiert.

Ergebnisse: In allen Mammakarzinomzelllinien wurde unter Hypoxie die Zunahme von CA IX beobachtet. Bei der Bestimmung der IC₅₀ mittels SRB-Assay ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den verwendeten pentacyclischen Triterpenderivaten. Insbesondere Substanzen mit Sulfonamidrest waren im Vergleich zu den Ausgangssubstanzen (Säure) zytotoxischer. Für die Mammakarzinomzelllinien ließen sich unter normoxischen Bedingungen für die Sulfamate bzw. Sulfonamide IC₅₀-Werte im Bereich zwischen 10 und 20 µM detektieren. Unter Hypoxie war die Zytotoxizität vergleichbar. Auch mit dem Zellkoloniebildungstest wiesen die effektivsten Substanzen ähnliche IC₅₀-Werte unabhängig vom Sauerstoffgehalt auf. Zudem zeigen erste Untersuchungen, dass die Gabe von Sulfamat- bzw. Sulfonamid-gekoppelten pentacyclischen Triterpenderivaten zur Abnahme der CA IX-Aktivität führt.

Zusammenfassung: Erste Untersuchungen neu synthetisierter pentacyclischer Triterpenderivate zeigen eine hohe Zytotoxizität in verschiedenen Mammakarzinomzelllinien. Durch Kopplung mit Sulfamat bzw. Sulfonamidresten lässt sich die Zytotoxizität steigern bzw. die Aktivität von Carboanhydrasen wie der hypoxieinduzierten CA IX hemmen. In weiteren Untersuchungen ist geplant, die Bedeutung für die Radiosensitivität und weitere tumorbiologische Parameter wie Migration und Zelltod zu analysieren.

P25-5-jD**ADAM10-vermittelte Degradierung von extrazellulären Matrix reguliert die Invasion und Migration von Glioblastomen**

Nguemgo-Kouam P.^{1*}, Thomsen A. R.², Reznicek G. A.³, Hero T.⁴, Adamietz I. A.⁴, Bühler H.⁵

¹Department of Radiotherapy and Radio-Oncology, Ruhr-Universität Bochum, Institute for Molecular Oncology, Radio-Biology and Experimental Radiotherapy, Herne, Deutschland

²Department of Radiation Oncology, Medical Center – University of Freiburg, Freiburg, Deutschland

³Department of Obstetrics and Gynecology, Ruhr-Universität Bochum, Herne, Deutschland

⁴Department of Radiotherapy and Radio-Oncology, Ruhr-Universität Bochum, Herne, Deutschland

⁵Institute for Molecular Oncology, Radio-Biology and Experimental Radiotherapy, Ruhr-Universität Bochum, Herne, Deutschland

Fragestellung: Das starke Invasions- und Migrationspotential von Glioblastomzellen stellt ein großes Problem für eine erfolgreiche Behandlung dar. Es wird vermutet, dass die *a deintegrin metalloproteinase* ADAM10, die im Glioblastom überexprimiert ist, die Progression der Krankheit beeinflusst. Es ist jedoch unklar und umstritten welche Rolle diese Metalloprotease in der Regulation und Invasion von Glioblastomzellen spielt.

Methodik: Die Experimente wurden mit den Glioblastomzelllinien U-87, U-251, U-373 und U-343 durchgeführt. Untersucht wurde der Einfluss von 2 Gy Photonen (Linac) und des ADAM10-Inhibitors GI254023X auf die Zellinvasion. Mit Hilfe einer etablierten *time-lapse* Video-Mikroskopie wurde die Motilität einzelner Tumorzellen über 24 h untersucht und mit einer für diese Fragestellung entwickelten Matrix die Zellinvasion in einem extrazellulären Matrix (ECM)-Gel, sowie die Proteaseaktivität in den Tumorzellen analysiert. Darüber hinaus wurde die Expression von ADAM10, Vimentin und E-Cadherin auf Protein- und RNA-Ebene untersucht.

Ergebnis: Unsere Ergebnisse zeigen eine Korrelation zwischen einer vermehrten ECM-Degradation und einer hohen Invasion und Migration in den untersuchten Glioblastomzelllinien. Im Western Blot und qPCR konnte in den invasiven Zelllinien eine starke ADAM10- und Vimentin-Expression ermittelt werden, die mit einer E-Cadherin-Repression einhergeht. Der spezifische ADAM10-Inhibitor (GI254023X) hemmt sowohl die Zellinvasion als auch den Abbau von ECM. Die Inhibierung von ADAM10 hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Proliferation und Repopulation von Tumorzellen. In Kombination mit Photonen Strahlung (2 Gy) nahm ebenfalls die Zellinvasion ab und bei gering migrierenden Tumorzellen wurden der Abbau von ECM und die Invasion komplett unterdrückt.

Schlussfolgerung: Die Daten deuten darauf hin, dass ADAM10 nicht nur die ECM degradiert und dadurch Wege für migrierende Tumorzellen schafft. Sie begünstigt möglicherweise auch durch die Abspaltung von E-Cadherin den Zell-Zell-Kontaktverlust und somit einen mesenchymalen und invasiven Phänotyp von Glioblastomzellen.

P25-6-jD**Untersuchungen zum Beitrag durchflusszytometrischer und digitalholographischer Messparameter bei der individuellen Beurteilung inflammatorischer Prozesse**

Steike D. R.^{1*}, Kemper B.², Heßler M.³, Eich H. T.¹, Greve B.¹

¹Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Münster, Deutschland

²Biomedizinisches Technologiezentrum der medizinischen Fakultät, Münster, Deutschland

³Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Münster, Deutschland

Fragestellung: Immunmodulierende Effekte der Strahlentherapie sind entgegen ihrer zytotoxischen Wirkung noch weitestgehend unerforscht. Zum besseren Verständnis dieser Prozesse in Folge einer stereotaktischen Bestrahlung sollen die morphologischen und funktionellen Änderungen der Leukozyten charakterisiert werden. Eine Beurteilung zu Reaktionen des Immunsystems unter veränderten Immunlagen erfolgt in unserer Studie anhand des Krankheitsbildes systemischer Inflammationen wie sie im Rahmen einer Sepsis auftreten. Eine Standardmethode hierfür bildet die Analyse von Oberflächenmarkern, mit der die unterschiedlichen zellulären Bestandteile des Blutes differentiell charakterisiert und quantifiziert werden. Daneben soll mit Hilfe der digitalholographischen Mikroskopie (DHM) eine markerfreie Möglichkeit der Analyse biophysikalischer Zellparameter (Zelldichte, Zellvolumen, Brechungsindex und Zelltrockenmasse) untersucht werden. Ziel des Projektes ist, neue Messparameter zur Beschreibung inflammatorischer, immunmodulierender Prozesse zu finden.

Methodik: Zunächst erfolgte eine Vorstudie im Tiermodell. Dazu wurden Schafen intraperitoneal autologe Faeces in flüssiger Form verabreicht. Die sich anschließende Entzündungsreaktion der Tiere wurde digital-holographisch in den entnommenen Blutproben untersucht. Die aktuelle Studie inkludiert humane Proben kardiochirurgischer Patienten, die nach den Operationen regelhaft eine systemische Inflammation als Reaktion auf den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine entwickeln. Mittels Digitalhographie wurden oben genannte Parameter bestimmt, zusätzlich wurden ausgewählte Oberflächenmarker auf Leukozyten sowie das Apoptoseverhalten gemessen.

Ergebnis: Die aus dem Tiermodell gewonnenen Daten korrelierten gut mit der Entstehung immunmodulierender Effekte, wodurch die digitalholographische Methode prädiktives Potential für systemisch inflammatorische Prozesse zeigte.

Für die derzeit laufende Studie an humanen Leukozyten mussten die Untersuchungsmethoden angepasst werden. So erforderte die Charakterisierung der Lymphozyten und Monozyten eine markerfreie Isolation dieser Zellen. Es zeigte sich, dass Monozyten im Gegensatz zu Lymphozyten innerhalb kurzer Zeit, unter einer Stunde, in vitro anwachsen und für die Analyse damit unbrauchbar werden. Daher wurden diese Zellen auf eine Gelmatrix als Unterlage kultiviert und analysiert.

Schlussfolgerung: Die Untersuchungen am Tiermodell zeigten, dass sich die markerfreie digitalholographische Analyse zur Beschreibung immunmodulierender und entzündlicher Prozesse eignet. Die Prozessierung von Patientenproben wurde optimiert und um weitere, multiparametrische, durchflusszytometrische Messungen der Oberflächenmarker (unter anderem HLA-DR, CD14, CD16, CD39, PD-L1, CD19) in Vollblutproben ergänzt. Im weiteren Verlauf des Projektes soll geklärt werden, ob sich die hier untersuchten Marker sowie Versuchsmodelle auf strahleninduzierte immunmodulatorische, entzündliche Prozesse übertragen lassen.

P25-7-jD**New insights into dose-rate effects (FLASH) on clonogenic cell survival of tumor and normal cell lines**

Siegmann A.^{1,2*}, Hunger A.^{1,2}, Steel H.³, Weigel J.^{1,2}, Pelliccioli P.^{4,5,6}, Nguyen M.¹, Treibel F.^{1,2}, Bicher S.¹, Hombrink G.², Requardt H.⁶, Combs S. E.^{1,2}, Bartzsch S.^{1,2}, Schmid T. E.^{1,2}

¹Helmholtz Zentrum München, Institut für innovative Strahlentherapie, Neuherberg, Germany

²Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Munich, Germany

³The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, United Kingdom

⁴Université Grenoble Alpes, Saint-Martin-d'Hères, France

⁵Swansea University, Swansea, United Kingdom

⁶European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble, France

Introduction: For dose-rates <1 Gy/s, like those used in external beam therapy, the dose-rate is inversely proportional to cell survival due to repair of sub-lethal DNA damage. However, previous studies (1) suggest that at dose-rates ≥ 40 Gy/s, the FLASH effect comes into play, promoting survival of normal tissue cells by proposed mechanisms like suppressing ROS production and cytokine release. In contrast, there is no differential effect of dose-rate on tumor cell survival. In this study, we investigated the effect of dose-rate on clonogenic cell survival of normal and tumor cell lines at three different dose-rates: a conventional dose-rate, one high dose-rate but below the suspected FLASH effect range and an ultra-high dose-rate.

Methods: Lung fibroblast cells MRC5, lung adenocarcinoma cells NCI-H23 and glioma cells SF188 were either sham or homogeneously irradiated with one of three dose-rates: 0.012 Gy/s (conventional, CONV), 30 Gy/s (high dose-rate, HDR) or 2500 Gy/s (ultra-high dose-rate, UHDR). Clonogenic cell survival was studied in a dose range from 1 Gy to either 6 Gy for brain cells or 8 Gy for lung cells. HDR and UHDR irradiations were carried out at the ID17 beamline of the European Synchrotron Radiation Facility (Grenoble, France) during the 4-bunch mode at 200 mA, CONV irradiations at a conventional X-ray source RS225 (Xstrahl Limited, UK) at 150 kV acceleration voltage and 10 mA. Survival curves, obtained from a colony forming assay, were fitted using the linear quadratic model.

Results: For both tumor and normal cell lines, a dose-rate of 30 Gy/s leads to increased survival when compared to CONV dose-rate. However, the cell lines reacted differently to an increase of the dose-rate to 2500 Gy/s: the lung tumor cells showed no difference between HDR and UHDR, the glioma cells exhibited a significant difference at total doses ≥ 4 Gy with a steeper survival curve falloff. Normal lung fibroblasts showed a decreased survival at UHDR for all doses compared to HDR.

Conclusion: This study constitutes the first in-vitro evidence of the FLASH effect. The results imply that the FLASH effect is already observable at 30 Gy/s, which is below the suggested threshold of 40 Gy/s. Our data are not in line with a differential effect of FLASH irradiation on tumor and normal cells as seen in-vivo. This might be explained with the in-vitro nature of the experiment, implying that the physiology of tumor and normal tissue play a role in understanding the FLASH effect. We suspect an interaction of two effects, the known correlation between dose-rate and survival, and an overlaying FLASH effect, causing the dose-rate response curve to fall off at dose-rates above the FLASH range.

References

1. Favaudon et al (2014) Sci Transl Med

Supported by the DFG Cluster of Excellence—Munich-Centre for Advanced Photonics and by the European Synchrotron Radiation Facility (ESRF).

P25-8-JD

Modulation der Strahlensensibilität mittels alleiniger sowie kombinierter PI3K/mTOR-Inhibierung im Glioblastommodell: die Rolle des PTEN-Status

Lutyj P.*, Katzer A., Djuzenova C. S., Kuger S., Polat B., Flentje M.

Universität Würzburg, Klinik für Strahlentherapie, Würzburg, Deutschland

Fragestellung: Mutationen des PI3K/Akt/mTOR-Signalwegs, vor allem des Tumorsuppressorgens *pten*, sind besonders häufig in Glioblastomen anzutreffen und verursachen die Überaktivierung des Signalwegs. Dies führt zu einer höheren Widerstandsfähigkeit gegenüber einer Radiochemotherapie. Dabei ist die Rolle des *PTEN*s bei der Entstehung der Chemo- und Radioresistenz der Glioblastome unklar. In dieser Arbeit wird an zwei Glioblastomzelllinien mit unterschiedlichem

PTEN-Status die strahlensensibilisierende Wirkung von drei verschiedenen Inhibitoren des PI3K-Wegs analysiert.

Methodik: GaMG (*pten* wt) und U373-MG (*pten* mut), zwei humane Glioblastomzelllinien mit unterschiedlichem *PTEN*-Status, wurden für 24 h entweder mit LY294002 (PI3K-Inhibitor), Rapamycin (mTOR-Inhibitor) oder NVP-BEZ235 (dualer PI3K/mTOR-Inhibitor) behandelt und anschließend bestrahlt (8 Gy). 30 min, 24 h und 48 h nach Bestrahlung wurde die Expression diverser Proteine des PI3K-Wegs (u. a. PI3K, mTOR, *p*-S6) sowie Apoptosemarker (Bcl-xL und Caspase 3) analysiert. Zusätzlich wurde die klonogene Überlebensfähigkeit anhand eines Koloniebildungstests bestimmt. Außerdem wurde mittels Durchflusszytometrie die Induktion und Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (γ H2AX) sowie die Zellzyklusverteilung untersucht.

Ergebnis: Rapamycin verursachte eine starke Depletion des Proliferationsmarkers *p*-S6 sowie des Translationsfaktors *p*-4E-BP1 in beiden Zelllinien in gleichem Maße. Ähnlich, aber etwas moderater, verhielt es sich unter dualer Inhibition mit NVP-BEZ235. Im Unterschied zu Rapamycin und NVP-BEZ235 zeigte LY294002 durch alleinige PI3K-Inhibition keinen Effekt auf die Expression dieser Proteine in beiden Zelllinien. Des Weiteren zeigte sich unter keinem der 3 Inhibitoren eine Änderung der Expression der antiapoptotischen Marker Bcl-xL sowie Caspase 3 in beiden Zelllinien.

Mittels Kolonietest konnte gezeigt werden, dass die *PTEN*-mutierte Zelllinie (U373-MG) im Vergleich zu der Zelllinie mit dem *PTEN*-Wildtyp (GaMG) eine höhere Strahlensensibilität aufweist. Allerdings konnten keine radiosensibilisierenden Effekte der PI3K/mTOR-Inhibition in beiden Zelllinien nachgewiesen werden. Dies könnte zum Teil durch den starken G1-Arrest erklärt werden. Entsprechend konnte anhand der γ H2AX Messung keine erhöhte Rate an DNA-Doppelstrangbrüchen nach Bestrahlung oder eine verzögerte Reparatur durch die duale PI3K/mTOR-Inhibition gezeigt werden.

Schlussfolgerung: Sowohl der alleinige mTOR-Inhibitor Rapamycin als auch der duale Inhibitor NVP-BEZ235 zeigten eine Hemmung der Proteintranslation in beiden Zelllinien unabhängig vom *pten*-Status. Strahlensensibilisierende Effekte konnten durch die vorausgehende Inhibierung des PI3K-Wegs 24 h vor einer Bestrahlung nicht nachgewiesen werden. Mögliche Gründe hierfür sind ein G1-Arrest und die Überaktivierung des Signalwegs durch negative Feedbackloops.

P25-9-JD

VS-4718 as a potent in vitro radio-sensitizer in a 3D multicellular model of pancreatic ductal adenocarcinoma

Allam Mohamed A.^{1,2,3*}, Thomsen A. R.², Zamboglou C.², Bronsert P.⁴, Mostafa H.³, Amen A.³, Brunner T.^{2,5}

¹Uniklinik RWTH Aachen, Radio-Onkologie und Strahlentherapie, Aachen, Germany

²Uniklinik Freiburg, Radiotherapy, Freiburg, Germany

³Assiut University Hospitals, Clinical oncology and Nuclear medicine, Assiut, Egypt

⁴Uniklinik Freiburg, Institute for Surgical Pathology, Freiburg, Germany

⁵Uniklinik Magdeburg, Radiotherapy, Magdeburg, Germany

Background and purpose: Integrin-FAK axis in Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) plays multiple roles in cancer cell proliferation, anchorage independent growth, migration, cancer stem population and resistance to therapies. Also, the microenvironment of PDAC is unique with extensive dismal reaction, which is believed to share in treatment resistance of PDAC.

Material and methods: We queried *ITGB-1* (beta-1 Integrin gene) and *PTK2* (FAK gene) alterations and mRNA on cBioPortal for Cancer Genomics (<http://www.cbioportal.org/>)¹ utilizing the dataset of Pancreatic Adenocarcinoma (TCGA, Provisional). Then we examined the

effect of FAK-inhibition using VS-4718, a potent FAK-TKI, on the radiation-sensitivity of multicellular tumor spheroids from PSN-1 cell line and pancreatic stellate cell line (LTC-14) using a conical agarose microwell array (CAMA).

Results: The TCGA-Provisional study included 186 samples from 185 PDAC patients. Alterations in ITGB-1 gene or its transcription were identified only in 5% from PDAC samples while alteration from PTK2 was identified in 24% from the patients. Gain-of-function and amplification were frequent in PTK2-gene alteration 48 and 12 cases respectively, while gene-copy gain in ITGB-1 occurred in 10 cases only with no recorded gene amplification in the sample cohort.

The combination of VS-4718 and radiation produced a spheroid-control (inhibition of spheroid growth) at lower doses in comparison to radiation alone. The Growth of the tumor-stroma aggregates was completely stopped after radiation dose of 20 Gy, meanwhile, combining VS-4718 and radiation achieved this effect at 10 Gy only. The spheroid control probability 50 (SCP50) was 9,8 Gy and 3,8 Gy for radiation alone and radiation + VS-4718, respectively.

Conclusion: FAK is frequently overexpressed in PDAC and represents a potential target for future therapies.

VS-4718 effectively potentiates radiotherapy to inhibit the growth of the multicellular PDAC spheroids

References

1. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, et al (2012) The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov.* 2(5):401–404. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0095>.

P25-10-jD

Evaluation of CD44v6 targeting strategies in HNSCC

Osterode E.^{1*}, Schötz U.², Orth M.^{1,3,4}, Selmansberger M.⁵, Schuster J.¹, Hess J.^{1,5,6}, Unger K.^{1,5,6}, Zitzelsberger H.^{1,5,6}, Belka C.^{1,3,6}, Lauber K.^{1,3,6}

¹Department of Radiation Oncology, University Hospital LMU, Munich, Germany

²Department of Radiotherapy and Radiooncology, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany

³German Cancer Consortium (DKTK), Munich, Germany

⁴German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

⁵Helmholtz Zentrum München, Research Unit of Radiation Cytogenetics, Neuherberg, Germany

⁶Clinical Cooperation Group Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the sixth most frequent tumor entity worldwide and is associated with poor prognosis. Despite intense treatment regimens comprising concomitant radiochemotherapy with or without prior surgery, recurrence is frequent, and 5-year overall survival rates remain limited to less than 50%. Therapeutic failure is commonly attributed to therapy resistance, but apart from the HPV status no suitable clinically established molecular markers which predict treatment outcome are available. Aim of our study was to identify such markers and to characterize their eligibility as potential targets in combined modality treatment approaches.

Taylor made transcript-level analysis of the TCGA HNSCC patient cohort RNAseq data revealed an association of CD44v6 overexpression (CD44 transcripts containing the variant exon v6) and impaired overall survival. In vitro we observed a significant positive correlation between radioresistance and CD44v6 expression in a panel of 7 HNSCC cell lines.

Therefore, we developed CD44v6 targeting strategies involving competitive peptides and CD44v6-targeting aptamers as well as an indirect targeting approach via TGFβ-Receptor I inhibition.

Upon targeting CD44v6 by peptides in combination with radiotherapy we could only detect irradiation-associated effects on cellular viability, clonogenic survival, proliferation, irradiation-induced senescence, and apoptosis, but no effect of additional peptide treatment.

Via systematic evolution of ligands by exponential enrichment (SELEX) technology aptamers against CD44v6 were created. Binding assays with purified CD44v6 as well as CD44v6 expressed on the cell surface will identify the aptamers with the highest binding affinity. Subsequently, 5-fluorouracil (5-FU) will be incorporated into these aptamers with the aim of targeted delivery for radiosensitizing.

Since direct targeting strategies so far have not shown promising effects, we tried to target upstream signaling of CD44v6. In this regard, TGFβ signaling has been reported to mediate CD44v6 expression. Accordingly, TGFβ-Receptor I (TGFβ-RI) may be a suitable indirect target. Upon TGFβ-RI inhibition we observed a decrease in CD44v6 expression by flowcytometric analysis. Conversely, we saw an increase in CD44v6 expression levels when stimulating cells with recombinant human TGFβ1. Clonogenic survival assays with TGFβ-RI inhibition in combination with radiotherapy are currently underway.

Overall, our study identifies CD44v6 as a driver of therapy resistance in a subset of HNSCCs with increased CD44v6 expression. By understanding the underlying mechanisms targeted treatment modalities are currently being evaluated in order to ascertain CD44v6's potential as a molecular target in personalized radiotherapy of HNSCC.

P25-11-jD

Inhibition of Mre11 enhances radiosensitizing effect of cisplatin in NSCLC cell lines

Erol B. Y.^{1*}, Sak A.¹, Riaz A. M.¹, Groneberg M.¹, Melnikova M.², Thomale J.², Stuschke M.¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Strahlentherapie, Essen, Germany

²Universitätsklinikum Essen, Institut für Zellbiologie, Essen, Germany

Purpose: Cisplatin (CP) is used as a chemotherapeutic agent in combination with radiotherapy to treat patients with non-small cell lung cancer cell lines (NSCLC). However, the development of cisplatin resistance decreases its effectiveness and is influenced by many factors including DNA repair. Mre11, one of the consisting proteins of the MRN complex was inhibited with small molecule inhibitor mirin and evaluated its effects on the sensitization of NSCLC upon CP and irradiation.

Methods: Human NSCLC cell lines, A549, H1299 (less cisplatin sensitive) and H460, H661 (cisplatin sensitive), were treated with mirin, CP and/or combination of both drugs before ionization radiation (IR). Cell proliferation, clonogenic assays, cisplatin Pt-[GG] intrastrand adduct formation and foci formation assays were used to characterize the effects of treatments.

Results: Mirin significantly inhibited NSCLC cell proliferation in a dose and time-dependent manner. The combination treatment of Mirin/CP and IR exhibited the highest antiproliferative effect compared to IR alone, CP/IR or Mirin/IR. The concurrent use of mirin/CP and IR was also analyzed by clonogenic survival. The sensitizing effect of CP on radiation sensitivity in less cisplatin sensitive NSCLC cell lines A549 ($p \leq 0.01$) and H1299 ($p \leq 0.05$) was enhanced by mirin. However, the same effect was not observed on cisplatin sensitive NSCLC cell lines, H460 and H661. At the DNA level, mirin increased Pt-[GG] DNA adducts levels in cisplatin resistant cell lines but no significant change was observed in cisplatin sensitive cell lines.

Conclusion: The present data show that mirin can significantly increase the sensitisation of NSCLC after combined treatment with CP/IR, especially in cell lines which are shown to be less sensitive to CP. Thus, the present results show that inhibition of Mre11 with mirin can be a step stone for further studies to overcome the cisplatin resistance in NSCLC.

P25-12-jD

Systematische Identifizierung molekularer Korrelate der Radioresistenz im Mammakarzinom durch Dimensionsreduktion klonogener Überlebensdaten

Brix N.^{1*}, Hennel R.¹, Belka C.^{1,2}, Lauber K.¹

¹Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, München, Deutschland

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), DKTK Partner Site Munich, München, Deutschland

Fragestellung: Mit rund 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist das Mammakarzinom die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen in Deutschland. Die große Mehrheit der Patientinnen wird – neben Chirurgie und Chemotherapie – mit einer Strahlentherapie behandelt, jedoch sind bis heute keine Biomarker für die Radioresistenz von Mammakarzinomen etabliert und entsprechend keine molekularen Zielstrukturen zur Radiosensibilisierung bekannt.

Ausgehend von der In-vitro-Charakterisierung der Radioresistenz von Zelllinien der Mamma durch Koloniebildungstests ist das übergeordnete Ziel dieser Arbeit daher die Identifizierung solcher molekularer Korrelate der Radioresistenz und möglicher Zielstrukturen zur Radiosensibilisierung von Mammakarzinomen.

Methodik: Durch Koloniebildungstests wurde das klonogene Überleben von 15 Mammakarzinom-Zelllinien und zwei nicht-neoplastischen Brustepithellinien nach Bestrahlung (0–10 Gy) bestimmt. Die weitere Analyse der Daten erfolgte durch Hauptkomponentenanalyse. Hierbei wurde für jede Zelllinie ein Radioresistenz-Score ermittelt. Des Weiteren wurde die Induktion von Apoptose, Nekrose und Seneszenz nach Bestrahlung im Zeitverlauf gemessen und die erhaltenen Daten mit den zuvor bestimmten Radioresistenz-Scores korreliert.

Ergebnis: Hinsichtlich des klonogenen Überlebens nach Bestrahlung gab es erwartungsgemäß sehr große Unterschiede zwischen den Zelllinien. Aus den Daten konnten durch Hauptkomponentenanalyse Radioresistenz-Scores für jede Zelllinie extrahiert werden; über 90 % der Varianz des Datensatzes wurden dabei durch die erste Hauptkomponente erklärt. Diese wurde von allen Inputvariablen nahezu gleich stark beladen und folglich als Maß für die Radioresistenz der Zelllinien für den analysierten Dosisbereich in den anschließenden Korrelationsanalysen verwendet.

Die Induktion von nekrotischem Zelltod konnte so bereits als Korrelat der Radioresistenz der untersuchten Zelllinien identifiziert werden. Apoptotischer Zelltod wurde nach Bestrahlung hingegen nur in sehr geringem Ausmaß detektiert. Hinsichtlich der Seneszenzinduktion fiel die Antwort innerhalb des Zelllinien-Sets sehr heterogen aus.

Schlussfolgerung: Die sich zwischen den Zelllinien stark unterscheidende Radioresistenz kann durch die mithilfe der Hauptkomponentenanalyse erhaltenen Radioresistenz-Scores mit großer Tiefe und Breite abgebildet werden.

Als Korrelat der Radioresistenz der Zelllinien in vitro wurde nekrotischer, jedoch nicht apoptotischer, Zelltod gefunden. Derzeit läuft eine umfassende multi-level Omics-Charakterisierung (Transkriptom-, miRNAom-, Methylo- und DNA-Kopienzahlebene) der Zelllinien und deren Korrelation mit den extrahierten Radioresistenz-Scores mit dem Ziel der Identifizierung molekularer Korrelate der Radioresistenz und möglicher Kandidaten zur molekular zielgerichteten Radiosensibilisierung im Mammakarzinom.

P25-13-jD

Effiziente Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen in humanen mesenchymalen Stammzellen nach Behandlung mit diversen Chemotherapie-Klassen

Rühle A.^{1,2,3*}, Münz F.^{1,2,3}, Vidoni D.^{1,2}, Lopez Perez R.^{1,2}, Saffrich R.⁴, Weber K.-J.³, Debus J.^{2,3,5}, Huber P.E.^{1,2,3}, Nicolay N.H.^{5,6,7}

¹Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Molekulare Radioonkologie, Heidelberg, Deutschland

²Heidelberger Institut für Radioonkologie (HIRO), Heidelberg, Deutschland

³Universitätsklinik Heidelberg, Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

⁴Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Institut für Transfusionsmedizin und klinische Immunologie, Mannheim, Deutschland

⁵Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Klinische Kooperationsseinheit Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

⁶Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

⁷Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Freiburg, Deutschland

Fragestellung: Mesenchymale Stammzellen (MSCs) stellen aufgrund ihrer regenerativen Eigenschaften eine potenzielle zellbasierte Therapieform zur Behandlung Chemotherapie-bedingter Nebenwirkungen dar. Während die Strahlenresistenz von humanen MSCs bereits gezeigt wurde, variiert die Sensitivität gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika in Abhängigkeit von der jeweiligen Chemotherapie-Klasse. Inwieweit die DNA-Doppelstrangbruchreparatur einen Einfluss hinsichtlich dieser differenziellen Chemotherapie-Sensitivität besitzt, ist bisher weitgehend unbekannt.

Methodik: Zur Bestimmung des klonogenen Überlebens und der Proliferationsfähigkeit von humanen Knochenmark-MSCs nach Behandlung mit Chemotherapeutika verschiedener Chemotherapie-Klassen (Platinderivate, Topoisomerase-Hemmer, Antibiotika, Antimetabolite) wurden klonogene Assays und Proliferationsversuche durchgeführt. Immunzytochemische Färbungen dienten zur Quantifizierung der adipogenen, osteogenen und chondrogenen Differenzierung. Die Reparaturkinetik behandlungsinduzierter γ H2AX-Foci wurde sowohl durchflusszytometrisch als auch mittels Immunfluoreszenz-Färbungen analysiert. Der Einfluss der beiden maßgeblichen DNA-Doppelstrangbruch-Reparaturwege NHEJ (non-homologous end-joining) und HR (homologous recombination) wurde dabei mit Hilfe von DNA-PK- und Rad51-Immunfluoreszenz-Färbungen erfasst.

Ergebnis: Die Chemotherapie-Sensitivität von MSCs variierte abhängig von der jeweiligen Chemotherapie-Klasse. Die Differenzierungsfähigkeit entlang der adipogenen, osteogenen und chondrogenen Linie blieb hingegen nach Behandlung mit fast sämtlichen Chemotherapeutika erhalten. Untersuchungen der Reparaturkinetik von γ H2AX-Foci zeigten eine effiziente Reparatur behandlungsinduzierter DNA-Doppelstrangbrüche, welche weitgehend unabhängig vom jeweiligen Chemotherapeutikum war. Mit Hilfe von Ko-Lokalisationsanalysen konnte dabei die Bedeutung sowohl des NHEJ-als auch des HR-Signalwegs in der Reparatur behandlungsinduzierter DNA-Doppelstrangbrüche gezeigt werden.

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass die Sensitivität von humanen MSCs gegenüber Chemotherapeutika verschiedener Chemotherapie-Klassen variierte. Im Gegensatz dazu ließ sich relativ unabhängig von der jeweiligen Chemotherapie-Klasse eine effiziente DNA-Reparatur mit Hilfe des NHEJ- und HR-Signalwegs nachweisen.

P26 – Strahlenphysik Teil 1

P26-1-jD

Implementierung und erste klinische Erfahrungen mit dem Halcyon Linearbeschleuniger

Zimmermann M.^{*}, Sabatino M., Heyden S., Giro C., Bischoff R., Kretschmer M.

Radiologische Allianz, Strahlentherapie, Hamburg, Deutschland

Fragestellung: Das Halcyon-System (Fa. Varian, Palo Alto, USA) in der Version 2.0 ist ein kompaktes, auf einer Ring-Gantry montiertes Linearbeschleunigersystem mit Bildgebungskomponenten. Eine CT-ähnliche Öffnung mit einem Durchmesser von 100 cm ermöglicht Rotationsgeschwindigkeiten von bis vier Umdrehungen pro Minute. Die Kollimierung des ausgleichsfilterlosen (FFF) 6MV Behandlungsstrahls als IMRT- oder VMAT-Behandlung, erfolgt durch einen Dual-Layer MLC (28 × 28 cm²) mit einer virtuellen Leafbreite von 5 mm, der durch ein permanent im Strahlengang befindliches EPID visualisiert wird. Zwingend jeder Fraktion vorgeschaltet ist IGRT, entweder als kV-CBCT mit iterativer Bildrekonstruktion oder orthogonale 2D-MV-Aufnahmen. Wir berichten erstmals über Implementierung und 6-monatige klinische Erfahrungen mit dem Halcyon-System in der Version 2.0.

Methodik: Die Umlaufzeit pro Fraktion und Patient (Transfer Umkleide/Halcyon, Lagerung, IGRT, Behandlung, Transfer Halcyon/Umkleide) sowie elementare Planparameter wurden durch ARIA-Datenbankanalyse ermittelt. Vergleiche von ausgewählten VMAT Plan- und IGRT-Parametern erfolgten gegen einen TrueBeam-Linearbeschleuniger. Die Qualitätssicherung von VMAT und IMRT-Plänen erfolgt regelmäßig mit PortalDosimetrie (PD) und für die ersten 50 Patienten zusätzlich durch Octavius4D-Phantom- sowie Absolutdosis Messungen.

Ergebnis: Die Installationszeit betrug 3 Wochen und beinhaltete neben Abnahmen und TÜV-Prüfungen auch die Validierung des in ARIA fest implementierten Beam-Modells. 56 % von insgesamt 110 untersuchten PTV wurden mit 2, 39 % mit 3 und 9 % mit 4 Feldern erfasst. Das mittlere PTV-Volumen war 751 cm³ ± 597 cm³ bei einer max. cranio-caudalen Ausdehnung von 33 cm. Die erreichbaren VMAT-Planqualitäten basierend auf 6MV FFF und virtueller 5 mm Leafbreite waren mit TrueBeam-Plänen (5 mm Leafbreite, 6MV FF) vergleichbar. Die lokalen γ -Passraten von 135 IMRT- und VMAT-Feldern betragen 95,7 % ± 2,1 % für Octavius 4D (3 %/3 mm), 100 % ± 0,1 % für PD (3 %/3 mm) und 99,7 % ± 0,4 % für PD (2 %/2 mm). Die mittlere Umlaufzeit von 3782 Fraktionen betrug 06.51 min ± 02.04 min. Dosisreduzierte CBCT im Beckenbereich stellten sich in einem Field of View (FoV) von 50 cm mit CBCT kontrastreich und rauscharm dar und waren mit insgesamt 39s (Akquisition, Fusion und Adaptierung) um 60 % schneller als TrueBeam CBCT-Prozeduren.

Schlussfolgerung: Mit dem Halcyon-System kann eine deutlich verkürzte Umlaufzeit der Patienten erreicht werden. Herstellerunabhängige Dosismessungen belegen eine hohe Reproduzierbarkeit der berechneten IMRT- und VMAT-Pläne. Feldgröße und Energie wirkten sich nicht limitierend auf die Bestrahlungsplanung aus. Die schnelle Verfügbarkeit von iterativ rekonstruierten CBCT im Beckenbereich mit großen FoV kann als Basis für zukünftige Adaptionsstrategien von interfraktionellen anatomischen Veränderungen dienen.

P26-2-jD

Abschätzung und Quantifizierung der Abhängigkeiten der Bragg-Peak Verbreiterung durch Lungengewebe in der Protonentherapie

Flatten V.^{1,2*}, Baumann K.-S.^{1,2}, Weber U.³, Lautenschläger S.^{1,4}, Eberle F.^{1,4}, Zink K.^{1,2,4}, Engenhardt-Cabillic R.^{1,4}

¹Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Strahlentherapie, Marburg, Deutschland

²Technische Hochschule Mittelhessen, Institut für Medizinische Physik und Strahlenschutz, Gießen, Deutschland

³GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Biophysik, Darmstadt, Deutschland

⁴Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum (MIT), Marburg, Deutschland

Fragestellung: Sehr feine Strukturen, wie z. B. die der Alveolen, führen in der Protonentherapie zu einer Verbreiterung des Bragg-Peaks. In Bestrahlungsplanungs-CTs werden diese Strukturen in der Lunge nicht aufgelöst, so dass diese Verbreiterung in der Dosisberechnung nicht berücksichtigt werden kann. Unberücksichtigt kann diese Bragg-Peak Verbreiterung jedoch zu einer Unterdosierung im Tumor führen. Verschiedene Einstellungen, wie z. B. die Tiefe in der Lunge und die Tumorgöße wurden untersucht um die Effekte der Verbreiterung auf die Dosisverteilung bei der Protonenbestrahlung von Lungenkarzinomen abschätzen zu können, auch wenn diese Verbreiterung in der Standardroutine der Planung nicht berechnet werden kann.

Methodik: An CT-Phantomen, welche aus einen in Lungengewebe eingebetteten Tumor bestehen, wurde eine Dichtemodulation der Lungenvoxel durchgeführt, die die Verbreiterung des Bragg-Peaks reproduziert [1]. Anschließend wurden die zuvor generierten Protonenbestrahlungspläne mit dem Monte-Carlo Toolkit TOPAS auf den normalen und auf den Dichte-modulierten CTs nachgerechnet, so dass ein Vergleich der resultierenden Dosisverteilungen eine Bestimmung des Effektes der Bragg-Peak Verbreiterung möglich macht. Um eine Abschätzung des Effektes in Abhängigkeit von z. B. der Tumorgöße oder Form, sowie der Tiefe des Tumors in der Lunge geben zu können, wurden die verschiedenen Parameter entsprechend variiert.

Ergebnis: Die Berücksichtigung der Bragg-Peak Verbreiterung führt generell zu einer Dosisreduktion im PTV. Sowohl die mittlere Dosis, als auch die D₉₅, D₈₀ und D₂₀ zeigten im Vergleich zu der konventionellen Plandosis geringere Dosiswerte. Es konnte gezeigt werden, dass die Unterdosierung im PTV mit zunehmender Tiefe des Tumors in der Lunge steigt. Für eine feste Tumorgöße steigt die Dosisreduktion der mittleren Dosis von -1 % auf -4 %, wenn die Strecke in Lunge von 2 cm auf 10 cm vergrößert wird. Wurde jedoch die Tiefe in der Lunge konstant gehalten und der Tumor vergrößert, so zeigte sich eine Verminderung der Dosisreduktion mit größerem Tumor. Für ein PTV-Volumen von 4 cm³ zeigte sich eine Unterdosierung von -4 %, für eine Größe von 38 cm³ verminderte sich die Dosisreduktion auf -2 %.

Schlussfolgerung: Um die Bragg-Peak Verbreiterung durch Lungengewebe abschätzen zu können, wurden verschiedene Szenarien simuliert und analysiert. Die verschiedenen Einflussfaktoren konnten miteinander verbunden werden, so dass eine Abschätzung der Dosisreduktion im PTV für beliebige Tumorpositionen und Größen bei bekannter Tiefe in Lunge und Form des Tumors möglich ist.

Literatur

1. Baumann et al. An efficient method to predict and include Bragg curve degradation due to lung-equivalent materials in Monte Carlo codes by applying a density modulation Phys. Med. Biol.

P26-3-jD

Monte Carlo Simulationen und Dosismessungen eines patientenindividuellen 3D-Reichweitenmodulators für die Protonentherapie

Simeonov Y.^{1*}, Weber U.², Schuy C.², Penchev P.¹, Engenhardt-Cabillic R.³, Zink K.^{1,3}

¹Technische Hochschule Mittelhessen, Institut für Medizinische Physik und Strahlenschutz, Gießen, Deutschland

²GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt, Deutschland

³Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Marburg, Deutschland

Fragestellung: Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung und Validierung eines neuartigen 3D-Reichweitenmodulators für die sehr schnelle Bestrahlung bewegter Tumore. Im Gegensatz zum Raster-scan-Verfahren, bei dem die hohe Anzahl von Iso-Energie-Schichten mit relativ langen Bestrahlungszeiten verbunden ist, braucht der 3D-Modulator nur eine einzige Energie, um eine homogene und hochkonformale 3D-Dosisverteilung zu erzeugen. Dadurch wird die Bestrahlungszeit extrem verkürzt.

Methodik: Ausgehend von den bisherigen umfangreichen Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet wurde nun ein 3D-Modulator aus echten CT-Patientendaten entwickelt. Die dafür notwendigen Informationen wurden mit einem Ray-Tracing Algorithmus berechnet. Ein Lungentumor mit komplexer 3D-Kontur und irregulären distalen und proximalen Kanten wurde bewusst gewählt, um ein Worst-Case-Szenario zu simulieren und die Grenzen des neu entwickelten Verfahrens zu untersuchen.

Der 3D-Modulator besteht aus vielen feinen pyramidenförmigen Strukturen (Pins) mit ~4 mm² Grundfläche. Die Verwendung solcher Pins ermöglicht einen zusätzlichen Freiheitsgrad, d. h. die Länge und die Form jedes einzelnen Pins können nun unabhängig voneinander variiert und so optimiert werden, dass die finale 3D-Form des Modulators der 3D-Tumorform entspricht. Der 3D-Reichweitenmodulator erzeugt bei der Bestrahlung ein quasistatisches, konformes Bestrahlungsfeld.

Der Modulator wurde für 151,77 MeV Protonen optimiert, anschließend trianguliert und mit einem 3D-Drucker im hochqualitativen Rapid Prototyping-Verfahren hergestellt. Die modulierenden Eigenschaften des Reichweitenmodulators und die resultierende Dosisverteilung wurden mit dem FLUKA Monte Carlo (MC) Code untersucht. Zusätzlich wurde in FLUKA eine eigene Benutzeroutine implementiert, um das intensitätsmodulierte Raster-scan-Verfahren nachzubilden und die komplexe Geometrie des Modulators zu berücksichtigen.

Um die Ergebnisse der MC-Simulationen zu validieren wurden im Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum (MIT) Dosismessungen durchgeführt. Die Dosis wurde mit einem 2D Ionisationskammer-Array (977 ICs) mit 2,5 mm lateraler Auflösung gemessen. Ein binärer Range Shifter, bestehend aus einem Satz verfahrbarer Polyethylenplatten, wurde benutzt um die gewünschte Messtiefe zu variieren.

Ergebnisse: Die am Beschleuniger gemessenen und mit FLUKA simulierten Dosisverteilungen stimmen sehr gut überein und bestätigen den theoretisch zu erwartenden Modulationseffekt. Die Dosisverteilung ist homogen und umschließt den Tumorform hochkonform sowohl an der distalen, als auch an der proximalen Kante.

Schlussfolgerung: Der Einsatz modernster 3D-Drucktechnik zur Herstellung komplexer Modulatoren ist möglich. Der 3D-Reichweitenmodulator könnte aufgrund der sehr kurzen Bestrahlungszeiten eine Alternative zur Behandlung von Lungentumoren mit der gleichen Konformität wie das Raster-scan-Verfahren sein.

P26-4-jD

Benchmarking eines Moduls zur Monte-Carlo-Simulation des Protonentransports im PENELOPE-Code

Verbeeck N.^{1,2,3*}, Smyczek S.^{1,3,4}, Wulff J.^{1,3}, Bäumer C.^{1,3,5}, Timmermann B.^{1,3,5,6}, Brualla L.^{1,2,3}

¹Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE), Essen, Deutschland

²Universität Duisburg Essen, Medizinische Fakultät, Essen, Deutschland

³Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Essen, Deutschland

⁴Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Lehrstuhl für Festkörperphysik, Düsseldorf, Deutschland

⁵Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Strahlentherapie und Bildgebung, Heidelberg, Deutschland

⁶Universitätsklinikum Essen, Klinik für Partikeltherapie, Essen, Deutschland

Fragestellung: PENH ist ein neu kodiertes Modul zur Simulation des Protonentransports in Verbindung mit dem Monte Carlo (MC) Code PENELOPE [1]. Der Zweck dieser Arbeit ist es, dieses Modul zu validieren. PENH verwendet berechnete Differentialquerschnitte für elastische Kollisionen mit Protonen, die sowohl Elektronenabschirm-effekte als auch Kernstruktureffekte beinhalten. Protoneninduzierte Kernreaktionen werden aus Informationen in der ENDF-6-Datenbank [2] oder aus alternativen nuklearen Datenbanken im ENDF-Format simuliert.

Methodik: Die Ergebnisse der Simulationen mit PENH werden mit den Simulationsdaten von TOPAS MC v3.1p2 [3], RayStation 6 MC [4] und PENH-S verglichen. PENH-S ist die hadronische Implementierung im PENH von Sterpin et al. [5]. In allen Simulationen wurde ein aus Messungen abgeleitetes Fermi-Eyges [6] Strahlmodell mit drei nominalen Energien von 100, 160 und 225 MeV verwendet. Das Strahlmodell reproduzierte den Phasenraum einer IBA Pencil Beam-Scanning-Nozzle [7]. Die simulierte Geometrie bestand aus einem Wasserphantom mit einer 50 cm dicken Luftschicht davor in Richtung Quelle. Die Ergebnisse der berechneten Energiedosis wurden mit experimentellen Daten verglichen, die mit dem MatriXX PT 2D-Detektor (IBA Dosimetry) [8] gewonnen wurden.

Ergebnis: Tiefendosisprofile, die bei unterschiedlichen Radien von der Mittelachse aus gemessen werden, wurden mit denen aus den MC Simulationen verglichen. Zwischen den ausgewerteten Codes besteht Übereinstimmung mit den experimentellen Daten bis zu 3 cm von der zentralen Strahlachse entfernt, d. h. bis in den Niedrigdosisbereich, wo die Energiedosis um drei Größenordnungen sinkt. Die Ergebnisse von TOPAS MC stimmen mit experimentellen Daten überein, die bis zu sechs Größenordnungen unter dem Maximum liegen. Die Ergebnisse sowohl von RayStation als auch von PENH reproduzieren qualitativ das experimentelle Verhalten in den Bereichen mit niedriger Energiedosis von drei bis sechs Größenordnungen unter dem Maximum. Die Ergebnisse von PENH-S reproduzieren die zentrale Strahlachse nicht in vergleichbarer Übereinstimmung wie TOPAS oder PENH.

Schlussfolgerung: Die bessere Übereinstimmung zwischen TOPAS MC und experimentellen Daten ist zum Teil darauf zurückzuführen, dass TOPAS MC den Neutronentransport berücksichtigt und PENH nicht. Ebenso ergeben sich Unterschiede aus den physikalischen Modellen und *Tracking*-Schemata. Wir kommen zu dem Schluss, dass der PENELOPE/PENH-Code Ergebnisse liefert die in strahlentherapeutisch relevanten Größenordnungen mit den Messungen übereinstimmen.

Literatur

1. F. Salvat and J. M. Quesada, (to be published)
2. M. Herman and A. Trkov, ENDF-6 *Nuclear Energy Agency* July, 2010
3. J. Perl et al., *Med. Phys.* 39 6818–37, 2012
4. RaySearch Lab ABRSL-DRS-6.0-REF-EN-01.0-2016-12-22, 2016
5. E. Sterpin et al., *Med. Phys.* 40, 2013
6. B. Gottschalk, *arXiv:1204.4470v2*, 2012
7. L. Lin et al. *Phys. Med. Biol.*, 59(2)(2014), p. 493
8. IBA Dosimetry GmbH, P-09-005-510-00201, 2012

P26-5-jD

Untersuchung der Energieabhängigkeit verschiedener 2D-Arrays in hochenergetischen klinischen Photonenstrahlen

Voges S.*, Stelljes T. S., Looe H. K., Poppe B., Willborn K.

Carl von Ossietzky Universität, Universitätsklinik für Medizinische Strahlenphysik, Medizinischer Campus Pius Hospital, Oldenburg, Deutschland

Fragestellung: Detektoren weisen unter Nicht-Referenzbedingungen potentiell eine Abhängigkeit zur mittleren Photonenenergie E_m auf. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Energieabhängigkeit verschiedener Detektorarrays.

Methodik: Das OCTAVIUS 1500 sowie das OCTAVIUS 729 mit luftgefüllten Ionisationskammern, das OCTAVIUS 1000SRS mit flüssigkeitsgefüllten Ionisationskammern (alle PTW, Freiburg, Deutschland) und das MapCHECK2 mit Silizium-Dioden (Sun Nuclear Corporation, Melbourne, USA) wurden untersucht.

Zur Untersuchung der Energieabhängigkeit unter Nicht-Referenzbedingungen wurde die relative Energiedosis mit der zentralen Kammer des jeweiligen Arrays bei unterschiedlichen Tiefen (2 bis 20 cm) und Feldgrößen des Bestrahlungsfeldes ($4 \times 4 \text{ cm}^2$ bis $20 \times 20 \text{ cm}^2$) in wasseräquivalenten Material (RW3) gemessen. Als Referenzdetektor wurde ein Semiflex 31010 Detektor benutzt (PTW, Freiburg, Deutschland), der nach Chofor et al. [1] bzw. DIN 6800-2 auf die Änderung seines Ansprechens korrigiert wurde. Messungen erfolgten mit einem Siemens ARTISTE (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit 6MV. Das Verhältnis der Messwerte der Detektorarrays M_{array} und des Referenzdetektors M_{ref} wurde in allen Messpunkten bestimmt und bei einer Tiefe von 10 cm und einer Feldgröße von $10 \times 10 \text{ cm}^2$ normiert. Als Abschätzung der Energieabhängigkeit wurde die maximale Schwankung von $M_{\text{ref}}/M_{\text{array}}$ berechnet.

Die mittleren Photonenenergien an den Messorten der Detektoren wurden mit einem Siemens ARTISTE Beschleunigermodell in der Software EGSnrc 2017 (National Research Council, Kanada) für die unterschiedlichen Feldgrößen und Messtiefen bestimmt.

Ergebnis: Für die untersuchten Feldgrößen und Messtiefen reicht die mittlere Photonenenergie von 0,89 bis 1,844 MeV. Für eine luftgefüllte Ionisationskammer des OCTAVIUS 729 beträgt die maximale Schwankung von $M_{\text{ref}}/M_{\text{array}}$ in diesem Messbereich 0,85 %, bei der des OCTAVIUS 1500 bis zu 1,3 %. Bei der flüssigkeitsgefüllten Ionisationskammer des OCTAVIUS 1000SRS liegt eine maximale Schwankung von 1,41 % vor, während es bei der Si-Diode des MapCHECK2 1,58 % sind. Ähnliche Werte für die Energieabhängigkeit der Ionisationskammerarrays wurden auch von Stelljes *et al.* [2] bestätigt. Die maximale Unsicherheit der ermittelten Energieabhängigkeiten wurde mit 0,54 % berechnet.

Schlussfolgerung: Die Untersuchung zeigt, dass Arrays mit luftgefüllten Ionisationskammern eine etwas geringere Energieabhängigkeit aufweisen als Si-Dioden oder flüssigkeitsgefüllte Ionisationskammern. Je nach Variation der mittleren Photonenenergie im Messfeld eines 2D-Arrays sollte eine Anwendung von Korrekturfaktoren in Betracht gezogen werden.

Literatur

- 1.N.Chofor *et al.* Z.Med. Phys. 24, 27–37 (2014)
- 2.T.S. Stelljes *et al.* Med. Phys. 42, 1528 (2015)

P26-6-jD

Radiobiologische Evaluierung des SIP-Konzepts (Simultan Integrierte Protektion) auf der Grundlage von TCP und NTCP

Thomann B.^{1*}, Baltas D.¹, Grosu A.-L.², Brunner T.³, Gkika E.²

¹Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Abteilung Medizinische Physik, Freiburg, Deutschland

²Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland

³Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Strahlentherapie, Magdeburg, Deutschland

Fragestellung: Im Planungs-CT können Planning Target Volume (PTV) und Planning Risk Volume (PRV) sich aufgrund von Sicherheitssäumen oder Patientenbewegung (4D-CT) überschneiden. Im SIP-Konzept wird dieser Bereich als simultan integriertes Protektionsvolumen (PTV_{SIP}) definiert. Die eigentliche Verschreibungsdosis wird bei der Planung im PTV_{SIP} reduziert, um das Risikoorgan zu schonen, und im restlichen PTV_{dom} eskaliert, um die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) insgesamt nicht zu verringern. Die vorgestellte Studie untersucht die Möglichkeiten und Grenzen dieses Konzepts.

Methodik: Auf Grundlage der Bestrahlungsdaten von 40 am Universitätsklinikum Freiburg bestrahlten Pankreaskarzinom-Patienten (23 mit SIP-Konzept, 17 klassisch) wurde ein repräsentatives, voxelbasiertes Modell entwickelt, in dem die bestrahlten Volumina als Kugeln genähert werden und realistische Dosisverteilungen sowie Organbewegungen simuliert werden können. Bei der Bestrahlungsplanung wurde für jeden Patienten in jeder Atemphase eines 4D-CTs das GTV konturiert. Im Planungs-CT (average) ergab sich aus den GTVs das ITV und daraus mit einem Margin von 4 mm das PTV. Die Parameter des linear-quadratischen Modells für die TCP-Berechnung wurden mittels Least-Squares-Fitting der Berechnungen für die 17 klassisch bestrahlten Patienten an Literaturwerte zum Zusammenhang zwischen Dosis und lokaler Kontrolle ermittelt. Für verschieden große relative SIP-Volumina und schrittweise Dosis-Reduktion im PTV_{SIP} bzw. -Eskalation im PTV_{dom} werden die TCP für das sich innerhalb des ITVs bewegende GTV sowie die NTCP für das sich ebenfalls bewegende Risikoorgan berechnet.

Ergebnis: Für jedes relative PTV_{SIP} ergibt sich eine eigene Abhängigkeit der TCP-Veränderung von der Dosisvariation in PTV_{SIP} und PTV_{dom} . Die TCP-Veränderung hängt darüber hinaus von der Höhe der ursprünglichen Verschreibungsdosis bzw. der daraus resultierenden Grund-TCP ab. Umfasst das PTV_{SIP} beispielsweise 20 % des gesamten PTVs ($V_{\text{PTV}} = 24 \text{ cm}^3$) bei einer Grund-TCP von 85 %, so können Dosis-Reduktionen im PTV_{SIP} um bis zu 15 % noch realistisch durch Dosis-Eskalationen im PTV_{dom} um bis zu 10 % ausgeglichen werden. Dabei bleibt die Grund-TCP erhalten, während die NTCP sinkt. Die Abhängigkeit der benötigten Dosis-Eskalation im PTV_{dom} von der -Reduktion im PTV_{SIP} verläuft jedoch nicht linear, sondern stark exponentiell mit einer klaren Grenze, ab der höhere Dosis-Reduktionen im PTV_{SIP} nicht mehr kompensiert werden können.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Bestrahlungsplanung mit dem SIP-Konzept nicht einheitlich, sondern patientenindividuell erfolgen sollte, da die maximal mögliche Dosis-Reduktion im PTV_{SIP} empfindlich ist im Hinblick auf die zugrundeliegende Anatomie. Dabei zeigt sich jedoch ein großes Potential des SIP-Konzepts, die NTCP durch Variation der Dosis in PTV_{SIP} und PTV_{dom} zu senken ohne dabei die TCP zu verringern.

P26-7-jD

Dosimetric characterization of the novel PTW PinPoint chamber 31023 for reference and relative dosimetry in high energy photon beams

Büsing I.^{1*}, Brant A.¹, Lange T.¹, Delfs B.¹, Poppinga D.², Kranzer R.², Willborn K.¹, Poppe B.¹, Looe H. K.¹

¹Medical Campus Pius Hospital, Carl von Ossietzky University, University Clinic for Medical Radiation Physics, Oldenburg, Germany

²PTW-Freiburg, Freiburg, Germany

Purpose: The novel chamber investigated in this work, PinPoint 31023 (PTW Freiburg, Germany) succeeds the previous model (PinPoint 31014). The diameter of the central electrode has been increased and the guard ring was redesigned. Following the DIN 6800-2 protocol, correction factors required for reference and non-reference measurement conditions, as well as its EPOM and lateral dose response functions, have been determined.

Methods: The beam quality correction factors k_Q were studied by Monte-Carlo simulations in terms of the diameter of the central electrode and the new guard design. Saturation correction factors k_S have been determined for dose-per-pulse (DPP) values of 0.188 mGy to 0.827 mGy. The polarity effect correction factors k_P were measured for field sizes from 5 cm × 5 cm to 40 cm × 40 cm. By comparing the PDD curves measured with the new chamber against a reference curve obtained with a Roos chamber ($\Delta z = 0.4$ mm), the shifts of the effective point of measurement (EPOM) from the chamber's reference point, Δz , were determined. Based on a convolution model, the lateral dose response functions $K(x)$, which act as the convolution kernel transforming the dose profile $D(x)$ to the measured signal $M(x)$, have been approximated by Gaussian functions with standard deviation σ . Additionally, non-reference condition correction factors k_{NR} have been computed for 6 MV photo beam by varying the field size and measurement depth.

Results: The k_Q values of the novel chamber are closer to unity than those of the PTW 31014 chamber due to the thicker central electrode and the new guard ring design. The correction factors k_S lie between 1.0017 and 1.0024 within the range of DPP values investigated in this work. Under reference conditions, the polarity effect correction factor k_P of the new PTW 31023 chamber is 1.0005 and 1.0013 for 6 and 10 MV respectively, which are significantly lower than those of its predecessor (around 1%). Furthermore, the k_P of the new chamber exhibits a weaker field size dependence. The Δz were found to be -0.55 mm (6 MV) and -0.56 mm (10 MV) in radial orientation and -0.97 mm (6 MV) and -0.91 mm (10 MV) in axial orientation. The σ values are 0.80 mm (axial), 0.75 mm (radial lateral) and 1.76 mm (radial longitudinal) for 6 MV photon beam and 0.85 mm (axial), 0.75 mm (radial lateral) and 1.82 mm (radial longitudinal) for 15 MV photon beam. The new chamber shows a weak energy dependence as the k_{NR} values of the PTW 31023 chamber for 6 MV photon beam deviate by not more than 1% from unity for all conditions investigated.

Conclusion: The correction factors k_Q , k_S and k_P have been determined according to the DIN-protocol as well as the EPOM and lateral dose response functions. Generally, the new chamber shows improved dosimetric characteristics in terms of the saturation behaviour and polarity effect. Furthermore, the chamber fulfils the requirements of the TG-51 addendum for reference-class dosimeters at reference condition.

P26-8-jD

Einfluss der Dosismatrix auf die Dosisberechnung bei kleinen Zielvolumina

Ibisi S.^{1*}, Loot K.², Waletzko O.³, Rohn R.³, Block A.²

¹Technische Universität Dortmund, Experimentelle Physik 5a, Dortmund, Deutschland

²Klinikum Dortmund, Institut für Medizinische Strahlenphysik und Strahlenschutz, Dortmund, Deutschland

³Praxis für Strahlentherapie am Klinikum, Dortmund, Deutschland

Fragestellung: Die Hochpräzisionsstrahlentherapie stellt hohe Ansprüche an die Qualitätssicherung. Insbesondere bei der stereotaktischen Bestrahlung ist eine präzise Dosimetrie der kleinen Felder, sowie im Anschluss an die Planung eine geeignete Planverifikation erforderlich. Die in der ICRU 91 empfohlenen Qualitätssicherungsmaßnahmen beinhalten die rechnerische Überprüfung durch ein unabhängiges TPS. Für kleine Zielvolumina wird bei der Planberechnung eine möglichst feine Dosismatrix empfohlen. Bislang gibt es keine Empfehlungen für die Größe der Dosismatrix in Abhängigkeit des Volumens. In dieser Arbeit wird systematisch der Einfluss der Dosismatrix auf das Ergebnis der Dosisberechnung untersucht.

Methodik: Zur Untersuchung der Dosismatrix wurde im TPS (Eclipse 13.6, Varian) ein virtuelles Wasserphantom erstellt, in das PTV unterschiedlicher Größe 0,1–64,5 ccm eingefügt wurden. Für jedes PTV wurde ein Plan mit einer Vollrotation und konstantem Abstand des MLCs zum PTV geplant und mit zwei verschiedenen Dosismatrizen (0,25 cm, 0,13 cm) berechnet. Anschließend wurden diese Pläne zu einem unabhängigen Planungsverifikationssystem (Compass 4.13, Iba Dosimetry) exportiert und die Dosisberechnung dort erneut durchgeführt. Darüber hinaus wurden 15 klinische stereotaktische Patientenpläne sowohl im TPS als auch im Compass mit den oben genannten Dosismatrizen berechnet und der Konformitätsindex nach Paddick verglichen.

Ergebnis: Für alle Pläne zeigt der Vergleich im TPS zwischen der Planberechnung mit einer feinen und groben Dosismatrix insbesondere Unterschiede in der Berechnungszeit, im Dosismaximum und dem Paddick-Index. Wie zu erwarten erhöht sich die Berechnungszeit bei der Verwendung einer feineren Dosismatrix, nochmal verstärkt bei größeren PTV.

Für Volumina größer 5 ccm sind die Abweichungen in der Dosisberechnung vernachlässigbar gering. Für kleinere PTV zeigten sich deutliche Unterschiede: Bei Verwendung der größeren Dosismatrix wird ein im Mittel um 5 % höheres Dosismaximum ausgegeben. Die Dosisverteilung ist laut Paddick weniger konform.

Bei der Betrachtung der Dosisberechnung im Verifikationssystem wurden im Vergleich zum TPS für Volumina größer 5 ccm keine nennenswerten Abweichungen festgestellt. Für kleinere PTV ergaben sich bei Verwendung der feinen Dosismatrix lediglich kleine Abweichungen zwischen TPS und Compass, die innerhalb der Gesamtungenauigkeit des Systems lagen (2 %/2 mm). Bei Verwendung der größeren Dosismatrix für diese kleinen Volumina ergaben sich visuelle Unterschiede zwischen den DVHs. Eine numerische Analyse zeigte Abweichungen von mehr als 4 %.

Schlussfolgerung: Für große Volumina >5 ccm ist der Einsatz einer größeren Dosismatrix von 0,25 cm mit einer damit einhergehenden kürzeren Berechnungszeit für die Dosisberechnung ausreichend. Bei kleinen Volumina <5 ccm ist für eine präzise Planung eine feine Dosismatrix von 0,13 cm empfehlenswert. Die Verifikation des Bestrahlungsplans mit einem externen System kann Ungenauigkeiten aufdecken.

P26-9-jD**Untersuchungen des Einsatzes eines ionisationskammerbasierten Transmissionsdetektors in der Kleinfelddosimetrie**Tegethoff M.^{1*}, Ibisi S.¹, Waletzko O.², Rohn R.², Block A.³¹Technische Universität Dortmund, Experimentelle Physik 5a, Dortmund, Deutschland²Praxis für Strahlentherapie am Klinikum, Dortmund, Deutschland³Klinikum Dortmund, Institut für Medizinische Strahlenphysik und Strahlenschutz, Dortmund, Deutschland

Fragestellung: Die Feldgrößen bei modernen dynamischen Bestrahlungstechniken (IMRT, VMAT) liegen häufig im Bereich weniger Quadratzentimeter, wobei sogar Feldsegmente mit einer Größe $<1,0 \text{ cm}^2$ zu beobachten sind. Es wurde untersucht, ob die Dosimetrie bzw. Verifikation bei Kleinfeldern von einer Größe kleiner als 25 cm^2 grundsätzlich mithilfe eines luftionisationskammerbasierten Transmissionsdetektors mit hinreichender Genauigkeit vorgenommen werden kann.

Methodik: In einer ersten Untersuchung wurde im TPS-Programm (Eclipse Vers. 13.6, Varian) von 10 klinischen Rotations-Bestrahlungsfeldern jeweils das größte und kleinste Feldsegment bestimmt. Da die dabei ermittelten Feldgrößen zwischen $0,69 \text{ cm}^2$ und $21,70 \text{ cm}^2$ betragen, wurden zur weiteren Untersuchung 8 quadratische Felder mit Größen zwischen $0,25 \text{ cm}^2$ und 25 cm^2 , sowie ein Referenzfeld der Größe 100 cm^2 jeweils als statische Felder geplant. Darüber hinaus wurde eine Verifikation 15 klinischer Patientenpläne mit kleinen Zielvolumina vorgenommen. Die Dosimetrierung erfolgte mit dem Transmissionsdetektor Dolphin (1513 Ionisationskammer, Kammerabstand 5 mm), sowie dem Detektorarray *MatriXX^{Evolution}*, (1020 Ionisationskammern, Kammerabstand 7,62 mm, beide Iba Dosimetry), die Datenaufnahme mit der zugehörigen Software Compass. Darüber hinaus wurden alle Felder mit dem EPID des Linearbeschleunigers TrueBeam (Varian) ausgemessen. Für die statischen quadratischen Felder wurden darüber hinaus Querprofile und Outputfaktoren im Wasserphantom bestimmt.

Ergebnis: Die Genauigkeit der 3D-Rekonstruktion des Transmissionsdetektor-Signals ist ausreichend um kleine Feldasymmetrien ($<1 \text{ mm}$) zwischen den Crossline- und Inline-Profilen zu erkennen, die ebenfalls in der Wasserphantommessung sichtbar waren. Die absolute mittlere Abweichung der gemessenen Feldgrößen zwischen dem Transmissionsdetektor und der Wasserphantommessung beträgt etwa $(0,29 \pm 0,29) \text{ mm}$ (Crossline) bzw. $(0,41 \pm 0,36) \text{ mm}$ (Inline). Die mittlere Abweichung der Outputfaktoren des Transmissionsdetektors zu denen der Wasserphantommessung wurde zu $(1,45 \pm 1,11) \%$ bestimmt. 12 von 15 anhand von Transmissionsdetektormessungen rekonstruierte Patientenpläne erfüllen die im Vorfeld festgelegten Verifikationsbedingungen. Zwei der drei Pläne, die die Verifikation nicht bestehen, besitzen dabei äußerst kleine Zielvolumina mit einer Größe von unter 15 cm^3 .

Schlussfolgerung: Trotz der Messkammerabstände des Transmissionsdetektor Dolphin von 5 mm, liefern die Interpolationsalgorithmen der Analysesoftware Compass eine dosimetrische Auflösung von $1,0 \text{ mm}$, womit sich die Kombination Transmissionsdetektor und Verifikationsplanungssystem als geeignet für die Verifikation der kleinsten bei IMRT und VMAT auftretenden Feldsegmente erweist.

P26-10-jD**Untersuchung der Winkelabhängigkeit der Ansprechfunktion verschiedener Detektoren an einem ¹⁹²Ir-Brachytherapiestrahler**Büsing K.^{*}, Schönfeld A., Poppe B., Willborn K.

Medizinischer Campus Pius Hospital, Carl von Ossietzky Universität, Universitätsklinik für Medizinische Strahlenphysik, Oldenburg, Deutschland

Fragestellung: In der Brachytherapie sind Ionisationskammermessungen nur oberhalb eines Mindestabstands von einigen cm zwischen Detektor und Strahler zuverlässig. Bei geringeren Abständen zeigt der annähernd zu $1/r^2$ proportionale radiale Dosisverlauf steile Dosisgradienten und der Volumeneffekt des Detektors verfälscht das Messsignal. Zudem ist bei kleinen Abständen auf eine besonders genaue Detektorpositionierung zu achten. Nach [1] sind Anschlussmessungen mit kleinvolumigen Detektoren zur Dosismessung bei kleinen Strahler-Detektor-Abständen möglich. Bei diesen Messungen bildeten die Verbindungsgerade von der Strahlermitte zum Detektor und die Symmetrieachse des Detektors den Winkel $\alpha = 0^\circ$. Bei Messungen von räumlichen Dosisverteilungen kann $\alpha \neq 0$ gelten. Daher soll die Winkelabhängigkeit des Ansprechvermögens verschiedener Detektoren im Nahbereich eines ¹⁹²Ir-Strahlers untersucht werden.

Methodik: Für die Ionisationskammern PinPoint3D 31022 und PinPoint3D 31016, den MicroDiamond 60019 und die Siliziumdiode 60017 (alle PTW) wurde die Winkelabhängigkeit des Ansprechvermögens für den Winkelbereich $-110^\circ < \alpha < 110^\circ$ gemessen und mittels Monte Carlo Simulation berechnet. Zur Messung wurde der Strahler mittig in einem Wasserphantom platziert, sodass die Symmetrieachsen des Strahlers und des Detektors senkrecht zueinander standen. Nach der Lokalisation des Strahlers nach [1] konnte die Winkelabhängigkeit des Ansprechvermögens gemessen werden, indem der Detektor auf einer Kreisbahn um den Strahler im Kreismittelpunkt bewegt wurde ohne dabei seine Orientierung zu verändern. Die Simulationen wurden in entsprechender geometrischer Anordnung durchgeführt. Es wurden verschiedene Strahler-Detektor-Abstände betrachtet, um die Einflüsse der unterschiedlichen Streuanteile und Dosisgradienten zu bewerten.

Ergebnisse: Bei allen Detektoren kommt es zu einer Abnahme der Winkelabhängigkeit des Ansprechvermögens bei wachsendem Strahler-Detektor-Abstand. Beim kleinsten Abstand $R = 25 \text{ mm}$ wurde die größte Winkelabhängigkeit des Ansprechvermögens festgestellt. Die Siliziumdiode 60019 zeigte dabei eine Abweichung von bis zu -32% und die PinPoint3D 31022 von bis zu -35% relativ zum jeweiligen Messwert bei $\alpha = 0^\circ$. Bei der PinPoint3D 31016 und dem MicroDiamond 60019 kam es zu Abweichungen von $\leq 6 \%$ bzw. $\leq 9 \%$. Auch bei größeren Abständen zeigten die Siliziumdiode 60017 und die PinPoint3D 31022 die größeren relativen Abweichungen.

Schlussfolgerung: Für den vermessenen Winkelbereich zeigen der MicroDiamond 60019 und die PinPoint3D 31016 die geringste Winkelabhängigkeit des Ansprechvermögens. Mit entsprechenden Korrekturfaktoren könnten sich diese Detektoren zur Messung der räumlichen Dosisverteilungen um einen ¹⁹²Ir-Strahler eignen.

Literatur

1.Schoenfeld et al.: Reference conditions for ion-chamber based HDR brachytherapy dosimetry and for the calibration of high-resolution solid detectors. ZMP, 2017

P27 – Strahlenphysik Teil 2**P27-1-jD****Monte Carlo simulations of ionization chamber perturbation correction factors in monoenergetic proton beams**Dulkys A.^{1*}, Kretschmer J.¹, Brodbek L.^{1,2}, Stelljes T. S.¹, Willborn K.¹, Looe H. K.¹, Poppe B.¹¹Medizinischer Campus Pius Hospital, Carl von Ossietzky Universität, Universitätsklinik für Medizinische Strahlenphysik, Oldenburg, Germany²University Medical Center Groningen, University of Groningen, Department of Radiation Oncology, Groningen, Netherlands

Purpose: The conversion factors f_Q , defined as ratio between dose to water and the dose measured with an ionization chamber in monoenergetic proton beams, have been presented by Kretschmer *et al.* [1] for various ionization chambers using Monte Carlo simulations. In accordance with findings of other authors [2,3], deviations of up to 2.4% from f_Q values in IAEA TRS398 were found. This suggests that the chamber perturbation correction factors p_i as part of f_Q may deviate from unity. In this work, the influence of the individual chamber components on the chamber response in monoenergetic proton beams with incident energies 70 to 250 MeV was investigated by determination of the associated perturbation correction factors.

Methods: Geometries of one plane-parallel (NACP-02, IBA) and four cylindrical ionization chambers (Farmer chamber NE2571, PTW PinPoint 31014, PTW Semiflex 3D 31021, PTW PinPoint 3D 31022) were modeled with the Monte Carlo code GATE V8.0/Geant4 10.04.p01. The ionization chambers were placed at 2 cm depth in a 40 × 40 × 40 cm³ water phantom and perturbation factors were simulated using monoenergetic proton beams from 70 to 250 MeV. All simulations were performed with the physics list QGSP_BIC in combination with EMStandardOpt4, production cuts of 1 μm in the chamber geometry and a 5 mm margin around it, and mean excitation energies of $I_{water} = 78$ eV, $I_{air} = 85.7$ eV and $I_{graphite} = 81$ eV.

In the first step, the dose in the ionization chamber's sensitive air volume D_{ca} is determined by only simulating an air cavity corresponding to that of the investigated chamber. By subsequently implementing the other chamber components to the simulation geometry, the perturbation correction factors p_{cel} (central electrode), p_{wall} (outer electrode and wall material), and p_{stem} (chamber's stem) were derived from the simulations.

Results: Among all chamber components, the most pronounced perturbation is caused by the chamber wall of both plane-parallel and cylindrical ionization chambers, where the largest correction was found for the PinPoint 3D with $p_{wall} = 0.980 \pm 0.003$. The perturbation correction factors for the chamber stem lie around 0.995 ± 0.002 , and for the central electrode around 0.998 ± 0.002 for all chambers investigated.

Conclusion: Perturbation correction factors different from unity were found for the investigated ionization chambers. This underlines the recent findings of Laurenço *et al.* [4], who found perturbation corrections of almost 1% for plane-parallel ionization chambers, and suggests that the perturbation correction factors presented in TRS398 for proton beams should be updated taking into account the influence of chamber components on the factor f_Q . The presented results can contribute to such an update and thereby improve dosimetry in proton beams.

References

1. Kretschmer *et al.* Degro 2019, Münster
2. Goma *et al.* 2016 Phys. Med. Biol. 61 2389
3. Wulff *et al.* 2018 Phys. Med. Biol. 63 115013
4. Laurenço *et al.* 2018 Med Phys. Nov 10. <https://doi.org/10.1002/mp.13281>

P27-2-jD

IMPT verification with Gafchromic EBT3 films and the OCTAVIUS detector array 1500XDR

Brodbek L.^{1,2*}, Kretschmer J.¹, Dulkys A.¹, Le T.L.T.¹, Espelage T.¹, Marmitt G.G.², Meijers A.², Willborn K.¹, Stelljes T.S.¹, Looe H.K.¹, Langendijk J.A.², Knopf A.², Poppe B.¹

¹University Clinic for Medical Radiation Physics, Medical Campus Pius Hospital, Carl-von-Ossietzky University, Oldenburg, Germany

²Department of Radiation Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Problem: As in photon therapy, in intensity modulated proton therapy (IMPT) a verification measurement of treatment plans is performed to ensure a correct treatment delivery. In this study two detector devices (OCTAVIUS detector array (OD) 1500XDR (PTW-Freiburg, Germany), Gafchromic EBT3 films) are investigated to study their accuracy. It is investigated whether the detector size and sampling are convenient to measure dose distributions without introducing additional errors.

Methods: Measurements were performed at an IBA ProteusPLUS Proton Therapy System at the UMC Groningen with representative clinical IMPT plans. The plans were irradiated on the measurement devices and measured in three depths (1 cm depth, two in the region of the Bragg Peak) at 0 degree Gantry angle. The effective point of measurement of the array was positioned at the measurement depth in a solid water phantom.

Films were calibrated in 2 cm water equivalent depth in a solid water phantom with the isocentre at the surface. Single film pieces (4 × 5 cm²) were irradiated with a 10 × 10 cm² field of 160 MeV at nine different dose points between 10.575 cGy and 423 cGy and a ROI of 2.54 × 2.54 cm² was evaluated. All films were scanned with 72 dpi and 48 bit using an Epson 10000XL flatbed scanner and were evaluated in the red channel. The data of the detector array, the film and the TPS were analysed with line profiles at the central position of the detectors on the array. Furthermore, the measurements were analysed in terms of the gamma index with a global dose criterion of DTA = 3 mm, DD = 3% and suppression of the dose below 10%.

Results: Comparing the measurements of the OD1500XDR and the film data, a nearly perfect agreement is found. In comparison to the TPS data, it is shown that film and array measurements match the calculated data with gamma passing rates close to 100%. When analysing the line profiles nearly all measurement points of the OD1500XDR match the data of the TPS extremely well. One reason for the high agreement of the OD1500XDR measurement to the planned dose distributions and film measurements is the low gradients in the example IMPT plans compared to modern photon techniques like IMRT or VMAT. In this case the influence of the volume effect and sampling frequency of the array seems to be insignificant. The detector size is therefore sufficient to measure the planned dose distributions without introducing deviations due to volume averaging effects. In the future these investigations will be amplified with plans with steeper gradients.

Conclusion: It is shown that both investigated measurement approaches can be used to verify proton treatment plans. Even if the film measurements provide a measurement with higher resolution, the results show that only minor influences of the chamber size and sampling rate on the measurements of dose distributions are to be expected with the OD1500XDR for the analysed IMPT proton plans.

P27-3-jD

Monte Carlo simulations to improve the beam quality correction factors of ionization chambers in monoenergetic proton beams

Kretschmer J.^{1*}, Dulkys A.¹, Brodbek L.^{1,2}, Stelljes T.S.¹, Willborn K.¹, Looe H.K.¹, Poppe B.¹

¹Medical Campus Pius Hospital, Carl von Ossietzky University, University Clinic for Medical Radiation Physics, Oldenburg, Germany

²University Medical Center Groningen, University of Groningen, Department of Radiation Oncology, Groningen, Netherlands

Purpose: In this work the ratio between dose to water and dose to the sensitive air volume of ionization chambers in monoenergetic proton beams, f_Q , is determined using Monte Carlo simulations. The aim is to verify the recommended beam quality correction factors $k_{Q,00}$ for proton beams in the IAEA TRS398, which correct for the change in beam

quality Q when measuring with a chamber in proton beams instead of in calibration beam quality Q_0 , generally Cobalt-60 radiation. Since chamber responses to Cobalt-60 radiation have already been investigated elsewhere, this work focuses on the determination of f_Q .

Methods: To derive f_Q , detailed models of a plane-parallel (IBA NACP-02) and four cylindrical ionization chambers (Farmer chamber NE2571, PTW PinPoint 31014, PTW Semiflex 3D 31021, PTW Pin-Point 3D 31022) were implemented in the Monte Carlo code GATE V8.0/Geant4 10.04.p01. Considering the work by Wulff *et al.* (2018 Phys. Med. Biol. 63 115013), who investigated configurations of the Monte Carlo code TOPAS/Geant4 for ion chamber calculations in proton beams, the simulations were performed with physics list QGSP_BIC combined with EMStandardOpt4, production cuts of 1 μm in the chambers and a 5 mm margin, and mean excitation energies of $I_{\text{water}}=78$ eV, $I_{\text{air}}=85.7$ eV and $I_{\text{graphite}}=81$ eV.

The chambers were placed at 2 cm depth in a $40 \times 40 \times 40$ cm³ water phantom and the dose to the chamber's sensitive volume D_{air} when irradiating a 10×10 cm² field of monoenergetic protons with incident energies 70 to 250 MeV, was scored. Additionally, the dose to water D_w was calculated in a disc of 250 μm height and 1 cm radius.

As a benchmark test, the simulations for NACP-02 and NE2571 were compared to publications by Goma *et al.* (2016 Phys. Med. Biol. 61 2389) and Wulff *et al.* (2018).

Results: Simulated ratios f_Q for the plane-parallel NACP-02 are nearly constant over the considered energy range varying between 1.118 ± 0.001 and 1.120 ± 0.002 . Comparing this result to Goma *et al.* and Wulff *et al.*, a good agreement is found showing a deviation from the f_Q values recommended in TRS398 of up to 1.7%.

In contrast, f_Q ratios for cylindrical ionization chambers decrease with increasing proton energy. The effect is highest for the NE2571 chamber, where the value of f_Q decreases from 1.165 ± 0.001 to 1.115 ± 0.002 between 70 and 250 MeV. This result is also in good agreement with the findings by Goma *et al.* and Wulff *et al.*. Among all investigated PTW chambers, the Semiflex 3D shows the strongest energy dependence with $f_Q=1.152 \pm 0.001$ at 70 MeV and $f_Q=1.110 \pm 0.001$ at 250 MeV. Overall, the f_Q for all investigated chambers deviate up to 2.4% from the reference in TRS398.

Conclusion: The results found in this work using the Monte Carlo code GATE/Geant4 are consistent with the findings by Goma *et al.* and Wulff *et al.*. The f_Q factors underline that the $k_{Q,00}$ in TRS398 should be updated to improve dosimetry in proton beam therapy.

P27-4-jD

Clinical validation of the lateral dose response functions of photon-dosimetry detectors at a MR-linac

Böhm L.^{1*}, Hanson I.², Nill S.², Costa F.², Oelfke U.², Willborn K. C.¹, Poppe B.¹, Looe H. K.¹

¹Medical Campus Pius Hospital, Carl von Ossietzky University, University Clinic for Medical Radiation Physics, Oldenburg, Germany

²The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

Purpose: Previous Monte-Carlo (Looe *et al.* 2017, 2018) and experimental (Delfs *et al.* 2018) studies have demonstrated that the lateral dose response functions of photon-dosimetry detectors $K(x)$ exhibit magnetic field dependent distortions caused by the influence of the Lorentz force on the secondary electrons' transport within the detector. As a result, the measured signal profiles $M(x)$ show distortions from the dose profile $D(x)$ according to the convolution model $M(x)=D(x) * K(x)$. At small field sizes the position of the measured dose maximum may not coincide with the dose maximum of the dose profile. The aim of this study is to validate the $K(x)$ of two detectors, which have been

previously determined at a conventional linac equipped with an electromagnet (Delfs *et al.* 2018), at a clinical MR-linac (Unity, Elekta) in the Royal Marsden Hospital.

Method: The measurements were performed at 10 cm water-equivalent depth with a 7 MV photon beam at 90 degree gantry rotation. The beam profile of a 1 cm (z) x 20 cm (y) field was scanned along the short side of the field (z) using a Semiflex 3D chamber (Type 31021, PTW Freiburg) and a microDiamond detector (type 60019, PTW Freiburg). The 1.5 T magnetic field was oriented along the $-y$ direction, so that the Lorentz force is acting along the $-z$ direction for forward scattered secondary electrons moving along the $-x$ axis. The dose profile $D(z)$ was obtained using EBT3 films. To validate the lateral dose response functions from Delfs *et al.* 2018, the film profile $D(z)$ was convolved with the detector specific $K(z)$ and compared to $M(z)$.

Results: Generally, the perturbation of the detectors' measurements at this small field size are governed by the volume effect superposed with the influence of the magnetic field. The measured signal profile of the Semiflex 3D is shifted from the film measurement in the preferable direction of the Lorentz force, while the measured signal profile of the microDiamond measurement is shifted in the opposite direction due to its density exceeding that of water. The signal profiles predicted by the convolution of $K(z)$ and $D(z)$ agree within 3.8% of the maximum value to the measured $M(z)$ for the Semiflex 3D and within 2.9% for the microDiamond.

Conclusion: The distortion of the signal profiles for both investigated detectors can be mathematically described by the convolution of the lateral dose response functions with the dose profiles obtained with films. The knowledge of the lateral dose response functions in magnetic fields allows for the further development of correction strategies based on the convolution model.

References

- Hui Khee Looe *et al.* 2017 *Phys. Med. Biol.* 62 5131–48
- Hui Khee Looe *et al.* 2018 *Phys. Med. Biol.* 63 075013
- Björn Delfs *et al.* 2018 *Phys. Med. Biol.* 63 195002

P27-5-jD

Algorithmus zur Dosiskalibrierung eines portablen Flächendetektors (EPID)

Wojahn S.^{1,2*}, Engenhardt-Cabillic R.², Czarniecki D.¹, Seliger T.^{1,2}, Zink K.¹

¹Technische Hochschule Mittelhessen, Institut für Medizinische Physik und Strahlenschutz, Gießen, Deutschland

²Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Strahlentherapie, Gießen, Deutschland

Fragestellung: Bei der Verwendung modernster Bestrahlungstechniken (IMRT, VMAT) empfehlen nationale und internationale Fachgesellschaften während der Bestrahlung eine in-vivo Verifikation der Dosisapplikation. Diese ist im klinischen Alltag mit erheblichem Aufwand verbunden. Darüber hinaus können mit dieser Methode keine geometrischen und anatomischen Veränderungen des Patienten im Laufe der Bestrahlung dokumentiert werden. Somit kann eine mögliche Unterdosierung im Tumor oder eine höhere Belastung der Risikoorgane nicht erkannt werden. Portale Flächendetektoren, die an praktisch allen modernen Linearbeschleunigern installiert sind, sind für in-vivo Messungen der Patientendosis theoretisch geeignet. Bevor diese für die Verifikation verwendet werden können, müssen die Rohdaten verarbeitet werden. Diese Arbeit untersucht, ob durch das entwickelte Kalibriermodell die Austrittsdosis mit einem EPID messbar ist. **Methodik:** Um Einflüsse auf das Detektorbild zu untersuchen, wurden Detektoraufnahmen an einem Linearbeschleuniger mit einem a-Si EPID aufgenommen. Dosismessungen erfolgten mit einer Semiflex-

Ionisationskammer ($V=0,3 \text{ mm}^3$). Zu den untersuchten Einflüssen zählen: Streueinflüsse bei unterschiedlicher Feldgröße und Phantomdicke, Monitor Units (MU), Dosisrate und das Strahlprofil. Das laterale Profil wurde mithilfe eines Ionisationskammerarrays aufgenommen. Die Auswertung der Messungen und die Kalibrierung der EPID-Aufnahmen erfolgten mithilfe eines eigen geschriebenen Algorithmus. Die Detektoraufnahmen wurden im DICOM-Format exportiert. Der Grauwert aus diesen wurde durch Mittelwertbildung in einem kleinen Feld um das Isozentrum ermittelt. Durch Normierung der Grauwerte und der gemessenen Dosiswerte auf ein Referenzfeld ($10 \times 10 \text{ cm}^2$) konnten Abweichungen zwischen Grauwert und Dosis ermittelt werden.

Ergebnis: Die Auswertung der nicht korrigierten EPID-Aufnahmen in Bezug auf die Feldgröße und Phantomdicke ergab eine mittlere Abweichung von 109 % zur Messung mit der Ionisationskammer. Es konnte gezeigt werden, dass der Einfluss der MUs und der Dosisrate vom Detektor korrekt erfasst wurde. Deswegen erfolgte die Anpassung der Grauwerte nur für die Feldgröße und Phantomdicke durch eine Korrekturfunktion auf Basis eines Polynoms 2. Grades. Die Korrektur des lateralen Profils erfolgte durch Multiplikation der Grauwertdatenmatrix und der dazugehörigen Profilmatrix. Mithilfe der implementierten Kalibrierfunktion konnte so eine mittlere Abweichung von 0,42 % erreicht werden. Die maximale Abweichung lag bei 1,24 %.

Schlussfolgerung: Der entwickelte Algorithmus ermöglicht die Kalibrierung des Detektors am Linearbeschleuniger und ermöglicht die Messung der Austrittsdosis aus einem Patienten. Außerdem zeichnet er sich durch ein nicht iteratives und damit echtzeitfähiges Verfahren mit wenig Messaufwand aus. Im weiteren Verlauf soll der Algorithmus mit inhomogenen Phantomen und irregulären Feldern evaluiert und auf Robustheit überprüft werden.

P27-6-JD

Charakterisierung der neuen Siliziumdiode microSilicon PTW 60023

Ulrichs A.-B.^{1*}, Poppinga D.², Kranzer R.², Willborn K.¹, Poppe B.¹, Looe H. K.¹

¹Medizinischer Campus Pius Hospital, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Universitätsklinik für Medizinische Strahlenphysik, Oldenburg, Deutschland

²PTW-Freiburg, Freiburg, Deutschland

Fragestellung: Dioden gelten in der modernen Strahlentherapie allgemein als Standard für die relative Kleinfelddosimetrie und werden insbesondere dort eingesetzt, wo die kleinen räumlichen Abmessungen und die damit verbundene mögliche hohe Auflösung benötigt werden. In dieser Arbeit werden die dosimetrischen Eigenschaften einer neuen Siliziumdiode der Firma PTW-Freiburg untersucht. Die Diode PTW 60023 ist eine aktualisierte Version der Siliziumdiode PTW 60017. Die aktive Schicht hat einen Durchmesser von 1,5 mm und die Dichte der Vergussmasse vor dem Detektor wurde reduziert, um ein nahezu wassergleiches dosimetrisches Verhalten zu erreichen. In dieser Studie werden grundlegende dosimetrische Eigenschaften der Diode wie Linearität, Dosis-pro-Puls-Abhängigkeit und effektiver Messort untersucht. Signaltheoretische Aspekte des Detektors werden analysiert. Schließlich zeigen Messungen des Dosisprofils und von Outputfaktoren die Anwendbarkeit des Detektors für den klinischen Einsatz.

Methodik: Messungen wurden an verschiedenen Linearbeschleunigern (Siemens Primus und Artiste) durchgeführt. Linearität (im Bereich 8,55–8550,74 mGy) sowie Dosis-pro-Puls-Abhängigkeit (im Bereich 0,13–0,86 mGy/Puls) wurden im Vergleich zur Ionisationskammer PTW 31013 untersucht. Der effektive Messort EPOM wurde mit Hilfe der Roos-Kammer PTW 34001 bestimmt. Für die Bestimmung der Kleinfeldkorrekturfaktoren wurde ein W1 Szintillator als Referenzdetektor verwendet. Die laterale Ansprechfunktion $K(x)$

wurde nach der Methode von Poppinga et al. (2015) bestimmt. Bei den relativen Dosisquerprofilen wurde zusätzlich ein Diamantdetektor PTW 60019 verwendet.

Ergebnis: Alle Dioden zeigen ein lineares Ansprechen (linearer Fit: $R^2=1.00$) auf die kumulierte Dosis im Bereich von 8,55 bis 8550,74 mGy. Die DPP-Abhängigkeit der neuen Diode weicht im untersuchten Bereich um weniger als 1 % von der Ionisationskammer ab. Die Abweichung von ca. 3 % des Vorgängertyps ist deutlich größer. Der EPOM der neuen Diode liegt ($0,8 \pm 0,2$) mm unter der vorderen Detektoroberfläche für 6 MV Photonenstrahlung. Beide Dioden haben Kleinfeldkorrekturfaktoren kleiner 1 für Feldgrößen unterhalb 20 mm, wobei die microSilicon weniger Korrektur (z. B. 0,9596 bei 5,5 mm) erfordert als der Vorgängertyp (z. B. 0,9289 bei 5,5 mm). Die laterale Ansprechfunktion $K(x)$ der neuen Diode ist breiter als die Dosisansprechfunktion des Vorgängertyps aufgrund des größeren Durchmessers des sensitiven Volumens. Die Faltung von $K(x)$ mit dem wahren Dosisprofil, gemessen mit EBT3-Filmen, reproduziert das gemessene Profil der Diode und verifiziert somit die ermittelte Ansprechfunktion. **Schlussfolgerung:** Die Outputfaktoren sowie die Profilmessungen zeigen, dass die neue Diode eine Verbesserung gegenüber des Vorgängertyps für den Einsatz in der Kleinfelddosimetrie ist. Die neue Vergussmasse der microSilicon mit verbesserter Wasseräquivalenz führt zu einer geringeren Korrektur bei kleinen Feldern als bei dem Vorgängertyp.

P27-7-JD

Bestimmung geeigneter Dosimeter für die Dosisbewertung innerhalb einer Hodenkapsel bei der Beckenbestrahlung

Gabriel C.*, Scheermann J., Brunner T.

Uniklinik Magdeburg, Klinik für Strahlentherapie, Magdeburg, Deutschland

Fragestellung: Ausgangspunkt ist die neoadjuvante Bestrahlung eines Patienten (männlich, 25 Jahre) bei einem Rektumkarzinom mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy in 28 Fraktionen. Da der Patient noch sehr jung ist, soll die Zeugungsfähigkeit, welche negativ von der Fraktionierung beeinflusst wird, so gut es geht erhalten bleiben. Deshalb wird eine Hodenkapsel (HK) bei der Bestrahlung verwendet, auch wenn die Hodensack nicht direkt im Strahlengang liegt.

Es wird nun ein passendes Messverfahren gesucht, um die Dosisbelastung innerhalb der HK zu ermitteln.

Methodik: Neben den herkömmlichen Dosimetern, wie z. B. Ionisations- oder Pinpointkammer, stehen auch Thermolumineszenzdosimeter (TLD) des Typs TLD-100 (Firma RadPro International GmbH) in Zylinderform ($6 \times 1 \text{ mm}^2$) und microMOSFET-Dosimeter (mMFD) mit einer Messfläche von $0,2 \times 0,2 \text{ mm}^2$ (Firma Best Medical Canada) zur Verfügung. Da die HK nur begrenzt Platz bietet (180 ml), muss dies bei der Auswahl der Dosimeter berücksichtigt werden. Der Hoden selbst hat ein im CT bestimmtes Volumen von ca. 100 ml. Daher wird in Folge der geringeren Ausdehnung das bei uns etablierte Messverfahren mittels TLD bzw. mMFD für die Dosismessung verwendet.

Die Dosimeter werden dabei in ein 1 cm starkes Bolusmaterial aus Silikon eingebettet, um den luftgefüllten restlichen Raum zu minimieren, und kreisförmig an der Innenwand der HK (Wandstärke: 2 cm, ummanteltes Blei) fixiert.

Ergebnis: Erwartungsgemäß wird der Dosisbeitrag im Hoden durch die HK reduziert. Eingebettet in einer am Hoden anliegenden Silikonmatrix kann die TLD bzw. mMFD eine Hodendosis wiedergeben. Der Vorteil der mMFD liegt deutlich bei der Direktablesbarkeit der einzelnen Messwerte, wobei simultan an zwei Messorten Werte aufgenommen werden können. Dem Hingegen bringt, trotz größerem Kalibrieraufwand, die Verwendung von zeitgleich mehreren TLD die

Möglichkeit die räumliche Abschätzung der Dosisverteilung innerhalb der HK bei einer einmaligen Messung.

Schlussfolgerung: Die Arbeit hat gezeigt, dass mittels geeigneter Anordnung von kleinen Dosimetern, wie TLD oder microMOSFETs die Dosisbelastung der Hoden innerhalb einer Hodenkapsel zufriedenstellend abgeschätzt werden können.

P27-8-jD

Comparison of Monte-Carlo simulated fluence response functions of single chambers of different 2D-detectors

Le T. L. T.^{1*}, Brodbek L.^{1,2}, Looe H. K.¹, Stelljes T. S.¹, Willborn K.¹, Poppe B.¹

¹Medizinischer Campus Pius Hospital, Carl von Ossietzky Universität, Universitätsklinik für Medizinische Strahlenphysik, Oldenburg, Germany

²Department of Radiation Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Netherlands

Purpose: In this work fluence response functions of different available detector arrays were determined for proton and photon beams. These functions act as convolution kernels, transforming the fluence profile into the measured signal profile. Using Monte-Carlo simulations, one-dimensional fluence response functions have been simulated for single chambers of three different detector arrays.

Methods: The Monte-Carlo simulations have been performed with the help of the Monte Carlo code GATE V8.0/Geant4 10.04.p01. For all simulations the physics list QGSP_BERT_EMZ and 0.001 mm cuts were used. Three ionisation chamber arrays have been investigated, namely the OCTAVIUS detector array (OD) 729, the OD1500 (both PTW-Freiburg, Germany) and the MatriXX PT (IBA Dosimetry, Schwarzenbruck, Germany).

The OD729 is a plane-parallel detector consisting of 729 vented ionisation chambers of $5 \times 5 \times 5 \text{ mm}^3$ arranged in a $27 \times 27 \text{ cm}^2$ matrix. The OD1500 consists of 1405 air vented ionization chambers of $4.4 \times 4.4 \times 3 \text{ mm}^3$ arranged in a checkerboard pattern in an area of $27 \times 27 \text{ cm}^2$. The MatriXX PT has 1020 cylindrical chambers with a diameter of 4.2 mm and a height of 2 mm arranged in a 32×32 grid on an active area of $24.4 \times 24.4 \text{ cm}^2$. The detector arrays were placed in a water phantom of $4 \times 50 \times 50 \text{ cm}^3$ such that the effective point of measurements was placed in 1 cm depth.

A monoenergetic proton beam of $0.1 \times 40 \text{ mm}^2$ and 150 MeV was used to laterally scan over the chambers in $100 \mu\text{m}$ steps to determine their proton fluence response function.

Furthermore, the simulations were performed using a 6 MV photon slit of $0.1 \times 40 \text{ mm}^2$ to study the corresponding photon fluence response functions.

Results: The widths of the simulated fluence response functions for protons show a good agreement with the chamber widths. A maximum difference of 0.5 mm between the full-width at half-maximum (FWHM) of the proton fluence response function and the chamber width was found for the OD729, while the difference decreased to 0.2 mm for the MatriXX PT and 0.1 mm for the OD1500, showing a negligible influence of laterally scattered primary or secondary particles.

The higher influence of secondary electrons on the signal of the photon simulations leads to FWHMs of the photon fluence response functions which are significantly larger than the widths of the ion chambers ($\text{FWHM}_{\text{OD729}} = 7.2 \text{ mm}$, $\text{FWHM}_{\text{OD1500}} = 5.4 \text{ mm}$, $\text{FWHM}_{\text{MatriXX PT}} = 5.1 \text{ mm}$). The characteristic peaks observed at the border of the air-filled detectors and the wider tails of the photon fluence response functions outside of the physical detector dimensions are also caused by secondary electrons.

Conclusion: The simulations show that the Monte-Carlo software GATE is suitable to calculate the fluence response functions of the investigated detector arrays. The response function for proton beams are sharper than the ones for photon beams, which can be explained by the different scattering properties of photon and proton beams.

P27-9-jD

Qualitätssicherung in der interstitiellen multi-katheter Brachytherapie mittels eines elektromagnetischen Trackingsystems

Abu-Hossin N.*, Kallis K., Strnad V., Fietkau R., Bert C.

Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Deutschland

Fragestellung: Im Rahmen einer klinischen Studie soll ein zusätzliches Sicherheits- und Qualitätskonzept in der interstitiellen multi-katheter Brachytherapie evaluiert werden. Nach einer brusterhaltenden Operation werden Patientinnen bestrahlt, wobei Bestrahlungsfehler (Verschiebungen, Vertauschungen) und äußere Einflüsse auf die Bestrahlungsgenauigkeit, wie beispielsweise durch eine variierte Lagerungen der Patientin und der Armlagerung in verschiedenen Konditionen, detektiert und quantifiziert werden.

Methodik: Nach der Bestrahlung der Patientinnen mittels eines Afterloadinggeräts (microSelectron, Elekta, Veenendaal, Niederlande) werden die Verläufe der implantierten Katheter mit Hilfe eines elektromagnetischen Trackingsystems (EMT, Aurora, NDI, Kanada) und einem Afterloader-Prototyp (Flexitron, Elekta, Veenendaal, Niederlande) mit integriertem Sensor ermittelt. Die getrackten Katheterpfade werden auf die CT-Daten rigide registriert, die Haltepunkte rekonstruiert und ausgewertet. Die Rekonstruktionsalgorithmen wurden hierfür von der Arbeitsgruppe entwickelt. Dabei wird der euklidische Abstand zwischen der mittels EMT rekonstruierten Halteposition (DP) und den definierten DPs aus dem Bestrahlungsplan, welcher auf eine CT-Aufnahme basiert, berechnet. Bei einer Teilbrustbestrahlung (APBI, $9 \times 3,8 \text{ Gy}$) wird nach der Implantation und der CT-Aufnahme sowie nach jeder Fraktion eine EMT-Messung durchgeführt, sodass insgesamt pro Patientin maximal zwölf Messungen durchgeführt werden. Bei einer Boost-Bestrahlung ($2 \times 6 \text{ Gy}$) hingegen beträgt die maximale Anzahl vier. Bei der APBI-Bestrahlung werden des Weiteren zwei zusätzliche Messungen initiiert, in denen äußere Einflüsse evaluiert werden, wie beispielsweise die Lagerung der Patientinnen (aufrecht sitzend vs. liegend) oder durch Variation der Armlagerung auf ipsilateraler Seite.

Ergebnis: Durchschnittlich werden zu Beginn der Behandlungswoche 17 Katheter implantiert. Nach der CT basierten Behandlungsplanung werden im Median 11 bzw. 4 EMT Messungen pro Patientin durchgeführt, wobei bisher 32 Patientinnen (21 APBI + 11 Boost) in das aktuelle Studienprotokoll eingeschlossen werden konnten und somit eine Gesamtzahl an 260 EMT Messungen erfolgreich durchgeführt wurden. Der Median der euklidischen Distanz aller EMT-Messungen beträgt 2,17 mm, wobei dieser maximal bei 2,39 mm liegt. Die in den Messablauf integrierten zusätzlichen Messungen mit Fokus auf Arm- und Patientenlagerung werden derzeit in die Studie eingebunden. Erste Auswertungen zeigen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation eine Vergrößerung der euklidischen Distanz.

Schlussfolgerung: Das EMT System erweist sich als geeignete Möglichkeit zur Sicherheits- und Qualitätskontrolle in der Brachytherapie und konnte erfolgreich in den klinischen Workflow integriert werden.

P27-10-jD**Dose assessment of staff and radiation protection in the operating theatre during low dose rate (LDR) brachytherapy for prostate cancer**

Ruf V.^{1*}, Fels F.², Momm F.², Großmann J. G.², Steurer R.², Okonkwo E.²

¹Duale Hochschule Baden-Württemberg, KTE GmbH, Karlsruhe, Germany

²Ortenau Klinikum Offenburg, Offenburg, Germany

Purpose: To assess dose levels to staff during low dose rate (LDR) brachytherapy of the prostate with sealed Iodine 125 radioactive sources (half-life 59.4 days).

Materials and methods: During 5 intraoperative LDR prostate brachytherapy procedures, measurements were performed using a calibrated Berthold LB-123 ionization chamber survey meter, thermoluminescent dosimeters from KIT, film and ring dosimeters from Helmholtz center. The response of the LB-123 ionization chamber to energies below 30 keV was taken into account. The probe is able to detect in an energy and angle dependent manner. The Helmholtz center TLD type W ring dosimeters and film dosimeters were worn by the radiation oncologist performing the seed train assembly and the urologist implanting the seeds into the prostate. All other staff members were given film dosimeters, which were worn either on the chest or the umbilicus level. Additional TLDs and films were positioned in front of the stepper, under the Bard® Quick link loader, on the patient's perineal area, umbilicus area, in the thigh and gluteus area. The survey meter was used to measure the dose rate in the vicinity of the clinicians involved in the prostate implant procedure and readings were taken during opening of the seed box for refilling. Further measurements with the survey meter were carried out from 0.5 m to 2 m at 0.5 m increment from the patient's midline at the umbilicus axes. The dose rate in $\mu\text{Sv/h}$ was converted to equivalent dose rate.

Results: All patients received 160 Gy as prescription dose and the total implanted activity for each patient was recorded. All ring and film dosimeters worn by involved staff recorded 0 mSv. The film at the front end of the stepper registered 2 mSv, patient perineal and umbilicus area showed an average of 0.8 mSv, gluteus and thigh area received an average of 0.1 mSv and 0 mSv, respectively. Beneath the quick link loader, the reading was 0.45 mSv. The highest exposure rate at 2 m from the patient's midline was 0.07 $\mu\text{Sv/h}$. Values were corrected for background radiation.

Conclusions: As stipulated by the radiation protection ordinance, during intraoperative LDR prostate brachytherapy, the operating theatre is marked as a controlled area ($>3 \mu\text{Sv/h}$) and as such the radiation protection requirements should be followed diligently especially for clinicians with less experience. The ALARA principle should be respected. An additional recommended protective measure is to ask staff involved to wear radiation protective coat aprons. Despite the recorded exposure at the front end of the stepper, no noticeable dose was measured on the urologist's finger and film dosimeter. This is likely due to the rapid dose fall off and the position of the grid template acting as an active shielding. Brachytherapy staff is safe under category B of the radiation protection ordinance.

P28 – Verschiedenes Teil 1**P28-1-jD****Analytical models for probabilistic inverse treatment planning in intensity-modulated proton therapy**

Wahl N.^{1,2*}

¹Deutsches Krebsforschungszentrum, Medizinische Physik in der Strahlentherapie, Heidelberg, Germany

²Universität Heidelberg, Fakultät für Physik und Astronomie, Heidelberg, Germany

The sensitivity of intensity-modulated proton therapy to uncertainties requires case-specific uncertainty assessment and mitigation. As an alternative to scenario-based methods, this thesis describes the implementation, application and conceptual extension of the Analytical Probabilistic Modeling (APM) framework introduced by Bangert, Hennig, and Oelfke (2013). APM represents moments of the probability distribution over dose in closed-form, providing a probabilistic analog to nominal pencil-beam dose calculation subject to range and setup uncertainties that further enables probabilistic optimization.

First, APM was implemented in MITKrad, a treatment planning plugin for MITK built completely from scratch. APM's computations were validated against sample statistics, showing nearly perfect agreement. Run-times within minutes could be realized for uncertainty assessment and probabilistic optimization on patient data.

Reformulation of APM enabled linear separation of the computations into random and systematic uncertainty components. Uncertainty over the full fractionation spectrum could then be modeled and optimized with a single pre-computation. It could be shown that fractionation is exploited in optimization with APM for additional organ at risk sparing.

APM was then extended to propagation of uncertainties from dose to clinically relevant plan quality metrics. Expectation and variance could be modeled accurately for organ mean dose and dose-volume histograms. However, approximations for equivalent uniform dose and minimum and maximum dose values did not provide reliable results.

Finally, the closed-form plan metrics were used to conceptualize constrained probabilistic optimization. Besides novel probabilistic objectives, confidence constraints could be established. Due to increased computational complexity of the new models, the proof-of-concept was provided through evaluations on a one-dimensional prototype anatomy.

In conclusion, the herein extended APM framework is able to provide probabilistic analogs to established nominal concepts of dose calculation, plan quality metrics, and constrained optimization. If computational hurdles can be overcome in the future, clinical application would be within reach.

P28-2-jD**C reactive protein to albumin ratio can predict treatment outcome in patients with anal squamous cell carcinoma after definitive chemoradiotherapy**

Martin D.^{1*}, Rödel F.^{1,2,3}, Rödel C.^{1,2,3}, Fokas E.^{1,2,3}

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Frankfurt am Main, Germany

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Standort Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

³Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Germany

Objectives: Definitive chemoradiotherapy (CRT) is the primary treatment option for non-metastatic anal squamous cell carcinoma (ASCC). In general, treatment outcomes are good but relapse occurs in up to

40% of all patients. In order to effectively improve outcomes for patients with worse prognosis easily assessable biomarkers are needed to select patients for treatment escalation or de-escalation strategies.

The role of the immune system and inflammation in cancer progression has been elucidated in recent decades and gains more attention as more substances that specifically target pathways of the immune system become available. The prognostic impact of inflammation associated blood cells like leukocytes or neutrophils has been reported in ASCC and other malignancies as well. Recently, the ratio of CRP and albumin (CAR) was studied in several malignancies and a high CAR was associated with worse prognosis in head and neck squamous cell carcinomas, bladder cancer, esophageal cancer and others.

In this study we examined a possible new prognostic marker for patients with ASCC that is easily available.

Methods: We identified 126 patients with ASCC that were treated with standard chemoradiotherapy at our department with available baseline blood parameters. CRP to albumin ratio was calculated by dividing baseline CRP through baseline albumin levels. Associations with clinicopathology parameters were evaluated and the prognostic impact of CAR was tested using univariate cox regression analysis. In order to dichotomize patients in high and low risk groups we used maximally selected rank statistics for disease-free survival (DFS) using the R maxstat package.

Results: After a median follow-up of 34 months, the 3-year locoregional control rate (LRC) and disease-free survival (DFS) was 84% and 78%, respectively. Advanced T-stage and male gender was associated with a higher baseline CAR ($p < 0.001$, $p < 0.01$, respectively). Using the log transformed CAR we found a significant association of CAR with distant metastasis free survival (DMFS, HR: 1.31, $p = 0.016$), DFS (HR: 1.22, $p = 0.019$) and OS (HR: 1.35, $p < 0.01$) but not LRC. Using the calculated cutoff of 0.117, a high CAR was also associated with worse LRC ($p = 0.004$), DMFS ($p = 0.01$), DFS ($p = 0.003$) and OS ($p = 0.002$). In a multivariate cox regression model, including T-Stage, N-Stage and dichotomized CAR, only N-stage and CAR were significantly associated with worse DFS, whereas only CAR remained significant for LRC.

Conclusions: Elevated CAR indicates inflammation and poor nutritional status and both these factors can promote tumor progression. Baseline CAR could become a new and cheap biomarker to stratify patients with ASCC to investigate new treatment strategies. Prospective validation of these and other described biomarkers is certainly needed.

P28-3-jD

Simulation of TTFIELDS distribution within patient-specific computational head models

Kinzel A.^{1*}, Urman N.², Levi S.², Naveh A.², Manzur D.², Hershkovich H. S.², Kirson E. D.², Bomzon Z.²

¹Novocure GmbH, Munich, Germany

²Novocure Ltd., Haifa, Israel

Background: The distribution of TTFIELDS in the brain is dependent on the patient anatomy, the position of the arrays as well as electric properties of the tissues and tumor. Our goal is to develop realistic computational patient models that allow understanding the effect of field distribution influences progression of disease. Preparing such models is very time intensive and in clinical scenarios, MRI acquisition time is often reduced by increased slice spacing, limited field of view, or increased scan speed, leading to difficulties in creating automated models. Our method enables model creation under those restrictions. The model uses a realistic head model of a healthy person used as a deformable template with which the patient model is derived.

Methods: We used a highly detailed healthy head model that served as deformable template from which patient models are created. Pre-pro-

cessing is the first step and involves denoising and background noise reduction in addition to super-resolution algorithms as needed. For development of the patient model, the tumor is first segmented manually and masked, leaving only healthy tissues in the MRI, which is then registered to the template space to yield the transformation from patient space to template space. The template is then deformed into the patient space using the inverse transformation, and the tumor is placed back creating a full patient model. Next, automatic identification of landmarks on the patient's head is used to position the transducer arrays on the head, which are then introduced into the model. Finally, boundary conditions are set, and field distribution is simulated using Finite Elements Method (Sim4Life V3.0, ZMT-Zurich).

Results: TTFIELDS distribution of 317 patients treated with TTFIELDS in the EF-14 trial were simulated. The method enables accurate contouring of tissues highly influencing the distribution of electric field (Scalp, skull, CSF, ventricles). This makes possible a study correlating the spatial distribution of TTFIELDS and patient outcome.

Conclusions: We developed a process for rapidly creating patient models that enables the first study on spatial distribution of therapeutic electric fields and correlation with patient outcome.

P28-4-jD

Using power loss density and related measures to define Tumor Treating Fields (TTFIELDS) dosimetry

Kinzel A.^{1*}, Urman N.², Hershkovich H. S.², Naveh A.², Levi S.², Bomzon Z.²

¹Novocure GmbH, Munich, Germany

²Novocure Ltd., Haifa, Israel

Background: Tumor Treating Fields (TTFIELDS), an approved treatment for glioblastoma multiforme, are alternating electric fields known to hamper cancer cell growth. In the past, TTFIELDS dose has been quantified as the magnitude of the electric field. However, to determine the dose of a physical modality such as TTFIELDS, the amount of energy transferred from the modality to the tissue needs to be considered, as this quantity defines the extent to which the modality can alter the state of the objects on which it operates. Power loss density quantifies the power (energy per unit time) transferred from the electric field to the tissue. Here, we analyse how this measure can be used to quantify TTFIELDS dose to shed new light on its mechanism of action.

Methods: The power loss density (L) of TTFIELDS is defined as $L[\text{mW}/\text{cm}^3] = \frac{1}{2}\sigma E^2$, with σ representing the conductivity of tissue and E the magnitude of the electric field. To analyse the distribution of power loss density of TTFIELDS delivered to the brain, numerical simulations of TTFIELDS delivery to realistic head models of glioblastoma patients were conducted. Then, colourmaps visualizing the distribution of field intensity and the power loss density within the models were created and qualitatively compared. To gain a measure of the power delivered by TTFIELDS to the brain during treatment, we calculated the total power loss within the models.

Results: The electric field intensity was found to increase in regions of low conductivity, such as white matter, and to be lowest in regions of high conductivity such as the ventricles and resection cavities. In contrast, the power loss density tends to increase in regions of higher conductivity and can reach values comparable to those observed in other tissue types within the highly conductive ventricles and resection cavity. The average power loss density within the gross tumor volumes of all patients was 5 mW/cm³, whereas the total power loss of TTFIELDS within the simulated cases constituted between 20–40 W, grossing up to 412–825 Kcal per day which is equivalent with the resting metabolic rate of the brain (about 20% of the body's resting metabolic rate).

Conclusions: Here, we show that power loss density is a feasible physical measure to precisely quantify TTFIELDS dose in treatment planning.

Further is shown that the power delivered by TTFIELDS to cells is comparable to the metabolic rate of the cells, which might produce new hypotheses about the mechanism of action of TTFIELDS.

P28-5-jD

INNOVATE-3: A randomized, international phase 3 trial investigating tumor treating fields (200 kHz) concomitant with weekly paclitaxel for the treatment of platinum-resistant ovarian cancer

Kinzel A.^{1*}, Kirson E. D.², Giladi M.², Bomzon Z.², Weinberg U.², Farber O.²

¹Novocure GmbH, Munich, Germany

²Novocure Ltd., Haifa, Israel

Background: Tumor Treating Fields (TTFIELDS) are a non-invasive, local antimitotic treatment modality used for glioblastoma treatment. TTFIELDS interfere with mitotic spindle formation during cell division, thereby interrupting or delaying mitosis. Studies in preclinical models of ovarian cancer demonstrated reduced viability of TTFIELDS (200 kHz) treated cell lines due to apoptosis induction. Combination of TTFIELDS with taxanes showed synergistic effects *in vitro* and *in vivo*. In the Phase 2 INNOVATE clinical trial [NCT02244502], the safety of TTFIELDS in combination with weekly paclitaxel was demonstrated in a cohort of 31 PROC (platinum-resistant ovarian cancer) patients. These patients received a median of 4.1 prior chemotherapy regimens (range: 1–11) and reached a median progression-free survival of 8.9 months. Most patients had CTCAE grade 1–2 TTFIELDS-related dermatitis while 6.4% experienced grade 3 toxicity. The INNOVATE-3 phase 3 trial investigates TTFIELDS therapy combined with weekly paclitaxel in PROC. **Methods:** Enrollment will be open for patients with PROC (progression per RECIST V1.1) within 6 months of last platinum therapy, who have had a maximum of two lines after the PROC diagnosis and a maximum total of five prior lines of systemic therapy. Patients (ECOG score 0–1) will have no peripheral neuropathy. Patients with primary refractory disease (progression during first line therapy) will be excluded. Patients will be randomized 1:1 to receive weekly paclitaxel in combination with TTFIELDS (200 kHz) or weekly paclitaxel alone. Paclitaxel will be administered at standard starting dose of 80 mg/m², and afterwards on days 1, 8, and 15 for each subsequent 28-day cycle. In the experimental study arm, TTFIELDS therapy will be applied for at least 18 h/day on average and may be continued until progression in the abdominal or pelvic regions (“in-field region”) as defined per RECIST V1.1. Patients will visit for clinical follow-up and radiological follow-up (MRI or CT scans of the abdomen and chest) q8w. The primary study endpoint is overall survival; main secondary endpoints cover progression-free survival, objective response rate, frequency and severity of adverse events, and quality of life evaluated by the EORTC QLQ-C30 and QLQ-OV28 questionnaires.

P28-6-jD

Water-based electrical properties tomography for the analysis of tumor treating fields (TTFIELDS) delivery to the brain

Kinzel A.^{1*}, Bomzon Z.², Tempel-Brami C.², Hershkovich H. S.², Giladi M.², Wenger C.³

¹Novocure GmbH, Munich, Germany

²Novocure Ltd., Haifa, Israel

³Novocure GmbH, Root, Switzerland

Background: Tumor Treating Fields (TTFIELDS) are alternating electric fields of intermediate frequency used in cancer treatment. TTFIELDS at a frequency of 200 kHz are approved to treat glioblastoma multi-

forme. Since the antimitotic effect of this new treatment modality was shown to depend on intensity, it is crucial to maximize TTFIELDS dose at the tumor. Therefore, the distribution of TTFIELDS in the brain needs to be understood. Because this depends on the heterogeneous electric properties (EPs) of the brain, there is a need for methods mapping electric properties within tissue with a high spatial resolution. Water content based EP tomography (wEPT) uses the ratio of two T1w images with different relaxation times (TRs) for this purpose and has previously been applied to map EPs of healthy brain at 128 MHz. In this study, we sought to adapt wEPT to map EPs in the 100–1000 kHz range.

Methods: We created an empirical model linking T1 images, water content (WC), and EPs in the range of 100–1000 kHz by employing 32 tissue samples from three juvenile bovine brains and one porcine CSF sample. T1w MRIs with TRs {700, 4000} ms were obtained and the image ratio (Ir) between the images computed. Using a parallel plate setup, EPs of samples were determined. For estimating the water content, the dry and wet mass of the samples were measured and the differences between the two measurements were calculated. Empirical models linking Ir, WC, and EPs were obtained through curve fitting. These empirical curves were then utilized to map WC and EP *in-vivo* in tumor-bearing rat brains of which T1w MRIs were obtained. Additionally, EPs and WC were measured on 6 excised samples of each imaged brain. We compared these measured values with the median WC and EPs in the voxels of the corresponding wEPT map.

Results: In wEPT maps of the rat brains, anatomical structures and the tumor could be clearly identified. WC estimated with the help of wEPT corresponded well with the measurements of the excised sample. The data further indicate EPs estimated with wEPT to be connected with the measured values. Yet, in some samples wEPT-derived EP values and measurements in the samples differed substantially. In particular, the difference between the measured conductivity of samples differed from the conductivity of the samples estimated using wEPT.

Conclusions: wEPT is a feasible method to map WC in healthy and tumor brain tissues in the range of 100–1000 kHz. However, wEPT did not yield reliable estimates of conductivity within tumors. Further studies are needed to understand the relationship between WC and EP within this frequency range. Resolving this connection could lead to a non-invasive method to measure tissue electrical properties within the brain, eventually enabling a better understanding of TTFIELDS distribution within the brain and their influence on disease progression.

P28-7-jD

Navelbine in der Trimodalen Therapie des inoperablen Harnblasenkarzinoms – Retrospektive Analyse von 55 Patienten

Arnold C. R.^{1*}, Kovaïou O.¹, Mangesius J.¹, Lindner A.², Vasiljevic D.¹, Horninger W.², Ganswindt U.¹, Lukas P.¹, Maffei M.³, Pichler R.², Skvortsov S.¹

¹Universitätsklinik Innsbruck, Strahlentherapie-Radioonkologie, Innsbruck, Österreich

²Universitätsklinik Innsbruck, Urologie, Innsbruck, Österreich

³Allgemeines Krankenhaus Bozen, Strahlentherapie, Bozen, Italien

Fragestellung: Die organerhaltende trimodale Therapie (TMT) mit Cisplatin ist eine akzeptierte Alternative zur radikalen Zystektomie bei lokal begrenztem muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (MIBC). Es gibt jedoch einen beträchtlichen Anteil an Patienten, die Cisplatin nicht bekommen können oder wollen. Für die optimale Therapie dieses Patientenkollektivs gibt es nur unzureichende Daten. Wir berichten in dieser retrospektiven Analyse über die onkologischen Ergebnisse von Patienten, die im Rahmen einer TMT eine Radiochemotherapie mit Cisplatin bekommen haben, oder, bei Untauglichkeit für oder Ablehnung

von Cisplatin, entweder nur bestrahlt wurden oder den Radiosensitizer Navelbine erhalten haben.

Methodik: In den vergangenen 10 Jahren (2008–2017) wurden 55 Patienten (m:w=44:11) in Innsbruck und Bozen im Rahmen einer TMT bei MIBC behandelt. Vor Einleitung der Radio(chemo)therapie wurde zeitnah eine maximale transurethrale Resektion des Blasen Tumors (TURB) durchgeführt. Die Patienten erhielten dann 50,4 Gy auf die pelvinalen Lymphabflusswege und einen 9 Gy Boost auf die Harnblase. Cisplatin (25 mg/m² i. v.) wurde über 5 Tage in der 1. und 5. Bestrahlungswoche verabreicht. Navelbine (40 mg/m² per os oder 15 mg/m² i. v.) wurde einmal wöchentlich verabreicht. 12 Wochen nach Ende der Therapie und in weiterer Folge alle 3 und später alle 6 Monate wurden Kontrollzystoskopien und Re-Staging-CTs durchgeführt.

Ergebnis: 29 Patienten erhielten Navelbine, jeweils 13 Patienten erhielten Cisplatin oder wurden nur bestrahlt. Die 3 Gruppen unterscheiden sich im Karnofsky Performance Index nicht signifikant. Im Alter besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Navelbine Gruppe und den nur bestrahlten Patienten. Das mediane Gesamtüberleben beträgt 43 Monate (Cisplatin), 23 Monate (Navelbine) und 11 Monate (nur RT). Es zeigt sich hierbei ein signifikanter Unterschied zwischen allen Gruppen und zwischen Navelbine und alleiniger RT. Auch das Ein- und Zweijahres-Überleben war signifikant unterschiedlich zwischen allen Gruppen sowie zwischen Navelbine und alleiniger RT (92,3 % und 76,9 % für Cisplatin, 79,3 % und 48,3 % für Navelbine, 38,5 % und 23,1 % für alleinige RT). Im Krebs-spezifischen Überleben und in der lokalen Kontrolle zeigen sich Trends zur Annäherung der Navelbine Gruppe an die Cisplatin Gruppe. Die Fernmetastasierungsrate ist nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen.

Schlussfolgerung: Navelbine zeigt in dieser retrospektiven Analyse eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung bei ausgezeichneter Verträglichkeit und stellt somit eine gute Alternative für Cisplatin-untaugliche Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom dar.

P28-8-JD

Objektives Entscheidungsschema zur Anschaffungsbewertung von Geräten in der Strahlentherapie

Hering D.^{1*}, Zwinger O.², Haverkamp U.²

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Münster, Deutschland

²Universitätsklinikum Münster, UKM Infrastruktur Management GmbH, Münster, Deutschland

Fragestellung: Um Entscheidungskriterien für die Anschaffung eines medizintechnischen Geräts in der Strahlentherapie zu finden, sind objektive Kriterien den subjektiven vorzuziehen. Der hier entwickelte Test wurde u. a. mit Benchmarks so konzipiert, dass es aus objektiver Sicht ein für oder wider für die Anschaffung geben kann.

Methodik: Das Entscheidungsschema besteht aus 5 Kategorien. Eine Bewertung kann max. 100 Punkte erreichen und jede Kategorie ist unterschiedlich gewichtet.

1. Grund der Beschaffung

Kat. 1 bezieht den aktuellen Gerätepark ein, d. h. ob Altgeräte oder gleichwertige vorhanden sind. Bei der Anschaffung eines Großgeräts ist es wichtig, die Anzahl der eigenen Geräte in Relation zu anderen Kliniken zu setzen. Für Universitätskliniken ist der Gerätebestand bekannt und gestaltet sich einfach, ist aber für die Rechtfertigung von Bedeutung.

Die erwartete Auslastung des neuen Geräts sowie die Auslastung der vorhandenen Geräte muss zur Berechnung des Benchmarks eingegeben werden. Am Beispiel des LINAC lässt sich die Auslastung anhand der Patienten/Jahr und dem verfügbaren tägl. Zeitrahmen (Personal, Raum) abschätzen (Grundlage DEGRO-QUIRO-Studie).

2. Medizinische Bewertung des Geräts

Kat. 2 bewertet das neue Gerät in Hinblick auf die technische Ausstattung und medizinische Anwendung.

3. Risiken

Kat. 3 dient der Risikoabschätzung zu Schäden am Gerät oder Patienten.

4. Aufteilung KV-FuL-Drittmittel

Kat. 4 soll darstellen, ob Forschungsprojekte geplant werden können oder bspw. die Krankenversorgung vorrangig ist.

5. Lebenszyklus

Kat. 5 beinhaltet die vsl. Lebensdauer (End-of-Life) des Geräts (vgl. WHO/HSS/EHT/DIM/11.03) und die Gesamtkosteneinschätzung.

Eine Anschaffungsempfehlung wird ab 85 % erreicht.

Es gibt vielfältige Motive zur Anschaffung eines Geräts, wie End-of-Life, Sprunginnovationen oder strategische Ziele, die unterschiedliche Bedeutung für die Bewertung haben.

Ergebnis: Simuliert wurden verschiedene Szenarien zur Anschaffung eines Linearbeschleunigers mit unterschiedlichen Motiven, aber auch in der realen Praxis kam das Schema zum Einsatz. Hierbei zeigte sich, dass theoretisch wie praktisch in ähnlichen Szenarien robuste und zuverlässige Berechnungen durchgeführt werden konnten. Bewertungsergebnisse (Empfehlung/Ablehnung) sind nachvollziehbar, bewährte sich aber vor allem durch das Einbeziehen des Auslastungsbenchmarks, Gerätebestände externer Kliniken und End-of-Life Bewertungen. Individuelle Anforderungen an das Gerät und dessen Bedeutung konnten in der Planung von Forschungsprojekten und medizinischen Anwendungserwartung widerspiegelt werden.

Schlussfolgerung: Das Entscheidungsschema kann durch seine übersichtliche Aufmachung und Implementierung in einem Tabellenkalkulationsprogramm leicht verbreitet und angewendet werden. Die Objektivität wird durch in Bezugnahme zu Studien und Benchmarks gestützt.

P28-9-JD

Durchführbarkeit und erste klinische Ergebnisse der interstitiellen Brachytherapie beim hepatozellulären Karzinom

Corradini S.^{1*}, Walter F.¹, Rottler M.¹, Maihöfer C.¹, Well J.¹, Nierer L.¹, Seidensticker M.², Seidensticker R.², Streitparth F.², Streitparth S.², Ricke J.², Belka C.¹

¹LMU München, Klinik für Radioonkologie, München, Deutschland

²LMU München, Klinik für Radiologie, München, Deutschland

Hintergrund: In der klinischen Praxis wurden mehrere lokal-ablative Therapieansätze für das hepatozelluläre Karzinom untersucht. Wöchen von der Durchführbarkeit und den ersten klinischen Ergebnissen der interstitiellen Brachytherapie beim hepatozellulären Karzinom (HCC) an unserer Klinik berichten.

Methoden: Es wurden alle Patienten, welche zwischen 07/2017 und 07/2018 mittels CT-gesteuerter interstitieller Brachytherapie an einem hepatozelluläre Karzinom behandelt wurden, ausgewertet. In die vorliegende Analyse wurden alle Patienten mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten eingeschlossen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 82 HCC Läsionen von 36 Patienten mit BT behandelt. Das mittlere Alter betrug 66 Jahre (46–85 Jahre). 29 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Brachytherapie eine Leberzirrhose Child-Pugh A und 11 Patienten eine Child-Pugh B-Zirrhose auf. Frühere Behandlungen umfassten: transarterielle Chemoembolisation (TACE), Radiofrequenzablation (RFA), chirurgische Resektion, selektive interne Strahlentherapie (SIRT) und SBRT. Bei 22 Patienten wurde mehr als eine Läsion pro Fraktion behandelt (Mittelwert 1,6; 1–5 pro Fraktion). Das durchschnittliche Lebervolumen betrug 1654 ml (800–2488 ml). Die Brachytherapie wurde in einer Fraktion mit einer angestrebten Verschreibungsdosis von 15 Gy, unter Berücksichtigung der Risikoorgane durchgeführt. Es wurde eine mittlere Dosis D100 von

14,4 Gy wurde erreicht, D95: 18,9 Gy, D90: 21,0 Gy. Das mittlere GTV-Volumen der einzelnen Läsionen betrug 14cc (0,2–103cc) und das kumulative GTV-Volumen pro Fraktion 36cc (1,4–282cc). Das durchschnittliche Lebervolumen das mit >5 Gy Dosis belastet wurde (V5Gy) betrug 326cc (21–1330cc).

Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten (2–12 Monate) hatten sich 3 Patienten, welche die Brachytherapie als Bridging erhalten hatten, nach 2–5 Monaten einer Lebertransplantation unterzogen. Bezüglich des Ansprechens der behandelten Läsionen zeigten sich 26 vollständige Remissionen, 24 partielle Remissionen und 1 Progress. 15 Patienten entwickelten neue HCC-Läsionen in der Leber und 5 Patienten entwickelten Fernmetastasen. 4 Patienten starben während der Nachbeobachtungszeit, was zu einem 6- und 12-monatigen Gesamtüberleben von 96 % bzw. 74 % führte.

Fazit: Die interstitielle CT-geführte BT erwies sich aufgrund der guten lokalen Kontrollrate als eine sehr effektive Behandlungsmethode. Allerdings ist eine längere Nachbeobachtung erforderlich, um die Rolle der BT in der Behandlung des HCC endgültig bewerten zu können.

P28-10-jD

Implementierung der MR-gesteuerten Radiotherapie in der Klinik: Workflow und Patientenakzeptanz

Katayama S.*, Klüter S., Spindeldreier K., Körber S., Major G., Alber M., Debus J., Hörner-Rieber J.

Universität Heidelberg, Radioonkologie und Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Entwicklung standardisierter Arbeitsabläufe für eine MR-basierte Radiotherapie und Untersuchung der Akzeptanz durch die Patienten.

Methodik: Ab April 2018 wurden 19 Patienten mittels 0.35T-MRT geführter Radiotherapie am MRIdian-Linac (ViewRay) behandelt. Alle Patienten erhielten ein Bestrahlungsplanungs-MRT und -CT in identischer Positionierung. Vor Planungsbeginn wurde mit den Patienten das Ausführen von Atemkommandos trainiert. Die Zielvolumendefinition erfolgte primär auf den vom Hersteller zur Verfügung gestellten TruFI-Sequenzen in mehreren Atemphasen (tiefe Inspiration, leichte Expiration, tiefe Expiration), ergänzt durch im Haus optimierte T1-TFL und T2-HASTE Sequenzen. Das Bestrahlungsplanungs-CT wurde deformierbar mit dem MRT fusioniert. Die Bestrahlung wurde bei relevant atembeweglichen Zielvolumina mit Gating durchgeführt.

Alle Patienten wurden prospektiv in eine Beobachtungsstudie eingeschlossen (S-543/2018) und nach der ersten und letzten Fraktionen zur subjektiven Belastung mittels Fragebogen befragt.

Ergebnis: Insgesamt wurden 19 (13 weiblich, 6 männliche) Patienten mit einem medianen Alter von 61 Jahren (32–74 Jahre) behandelt. Bei acht Patienten lag das Zielvolumen im Oberbauch, bei drei Patienten im Becken und fünf Patienten wurden an knöchernen Läsionen behandelt. Bei drei weiteren Patienten wurden die Teilbrust, die Prostata bzw. ein Tumor im Myokard bestrahlt. Der patientenspezifische Workflow, die Arbeitsabläufe inklusive Gating sowie Vorteile und Herausforderungen der MR-gesteuerten Radiotherapie werden diskutiert.

Die Bestrahlung dauerte im Median 7,9 min, wobei die mediane Beam-on-Time ohne Berücksichtigung der Rotationszeiten bei im Median 1,0 min lag. Die mediane Aufenthaltszeit im Bestrahlungsraum (inkl. Lagerung und Bildgebung) während der insgesamt 226 Fraktionen betrug 24 min.

Die Behandlung am MRIdian-Linac wurde von den Patienten insgesamt als sehr positiv oder positiv eingeschätzt. Als leicht belastend wurden die Lagerung, die allgemeine Temperatur sowie die Temperatur einzelner Körperteile bewertet. Insgesamt wurde die Radiotherapie von allen Patienten sehr gut mit nur geringsten akuten Nebenwirkungen vertragen.

Schlussfolgerung: Die MR-geführte Strahlentherapie wurde erfolgreich in der Klinik implementiert und von den behandelten Patienten nach ausführlicher Vorbereitung sehr gut toleriert. Prospektive klinische Studien sind in Vorbereitung, um das Potential der MR-geführten Radiotherapie in der Behandlung von unterschiedlichen Tumorerkrankungen inklusive adaptiver Workflows zu evaluieren.

P28-11-jD

An easy way to determine bone mineral density and predict pelvic insufficiency fractures in patients treated with radiotherapy for cervical cancer

Kurumelli D.¹, Weidenbacher C.B.², Borm K.J.², Oechsner M.², Brams C.³, Löffler M.⁴, Combs S.E.², Duma M.-N.^{1,5*}

¹Technische Universität München (TUM), Medizinische Fakultät, Munich, Germany

²Technische Universität München (TUM), Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Munich, Germany

³Technische Universität München (TUM), Klinikum rechts der Isar, Klinik für Frauenheilkunde, Munich, Germany

⁴Technische Universität München (TUM), Klinikum rechts der Isar, Neuroradiologie, Munich, Germany

⁵Universitätsklinikum Jena, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Jena, Germany

Purpose: The aim of this study was to investigate the risk factors for pelvic insufficiency fractures (PIF) after radiotherapy for cervical cancer and correlate them with bone mineral density (BMD). Further, we present an easy way to determine BMD for radiotherapy patients.

Material and methods: Medical records and imaging studies, including CT and MRI of 62 women with cervical cancer who received definitive or adjuvant radio(chemo)therapy between 2013 and 2017 were reviewed. 33 patients were treated with definitive radiochemotherapy, 22 with adjuvant radiochemotherapy and 7 patients were treated with radiotherapy alone. All patients received pelvic MRI during follow-up. The PIF were detected in the follow-up MRI. For each patient we manually contoured the sacrum and analyzed the bone mineral density (BMD)[mg/cm³] according to Schwaiger BJ, et al. AJNR Am J Neuroradiol 2014;35:1628–33. The BMD according to Schwaiger et al. predicts osteoporotic vertebral fractures. We then registered the MRI of the PIF patients to the planning CT and contoured the PIF. Then, on the contralateral side of the fracture, a mirrored structure of the fracture was generated (mPIF). For the sacral bone as well as the fractures we analyzed the BMD, V50Gy, Dmean and Dmax. We also analyzed the BMD of three lumbar spine vertebral bodies (between the 1st and 5th) as well as the S1 and S2 sacral vertebrae for each patient.

Results: Out of 62 patients, 6 (9,7%) had a fracture. All of them were insufficiency fractures and all of them in the massa lateralis of the sacral bone. Two out of the 6 patients had a bilateral fracture with only one of them being symptomatic. PIF patients showed a significantly lower BMD in the sacral bone ($p < 0.026$) as well as in the lumbar vertebrae ($p < 0.05$). The BMD of the PIF was 70,4 mg/cm³ and of the mPIF on the contralateral side was 84,2 mg/cm³. However, the difference in the PIF compared to the mPIF was not significant ($p < 0.49$). The Dmean/Dmax of the sacrum in the PIF group was 40,3 Gy/55,4 Gy and in the other patients—i. e. without PIF-(OTH) 39,7 Gy/53,9 Gy, respectively (with no significant difference between groups). Similarly, the V50Gy of the sacrum in the PIF group compared to OTH as well as the V50Gy of the PIF compared to the mPIF did not reach significance ($p < 0.43$ and $p < 0.12$ respectively).

Conclusions: One of the predisposing factors for developing PIF after radiotherapy is the BMD which was significantly lower in the PIF group. The BMD as presented in our study is easy to determine, is not

associated with additional radiation exposure to the patient and can be measured in the planning CT.

P28-12-jD

A five-year report on the MSc radiation biology at the technical University of Munich (TUM)

Kessel C.^{1,2*}, Atkinson M.J.³, Schmid T.E.^{1,2}, Trott K.-R.¹, Berberat P.⁴, Combs S.E.^{1,5,6}

¹University Hospital Klinikum rechts der Isar, Department of Radiation Oncology, Munich, Germany

²Institute of Innovative Radiotherapy, Helmholtz Zentrum München, Department of Radiation Sciences, Oberschleißheim, Germany

³Institute of Radiation Biology, Helmholtz Zentrum München, Department of Radiation Sciences, Oberschleißheim, Germany

⁴Technische Universität München (TUM), Chair of Medical Education, Medical Faculty, Munich, Germany

⁵Helmholtz Zentrum München, Institute of Innovative Radiotherapy, Department of Radiation Sciences, Oberschleißheim, Germany

⁶Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), DKTK Partner Site Munich, Munich, Germany

Introduction: The MSc course Radiation Biology has been developed in early 2014 to educate young academics from many fields of medicine and life sciences in the highly interdisciplinary field at the interface of biology, physics and medicine that is radiation biology. The goal was to establish an internationally acknowledged program with diverse and heterogeneous student cohorts, who benefit from each other academically as well as culturally. Depending on the chosen focus within the MSc, we expect the postgraduates to be experts with a strong ability to analyze data independently, advise politicians, companies or others seeking information in this field, or to pursue a career as a medical or clinician scientist.

Methods and Materials: We evaluated the student cohort's data from the last years with regard to their gender, age and nationality as well as their highest degree prior to applying and their career path after graduation. Most of the data comes from the application database in the campus management system TUMonline at the Technical University of Munich. Additional data has been collected during the years with evaluation surveys and interviews.

Results: From overall 162 applications and an average of 45 applications in the last three years 35% of the students come each from Africa and Asia, 24% from Europe and 6% from North and South America. 54% of the applications came from female and 46% from male applicants. Within the range of 20–50 years of age, most of the applicants were between 24–29 years old.

The most common degree prior to application was in medicine with 31% and biology with 28%. This was followed by a degree in physics 16% and biotechnology with 12%. 4% of the 162 applicants had a degree health science and 3% in pharmacy, 6% had other degrees.

In the first three years, we had a student cohort between 7–10 students with no drop outs. The newest class started 2018 officially with 19 students, but visa problems and reconsideration after the first couple of weeks left us with a student cohort of 15 students.

10 out of 18 graduates chose to do a PhD, preferably in a German research institute. 3 students chose to go back to Medicine with the opportunity to use their degree to become a medical or clinician scientist in the field of Radiation Oncology and 1 student got hired for the training as medical physics expert. Another 3 students went to work in the economy for example in the pharmaceutical industry and 1 student is working in a federal institution back in her home country. All over, we have a hiring rate of 67% in the expected fields, right after graduation.

Conclusions: After five years, statistics show that our expectations regarding heterogeneity and diversity of applicants have been met ex-

ceedingly. All graduates had excellent career opportunities reflecting the necessity of this MSc and its topics. The future vision includes an expansion of the program as well as undergraduate education opportunities in this field.

P28-13-jD

Retrospektive Analyse prognostischer Parameter für die lokale Kontrolle und das Überleben nach Bestrahlung operierter Knochenmetastasen

Wahl D.^{1,2*}, Traub F.², Zips D.¹, Eckert F.¹

¹Universität Tübingen, Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

²Universität Tübingen, Orthopädie, Tübingen, Deutschland

Fragestellung: Nach operativer Versorgung pathologischer Frakturen oder Knochenmetastasen wird in den meisten Fällen die Indikation zur postoperativen Bestrahlung gestellt. Unterschiede in der Prognose der Patienten, der operativen Herangehensweise (Resektion versus Stabilisierung/Dekompression) sowie in der Indikationsstellung und Planung der Strahlentherapie setzen eine individuelle Vorgehensweise voraus. Diese Arbeit befasst sich mit den Patterns of Care sowie den Ergebnissen der interdisziplinären Therapie.

Methodik: In Kooperation mit der orthopädischen Klinik wurden klinische Faktoren und Follow-Up für 182 Patienten mit operierten Knochenmetastasen ausgewertet, insbesondere bezüglich der postoperativen Strahlentherapie. Evaluiert wurden die Korrelation der Faktoren (ECOG-Status, Vor-Bestrahlung, durchgeführte postoperative Radiotherapie, Radiosensibilität nach Histologie, Einsatz von Bisphosphonaten/Denosumab) untereinander sowie der Einfluss auf die lokale Progression der operierten Metastase sowie das Gesamtüberleben.

Ergebnis: Bei einem medianen Follow-Up von 8 Monaten ergab sich eine geschätzte 1-Jahres-lokale-Progressions-Freiheit von $93 \pm 3\%$ und ein geschätztes 1-Jahres-Gesamtüberleben von $61 \pm 4\%$ Monaten. Eine postoperative Bestrahlung erfolgte in 45 % der Fälle (verzichtet wurde v. a. bei Patienten, die an der gleichen Lokalisation bereits bestrahlt waren, Chi-Quadrat $<0,001$). Die mittlere Bestrahlungsdosis war für radioresistente Histologien (Melanom, Nierenzellkarzinom) signifikant höher (37,0 Gy vs. 32,7 Gy, $p=0,01$). Signifikant negative Einflussfaktoren für die lokale Kontrolle waren Wirbelsäulen-Metastasen und radiogene Vorbelastung (auch in der multivariaten Analyse), die postoperative Bestrahlung zeigte einen positiven Einfluss, auch in den Subgruppen Wirbelsäulen-Metastasen und sonstige Lokalisationen. Positive Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben waren ECOG 1 bei Operation, die Erstdiagnose der Tumorerkrankung in einem kurativen Stadium, die OP-Indikation ohne pathologische Fraktur und komplette Metastasenresektion.

Schlussfolgerung: Retrospektiv hat die postoperative Bestrahlung operierter Knochenmetastasen einen positiven Einfluss auf die lokale Kontrolle der behandelten Metastase. Die Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben spiegeln in erster Linie die Indikationsstellung zur Operation wider. Die Operation ohne pathologische Fraktur und die komplette Tumorresektion ist in der Regel Patienten mit guter Prognose vorbehalten. Die signifikant schlechtere lokale Kontrolle nach Operation nach radiogener Vorbelastung spricht dafür, dass Patienten von einer besseren lokalen Kontrolle (z. B. durch Dosiserhöhung mit neueren Bestrahlungstechniken) profitieren könnten.

P28-14-jD

Brachytherapy-emulating robotic radiosurgery boost as alternative to intracervical brachytherapy for patients with locally advanced cervical cancer—a case series with 31 patients and a long follow-up

Morgenthaler J.^{1*}, Köhler C.², Budach V.³, Sehoul J.⁴, Stromberger C.³, Trommer M.¹, Baues C.¹, Marnitz S.¹

¹Uniklinik Köln, Strahlentherapie, Cologne, Germany

²Asklepios Klinikum, Spezielle Gynäkologie, Hamburg, Germany

³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Strahlentherapie, Berlin, Germany

⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Gynäkologie, Berlin, Germany

Background: Consolidation brachytherapy is a critical treatment component for locally advanced cervical cancer. Some patients are unsuitable for brachytherapy for a variety of reasons. The use of alternatives (linac based stereotactic radiosurgery (SRS) or external beam (EBRT) boosts on linacs compromise oncologic results in cervical cancer patients. The aim of this prospective study was to evaluate the value of brachytherapy emulation concepts with brachytherapy-like doses prescriptions using robotic radiosurgery (CyberKnife).

Methods: Between 06/2011 and 06/2014 31 patients (median age 53 years; range 30–77 years) with histologically proven (squamous cell carcinoma $n=25$, adenocarcinoma $n=4$, adenosquamous carcinoma $n=1$, unknown $n=1$) FIGO stages IB-IVB cervical cancer (FIGO IB $n=2$, FIGO IIA $n=2$, FIGO IIB $n=18$, FIGO IIIB $n=4$, FIGO IVA $n=5$, FIGO IVB $n=1$), underwent primary chemo-radiation. The patients were not suitable for intracervical brachytherapy or refused the treatment. To achieve an adequate dose within the tumor, a CyberKnife (CK) boost was applied after fiducial implantation and contrast enhanced planning MRI and CT scan image fusion. In 29 of the 31 patients a dose of either five times 6 Gy or five times 5 Gy was prescribed to the target volume. Two patients received three times 5 Gy. The target dose was prescribed to the 70% isodose. Treatment toxicity was documented once weekly according to CTCAE v. 4.03. If possible three months after completion of treatment intra-cervical curettage was performed to exclude residual tumor and the patients were followed up clinically.

Results: Of the 31 patients, 30 have completed CK boost therapy. One patient developed metastases under therapy, so that the local treatment was stopped. General treatment tolerability was very good. Except for one patient, who had diarrhea grade 3, no treatment related side effects above grade 2 were reported. The median follow up time was 40 months (range 5–82 months). Regarding local control, 25 patients were analysable. Seven patients showed progression (28%), only two of them with local relapse (8%). The median progression free survival (PFS) was 11 months (range 2–35 months). The patients with local recurrence had a PFS of five and eight months. Five patients developed distant metastases. 20 patients (80%) achieved local control. Fourteen patients (45%) underwent intra-cervical curettage three months after completion of treatment of which thirteen (93%) had complete pathologic response.

Conclusions: Brachytherapy remains the standard of care for patients diagnosed with cervical cancer and indication for primary chemo-radiation. If technical or anatomical factors prohibit the application of conventional brachytherapy, CyberKnife based brachytherapy emulation provides excellent local control and histologically confirmed local response of >90%, in contrast to linac-based EBRT boost concepts. Distant relapses still remain a challenge in this context.

P29 – Verschiedenes Teil 2

P29-1-jD

Response evaluation of vessel involvement in locally advanced pancreatic cancer treated by neoadjuvant chemoradiation

Ottensmeier F.^{1,2*}, Goch C.J.³, Liermann J.^{1,2}, Maier-Hein K.H.³, Debus J.^{1,2}, Naumann P.^{1,2}

¹Radioonkologie Uniklinik Heidelberg, Heidelberg, Germany

²Heidelberg Institut of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Germany

³DKFZ Heidelberg, Division of Medical Image Computing, Heidelberg, Germany

Background: Best chance for survival from pancreatic cancer exists after surgical resection. But due to unresectable vessel involvement this is not possible in locally advanced pancreatic cancer (LAPC). Neoadjuvant concepts like chemoradiation (CRT) seek to reduce vessel involvement that in some patients allows secondary resection. Such patients have a clearly improved survival that is comparable to beneficial stage I/II disease. Here, we report on an innovative response analysis that quantifies vessel involvement before and after neoadjuvant photon chemoradiation to judge resectability.

Methods: We identified 41 consecutive patients with LAPC in our institutional database treated by CRT between 2011 and 2013. Gross tumor volume (GTV) and important epigastric vessels namely celiac axis (CA), common hepatic artery (CHA), superior mesenteric artery (SMA), splenic artery (SA) and portal vein (PV) were contoured precisely for each patient by two physicists in a contrast-enhanced CT for radiation simulation and for first follow up within the Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK)-Software. With a special MITK script based on neighborhood-iteration every voxel of the epigastric vessels were automatically analyzed on an axial slice by slice basis regarding their contact to the GTV. The ratio of voxel counts of vessel border with contact to GTV to all voxels of the vessel border describes the radian measure or amount of vessel involvement or abutment for each axial slice and vessel.

Results: At first follow-up GTVs were highly significantly reduced from an initial average of 39.3 ml (± 15.7 ml) to 34.3 ml (± 17.5 ml) ($p=0.0046$ in Wilcoxon signed-rank test). There was a partial response (volume reduction by at least 30%), a stable disease and progression (increase in volume by at least 20%) in 22%, 63% and 15%, respectively. Mean maximum vessel involvement of CA, CHA, SA and PV were reduced from 180° to 159°, 210° to 192°, 191° to 179° and 230° to 220°, respectively. In contrast, average maximum abutment of SMA showed a slight increase from 203° to 209°. A secondary surgical approach was achieved in 44% (18/41) but finished as resection in only 39% (7/18). These patients had a beneficial survival of 35 vs. 14 months. Resectability according NCCN was reached for no patient at all, but our quantification revealed reduction of vessel involvement in 6 of the 7 resected patients. Moreover, our analysis indicates in 7 of the 11 explored patients a deterioration or stable vessel involvement in accordance with an unresectable state.

Conclusions: Neoadjuvant CRT significantly reduces tumor mass in LAPC. Vessel involvement was mostly reduced, too. Resectability rates correlated very well with quantification of vessel contacts. According our analysis, most of the explored patients could have been spared of surgery after CRT. Quantification of tumor-vessel contacts is a helpful approach for decision making on resectability after neoadjuvant CRT.

P29-2-jD**Konsolidierende Ganzabdomenbestrahlung mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) bei Hochrisikopatientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO III – Finale Ergebnisse einer Phase II Studie**

Arians N.^{1,2,3*}, Kieser M.⁴, Benner L.⁴, Rochet N.¹, Katayama S.^{1,2,3}, Herfarth K.^{1,2,3,5,6}, Sterzing F.¹, Schubert K.¹, Schneeweiss A.², Sohn C.⁷, Debus J.^{1,2,3,5,6}, Lindel K.¹

¹Uniklinikum Heidelberg, Radioonkologie und Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

²Uniklinikum Heidelberg, Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg, Deutschland

³Heidelberg Institut of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Deutschland

⁴Universität Heidelberg, Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Heidelberg, Deutschland

⁵Uniklinikum Heidelberg, Heidelberg Ion-Beam Therapy Center (HIT), Heidelberg, Deutschland

⁶DKFZ, Clinical Cooperation Unit Radiation Oncology, Heidelberg, Deutschland

⁷Uniklinikum Heidelberg, Gynäkologie und Geburtshilfe, Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Mehr als 75 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erleiden nach maximaler Therapie ein Rezidiv und sterben daran. Eine effektive zusätzliche Konsolidierungstherapie mittels Ganzabdomenbestrahlung (WART) könnte das rezidivfreie Intervall verlängern oder sogar die schlechten Überlebensraten verbessern. In der Vergangenheit war eine solche Therapie mit einer hohen Rate an Toxizitäten vergesellschaftet. Mit der Verfügbarkeit der IMRT stellt die WART heute jedoch eine innovative Option der adjuvanten Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms dar.

Ziel dieser prospektiven Studie ist der Nachweis der Verträglichkeit der WART mittels IMRT nach maximaler tumorreduktiver Chirurgie und adjuvanter Chemotherapie.

Methodik: Die OVAR-IMRT-02 Studie ist eine multizentrische prospektive einarmige Phase-II-Studie. Primäre Zielgröße ist die Therapieverträglichkeit, definiert durch das Nicht-Auftreten einer CTC ^o4 Toxizität. Sekundäre Zielgrößen sind die Therapieabbruchrate/-unterbrechungsrate, die Akuttoxizität, die Spättoxizität, die Lebensqualität erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens, das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben.

Ergebnis: Für nur eine der 20 eingeschlossenen Patientinnen trat eine hämatologische CTC ^o4 Toxizität auf. Damit ergibt sich eine geschätzte Verträglichkeitsrate von 95 %. Es gab keine Therapieunterbrechungen und keinen Therapieabbruch aufgrund einer schweren Toxizität ^o4. Der Großteil der beobachteten Akut- und Spättoxizitäten der WART bestand aus ^o1 und ^o2 GI-Nebenwirkungen. 2 Patientinnen entwickelten eine GI-Spättoxizität ^o3 im Sinne eines Ileus, jeweils assoziiert mit einem Progress. Bezüglich der Lebensqualität zeigte sich unter Therapie ein Abfall der ermittelten Scores, 6 Wochen nach Abschluss der WART war jedoch bereits wieder ein deutlicher Anstieg der Scores zu beobachten und nach Abschluss des Follow-ups (36 Monate) zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede mehr im Vergleich zur Baseline. Insgesamt hatten im Beobachtungszeitraum 11 Patientinnen ein Rezidiv, 3 Patientinnen sind verstorben. Das mittels der Kaplan-Meier-Methode errechnete rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach 40,5 Monaten lagen bei 40,05 % bzw. 83,08 %. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass für 7 Patientinnen keine vollständigen Follow-up Daten vorlagen.

Schlussfolgerung: Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie eine gute Tolerabilität der WART mittels IMRT bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom ohne toxizitätsbedingte Therapieunterbrechungen/-abbrüche, ohne Auftreten höhergradiger Akut-/Spättoxizitäten sowie lang-

fristig keinen Einschränkungen in der Lebensqualität. Das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben in dieser Studie waren mit ca. 40 % bzw. 83 % nach 40,5 Monaten vergleichsweise gut. Allerdings sind prospektive Studien mit einem größeren Patientenkollektiv für weitere Aussagen notwendig.

P29-3-jD**Beeinflussen klinikinterne Bauarbeiten im laufenden Patientenbetrieb die unmittelbare Patientenzufriedenheit?**

König-Nettelmann B.* , Cavelaars F., Linsenmeier C., Guckenberger M., Förster R.

Universitätsspital Zürich, Klinik für Radio-Onkologie, Zürich, Schweiz

Fragestellung: Im Rahmen der technischen Modernisierung und Erweiterung der Abteilung (Erstinstallation des MRIdian, ViewRay, Oakwood Village, OH, USA) im Laufe der Jahre 2017/2018 wurden, aus betriebswirtschaftlichen Gründen, umfassende Baumaßnahmen, während des laufenden klinischen Betriebs durchgeführt. Hierbei musste jedoch angenommen werden, dass die Patienten durch den Abteilungsumbau stark belastet werden. Folglich waren in Vorbereitung auf den Umbau spezifische Maßnahmen zur Gewährleistung einer dennoch hohen Patientenzufriedenheit ergriffen worden (offene Kommunikation der bestehenden Einschränkungen, Darstellung des Mehrwertes für zukünftige Patienten, Optimierung des Workflows in der Therapie-durchführung und regelmäßige Abstimmung der lärmintensiven Bautätigkeiten mit der Bauleitung). Nun galt es den Erfolg der eingeleiteten Maßnahmen zu evaluieren.

Methodik: Die subjektive Patientenzufriedenheit bezüglich Gesamtorganisation (4 Fragen), räumlicher Atmosphäre (3 Fragen), Freundlichkeit (4 Fragen) und Fachkompetenz des Personals (4 Fragen) wird jährlich jeweils im Dezember regulär mittels standardisiertem Fragebogen bei 100 Patienten erhoben. Hierbei werden von den Patienten schweizerische Schulnoten (6=sehr gut bis 1=unzureichend) vergeben. Die Gesamtnoten der erhobenen 4 Kategorien ergeben sich aus dem statistischen Mittel der Noten der Subfragen. Die Rücklaufquote betrug 49 % bzw. 56 %. Die Fragebögen wurden statistisch ausgewertet und die von den Patienten vergebenen Bewertungen in 2016 (vor den Baumaßnahmen) mit denjenigen in 2018 (laufende Baumaßnahmen) mittels t-Test verglichen.

Ergebnis: Die Gesamtorganisation wurde in beiden Jahren unverändert mit sehr gut bewertet (2016: mittlere Note 5,67 ± SD 0,559 vs. 2018: mittlere Note 5,67 ± SD 0,514; $p=1$). Auch die räumliche Atmosphäre im Therapiebereich wurde konstant mit gut bewertet (2016: mittlere Note 5,0 ± SD 0,885 vs. 2018: mittlere Note 5,04 ± SD 0,693; $p=0,799$). Trotz der Mehrbelastung der Mitarbeiter durch die kontinuierlichen Baumaßnahmen war die Freundlichkeit des Personals durch die Patienten in beiden Jahren unverändert mit sehr gut bewertet worden (2016: mittlere Note 5,73 ± SD 0,501 vs. 2018: mittlere Note 5,79 ± SD 0,475; $p=0,553$). Gleichsam unverändert wurde von der befragten Patientenkohorte die fachliche Kompetenz der Mitarbeiter als sehr gut empfunden (2016: mittlere Note 5,74 ± SD 0,441 vs. 2018: mittlere Note 5,57 ± SD 0,540; $p=0,105$).

Schlussfolgerung: Durch die präventiv eingeleiteten und vom Personal konsequent umgesetzten Massnahmen zur Verbesserung der patientenorientierten Behandlung konnte, trotz erheblicher Einschränkungen für die betroffenen Patienten und Mitarbeiter, eine unverändert subjektiv hohe Patientenzufriedenheit gewährleistet werden.

P29-4-jD

Zeitmanagement und erste praktische Erfahrungen am 1.5 T MR-Linac

Marks C.^{1*}, Stolte A.¹, Thorwarth D.^{2,3}, Gani C.^{1,3}, Weidner N.^{1,3}, Müller A.-C.^{1,3}, Mönnich D.^{2,3}, Nachbar M.², Dohm O.², Boldt J.¹, Ortinau C.¹, Kammler M.¹, Holl-Henkel B.¹, Zips D.^{1,3}, Boeke S.^{1,2,3}

¹Universitätsklinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

²Sektion für Biomedizinische Physik, Universitätsklinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

³Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK), Partner site Tübingen; und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: MR-Linac (MRL) Hybridgeräte sind eine Neuentwicklung in der Radioonkologie. Arbeitsabläufe und Zeitmanagement stellen alle beteiligten Berufsgruppen vor eine neue Herausforderung. Hier präsentieren wir unsere Erfahrungen mit den ersten 10 Patienten. Die MRT ermöglicht einen besseren Weichteilkontrast des Tumors und benachbarter Normalgewebe. Die Mobilität des Tumors, sowie Organ- und Patientenbewegungen können online erfasst und bei der Planadaption berücksichtigt werden. Darüber hinaus erzeugt die MRT im Gegensatz zum cone beam CT (CBCT) keine zusätzliche Strahlenbelastung für die Patienten.

Methodik: Die ersten 10 Patienten, bei denen ein Großteil der Bestrahlungen am MRL (Unity, Elekta AB, Stockholm, Schweden) erfolgte, wurden ausgewertet. Der Arbeitsablauf besteht aus: CT-Planung mit MRL-Tischplatte und -Lagerungsmitteln, anschließender MR-Planung am MRL. Die Bestrahlungen erfolgten alle mit step-and-shoot IMRT. Das vor Ort gebundene Personal besteht aus MTAR, Radioonkologen und MPE. Vor jeder Bestrahlung erfolgt eine MRT. Basierend hierauf wird der Bestrahlungsplan derzeit durch einen *virtual couch shift* mit dem „adapt to position“ Algorithmus täglich adaptiert. Zudem wird ein Echtzeit-MRT (bFFE Sequenz mit integrierter Ansicht des PTVs) während der Planadaption und der Bestrahlung durchgeführt, um eine exakte Erfassung des Zielvolumens gewährleisten zu können. Für in-silico Studien wurden post-treatment MR-Sequenzen zum Teil mit zusätzlichen MR-Sequenzen für Forschungsfragestellungen angefertigt. Der Zeitaufwand für die einzelnen Schritte des Behandlungsprozesses (CT- und MRT-Planung, Patientenpositionierung, Bildgebung, Planadaption und tägliche Behandlung) wurde aufgezeichnet.

Ergebnis: Für die tägliche Behandlung am MRL waren im Mittel über alle Patienten 35 (29–45) min pro Patient erforderlich. Es zeigte sich eine intra- und inter-patientenspezifische Heterogenität. Am konventionellen Linac beträgt die mittlere Behandlungszeit in unserer Abteilung bei IGRT/IMRT etwa 16 min. Die Bestrahlungsdauer ist bei beiden Geräten mit ca. 3 min Strahlzeit bei Dosen zwischen 2 und 7 Gy vergleichbar. Die pre-treatment MR-Sequenz dauerte durchschnittlich 4 min, für post-treatment MR-Sequenzen 6 min beim MRL und mit CBCT am Linac 2–3 min.

Diskussion: Die Abläufe am MRL konnten rasch für den klinischen Einsatz implementiert werden. Die Analyse des Workflows am MRL zeigt die neuen Herausforderungen für alle Berufsgruppen, und ist zur Optimierung möglichst kurzer Behandlungszeiten bei bleibend hoher Präzision nötig, z. B. bei der Adaption und bei der MR-Bildgebung.

Gefördert durch die DFG

COI: Radiation Oncology Tübingen erhält finanzielle und technische Unterstützung von Elekta AB (Stockholm, Sweden) im Rahmen einer Forschungsvereinbarung.

P29-5-jD

¹⁸F-FDG-PET/CT-Parameter als Prädiktoren für das Überleben nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und Ösophagektomie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus

Marr L.^{1*}, Münch S.¹, Pyka T.², Haller B.³, Peeken J. C.¹, Devečka M.¹, Braren R.⁴, Weber W.⁵, Combs S. E.^{1,6}

¹Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²Klinikum rechts der Isar, TU München, Institut für Neuroradiologie, München, Deutschland

³Technische Universität München, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, München, Deutschland

⁴Technische Universität München, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, München, Deutschland

⁵Klinikum rechts der Isar/Technische Universität München, Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland

⁶Institut für innovative Radiotherapie (iRT), Neuherberg, Deutschland

Fragestellung: Das etablierte Therapiekonzept für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus (ESCC) besteht aus einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und anschließender Ösophagektomie. Um in Zukunft eine präzisere Prognoseabschätzung des einzelnen Patienten zu ermöglichen, soll diese Studie überprüfen, in wie weit sich klinischer und ¹⁸F-FDG-PET/CT basierte Parameter als Prädiktoren für das Überleben nutzen eignen.

Methodik: Es wurden insgesamt 41 Patienten (20 Frauen und 21 Männer; medianes Alter 62 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem ESCC (20 % Stadium II, 78 % Stadium III, 2 % Stadium IV nach UICC) und prätherapeutischer ¹⁸F-FDG-PET/CT-Bildgebung eingeschlossen. Alle Patienten wurden zwischen 2005 und 2014 mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und anschließender Resektion behandelt. Die mediane Bestrahlungsdosis betrug 45 Gy und alle Patienten erhielten eine simultane, Platin-basierte Chemotherapie. Sowohl die klinischen Daten als auch die Parameter der ¹⁸F-FDG-PET/CT-Bildgebung wurden retrospektiv erhoben und analysiert. Die Vorhersagekraft der Parameter bezüglich des Überlebens der Patienten ermittelten wir mit Hilfe von Cox-Regressionsanalysen.

Ergebnis: Eine R0-Resektion konnte bei 33 Patienten (80 %) erzielt werden, während bei 5 Patienten (12 %) nur eine R1 Resektion möglich war. Bei 3 Patienten blieb der Resektionsstatus unklar. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monate für überlebende Patienten, betrug das mediane Gesamtüberleben 40,1 Monate. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse konnte kein klinischer Parameter (Alter, Geschlecht, N-Stadium, T-Stadium, Tumorausdehnung) das Überleben der Patienten vorhersagen. Dagegen zeigten mehrere Bildparameter einschließlich Busyness ($p < 0,01$), ContrastM3 ($p < 0,01$) und Short zone low intensity emphasisx1000 ($p < 0,01$) eine signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben. In einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse bestätigte sich nur der PET-basierte Bildparameter ContrastM3 ($p = 0,039$) als unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben.

Schlussfolgerung: Der auf der prätherapeutischen ¹⁸F-FDG-PET/CT-Bildgebung beruhende Parameter ContrastM3 zeigt bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus eine unabhängige und signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben und ist somit ein vielversprechender Parameter zur Entwicklung von aussagekräftigen Prognosemodellen.

P29-6-jD

Definitive Radiotherapie des Ösophaguskarzinoms mit simultan integriertem Boost (SIB): Outcome, Rezidive und Toxizität

Thiel M.^{1,2*}, Ristau J.^{1,2}, Schaub L.^{1,2}, Koerber S. A.^{1,2}, Katayama S.^{1,2}, Sterzing F.³, Herfarth K.^{1,2}, Debus J.^{1,2,4}, Häfner M. F.^{1,2}

¹Universitätsklinik Heidelberg, RadioOnkologie und Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland

²Heidelberg Institute of Radiation Oncology (HIRO), Heidelberg, Deutschland

³Strahlentherapie Süd, Kempten, Deutschland

⁴Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), partner Site Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Die Prognose von Patienten mit Ösophaguskarzinom (EC) ist trotz Weiterentwicklung onkologischer Behandlungsmethoden schlecht. Dies betrifft auch Patienten nach definitiver Radiotherapie (RT) oder Radiochemotherapie (RCHT). Zu den häufigsten Gründen des Therapieversagens zählen die metachrone Fernmetastasierung und lokale Rezidive (LR) im RT-Bereich. Trotz fehlender, prospektiver Studien gibt es Hinweise auf eine positive Beeinflussung der LR-Rate durch eine Eskalation der RT-Dosis. Ziel dieser Analyse war die retrospektiv-klinische Einschätzung von Outcome, Rezidivmuster und Toxizität der lokalen Dosiseskulation mittels simultan-integriertem Boost (SIB).

Methodik: Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Analyse von Patienten mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom (PEC) oder Adenokarzinom (AC) des Ösophagus, die zwischen 2013–2017 in unserer Institution eine definitive RT/RCHT mit SIB erhalten haben. Zu den Ausschlusskriterien zählten AEG-II/III-Tumore, initialer M1-Status sowie weitere Malignome mit Therapiebedarf innerhalb der letzten 3 Jahre vor Erstdiagnose des EC. Die RT erfolgte unter Einbezug der elektiven Lymphabflusswege (ENI) bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 50,4 Gy (Einzeldosis (ED) 1,8 Gy) mit SIB auf makroskopische Tumormanifestationen (Primärium, Metastasen in regionalen Lymphknoten (LK)) bis zu einer GD von 58,8 Gy (ED 2,1 Gy). Das Outcome (Gesamt-/progressionsfreies Überleben: OS/PFS) wurde mit der Kaplan-Meier-Methode abgeschätzt und Rezidive und Toxizität (nach CTCAE v5) deskriptiv analysiert.

Ergebnis: Von $n=98$ analysierten Patienten waren 29,6 % mind. 76 Jahre alt. Insgesamt erhielten 42 eine RT (42,9 %) und 56 eine RCHT (57,1 %). Das mediane Follow-Up betrug 11 Monate. OS und PFS lagen bei 79,3 % und 58,8 % nach 1 Jahr und bei 65 % bzw. 43,7 % nach 3 Jahren. Insgesamt 17 Patienten (17,3 %) zeigten ein lokales Therapieversagen im Bestrahlungsbereich (isoliertes LR: 12,2 %, isoliertes LK-Rezidiv: 2 %, LR + LK-Rezidiv: 3,1 %). 8 Patienten (8,2 %) waren von einem LK-Rezidiv außerhalb des RT-Feldes und 22 Patienten (22,4 %) von metachronen Fernmetastasen betroffen.

Bei der Akuttoxizität unter RT zeigten 46 Patienten (46,9 %) mindestens eine \geq Grad III Nebenwirkung, davon 35 Patienten mit Dysphagie (76,1 %) und 4 mit pulmonaler Toxizität (8,7 %). Zu den schwerwiegenden Komplikationen zählten eine Grad IV Pneumonie sowie zwei Todesfälle unter RT (Pneumonie mit Sepsis, Tumorblutung nach PEG-Anlage). Innerhalb der ersten 3 Monate nach RT klagten noch 11 Patienten (13,9 %) über mind. eine \geq Grad III Nebenwirkung, davon die meisten (72,7 %) über Dysphagie.

Schlussfolgerung: Die Anwendung eines SIB-Konzeptes bei der definitiven RT von Patienten mit Ösophaguskarzinom führte in der präsentierten Kohorte zu annehmbaren Überlebensraten bei sicherer Durchführbarkeit.

P29-7-jD

Klinische und ¹⁸F-FDG-PET/CT basierte Parameter als Prädiktoren für das Ansprechen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus

Marr L.^{1*}, Münch S.¹, Pyka T.², Haller B.³, Peeken J. C.¹, Devečka M.¹, Braren R.⁴, Weber W.⁵, Combs S. E.^{1,6}

¹Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, München, Deutschland

²Klinikum rechts der Isar, TU München, Institut für Neuroradiologie, München, Deutschland

³Technische Universität München, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, München, Deutschland

⁴Technische Universität München, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, München, Deutschland

⁵Klinikum rechts der Isar/Technische Universität München, Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland

⁶Institut für innovative Radiotherapie (iRT), Neuherberg, Deutschland

Fragestellung: In wie weit sich klinische und ¹⁸F-FDG-PET/CT basierte bildmorphologische Parameter bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen zur Vorhersage des histopathologischen Ansprechens auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie verwenden lassen, ist bis heute umstritten. Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert von klinischen Parameter und ausgewählten, in der Literatur beschriebenen, ¹⁸F-FDG-PET/CT basierten Bildparametern zur Prädiktion des histopathologischen Ansprechens weiter zu untersuchen.

Methodik: Es wurden klinische und bildmorphologische Parameter von 41 Patienten (78 % UICC Stadium III, medianes Alter 62 Jahre) mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus, welche zwischen 2005 und 2014 mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Die Patienten wurden mit einer medianen Bestrahlungsdosis von 45 Gy und einer simultanen, Platin-basierten Chemotherapie behandelt. Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgte analog der Klassifikation nach Becker [1]. Der Nachweis von <10 % Residualtumor (Becker 1a + 1b) wurde dabei als „gutes“ Therapieansprechen, der Nachweis von ≥ 10 % Residualtumor (Becker 2 + 3) als „schlechtes“ Therapieansprechen gewertet.

Ergebnis: 29 Patienten (71 %) zeigten ein „gutes“ und 12 Patienten (29 %) zeigten ein „schlechtes“ Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie. Unter Verwendung einer binär logistischen Regressionsanalyse zeigte sich keiner der in der Literatur beschriebenen PET-Parameter (SUVmax, Metabolisches Tumolvolumen oder Uniformität) prädiktiv für das Ansprechen auf die Radiochemotherapie. Während sich auch für die meisten klinischen Parameter (T-Stadium, N-Stadium, Tumurlänge, Geschlecht) kein signifikanter Zusammenhang mit dem histopathologischen Ansprechen nachweisen ließ, zeigte sich eine signifikante Assoziation des Therapieansprechens mit dem Tumorgrading ($p=0,017$) und dem Patientenalter ($p=0,033$).

Schlussfolgerung: In unserer Analyse konnte keiner der in der Literatur beschriebenen ¹⁸F-FDG-PET-Parameter als Prädiktor für das Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie bestätigt werden. Es zeigte sich stattdessen eine signifikante Korrelation zwischen dem histopathologischen Ansprechen und dem Patientenalter sowie auch dem Tumorgrading. Diese Parameter sollten deshalb in Zukunft weiter analysiert werden.

Literatur

1. Becker, K., et al., Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 2003. 98(7): p. 1521–30.

P29-8-jD**OMNIBUS – Die One-Minute-Note zur Evaluation des Blockpraktikums Strahlentherapie**

Linde P.*, Baues C., Marnitz S.

Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie, Köln, Deutschland

Fragestellung: Die zunehmende Wissensmenge und fortschreitende Spezialisierungen in der Humanmedizin stellt die akademische Ausbildung vor Herausforderungen. Ziele sind zum einen eine exzellente Wissensvermittlung und hervorragende Prüfungsergebnisse, zum anderen die frühzeitige Selektion und Bindung von jungen Kolleg*innen an das Fach Radioonkologie (RO). Gute Lehre in der Ausbildung von Studierenden (Stud) hat deshalb an der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Uniklinik Köln (STH) einen besonderen Stellenwert. Konventionelle Lehrevaluation ist ein zeit- und personalaufwändiger Prozess. Getestet wurde eine Kurzevaluation, die das Ziel hatte, (zeit-)effektiv im Semester eine Rückmeldung zu bestehenden Lehrveranstaltungen zu erhalten, ohne das wesentliche Inhalte der Evaluation verloren gehen. Zudem wurden auch die Responseraten im Vergleich zur Evaluation am Semesterende erhöht, die aufgrund des Zeitaufwands nur mäßig angenommen wurde und damit ein höheres Risiko für einen Bewertungsbias trägt.

Methodik: Die Evaluation erfolgte im Sommersemester (SoSe) 2018 mit Hilfe der One-Minute-Note (OMN). Innerhalb einer Minute beantworteten die Stud direkt nach einem Blockpraktikumstag in der STH zwei Freitext-Aussagen: 1. *Das gefiel mir besonders gut* und 2. *Das war nicht so gut/könnte verbessert werden*. Ziel ist der Abgleich des bestehenden Lehrkonzeptes mit inhaltlich-thematischen Wünschen und Berücksichtigung von Vorschlägen der Stud. Zugleich wurden die Stud zur Reflexion angeregt.

Ergebnis: 184 Stud des 3. Klinischen Semesters wurde im SoSe 2018 die OMN ausgehändigt, 117 anonyme Rückläufe konnten ausgewertet werden. Die Responserate betrug somit 64 % und lag deutlich über der der konventionellen Befragung durch das Studiendekanat und lieferte Freitextangaben, von denen bisher von den Stud kaum Gebrauch gemacht wurde. Die Stud lobten unter anderem die offene Praktikumsatmosphäre, beschrieben, dass ihr Interesse für die STH geweckt wurde und lobten die interdisziplinäre Arbeitsteilung durch zwei Lehrende aus dem Team der Assistent*innen und Medizinphysiker*innen. Zahlreiche Anregungen besonders zum methodischen Vorgehen – Wunsch nach Fallbeispielen und Erhöhung des interaktiven Anteils – wurden von den Stud genannt, welche bis dato noch nicht im aktuellen QB11, Blockpraktikum Strahlentherapie abgebildet waren.

Schlussfolgerung: Die OMN ist ein effektives Instrument, um die Lehrqualität kontinuierlich weiterzuentwickeln. Sie gibt bei verbesserten Rücklaufzeiten und Reduktion der Bewertungsbias einen validen Einblick in die Rezeption von Lehrveranstaltungen. Es gelingt ein zeitnahes Umsetzen inhaltlicher Anregungen, eine Erhöhung der Zufriedenheitsrate und eine frühzeitige Bindung an die RO. Die Ergebnisse der Zielgruppenanalyse wurden direkt in der inhaltlichen wie methodischen Lehrplanung für das Wintersemester 2018/19 berücksichtigt, welches ebenfalls mithilfe der OMN reevaluiert wird.

P29-9-jD**Interstitielle elektronische Stepping Source-kV-Brachytherapie: Eine Machbarkeitsstudie**Ruder A. M.^{1*}, Inghelram L.², Schneider F.¹, Abo-Madyan Y.¹, Ehmman M.¹, Hesser J.¹, Wenz F.¹, Giordano F. A.¹

¹Universitätsklinikum Mannheim, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mannheim, Deutschland

²Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

Fragestellung: Die interstitielle elektronische Stepping Source-kV-Brachytherapie (eSSBT) mit Nadelapplikator kann eine kostensparende Alternative zur klassischen High-Dose-Rate-Brachytherapie und der permanenten 125-Iod-Seed-Implantation (PSI) darstellen. In dieser Machbarkeitsstudie wurde geprüft, ob extraprostatiche und extrakranielle Tumoren, die in unserem Zentrum mittels PSI therapiert wurden, ausreichend mittels eSSBT behandelbar gewesen wären.

Methodik: Neun post-interventionelle CT-Datensätze von Patienten mit extraprostatichen und extrakraniellen Tumoren, die eine PSI erhalten hatten, wurden als Planungsgrundlage verwendet. Anhand der Datensätze wurde eine Behandlung mit dem Nadelapplikator eines kV-Brachytherapiesystems (Intrabeam, Carl Zeiss Meditec AG, Oberkochen) in Stepping Source-Technik simuliert. Hierzu wurden zunächst verschiedene Trajektorien geplant, dann die Dosisverteilungen aller dwell points unter Verwendung einer entsprechenden Planungssoftware einzeln berechnet (Radiance, GMV S.L., Madrid) und schließlich Summenpläne erstellt (Velocity, Varian Medical Systems, USA). Im letzten Schritt wurden Dosisverteilungen und -beschränkungen bei eSSBT und PSI verglichen.

Ergebnis: Bei allen Patienten wurden mit eSSBT gleichwertige Dosisabdeckungen (D90) der Tumoren erreicht. Die Dosisbeschränkungen für Risikoorgane (D10, D1 cm, Dmax) wurden in allen Fällen eingehalten. Die Anzahl an notwendigen Trajektorien zur Gewährleistung einer adäquaten Dosisabdeckung war mit der eSSBT im Vergleich zur PSI geringer.

Schlussfolgerung: Die eSSBT erscheint im Vergleich auf Softwareebene als mögliche Alternative zur PSI.

P29-10-jD**Risikoanalyse bei dem Einsatz von Narkose-Equipment im Bestrahlungsraum**Gazarin A.^{1*}, Venjakob A.¹, Winter C.¹, Stöber U.², Eich H. T.¹, Haverkamp U.¹

¹Universitätsklinikum Münster, Strahlentherapie, Münster, Deutschland

²Fachhochschule Münster, Steinfurt, Deutschland

Fragestellung: Im klinischen Alltag der modernen Strahlentherapie werden nicht selten Patienten unter Vollnarkose bestrahlt. Dies verlangt, dass sich das Narkose-Equipment im Bestrahlungsraum unmittelbar in der Nähe der Strahlenquelle befinden muss und somit eine Strahlenexposition erfahren wird. In der Konstruktion dieser Geräte wird diese Exposition vom Hersteller nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund ist eine mögliche Störanfälligkeit der Geräte durch die ionisierende Strahlung nicht auszuschließen und eine ausführliche Risikoanalyse notwendig.

Methodik: 1. Stellungnahmen von diversen Herstellern zu der Problematik wurden eingefordert.

2. Es wurde die Dosis an Narkosegeräten und Monitoren mit Hilfe von Thermolumineszenzdetektoren während Ganzkörper-Bestrahlungen ermittelt. Die Geräte befanden sich in der Regel in einem Abstand von 35 cm zum Feldrand. Die TLD-Dosimeter wurden an verschiedenen Stellen der Geräte verortet.

3. Ein Beatmungsgerät „ELVITA1“ wurde mit Hilfe einer Testlung betrieben und im Bestrahlungsfeld mehrmals mit einer Strahlendosis von 10 Gy exponiert.

Ergebnis: 1. Die meisten Hersteller raten von der Verwendung der Geräte in den Bestrahlungsräumen ab. Ein Hersteller empfahl seine Geräte soweit wie möglich vom Nutzstrahlbündel zu stellen. Dazu sollten

lange Schläuche verwendet werden, dessen Länge ist allerdings auf 4,8 m begrenzt ist.

2. Die ermittelten Dosen mit Hilfe der TLD-Dosimeter lagen bei 179 ± 41 mGy. Diese Dosis ist auf Streueffekte zurückzuführen.

3. Bei einer Dosis von ≈ 8 Gy wechselte das Beatmungsgerät den Modus von „IPPV“ auf „ASB-Spont.“ und die Sauerstoffversorgung wurde unterbrochen. Im weiteren Verlauf der Bestrahlung gab es keine weiteren Auffälligkeiten.

Schlussfolgerung: Wir beobachteten während der Bestrahlung eine möglicherweise strahlungsassoziierte Fehlfunktion des Narkose-Equipments. Allerdings trat diese Fehlfunktion erst ab einer Dosis von ≈ 8 Gy auf. Bei einer entsprechenden Positionierung außerhalb des Strahlenfeldes ist die Dosisbelastung der Geräte während des klinischen Betriebs im Milli-Gray-Bereich. Nimmt man einen Zusammenhang zwischen Strahlungsexposition und dem Auftreten von Fehlfunktionen an, so ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten ebendieser im Milli-Gray-Bereich sehr gering. Wir empfehlen die Geräte möglichst weit von dem Strahlengang zu platzieren und während der Bestrahlung permanent zu überwachen. Es wird ebenfalls empfohlen eine Abnahme der Platzierung von einem/-er Strahlenschutzbeauftragter/-in vor Ort durchzuführen.

P29-11-jD

Lehrformate in der Radioonkologie – ein interuniversitärer Vergleich

Käsmann L.^{1*}, Gennen K.¹, Knödler S.², Bolm L.³, Hölscher T.⁴

¹University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, München, Deutschland

²University Hospital Ulm, Department of Radiation Oncology, Ulm, Deutschland

³UKSH Campus Lübeck, Department of Surgery, Lübeck, Deutschland

⁴University Hospital Köln, Department of Radiation Oncology, Köln, Deutschland

Fragestellung: Der Querschnittsbereich „Bildgebende Verfahren, Strahlenbehandlung, Strahlenschutz“ ist ein integraler Bestandteil der Lehre im klinischen Abschnitt des Humanmedizinstudiums und in der Approbationsordnung für Ärzte (ÄAppO) festgelegt. Je nach Universität wird das Fach „Strahlentherapie/Radioonkologie“ unterschiedlich gelehrt. In dieser Arbeit soll ein interuniversitärer Vergleich der Lehrformate in der Radioonkologie durchgeführt werden mit dem Ziel einen differenzierten Überblick über die radioonkologische Lehre zu geben.

Methodik: Es wurde ein Online-Fragebogen mit 10 Fragen an 40 Mitglieder der studentischen Arbeitsgemeinschaft der DEGRO e.V. (Club100) verschickt. Zum Vergleich wurden für jeden vollständig beantworteten Fragebogen, ein Fragebogen einer/s Studierenden, der/die nicht Mitglied im „Club 100“ ist, aber an der gleichen Universität immatrikuliert ist, eingeschlossen. Fragebögen der gleichen Universität wurden auf Kongruenz getestet.

Ergebnis: Fragebögen von 18 studentischen Mitgliedern des „Club100“ und 18 weiteren Studierenden wurden vollständig ausgefüllt, die an insgesamt 12 verschiedenen Universitäten eingeschrieben sind. 24 % studierten im Rahmen eines Modellstudiengangs, 76 % im Rahmen eines Reformstudiengangs. Alle Studierenden befanden sich bei Befragung im klinischen Abschnitt, 14 (39 %) Studierende sind aktuell im praktischen Jahr (11.+12. Fachsemester). Das Fach „Radioonkologie“ wurde bei 36 % aller Befragten ausschließlich im 3ten Studienjahr unterrichtet. Weitere 40 % gaben an, dass sich die Lehre über den gesamten klinischen Abschnitt (Fachsemester 5–10) verteilt. 100 % der Studierenden gaben an, dass das Fach „Radioonkologie“ durch Frontalunterricht gelehrt wird. 60 % aller Studierenden

gaben an, dass ihr Curriculum Kleingruppen-Seminare vorsieht. Weitere 20 % haben ein verpflichtendes Blockpraktikum. Die Semesterwochenstunden (SWS) werden aufgrund der Verteilung über die Semester mit $\leq 0,5$ bis 2 angegeben. 100 % der Dozenten bieten aktiv Famulaturen in Ihrer Abteilung an. 44 % der Studierenden geben die Möglichkeit zur Teilnahme eines freiwilligen Wahlfachs an, 60 % geben an, dass die Möglichkeit einer Promotion aktiv beworben wird. 33 % der Studierenden geben an, dass das Fach „Strahlentherapie“ auch integrativ in anderen Fächern gelehrt wird.

Schlussfolgerung: Die radioonkologische Lehre wird vor allem durch Frontalunterricht und ergänzend durch Kleingruppen oder Blockpraktika vermittelt. Ein Großteil der Lehre findet im 3ten Studienjahr vor den Fächern „Innere Medizin“ und „Chirurgie“ statt. Möglichkeiten zur Vertiefung des radioonkologischen Wissens werden laut den Studierenden aktiv beworben (Wahlfach, Famulatur, Promotionsarbeit). An einigen Universitäten wird das Fach „Strahlentherapie“ integrativ mit anderen Fächern gelehrt. Aufgrund der geringen Lehrstundenzahl des Faches müssen eine optimale Wissensvermittlung, sowie die Darstellung klinischer Tätigkeit in der Strahlentherapie evaluiert werden.

P29-12-jD

Effektivität der Strahlentherapie bei kardialen Tumoren

Mucha M. A.^{1*}, Pöttgen C.¹, Guberina M.¹, Moliavi S.¹, Hamacher R.², Bauer S.², Stuschke M.¹

¹Universitätsklinikum Essen, Strahlenklinik, Essen, Deutschland

²Universitätsklinikum Essen, Innere Medizin, Tumorforschung, Essen, Deutschland

Fragestellung: Kardiale Tumormanifestationen sind selten und einer chirurgischen Therapie nur eingeschränkt zugänglich. Mit zunehmender Konformalität bietet die perkutane Radiotherapie eine lokale Therapieoption. In dieser retrospektiven Analyse wurden Effektivität und Toxizität der Strahlentherapie evaluiert.

Methodik: Patienten mit einer kardialen Tumormanifestation (Primärtumor oder Metastase) erhielten nach interdisziplinärer Tumorboard-Entscheidung und nach individueller Beratung eine Strahlentherapie im Bereich des makroskopischen Tumors. Klinische Verlaufsuntersuchungen erfolgten in 3-Monats-Intervallen nach Therapie-Ende. Überlebens- und Progressionsfreie Zeiten wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse untersucht.

Ergebnisse: Von 03/2010 bis 12/2018 wurden 7 Patienten behandelt (medianes Alter 62 (40–76) Jahre, histologisch: 3 Angiosarkome des Herzens, 1 myoepitheliales Karzinom, 3 Metastasen). Vier Patienten wurden definitiv behandelt (ZVD 48–60 Gy), 3 in palliativer Situation (ZVD 22,5–36 Gy) bestrahlt. Die mittlere Herz-Dosis betrug 23,8 Gy (Range 13,2–45,3 Gy). Zur besseren Kontrolle von Interplay-Effekten wurde in 3 Fällen eine 3D-Technik eingesetzt, 4 Fälle wurden mittels IMRT-Technik bestrahlt.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 16,5 Monate. Bei allen Patienten konnte bei der letzten Nachsorge an der Institution eine Stabilisierung oder eine objektive Remission des Befundes radiologisch festgestellt werden (Beobachtungszeit von 2–28 Monaten). Eine Perikarditis oder zunehmende Herzinsuffizienz war zu diesem Zeitpunkt bei keinem Patienten nachgewiesen.

In einem Fall wurde ein Lokalrezidiv nach 13 Monaten nach der Radiotherapie festgestellt. Bei einem Patienten kam es nach 20 Monaten nach der Radiotherapie zu einer akuten Mitralklappeninsuffizienz mit Rechtsherzversagen, infolgedessen verstarb der Patient. Insgesamt verstarben 4 Patienten, 2 infolge eines systemischen Progresses, einer infolge eines systemischen und lokalen Progresses, einer infolge von akuter Rechtsherzinsuffizienz. Das Gesamt-Überleben betrug median 22,4 Monate (95 %KI: 15,0; n.e.), Patienten, die eine Dosis >45 Gy erhielten, hatten eine 2-Jahres Überlebensrate von 33 %.

Schlussfolgerung: Unter Berücksichtigung der Normalgewebetoleranz können auch bei kardialen Tumoren stabile Langzeit-Remissionen erreicht werden. Damit leistet die Radiotherapie einen wichtigen Beitrag zur onkologischen Behandlung dieser Tumoren.

P29-13-jD

Patientenperspektive zur Behandlung an einem 1.5T MR-Linac

Ehlers J.^{1*}, Gani C.^{1,2}, Marks C.¹, Stolte A.¹, Thorwarth D.^{2,3}, Weidner N.¹, Müller A.-C.^{1,2}, Mönnich D.³, Nachbar M.³, Dohm O.¹, Zips D.^{1,2}, Boeke S.^{1,2,3}

¹Universitätsklinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

²Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK), Partner site Tübingen; und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

³Sektion für Biomedizinische Physik, Universitätsklinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

Fragestellung: Hybridgeräte 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 Therapiecompliance einschränken könnten. Darüber hinaus gewinnen *patient reported outcome measures* (PROMs) immer größere Bedeutung in der klinischen Routine.

Methoden: Ein *patient reported outcome measures* (PROMs) Bogen (adaptiert von Ahlander et al., Journal of Advanced Nursing, 2016 und Olausson, tipsRO, 2017) wurde wöchentlich an Patienten, die am MR-Linac behandelt wurden, ausgegeben. Die Scala erfasste Werte zwischen 0 für keine, 1 für leichte, 2 für moderate und 3 für starke Belastung durch das jeweilig abgefragte Item.

Ergebnis: Insgesamt konnten zehn Patienten ausgewertet werden. Nur jeweils einer von zehn Patienten empfand die Behandlungen zu mindestens einem Zeitpunkt als moderat belastend (Lagerung unbequem und Schwierigkeiten ruhig liegen zu bleiben, Behandlungszeit sowie Lautstärke). Zwei der zehn Patienten gaben an, sich gezwungen zu haben, die Situation zu überstehen (Score 2 von 3), komplettierten die Fraktionen aber planmäßig. Zwei der zehn Patienten berichteten von leichtem Schwindel unmittelbar nach der Behandlung. Fünf der zehn Patienten äußerten den Wunsch nach mehr Kommunikation mit dem Team während der Behandlungszeit im MR-Linac und vier von zehn hatten den Wunsch nach mehr Informationen zur Behandlung, obwohl alle Patienten angaben die Behandlung zu verstehen.

Diskussion: Insgesamt wurde die Behandlung am MR-Linac seitens der Patienten sehr gut toleriert. Es kam zu keiner Unterbrechung der

täglichen Bestrahlungen oder der Serie am MR-Linac auf Patientenwunsch. PROMs sind ein nützliches Hilfsmittel zur Einschätzung der spezifischen Belastung einer Behandlung an einem MR-Linac. Auswertungen mit nebenwirkungsspezifischen PROMs sowie der klinisch eingeschätzten Akut- und Spättoxizität werden derzeit durchgeführt.

COI: Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen erhält finanzielle und technische Unterstützung von Elekta AB (Stockholm, Sweden) im Rahmen einer Forschungsvereinbarung.

P29-14-jD

Strategic cost improvement along the chemotherapy supply chain at the University Hospital Cologne – Department of Radiation-Oncology

Akuamoa-Boateng D.^{1,2,3*}, Fuegener A.³, Spindeldreier K.⁴, Liekweg A.⁴, Herter J.¹, Baues C.¹, Marnitz S.¹

¹Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Cologne, Germany

²Universität zu Köln, University of Cologne Executive School, Cologne, Germany

³Universität zu Köln, Department of Supply Chain Management & Management Science – WiSo Fakultät, Cologne, Germany

⁴Uniklinik Köln, Apotheke, Cologne, Germany

Introduction: Cancer care is one of the most expensive medical areas due to high medication and infrastructural costs. In 2015, a total of € 19.9 bn. was spent on cancer treatments reflecting 5.89% of total German healthcare spendings. Implementing an appointment schedule at the Department of Radiation-Oncology (DRO) of the University Hospital Cologne (UHC), we explored whether supply chain (SC) adaptations from predefined and dose-fixed “push” to demand driven and dose-corrected “pull” strategies can reduce Return Medication (RM) and treatment costs using real life data.

Methods: We evaluate the Antineoplastic Infusions Order and Return Histories at DRO and UHC and analyze 3 datasets with $n = 3707$ entries from 1/2017–5/2018 of the Pharmacy Department’s database. We elaborate scalable effects and subsequent cost saving potentials of changing the dose ordering process. We estimate the Medication Therapy Management (MTM) costs defined as the operating costs incurred delivering one unit of the service to a patient. Costs include salary, wages and benefits of all personnel involved in handling RM and exclude non-salary direct costs of education or specialty training, information resources and overhead costs. *Analyzes were performed using Microsoft Office16 and R version 3.5.0.*

Results: While at DRO level the total material value of annual chemotherapy pharmaceuticals is € 130k, this number adds up to € 27.4 mn. at UHC level. At DRO, we can significantly ($p = 0.019$) decrease the share of RM from 12.17% to 2.15% with a *Number Needed to Treat* (NNT) of 9.98 patients to avoid one occurrence of RM. This translates to 8.9%

Tab. 1 Abgefragte Items

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

of total material value and to a 84.5% disposal cost reduction, saving 3.8% of total ordering costs. Applying a reduction of RM from 4.7% to 2.15% at UHC level would lead to a total disposal cost reduction by 56.7%—equivalent to annual saving of € 190k. As RM will be banned from being reused in future, return management could decrease costs at UHC level from € 680k to € 295k. Additionally, DRO now saves 90 h on staff-processing time, due to the decrease of RM. At UHC level, potential total reduction of 769 RM translate to 620 working hours saving equivalent to human capital of € 15k and MTM of € 47k.

Conclusion: Health care professionals must ensure safe treatments in curable diseases and avoid mal-treatment. Handling procedures of costly medication should primarily and excessively be controlled. By transforming a “push” towards a “pull” oriented SC, correct doses can be ordered at any time or not ordered due to pre-treatment-cancellation. This leads to lower costs by less RM disposal, less staff labor hours and improved treatment quality. Increasing incidence and treatment costs require optimization in efficiency and efficacy of cancer treatment leading to significant savings at hospital level. *Recommendations cannot replace the individual case-by-case therapy decision making process of the responsible medical care providers.*

P29-15-jD

Beyond PD-1/PD-L1—new immunogenomic features?!

Nieto A.*

Department of Radiation Oncology, University Hospital LMU, Munich, Germany

Background: Today’s technology allows us to dissect organisms to an unprecedented extent. Innovation introduced in patient care often trails the barely appreciable progress made in medical research. As we begin to realize the complexity of the interplay of different cell types in healthy and diseased tissues, we must also keep the feasibility of knowledge translation in mind. Recent statistical advances in the deconvolution of transcriptomic data, utilizing publically available expression matrices, come ever closer to estimating the fractional proportions of individual cell subtypes in mixed tissue data. In this talk we will discuss the fascinating progress and clinical applicability of immunogenomics. The focus being on interpreting the abundance of tissue immune cells, among other immunological features, from routinely procured samples in clinical practice, such as biopsied and archived tissues.

Methods: Frequently used methods in bioinformatical analysis of the immune system will be briefly outlined. These include the standard statistical workflows designed to integrate methylation, transcriptomic, and genomic features for clustering, gene set enrichment analyses, and analyses incorporating clinical endpoints. Modern immunological features, with clinical potential, that update the aforementioned features will be presented, such as neoantigen burden, antigen processing, immunoinhibiting, and -stimulating genes. Complementary to these new metrics are the abundance estimates (e.g. by transcriptomic deconvolution with CIBERSORT and similar tools) of resting and active cancer immune cells. The most important caveats and pitfalls encountered while applying these features will be reviewed.

Results: Today’s advances in oncology are driven by our understanding in the role of the immune system in cancer. Already immunogenomics has delivered exciting information on the heterogeneity of cancer biology. Tumor grade, tumor stage, clinical endpoints, and immunotherapy efficacy of patients have been associated with the immune landscape of cancer.

Conclusion: Modulation of the cancer immune environment via pharmaco-, immune-, and radiotherapy is highly relevant for the treatment of oncological patients. Emerging immunological biomarkers will be critically presented.

P30 – Kolorektal

P30-1-jD

Multimodale Therapie des primär metastasierten Rektumkarzinoms unter Einsatz einer hyperfraktionierten akzelerierten Radiotherapie

Diwischek R.*, Track C., Kocik L., Feichtinger J., Kaufmann J., Geinitz H.

Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern, Linz, Österreich

Einleitung: Die Therapie bei metastasiertem Rektumkarzinom erfolgt meist nach einem individuellen Therapieschema. Neben der systemischen Therapie kann auch die Resektion des Primärtumors mit oder ohne Strahlen-(chemo)therapie zum Einsatz kommen, um bei lokal fortgeschrittenen Tumoren eine möglichst lange lokale Kontrolle zu erreichen.

Kurze Bestrahlungsschemata bieten die Möglichkeit schnell mit einer effektiven systemischen Therapie (wieder-)beginnen zu können. Gegenüber dem klassischen Kurzzeit-Regime mit 5 × 5 Gy könnte eine reduzierte Einzeldosis möglicherweise negative Auswirkungen auf das funktionelle Outcome (LARS-Score, EORTC QLQ-CR29) minimieren. Wir untersuchten angelehnt an die primär nicht metastasierte Situation (Widder et al. 2005) eine neoadjuvante Radiotherapie mit 10 × 2,5 Gy bei Patienten, die zwischen 2002 und 2017 an unserer Institution mit diesem Schema behandelt wurden.

Methodik: Im Zeitraum 2002–2017 wurden an unserer Abteilung 35 Patienten mit metastasiertem Rektumkarzinom UICC-Stadium IV neoadjuvant hyperfraktioniert akzeleriert behandelt. Die Radiotherapie wurde mit konventioneller Technik (pa/seitlich) in Bauchlage durchgeführt. Die Fraktionierung erfolgte mit 10 × 2,5 Gy in 5 Tagen. Zwischen den Fraktionen wurden 6 h Pause angestrebt. Die Tumorresektion war für die darauffolgende Woche vorgesehen. Primäres Ziel der retrospektiven Auswertung war das Gesamtüberleben (OS) sowie das Erfassen der Spätnebenwirkungen mit oder ohne Stoma (LARS Score; EORTC QLQ-CR29).

Ergebnisse: Das mittlere Alter der operierten Patienten betrug 64 (27–83) Jahre. Die mediane Nachbeobachtung lag bei 67 Monaten. Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren und 5 Jahren betrug 77 % und 43 %. Es wurden keine Akutnebenwirkungen > Grad 1 während der Radiotherapie beobachtet. Im Median betrug die Zeit nach Abschluss der Radiotherapie bis zur OP 11 (3–112) Tage. Ein symptomatisches Lokalrezidiv trat bei keinem Patienten auf.

30 Patienten (85,7 %) wurden primär mit Stoma versorgt, das bei 9 Patienten rückoperiert werden konnte. Im Median 105 Monate nach OP (22–161 Monate) wurden 18 von 20 (90 %) noch lebenden Patienten kontaktiert, 66,7 % ohne und 33,3 % mit Stoma. Patienten ohne Stoma gaben in 91,7 % kein LARS (0–20 Punkte) und 8,3 % ein starkes LARS (≥30 Punkte) an. Patienten mit Stoma gaben in 16,6 % unfreiwilligen Stuhlabgang und in 16,6 % unfreiwillige Flatulenz über das Stoma an.

Diskussion: Die neoadjuvante hyperfraktionierte akzelerierte Radiotherapie beim metastasierten Rektumkarzinom ist eine effiziente Therapieoption mit guter Verträglichkeit und gutem funktionellen Outcome.

P30-2-jD

Genetische Variabilität in reaktiven Sauerstoffspezies(ROS)-beteiligten Systemen und das Überleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen

Leu M.*, Riebeling T., Hess C.F., Schirmer M.A.

Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Göttingen, Deutschland

Fragestellung: Die neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) hat sich zum Standard in der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen entwickelt. Im Vergleich zur adjuvanten RCT ist die Toxizität vermindert und die lokale Rezidivrate mit nur etwa 7 % sehr niedrig. Jedoch wird das Langzeit-Überleben hiermit nicht signifikant verbessert. Prognostische und prädiktive Parameter wären sehr wichtig, konnten aber für die klinische Routine bisher nicht etabliert werden. Genom-weite Ansätze erfordern wegen der Problematik des multiplen Testens sehr große Stichproben. Qualitativ hochwertige Nachsorgedaten sind in diesem Umfang üblicherweise nicht realisierbar. Wir haben einen Kandidatengen-Ansatz gewählt, der sich auf Gene fokussiert, die in engem Zusammenhang mit ROS stehen, welche eine wesentliche Wirkkomponente einer Radiochemotherapie darstellen.

Methodik: Die vorliegende Studienkohorte umfasst 156 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom (UICC Stadium II/III) des mittleren oder unteren Drittels. Alle Patienten erhielten eine neoadjuvante RCT bis 50,4 Gy (1,8 Gy 5-Mal pro Woche) und eine konkomitante Chemotherapie mit entweder 5-FU mono ($N=97$) oder in Kombination mit Oxaliplatin ($N=59$). Der Primäre Endpunkt war das *Disease-free survival* (DFS). Die DNA wurde aus venösen Vollblutproben isoliert und 24 Marker in 19 Genen, die mit der Bildung und dem Abbau von ROS sowie mit der Reparatur ROS-bedingter DNA-Schäden verbunden sind, genotypisiert. Die statistische Analyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Regressionsanalysen zur Prüfung möglicher Beziehungen zwischen den genotypisierten Markern der menschlichen Keimbahn und dem *Outcome* der Patienten.

Ergebnis: Das mediane DFS betrug 52 Monate, wobei 33 DFS-Ereignisse auftraten. Die Hinzunahme von Oxaliplatin in der neoadjuvanten Behandlung verbesserte das DFS nicht ($P=0,6$). Ein polymorpher Genotyp in der 8-Oxoguanine DNA-Glycosylase (OGG1), welche durch ROS entstandene, mutierte 8-Oxoguanin-Basen aus der DNA entfernt, war mit einem schlechteren DFS ($P=0,0006$ log-rank) assoziiert; pro Variantenallel ergab sich eine *Hazard Ratio* von 2,39 (95 % KI 1,43–3,98). Ähnliche Zusammenhänge dieses Markers zeigten sich für das Krebs-spezifische und das Gesamtüberleben. Die anderen 23 Marker hatten keinen relevanten Einfluss auf das Überleben.

Schlussfolgerung: Genetische Variabilität in Komponenten zur Reparatur ROS-bedingter DNA-Schäden könnte das *Outcome* von Patienten mit Rektumkarzinomen nach multimodaler Therapie substanziell beeinflussen. Ungeachtet erforderlicher weiterer Bestätigungen bleibt zu klären, ob der beobachtete Effekt auf Grund der Tumorbiologie zustande kommt oder Therapie-assoziiert ist. Die Identifizierung von Patienten mit einem deutlich erhöhten Rezidiv-Risiko hätte beträchtliche klinische Implikationen.

P30-3-jD

Irinotecan als Alternative bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung und Rektum-Ca im UICC-Stadium II & III

Rehn A.^{1*}, Klautke G.¹, Pietschmann K.¹, Schöpe M.², Rudolph H.³, Burchert D.⁴

¹Klinikum Chemnitz gGmbH, Radioonkologie, Chemnitz, Deutschland

²Klinikum Chemnitz gGmbH, Radioonkologie – Medizinphysik, Chemnitz, Deutschland

³Klinikum Chemnitz gGmbH, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Chemnitz, Deutschland

⁴Zeisigwaldkliniken Bethanien Klinik, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Chemnitz, Deutschland

Fragestellung: Die Standard-Therapie bei Patienten mit Rektum-Ca im UICC-Stadium II und III ist die neoadjuvante Radiochemotherapie mit 5-FU und ggf. Oxaliplatin. Die Gabe von 5-FU-haltiger Chemotherapie ist bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung häufig mit er-

höhter Kardiotoxizität verbunden. Kann Irinotecan als Alternative bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung angesehen werden?

Methodik: Retrospektive Analyse von Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie bei Rektumkarzinom mit 1,8 Gy Einzeldosis bis 50,4 Gy Gesamtdosis bezüglich 3 verschiedener Chemotherapieprotokolle (Irinotecan, 50 mg/m², d 1,8,15,22,29,36//5-Fu, 250 mg/m² d 1–14, 22–35 and Oxaliplatin, 50 mg/m², d 1,8,22,29//5-Fu, 1000 mg/m², d 1–5, 29–33) erfolgt. Primärer Endpunkt ist das Downstaging unter den Regimen. Sekundäre Endpunkte sind die lokale Kontrolle und das krankheitsfreie Überleben.

Ergebnis: Im Rahmen einer Matched-Pair-Analyse wurden 3 Patientenkollektive zu je 15 Patienten im Zeitraum 2014–2015 (Irinotecan und 5-FU/Oxaliplatin) mit 5-FU als Kontrollgruppe im Zeitraum 2013–2014 verglichen. Die primären Tumorstadien in jeder Gruppe waren cT3 cN0 cM0 in 4 Fällen, cT3 cN+ cM0 in 9 Fällen und cT4 cN+ cM0 in 2 Fällen. Das Durchschnittsalter (min/max) in den 3 Gruppen (Irinotecan//5-Fu/Ox//5-FU) liegt bei 69,5 (44–87) Jahren//66,4 (53–76) Jahren//67,5 (54–78) Jahren. In der Irinotecan-Gruppe befinden sich Patienten mit kardialen Komorbiditäten.

Postoperatives Tumorstadium der Irinotecan-Gruppe: 3 × pCR, 2 × yUICC I, 10 × yUICC II, für die 5-FU/OX-Gruppe: 2 × pCR, 4 × yUICC I, 7 × yUICC II, 2 × yUICC III, für die 5-FU-Gruppe: 1 × pCR, 5 × yUICC I, 4 × yUICC II, 5 × yUICC III. Bisher wurden keine Lokalrezidive und in jeder Gruppe 2 Fernmetastasen diagnostiziert.

Schlussfolgerung: Bei kardialen Komorbiditäten kann die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Irinotecan als mögliche Alternative zu 5-FU angesehen werden.

P30-4-jD

The predictive role of ctDNA for response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (NEORECT trial)

Höck M.^{1*}, Grünewald T.^{2,3}, Sommer F.⁴, Kröncke T.⁵, Messmann H.⁶, Anthuber M.⁴, Stüben G.¹, Trepel M.³, Märkl B.², Dintner S.², Claus R.³

¹Universitätsklinikum Augsburg, Strahlenklinik, Augsburg, Germany

²Universitätsklinikum Augsburg, Institut für Pathologie, Augsburg, Germany

³Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Augsburg, Germany

⁴Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Augsburg, Germany

⁵Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Augsburg, Germany

⁶Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Gastroenterologie, Augsburg, Germany

Introduction: Treatment of locally advanced rectal cancer (stage II or III) consists of neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) followed by total mesorectal excision (TME). Complete pathologic remissions (pCR) are observed in 20–30% of patients (pts) undergoing nCRT. Several studies & case series comparing TME and “watch and wait” strategy after nCRT have reported similar excellent outcome for both patient groups (Kong et al. 2017). Thus, non-operative treatment for locally advanced rectal cancer might constitute a treatment option for selected pts. However, preoperative diagnostics including imaging, blood-derived protein biomarkers, histological and molecular markers have failed reliably predicting pCR. The detection of circulating tumor DNA (ctDNA) has proven to be sensitive for monitoring treatment response and detecting minimal residual disease (MRD). In a recent study, MRD assessment by ctDNA was successfully used for predicting relapse in stage II colon cancer demonstrating super predictive abilities compared to MRT and CT based follow-up. We hypothesized that monitoring ctDNA changes in pts with rectal cancer undergoing

nCRT might facilitate identifying pts reaching pCR and thereby prospectively guide therapy.

Methods: We conducted a prospective single center study in pts with rectal cancer (stage II or III) planned for nCRT and curative resection. Serial peripheral blood samples were collected before, during and after nCRT and directly before TME. Circulating free DNA was extracted from 4 ml plasma. Informative somatic mutations were identified initially in rectal biopsies by next generation sequencing (Thermo Fisher OncoPrint Panel) and subsequently used for ctDNA quantification by digital PCR (dPCR; Thermo Fisher QuantStudio 3D Digital PCR System).

Results: By the current interim analysis, 25 pts were included in the trial. Median age was 67 years (range 49–81), 60% were male. 9 pts who completed the trial protocol and reached surgery had ctDNA samples available for analysis. Of these, 4 pts had detectable ctDNA prior to therapy. Lower detection limit for dPCR assays on plasma from rectal cancer pts was established at a level of 0.1%. In 4 out of 4 pts, decrease of ctDNA was observable during nCRT. One out of 4 pts reached pCR, another patient achieved subtotal remission. One patient showed a continuous decline of mutant plasma DNA during nCRT (1.15%, 0.9% and 0.55%). Directly before TME, a 10-fold steep rise of mutant alleles (5.5%) was observed, consistent with new hepatic metastases. After resection of metastases, the mutant alleles decreased again. Taken together, our preliminary results indicate an interrelation between decrease of ctDNA and remission after nCRT.

Conclusions: ctDNA is detectable in pts with stage II and III rectal cancer undergoing nCRT. ctDNA decrease can be observed upon nCRT and monitoring ctDNA dynamics during nCRT is a feasible approach to be further developed as predictive marker for achieving pCR.

P30-5-JD

Baseline-FDG-PET/CT-Parameter zur Prädiktion des Therapie-Outcome beim Analkarzinom nach Radiochemotherapie

Braun L. H.^{1*}, Reinert C.², Pfannenbergl C.², Zips D.¹, Gani C.¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

²Universitätsklinikum Tübingen, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Tübingen, Deutschland

Fragestellung: Analkarzinome zeigen eine große Heterogenität des Ansprechens auf eine kurative Radiochemotherapie, sodass die optimale Risiko-Nutzen-Abwägung hinsichtlich der notwendigen Dosis für den einzelnen Patienten sehr schwierig ist. Dies zeigt sich auch darin, dass international große Unterschiede in den Dosierungskonzepten für die definitive Radiochemotherapie des Analkarzinoms bestehen. Hierfür wäre ein prätherapeutisch verfügbarer Marker für die Radiosensitivität wünschenswert. Das FDG-PET/CT bietet hierfür bei anderen Tumorentitäten einen vielversprechenden Ansatz, beim Analkarzinom gibt es jedoch hierzu bislang gibt es nur wenige und teils widersprüchliche Daten. Das Ziel dieser Studie ist es, den prädiktiven Wert etablierter Baseline-FDG-PET/CT-Parameter hinsichtlich einer Korrelation zum TNM-Stadium und histologischem Grading sowie des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens der Patienten zu untersuchen.

Methodik: Es wurde eine retrospektive Analyse von 60 Patienten mit Analkarzinom UICC Stadium I–III durchgeführt, die von 2006–2016 eine definitive Radiochemotherapie erhalten haben und bei denen vor Therapiebeginn eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt wurde. Es wurden der SUV mean (standardized uptake value) und SUV max sowie das MTV (metabolic tumor volume, in ml) der Primärtumoren hinsichtlich einer Korrelation zu den Tumorstadien sowie des Gradings untersucht.

Ergebnis: Die mediane Bestrahlungsdosis am makroskopischen Tumor betrug 60 Gy. Der mediane SUV mean, SUV max und MTV der

Primärtumore lagen bei 9,9 und 15,0 bzw. bei 7,2 ml. T3–T4-Tumore hatten einen signifikant höheren SUV mean (6,6 bzw. 7,0, Kruskal-Wallis: $p=0,012–0,028$) und SUV max (6,9 bzw. 7,5, Kruskal-Wallis: $p=0,005–0,038$) sowie MTV (12,0 bzw. 31,4 ml, Kruskal-Wallis: $p=0,000–0,021$) als T1-Tumore (2,5 bzw. 2,7; 4,6 ml). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation von PET-Parametern zum Grading der Tumore. Ein Trend bestand zwischen SUV max und dem klinischen N-Status N0 vs. N1 der Patienten (5,1 vs. 9,1, Kruskal-Wallis: $p=0,059$).

Schlussfolgerung: Baseline-PET-Parameter korrelieren signifikant mit dem Tumorstadium der Patienten. Ein Trend zur Signifikanz zeigte sich zwischen dem SUV max und dem klinischen N-Status der Patienten. Keine eindeutige Korrelation bestand zu dem histologischen Grading der Primärtumore. Die Auswertung der Überlebensdaten des Patientenkollektivs in Korrelation mit den prätherapeutischen FDG-PET/CT-Parametern wird auf der DEGRO vorgestellt.

P30-6-JD

Funktionelle Bildgebung von Tumoren des Rektums am 1.5 T MR-Linac

Gani C.^{1*}, Boeke S.¹, Grosse U.², Clasen S.², Mönnich D.³, Nachbar M.³, Stolte A.¹, Marks C.¹, Dohm O.¹, Müller A.-C.¹, Thorwarth D.³, Zips D.¹

¹Universitätsklinik Tübingen, Klinik für Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

²Universitätsklinik Tübingen, Department für Radiologie, Tübingen, Deutschland

³Universitätsklinik Tübingen, Sektion für biomedizinische Physik, Tübingen, Deutschland

Fragestellung: Das Hybridgerätekonzept aus Hochfeld-Kernspintomographen und Linearbeschleuniger ermöglicht nicht nur eine Optimierung der rein anatomischen Visualisierung der Zielstrukturen, sondern mittels funktioneller Bildgebung auch neue und innovative Therapieansätze zur biologisch individualisierten Therapie des Rektumkarzinoms. Die vorliegende Studie untersucht die diffusionsgewichtete Bildgebung am 1.5T MR-Linac.

Methodik: In einem prospektiven Protokoll werden Patienten mit Rektumkarzinomen unter Therapie mehrmals am MR-Linac (Unity, Elekta AB, Stockholm, Schweden) untersucht. Parallel erfolgen vor Therapie und in Woche 2 der Therapie auch funktionelle Bildgebungen an einem stand-alone 3T MRT (Skyra, Siemens, Erlangen). Ziel ist es, zu untersuchen, ob zeitliche Veränderungen des „apparent diffusion coefficient“ (ADC) am MR-Linac detektiert werden können und ob sich diese von denen am 3T Gerät unterscheiden.

Ergebnisse: Daten für den ersten Patienten in der Auswertung liegen vor. Es ließ sich am Unity eine Zunahme der mittleren ADC unter Therapie messen. Der mittlere ADC stieg von prätherapeutisch zu Woche 2 von 1076 mm²/s auf 1317 mm²/s, dies entspricht einer relativen Zunahme um 22,4 %. Am 3T MRT lagen die korrespondierenden ADC Werte bei 899 mm²/s und 1121 mm²/s, die relative Zunahme somit 24,6 %.

Schlussfolgerung: Am 1.5T MR-Linac ließen sich Veränderungen des ADC detektieren, was eine Voraussetzung für die Entwicklung einer individualisierten Therapie basierend auf funktioneller Bildgebung darstellt. Die prozentuale Veränderung der ADC unter Therapie ist bei diesem Casus gut mit der eines stand-alone MRTs vergleichbar. Zurzeit werden Bildgebungsprotokolle optimiert und weitere Patienten rekrutiert und ausgewertet.

Gefördert durch die DFG

Conflict of interest statement: Die Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen erhält finanzielle und technische Unterstützung von Elekta AB (Stockholm, Sweden) im Rahmen einer Forschungsvereinbarung.

P31 – Hypofraktionierung

P31-1-jD

Hämostatische, hypofraktionierte Radiotherapie bei fortgeschrittenen Tumoren in der palliativen Situation

Gitt A.*, Zeller S., Sahinbas H., Kiwitt L., Borchardt D., Schindler N., Labuznova-Lateit T., Adamietz I.A.

Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef Hospital, Strahlentherapie, Bochum, Deutschland

Fragestellung: Eine operativ oder interventionell nicht stillbare Blutung stellt eine häufige Komplikation bei fortgeschrittenen Tumoren in der palliativen Situation dar. Eine lokale Radiatio am Ort der Blutung mit dem Ziel der radiogen induzierten Hämostase kann in dieser Situation eine geeignete Alternative darstellen, welche auch in der palliativen Situation eine Verbesserung der Lebensqualität erzielen kann. Viele verschiedene Fraktionierungsschemata wurden bereits erprobt und analysiert, bis dato hat sich jedoch kein spezifisches Schema definitiv durchsetzen können, ferner existieren insgesamt nur wenige Daten zu diesem Thema. Aus diesem Grund beschäftigt sich diese Arbeit mit den Ergebnissen verschiedener hypofraktionierter Bestrahlungs-Schemata mit dem Ziel einer raschen Blutungsstillung.

Methodik: Verläufe bei ca. 50 Patientinnen, die seit 2013 bis dato wegen einer operativ nicht stillbaren Blutung hypofraktioniert bestrahlt wurden, dienten als Datenquelle. Patienten-, Behandlungs- und Tumorcharakteristika wurden analysiert, ferner wurden die klinische Symptomatik der Patienten sowie die laborchemischen Parameter vor und nach der hypofraktionierten Bestrahlung dokumentiert.

Ergebnis: Bis zum heutigen Zeitpunkt sprach jeder Patient (100 %) unmittelbar auf die hypofraktionierte Bestrahlung an, was sich sowohl laborchemisch, als auch in einer Verbesserung der jeweiligen klinischen Symptomatik zeigte. Bei 10 (20 %) Patienten kam es bis dato im weiteren Verlauf zu einem erneuten Auftreten der Blutung, sodass eine Re-Bestrahlung notwendig wurde, welche ebenfalls hypofraktioniert durchgeführt wurde. Nachfolgend wurde bei diesen Patienten keine Blutung mehr beobachtet. 21 (42 %) Patienten verstarben im weiteren Verlauf an den Folgen der fortgeschrittenen Tumorerkrankung, jedoch keiner dieser Patienten an den Folgen einer erneuten Blutung.

Schlussfolgerung: Die bisher analysierten Daten bestätigen die Ergebnisse anderer Studien, dass eine Bestrahlung eine wirksame Methode sein kann, um eine Hämostase herbeizuführen, wenn andere Methoden nicht mehr möglich sind. Aufgrund der generell verkürzten Lebenserwartung bei fortgeschrittener Tumorerkrankung können hypofraktionierte Konzepte verwendet werden, jedoch dürfen höhergradige, radiogene Nebenwirkungen III°–V° nicht außer Acht gelassen werden. Die Daten deuten auf eine erforderliche Mindesteinzeldosis von 5 Gy hin, um eine geeignete hämostatische Wirkung zu erreichen. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen sind wünschenswert.

P31-2-jD

Image-guided flattening-filter-free lung SBRT in DIBH: an institutional outcome analysis

Scafa D.^{1*}, Fleckenstein J.¹, Siebenlist K.¹, Hoppen L.¹, Simeonova-Chergou A.¹, Sudarski S.¹, Wenz F.², Giordano F.A.¹, Boda-Heggemann J.¹

¹Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät, Mannheim, Germany

²Universitätsklinik Freiburg, Freiburg, Germany

Objectives: SBRT is an effective and non-invasive treatment modality for lung tumors and metastases. DIBH (deep inspiration breath

hold)-gating is an advanced motion management strategy allowing margin reduction and precise delivery of steep dose gradients. This retrospective study analyses local control (LC), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), toxicity and patterns of failure in a patient cohort treated with image-guided FFF (flattening-filter-free) SBRT in DIBH.

Patients and methods: An institutional cohort of 101 patients with 34 pulmonary primary tumors and 113 metastases of various primaries treated with SBRT was evaluated. Planning and delivery was performed in computer-controlled DIBH with a linear accelerator with FFF-VMATs plans with cone-beam CT-based image guidance and a 5 or 12 fraction-schedule. Dose prescription was homogenous in the initial study phase ($n=91$); subsequently inhomogenous prescription ($D_{max} \leq 150\%$) was used ($n=57$). LC, PFS and OS were statistically correlated to demographical, pathological, clinical and dosimetric data. Follow-up (FU) started on the day of the last fraction of radiotherapy and ended at the date of last contact or death. PFS was defined as time until any progression. LC was defined as time until radiological (RECIST) progression of the treated metastasis.

Results: Total prescription dose was 60 Gy. A 5-fraction schedule was used for peripheral ($n=90$; 61,5%) and 12 fractions for central targets ($n=57$; 38,5%). $D_{max,PTV}$ was $71,5 \pm 10,3$ Gy with a biological effective dose (BED_{max}) of $155,4 \pm 53,7$ Gy (min. 93,3 max. 319,1 Gy). Median FU was 20,7 months (0–68 months). 1-yr and 2-yr LC was 94,2% and 88,7%. Local recurrences ($n=11$) occurred mainly late, with a median time to relapse of 19,6 months. The 2-yr OS and PFS was of 68,7% and 57,9%, respectively. Progression occurred predominantly out-field as distant metastases or progression of the primary tumor ($n=58$; for the metastases cohort) or intrapulmonal ($n=71$). There was no significant difference in LC, PFS and OS between patients with primary and secondary disease. No local recurrence occurred in the primary tumor group. Local recurrences seem to be correlated with the histological type (adeno- vs. squamous cell carcinoma; $p=0.006$). Extrapulmonary tumor activity at the time of SBRT correlated significantly with a poor OS ($p=0.005$). We observed only 4 cases of radiation pneumonitis requiring steroid therapy. One patient with a previous in-field irradiation for Hodgkin lymphoma died 12 weeks after the therapy (severe respiratory insufficiency due to infected pneumonia. However, an additional radiation pneumonitis could not be excluded in this case).

Conclusions: In the treated cohort, excellent LC was achieved (exceeding recent literature data on SBRT patient cohorts with mixed/no motion management). However, out-field/distant progression rate remains high. Extrapulmonary tumor activity seems to be an important risk factor for a poor prognosis.

P31-3-jD

Bestimmung der individuellen Fraktionierungsempfindlichkeit von Prostatakarzinomen

Dieter C.*, Hauth F., De-Colle C., Zips D.

UKT Tübingen, Universitätsklinik für Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

Fragestellung: Das Prostatakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung des Mannes. Die fraktionierte Strahlentherapie stellt dabei eine wesentliche Säule der kurativen Therapie dar. Da das Prostatakarzinom ein fraktionierungsempfindlicher Tumor ist, kann die Behandlung durch höhere Einzeldosen der Fraktionen (Hypofraktionierung) verbessert werden. Allerdings birgt diese Therapie auch höhere Nebenwirkungsrisiken und bisherige Erkenntnisse weisen auf eine große intertumorale Variabilität der Fraktionierungsempfindlichkeit hin, sodass nicht per se alle Patienten von einer Hypofraktionierung profitieren. Es existiert derzeit noch keine Möglichkeit die individuelle Fraktionie-

rungsempfindlichkeit eines Prostatakarzinoms vor Therapiebeginn zu ermitteln und die Bestrahlung patientenspezifisch auszurichten.

Daher soll in diesem Projekt die prinzipielle Machbarkeit einer individuellen Bestimmung der Fraktionierungsempfindlichkeit mit Hilfe des γ H2AX-Assays eruiert werden.

Methodik: Hier werden die ersten *in vitro* Ergebnisse dargestellt. Drei Prostata-Zelllinien (Du145, PC3 und LNCaP) und eine Kopf-Hals-Tumorzelllinie als Kontrolle (FaDu) werden mit einer Gesamtdosis von 8 Gy in einer, zwei, vier oder acht Fraktionen über einen Zeitraum von dreieinhalb Tagen bestrahlt. 24 h nach der letzten Bestrahlung werden die Zellen fixiert und mittels γ H2AX-Immunfluoreszenz-Färbung gefärbt. Die dadurch sichtbaren Foci repräsentieren residuelle DNA-Doppelstrangbrüche, die potentiell letal für die Zelle sein können.

Ergebnisse: Die Zelllinie LNCaP zeigt eine signifikante Abnahme der Anzahl residueller Foci mit steigender Anzahl der Fraktionen (3,3 Foci/Zelle bei 1×8 Gy; 2,85 Foci/Zelle bei 2×4 Gy; 1,9 Foci/Zelle bei 4×2 Gy; 1,73 Foci/Zelle bei 8×1 Gy). Diese Abnahme war bei den Zelllinien FaDu und PC3 weniger stark ausgeprägt.

Schlussfolgerung: Der γ H2AX-Assay kann zur quantitativen Bestimmung der Fraktionierungsempfindlichkeit *in vitro* verwendet werden. Diese Ergebnisse sind vielversprechend und sollen jetzt an Tumoriden von Patienten *ex vivo* fortgesetzt werden.

Gefördert durch das IZKF-Promotionskolleg der Medizinischen Fakultät Tübingen.

Dieser Abstract wurde auch beim Symposium Strahlenbiologie Dresden 2019 eingereicht.

Eingereichte Dissertationen

D-1

Unvorhersehbare Atemnotepisoden bei Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder fortgeschrittenem Lungenkarzinom: eine qualitative Interviewstudie

Linde P.*

Universität zu Köln, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie, Köln, Deutschland

Fragestellung: Die internationale Definition von Atemnotepisoden durch Simon et al. (2014) beschreibt zwei Kategorien: 1. vorhersehbar (mit bekannten Triggern wie z. B. körperlicher Betätigung) und 2. unvorhersehbar. Unvorhersehbare Atemnotepisoden sind durch starke Steigerung der Intensität oder Unbehagen von Atemnot charakterisiert. Die Prävalenz von unvorhersehbaren Atemnotepisoden wurde in einer vorangegangenen Studie auf 43 % (24/51 Patienten) beziffert.

Ziel der Arbeit war es, erstmalig und gezielt die Erfahrungen der Patienten mit unvorhersehbaren Atemnotepisoden zu erfassen und ausführlich beschreiben zu lassen, um die Auswirkungen der Episoden auf das tägliche Leben der Patienten aufzunehmen und ihre individuellen Bewältigungsstrategien der unvorhersehbaren Atemnotepisoden zu erheben.

Methode: In einer qualitativen Studie mit persönlichen, leitfadengestützten Tiefeninterviews wurden Patienten mit einer COPD (GOLD III&IV) oder Lungenkrebs (alle Stadien) befragt. Die Interviews wurden digital aufgenommen, anschließend pseudonymisiert transkribiert und inhaltsanalytisch mithilfe der „Framework Analysis“ ausgewertet. Die qualitative Datenauswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der Analyse-Software MAXQDA12.

Ergebnisse: 101 Patienten wurden gescreent. Von diesen Befragten verneinten 83 an unvorhersehbaren Atemnotepisoden zu leiden, 8 Patienten bejahten dies, waren allerdings zu schwach, um interviewt zu werden. Zehn Teilnehmer wurden für die Studie befragt. Die erleb-

ten unvorhersehbaren Atemnotepisoden wurden im Vergleich zu vorhersehbaren als unangenehmer und mit höherer Intensität bewertet. Nicht-pharmakologische Interventionen wurden als nützliche Bewältigungsstrategien identifiziert. Obwohl die Patienten die Episoden als unvorhersehbar und wie „aus heiterem Himmel“ beschrieben, konnten für die Mehrheit der untersuchten Fälle rückwirkend Auslöser (hauptsächlich Emotionen, insbesondere Panik, und gelegentlich körperliche Anstrengung) benannt werden. Des Weiteren treten unvorhersehbare Atemnotepisoden deutlich seltener auf, als bisher von unserer Forschungsgruppe angenommen.

Schlussfolgerung: Die Unvorhersehbarkeit von diesen Atemnotepisoden bezieht sich auf die Erfahrung, die die Patienten als „aus heiterem Himmel“ auftretend beschreiben. Für die Mehrzahl der unvorhersehbaren Atemnotepisoden wurden Trigger herausgearbeitet, die bereits für die vorhersehbaren Atemnotepisoden beschrieben wurden. Somit ist es gelungen, für die bisher als unvorhersehbar, ohne bekannte Auslöser bezeichneten und als solche erlebten Atemnotepisoden Trigger zu benennen. Zukünftige qualitative wie quantitative Forschungen müssen weitere mögliche Trigger herausarbeiten und beschreiben, die Häufigkeit von unvorhersehbaren Atemnotepisoden untersuchen und effektive Bewältigungsstrategien (weiter-)entwickeln.

D-2

Heterogeneous impact of hypoxia on cellular radiation sensitivity of three squamous cell carcinoma lines

Hauth F.^{1*}, Toulany M.², Zips D.¹, Menegakis A.³

¹Universitätsklinik Tübingen, Radioonkologie, Tübingen, Deutschland

²Universitätsklinik Tübingen, Strahlenbiologie, Tübingen, Deutschland

³Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Niederlande

Fragestellung: Tumorphypoxie ist ein bekannter, negativer Prognosefaktor für das Überleben von Patienten, da sie unter anderem zu Therapieresistenz sowie Metastasierung führen kann. Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass unter *in vivo* Bedingungen, hypoxische Zellen nach Bestrahlung im Vergleich zu normoxischen Zellen signifikant weniger residuelle DNA Doppelstrangbrüche (DSB) aufwiesen. Da unter *in vivo* Bedingungen der Zeitpunkt und die Dauer der Hypoxieexposition nicht genau gesteuert werden können, war Ziel dieser Arbeit die Abhängigkeit des Zellüberlebens und somit der Strahlensensitivität vom Zeitpunkt der Hypoxieexposition in verschiedenen Tumorzelllinien *in vitro* zu untersuchen.

Methodik: Im Rahmen der Studie untersuchten wir daher drei humane Plattenepithelzelllinien des Kopf-Halsbereichs, welche sich grundlegend in ihrer intrinsischen Strahlensensitivität unterschieden (UT SCC-5, FaDu, SKX). Diese exponierten wir vor, während oder nach der Bestrahlung Hypoxie und führten dann parallel γ H2AX Foci Assays und Koloniebildungsassays durch. Zur weiteren Untersuchung des molekularen Zusammenhangs erfolgten im Anschluss Western-Blot Analysen.

Ergebnis: Wie erwartet, zeigte sich nach Bestrahlung von Zellen unter hypoxischen Bedingungen ein deutlicher Anstieg der Überlebensfraktion und eine geringere Anzahl residueller DNA DSB (MW OER: 2,36). Hypoxieexposition 24 h nach Bestrahlung führte hingegen zu keinem signifikanten Effekt in allen untersuchten Zelllinien. Interessanterweise beobachteten wir jedoch bei Langzeitinkubation unter Hypoxie vor Bestrahlung drei verschiedene Effekte in den Zelllinien, nämlich eine Zunahme der Strahlensensitivität in SKX Zellen, eine Erhöhung der Strahlenresistenz in FaDu und keinen signifikanten Effekt in der UT SCC-5 Zelllinie. Diese Phänotypen zeigten sich auch bei zusätzlicher Hypoxieexposition während oder nach der Bestrahlung. Die Western Blot Analyse dieser Zellen ergab eine konsistent ver-

minderte Expression von Rad51, ein Protein, welches im Rahmen des homologen Rekombination Reparaturpathways an der DNA Doppelstrangbruchreparatur beteiligt ist. Ferner zeigte sich in UT SCC-5 und geringgradiger auch für FaDu Zellen eine Verstärkung der Phosphorylierung der klassischen Doppelstrangbruchreparaturproteine DNA-PKcs und ATM nach Bestrahlung unter diesen Bedingungen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie lassen darauf schließen, dass die intrinsische Hypoxietoleranz von Zelllinien einen starken Einfluss auf ihre zelluläre Strahlensensitivität haben könnte. Ferner deuten unsere Daten darauf hin, dass ATM möglicher Weise eine wichtige Rolle in der Anpassung von Zellen an hypoxische Bedingungen und somit für das Zellüberleben spielt.

D-3

Strahlensensibilisierung von Tumorzellen durch Inhibition von $\beta 1$ Integrinen und c-Abl

Kopenhagen P.^{1*}, Cordes N.^{1,2,3,4,5}

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

²Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

³Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Institut für Radioonkologie, Dresden, Deutschland

⁴Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK), Dresden, Deutschland

⁵Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Die gezielte Überwindung der Therapieresistenz ist eine der großen Herausforderungen der personalisierten Krebsmedizin. Ein Multi-Targeting kombiniert mit konventioneller Radiochemotherapie scheint eine erfolgversprechende Strategie hierfür darzustellen. Neben Integrin vermittelter Adhäsion tragen zytoplasmatische Moleküle wie c-Abl nicht nur bei hämatologischen, sondern auch soliden Tumoren entscheidend zur Strahlensensitivität bei. Unklar ist, welchen Vorteil eine Doppelhemmung von Integrinen und c-Abl hinsichtlich Strahlensensibilisierung und DNA-Reparaturmodifikation bringt. In dieser Arbeit wurde in diversen humanen Tumorzellmodellen untersucht, in welchem Maße eine c-Abl/ $\beta 1$ Integrin Deaktivierung strahlensensibilisiert und welche molekularen Mechanismen diesem Effekt zugrunde liegen.

Methodik: Physiologischere 3D-Matrix Kulturen von 8 Zelllinien verschiedener Tumorentitäten wurden mit AIIB2 (Antikörper gegen $\beta 1$ Integrine) und Imatinib (gegen c-Abl) ohne und in Kombination mit Röntgenstrahlung behandelt. Koloniebildungsassays, 53BP1-Foci-Assays und Western Blot Analysen (Expression und Phosphorylierung von Target und DNA-Reparaturproteinen) folgten. Diese Untersuchungen wurden gleichermaßen an Zellen nach Transfektion mit 3 c-Abl Konstrukten (Wildtyp (WT), konstitutiv aktive (Δ SH3) und kinaseinaktivem (KD) c-Abl) durchgeführt.

Ergebnis: Die AIIB2 und Imatinib Einzel- und Kombinationstherapie zeigte eine zelllinienabhängige Zytotoxizität. Wir konnten eine Zelllinien-Untergruppe (4 von 8 Zelllinien) identifizieren, die eine stärkere Strahlensensibilisierung nach AIIB2/Imatinib im Vergleich zu den Einzelbehandlungen aufwies. Diese Zelllinien zeigten zudem eine erhöhte c-Abl Phosphorylierung an Y412 im Gegensatz zur zweiten Zelllinien-Untergruppe. Mechanistisch scheint die Strahlensensibilisierung durch kombinierte AIIB2/Imatinib-Gabe durch eine beeinträchtigte DNADoppelstrangbruchreparatur verursacht zu sein, welche von reduzierter Expression der DNA-Reparaturproteine Ku70 und Nbs1 be-

gleitet wird. Die Hyperphosphorylierung von ATM S1981 nach kombinierter AIIB2/Imatinib Behandlung spiegelt das höhere Ausmaß an DNA-Schäden verglichen mit den Einzelbehandlungen wider. Außerdem konnte die Beteiligung von c-Abl innerhalb der $\beta 1$ Integrin/JNK-Signalachse herausgearbeitet werden. Die AIIB2/Imatinib-vermittelte Strahlensensibilisierung wurde durch exogene Überexpression von WT und Δ SH3 c-Abl, jedoch nicht c-Abl KD, verglichen mit Leervektorkontrollen signifikant reduziert.

Schlussfolgerung: Unsere Studie in physiologischeren 3D-Zellkulturmodellen zeigt, einerseits, c-Abl als eine Determinante $\beta 1$ Integrin abhängiger Strahlenresistenz und DNA-Reparatur, andererseits, das therapeutische Potenzial einer c-Abl-Hemmung in soliden Tumoren. Der c-Abl Phosphorylierungsstatus in soliden Tumoren könnte hierbei ein wichtiger Indikator für die Imatinib Suszeptibilität zur Unterstützung der konventionellen Radiochemotherapie darstellen.

D-4

Analytical models for probabilistic inverse treatment planning in intensity-modulated proton therapy

Wahl N.^{1,2*}

¹Deutsches Krebsforschungszentrum, Medizinische Physik in der Strahlentherapie, Heidelberg, Germany

²Universität Heidelberg, Fakultät für Physik und Astronomie, Heidelberg, Germany

The sensitivity of intensity-modulated proton therapy to uncertainties requires case-specific uncertainty assessment and mitigation. As an alternative to scenario-based methods, this thesis describes the implementation, application and conceptual extension of the Analytical Probabilistic Modeling (APM) framework introduced by Bangert, Hennig, and Oelfke (2013). APM represents moments of the probability distribution over dose in closed-form, providing a probabilistic analog to nominal pencil-beam dose calculation subject to range and setup uncertainties that further enables probabilistic optimization.

First, APM was implemented in MITKrad, a treatment planning plugin for MITK built completely from scratch. APM's computations were validated against sample statistics, showing nearly perfect agreement. Run-times within minutes could be realized for uncertainty assessment and probabilistic optimization on patient data. Reformulation of APM enabled linear separation of the computations into random and systematic uncertainty components. Uncertainty over the full fractionation spectrum could then be modeled and optimized with a single pre-computation. It could be shown that fractionation is exploited in optimization with APM for additional organ at risk sparing.

APM was then extended to propagation of uncertainties from dose to clinically relevant plan quality metrics. Expectation and variance could be modeled accurately for organ mean dose and dose-volume histograms. However, approximations for equivalent uniform dose and minimum and maximum dose values did not provide reliable results. Finally, the closed-form plan metrics were used to conceptualize constrained probabilistic optimization. Besides novel probabilistic objectives, confidence constraints could be established. Due to increased computational complexity of the new models, the proof-of-concept was provided through evaluations on a one-dimensional prototype anatomy. In conclusion, the herein extended APM framework is able to provide probabilistic analogs to established nominal concepts of dose calculation, plan quality metrics, and constrained optimization. If computational hurdles can be overcome in the future, clinical application would be within reach.

Autorenverzeichnis

- A**
- Abbasi-Senger N. P22-4-jD
 Abdollahi A. P23-14-jD
 Abo-Madyan Y. P13-8-jD, P29-9-jD
 Abrunhosa-Branquinho A. P18-3-jD
 Abu-Hossin N. P27-9-jD
 Acker G. P19-8-jD
 Adamietz I. A. P01-2, P04-4, P10-10, P25-5-jD, P31-1-jD, VS02-7
 Adamietz P. I. P11-4
 Adams A. VS08-5-jD
 Adebahr S. P04-6, P10-13, P18-3-jD, VS11-4, VS15-6
 Adeberg S. P14-17-jD, P14-3-jD, P15-13-jD, P15-6-jD, P15-9-jD, P16-10-jD, P16-2-jD, P16-4-jD, P16-7-jD, P16-8-jD, P16-9-jD, P17-5-jD, P17-7-jD, P17-8-jD, P18-2-jD, VS01-7
 Aebersold D. M. P21-6-jD
 Ahmad S. VS15-6
 Ahmed M. VS11-3-jD, VS15-6
 Ahmed T. P17-4-jD
 Aigner C. P03-9, VS01-6, VS15-4-jD
 Akbaba S. P11-8, P11-9, P16-10-jD, P16-2-jD, P16-4-jD, P16-7-jD, P16-8-jD, P16-9-jD, P17-5-jD, P17-7-jD, P17-8-jD, P20-2-jD, VS05-4-jD
 Akturk N. P09-12
 Akuamo-Boateng D. P18-13-jD, P29-14-jD
 Al Bazaz M. P17-2-jD
 Alber M. P28-10-jD
 Albers D. P12-8, VS03-2
 Albrecht S. P20-6-jD
 Alfrink M. P09-13
 Alicikus Z. A. P12-7, P12-9, P09-12
 Allam Mohamed A. P25-9-jD
 Allgäuer M. VS12-1
 Almeida-Porada G. P24-1-jD
 Alraun M. VS03-2
 am Zehnhoff-Dinnesen A. P02-10
 Amen A. P25-9-jD
 Anastasov N. P23-9-jD
 Andratschke N. P19-5-jD, P19-9-jD, VS03-2, VS03-5-jD, VS10-5-jD, VS10-6-jD, VS11-3-jD, VS15-5-jD, VS15-6
 Andreeff M. P22-5-jD
 Andrlík M. VS06-1
 Andronescu E. P10-9
 Anthuber M. P30-4-jD
 Arenz A. P16-11-jD
 Arians N. P29-2-jD, VS05-3-jD
 Arnold A. P22-1-jD
 Arnold C. R. P03-7, P20-1-jD, VS04-6-jD, P28-7-jD
 Arnold D. VS13-3-jD
 ARO-Studiengruppe Mammakarzinom VS01-2
 Asadpour R. P18-8-jD
 Assaf C. VS06-3-jD
 Atkinson M. J. P28-12-jD
 Auernhammer C. J. P10-12
 Avgoustidou M. P02-2
 Aydin B. P09-12, P12-7, P12-9
 Ayse K. P08-5
 Azzolina C. P11-1
- B**
- Bache M. P24-11-jD, P25-4-jD
 Baehr A. P18-11-jD, P18-12-jD, P18-4-jD
 Bagatzounis A. P09-8
 Balermipas P. P22-1-jD, VS02-3-jD
 Baltas D. P04-6, P09-6, P09-7, P21-1-jD, P21-12-jD, P26-6-jD, VS05-6-jD, VS11-4
 Bamberg F. VS01-5
 Bankhead P. P17-6-jD
 Baral J. P12-6
 Bartenstein P. P21-3-jD
 Bartkowiak D. P20-6-jD, VS09-6
 Bartl N. P04-6, VS01-5, VS11-4
 Bartmann P. P15-8-jD
 Bartsch J.-W. VS13-1-jD
 Bartzsch S. P10-1, P25-7-jD
 Barz M. P24-8-jD
 Bassermann F. P24-2-jD
 Bathen B. VS03-4-jD
 Bauer A. P15-7-jD
 Bauer E. VS04-3
 Bauer S. P08-6, P29-12-jD
 Baues C. P18-13-jD, P28-14-jD, P29-14-jD, P29-8-jD, VS08-5-jD
 Baumann K.-S. P19-10-jD, P26-2-jD, VS06-2
 Baumann M. P22-5-jD, P24-5-jD, VS07-2
 Baumann R. P22-1-jD, VS11-5-jD
 Baumeister P. P06-3, VS07-1, VS07-2
 Baumer C. VS03-2
 Baumert B. G. P04-7, P18-3-jD
 Baur M. P16-8-jD
 Baus W. VS03-2
 Bechstein W.-O. VS12-1
 Beck M. VS07-6
 Beck-Sickingher A. P07-5
 Becker I. P13-1-jD, P22-6-jD, VS14-3-jD
 Becker J. P21-9-jD, VS09-1-jD, VS09-2-jD, VS09-3-jD
 Becker S. P24-12-jD
 Becker-Schiebe M. P02-8, P21-14-jD
 Beckers E. VS03-2
 Beckmann M. W. VS01-3
 Bedke J. P09-1
 Behl N. G. R. P15-6-jD
 Behrens S. P12-10
 Beissbarth T. VS13-3-jD
 Bekes I. P20-6-jD
 Belderbos J. VS11-3-jD, VS15-6
 Belka C. P03-1, P04-5, P05-8, P06-3, P06-4, P08-5, P10-11, P12-1, P14-15-jD, P14-3-jD, P15-1-jD, P15-11-jD, P15-2-jD, P18-14-jD, P19-1-jD, P19-11-jD, P19-12-jD, P19-13-jD, P19-14-jD, P19-15-jD, P20-7-jD, P20-8-jD, P21-3-jD, P21-9-jD, P24-6-jD, P25-10-jD, P25-12-jD, P28-9-jD, VS02-6-jD, VS02-8-jD, VS03-6-jD, VS05-1-jD, VS06-4-jD, VS07-1, VS07-2, VS09-1-jD, VS09-2-jD, VS09-3-jD, VS11-6
 Ben Harush C. P03-3
 Bender B. P14-5-jD
 Benner L. P29-2-jD
 Berberat P. P28-12-jD
 Berger K. P04-2, P09-4
 Berneking V. P09-10, P09-2, P11-2
 Bernhard D. P14-17-jD, P14-3-jD, P15-9-jD, P16-10-jD, P16-2-jD, P16-4-jD, P16-8-jD, P16-8-jD, P17-5-jD, P18-2-jD, P20-2-jD, VS01-7, VS05-4-jD
 Berssenbrügge H. P13-5-jD
 Bert C. P27-9-jD
 Berthold S. P16-11-jD
 Bettinger D. VS01-5
 Beudert M. P24-2-jD
 Beyer L. P. P01-3
 Bicher S. P24-1-jD, P25-7-jD
 Bielak L. VS07-4
 Bier H. A. P06-5, P06-6, P06-7, P06-8
 Bilger A. VS12-3-jD
 Binder V. P12-1
 Bischoff P. P09-10
 Bischoff R. P26-1-jD
 Bison B. VS10-1
 Bizu V. VS04-1-jD
 Blanck O. P14-9-jD, P15-3-jD, P22-1-jD, P22-4-jD, VS02-1-jD, VS03-2,

- Blaschek M. VS11-5-jD, VS12-2-jD, VS15-1-jD
 Blase C. VS03-2
 Blase C. P15-5-jD
 Block A. P26-8-jD, P26-9-jD
 Blumenthal D. P03-3
 Blümer N. VS03-4-jD
 Blüthgen N. P06-4
 Bock M. P21-12-jD, VS07-4
 Boda-Heggemann J. P11-10, P31-2-jD, VS03-2, VS12-2-jD
 Bodensohn R. P14-15-jD, P15-2-jD, VS03-6-jD
 Bodis S. VS14-6
 Boeke S. P17-1-jD, P20-11-jD, P29-13-jD, P29-4-jD, P30-6-jD, VS02-9-jD, VS04-1-jD, VS12-7
 Boelke E. P02-7, P06-2
 Bokstein F. P03-3
 Boldeiu A. P10-9
 Boldt J. P29-4-jD
 Bolm L. P29-11-jD
 Bomzon Z. P14-7-jD, P28-3-jD, P28-4-jD, P28-5-jD, P28-6-jD
 Bonnemeier H. VS12-2-jD
 Borchardt D. P31-1-jD
 Borggreffe M. VS12-2-jD
 Borgmann K. P24-12-jD
 Borm K. J. P17-4-jD, P28-11-jD, VS02-2-jD, VS05-5-jD, VS12-6-jD
 Borzikowsky C. VS04-4-jD
 Bostel T. P09-6, P09-7, P11-8, P11-9, P17-6-jD
 Bougatf N. P09-7, P14-3-jD, P16-2-jD, P16-8-jD, P16-9-jD, P17-5-jD
 Bourbonne V. VS09-4-jD
 Brams C. P28-11-jD
 Brant A. P26-7-jD
 Braren R. P29-5-jD, P29-7-jD
 Braselmann H. VS07-2
 Bratengeier K. P21-2-jD
 Brauer J. P23-3-jD
 Braun B. P01-1
 Braun L. H. P30-5-jD
 Braun M. VS05-1-jD
 Braun-Dullaes R. C. P10-14
 Brehmer S. P14-4-jD
 Breitsprecher R. P14-9-jD
 Bremer A. P19-2-jD
 Bremer M. P12-2
 Brenner A. P10-13
 Breuer T. P17-9-jD
 Brinker A. P05-1
 Brix N. P15-11-jD, P25-12-jD
 Brodbek L. P27-1-jD, P27-2-jD, P27-3-jD, P27-8-jD
 Bronsert P. P21-1-jD, P25-9-jD, VS09-5-jD
 Brualla L. P26-4-jD
 Bruckner T. P01-4
 Brunner T. P04-1, P07-3, P11-7, P12-11, P25-9-jD, P26-6-jD, P27-7-jD, VS03-2, VS12-1
 Brunner T. B. P04-6, P10-14, P12-3, P12-4, P12-8, VS01-5, VS11-4
 Bruns F. P12-2
 Brückel T. P07-5
 Bubula M. P09-8
 Budach V. P14-3-jD, P15-10-jD, P15-7-jD, P19-8-jD, P21-11-jD, P28-14-jD, VS07-2, VS07-6, VS09-6
 Budach W. P02-7, P03-1, P06-2
 Budde M. P04-4
 Buecker R. P05-3
 Buergy D. P22-4-jD, VS12-2-jD
 Bunea A. VS07-4
 Bunea H. VS07-4
 Burchert D. P30-3-jD
 Burdak-Rothkamm S. P05-1
 Burek M. P02-3
 Buschner G. VS05-5-jD
 Bähr O. P02-1
 Bäumer C. P18-9-jD, P26-4-jD
 Böhm L. P27-4-jD
 Böhmer D. P09-11, VS09-6
 Böke S. VS02-10
 Böttcher E. P16-4-jD
 Bücheler B. P04-7
 Büchert M. VS07-4
 Bühler H. P10-10, P25-5-jD
 Büsing I. P26-7-jD
 Büsing K. P26-10-jD
C
 Carles M. P21-1-jD
 Cascajo A. VS05-6-jD
 Cavelaars F. P29-3-jD
 Ceccon G. VS04-3
 Celik A. P14-17-jD
 Celik E. VS08-5-jD
 Chan M. K. h. VS03-2
 Chang-Claude J. P12-10
 Channaoui M. P03-4, P13-5-jD, P14-11-jD, P18-9-jD
 Chatzikonstantinou G. VS02-1-jD
 Chen R. C. VS09-5-jD
 Cheremina O. VS14-3-jD
 Chirindel A. F. VS09-5-jD
 Christiansen H. P07-2, P21-9-jD, VS09-1-jD, VS09-2-jD, VS09-3-jD, VS11-1-jD
 Christiansen S. P05-1
 Ciernik I. P01-8
 Claes A. P22-4-jD
 Clasen S. P30-6-jD
 Claus R. P30-4-jD
 Clementel E. P18-3-jD
 Coleman M. A. P24-1-jD
 Colette S. VS15-6
 Combs S. E. P06-5, P06-6, P06-7, P06-8, P10-4, P14-1-jD, P14-12-jD, P14-13-jD, P14-14-jD, P14-16-jD, P14-3-jD, P15-10-jD, P15-4-jD, P17-4-jD, P18-8-jD, P20-9-jD, P21-9-jD, P22-4-jD, P23-12-jD, P23-9-jD, P24-2-jD, P24-8-jD, P25-1-jD, P25-2-jD, P25-7-jD, P28-11-jD, P28-12-jD, P29-5-jD, P29-7-jD, VS01-7, VS02-2-jD, VS02-4-jD, VS05-5-jD, VS09-1-jD, VS09-2-jD, VS09-3-jD, VS10-2, VS11-7-jD, VS12-6-jD, VS12-4-jD, P10-1, P14-10-jD, VS07-2
 Conrads L. P18-11-jD
 Conti A. P15-7-jD
 Cordes N. D-3, P24-3-jD, P24-4-jD, VS08-2-jD, VS13-1-jD
 Corradini S. P08-5, P12-8, P14-15-jD, P15-1-jD, P18-14-jD, P20-7-jD, P20-8-jD, P28-9-jD, VS02-6-jD, VS02-8-jD, VS03-6-jD, VS05-1-jD
 Costa F. P27-4-jD
 Costa S. D. P12-3
 Cramer H. P07-1
 Croner R. S. P12-3
 Csuk R. P25-4-jD
 Cucu A. VS14-3-jD
 Czarnecki D. P27-5-jD
D
 Daffinger S. P22-7-jD, P22-8-jD
 Dal Pra A. P21-6-jD
 Dantes M. P19-11-jD, P19-12-jD, P19-13-jD, P19-15-jD
 Dantes Z. VS12-4-jD
 Dapper H. VS02-2-jD, VS02-4-jD
 De Ruyscher D. VS15-6
 De Toni E. VS11-6
 De Wit M. VS15-3
 De-Colle C. P20-11-jD, P23-8-jD, VS12-7, P18-7-jD, P31-3-jD
 Debus J. P01-4, P09-6, P09-7, P11-8, P11-9, P14-17-jD, P14-3-jD, P15-13-jD, P15-6-jD, P15-9-jD, P16-10-jD, P16-2-jD, P16-4-jD, P16-7-jD, P16-8-jD, P16-9-jD, P17-5-jD, P17-7-jD, P17-8-jD, P18-2-jD, P20-2-jD, P21-4-jD

	P22-7-jD, P22-8-jD, P23-13-jD, P23-14-jD, P23-2-jD, P25-13-jD, P28-10-jD, P29-1-jD, P29-2-jD, P29-6-jD, VS01-7, VS02-5-jD, VS05-3-jD, VS05-4-jD, VS07-2	Duma M.-N.	P14-1-jD, P28-11-jD, VS03-2, VS05-2-jD, VS12-6-jD	Engel A. M.	P24-12-jD
Delfs B.	P26-7-jD	Dumke C.	P21-8-jD, VS06-2	Engenhardt-Cabillic R.	P16-11-jD, P17-2-jD, P19-10-jD, P21-8-jD, P26-2-jD, P26-3-jD, P27-5-jD, VS06-2
Dellas K.	VS01-2	Dunst J.	P14-9-jD, P22-1-jD, VS01-2, VS02-1-jD, VS04-4-jD, VS11-5-jD, VS12-2-jD	Ensminger M.	P23-6-jD
Deloch L.	P22-2-jD, VS14-5-jD			Ensminger S.	P11-11
Demming T.	VS12-2-jD	Dziadziuszko R.	VS15-6	Ernestus R.-I.	P02-3, P02-5, P02-6, P03-5
Denz T.	P23-4-jD	Dzierma Y.	VS01-4	Ernst L.	VS12-6-jD
Derici S.	P12-7, P12-9	Düsberg M.	P14-1-jD, VS05-5-jD, VS12-6-jD	Erol B. Y.	P25-11-jD
Derlin T.	VS09-5-jD			Espelage T.	P27-2-jD
Desborough S.	VS14-6	Dědečková K.	VS06-1	Essary T.	P23-6-jD
Desideri I.	P18-3-jD	E		Ettl T.	P16-3-jD
Devečka M.	P29-5-jD, P29-7-jD, VS02-4-jD	Ebel N.	P22-2-jD	Evans A. C.	P24-1-jD
Dieckmann-Greven C.	P20-5-jD	Eberhardt W. E. E.	VS01-6, VS15-4-jD, P03-9	Evers C.	VS07-5-jD
Diefenhardt M.	VS13-3-jD	Eberle B.	VS14-6	Evert K.	P16-3-jD
Diehl C.	P14-10-jD, P14-12-jD, P14-13-jD, P14-14-jD, P15-4-jD	Eberle F.	P16-11-jD, P19-10-jD, P26-2-jD, VS06-2	Exner S.	P18-5-jD
Dierl M.	VS03-2	Eble M. J.	P09-2, P16-6-jD	Eze C.	P19-1-jD, P19-11-jD, P19-12-jD, P19-13-jD, P19-14-jD, P19-15-jD
Dieter C.	P31-3-jD	Ebrahimi F.	VS03-2	F	
Dietrich A.	P22-5-jD	Echarti A.	VS13-2-jD	Faber J.	VS10-1
Dietzel C.	P21-10-jD	Eckert F.	P13-7-jD, P14-5-jD, P22-4-jD, P28-13-jD, VS13-4, VS15-1-jD	Faehling M.	VS15-3
Dikomey E.	P16-11-jD	Eder M.	VS03-6-jD	Faivre-Finn C.	VS15-6
Dilovic E.	P10-8	Egger K.	VS12-3-jD	Farber O.	P28-5-jD
Dinc Y.	VS03-6-jD	Ehlers J.	P29-13-jD	Fassbender T. F.	P21-1-jD, VS09-5-jD
Dintner S.	P30-4-jD	Ehmann M.	P29-9-jD	Fechter T.	P21-1-jD, VS09-5-jD
Dirksen U.	P13-6-jD	Ehrbar S.	VS03-5-jD	Federspil P.	P17-7-jD, P17-8-jD
Distel L.	P08-3, P11-6, P24-14-jD, VS13-2-jD	Eich H. T.	P02-10, P03-4, P06-1, P08-1, P09-5, P13-2-jD, P13-3-jD, P13-4-jD, P13-5-jD, P13-6-jD, P14-11-jD, P17-3-jD, P18-11-jD, P18-12-jD, P18-4-jD, P18-9-jD, P19-2-jD, P20-4-jD, P20-5-jD, P23-10-jD, P23-4-jD, P24-10-jD, P25-6-jD, P29-10-jD, VS03-2, VS04-1-jD, VS06-3-jD, VS06-5, VS08-6-jD, VS10-4-jD, VS11-2-jD	Feichtinger J.	P05-4, P30-1-jD
Dittrich I.	P10-14	Eichmüller S.	P22-7-jD, P22-8-jD	Feindt L.	P22-5-jD
Diwakar B.	P04-1	Eidemüller M.	P08-2, P08-4	Felber S.	P07-1
Diwischek R.	P30-1-jD	Eidinger L.	VS12-2-jD	Fels F.	P09-9, P27-10-jD
Djiejpmo F.	P02-7, P06-2	Eiselt Y.	P25-4-jD	Felsberg J.	P03-1
Djuzenova C. S.	P25-8-jD	Eismann J.	P08-1, VS06-5	Feltl D.	VS06-1
DKTK/ROG Group	P14-3-jD	El Shafie R. A.	P14-17-jD, P15-9-jD, P18-2-jD, P16-9-jD, P17-5-jD	Fennell J. T.	P15-14-jD, VS12-3-jD
Dobiasch S.	P23-12-jD, P25-1-jD, P25-2-jD, VS12-4-jD	Eller Y. G.	P18-3-jD	Feuchtinger T.	P12-1
Dohm O.	P17-1-jD, P20-11-jD, P29-13-jD, P29-4-jD, P30-6-jD, VS02-10, VS02-9-jD, VS12-7	Ellidokuz H.	P09-12	Feuerecker B.	VS02-4-jD
Dokic I.	P23-14-jD	Elsayad K.	P03-4, P06-1, P08-1, P09-5, P13-2-jD, P13-3-jD, P13-5-jD, P13-6-jD, P14-11-jD, P17-3-jD, P19-2-jD, P20-4-jD, VS06-3-jD, VS06-5, VS10-4-jD	Fietkau R.	P02-1, P05-6, P08-3, P11-3, P11-6, P13-1-jD, P15-12-jD, P17-10-jD, P19-16-jD, P21-13-jD, P22-2-jD, P22-6-jD, P24-14-jD, P24-9-jD, P27-9-jD, VS01-3, VS10-3-jD, VS12-1, VS13-2-jD, VS13-3-jD, VS14-3-jD, VS14-4-jD, VS14-5-jD
Donaubauer A.-J.	P13-1-jD, P22-6-jD, VS14-3-jD			Filimonova I.	P21-13-jD
Dorn U.	P09-4			Finger P.	P07-6
Dorobantu I.	P10-9			Fink G. R.	VS04-3
Doucet L.	VS09-4-jD			Fink V.	P20-6-jD
Dreffke K.	P16-11-jD			Fiore M.	P18-3-jD
Dresel T.	P14-17-jD			Fischer H.	P14-12-jD
Drews R.	P12-4			Fischer J. C.	P24-2-jD
Drexler G. A.	P06-3			Fischer J. R.	VS15-3
Dreyling M.	VS06-4-jD			Fischinger A.	P12-5
Droege S.	VS03-2			Flatten V.	P19-10-jD, P26-2-jD, VS06-2
Dubrovskaja A.	P24-12-jD, P24-5-jD			Fleckenstein J.	P05-5, P10-5, P11-10, P31-2-jD, VS03-2
Duda D. G.	P10-13				
Dufner V.	P03-5				
Dulkys A.	P27-1-jD, P27-2-jD, P27-3-jD				
Duma M. D.	VS05-5-jD				

Fleischhack G.	VS10-1		VS04-6-jD, VS05-1-jD,	Glatzer M.	VS15-1-jD
Fleischmann D. F.	P14-15-jD, P15-1-jD,		VS07-1, VS07-2, VS14-	Goch C. J.	P29-1-jD
	VS03-6-jD, P03-1, P15-		1	Goerig N.	P15-12-jD
	11-jD	Garbe S.	P04-7	Goldbrunner R.	P02-1
Fleischmann M.	P23-11-jD	Garcia Schüler H.	P16-5-jD	Golla A.	P18-6-jD
Flentje M.	P21-2-jD, P25-8-jD,	Garny S.	VS03-6-jD	Gomez S.	VS14-6
	VS11-3-jD, VS12-1,	Gastl R.	VS04-6-jD	Gorken I. B.	P12-7, P12-9
	VS12-5	Gatidis S.	P17-9-jD	Gotlib K.	P15-8-jD
Flühs A.	P05-9	Gattermann F.	VS11-2-jD	Gouttefangeas C.	VS13-4
Fokas E.	P23-11-jD, P28-2-jD,	Gauer T.	P12-8, VS03-2	Grabenbauer G.	VS12-1
	VS02-3-jD, VS12-1,	Gauler T. C.	VS01-6, P03-9, P05-9,	Grabenbauer G. G.	VS13-3-jD
	VS13-3-jD		VS15-4-jD	Graefen M.	P21-5-jD
Folprecht G.	VS12-1, VS13-3-jD	Gavrylyuk Y.	P07-6	Graeven U.	VS13-3-jD
Forbrig R.	P15-1-jD	Gazarin A.	P29-10-jD	Grajda A.	P13-5-jD
Forster T.	P17-7-jD, P17-8-jD,	Geets X.	VS15-6	Greber J.	P21-2-jD
	P20-2-jD, VS05-4-jD	Gehrmann M.	P20-9-jD	Greve B.	P23-10-jD, P23-4-jD,
Fortpied C.	VS15-6	Geier M.	P22-4-jD, VS15-1-jD		P24-10-jD, P25-6-jD,
Fournier C.	P10-8, VS14-3-jD	Geinitz H.	P05-4, P30-1-jD		VS06-3-jD, VS08-6-jD
Franks K.	VS15-6	Geismar D.	P08-6, P15-5-jD	Grewal J.	P14-6-jD
Freier K.	P16-2-jD	Geißler P.	P04-2	Grillenberger A.	P10-10
Freisleder P.	P04-5, P05-8, P18-14-	Gekle S.	P24-9-jD	Groneberg M.	P25-11-jD, VS08-3-jD,
	jD, P20-8-jD	Gempt J.	P14-13-jD, P15-10-jD,		VS13-6
Frenzel T.	P05-1		P24-8-jD	Grosse U.	P30-6-jD, VS12-7
Freudlsperger C.	P16-10-jD, P16-4-jD,	Genard G.	P22-3-jD	Grossman R.	P03-3
	P16-7-jD, P16-8-jD,	Gennen K.	P19-12-jD, P19-13-jD,	Grosu A.-L.	P04-6, P05-2, P10-
	P16-9-jD, P17-5-jD		P19-15-jD, P29-11-jD,		13, P11-7, P12-11,
	P23-6-jD		SY15-1-jD		P15-14-jD, P20-10-jD,
Freund I.	P09-9	Genz C.	P04-2		P21-1-jD, P21-12-jD,
Freund U.	P13-1-jD, P22-2-jD,	Gepfner-Tuma I.	P14-5-jD		P21-9-jD, P22-4-jD,
Frey B.	P22-6-jD, P24-9-jD,	Gerhards T.	P19-7-jD		P23-3-jD, P26-6-jD,
	VS14-3-jD, VS14-5-jD	Gerhardt A. S.	P14-1-jD		VS01-5, VS05-6-jD,
Friede T.	VS12-1	Gerlach R.	P11-11		VS07-2, VS07-3, VS07-
Friedl T.	P20-6-jD	German BNCT Study Group	P07-5		4, VS09-1-jD, VS09-2-
Frisch S.	P08-6, P15-5-jD	German Rectal Cancer Study Group	VS12-1, VS13-3-jD		jD, VS09-3-jD, VS09-
Frister M.	P23-7-jD		VS12-1, VS13-3-jD		5-jD, VS11-4, VS12-1,
Fritz C.	VS15-1-jD	Gerum S.	P04-5, P05-8, P22-4-jD,		VS12-3-jD, VS15-1-jD,
Fröhlich B.	P13-1-jD		VS02-6-jD, VS02-8-jD,		VS15-6
Fuchs J.	VS14-5-jD		VS11-6	Grosz J.	VS12-4-jD
Fuegener A.	P18-13-jD, P29-14-jD	Gester K.	P16-6-jD	Group The SORTT Study	P07-6
Furbish N.	P01-7	Ghadimi M.	VS12-1, VS13-3-jD		P09-9, P27-10-jD
Förster C.	P02-3	Gibson A.	P11-5	Großmann J. G.	P18-1-jD
Förster R.	P11-8, P11-9, P19-5-jD,	Gielen G.	VS10-1	Gruner S.	P13-1-jD
	P29-3-jD	Gierling M.	P18-12-jD	Gryc T.	P13-1-jD
Füller J.	P01-8	Giesel F. L.	VS02-5-jD	Gräber S.	VS01-4
		Giladi M.	P02-3, P15-8-jD, P28-5-	Grün A.	P09-11, P15-10-jD, P21-
G			jD, P28-6-jD		11-jD
Gaasch A.	P20-7-jD	Gindlhuber K.	VS14-1	Grünewald T.	P30-4-jD
Gabriel C.	P04-1, P27-7-jD	Ginestet A.	VS14-1	Grützmann R.	P11-3, VS12-1, VS13-3-
Gahérová L.	VS06-1	Giordano F.	P13-8-jD		jD
Gaipl U. S.	P13-1-jD, P22-2-jD,	Giordano F. A.	P10-7, P10-9, P12-10,	Guba M.	VS11-6
	P24-9-jD, VS14-3-jD,		P14-4-jD, P15-3-jD,	Guberina M.	P05-9, P29-12-jD,
	VS14-5-jD, P22-6-jD		P29-9-jD, P31-2-jD,		VS15-4-jD
Galalae R.	P20-3-jD		VS12-2-jD	Guckenberger M.	P16-5-jD, P19-5-jD,
Galldiks N.	VS04-3	Giro C.	P18-10-jD, P19-3-jD,		P21-9-jD, P22-4-jD,
Gallie B.	P07-6		P26-1-jD		P29-3-jD, VS03-2,
Gani C.	P17-1-jD, P18-7-jD,	Gitt A.	P11-4, P31-1-jD, VS02-		VS03-5-jD, VS09-1-jD,
	P20-11-jD, P29-13-jD,		7		VS09-2-jD, VS09-3-jD,
	P29-4-jD, P30-5-jD,	Gizewski E.	VS14-1		VS10-5-jD, VS10-6-jD,
	P30-6-jD, VS02-10,	Gjika A.	P19-14-jD, SY15-4-jD		VS11-3-jD, VS15-1-jD,
	VS02-9-jD, VS04-1-jD,	Gkika E.	P04-6, P10-13, P11-		VS15-5-jD, VS15-6
	VS12-7, VS13-4		7, P12-11, P26-6-jD,	Guiot M.-C.	P14-4-jD
Ganswindt U.	P03-7, P18-14-jD, P20-		VS01-5, VS03-2, VS11-	Gut S.	P20-6-jD
	1-jD, P20-8-jD, P21-3-		4, VS15-6	Gutberlet T.	P07-5
	jD, P28-7-jD, VS03-2,	Glas M.	P02-1, P03-6, P14-2-jD	Görken I. B.	P09-12
		Glashörster M.	P18-12-jD, P19-6-jD	Görlinger P.	P10-5
				Görte J.	P24-4-jD

Götte M.	P23-10-jD, P24-10-jD, VS08-6-jD		VS03-2, VS10-4-jD, VS11-2-jD	Heusel A. E.	P16-7-jD
Güliz A.	P15-7-jD	Hawkins M.	VS11-3-jD	Hey-Hawkins E.	P07-5
Güllülü Ö.	P24-7-jD	Hayman A.	P02-7	Heyden S.	P26-1-jD
Günther A.	P02-8	He W.	P24-1-jD	Heyder U.	P07-1
Günther T.	P02-8	Hecht M.	P05-6, P22-6-jD, P24- 14-jD, VS13-2-jD	Heß J.	P03-2, P06-3, P06-4
Güttler A.	P24-11-jD, P25-4-jD			Heßler M.	P25-6-jD
H		Hehlgans S.	P10-8, P23-6-jD, P24-7- jD	Hildebrandt G.	P08-4, P14-9-jD, P22-1- jD, VS02-1-jD, VS11-5- jD
Ha H. L.	P06-6	Heidegger S.	P24-2-jD	Hilke F. J.	P17-9-jD
Haas T.	P24-2-jD	Heiden S.	P24-5-jD	Hillbrand M.	P09-8
Habibeh O.	P03-4, P17-3-jD	Heider T.	VS07-2	Hiller W.	P05-3
Habl G.	P21-4-jD	Heil J.	P20-2-jD, VS05-3-jD, VS05-4-jD	Hintz M.	VS12-3-jD
Haddad H.	P04-4, P09-10, P11-2	Heimann M.	P04-7	Hipp M.	P01-3, P01-5, P16-3-jD, VS14-2
Hader M.	P24-9-jD	Hein L.	P24-12-jD	Hirt M.	VS12-2-jD
Haderlein M.	P22-6-jD	Heine R.	P07-1	Hladik D.	P10-3
Hadi I.	P04-5, P05-8, P14-15- jD, P15-2-jD, P19-14- jD, VS03-6-jD, VS06-4- jD	Heinitz M.	P16-5-jD	Hlouschek J.	P23-5-jD
Haefner M. F.	P21-4-jD	Heinrich V.	P18-7-jD, P20-11-jD	Hoeben B.	P18-3-jD
Haehl E.	P21-12-jD	Heinz C.	P04-5, P05-8, VS03-2, VS11-6	Hoegen P.	P14-17-jD
Hafeez S.	P18-3-jD	Heitmann J.	P19-9-jD, P22-4-jD	Hof H.	VS05-3-jD
Hagemann C.	P02-3, P02-5, P02-6, P03-5, VS12-5	Held T.	P16-10-jD, P16-2-jD, P16-4-jD, P16-7-jD, P16-8-jD, P16-9-jD, P17-5-jD, P17-7-jD, P17-8-jD	Hoffmann E.	P14-5-jD
Haller B.	P29-5-jD, P29-7-jD			Hoffmann M.	P19-1-jD, P24-7-jD
Hamacher R.	P29-12-jD	Hellmich M.	VS08-5-jD	Hoffmann W.	P02-8
Hampel N.	P18-4-jD	Hellmundt F.	P10-1	Hofheinz R.-D.	VS12-1, VS13-3-jD
Hannen R.	VS13-1-jD	Helmbold I.	P12-10	Hofmaier J.	VS03-6-jD
Hansel C.	P23-5-jD	Henke G.	P22-4-jD	Hohenberger P.	P13-8-jD
Hansen T.	P05-3	Henke M.	VS07-2	Hohm D.	VS12-5
Hanson I.	P27-4-jD	Henkenberens C.	P12-2, P21-9-jD, VS03- 2, VS09-1-jD, VS09-2- jD, VS09-3-jD, VS09-5- jD, VS11-1-jD	Holl-Henkel B.	P29-4-jD
Harbeck N.	P08-5, VS05-1-jD			Holmberg E.	P08-2
Harrabi S. B.	P14-3-jD, P15-13-jD, VS05-3-jD, P16-10-jD, VS05-4-jD	Hennel R.	P25-12-jD	Holmberg G.	P25-7-jD
Hartfiel S.	P23-2-jD	Hennig A.	VS03-2	Hoppen L.	P31-2-jD
Hartmann A.	VS13-3-jD	Hennigs A.	VS05-4-jD	Horn D.	P16-9-jD, P17-5-jD
Hartmann F.	P05-3	Hentschel B.	P04-2, P09-4	Horn F.	VS11-5-jD
Hartmann L.	P22-7-jD, P22-8-jD	Hepp R.	P20-3-jD	Horninger W.	P28-7-jD
Hasan M. K.	VS12-2-jD	Herbst M.	P09-8	Hosser H.	P10-9
Hasche D.	P23-3-jD	Herfarth K.	P14-3-jD, P15-13-jD, P16-10-jD, P17-7-jD, P17-8-jD, P21-4-jD, P29-2-jD, P29-6-jD, VS01-7	Howitz S.	P04-3, VS05-2-jD
Hasler P.	VS14-6			Huang Q.	P23-13-jD
Hass P.	P10-14, P12-3, P12-4, P12-8	Hering D.	P19-6-jD, P28-8-jD	Huber P.	P01-4, P23-3-jD
Hassan N. Y. M.	P24-10-jD	Hering K.	P19-7-jD	Huber P. E.	P23-13-jD, P23-2-jD, P23-7-jD, P25-13-jD
Hastreiter S.	P25-1-jD	Hermani H.	P04-4, P09-10	Huber S. M.	P23-8-jD
Hatt M.	VS09-4-jD	Hermes B.	P13-7-jD	Hubert L.	VS08-4
Hausmann J.	P02-7, P06-2	Herms J.	P03-1, P15-1-jD	Hummel E.	P10-6
Hauswald H.	P18-2-jD	Hero T.	P10-10, P25-5-jD	Hunger A.	P25-7-jD
Hauswald M.	VS13-1-jD	Herrlinger U.	P14-2-jD	Hurkmans C.	VS15-6
Hauth F.	D-2, P18-7-jD, P23-1- jD, P31-3-jD, VS04-1-jD	Herrmann K.	VS15-4-jD	Huss C.	P01-1
Hautmann M. G.	P01-3, P01-5, P01- 6, P16-3-jD, VS01-4, VS14-2	Hershkovich H. S.	P28-3-jD, P28-4-jD, P28-6-jD	Huss S.	P13-5-jD
Haverkamp U.	P06-1, P08-1, P09-5, P13-2-jD, P13-3-jD, P13-4-jD, P13-5-jD, P14-11-jD, P17-3-jD, P18-11-jD, P18-12-jD, P18-9-jD, P19-2-jD, P19-6-jD, P20-5-jD, P28-8-jD, P29-10-jD,	Herskind C.	P10-7, P10-9, P12-10	Häfner M.	P17-8-jD
		Herter J.	P29-14-jD	Häfner M. F.	P15-13-jD, P23-2-jD, P29-6-jD, VS02-5-jD, VS03-2, VS05-3-jD, VS05-4-jD
		Herter J. M.	VS08-5-jD		
		Hess C. F.	P30-2-jD, VS08-4	Hänggi D.	P14-4-jD
		Hess J.	P03-1, P25-10-jD, VS07-1, VS07-2	Häring P.	P09-6, P09-7
		Hesser J.	P29-9-jD	Härtling H.	VS04-5-jD
		Hetjens S.	P14-4-jD	Höck M.	P30-4-jD
		Heuft G.	P18-4-jD	Höfler D.	P17-10-jD
				Hölscher T.	P29-11-jD, SY15-5-jD, SY15-6-jD
				Höne S. J.	P15-9-jD, P18-2-jD
				Höppner J.	P05-2
				Hörner-Rieber J.	P15-9-jD, P18-2-jD, P20-2-jD, P28-10-jD, VS05-3-jD, VS05-4-jD, P17-7-jD, P17-8-jD

Hübsch P.	P11-11	Kargus S.	P16-10-jD, P16-2-jD, P16-4-jD, P16-7-jD, P16-8-jD, P16-9-jD, P17-5-jD	Klinger B.	P06-4
Hültenschmidt B.	P12-5, P12-6	Karin M.	P19-12-jD, P19-13-jD, SY13-2-jD	Kluge A.	P15-7-jD, P19-8-jD
Hürtgen G.	P16-6-jD	Karlsson P.	P08-2	Klumpp L.	P23-8-jD
I					
Iancu G.	VS06-2	Kaschdailewitsch E.	P07-1	Klymenko O.	P06-3, P06-7
Ibisi S.	P26-8-jD, P26-9-jD	Katayama S.	P21-4-jD, P28-10-jD, P29-2-jD, P29-6-jD	Klüter S.	P28-10-jD
Idler C.	P07-1	Katzner A.	P25-8-jD	Knippen S.	VS05-2-jD
Igawa K.	P07-5	Kaufmann J.	P05-4, P17-6-jD, P30-1- jD	Knopf A.	P27-2-jD
Ilhan H.	P10-12, P21-3-jD, VS09-5-jD	Kaul D.	P14-3-jD, P15-10-jD, P22-4-jD, VS15-1-jD	Knödler S.	P29-11-jD, SY15-6-jD
Ilicic K.	P10-1	Kayser G.	VS07-3	Koch D.	P04-7
Illen A.	VS01-2	Kebir S.	P03-6, P14-2-jD	Koch K.	P21-14-jD, VS04-5-jD
Indenkampen F.	P05-9	Keller C.	VS02-1-jD	Kocher M.	VS04-3
Inghelram L.	P29-9-jD	Kemper B.	P25-6-jD	Kocik L.	P05-4, P30-1-jD
Isermann A.	P10-3	Kerkhoff A.	P13-4-jD	Koerber S. A.	P15-13-jD, P21-4-jD, P29-6-jD, VS05-3-jD, VS05-4-jD
Itami J.	P07-5	Kern J.	P25-1-jD	Kohl A.	VS08-6-jD
Izaguirre V.	P03-8, P11-11	Kessel C.	P15-4-jD, P28-12-jD	Koi L.	P22-5-jD
Izydor M.	P22-2-jD	Kessel K. A.	P14-16-jD, VS10-2, VS11-7-jD, P14-10-jD, P14-12-jD, P14-13-jD	Kolb C.	P19-2-jD, VS10-4-jD
J					
Jabar S.	P13-6-jD	Keßler A. F.	P02-3, P02-4, P02-5, P02-6, P03-5	Kollefrath M.	P20-10-jD
Jacobasch L.	VS12-1	Keßler C.	VS12-4-jD	Konopa K.	VS15-6
Jaenke G.	P05-3	Keßler J.	P24-11-jD	Kontopoulou E.	P25-3-jD
Jagoda P.	P05-5	Kiefer S.	P21-1-jD, VS09-5-jD	Kooymann J.	P18-6-jD
Janich M.	P11-11	Kiesel L.	P24-10-jD, VS08-6-jD	Kopenhagen P.	D-3, VS08-2-jD
Janni W.	P20-6-jD	Kieser M.	P15-9-jD, P18-2-jD, P29-2-jD	Kornhuber C.	VS03-2
Janssen S.	P21-14-jD, SY15-1-jD	Kindts I.	P18-3-jD	Kortmann R.-D.	P19-7-jD, VS10-1
Jendrossek V.	P06-4, P23-5-jD, P25-3- jD	Kinsky J.	VS08-5-jD	Koska B.	P25-3-jD
Jenn J.	P15-1-jD	Kinzel A.	P12-11, P14-6-jD, P14- 7-jD, P14-8-jD, P15-8- jD, P28-3-jD, P28-4-jD, P28-5-jD, P28-6-jD	Kost B.	P08-5
Jennrich S.	P25-3-jD	Kinzel L.	P06-4	Kotzerke J.	P22-5-jD
Jensen A.	P21-8-jD	Kirchleitner S.	P10-11	Kovaiou O.	P28-7-jD
Jentschke E.	P03-5	Kirchner T.	VS07-1, VS07-2	Kovács A.	P09-10
Jentzen W.	VS15-4-jD	Kirli M.	P09-12	Kořen J.	VS06-1
Jilg C. A.	P21-1-jD	Kirschner-Hermanns R.	P09-2	Kraft D.	VS14-3-jD
Jin S.	VS13-1-jD	Kirson E. D.	P14-6-jD, P14-8-jD, 28-3-jD, P28-5-jD, P15-8-jD	Kraft J.	VS03-5-jD, VS10-5-jD, VS10-6-jD
Jin X.-F.	P10-12	Kirste S.	P04-6, P05-2, P21-12- jD, P21-9-jD, VS01-5, VS09-1-jD, VS09-2-jD, VS09-3-jD, VS11-4	Kramer P.-H.	P15-5-jD
John H.	P07-1	Kirstein A.	P14-10-jD, P23-9-jD	Kramm C.	VS10-1
Jones D.	VS10-1	Kittel C.	P02-10, P03-4, P09-5	Kranzer R.	P26-7-jD, P27-6-jD
Jost T.	P24-14-jD	Kitz J.	VS02-3-jD	Krause M.	P14-3-jD, P22-5-jD, P24-3-jD, P24-5-jD, VS07-2
Joy S.	P07-1	Kiwitt L.	P11-4, P31-1-jD	Krause-Bergmann B.	P20-4-jD
Jäkel C.	P15-9-jD, P18-2-jD, VS05-4-jD	Klafke N.	P07-1	Krebs Hauptenthal J.	P23-13-jD
Jäkel O.	P09-6, P09-7	Klapproth E.	VS13-1-jD	Kreimeier A.	P19-8-jD
Jöst V.	P18-10-jD	Klautke G.	P30-3-jD, VS12-1	Kreth F. W.	P15-1-jD
K					
Kahl K. H.	P22-4-jD, VS15-1-jD	Klein D.	P06-4, P23-5-jD	Kretschmer E.-M.	VS03-5-jD
Kahnt M.	P25-4-jD	Klein G.	VS14-3-jD	Kretschmer J.	P27-1-jD, P27-2-jD, P27-3-jD
Kaidar-Person O.	P18-3-jD	Klein M.	P01-1	Kretschmer M.	P18-10-jD, P19-3-jD, P26-1-jD
Kaiser C.	P17-4-jD	Kleinhans J.	P03-9	Krex D.	P15-8-jD
Kalinauskaite G.	P19-8-jD, P21-11-jD, VS07-6	Kleinheinz J.	P13-5-jD	Krieger T.	VS03-2
Kalish I.	P11-10	Kleinschnitz C.	P14-2-jD	Krisam J.	P15-9-jD, P18-2-jD, VS05-4-jD
Kaliská L.	VS06-1	Klement R.	P11-5	Kriz J.	P13-4-jD, P17-3-jD, P18-12-jD, P20-5-jD, VS11-2-jD
Kallis K.	P27-9-jD			Kroeger K.	VS06-3-jD
Kammler M.	P29-4-jD			Kroesen A.	P18-5-jD
Kampfer S.	P25-2-jD			Kroeze S. G. C.	P22-4-jD, VS09-1-jD, VS09-2-jD, VS15-1-jD, P21-9-jD, VS09-3-jD
Karava K.	VS03-5-jD			Krug D.	P14-9-jD, VS02-1-jD, VS05-3-jD, VS05-4-jD, VS11-5-jD, VS12-2-jD
				Kröger K.	P09-5, P13-4-jD, P13-6- jD

- Kröncke T. P30-4-jD
 Krüll A. P21-5-jD
 Kubeš J. VS06-1
 Kufeld M. P21-11-jD
 Kuger S. P25-8-jD, VS07-2
 Kuhlman B. M. P24-1-jD
 Kuhnt T. P19-7-jD, VS12-1
 Kumar A. P02-7
 Kundrát P. P08-4
 Kurrumelli D. P28-11-jD
 Kurth I. P24-5-jD
 Kutscher S. P05-7
 Kvitsaridze I. P03-7, P20-1-jD
 Kähler K. C. P22-1-jD
 Käsmann L. P19-1-jD, P19-11-jD, P19-12-jD, P19-13-jD, P19-14-jD, P19-15-jD, P29-11-jD, SY13-2-jD, SY15-1-jD, SY15-2-jD, SY15-3-jD, SY15-4-jD, SY15-5-jD, SY15-6-jD
 Köder C. VS05-3-jD
 Köhler C. P28-14-jD
 Köhn J. VS03-2, VS03-4-jD
 Kölbl O. P01-3, P01-5, P01-6, P01-7, P16-3-jD, P21-14-jD, VS14-2
 König I. VS01-2
 König L. P15-9-jD, P20-2-jD, VS05-4-jD
 König-Nettelmann B. P16-5-jD, P29-3-jD
 Köpl D. P09-8
 Körber S. P28-10-jD
 Kübler J. P15-3-jD
- L**
- La Fougère C. P09-1, P17-9-jD
 Laak E. VS15-3
 Labuznova-Lateit T. P31-1-jD
 Ladd M. E. P15-6-jD
 Ladurner R. P13-7-jD
 Lambrecht M. VS15-6
 Lang C. P09-6, P09-7
 Lang K. P14-17-jD, P15-9-jD, P16-10-jD, P16-2-jD, P16-4-jD, P16-7-jD, P16-8-jD, P16-9-jD, P17-5-jD, P17-7-jD, P17-8-jD, P18-2-jD
 Lange T. P26-7-jD
 Langen K. J. VS04-3
 Langendijk J. A. P27-2-jD
 Lansing D. P09-9
 Laschke S. P09-9
 Lashgari M. P10-10
 Lauber K. P03-1, P03-2, P06-3, P06-4, P10-11, P15-11-jD, P17-2-jD, P24-6-jD, P25-10-jD, P25-12-jD
 Lauk O. P19-5-jD
 Laukötter M. P17-3-jD
 Lautenbacher H. VS04-1-jD
- Lautenschläger S. P19-10-jD, P21-8-jD, P26-2-jD, VS06-2
 Lavy-Shahaf G. P14-7-jD, P14-8-jD
 Layer M. P07-1
 Lazaridis L. P03-6, P14-2-jD
 Le Pechoux C. VS15-6
 Le T. L. T. P27-2-jD, P27-8-jD
 Leibfarth S. P17-9-jD
 Leipold A. VS10-1
 Leitinger B. VS13-1-jD
 Leitzen C. P04-7
 Lemmer S. P10-1
 Lenz G. P13-4-jD, P13-5-jD, P19-2-jD, VS06-3-jD
 Lenz P. VS04-1-jD
 Lerch S. P16-11-jD
 Lettmaier S. P05-6, P15-12-jD, P17-10-jD, P19-16-jD, P22-6-jD, VS10-3-jD
 Leu M. P30-2-jD, VS08-4
 Leufgens F. P09-2
 Levegrün S. P05-7, P09-3
 Levi S. P28-3-jD, P28-4-jD
 Lewitzki V. VS15-6
 Li L. P23-13-jD
 Li M. P21-3-jD, VS06-4-jD
 Licher J. VS03-4-jD
 Liehr U. P12-3
 Liekweg A. P18-13-jD, P29-14-jD
 Liermann J. P29-1-jD
 Liersch T. VS13-3-jD
 Lievens Y. VS15-6
 Lilla N. P02-6, P03-5
 Limon D. P03-3
 Lin C.-C. P24-2-jD
 Lin Y.-L. P09-8
 Linde P. D-1, P19-4-jD, P29-8-jD
 Lindel K. P12-5, P12-6, P20-2-jD, P29-2-jD
 Lindner A. P28-7-jD
 Lindner S. P10-12
 Linge A. P24-5-jD
 Linsenmann T. P02-5, P02-6, P03-5
 Linsenmeier C. P29-3-jD
 Lipsky S. P18-9-jD
 Lisney A. SY15-4-jD
 Liu X. P12-10
 Liu Y. P10-7, VS15-6
 Livi L. P17-1-jD, P20-11-jD
 lo Russo M. P17-1-jD, P20-11-jD
 Lochhas G. P01-2
 Lode H. VS10-1
 Lohaus F. P22-4-jD, VS15-1-jD
 Lohm G. P02-9
 Lohmann P. VS04-3
 Lohr F. P11-10
 Longolius J. P07-2
 Looe H. K. P26-5-jD, P26-7-jD, P27-1-jD, P27-2-jD, P27-3-jD, P27-4-jD, P27-6-jD, P27-8-jD
 Loot K. P26-8-jD
 Lopez Perez R. P23-13-jD, P23-2-jD, P23-3-jD, P23-7-jD, P25-13-jD
 Lorat Y. P10-5
- Lossner K. VS05-3-jD
 Loutfi-Krauss B. P22-1-jD, VS03-2
 Lubgan D. P22-6-jD
 Lucia F. VS09-4-jD
 Ludwig U. VS07-4
 Lukas M. P15-7-jD
 Lukas P. P03-7, P20-1-jD, P28-7-jD, VS14-1
 Lundell M. P08-2
 Lutyj P. P25-8-jD
 Löbrich M. P23-6-jD
 Löck S. P24-5-jD
 Löffler M. P28-11-jD
 Löhr M. P02-3, P02-5, P02-6, P03-5, VS12-5
 Löser A. P21-5-jD
 Lövey G. P09-9
 Lübke J. VS05-6-jD
 Lüttich L. P24-5-jD
- M**
- Madani I. VS11-3-jD
 Maffei M. P28-7-jD
 Mahlknecht U. P02-2
 Mahner S. P08-5
 Maier-Hein K. H. P29-1-jD
 Maihöfer C. P06-4, P28-9-jD, VS02-6-jD, VS02-8-jD, VS07-1, VS07-2
 Majerus L. VS07-4
 Major G. P28-10-jD
 Malla B. P21-6-jD
 Manapov F. P04-5, P05-8, P12-1, P19-1-jD, P19-11-jD, P19-12-jD, P19-13-jD, P19-14-jD, P19-15-jD
 Mangesius J. P03-7, P20-1-jD, P28-7-jD
 Mansoorian S. P15-12-jD
 Mantel F. VS11-3-jD
 Mantz T. P15-13-jD
 Manzur D. P28-3-jD
 Maring S. P06-1, VS04-1-jD, VS06-5
 Marková J. VS06-1
 Marks C. P29-13-jD, P29-4-jD, P30-6-jD, VS02-10, VS02-9-jD, VS12-7
 Marksteder R. P18-13-jD
 Marme F. P20-2-jD
 Marmitt G. G. P27-2-jD
 Marnitz S. P18-13-jD, P28-14-jD, P29-14-jD, P29-8-jD, VS08-5-jD
 Marr L. P29-5-jD, P29-7-jD, VS02-4-jD
 Marschner S. VS07-2
 Martin D. P28-2-jD, VS02-3-jD, VS13-3-jD
 Maruschke L. VS01-5
 Marzec J. P09-1
 Matschke J. P23-5-jD
 Matsumura A. P07-5
 Matthes J. P17-9-jD

- Mattke M. P17-7-jD, VS02-5-jD
Matuschek C. P02-7, P06-2
Matzel K. E. P11-3
Maurer J. P10-12
Maurer O. P16-6-jD
Mauz-Körholz C. VS06-2
Mavroidis P. VS09-5-jD
Mayer A. P10-2, P11-8, P11-9, P17-6-jD
Mayer R. P23-14-jD
Mayinger M. P17-4-jD, VS05-5-jD, VS10-5-jD, VS10-6-jD
Mayr M. VS03-2
McDonald F. VS15-6
Meattini I. P18-3-jD
Medenwald D. P18-6-jD, P21-10-jD, VS07-5-jD, VS15-2-jD
Medo M. P21-6-jD
Medova M. P21-6-jD
Mehl S. P08-5
Mehrhof F. P18-3-jD
Meier E. VS14-6
Meijers A. P27-2-jD
Meissner M. P22-1-jD
Melcher U. P12-6
Melchior P. P11-1, VS01-4
Melnikova M. P25-11-jD
Melzner M. P10-1
Menegakis A. D-2, P23-1-jD
Menze B. H. P14-14-jD
Mercier C. P18-3-jD
Mergen E. P03-10, P03-11
Merten R. VS11-1-jD
Mertens L. P11-10
Messmann H. P30-4-jD
Metzger M. P09-13
Metzmann U. P01-2
Meyer B. P14-10-jD, P14-13-jD, P14-14-jD, P15-10-jD, P15-4-jD, P24-8-jD, VS10-2
Meyer F. P12-3, P24-12-jD
Meyer P. T. P21-12-jD, VS09-5-jD
Michaelis A. P24-11-jD, P25-4-jD
Micke O. P01-2, P20-4-jD
Mikolajczyk R. VS15-2-jD
Mille E. P19-14-jD
Misch M. P15-10-jD
Mittelbronn M. P03-1
Mix M. P21-1-jD, P21-12-jD, VS07-3, VS07-4
Mock A. P17-7-jD
Moliavi S. P29-12-jD
Molina-Romero M. P14-14-jD
Momm F. P09-9, P27-10-jD
Monoranu C. VS12-5
Moor J. P18-9-jD
Moreira A. P16-5-jD
Morgenthaler J. P28-14-jD, VS08-5-jD
Moritz S. P24-3-jD
Mortasawi F. P21-8-jD
Moser L. VS14-6
Mostafa H. P25-9-jD
Moustakis C. P13-5-jD, P19-3-jD, VS03-2, VS06-3-jD
Mravlag R. P01-4
Mucha M. A. P29-12-jD
Murnik M. P05-2
Mutiarra S. P21-5-jD
Mutlu S. P24-6-jD
Märkl B. P30-4-jD
Märtens B. P07-2
Móćiková H. VS06-1
Mönnich D. P17-1-jD, P29-13-jD, P29-4-jD, P30-6-jD, VS02-10, VS02-9-jD, VS12-7
Mücke R. P01-2
Müdder T. P04-7
Müller A. P12-5
Müller A.-C. P09-1, P21-9-jD, P29-13-jD, P29-4-jD, P30-6-jD, VS02-10, VS02-9-jD, VS09-1-jD, VS09-2-jD, VS09-3-jD, VS12-7
Müller L. VS01-4
Münch G. P09-8
Münch S. P29-5-jD, P29-7-jD, VS02-2-jD, VS02-4-jD
Münz F. P25-13-jD
Mönnich D. P20-11-jD
N
Nachbar M. P17-1-jD, P20-11-jD, P29-13-jD, P29-4-jD, P30-6-jD, VS02-10, VS02-9-jD, VS12-7
Nachbichler S. B. P15-2-jD
Nagaraj Y. P21-5-jD
Nagaraja S. P08-6, P15-5-jD
Nann D. P17-9-jD
Naumann P. P29-1-jD
Naveh A. P28-3-jD, P28-4-jD
Nestle U. P10-13, VS15-6
Neu B. P12-6
Neuberger P. P07-1
Neumaier B. VS04-3
Neumaier U. P01-3, P01-5, P01-6, VS14-2
Neumann J. P19-15-jD, VS11-6
Nevens D. P18-3-jD
Nevinny-Stickel M. P03-7, P20-1-jD
Nguemgo-Kouam P. P10-10, P25-5-jD
Nguyen L. P23-12-jD
Nguyen M. P25-7-jD
Nicolas G. VS09-5-jD
Nicolay N. VS07-4
Nicolay N. H. P01-4, P05-2, P09-6, P09-7, P11-8, P11-9, P23-13-jD, P23-2-jD, P23-3-jD, P23-7-jD, P25-13-jD, VS05-6-jD, VS07-3
Nieder C. VS12-3-jD
Niedermaier B. VS08-3-jD
Niedermann G. P10-13, VS13-5-jD
Nierer L. P28-9-jD, VS02-6-jD, VS02-8-jD
Nieto A. P03-2, P15-11-jD, P24-13-jD, P29-15-jD, SY15-2-jD, SY15-3-jD
Niewald M. P01-1, P11-1, VS01-4
Nikolaou K. P09-1, P17-9-jD, VS12-7
Nill S. P27-4-jD
Nimsky C. VS13-1-jD
Niu K. P23-13-jD
Niyazi M. P03-1, P03-2, P04-5, P05-8, P14-15-jD, P14-3-jD, P15-1-jD, P15-2-jD, P18-14-jD, P20-8-jD, VS03-6-jD, VS05-1-jD
Noeldeke B. VS11-1-jD
Nolte A. P03-10
Nugues L. P04-6
Nölting S. P10-12
O
Oechsner M. P14-1-jD, P14-10-jD, P15-4-jD, P28-11-jD, VS05-5-jD, VS11-7-jD, VS12-6-jD
Oehus A.-K. P21-9-jD
Oelfke U. P27-4-jD
Oelmann-Avendano J. P20-2-jD
Oertel M. P09-5, P13-3-jD, P13-4-jD, P18-11-jD, P18-12-jD, P18-4-jD, VS04-2-jD, VS06-5, VS11-2-jD
Oft D. VS10-3-jD
Okonkwo E. P09-9, P27-10-jD
Olbrich D. VS01-2
Ollivier L. P18-3-jD
Olthof S.-C. P09-1
Oltmans A. P19-7-jD
Omari J. P12-4
Opitz I. P19-5-jD
Oppermann J. P10-8, P23-6-jD
Orth M. P03-2, P10-11, P10-12, P15-11-jD, P19-15-jD, P24-6-jD, P25-10-jD
Ortinou C. P29-4-jD
Osen W. P22-7-jD, P22-8-jD
Ossowski S. P17-9-jD
Osterode E. P25-10-jD, SY15-4-jD
Ostheimer C. P18-3-jD, VS07-5-jD, VS15-2-jD
Othman A. VS12-7
Othmer M. P12-4
Ott J. P06-5, P06-8
Ott O. J. P13-1-jD, P11-3, VS01-3, VS14-4-jD
Ott S. P20-6-jD
Ottensmeier F. P29-1-jD
Ottinger A. P16-1-jD
Öztunali A. P14-11-jD
P
Paech D. P15-6-jD
Palm F. VS15-2-jD

Palti Y.	P15-8-jD	Poppinga D.	P27-4-jD, P27-6-jD,	Reinert C.	P30-5-jD
Paolucci V.	VS12-1	Porada C. D.	P27-8-jD	Reitz D.	P18-14-jD, P20-7-jD,
Paprottka P. M.	VS11-6	Posselt L.	P26-7-jD, P27-6-jD		P20-8-jD, VS05-1-jD
Parfitt R.	P02-10	Potkrajcic V.	P24-1-jD	Remmele J.	P08-4
Paschke R.	P24-11-jD, P25-4-jD	Poujol M.	P10-11	Rennau H.	P08-4
Paschke S.	P19-7-jD	Pourel N.	P13-7-jD	Renz M.	P02-8
Pasemann D.	P15-7-jD, P19-8-jD	Powerski M.	VS11-4	Requardt H.	P25-7-jD
Paul A.	P07-1, P14-17-jD	Pradier O.	VS15-6	Reu S.	P19-15-jD
Paulsen F.	P14-5-jD, VS02-9-jD,	Priesch-Grzeszkowiak B.	P12-4	Reusch J.	P13-4-jD
	VS12-7		VS09-4-jD	Rezniczek G. A.	P25-5-jD
Pazos M.	P08-5, P12-1, P18-14-		P10-10	Rheinländer L.	VS10-1
	jD, P20-7-jD, P20-8-jD,	Protopopov A.	VS07-4	Riaz A. M.	P25-11-jD
	VS05-1-jD	Puttinger G.	VS14-1	Richter R.	P09-8
Pech M.	P12-4	Putz F.	P15-12-jD, P17-10-jD,	Ricke J.	P12-8, P28-9-jD, VS02-
Peeken J. C.	P14-14-jD, P14-16-jD,		P19-16-jD, P21-13-jD,		6-jD, VS02-8-jD
	P29-5-jD, P29-7-jD,	Pyka T.	VS10-3-jD, VS14-4-jD	Riebeling T.	P30-2-jD
	VS02-2-jD		P14-16-jD, P29-5-jD,	Rieckmann T.	P05-1
Peitzsch C.	P24-12-jD, P24-5-jD		P29-7-jD	Riedel A.	P23-8-jD
Pelliccioli P.	P25-7-jD	Pytko I.	VS15-5-jD	Riedl D.	VS04-6-jD
Penchev P.	P26-3-jD	Pöttgen C.	P03-9, P05-7, P05-9,	Rief H.	P01-4, P11-8, P11-9
Perrakis A.	P12-3		P29-12-jD, VS01-6,	Rieger M.	VS13-3-jD
Petersen C.	P05-1, P12-8, P21-5-jD,		VS15-4-jD	Rieken S.	P14-17-jD, P14-3-jD,
	P24-12-jD	Q			P15-13-jD, P15-6-jD,
Petrecca K.	P14-4-jD	Qamhiyeh S.	P05-7		P15-9-jD, P16-10-jD,
Petrenko M.	P24-11-jD, P25-4-jD				P16-2-jD, P16-4-jD,
Petrova V.	P13-8-jD	R			P16-7-jD, P16-8-jD,
Peulen H.	VS15-6	Rackwitz T.	P23-14-jD	Riemann A.	P24-11-jD
Pfannenbergl C.	P09-1, P30-5-jD	Rades D.	P14-9-jD, P22-1-jD,	Riemann B.	P17-3-jD
Pfeiler T.	VS03-2		SY15-1-jD	Riepen B.	P24-12-jD
Pflugradt U.	VS07-2	Radiologie N.-S.-H.	VS09-5-jD	Riess O.	P17-9-jD
Pflüger E.	P25-4-jD	Raguse J.-D.	VS07-6	Riesterer O.	VS03-5-jD, VS14-6
Pichler R.	P28-7-jD	Ram Z.	P03-3	Rischke H. C.	P21-12-jD, VS09-5-jD,
Pickhard A.	P06-5, P06-6, P06-7,	Ramm U.	VS03-2, VS03-4-jD		VS07-4
	P06-8	Rammensee H.-G.	VS13-4	Ristau J.	P29-6-jD
Piehlmaier D.	P03-1, P03-2	Ranft A.	P13-6-jD	Ritter V.	P23-5-jD
Pierscianek D.	P14-2-jD	Rapp F.	VS14-3-jD	Ritz R.	P02-4
Pietschmann K.	P30-3-jD	Raptis D.	P11-3	Rivin del Campo E.	P18-3-jD
Pietzsch H.-J.	P22-5-jD	Rashid A.	P11-2	Rochet N.	P29-2-jD
Pigorsch S. U.	P06-5, P06-6, P06-7,	Rassamegevanon T.	P22-5-jD	Rockel M.	P03-8
	P06-8, P18-8-jD, P17-4-	Rath D.	VS02-5-jD	Roeder F.	VS03-2, VS11-6, VS15-
	jD	Ratzisberger A.	P16-3-jD		1-jD
Pinkawa M.	P04-4, P09-10, P09-2,	Rau S.	VS12-3-jD	Roengvoraphoj O.	P04-5, P05-8, P12-1,
	P11-2	Raulefs S.	P23-9-jD		P15-2-jD, P19-1-jD,
Pinter E.	P18-12-jD	Rauschal M.	VS03-4-jD		P19-11-jD, P19-12-jD,
Pitea A.	VS07-1	Rave-Fränk M.	VS02-3-jD		P19-13-jD, P19-14-jD,
Plaude S.	P08-6	Reck M.	VS15-3		P19-15-jD
Plinkert P.	P16-10-jD, P16-4-jD,	Regnery S.	P15-6-jD	Rogers S.	VS14-6
	P16-7-jD, P16-8-jD,	Rehkämper J.	P06-1	Rogowski P.	P21-3-jD
	P16-9-jD, P17-5-jD,	Rehn A.	P30-3-jD	Rohn R.	P26-8-jD, P26-9-jD
	P17-7-jD, P17-8-jD	Rehn S.	P13-2-jD, P18-9-jD,	Rolf D.	P20-4-jD
Poeck H.	P24-2-jD		VS06-5	Roos J.	P11-2
Poewe W.	VS14-1	Reichel K.	P21-1-jD, VS09-5-jD	Roosz S.	P15-8-jD
Pohl F.	P01-3, P01-5, P01-6,	Reichert M.	VS12-4-jD	Rosin A.	P24-9-jD
	P01-7, P16-3-jD, P21-	Reifenberger G.	P03-1	Rothe T.	VS05-6-jD, VS12-3-jD
	14-jD	Reimold M.	P14-5-jD	Rothkamm K.	P05-1, P24-12-jD
Pokhylevych H.	P02-7	Reinalter J.	VS05-6-jD	Rottke T.	P24-10-jD
Polat B.	P21-2-jD, P25-8-jD,	Reinartz G.	P08-1, P13-2-jD, VS06-	Rottler M.	P12-1, P20-7-jD, P28-9-
	VS11-3-jD, VS12-1,		5		jD, VS02-6-jD
	VS12-5	Reindl J.	P10-4	Rubak E.	P17-6-jD
Pollul G.	VS03-2	Reiner M.	P18-14-jD, P20-8-jD,	Rudack C.	P06-1
Popescu R. C.	P10-9		VS03-6-jD	Ruder A. M.	P29-9-jD
Popp I.	VS12-3-jD			Rudic B.	VS12-2-jD
Poppe B.	P26-10-jD, P26-5-jD,				
	P26-7-jD, P27-1-jD,				
	P27-2-jD, P27-3-jD,				

Rudner J.	P25-3-jD	Schenker H.	P08-3, P11-6	Schröter P.	P22-7-jD, P22-8-jD
Rudolph H.	P30-3-jD	Scherer K.	P03-11	Schubert K.	P29-2-jD, VS03-2
Ruf J.	P21-1-jD, VS09-5-jD	Scherf C.	VS03-4-jD	Schudrowitz G.	P18-12-jD
Ruf V.	P03-1, P03-2, P15-1-jD, P27-10-jD	Scherthan H.	P10-1	Schuler M.	P03-9, VS01-6, VS15-4- jD
Ruge M.	VS04-3	Schick U.	VS09-4-jD	Schultheiss M.	VS01-5
Rumpold G.	VS04-6-jD	Schiller K.	VS02-2-jD	Schulz C.	VS15-3
Ruschig U.	P02-3	Schilling D.	P10-4, P20-9-jD, P23- 12-jD, P23-9-jD, P24-8- jD, P25-1-jD, P25-2-jD, VS12-4-jD	Schulze Schleithoff S.	P08-6
Rutkowski S.	VS10-1	Schimex-Jasch T.	P10-13, VS15-6	Schumacher U.	P05-1
Rutzner S.	P22-6-jD	Schindler D.	VS08-1	Schummer A.	VS06-4-jD
Rödel C.	P03-1, P10-8, P14-9- jD, P22-1-jD, P23-11- jD, P23-6-jD, P24-7-jD, P28-2-jD, VS02-1-jD, VS02-3-jD, VS07-2, VS12-1, VS13-3-jD	Schindler N.	P31-1-jD	Schuster B.	P08-3, P11-6
Rödel F.	P10-8, P23-11-jD, P23- 6-jD, P24-7-jD, P28-2- jD, VS02-3-jD	Schirmer M. A.	VS08-4, P30-2-jD	Schuster J.	P10-11, P24-6-jD, P25- 10-jD
Röhner F.	P04-7	Schittenhelm J.	P23-8-jD	Schuster J. P.	P23-13-jD
Rösl F.	P23-3-jD	Schlaak M.	VS08-5-jD	Schuy C.	P26-3-jD
Rübe C.	P01-1, P05-5, P10-5, P11-1, VS01-4	Schlauch F.	P18-2-jD	Schwarz R.	P21-5-jD
Rübe C. E.	P10-5, P10-3, P10-6	Schlampp I.	P11-8, P11-9, VS05-3- jD	Schwarzbach M.	VS12-1
Rückert A.	VS15-3	Schlapschy M.	P24-2-jD	Schwedas M.	P04-3, VS05-2-jD
Rückert M.	P22-2-jD, VS14-5-jD	Schlemmer H.-P.	P15-6-jD	Schwenck J.	P09-1
Rühle A.	P23-3-jD, P25-13-jD, SY15-5-jD	Schleska-Lange A.	VS12-1	Schwengels L.	P20-3-jD
S		Schlückler E.	P22-2-jD	Schwentner L.	P20-6-jD
Saalmann M.	P20-10-jD	Schmal Z.	P10-3	Schymalla M.	P22-4-jD, VS15-1-jD
Sabatino M.	P18-10-jD, P19-3-jD, P26-1-jD	Schmalz C.	VS04-4-jD	Schäfer C.	P07-4, P21-14-jD, VS04-5-jD
Sabel M.	P03-1	Schmeel C.	P04-7	Schäfer N.	P14-2-jD
Sabelhaus T.	VS04-4-jD	Schmeling B.	P07-1	Schöffler J.	VS03-2
Sachpazidis I.	P09-6, P09-7	Schmid I.	P12-1	Schön J.	P21-14-jD
Sackerer I.	VS15-1-jD	Schmid R. M.	P25-1-jD, VS12-4-jD	Schönecker S.	P08-5, P12-1, P18-14- jD, P20-7-jD, P20-8-jD, VS05-1-jD
Saffrich R.	P23-3-jD, P25-13-jD	Schmid T. E.	P10-1, P10-4, P23-12- jD, P23-9-jD, P24-1-jD, P24-8-jD, P25-2-jD, P25-7-jD, P28-12-jD	Schönfeld A.	P26-10-jD
Sahay J.	P20-9-jD	Schmidberger H.	P10-2, P11-8, P11-9, P17-6-jD, VS08-1	Schöpe M.	P30-3-jD
Sahinbas H.	P11-4, P31-1-jD	Schmidhalter D.	VS03-2	Schötz U.	P06-3, P06-4, P16-11- jD, P17-2-jD, P25-10-jD
Sak A.	P25-11-jD, VS08-3-jD, VS13-6	Schmidt H.	P18-6-jD	Schüttrumpf L.	VS07-1, VS07-2
Salvador E.	P02-3	Schmidt L. H.	P19-2-jD	Scobioala S.	P02-10, P09-5, P13-5- jD, P13-6-jD, P14-11-jD
Salz H.	VS03-2	Schmidt M.	P11-3	Sebb S.	P08-4
Samhoury L.	P17-3-jD, P19-2-jD	Schmidt R.	VS04-1-jD	Seegenschmiedt M. H.	P01-2
Sammour D.	P01-8	Schmidt T.	P03-6	Sehouli J.	P28-14-jD
Sarria G.	P13-8-jD	Schmidt-Graf F.	P15-10-jD	Seibold P.	P12-10
Sauerwein W.	P07-5, P07-6	Schmidt-Hegemann N.-S.	P19-11-jD, P21-3-jD, P21-9-jD, VS09-3-jD, VS09-1-jD, VS09-2-jD	Seidel C.	VS10-1
Saupp E.	P25-1-jD	Schmiegel W.	VS12-1	Seidensticker M.	P28-9-jD, VS02-6-jD, VS02-8-jD
Savu D.	P10-9	Schmitt D.	P14-17-jD, P15-9-jD, VS03-2	Seidensticker R.	P28-9-jD, VS02-6-jD, VS02-8-jD
Safa D.	P31-2-jD	Schneeweiss A.	P20-2-jD, P29-2-jD	Seidl K.	P24-6-jD
Schaak L.	P23-10-jD, P24-10-jD	Schneider F.	P10-9, P29-9-jD	Seifert V.	P14-9-jD, P22-1-jD
Schabl G.	P20-3-jD	Schneider G.	P05-5, P25-1-jD	Seitz C.	P22-2-jD
Schadt T.	P09-9	Schneider I.	P11-3	Seiz-Rosenhagen M.	P14-4-jD
Schaedle P.	VS13-4	Schneider J.	VS12-3-jD	Seliger T.	P27-5-jD
Schaefer C.	P21-3-jD	Schneider L.	VS07-2	Selmansberger M.	P03-2, P17-2-jD, P25- 10-jD, VS07-1
Schaefer U.	P05-3	Schneidermann R. S.	P15-8-jD	Semrau S.	P11-3, P15-12-jD, P17- 10-jD, P19-16-jD, VS14- 4-jD
Schaeffer C.	P02-3	Schnurr M.	P10-11	Senger C.	P15-7-jD, P19-8-jD, P21-11-jD
Schanne D. H.	P19-9-jD	Schnöller L.	P15-11-jD, SY15-2-jD, SY15-3-jD	Senn A. M.	P04-7
Scharl S.	P14-10-jD, P14-13-jD	Schnölzer M.	P23-14-jD	Senz S.	P07-3
Schaub L.	P29-6-jD	Schomer D.	P02-7	Seppi T.	P03-7, P20-1-jD
Scheermann J.	P27-7-jD	Schoroth F.	P04-7	Shah N. J.	VS04-3
Scheffler B.	P14-2-jD	Schricket F.	P24-8-jD	Shankar S.	P22-4-jD
Schelhorn S.	P09-13	Schroeder C.	P17-9-jD	Shelan M.	P21-6-jD
		Schroeder H. W. S.	P14-9-jD	Shiban E.	P15-4-jD
		Schröder C.	P19-5-jD, VS15-5-jD		

- Shnayien S. P06-4
 Shpani R. VS02-8-jD
 Siebenlist K. P31-2-jD
 Sieber A. P06-4
 Siebert F.-A. VS12-2-jD
 Siegmann A. P25-7-jD, VS09-6
 Sieker F. P11-11, VS07-5-jD
 Siemer S. P11-1
 Sihono D. S. K. P11-10
 Sihver W. P22-5-jD
 Sillkrieg W. VS01-3
 Simeonov Y. P26-3-jD
 Simeonova-Chergou A.
 P31-2-jD
 Simonetto C. P08-4, P17-4-jD
 Siva S. VS15-1-jD
 Skalsky C. P09-8
 Skardelly M. P14-5-jD
 Skazikis G. VS15-1-jD
 Skerra A. P24-2-jD
 Skvortsov S. P28-7-jD
 Smyczek S. P26-4-jD
 Sohn C. P20-2-jD, P29-2-jD,
 VS05-4-jD
 Soldatov A. P21-9-jD
 Sommer F. P30-4-jD
 Sommerlath V. P14-4-jD
 Sonnhoff M. P05-5
 Sperk E. P12-10, P13-8-jD
 Spindeldreier K. P28-10-jD, P29-14-jD
 Spira G. P18-5-jD
 Splinter M. P09-6, P09-7
 Sprave T. P01-4, P11-8, P11-9
 Spreen N. P06-2
 Spörl S. P06-4
 Spöttl G. P10-12
 Srour Z. P21-7-jD
 Stadler R. VS06-3-jD
 Stahel R. P19-5-jD
 Stahl A. P16-6-jD
 Staib L. VS12-1
 Stamatis G. P03-9, VS01-6, VS15-4-
 jD
 Stangl G. P18-6-jD
 Steckelberg A. P18-6-jD
 Steel H. P25-7-jD
 Stefanowicz S. VS03-3-jD
 Steffan L. VS09-5-jD
 Steffens R. P11-2
 Stegen B. P03-2, P24-6-jD
 Steger F. P01-3, P01-5, P01-6,
 P16-3-jD, VS14-2
 Steiger K. P25-2-jD
 Steike D. R. P25-6-jD
 Stein A. P05-1
 Stein M. P25-1-jD, VS12-4-jD
 Steinbach J. P22-5-jD
 Steinmann D. P07-1, P07-2
 Stelljes T. S. P26-5-jD, P27-1-jD,
 P27-2-jD, P27-3-jD,
 P27-8-jD
 Stenner M. P06-1
 Stenzl A. P09-1
 Stera S. P22-1-jD, P22-4-jD,
 VS02-1-jD
 Sterzing F. P21-4-jD, P29-2-jD,
 P29-6-jD, VS02-5-jD
 Steurer R. P09-9, P27-10-jD
 Stief C. P21-3-jD
 Stiefel I. VS15-5-jD
 Stockmann D. P13-5-jD
 Stoffels G. VS04-3
 Stollenwerk M. P18-13-jD
 Stolte A. P29-13-jD, P29-4-jD,
 P30-6-jD, VS02-10,
 VS02-9-jD, VS12-7
 Stolz R. P07-1
 Stoppek A.-K. P03-6
 Stoykow C. VS07-4
 Straube C. P14-10-jD, P14-12-jD,
 P14-13-jD, P14-14-jD,
 P15-10-jD, P15-4-jD
 Strauß D. P04-2, P09-4
 Streb L. P11-10
 Strebhardt K. P23-11-jD
 Streitparth F. P28-9-jD, VS02-6-jD,
 VS02-8-jD
 Streitparth S. P28-9-jD
 Streitparth T. VS02-6-jD, VS02-8-jD
 Strnad V. P11-3, P27-9-jD, VS01-
 3
 Stroeder J. P05-5
 Stromberger C. P19-8-jD, P21-11-jD,
 P28-14-jD, VS07-6
 Strouthos I. P12-11
 Ströbel P. VS13-3-jD
 Stuschke M. P03-9, P05-7, P05-9,
 P09-3, P14-2-jD, P25-
 11-jD, P29-12-jD, VS01-
 6, VS07-2, VS08-3-jD,
 VS13-6, VS15-4-jD
 Stöbe U. P18-9-jD
 Stöber U. P29-10-jD
 Stüben G. P30-4-jD
 Sudarski S. P31-2-jD
 Sundahl N. P22-4-jD
 Suppli M. H. P18-3-jD
 Sure U. P14-2-jD
 Sweeney R. P11-5, VS11-3-jD
 Synowitz M. P14-9-jD
 Szuëcs M. P22-4-jD, VS15-1-jD
 Szücs M. P22-1-jD, VS02-1-jD
 Süß C. P01-3, P01-5, P01-6,
 P16-3-jD, VS14-2
T
 Tabatabai G. P02-1
 Takacs I. VS14-6
 Tamaskovics B. P02-7, P06-2
 Tanadini-Lang S. VS03-2, VS03-5-jD,
 VS10-5-jD, VS10-6-jD,
 VS15-5-jD
 P10-3
 Tapio S. P10-6
 Taucher-Scholz G. P19-1-jD, P19-11-jD,
 P19-12-jD, P19-13-jD,
 P19-14-jD, P19-15-jD,
 SY13-2-jD
 Taugner J. P26-9-jD
 Tegethoff M. P26-9-jD
 Teichgräber U. P01-8
 Teichmann T. VS05-2-jD
 Tel K. VS03-4-jD
 Temme A. P15-8-jD, VS13-1-jD
 Temming S. P04-4, P09-10, P11-2
 Tempel-Brami C. P28-6-jD, P02-3
 Tenev A. VS04-1-jD
 Tennstedt P. P21-5-jD
 Thakur B. K. P25-3-jD
 Thamm R. P20-6-jD, VS09-6
 Theurich S. VS08-5-jD
 Thews O. P24-11-jD
 Thiel M. P29-6-jD
 Thieme A. H. P18-3-jD, VS07-6
 Thiemer M. P21-8-jD
 Thimme R. VS01-5
 Thomale J. P25-11-jD
 Thomann B. P26-6-jD
 Thomsen A. R. P20-10-jD, P25-5-jD,
 P25-9-jD
 Thomé C. VS14-1
 Thon N. P15-1-jD
 Thorwarth D. P17-1-jD, P17-9-jD,
 P20-11-jD, P29-13-jD,
 P29-4-jD, P30-6-jD,
 VS02-10, VS02-9-jD,
 VS12-7
 Timm S. P10-6
 Timmermann B. P08-6, P25-3-jD, P26-4-
 jD
 Tinhofer I. P21-11-jD, VS07-6
 Tio J. P20-4-jD
 Tippelt S. P15-5-jD, VS10-1
 Tippelt Timmermann B.
 P15-5-jD
 Tissot V. VS09-4-jD
 TOaSTT P22-4-jD
 Toncheva P. P05-2
 Tonndorf-Martini E. P14-17-jD
 Toulany M. D-2, P23-1-jD
 Toussaint A. VS11-3-jD
 Track C. P05-4, P30-1-jD
 Traub F. P13-7-jD, P28-13-jD
 Treibel F. P25-7-jD
 Trepel M. P30-4-jD
 Trinh T. P23-2-jD
 Trog D. P18-12-jD
 Trommer M. P28-14-jD, VS08-5-jD
 Tronnier V. P14-9-jD
 Troost E. G. C. VS03-3-jD
 Troschel F. M. VS08-6-jD
 Trott K.-R. P28-12-jD
 Tschirner S. P04-7
 Tselis N. P23-11-jD
 Tsitsekidis S. P20-11-jD
 Tufman A. P19-12-jD, P19-13-jD,
 P19-14-jD, P19-15-jD
 Tzaridis T.-D. P14-2-jD
 Tülümen E. VS12-2-jD
U
 Uhl M. P14-3-jD, VS05-4-jD
 Ulm C. VS03-2
 Ulrichs A.-B. P27-6-jD

- Unek T. P12-7
 Unger K. P03-1, P03-2, P06-3, P15-11-jD, P25-10-jD, VS07-1, VS07-2
 Unkel S. P03-2, P06-4
 Unlu M. P12-7
 Unterhinninghofen R. VS02-5-jD
 Unterrainer M. P15-1-jD
 Urbach H. VS12-3-jD
 Urman N. P14-7-jD, P28-3-jD, P28-4-jD
 Uter W. P11-3, VS01-3
 Utz S. P22-2-jD
- V**
- Vacková B. VS06-1
 Vajkoczy P. P15-10-jD, P15-7-jD
 Vallières M. VS09-4-jD
 Van Oorschot B. P18-1-jD
 Vasile B. S. P10-9
 Vasiljevic D. P03-7, P20-1-jD, P28-7-jD
 Vassiss S. VS11-1-jD
 Vaupel P. P10-2, P20-10-jD
 Veerman M. P12-5
 Vehlow A. P24-3-jD, VS13-1-jD
 Veldwijk M. R. P10-7, P10-9, P12-10
 Venjakob A. P20-5-jD, P29-10-jD
 Vens M. P14-9-jD
 Verbeek N. P26-4-jD
 Verhoeff J. J. C. VS15-1-jD
 Verma V. P01-4, P14-3-jD
 Verweij J. P20-3-jD
 Vidoni D. P25-13-jD
 Visani L. P18-3-jD
 Visvikis D. VS09-4-jD
 Viswanathan S. VS04-3
 Vogel M. P21-9-jD, VS09-3-jD
 Vogel M. M. E. VS09-1-jD, VS09-2-jD
 Voges S. P26-5-jD
 Voglhuber T. P14-12-jD, VS11-7-jD
 Vogt D. R. VS14-6
 Vogt F. P04-3
 Voiss P. P07-1
 Voloshin Sela T. P02-3
 Von Bergwelt M. VS08-5-jD
 Von Bueren A. O. VS10-1
 Von der Grün J. VS13-3-jD
 Von Klot C. VS11-1-jD
 Von Neubeck C. P22-5-jD
 Von Oertzen T. J. VS14-1
 Von Toerne C. P10-3
 Vondráček V. VS06-1
 Vonthein R. VS01-2
 Vordermark D. P03-8, P11-11, P18-6-jD, P21-10-jD, P24-11-jD, P25-4-jD, VS07-5-jD, VS15-2-jD
 Vögeli T.-A. P09-2
 Vüllings M. P25-3-jD
- W**
- Wadepohl M. P24-9-jD
 Wagner M. VS14-1
 Wahl D. P28-13-jD
 Wahl N. D-4, P28-1-jD
 Walacides D. P21-9-jD
 Walch A. VS07-1, VS07-2
 Waletzko O. P26-8-jD, P26-9-jD
 Walke M. P04-1, P07-3, P10-14, P12-8, VS03-2
 Waltenerberger M. P14-16-jD
 Walter F. P12-8, P28-9-jD, VS02-6-jD, VS02-8-jD, VS11-6
 Wambsgans N. P23-13-jD
 Wank M. P10-4, P24-8-jD
 Wardelmann E. P06-1, P13-5-jD
 Warnken U. P23-14-jD
 Watanabe T. VS13-5-jD
 Weber D. P14-17-jD
 Weber K.-J. P23-7-jD, P25-13-jD
 Weber P. P06-3, VS07-2
 Weber U. P19-10-jD, P26-2-jD, P26-3-jD
 Weber W. P14-12-jD, P14-16-jD, P29-5-jD, P29-7-jD, VS02-2-jD, VS02-4-jD, VS05-5-jD, VS10-2
 Weder W. P19-5-jD
 Wegener D. P09-1, VS02-10, VS12-7
 Weichert W. P25-2-jD
 Weidenbacher C. B. P28-11-jD
 Weidner N. P17-1-jD, P18-7-jD, P20-11-jD, P29-13-jD, P29-4-jD, VS02-9-jD
 Weigel J. P25-7-jD
 Weigel R. VS03-2
 Weiland J. P02-5, P02-6, P03-5
 Weinberg U. P12-11, P15-8-jD, P28-5-jD
 Weinfurter N. P15-6-jD
 Weingandt H. VS02-8-jD
 Weingartner T. P05-4
 Weinstrauch E. P02-9
 Weis C. P04-6
 Weise C. P18-5-jD
 Weiser A. P07-2
 Weishaupt C. VS06-3-jD
 Weiss E.-M. P22-2-jD
 Weiss G. P15-14-jD
 Weissmann T. P15-12-jD, P17-10-jD, P19-16-jD, VS10-3-jD, VS14-4-jD
 Weitkamp N. P16-5-jD
 Weitz J. VS12-1, VS13-3-jD
 Weiß C. P16-1-jD
 Weißbach L. P09-11
 Well J. P28-9-jD, VS02-6-jD, VS02-8-jD
 Weller J. P14-2-jD
 Welsch S. P18-12-jD, P18-4-jD
 Welte S. P18-2-jD
 Welz S. P17-1-jD, P17-9-jD
 Welzel T. VS01-7
 Wenger C. P28-6-jD
 Wenz F. P10-7, P10-9, P12-10, P13-8-jD, P14-4-jD, P15-3-jD, P29-9-jD, P31-2-jD
 Werlberger B. P03-7
 Werner K. VS07-2
 Werner M. VS07-2, VS07-3
 Wester-Ebbinghaus M. P15-3-jD
 Westermaier T. P03-5
 Wichmann J. P12-2
 Wiedenmann N. VS07-3, VS07-4
 Wiegel T. P20-6-jD, VS09-6
 Wiehle R. P04-6, VS03-2, VS11-4
 Wieland U. VS02-3-jD
 Wiestler B. P14-14-jD, P15-4-jD
 Wiezorek T. VS03-2
 Wikmann H. P24-12-jD
 Wilbert J. P11-5
 Wilhelm M.-L. P22-1-jD
 Wilhelm-Buchstab T. P04-7
 Wilke C. VS07-1
 Wilke L. VS03-2, VS10-5-jD, VS10-6-jD
 Wilkens J. J. P10-1, P14-1-jD, P15-4-jD, P25-2-jD
 Willborn K. P26-10-jD, P26-5-jD, P26-7-jD, P27-1-jD, P27-2-jD, P27-3-jD, P27-6-jD, P27-8-jD
 Willborn K. C. P27-4-jD
 Willich C. P10-14
 Willich N. VS06-5
 Willmann J. VS10-5-jD, VS10-6-jD
 Wilms M. P09-8
 Wilson P. F. P24-1-jD
 Windhorst S. P24-12-jD
 Windisch P. P15-6-jD
 Winkelmann R. VS02-3-jD
 Winkler M. P07-1
 Winssinger N. P24-6-jD
 Winter C. P29-10-jD
 Winter E. P21-4-jD
 Winter M. P23-14-jD
 Winter R. P17-9-jD
 Wintergerst L. VS07-1
 Wintges A. P24-2-jD
 Wirsdörfer F. P23-5-jD
 Witt C. P07-1
 Wittel U. P11-7
 Wittig A. P16-11-jD, VS05-2-jD
 Wohlleben G. VS12-5
 Woischke C. VS07-1, VS07-2
 Wojahn S. P27-5-jD
 Wolf J.-C. P23-7-jD
 Wolf U. P08-4, VS03-2
 Wolf W. P22-6-jD
 Wolff K.-D. P06-5, P06-6, P06-7, P06-8
 Wolff R. P14-9-jD, P15-3-jD, P22-1-jD, VS02-1-jD
 VS15-3
 Wolff T. P11-8, P11-9
 Wolters H. P02-10, VS10-4-jD
 Wozniak A. P09-8

Wrede K.	P03-9
Wuestemann T.	P23-13-jD
Wulff J.	P26-4-jD
Wurster S.	P14-9-jD, P22-1-jD, VS02-1-jD, VS11-5-jD
Wutz K.	P11-7
Wösle M.	VS03-1
Würschmidt F.	P18-10-jD, P19-3-jD
Würstlein R.	P08-5

Y

Yakushev I.	P14-12-jD
Yavuzsen T.	P12-9
Yedikat B.	VS07-6
Yermentayeva A.	P12-1

Z

Zahnreich S.	VS08-1
Zamboglou C.	P21-1-jD, P25-9-jD, VS09-5-jD, P21-12-jD
Zamburlini M.	P16-5-jD
Zapletalová S.	VS06-1
Zeevi E.	P15-8-jD
Zeller S.	P11-4, P31-1-jD, VS02- 7
Zernickel E.	VS08-3-jD
Zetzl T.	P18-1-jD
Zhou X.	P23-13-jD
Zhu H.	P18-3-jD
Zielke T.	P07-1
Ziemann F.	P16-11-jD
Ziemons K.	VS03-4-jD
Zimmer C.	P14-10-jD, P14-12-jD, P14-13-jD, P14-14-jD, P14-16-jD, P15-10-jD, P15-4-jD, VS10-2
Zimmer J.	VS03-2
Zimmermann A.-L.	P15-9-jD
Zimmermann M.	P18-10-jD, P19-3-jD, P26-1-jD
Zink K.	P19-10-jD, P26-2-jD, P26-3-jD, P27-5-jD, VS06-2
Zips D.	D-2, P09-1, P13-7-jD, P14-5-jD, P17-1-jD, P17-9-jD, P18-7-jD, P20-11-jD, P23-1-jD, P23-8-jD, P28-13-jD, P29-13-jD, P29-4-jD, P30-5-jD, P30-6-jD, P31-3-jD, VS02-10, VS02-9-jD, VS04-1-jD, VS07-2, VS12-7, VS13-4
Zitzelsberger H.	P03-1, P03-2, P06-3, P06-4, P15-11-jD, P25- 10-jD, VS07-1, VS07-2
Zou B.	P23-13-jD
Zschaecck S.	VS03-3-jD
Zwinger O.	P28-8-jD
Zwirner K.	P14-5-jD, P17-9-jD