

**Intraoperative Radiotherapie versus einmalige
stereotaktische ablativ Bestrahlung
Simulation bei resezierbaren Lebermetastasen**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Davide Scafa

aus Bassano del Grappa (Italien)

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Leonard Christopher Schmeel
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Marcus Essler

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.2025

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Widmung

Die vorliegende Dissertation möchte ich meinem Sohn Leo widmen, auf den ich zu Recht stolz bin. Ich wünsche ihm viel Erfolg bei der Verwirklichung seiner Träume. Ebenso gelten meine Wertschätzung und Dankbarkeit meiner Ehefrau Caterina, die mich auf diesem Weg begleitet hat.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Deutsche Zusammenfassung	8
1.1 Einleitung	8
1.2 Material und Methoden	13
1.3 Ergebnisse	23
1.4 Diskussion	25
1.5 Zusammenfassung	29
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	30
2. Veröffentlichung	35
Abstract	35
Introduction	36
Materials and Methods	36
Results	37
Discussion	37
Conclusion	39
References	40
3. Danksagung	41

Abkürzungsverzeichnis

CTV	Klinische Zielvolumina - Clinical Target Volume
DIBH	Bestrahlung in tiefer Einatmung - Deep inspiration breath hold
DMax	Maximaldosis
DVolumen	Dosis (Gray) an einem bestimmten Volumen (in % oder ccm)
EBRT	Externe Radiotherapie - External beam radiotherapy
ELIOT	Klinische Studie: Intraoperative irradiation for early breast cancer
FB	Freie Atmung - Free breathing
GTV	Makroskopische Tumervolumina - Gross tumor volume
HCC	Hepatocellular carcinoma - Hepatozelluläres Karzinom
HDR	High Dose Rate
ICRU	Internationale Kommission für Strahlungseinheiten und Messung - International commission on Radiation Units
INTRABEAM®	Handelsbezeichnung des intraoperativen Gerätes der Firma Zeiss
INTRAGO	Klinische Studie: INTRaoperative RAdiotherapy in Newly Diagnosed. GliOblastoma Multiforme
IORT	Intraoperative Bestrahlung – Intraoperative Radiotherapy
Ir192	Iridium-192
ITV	Interne Zielvolumina - Internal Target Volume
OAR	Risikoorgane - Organ at risk
PTV	Planungszielvolumina - Planning target volume
RBE	Relative biologische Wirksamkeit - relative biological effectiveness
RILD	Strahleninduzierte Lebererkrankung - Radiation-induced liver disease

RIS	Radiologieinformationssystem
RT	Strahlentherapie - Radiotherapy
SBRT	Körperstereotaktische Bestrahlung - Stereotactic body radiation therapy
SD	Standardabweichung - standard deviation
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie - Stereotactic radiosurgery
TACE	Transarterielle Chemoembolisation - Transarterial Chemoembolisation
TARGIT	Klinische Studie: Targeted Intra-operative Radiotherapy bei Mammakarzinom
TARGIT-E	Klinische Studie: Targeted Intra-operative Radiotherapy – E = elderly
Truebeam STX	Handelsbezeichnung des Strahlentherapie-Gerätes der Firma Varian
VDosis	Belastung eines Volumens mit einer bestimmten Dosis

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die Leber stellt aufgrund ihres reichen Blutzufusses aus verschiedenen Organen ein häufiges Ziel für Metastasen dar, da dieser Krebszellen eine potenzielle Ansiedlung ermöglicht. Hepatische Metastasen können von einer Vielzahl von Primärtumoren herrühren, darunter Darmkrebs, Magenkrebs, Lungenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs und anderen malignen Erkrankungen (Horn et al., 2020).

Die Behandlung von Lebermetastasen ist von verschiedenen Faktoren abhängig, darunter dem Ursprungsort des Primärtumors, der Größe und Anzahl der Metastasen sowie des allgemeinen Gesundheitszustands des Patienten (Choi et al., 2021). Je nach individueller Situation kann eine lokale Behandlung oder eine systemische Therapie in Betracht gezogen werden, einschließlich herkömmlicher Chemotherapie oder zielgerichteter Therapien. Dies hängt von der Möglichkeit einer operativen Entfernung ab und kann gegebenenfalls eine multimodale Therapie erfordern (Braunwarth and Stättner, 2021). Zu den möglichen lokalen Therapieformen zählen die chirurgische Entfernung, die Leberarterien-Chemoembolisation (engl. transarterial Chemoembolisation, TACE) sowie die Strahlentherapie (Brunner et al., 2021; Petersen and Gauer, 2016).

Die Strahlentherapie umfasst eine Vielzahl von Therapieformen, die sich im Wesentlichen in zwei Gruppen einteilen lassen: die externe Strahlentherapie (engl. external beam radiotherapy, EBRT) und die Brachytherapie (griech.: brachys = nah/kurz) (Skowronek, 2017). Bei der EBRT wird die Strahlung von außerhalb des Körpers eingebracht, während bei der Brachytherapie die Strahlung direkt am Ort des Geschehens appliziert wird.

Eine moderne und hochpräzise Form der externen Strahlentherapie ist die stereotaktische Strahlentherapie (engl. stereotactic body radiation therapy, SBRT oder stereotactic radiosurgery, SRS), bei der eine hohe Strahlendosis auf den Tumor fokussiert wird, während das umliegende gesunde Gewebe stärker geschont wird als bei konventionellen Bestrahlungstechniken (Krug et al., 2019). Die Verabreichung einer hohen Dosis externer Strahlentherapie ist heute nur dank einer beträchtlichen technologischen Entwicklung möglich,

die sich der Dosis nähert, die vor wenigen Jahren noch nur durch Brachytherapie-Techniken erzielbar war (Petersen and Gauer, 2016).

Die intraoperative Bestrahlung (IORT) (engl. intraoperative radiation therapy) ist eine innovative brachytherapeutische Behandlungsoption, die für andere Tumorlokalisationen bereits klinisch angewendet werden kann (Vaidya et al., 2020). Hierbei handelt es sich um eine spezielle Form der Strahlentherapie, die während einer Operation durchgeführt wird. Das Hauptziel der IORT ist es, die Tumorzellen in der unmittelbaren Umgebung des Tumors zu zerstören oder zu schädigen, während umliegendes gesundes Gewebe möglichst geschont wird (Sethi et al., 2018).

Für die intraoperative Bestrahlung stehen verschiedene Geräte zur Verfügung. Eines dieser Geräte, mit welchem im Rahmen der Studie geforscht wurde, ist der INTRABEAM® 600 von Carl Zeiss Meditec AG (**Abb.1**), welches 50-kV-Photonen verwendet. 50-kV-Photonen sind Röntgenstrahlen mit einer Energie von 50 Kilovolt (kV).



Abb. 1: Foto eines INTRABEAM® 600-Gerätes. Bild mit freundlicher Genehmigung von Carl Zeiss Meditec AG. Alle Rechte vorbehalten.

In diesem Zusammenhang bezeichnet „kV“ die Spannung, die verwendet wird, um die Röntgenstrahlen zu erzeugen. Diese Energie bestimmt die Durchdringungsfähigkeit und den Ionisationsgrad der Photonen. 50-kV-Photonen haben eine moderate Durchdringungstiefe und sind besonders geeignet für die gezielte Bestrahlung oberflächlicher Gewebe, wie es oft bei der intraoperativen Bestrahlung (IORT) der Fall ist (Sethi et al., 2018) (Trifiletti et al., 2015). Diese Photonen werden in der medizinischen Bildgebung und in der Strahlentherapie verwendet, da sie ausreichend Energie besitzen, um Tumorzellen zu zerstören aber gleichzeitig eine relativ geringe Eindringtiefe haben, was die Schädigung des umliegenden gesunden Gewebes minimiert. Basierend auf den Daten von den Studien ELIOT, TARGIT-A und TARGIT-E ist die IORT zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms als Form der Teilbrustbestrahlung bereits in der interdisziplinären S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms etabliert bzw. wird derzeit in einer internationalen Phase 3 klinischen Studie (INTRAGO-Studie) zur Behandlung von Hirntumoren erforscht (Fastner et al., 2020; Giordano et al., 2019; Neumaier et al., 2012; Vaidya et al., 2020).

Die IORT könnte auch für die Behandlung von hepatischen Metastasen in Erwägung gezogen werden, wenn die Metastasen nicht für eine vollständige chirurgische Entfernung in Frage kommen oder wenn die Tumoren sehr nahe an operativ diffizil erreichbaren Blutgefäßen oder Organen liegen (de Haas et al., 2008). Die IORT kann dadurch dazu beitragen, die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass sämtliche Krebszellen im betroffenen Bereich abgetötet werden, wodurch das Risiko eines erneuten Tumorwachstums verringert wird. Im Rahmen der Operation wird der Tumor entfernt oder so weit wie möglich reduziert, anschließend wird eine Strahlentherapiequelle direkt innerhalb des Operationsbereichs platziert. Die Strahlendosis wird dann präzise auf die verbliebenen Tumorzellen abgegeben, wobei eine Schonung des umliegenden gesunden Gewebes angestrebt wird. Die Indikation zu einer IORT im Leberbereich sollte stets interdisziplinär entschieden werden. Die Funktionsweise des Microenvironments im perimetastatischen Gewebe ist bislang noch nicht hinreichend erforscht und dürfte sich zudem auch in Abhängigkeit von der Biologie des Primärtumors verändern (Williamson et al., 2019).

Im Rahmen der Behandlung von Lebermetastasen können verschiedene Arten von Resektionen in Erwägung gezogen werden. Die Wahl der adäquaten Resektionsmethode ist

wiederum auch von diversen Faktoren abhängig, darunter die Anzahl, Größe und Lokalisation der Metastasen sowie dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten. Im Folgenden werden einige wesentliche Typen von Leberresektionen für Metastasen erörtert: Bei der partiellen Leberresektion wird ein Teil der Leber entfernt, der die Metastasen enthält. In Abhängigkeit von der Lage und Größe der Metastasen kann eine Keilresektion, d. h. die Entfernung eines keilförmigen Gewebebezirks, oder eine anatomische Resektion, d.h. die Entfernung eines gesamten Lebersegments, durchgeführt werden (Aloia et al., 2006; Tang et al., 2016).

Bei einer Hemihepatektomie wird eine Hälfte der Leber (rechts oder links) entfernt. Diese Methode wird in Erwägung gezogen, wenn die Metastasen auf eine bestimmte Seite der Leber begrenzt sind oder wenn die Ausdehnung der Metastasen eine größere Resektion erfordert. Bei einer Sektorenresektion werden nur bestimmte Lebersegmente entfernt, in denen die Metastasen lokalisiert sind. Dies gewährleistet den Erhalt eines Großteils der gesunden Leber. Bei der anatomischen Leberresektion wird hingegen ein gesamtes anatomisches Lebersegment entfernt. Diese umfassendere Resektion kann bei größeren Metastasen oder bei Metastasen, die in bestimmten Lebersegmenten liegen, zum Einsatz kommen (Adam et al., 2000; Tang et al., 2016).

Die nicht-anatomische Leberresektion, auch als atypische Leberresektion bezeichnet, stellt einen chirurgischen Eingriff dar, bei dem eine oder mehrere Läsionen (beispielsweise Tumore oder Metastasen) aus der Leber entfernt werden, wobei im Gegensatz zu den vorgenannten Techniken eine strikte Einhaltung der anatomischen Segmentierung der Leber nicht erforderlich ist. Im Gegensatz zu anatomischen Resektionen, bei denen ganze Segmente oder Lappen der Leber entfernt werden, basiert die nicht-anatomische Resektion auf den genauen Grenzen des Tumors oder der betroffenen Gewebestelle, unabhängig von den natürlichen Segmentgrenzen der Leber. Eine nicht-anatomische Leberresektion ist durch mehrere Merkmale gekennzeichnet. Der Chirurg entfernt gezielt das tumoröse Gewebe und lässt möglichst viel gesundes Lebergewebe unangetastet. Diese Methode zeichnet sich durch besondere Flexibilität aus, da sie bei Tumoren, die nicht entlang der anatomischen Segmentgrenzen der Leber liegen, oder wenn eine anatomische Resektion zu viel gesundes Gewebe entfernen würde, besonders nützlich ist. Die geringere Entfernung von gesundem Gewebe kann zu einer schnelleren Erholung

und einer besseren Leberfunktion nach der Operation führen. Die Präzision der nicht-anatomischen Resektion wird durch den Einsatz moderner bildgebender Verfahren wie Ultraschall oder CT-Scans während des Eingriffs unterstützt, um den Tumor exakt zu lokalisieren und zu entfernen (Paolucci et al., 2020). Diese Art der Resektion eignet sich insbesondere für Patienten, bei denen der Erhalt eines möglichst großen Anteils an funktionstüchtigem Lebergewebe von Bedeutung ist. Dies kann beispielsweise bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder bei solchen mit einer größeren Anzahl von Läsionen der Fall sein (Abdallah Hablus, 2018; Huang et al., 2019).

Die Wahl der Resektionsmethode ist von der individuellen Situation abhängig und wird durch das medizinische Team sorgfältig geprüft, um die Metastasen unter Erhalt eines möglichst großen Anteils an gesundem Lebergewebe zu entfernen. Die intraoperative Strahlentherapie erfolgt mittels kugelförmiger Applikatoren mit Durchmessern von bis zu 5 cm. Sie ist nicht indiziert oder durchführbar, wenn bereits eine ausgedehnte Gewebentfernung stattgefunden hat, da der Applikator in solchen Fällen ungeeignet ist (Scafa et al., 2021). Die atypische Leberresektion mit einem konservativen Ansatz stellt ein klinisches Szenario dar, in dem die Anwendung der intraoperativen Bestrahlung sorgfältig evaluiert werden sollte.

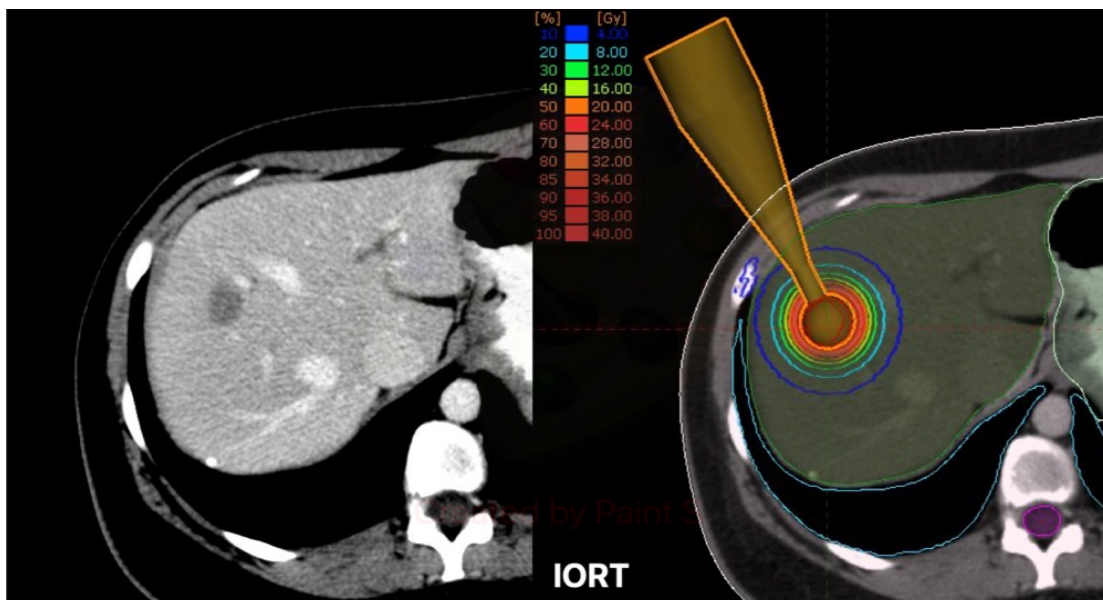


Abb. 2: Exemplarischer Fall mit einer einzelnen Lebermetastase in den Segmenten VII-VIII (**links**) und beispielhaftes Dosisverteilungsprofil mit Isodosislinien für eine simulierte Resektionshöhle (**rechts**). Übernommen aus Scafa et al. 2021.

a. Fragestellung

Das Ziel der dieser Dissertation zu Grunde liegender Studie ist es, die Wirksamkeit und präklinische Sicherheit der intraoperativen Brachytherapie (IORT, **Abb. 2**) im Vergleich zur externen stereotaktischen Strahlentherapie (SRS, **Abb. 3**) bei der Behandlung von Lebermetastasen zu untersuchen (Scafa et al., 2021).

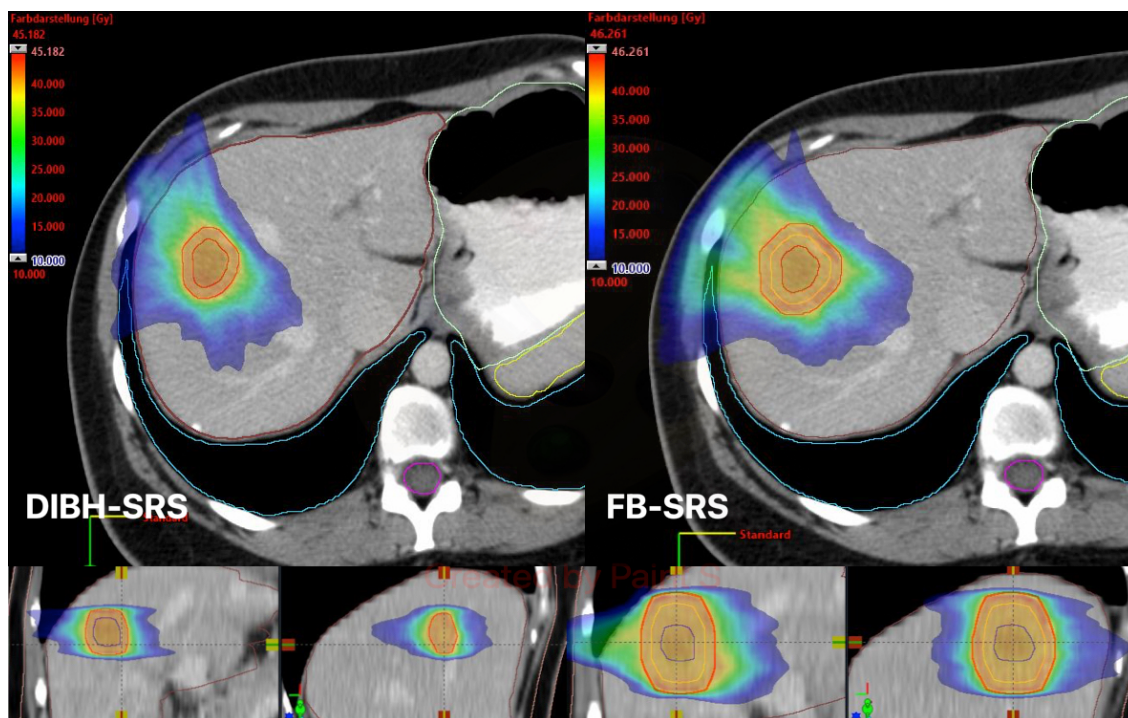


Abb. 3: In der folgenden Abbildung wird eine Dosisverteilung (ab 10 Gy) mit Dosisverteilung für DIBH-SRS (**links**) und FB-SRS (**rechts**) beispielhaft dargestellt. GTV (blaue Linie), ITV (orange Linie) und PTV (rote Linie). Übernommen aus Scafa et al. 2021.

1.2 Material und Methoden

a. Patientenselektion und Einschlusskriterien

Die Studie wurde retrospektiv durchgeführt, wobei Computertomografien von bereits behandelten Patienten zur Analyse verwendet wurden. Potenzielle Probanden waren Patienten mit hepatischen Metastasen, bei denen bereits eine chirurgische Resektion einer Lebermetastase durchgeführt worden war. Dadurch sollte eine möglichst realitätsnahe Situation simuliert werden, um die Ergebnisse der Stereotaxie- und IORT- Simulationen besser interpretieren zu können.

Die Planungssimulationen basierten auf der Verwendung von Computertomographie-Bildern, die durch die Identifizierung der Patienten mithilfe der hausinternen radiologischen Befundungssoftware (Medos) beschafft wurden. Das Vorliegen einer Computertomographie zum Zwecke der in dieser Studie geplanten Simulation stellte ein entscheidendes Einschlusskriterium für die Auswahl der Patienten dar, da im Regelfall eine obligatorische Bildgebung vor einer solchen Operation nicht zwingend notwendig ist.

Für die Analyse wurden Patienten mit einer bis zwei Läsionen mit einem Durchmesser bis zum 4 cm, die eine Operation durchlaufen hatten, nach dem Zufallsprinzip für die Studie ausgewählt. Die Suchbegriffe „Lebermetastasen“, „atypische Leberresektion“ und „Metastasektomie“ wurden verwendet, um die Patienten innerhalb des RIS zu identifizieren. Für die Simulation wurde die Patientenauswahl dann wiederum auf diejenigen Patienten beschränkt, die eine präoperative Computertomographie der Leber erhalten hatten. Insgesamt wurden acht Patienten mit insgesamt zehn Leberläsionen in die Studie einbezogen. Bei zwei Patienten mit jeweils zwei Läsionen wurden die CT-Bilder unabhängig für beide Läsionen genutzt.

b. Zielvolumina und Risikoorganen

Für die Planung der Strahlentherapie ist es erforderlich, mithilfe spezieller Planungssoftware auf der Grundlage von Computertomographie-Bildern die Konturen der Risikoorgane sowie der Zielvolumina festzulegen. Das Zielvolumen (englisch: target volume) bezeichnet den Bereich im Körper, der die krankhafte Struktur enthält, die bestrahlt werden soll. Dies kann beispielsweise ein Tumor oder eine Tumorregion sein. Es wird sorgfältig definiert, um sicherzustellen, dass die Strahlentherapie genau auf den erkrankten Bereich abzielt und die umliegenden gesunden Gewebe so wenig wie möglich beeinträchtigt.

Als Risikoorgane (engl. organs at risk, OAR) werden Strukturen im Körper bezeichnet (**Abb. 4**), die während der Strahlentherapie geschützt werden müssen, da sie besonders empfindlich reagieren und das Risiko von Nebenwirkungen oder Komplikationen erhöhen können. Diese Organe können lebenswichtige Funktionen erfüllen oder zu langfristigen gesundheitlichen Problemen führen, wenn sie geschädigt werden. Dazu zählen Organe

wie das Rückenmark, das Herz sowie andere lebenswichtige Gewebe, in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors und den zu bestrahlenden Körperregionen.

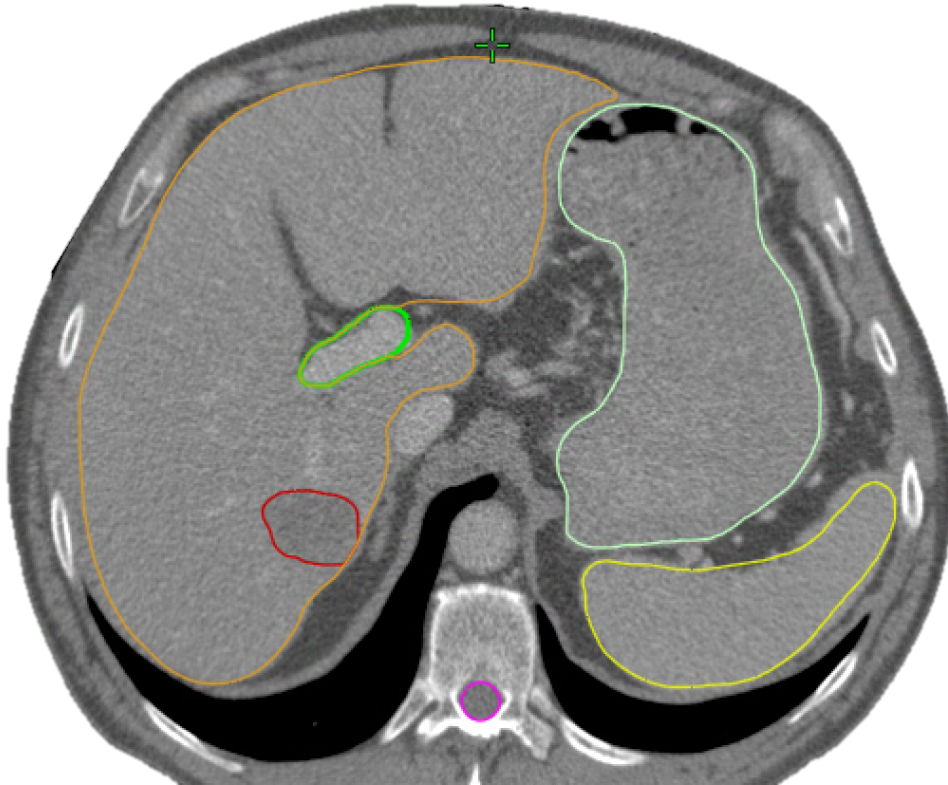


Abb. 4: CT- Scan mit Abbildung der Risikoorganen (orange = Leber, grün = Leberpforte, hellblau = Magen, gelb = Milz, lilla = Rückenmark) und der Lebermetastase (rot). Eigene Darstellung mit Verwendung von Planungsbilder.

Im Rahmen dieser Studie wurden die folgenden Risikoorgane entsprechend definiert: das Rückenmark, die Leber, der Magen und die zentralen Gallengänge. Andere Organe wurden ebenfalls bewertet, jedoch aufgrund ihrer großen Entfernung zu den Zielvolumina nicht als kritisch angesehen. In Abhängigkeit von der zu behandelnde Erkrankung sowie der individuellen Erkrankungskonstellation des Patienten werden auch unterschiedliche Zielvolumina definiert. Ein GTV (Abkürzung aus engl. Gross Tumor Volume) bezeichnet das sichtbare Volumen des Tumors, welches in Computertomographie und/oder der MRT abgrenzbar wird. Das CTV (Abkürzung aus engl. Clinical Target Volume) ist eine Erweiterung des GTV, die zusätzlichen Bereiche um den Tumor herum einschließt, die möglicherweise von Mikrometastasen oder mikroskopischer Ausdehnung bzw. Infiltration des

Tumors betroffen sein könnten (Santanam et al., 2012). Das CTV wird bei der Behandlung von Metastasen in der Regel nicht definiert und berücksichtigt (Krug et al., 2019; Stera et al., 2021).

Das ITV (Abkürzung aus engl. Internal Target Volume) repräsentiert eine weitere mögliche Erweiterung des GTVs oder auch des CTVs, welches die Bewegung des Tumors aufgrund von Atmung oder anderen internen Bewegungen berücksichtigt. Das ITV stellt den Raum dar, den der Tumor während solcher Bewegungen einnimmt, um sicherzustellen, dass die Strahlentherapie den Tumor effektiv abdeckt, selbst wenn er sich bewegt.

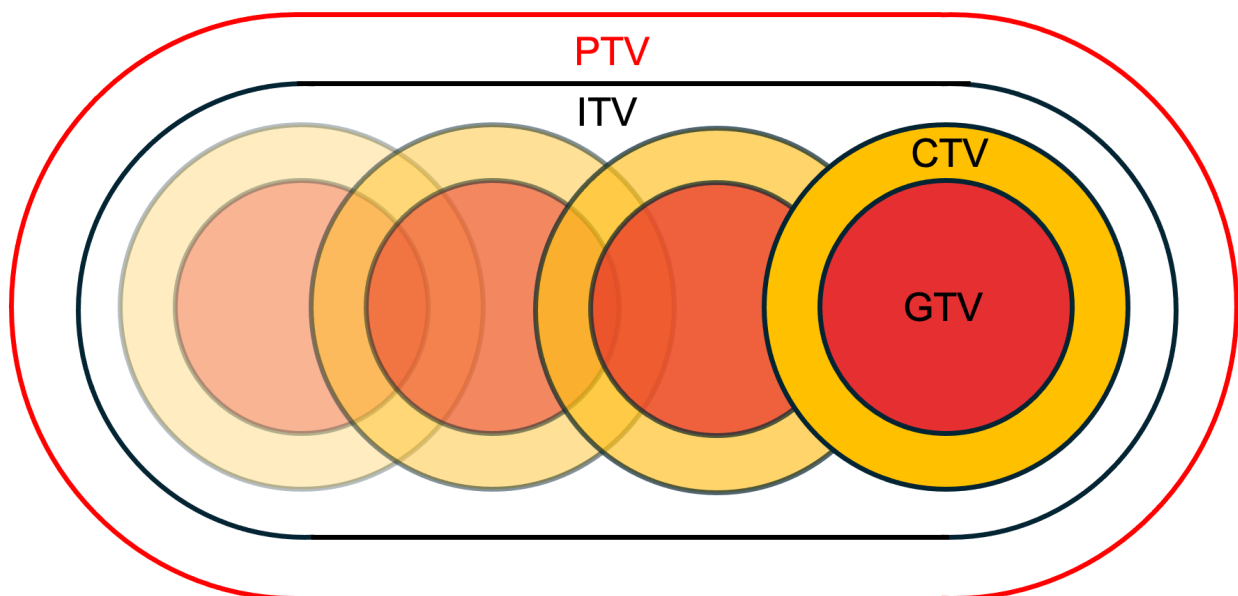


Abb. 5: Die folgende Grafik zeigt schematisch ein GTV, CTV, ITV und PTV, gemäß ICRU (Abkürzung aus engl. International commission on radiation units and measurements) Report 62 (Stroom and Heijmen, 2002). Eigene Darstellung.

Ein PTV (Abkürzung aus engl. Planning Target Volume) stellt die letzte Erweiterung dar, welche die bereits hochpräzise, aber nicht vollständige Genauigkeit der Strahlentherapie sowie die Notwendigkeit einer Sicherheitsmarge um das GTV oder CTV herum berücksichtigt (**Abb. 5**).

Dadurch soll sichergestellt werden, dass der gesamte Tumor effektiv behandelt wird. Das PTV umfasst dazu potenzielle Patientenbewegungen und andere Unsicherheiten, wie Lagerungsvariabilitäten, während der Behandlung. Daher ist die genannte

Sicherheitserweiterung in hohem Maße von der Genauigkeit der Bestrahlungstechnik sowie der akkuraten Lagerung des Patienten abhängig. Je präziser diese ausfallen, desto geringer fällt der PTV-Margin aus (Bansal et al., 2019). In einem idealen Behandlungsszenario, also optimaler Patientenlagerung und Immobilität wäre, zumindest in der Theorie, der PTV-Margin gänzlich überflüssig, da gleich null Millimeter.

Auf den präoperativen Bildern wurden die Zielvolumina für die verschiedenen Behandlungstechniken vorbereitet: eine Stereotaktische Bestrahlung (SRS), entweder mit tiefer Atemanhaltetechnik (engl. Deep Inspiration Breath Hold, DIBH-SRS) oder in Freiatmung (engl. Free Breathing, FB-SRS), sowie eine intraoperative Behandlung mit dem INTRA-BEAM Gerät.

DIBH ist eine Technik, die in der Strahlentherapie verwendet wird, um die Auswirkungen der Atmung auf die Position des Tumors zu minimieren. Der Begriff FB-SRS bezeichnet eine Form der Strahlentherapie, bei der auf die Atemanhaltetechnik während der Bestrahlung verzichtet wird. Im Gegensatz zur DIBH-Technik, bei der der Patient den Atem anhält, um die Bewegung des Tumors aufgrund der Atmung zu reduzieren, wird bei der FB-Technik die Bestrahlung während der normalen Atmungsbewegung des Patienten durchgeführt. Diese Anwendung erweist sich insbesondere dann als vorteilhaft, wenn die Atemanhaltetechnik für den Patienten nicht realisierbar ist oder wenn der Tumor nicht signifikant durch die Atmung beeinflusst wird. Die präzise Bestrahlung des Tumors ist dann auch bei freier Atmung des Patienten gewährleistet, mit erhöhtem Komfort für den Patienten.

Im Rahmen der DIBH-SRS-Simulation wurde ein PTV direkt auf der Basis der GTV bestimmt, wobei eine homogene dreidimensionale Expansion von 5 mm zugrunde gelegt wurde. Bei der FB-SRS wurde aufgrund der höheren Ungenauigkeit zunächst ein ITV mit einer Expansion kraniokaudal von 10 mm und radial von 5 mm erzeugt, bevor ein homogenes 5-mm-PTV generiert wurde (**Abb. 6**).

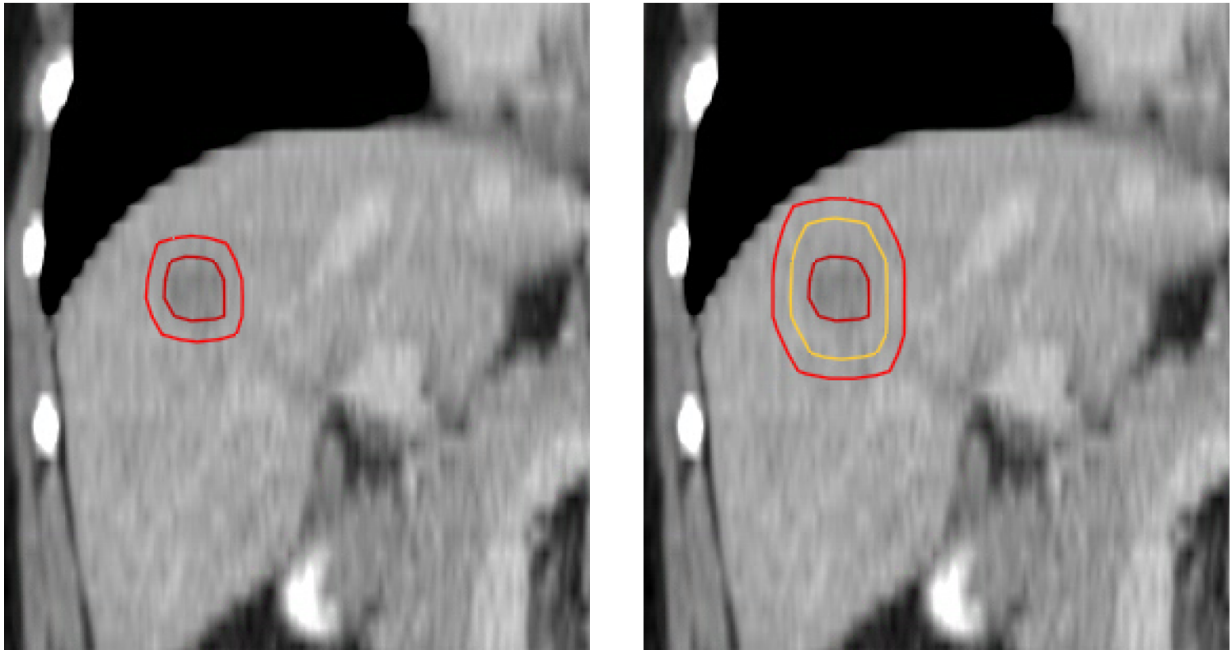


Abb.6: Vergleich der an derselben Läsion erstellten Zielvolumina (dunkelrot = GTV, orange = ITV, rot = PTV), links für DIBH-SRS und rechts für FB-SRS. Eigene Darstellung mit Verwendung von Planungsbildern.

Bei der Erstellung eines GTV unter Verwendung von CT-/MRT-Bildern, welches direkt die Form der Metastase widerspiegelt, zeigt sich zumeist eine unregelmäßige Form, die nicht zwangsläufig einer perfekten Kugel entspricht. Die Unregelmäßigkeit des GTV spielt für die Erstellung eines stereotaktischen Bestrahlungsplans eine untergeordnete Rolle. Für die Simulation einer intraoperativen Strahlentherapie ist sie jedoch von beträchtlicher Relevanz.

Im Rahmen der IORT ist zunächst die Auswahl der für die Resektionshöhle passenden Kugel des Applikators erforderlich, welche sich intraoperativ in Abhängigkeit von der Größe der chirurgischen Höhle ergibt. Die zur Verfügung stehenden Größen sind limitiert (im Abstand von 5 mm, von 1,5 cm bis 5 cm) und die Resektionshöhle ist nie identisch und oftmals ebenso unregelmäßig wie die Ursprungsmetastase. Es muss auch berücksichtigt werden, dass das IORT-Planungssystem nicht zwangsläufig die gesamte Resektionshöhle abdecken kann, wenn diese nicht genau mit der Applikator-kugel übereinstimmt, was unter Umständen zu einer nicht unerheblichen Unterdosierung führen kann (**Abb. 7**).

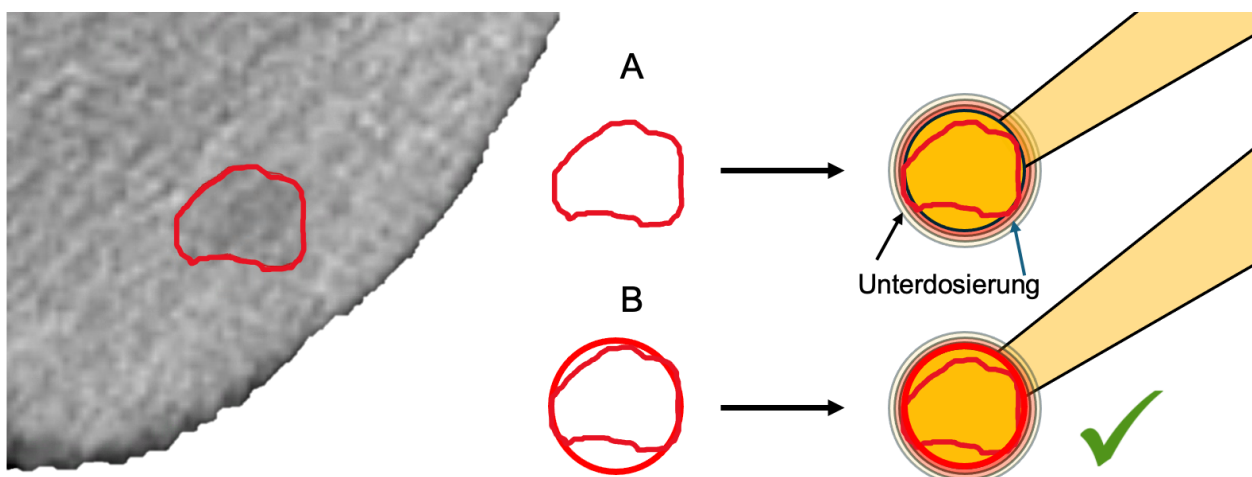


Abb. 7: Graphische Darstellung der Planung auf CT-basiertes GTV (A) und auf modifiziertes GTV-IORT (B). Eigene Darstellung.

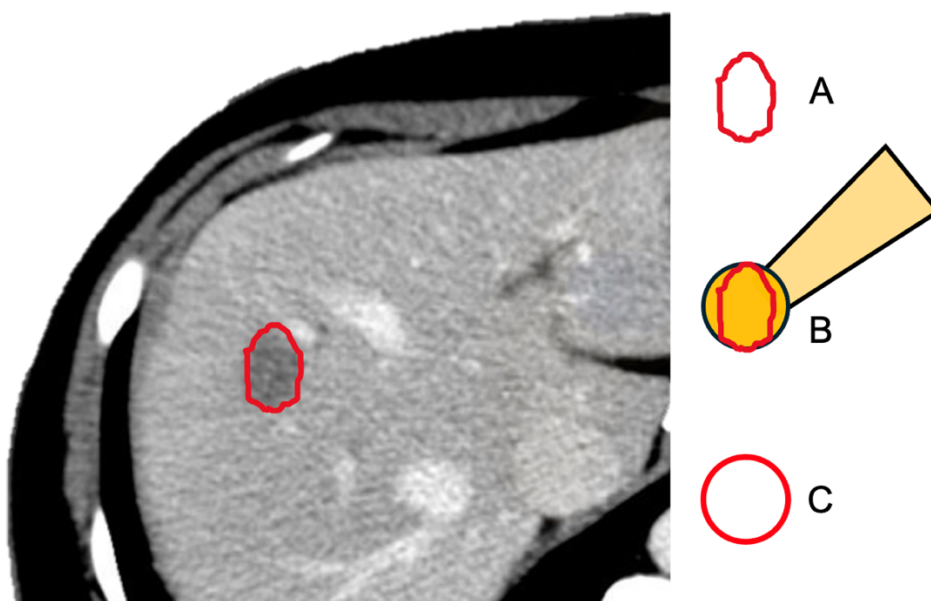


Abb. 8: Graphische Darstellung des CT-basierten GTV (A), das gleiche GTV mit dem passenden Applikator (B) und das erstellte GTV-IORT (C). Eigene Darstellung mit Verwendung von Planungsbildern.

Zur Durchführung einer detaillierten Planung und zum Vergleich der Dosisabdeckung mit den stereotaktischen Bestrahlungsplänen wurde ein modifiziertes Volumen erstellt. Dabei wurde angenommen, dass es sich um eine sphärische Operationshöhle handelt, die das

GTV umschließt, wobei das Lebergewebe am Applikator haftet. Dieses Zielvolumen wurde als GTV-IORT bezeichnet (**Abb.8**).

c. Bestrahlungsplanung

Alle Behandlungspläne wurden homogen bzw. auf uniforme Planungsweise hin erstellt, um 40 Gy zu verabreichen. Dann wurden die Dosisbelastungen an bzw. in den Risikoorganen (OAR) und Zielvolumina für die IORT und die beiden SRS-Modalitäten verglichen. Die vorgeschriebene Dosis betrug 40 Gy für alle Behandlungspläne, wobei ein zuvor veröffentlichter Fallbericht über die hepatische stereotaktische Radiochirurgie (SRS) als Referenz diente (Meyer et al., 2016).

Die Strahlendosis (Gy steht für Gray und ist die Einheit für die absorbierte Strahlendosis) ist ein entscheidender Faktor in der Strahlentherapie. Sie beeinflusst die Effektivität der Therapie und die Wahrscheinlichkeit, dass die Krebszellen abgetötet werden, während das umliegende gesunde Gewebe geschont wird. Die Art des Tumors, die Empfindlichkeit der Krebszellen gegenüber Strahlung, die Größe und Anzahl der Metastasen, die Position der Metastasen in der Leber und die allgemeine Gesundheit des Patienten sind einige der Faktoren, welche die ärztliche Entscheidung bezüglich der zu wählenden Strahlendosis beeinflussen können. Dosisempfehlungen basieren häufig auf klinischen Studien und Erfahrungen. Auf Basis der in der Literatur bereits beschriebenen Wirksamkeit von 40 Gy zur stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) hepatischer Metastasen, nutzten wir diesen Ansatz als Leitfaden, um sicherzustellen, dass die in dieser Studie evaluierte Behandlung bei der Bekämpfung von hepatischen Metastasen angemessen wirksam ist.

Beide SRS-Modalitäten wurden mit einer homogenen Abdeckung von 99 % des PTV geplant, was 99 % der erwarteten Dosis entspricht ($D_{99\%} = 99\%$). Der Parameter $D_{99\%}$ findet in der Strahlentherapie Anwendung, um die Dosisabdeckung des Zielvolumens zu evaluieren. In diesem Kontext bedeutet $D_{99\%}$, dass 99 % des Zielvolumens diese Dosis oder mehr erhalten haben. Ein hoher $D_{99\%}$ -Wert weist darauf hin, dass das Zielvolumen im Wesentlichen gemäß der vorgegebenen Dosis behandelt wurde.

Für die intraoperative Strahlentherapie, zu der bisher keine Daten bei der Behandlung intrahepatisch vorliegen, wurde eine 90%ige Abdeckung des Volumens festgelegt, welches zumindest 100 % der intendierten Dosis erhält ($D90\% = 100\%$). Diese Vorgabe ist angelehnt an weitere Studien zur intraoperativen Strahlentherapie zur Behandlung von Hirntumoren oder Hirnmetastasen (Layer et al., 2024; Sarria et al., 2021, 2020). Die Berechnungen für die stereotaktischen Pläne am TrueBeam STx (**Abb. 9**) wurden unter Verwendung von Eclipse 13.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) durchgeführt, während die Software Radiance (GMV SA, Madrid, Spanien) für die Durchführung der IORT-Berechnungen eingesetzt wurde.

Die Untersuchung erfolgte unter Einbeziehung einer Monte-Carlo-Algorithmus-Simulation für niederenergetische Röntgenstrahlen, welche mit dem intraoperativen System Intra-beam600 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) abgegeben werden. Dieses Verfahren sichert eine höchstmögliche Genauigkeit in der prätherapeutischen Dosisdistributionskalkulation.



Abb. 9: Foto eines TrueBeam STx. Bild mit freundlicher Genehmigung von Varian Medical Systems, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Die Bedingungen wurden durch eine Phase-I-Dosis-Eskalationsstudie festgelegt. Die Toleranzgrenzen für die Gallenwege wurden basierend auf relevanten Veröffentlichungen definiert (Folkert et al., 2021). Die entsprechenden Toleranzdosen für die Risikoorgane (OAR) sind in **Tab. 1** dokumentiert.

Tab. 1: Toleranz- und Maximal-Dosen nach relevanten OARs. * Als Leber minus GTV (Leber-GTV) wird das gesunde Leberparenchym bezeichnet, welches sich durch Subtraktion des gesamten Lebervolumens vom Tumolvolumen ergibt.

Strukturen	Maximale Dosis (0,0035 ml)	Toleranzdosen
Leber-GTV*		700 mL erhalten <9,1 Gy
Rückenmark	14 Gy	<0,35 mL übersteigen 10 Gy
		<1,2 mL übersteigen 7 Gy
Magen	12,4 Gy	<10 mL übersteigen 11,2 Gy
Duodenum	12,4 Gy	<5 mL übersteigen 11,2 Gy
		<10 mL übersteigen 9 Gy
Jejunum/Ileum	15,4 Gy	<5 mL übersteigen 11,9 Gy
Kolon	18,4 Gy	<20 mL übersteigen 14,3 Gy
Haut	26 Gy	<10 mL übersteigen 23 Gy

d. Endpunkt:

Die primären Endpunkte der Studie bestanden in der Evaluation des Unterschieds in der Belastung der gesunden Leber ($D_{700} \text{ cm}^3 < 9,1 \text{ Gy}$) bei den verschiedenen Behandlungstechniken sowie der umliegenden Risikoorganen und die Abdeckung der Zielvolumina.

Die $D_{700} \text{ cm}^3 < 9,1 \text{ Gy}$ besagt, dass die Strahlendosis, die von 700 cm^3 gesunder Leber aufgenommen wird, weniger als 9,1 Gray beträgt. Dies ist ein in der einschlägigen Literatur häufig verwendetes Maß dafür, wie gut die gesunde Leber während der Strahlentherapie geschont wird.

e. Statistische Auswertung

Für jede Variable wurden direkte Vergleiche zwischen Mittelwerten und Standardabweichung (engl. Standard deviation - SD) durchgeführt. Sofern nicht anders angegeben, sind die Medianwerte und die entsprechenden Bereiche angegeben. Die statistische Analyse

der Unterschiede erfolgte mit dem Wilcoxon-Signed-Rank-Test für kontinuierliche Variablen, wobei ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ angenommen wurde.

f. Ethische Erklärung

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Auswertung von im Rahmen der Routine-diagnostik gewonnenen Daten gemäß § 15 der Berufsordnung für die nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte ist eine Beratung durch die Ethik-Kommission nicht erforderlich. Es sind daher auch keine berufsrechtlichen oder berufsethischen Bedenken zu erheben. Alle Patientendaten wurden anonymisiert. Die Untersuchung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

1.3 Ergebnisse

Die Analyse umfasste acht Patienten mit insgesamt zehn Läsionen. Das durchschnittliche Volumen der Leber betrug $2.050,97 \text{ cm}^3$ (SD 650,82), während das mittlere Volumen des GTV bei $12,23 \text{ cm}^3$ (SD 12,62) lag. In Bezug auf die Planungs-Zielstrukturen war das durchschnittliche Volumen des GTV-IORT signifikant kleiner als sowohl das durchschnittliche Volumen des PTV DIBH-SRS, als auch das durchschnittliche Volumen des PTV FB-SRS. Das durchschnittliche GTV-IORT betrug $19,44 \text{ cm}^3$ (SD 17,26), während der durchschnittliche PTV DIBH-SRS und PTV FB-SRS einen Mittelwert von $30,74 \text{ cm}^3$ (SD 24) und einen Mittelwert von $75,82 \text{ cm}^3$ (SD 45,65) aufwiesen (siehe **Tab. 2**).

Die festgestellten Unterschiede waren statistisch signifikant ($p < 0,002$) und lassen sich auf die unterschiedlichen Expansionsfaktoren zurückführen. Der mediane Applikator-Durchmesser belief sich auf 3 cm (Bereich 1,5 – 4,5 cm), während die durchschnittliche, simulierte IORT-Behandlungszeit 45,45 Minuten betrug (Standardabweichung 19,88).

Die Exposition der Risikoorgane wird bei der Planevaluierung grafisch dargestellt, wobei die Kurve den Bereich von Null Gray bis zu einem Maximalwert (DMax) abbildet. Zur Bewertung werden verschiedene repräsentative Parameter verwendet, wie beispielsweise $D_{0,1\text{ccm}}$, der die Dosis in Gy angibt, der auf der Kurve einem Volumenwert von 0,1 ccm entspricht.

Tab. 2: Konturierungsstrukturen sowie Abdeckungen der Zielvolumina. Die Ziel- und Lebervolumina werden in Kubikzentimetern (cm³) gemessen. Die Abdeckung der Ziele wird sowohl in absoluten Gy (Gray) als auch in relativen (prozentualen) Werten angezeigt. Außerdem werden der mittlere Applikatordurchmesser und die durchschnittliche simulierte Bestrahlungszeit angegeben.

Strukturen		Mittelwert (cm³)	SD
GTV		12,23	12,62
GTV-IORT		19,44	17,26
Leber (Gesamtvolume)		2050,97	650,82
Leber-IORT		2031,68	645,05
Leber-GTV		2038,65	648,22
Zielvolumenabdeckungen		Mittelwert/Median	SD/Range
PTV DIBH-SRS	Volume (cm³)	30,74	24,64
	D95% (Gy)	39,61	0,68
	D95% (%)	99,03	1,71
PTV FB-SRS	Volume (cm³)	75,82	45,65
	D95% (Gy)	39,22	1,38
	D95% (%)	98,04	3,46
GTV-IORT	D90% (Gy)	34,12	2,42
	D90% (%)	85,30	6,05
IORT- Bestrahlungsdauer (min)		45,47	19,88
Durchmesser des Applikators (cm)		3,00	1,5-4,5

Das V9,1Gy der Leber wies eine signifikant ($p < 0,002$) geringere Strahlenbelastung bei der intraoperativen Bestrahlung auf, die 63,39 cm³ (SD, 35,67) betrug im Vergleich zu DIBH-SRS, die eine Exposition von 150,12 cm³ (SD, 81,43) aufwies, oder zur FB-SRS (306,13 cm³, SD, 128,75) (**Tab. 3**).

Die weiteren Dosistoleranzwerte wurden ebenfalls zwischen der intraoperativen Strahlentherapie und den beiden stereotaktischen Techniken verglichen. Die maximale Belastung des Rückenmarks in einem kleinen Volumen (0,035 cm³) lag bei 0,00 Gy, 0,00 Gy ($p = 0,371$) und 0,16 Gy (SD 0,46, $p = 0,371$) und zeigte keine relevante Exposition bei einem Volumen von 1,2 cm³.

Das Magenvolumen von 10 cm³ wies jeweils Strahlenbelastungen von 0,0 Gy, 0,0 Gy ($p = 0,371$) und 0,03 Gy (SD 0,08, $p = 0,181$) auf. Die maximale Magendosis (Dmax) zeigte

keine relevante Exposition, während die maximale Gallengangsdosis (Dmax) Werte von 2,04 Gy (SD 3,25), 0,001 Gy (SD 0,004, $p = 0,042$) und 0,09 Gy (SD 0,29; $p = 0,036$) aufwies (**Tab. 3**).

Tab. 3: Die volumetrische bzw. maximale Organbelastung ermittelt für alle drei untersuchten Modalitäten.

Toleranzdosen		Mittelwert	SD
Leber V9,1 /700 cm ³	IORT (cm ³)	63,39	35,67
	DIBH-SRS (cm ³)	150,12	81,43
	FB-SRS (cm ³)	306,13	128,75
Rückenmark 0,035 cm ³ /7 Gy	IORT (Gy)	0,00	0,00
	DIBH-SRS (Gy)	0,00	n. z.
	FB-SRS (Gy)	0,16	0,46
Rückenmark 1,2 cm ³ /10 Gy	IORT (Gy)	0,00	0,00
	DIBH-SRS (Gy)	0,00	n. z.
	FB-SRS (Gy)	0,00	0,00
Magen 10 cm ³ /11,2 Gy	IORT (Gy)	0,00	0,00
	DIBH-SRS (Gy)	0,00	n. z.
	FB-SRS (Gy)	0,03	0,08
Magen Dmax 12,4 Gy	IORT (Gy)	0,00	0,00
	DIBH-SRS (Gy)	0,00	0,00
	FB-SRS (Gy)	0,00	0,00
Gallenwege 25 Gy	IORT (Gy)	2,04	3,25
	DIBH-SRS (Gy)	0,00	0,00
	FB-SRS (Gy)	0,10	0,29

In Bezug auf die Zielvolumenabdeckung wurde ein durchschnittlicher IORT D90% von 85,3 % (SD 6,05) ermittelt, während der D95% für DIBH-SRS und FB-SRS jeweils eine Zielabdeckung von 99,03% (SD 1,71; $p = 0,042$) und 98,04% (SD 3,46; $p = 0,036$) betrug, wie in **Tab. 2** dargestellt.

1.4 Diskussion

Die Strategien zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse bei Patienten mit Lebermetastasen haben sich in den vergangenen Jahrzehnten weiterentwickelt. Die Standardbehandlung dieser Patienten umfasst die chirurgische Resektion und eine systemische Therapie. Kürzlich wurde berichtet, dass die chirurgische Deeskalation durch nicht-

anatomische Resektionen mit anatomischen Resektionen zumindest vergleichbar ist, wobei funktionelles Lebergewebe geschont wird (Tang et al., 2016). Dieses Erkenntnis ist von großer Bedeutung für Patienten, die sich im Verlauf ihrer Erkrankung mehreren Chemotherapiezyklen unterziehen. Vor diesem Hintergrund ist es unerlässlich, auch die Rolle der Strahlentherapie zu definieren (Hass et al., 2019; Wust et al., 2021).

Die Effektivität der Strahlentherapie in Form der stereotaktischen Körperbestrahlung (SBRT) hat zu einer Renaissance des Fachgebiets in diesem Kontext geführt. Aktuelle Forschungsanstrengungen tragen zunehmend dazu bei, die Unterschiede bzw. Vor- und Nachteile zwischen der SBRT und anderen Behandlungsstrategien, insbesondere der transarteriellen Chemoembolisation (TACE), herauszuarbeiten (Vogl and Lahrso, 2022). Rezente Daten zeigen zumindest vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Toxizität und Kontrollraten auf (Brunner et al., 2021).

Die Entscheidung für IORT und SRS als Behandlungsoptionen basiert auf der Fähigkeit, eine chirurgische Höhle aus einem klar definierten Zielgebiet nachzubilden. Zusätzlich ermöglicht die kürzlich eingeführte Einzelfraktion von 40 Gy eine direkte dosimetrische Vergleichsbewertung beider Modalitäten, wodurch sich ein weiterer Vorteil in Form einer etablierten und klinisch bewährten Referenz ergibt (Folkert et al., 2021; Meyer et al., 2016). Vor der Festlegung auf eine (möglichst überlegene) Strategie sind jedoch mehrere Faktoren zu berücksichtigen. Von besonderer Relevanz ist die präzise Evaluierung des Gesundheitszustandes des Patienten, insbesondere bei einer Gruppe von Patienten, die typischerweise an chronischen Lebererkrankungen leiden, bevor eine therapeutische Intervention erfolgt. Die strahleninduzierte Lebererkrankung (RILD) (Koay et al., 2018). Diese ist eine potenziell schwerwiegende Folge einer Leberbestrahlung, besonders nach stereotaktischer Körperbestrahlung (SBRT). Typische Symptome sind Hepatomegalie, Aszites und erhöhte Leberwerte innerhalb von drei Monaten nach der Behandlung. Klassische RILD zeigt sich durch anikterische Hepatomegalie und Aszites, während die nicht-klassische Form häufig bei Patienten mit bestehender Lebererkrankung auftritt und durch Ikterus und erhöhte Transaminasen gekennzeichnet ist (Chami et al., 2023).

In diesem Kontext ist die Minimierung der Belastung des gesunden Lebergewebes von besonderem Interesse. Die Ergebnisse einer früheren Pilotstudie, in der die

Brachytherapie mittels eines Ir192-Hochdosisleistung (eng. High dose rate, HDR)-Afterloaders mit interstitiellen Kathetern bei nicht resektablen Tumoren untersucht wurde, haben die Durchführbarkeit und Sicherheit dieses Verfahrens demonstriert (Ricke et al., 2010). Später haben dosimetrische Analysen diese Ergebnisse beim Vergleich von HDR mit SBRT weiter unterstützt (Hass et al., 2019; Walter et al., 2021). Die Brachytherapie hat sich als zuverlässige Option für die Behandlung von Patienten in dieser Situation erwiesen. In einer retrospektiven Studie wurden die Ergebnisse von 48 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), bei denen eine Behandlung mit einer einzigen 15-Gy-HDR-Fraktion gegenüber einer SBRT-Behandlung simuliert wurde, miteinander verglichen. Für die HDR-Kohorte wurde ein medianes PTV von 9,9 cm³ (SD, 12,9) und eine V10-Exposition von 92,8 cm³ (SD, 73,1) ermittelt. Ein indirekter Vergleich mit unseren IORT-Ergebnissen unter Berücksichtigung größerer Zielvolumina (19,44 cm³), höherer applizierter Dosen (40 Gy) und geringerer Exposition der gesunden Leber (V9,1 = 63,39 cm³), deutet darauf hin, dass die IORT im Vergleich zur HDR sowohl eine bessere Wirkung als auch eine optimierte Schonung des Gewebes erzielen könnte (Scafa et al., 2021). Die hier vorgestellten Daten zum Vergleich zwischen IORT und SBRT dienen indes in erster Linie der Evaluation der technischen und dosimetrischen Durchführbarkeit (engl. feasibility) und sind gegenwärtig als hypothesengenerierend zu betrachten. Angemessen große und klinisch in praxi vergleichende Studien sind erforderlich, um den von uns in-silico vorgenommenen Behandlungsansatz zu bestätigen.

Die in dieser Arbeit untersuchten OARs wurden anhand der individuellen Gegebenheiten der Patienten bewertet. Dabei ist naturgemäß zu berücksichtigen, dass die Tumorage und anatomische Lokalisation anderer Strukturen variieren können. Da die Dosen, die an diese Strukturen abgegeben wurden, vernachlässigbar waren, wurden keine Darmsegmente oder andere umliegende Organe in die Analyse einbezogen. Unsere Ergebnisse zeigen auf, dass das gegenwärtig verfügbare Planungssystem für die IORT in Bezug auf die Abdeckung des Zielvolumens gewisse Einschränkungen aufweist, denn der Bereich des Applikatorhalses zeigt keine Absorption der Dosis für das Zielvolumen (**Abb. 10**).

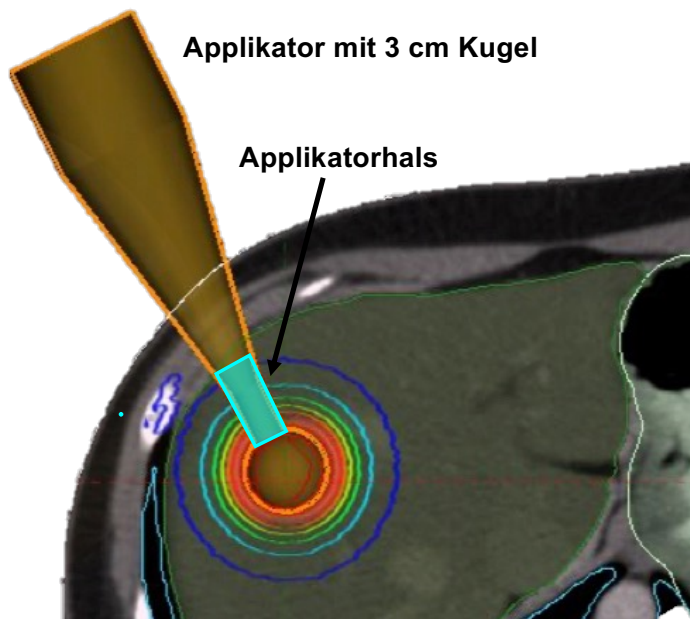


Abb. 10: Darstellung eines Applikators mit einer 3 cm großen Kugel. Hellblau markiert ist der Bereich, in dem aufgrund der physischen Präsenz des Applikatorhalses keine Dosis angezeigt wird. Eigene Darstellung mit Verwendung von Planungsbildern.

Dies könnte als Nachteil der Methode betrachtet werden. Darüber hinaus ist es der IORT-Planungssoftware nicht möglich, das Zielvolumen als Hohlraumstruktur zu ändern (wie eine Resektionshöhle), was die Planbeurteilung verbessern würde.

In Anbetracht der tatsächlichen Umstände, mit denen der Chirurg während der Operation konfrontiert sein könnte, konnten diese Unterschiede in der vorliegenden Arbeit jedoch ignoriert werden. Die Unterdosierung würde den chirurgischen Zugangsweg des Applikators einschließen, in dem postoperativ regelmäßig ohnehin kein Gewebe mehr vorhanden ist, wenn es zuvor entfernt wird. Diese Annahme wird unterstützt durch eine frühere dosimetrische Studie (Sethi et al., 2018). Es bleibt dennoch von großer Bedeutung, dass der Applikator vollständig mit der zu bestrahlende Oberfläche verbunden ist.

Die retrospektive Ausrichtung dieser Studie sowie ihre dadurch innewohnenden Schwächen implizieren gewisse Einschränkungen in der Aussagekraft unserer Studie. Während

eines chirurgischen Eingriffs könnte ein dosimetrischer Vergleich zwischen einer simulierten Resektionshöhle und einem diagnostischen GTV-Bild beeinträchtigt und daher nicht reproduzierbar sein. Jedoch erlaubt nur die von uns dazu ausgewählte Methode einen unmittelbaren dosimetrischen Vergleich der beiden Bestrahlungsmethoden. Die Festlegung des zu behandelnden Bereichs in situ obliegt der Verantwortung des Chirurgen. Darüber hinaus wurde der relative biologische Wirksamkeitsfaktor (engl. relative biological effectiveness, RBE) nicht in die vorliegenden Berechnungen integriert, um den Vergleich zwischen den beiden Techniken zu vereinfachen. Es ist zu beachten, dass die RBE nicht als konstanter Faktor angesehen werden sollte, da sie aufgrund verschiedener Parameter, wie der Dosisapplikationstiefe, variieren kann. Eine klinische Validierung dieser Variable wurde bisher nicht durchgeführt. Dennoch sollte, auch gemäß weiteren gleichlautenden Empfehlungen in der rezenten Literatur, diese Variable bei zukünftigen Planungsrechnungen berücksichtigt werden (Scafa et al., 2021).

1.5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt acht Patienten mit zehn Leberläsionen eingeschlossen, die sich einer chirurgischen Resektion von Lebermetastasen unterzogen haben. Für jede der Leberläsionen wurden drei verschiedene Strahlentherapie-Behandlungsoptionen neu simuliert. Bei zwei Patienten, die jeweils zwei Läsionen aufwiesen, wurden die CT-Bilder für beide Läsionen verwendet. Insgesamt wurden, basierend auf den acht CT-Bildern der acht Patienten, daher 30 Strahlentherapiepläne neu berechnet. Für jede Läsion wurden zwei SRS-Pläne und ein IORT-Plan erstellt, um verschiedene Behandlungsstrategie zu entwickeln und zu vergleichen. Im Kontext der Behandlung von Lebermetastasen erscheint die intraoperative Bestrahlung als ein neuartiger, vielversprechender therapeutischer Ansatz. Diese Methode könnte insbesondere dadurch vorteilhaft sein, dass die Strahlenbelastung des gesunden Lebergewebes nach einer nicht-anatomischen Lebermetastasektomie im Vergleich zur stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) erheblich reduziert werden kann. Im Gegensatz zur stereotaktischen Radiochirurgie (SRS), welche eine präzise Bestrahlung ermöglicht, die jedoch eine große Niedrigdosisbelastung des Körpers mit sich bringt, kann die intraoperative Bestrahlung bereits direkt während des chirurgischen Eingriffs angewendet werden. Dadurch ist eine gezieltere und kontrolliertere Dosierung der Strahlung möglich und reduziert auch die Gesamtbehandlungszeit

des Patienten um die sequenzielle stereotaktische Radiotherapie. Das Vorgehen birgt auch Potenzial für Synergien zwischen der Chirurgie und Radioonkologie– und das mit Hilfe einer einmaligen Bestrahlung, welche die Effektivität der Tumorablation maximiert und gleichzeitig die Schädigung des umliegenden, gesunden Gewebes minimiert. Die Kombination aus gewebeschonender Chirurgie und fokussierter Bestrahlung könnte zu einer Verbesserung der postoperativen Ergebnisse sowie einer Steigerung der Lebensqualität der Patienten führen. Um diese Hypothese zu untermauern und die potenziellen Vorteile sowie eventuelle Risiken weitergehend zu evaluieren, sind prospektive klinische Studien unerlässlich. Diese dürften dazu beitragen, die optimale Anwendung und die langfristigen Auswirkungen der intraoperativen Bestrahlung bei der Behandlung von Lebermetastasen näher zu definieren. Obwohl eine retrospektive Analyse realitätsnaher Fälle einen wertvollen Ausgangspunkt für die Evaluation innovativer Therapieansätze darstellt, ist die Übertragbarkeit und Generalisierbarkeit der Ergebnisse aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie eingeschränkt. Insbesondere im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen, bei denen eine Vielzahl von Variablen sowie potenziell komplexe Interaktionen und nicht beeinflussbare Einflussfaktoren eine Rolle spielen, sind die Ergebnisse nur eingeschränkt auf andere Patientenkollektive übertragbar.

1.6 Literaturverzeichnis

Abdallah Hablus, M., 2018. The Incidence of Early Recurrence After Anatomical Versus Non-Anatomical Liver Resection in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Adv Surg Sci* 2018; 6: 7-15.

Adam, R., Laurent, A., Azoulay, D., Castaing, D., Bismuth, H., 2000. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232(6): 777-785.

Aloia, T.A., Vauthey, J.N., Loyer, E.M., Ribero, D., Pawlik, T.M., Wei, S.H., Curley, S.A., Zorzi, D., Abdalla, E.K., 2006. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg* 2006; 141(5): 460-466.

Bansal, S., Bhattacharyya, M., Kalita, A., Singh, M., Sunku, R., Medhi, P., Bora, G., 2019. Determination of optimal clinical target volume to planning target volume margins for

conformal radiotherapy planning using image guidance system in rectal cancer in prone position. *J Med Phys* 2019; 44(1): 65-67.

Braunwarth, E., Stättner, S., 2021. Multimodales Management nichtresektabler Lebermetastasen – neue Therapieoptionen mit Ausblick auf sekundäre Resektion. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2019: 10–17.

Brunner, T.B., Bettinger, D., Schultheiss, M., Maruschke, L., Sturm, L., Bartl, N., Koundurdjieva, I., Kirste, S., Neeff, H.P., Goetz, C., Nicolay, N.H., Ihorst, G., Bamberg, F., Thimme, R., Grosu, A.L., Gkika, E., 2021. Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Hepatocellular Carcinoma Not Suitable for Transarterial Chemoembolization (HERACLES: HEpatocellular Carcinoma Stereotactic RAdiotherapy CLinical Efficacy Study). *Front Oncol* 2021: 653141.

Chami, P., Diab, Y., Khalil, D.N., Azhari, H., Jarnagin, W.R., Abou-Alfa, G.K., Harding, J.J., Hajj, J., Ma, J., El Homsy, M., Reyngold, M., Crane, C., Hajj, C., 2023. Radiation and Immune Checkpoint Inhibitors: Combination Therapy for Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2023; 24(23): 16773.

Choi, M.G., Choi, C.-M., Lee, D.H., Kim, S.-W., Yoon, S., Kim, W.S., Ji, W., Lee, J.C., 2021. Different prognostic implications of hepatic metastasis according to front-line treatment in non-small cell lung cancer: a real-world retrospective study. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10(6): 2551-2561.

de Haas, R.J., Wicherts, D.A., Flores, E., Azoulay, D., Castaing, D., Adam, R., 2008. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008; 248(4): 626-637.

Fastner, G., Gaisberger, C., Kaiser, J., Scherer, P., Ciabattini, A., Petoukhova, A., Sperk, E., Poortmans, P., Calvo, F.A., Sedlmayer, F., Leonardi, M.C., 2020. ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer. *Radiother Oncol* 2020; 149: 150-157.

Folkert, M.R., Meyer, J.J., Aguilera, T.A., Yokoo, T., Sanford, N.N., Rule, W.G., Mansour, J., Yopp, A., Polanco, P., Hannan, R., Nedzi, L.A., Timmerman, R.D., 2021. Long-Term Results of a Phase 1 Dose-Escalation Trial and Subsequent Institutional Experience of Single-Fraction Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Liver Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 109(5): 1387-1395.

- Giordano, F.A., Brehmer, S., Mürle, B., Welzel, G., Sperk, E., Keller, A., Abo-Madyan, Y., Scherzinger, E., Clausen, S., Schneider, F., Herskind, C., Glas, M., Seiz-Rosenhagen, M., Groden, C., Hänggi, D., Schmiedek, P., Emami, B., Souhami, L., Petrecca, K., Wenz, F., 2019. Intraoperative Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma (INTRAGO): An Open-Label, Dose-Escalation Phase I/II Trial. *Neurosurgery* 2019; 84(1): 41-49.
- Hass, P., Mohnike, K., Kropf, S., Brunner, T.B., Walke, M., Albers, D., Petersen, C., Damm, R., Walter, F., Ricke, J., Powerski, M., Corradini, S., 2019. Comparative analysis between interstitial brachytherapy and stereotactic body irradiation for local ablation in liver malignancies. *Brachytherapy* 2019; 18(6): 823–828.
- Horn, S.R., Stoltzfus, K.C., Lehrer, E.J., Dawson, L.A., Tchelebi, L., Gusani, N.J., Sharma, N.K., Chen, H., Trifiletti, D.M., Zaorsky, N.G., 2020. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiol* 2020; 67: 101760.
- Huang, C., Huang, J., Luo, H., Zong, Z., Zhu, Z., 2019. Comparative Efficacy of Preoperative, Postoperative, and Perioperative Treatments for Resectable Colorectal Liver Metastases: A Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1052.
- Koay, E.J., Owen, D., Das, P., 2018. Radiation-Induced Liver Disease and Modern Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2018; 28(4): 321–331.
- Krug, D., Blanck, O., Boda-Heggemann, J., Dunst, J., 2019. Stereotaktische Strahlentherapie für Lebermetastasen. *Zentralbl Chir* 2019; 144(3): 242-251.
- Layer, J.P., Shiban, E., Brehmer, S., Diehl, C.D., De Castro, D.G., Hamed, M., Dejonckheere, C.S., Cifarelli, D.T., Friker, L.L., Herrlinger, U., Hölzel, M., Vatter, H., Schneider, M., Combs, S.E., Schmeel, L.C., Cifarelli, C.P., Giordano, F.A., Sarria, G.R., Kahl, K.-H., 2024. Multicentric Assessment of Safety and Efficacy of Combinatorial Adjuvant Brain Metastasis Treatment by Intraoperative Radiation Therapy and Immunotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024;118(5): 1552-1562.
- Meyer, J.J., Foster, R.D., Lev-Cohain, N., Yokoo, T., Dong, Y., Schwarz, R.E., Rule, W., Tian, J., Xie, Y., Hannan, R., Nedzi, L., Solberg, T., Timmerman, R., 2016. A Phase I Dose-Escalation Trial of Single-Fraction Stereotactic Radiation Therapy for Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(1): 218–224.
- Neumaier, C., Elena, S., Grit, W., Yasser, A.-M., Uta, K.-T., Anke, K., Axel, G., Marc, S., Frederik, W., 2012. TARGIT-E(Ilderly)—Prospective phase II study of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 171.

Paolucci, I., Sandu, R.-M., Sahli, L., Prevost, G.A., Storni, F., Candinas, D., Weber, S., Lachenmayer, A., 2020. Ultrasound Based Planning and Navigation for Non-Anatomical Liver Resections – An *Ex-Vivo* Study. *IEEE Open J Eng Med Biol* 2020; 1: 3–8.

Petersen, C., Gauer, T., 2016. Möglichkeiten der lokal-ablativen Bestrahlung (SBRT) bei metastasiertem kolorektalem Karzinom. *Onkologe* 2022: 115–120.

Ricke, J., Mohnike, K., Pech, M., Seidensticker, M., Rühl, R., Wieners, G., Gaffke, G., Kropf, S., Felix, R., Wust, P., 2010. Local Response and Impact on Survival After Local Ablation of Liver Metastases From Colorectal Carcinoma by Computed Tomography–Guided High-Dose-Rate Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(2): 479–485.

Santanam, L., Hurkmans, C., Mutic, S., Van Vliet-Vroegindeweij, C., Brame, S., Straube, W., Galvin, J., Tripuraneni, P., Michalski, J., Bosch, W., 2012. Standardizing Naming Conventions in Radiation Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(4): 1344–1349.

Sarria, G.R., Smalec, Z., Muedder, T., Holz, J.A., Scafa, D., Koch, D., Garbe, S., Schneider, M., Hamed, M., Vatter, H., Herrlinger, U., Giordano, F.A., Schmeel, L.C., 2021. Dosimetric Comparison of Upfront Boosting With Stereotactic Radiosurgery Versus Intraoperative Radiotherapy for Glioblastoma. *Front Oncol* 2021; 11: 759873.

Sarria, G.R., Sperk, E., Han, X., Sarria, G.J., Wenz, F., Brehmer, S., Fu, B., Min, S., Zhang, H., Qin, S., Qiu, X., Hänggi, D., Abo-Madyan, Y., Martinez, D., Cabrera, C., Giordano, F.A., 2020. Intraoperative radiotherapy for glioblastoma: an international pooled analysis. *Radiother Oncol* 2020; 142:162–167.

Scafa, D., Muedder, T., Holz, J.A., Koch, D., Nour, Y., Garbe, S., Gonzalez-Carmona, M.A., Feldmann, G., Vilz, T.O., Köksal, M., Giordano, F.A., Schmeel, L.C., Sarria, G.R., 2021. Dosimetric Comparison of Intraoperative Radiotherapy and SRS for Liver Metastases. *Front Oncol* 2021; 11: 767468.

Sethi, A., Emami, B., Small, W., Jr., Thomas, T.O., 2018. Intraoperative Radiotherapy With INTRABEAM: Technical and Dosimetric Considerations. *Front Oncol* 2018; 8: 74.

Skowronek, J., 2017. Current status of brachytherapy in cancer treatment – short overview. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9(6): 581–589.

Stera, S., Miebach, G., Buergy, D., Dreher, C., Lohr, F., Wurster, S., Rödel, C., Marcella, S., Krug, D., Frank A., G., Ehmann, M., Fleckenstein, J., Blanck, O., Boda-Heggemann, J., 2021. Liver SBRT with active motion-compensation results in excellent local control for

liver oligometastases: An outcome analysis of a pooled multi-platform patient cohort. *Radiother Oncol* 2021; 158: 230–236.

Stroom, J.C., Heijmen, B.J.M., 2002. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiother and Oncol* 2002; 64(1): 75–83.

Tang, H., Li, B., Zhang, H., Dong, J., Lu, W., 2016. Comparison of Anatomical and Non-anatomical Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis: A Meta-Analysis of 5207 Patients. *Sci Rep* 2016; 6: 32304.

Trifiletti, D.M., Jones, R., Showalter, S.L., Libby, B.B., Brenin, D.R., Schroen, A., Morris, M.M., Reardon, K.A., Showalter, T.N., 2015. Techniques for Intraoperative Radiation Therapy for Early-Stage Breast Carcinoma. *Future Oncol* 2015; 11: 1047–1058.

Vaidya, J.S., Bulsara, M., Saunders, C., Flyger, H., Tobias, J.S., Corica, T., Massarut, S., Wenz, F., Pigorsch, S., Alvarado, M., Douek, M., Eiermann, W., Brew-Graves, C., Williams, N., Potyka, I., Roberts, N., Bernstein, M., Brown, D., Sperk, E., Laws, S., Sütterlin, M., Lundgren, S., Holmes, D., Vinante, L., Bozza, F., Pazos, M., Le Blanc-Onfroy, M., Gruber, G., Polkowski, W., Dedes, K.J., Niewald, M., Blohmer, J., McCreedy, D., Hofer, R., Kelemen, P., Petralia, G., Falzon, M., Baum, M., Joseph, D., 2020. Effect of Delayed Targeted Intraoperative Radiotherapy vs Whole-Breast Radiotherapy on Local Recurrence and Survival: Long-term Results From the TARGIT-A Randomized Clinical Trial in Early Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6(7): 1123.

Vogl, T.J., Lahrsow, M., 2022. The Role of Conventional TACE (cTACE) and DEBIRI-TACE in Colorectal Cancer Liver Metastases. *Cancers* 2022; 14(6): 1503.

Walter, F., Nierer, L., Rottler, M., Duque, A.S., Weingandt, H., Well, J., Shpani, R., Landry, G., Seidensticker, M., Streitparth, F., Ricke, J., Belka, C., Corradini, S., 2021. Comparison of liver exposure in CT-guided high-dose rate (HDR) interstitial brachytherapy versus SBRT in hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2021; 16: 86.

Williamson, T., Sultanpuram, N., Sendi, H., 2019. The role of liver microenvironment in hepatic metastasis. *Clin Transl Med* 2019; 8(1): 21.

Wust, P., Beck, M., Dabrowski, R., Neumann, O., Zschaek, S., Kaul, D., Modest, D.P., Stromberger, C., Gebauer, B., Ghadjar, P., 2021. Radiotherapeutic treatment options for oligotopic malignant liver lesions. *Radiat Oncol* 2021; 16(1): 51.

2. Veröffentlichung



Dosimetric Comparison of Intraoperative Radiotherapy and SRS for Liver Metastases

Davide Scafa^{1*}, Thomas Muedder¹, Jasmin A. Holz¹, David Koch¹, Younés Nour¹, Stephan Garbe¹, Maria A. Gonzalez-Carmona², Georg Feldmann³, Tim O. Vilz⁴, Mümtaz Köksal¹, Frank A. Giordano¹, Leonard Christopher Schmeel¹ and Gustavo R. Sarria¹

¹ Department of Radiation Oncology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany, ² Department of Internal Medicine I, University Hospital Bonn, Bonn, Germany, ³ Department of Internal Medicine III, University Hospital Bonn, Bonn, Germany, ⁴ Department of Surgery, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

William Small, Jr.,
Loyola University Chicago,
United States

Reviewed by:

Christin A. Knowlton,
Yale University, United States
Bora Uysal,
University of Health Sciences, Turkey

***Correspondence:**

Davide Scafa
davide.scafa@ukbonn.de

Specialty section:

This article was submitted to
Radiation Oncology,
a section of the journal
Frontiers in Oncology

Received: 30 August 2021

Accepted: 11 November 2021

Published: 02 December 2021

Citation:

Scafa D, Muedder T, Holz JA, Koch D, Nour Y, Garbe S, Gonzalez-Carmona MA, Feldmann G, Vilz TO, Köksal M, Giordano FA, Schmeel LC and Sarria GR (2021) Dosimetric Comparison of Intraoperative Radiotherapy and SRS for Liver Metastases. *Front. Oncol.* 11:767468. doi: 10.3389/fonc.2021.767468

Purpose/Objectives: To perform a dosimetric comparison between kilovoltage intraoperative radiotherapy (IORT) and stereotactic radiosurgery (SRS) simulating both deep-inspiration breath-hold (DIBH) and free-breathing (FB) modalities for patients with liver metastases.

Methods/Materials: Diagnostic computed tomographies (CT) of patients carrying one or two lesions <4 cm and who underwent surgery were retrospectively screened and randomly selected for the study. For DIBH-SRS, a gross target volume (GTV) plus planning target volume (PTV) were delineated. For FB-SRS, a GTV plus an internal target volume (ITV) and PTV were defined. Accounting for the maximal GTV diameters, a modified GTV (GTV-IORT) was expanded circumferentially to simulate a resection cavity. The best suitable round-applicator size was thereafter selected. All treatment plans were calculated homogeneously to deliver 40 Gy. Doses delivered to organs at risk (OAR) and target volumes were compared for IORT vs. both SRS modalities.

Results: Eight patients encompassing 10 lesions were included in the study. The mean liver volume was 2,050.97 cm³ (SD, 650.82), and the mean GTV volume was 12.23 cm³ (SD, 12.62). As for target structures, GTV-IORT [19.44 cm³ (SD, 17.26)] were significantly smaller than both PTV DIBH-SRS [30.74 cm³ (SD, 24.64), $p = 0.002$] and PTV FB-SRS [75.82 cm³ (SD, 45.65), $p = 0.002$]. The median applicator size was 3 cm (1.5–4.5), and the mean IORT simulated delivery time was 45.45 min (SD, 19.88). All constraints were met in all modalities. Liver $V_{9.1}$ showed significantly smaller volumes with IORT [63.39 cm³ (SD, 35.67)] when compared to DIBH-SRS [150.12 cm³ (SD, 81.43), $p = 0.002$] or FB-SRS [306.13 cm³ (SD, 128.75), $p = 0.002$]. No other statistical or dosimetrically relevant difference was observed for stomach, spinal cord, or biliary tract. Mean IORT D_{90} was

85.3% (SD, 6.05), whereas D_{95} for DIBH-SRS and FB-SRS were 99.03% (SD, 1.71; $p = 0.042$) and 98.04% (SD, 3.46; $p = 0.036$), respectively.

Conclusion: Kilovoltage IORT bears the potential as novel add-on treatment for resectable liver metastases, significantly reducing healthy liver exposure to radiation in comparison to SRS. Prospective clinical evidence is required to confirm this hypothesis.

Keywords: SRS, IORT, kilovoltage, liver metastases, intraoperative

INTRODUCTION

Liver metastases are a frequent cause of morbidity and mortality in oncology, with over 5% of all cancer patients developing these metastases at some point throughout the evolution of their disease and approximately 15% of them surviving 1 year after diagnosis (1). Therapeutics have substantially improved along the past few decades, while surgery still remains as the pivotal treatment for those patients with resectable disease (2).

Current surgical trends have migrated from larger and more aggressive resections to a rather tissue-sparing strategy, with comparable oncological outcomes and improved perioperative morbidity (3). In counterpart to the classical anatomy-based resections, where an entire segment would be excised, surgeons might find some difficulties when securing sufficient margin intending to preserve functional parenchyma (4). This circumstance may affect loco regional control and survival outcomes (5).

However, the optimal treatment strategy for these patients remains unclear. Despite that surgery in combination with modern chemotherapeutic agents confer adequate control and survival results (6), subtotal resections still pose an increased risk of local recurrence, thus higher mortality rates (7). Recent data indicate that radiotherapy (RT) with different modalities is accompanied by significant antineoplastic activity, either as a definitive or as a preoperative selective internal modality (8, 9).

In order to improve the postoperative prognosis of these patients, we propose intraoperative radiotherapy (IORT) as a novel adjuvant method worth exploring. According to our hypothesis, IORT would encompass in a single approach surgery and adjuvant radiotherapy, shortening treatment times while preserving the utmost healthy tissue. This dosimetric proof of concept investigates the differences between IORT and stereotactic radiosurgery (SRS) in a single fraction, in terms of feasibility and exposure of surrounding healthy tissue and organs at risk.

METHODS

Patients and Procedures

Patients diagnosed with one or two liver metastases, who underwent non-anatomical surgery, were screened and randomly selected from the institutional database, excluding those with lesions larger than 4 cm. Preoperative diagnostic imaging sets (contrast CT) were retrieved. Radiotherapy target volumes were CT or MRI based, after rigid matching.

Regarding the treatment targets, gross tumor volume (GTV) was defined as any visible MRI T1-weighted metastatic lesion, and three different RT delivery situations were simulated, as follows. To simulate a deep inspiration breath-hold (DIBH-SRS), the GTV was expanded 5 mm homogeneously to create a planning target volume (PTV). For free-breathing SRS (FB-SRS), the GTV was expanded 10 mm craniocaudally and 5 mm radially to create an internal target volume (ITV), and thereafter, 5 mm was applied for the PTV. For IORT, a circumferentially modified GTV (GTV-IORT) was created accounting for the outermost GTV borders in order to simulate a resection cavity. This structure was adjusted lately to encompass the immediate larger suitable applicator. The healthy liver contour encompassed the entire organ minus GTV or GTV-IORT, respectively.

All treatment plans were prescribed according to a single 40-Gy scheme, emulating a previously published liver stereotactic radiosurgery (SRS) experience (8). As per institutional standards, for both SRS modalities, a homogeneous 99% PTV coverage should receive 99% of the intended dose ($D_{99\%} = 99\%$). A 90% volume coverage receiving 100% of the dose was defined for IORT plans ($D_{90\%} = 100\%$). Calculations were performed on Eclipse 13.6 for TrueBeam STx (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). Intraoperative RT calculations were done on Radiance (GMV SA, Madrid, Spain), employing a Monte Carlo simulation for low-energy X-rays to be delivered with the IntraBeam600 intraoperative system (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany).

Constraints were adopted from a phase I dose-escalation study (10). The biliary tract tolerance was defined according to related publications (8, 11). Details on description per organ at risk (OAR) are compiled in **Table 1**.

Endpoints

Main endpoints include exposure differences between techniques for healthy liver ($D_{700\text{cm}^3} < 9.1\text{Gy}$), surrounding organs at risk and target coverage.

TABLE 1 | Organs at risk constraints.

Structure	D_{max}	Volumetric Constraints
Uninvolved liver (liver – GTV)		$700\text{ cm}^3 < 9.1\text{ Gy}$
Spinal cord	14 Gy	$< 0.035\text{ cm}^3 10\text{ Gy}$ $< 1.2\text{ cm}^3 7\text{ Gy}$
Stomach	12.4 Gy	$< 10\text{ cm}^3 11.2\text{ Gy}$
Biliary tract	25 Gy	

Organs at risk and predefined tolerance doses according to Meyer et al. The D_{max} point was defined as 0.035 cm^3 .
GTV, gross tumor volume.

Statistical Analysis

Direct comparisons between mean values and standard deviation (SD) were performed for each variable. Median values and their corresponding ranges are given, unless otherwise stated. The statistical analysis of differences employed the Wilcoxon signed-rank test for continuous variables, assuming a significance level when $p \leq 0.05$.

Ethics Statement

This retrospective dosimetric study was dispensed from Institutional Review Board (IRB) approval due to its nature. All personal data were anonymized, and no related information is provided in this manuscript, in consonance with the principles of the Declaration of Helsinki.

RESULTS

Patients and Planning Features

Eight patients encompassing 10 lesions were included in the study (Table 2). The mean liver volume was 2,050.97 cm³ (SD, 650.82), and mean GTV volume was 12.23 cm³ (SD, 12.62). As for target structures, mean GTV-IORT [19.44 cm³ (SD, 17.26)] was significantly smaller than both mean PTV DIBH-SRS [30.74 cm³ (SD, 24.64), $p = 0.002$] and mean PTV FB-SRS [75.82 cm³ (SD, 45.65), $p = 0.002$]. The median applicator diameter was 3 cm (1.5–4.5), and the mean IORT simulated delivery time was 45.45 min (SD, 19.88).

Liver V_{9,1} showed significantly lower exposure with IORT [63.39 cm³ (SD, 35.67)] when compared to DIBH-SRS [150.12 cm³ (SD, 81.43), $p = 0.002$] or FB-SRS [306.13 cm³ (SD, 128.75), $p = 0.002$; Figure 1]. For the remaining constraints, IORT was compared with DIBH-SRS and FB-SRS, and the results are detailed as follows. Respectively, mean results in Gy at spinal

cord of 0.035 cm³ were 0.0, 0.0 ($p = 0.371$), and 0.16 (SD, 0.46, $p = 0.371$); spinal cord of 1.2 cm³, no significant exposure; stomach of 10 cm³, 0.0, 0.0 ($p = 0.371$), and 0.03 (SD, 0.08, $p = 0.181$); stomach D_{max}, no accountable exposure; and biliary tract D_{max}, 2.04 (SD, 3.25), 0.001 (SD, 0.004, $p = 0.042$), and 0.09 (SD, 0.29; $p = 0.036$; Table 3).

Regarding target coverage, mean IORT D₉₀ was 85.3% (SD, 6.05), whereas D₉₅ for DIBH-SRS and FB-SRS were 99.03% (SD, 1.71; $p = 0.042$) and 98.04% (SD, 3.46) $p = 0.036$), respectively (Figure 2).

DISCUSSION

Strategies for improving clinical outcomes in patients carrying liver metastases have evolved over the past few decades. The standard management of these patients include surgery and systemic therapy. Surgery de-escalation through non-anatomical resection has recently been reported to be at least comparable to anatomical resections while sparing functional liver tissue (3). This is a relevant finding for patients undergoing several chemotherapy cycles along the course of their disease. In this sense, defining the role of radiotherapy results is compulsory, before including it as an adjuvant approach against this malignancy.

The utility of radiotherapy as stereotactic body radiotherapy (SBRT) has caused a resurgence of the specialty in this scenario. Recent clinical data are progressively clarifying the differences between SBRT with other strategies, namely, trans-arterial chemoembolization (TACE), showing at least comparable outcomes in terms of toxicity and control outcomes (12). The rationale for selecting IORT and SRS as treatment schemes lies on the capacity of reproducing a surgical cavity from a tangible target structure. Furthermore, the recently reported 40-Gy single

TABLE 2 | Contouring structures and dosimetric features.

Structure		Mean	SD
GTV (cm ³)		12.23	12.62
GTV-IORT (cm ³)		19.44	17.26
Liver (cm ³)		2050.97	650.82
Liver-IORT (cm ³)		2031.68	645.05
Liver-GTV (cm ³)		2038.65	648.22
Dosimetric features		Mean/Median	SD/Range
PTV DIBH-SRS	Volume (cm ³)	30.74	24.64
	D95% (Gy)	39.61	0.68
	D95% (%)	99.03	1.71
PTV FB-SRS	Volume (cm ³)	75.82	45.65
	D95% (Gy)	39.22	1.38
	D95% (%)	98.04	3.46
GTV-IORT	D90% (Gy)	34.12	2.42
	D90% (%)	85.30	6.05
IORT-Irradiation time (min)		45.47	19.88
Applicator diameter (cm)		3.00	1.5-4.5

Target and liver volumes expressed in cm³. Target coverage displayed in absolute Gy and relative (percental) values. The median applicator diameter and mean simulated irradiation time are additionally shown.

GTV, gross tumor volume; IORT, intraoperative radiotherapy; PTV, planning target volume; DIBH, deep inspiration breath hold; SRS, stereotactic radiosurgery; FB, free-breathing; SD, standard deviation.

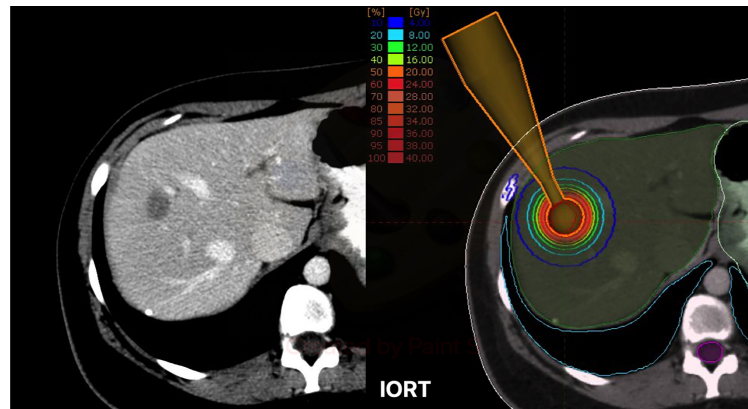


FIGURE 1 | Left: Exemplary case with a single liver metastasis in segments VII-VIII. Right: Exemplary dose distribution profile with isodose lines for a simulated resection cavity. IORT, intraoperative Radiotherapy.

fraction eases a direct dosimetric evaluation of both modalities, with the added value of a clinically proven safe and effective reference (8).

Certainly, some considerations must be taken before deciding for a strategy above the other. In a set of patients who usually carry chronic liver damage, correctly assessing the patient's baseline conditions is of great relevance before deciding for a therapeutic procedure. Radiation-induced liver disease (RILD) is one of the major pitfalls related to SBRT and hepatic malignancies (13). In this regard, reducing the exposed healthy liver tissue is of particular interest. Results from an earlier pilot trial assessing brachytherapy through an Ir¹⁹² high dose-rate (HDR) afterloader with interstitial catheters for non-resectable

tumors demonstrated the feasibility and safety of this procedure. Afterwards, dosimetric analyses have further supported these findings, when comparing HDR to SBRT (14, 15).

Brachytherapy demonstrated to be a reliable option for treating patients in this setting. A retrospective study assessing the outcomes of 48 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated with a single 15-Gy HDR fraction and posteriorly simulating an SBRT delivery reported a median PTV of 9.9 cm³ (SD, 12.9) and a V₁₀ exposure of 92.8 cm³ (SD, 73.1) for the HDR cohort (16). An indirect comparison with our IORT results, accounting for larger target volumes (19.44 cm³), higher applied doses (40 Gy), and lower healthy liver exposure (V_{9,1} = 63.39 cm³), suggests that IORT would yield

TABLE 3 | Organs at risk exposure.

Constraints		Mean	SD
Liver V9.1/700 cm ³	IORT (cm ³)	63.39	35.67
	DIBH-SRS (cm ³)	150.12	81.43
	FB-SRS (cm ³)	306.13	128.75
Spinal cord 0.035 cm ³ /7 Gy	IORT (Gy)	0.00	0.00
	DIBH-SRS (Gy)	0.00	N.A.
	FB-SRS (Gy)	0.16	0.46
Spinal cord 1.2 cm ³ /10 Gy	IORT (Gy)	0.00	0.00
	DIBH-SRS (Gy)	0.00	N.A.
	FB-SRS (Gy)	0.00	0.00
Stomach 10 cm ³ /11.2Gy	IORT (Gy)	0.00	0.00
	DIBH-SRS (Gy)	0.00	N.A.
	FB-SRS (Gy)	0.03	0.08
Stomach Dmax 12.4Gy	IORT (Gy)	0.00	0.00
	DIBH-SRS (Gy)	0.00	0.00
	FB-SRS (Gy)	0.00	0.00
Biliary tract 25Gy	IORT (Gy)	2.04	3.25
	DIBH-SRS (Gy)	0.00	0.00
	FB-SRS (Gy)	0.10	0.29

Volumetric or maximum organs at risk exposure for all three explored modalities.

SD, standard deviation; IORT, intraoperative radiotherapy; DIBH, deep inspiration breath hold; FB, free breathing; SRS, stereotactic radiosurgery, NA, not assessable.

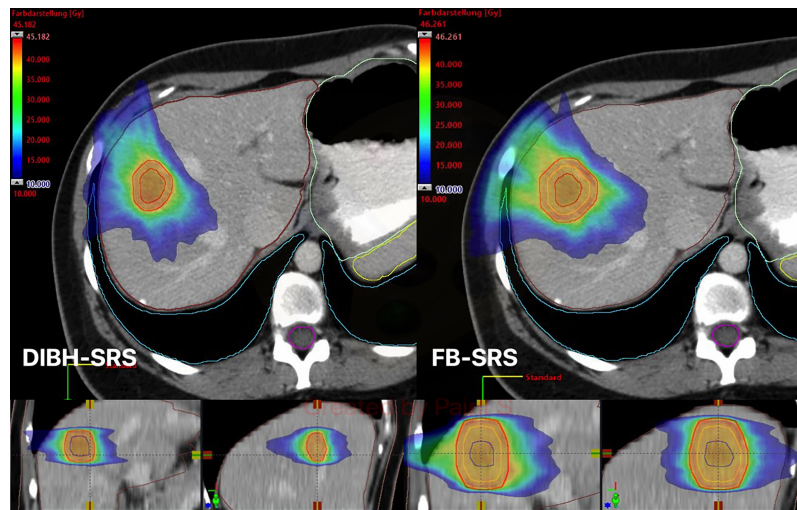


FIGURE 2 | Exemplary case of dose distribution with color wash display for both DIBH-SRS (left) and FB-SRS (right). DIBH, deep inspiration breath hold; SRS, stereotactic radiosurgery; FB, free-breathing; GTV, gross tumor volume (blue line); ITV, internal target volume (orange line); PTV, planning target volume (red line).

both superior delivery and tissue sparing in comparison to HDR. However, this method should be deemed as hypothesis generating, and a proper comparative dosimetric study should be performed before supporting any assumption.

The assessed OARs encompass the most critical to evaluate, according to the particular situation of the patients included in this work. This might be highly variable, depending on the tumor location and anatomical situation of other structures. Based on our findings, no intestinal segment or other surrounding organs were considered for reporting, as the doses delivered to these structures were negligible.

Regarding target volume coverage, a significant difference was observed in detriment of IORT. Respecting this, a major drawback related to the planning system was found: the underdosing area corresponds to the applicator's neck, which does not show relevant dose absorption at the target volume. Furthermore, the IORT planning software does not allow modifying the target volume as a hollow structure, which would be optimal to improve the assessment of the plan. Nonetheless, these differences could be disregarded due to the real conditions that the practitioner might face during surgery. The area related to this underdosing represents the entry path of the applicator, which will be cleared of any vital tissue. It is most relevant to assure a full contact between the applicator and the surface to irradiate.

Limitations to this study encompass its retrospective nature and inherent features. Performing a dosimetric comparison between diagnostic GTV imaging and a simulated resection cavity might be subject of bias and not reproducible during a surgical procedure. However, this method allows a direct dosimetric comparison between both delivery techniques. Defining the actual surface to treat must be performed *in situ* under surgeon's guidance. In addition, the relative biological

effectiveness (RBE) factor was not included among these calculations in order to ease comparing both techniques. Noteworthy, RBE is not to be considered a rigid factor and might be subject to change according to different variables, including depth of delivery. Furthermore, it has not been clinically validated until now. Nevertheless, we recommend considering this variable during plan calculations, according to previous dosimetric and *in vitro* investigations (17). Taken together, this study provides relevant information for daily practice by providing dose-distribution profiles, which should be considered for clinical prospective evaluations.

CONCLUSION

IORT could yield lower healthy liver tissue radiation exposure after non-anatomical liver metastasectomy, in comparison to SRS. Clinical prospective trials are warranted to confirm this hypothesis.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/**Supplementary Material**. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

This retrospective dosimetric study was dispensed from Institutional Review Board (IRB) approval due to its nature. All personal data were anonymized, and no related information

is provided in this manuscript, in consonance with the principles of the Declaration of Helsinki.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

DS: study conceptualization and design, data production, collection and statistical analysis, manuscript drafting, and editing. TM: study design, data production, and analysis. JH: manuscript review and editing. DK: manuscript review and editing. YN: manuscript review and editing. SG: manuscript review and editing. MG-C: manuscript review and editing. GF: manuscript review and editing. TV: manuscript review and editing. MK: manuscript review and editing. FG: study design, manuscript review, and editing. LS: study conceptualization and design, manuscript review, and editing. GS: study conceptualization and

design, data production, collection and statistical analysis, manuscript drafting, and editing. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This study was supported by institutional funds.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.767468/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Horn SR, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, Dawson LA, Tchelebi L, Gusani NJ, et al. Epidemiology of Liver Metastases. *Cancer Epidemiol* (2020) 67:101760. doi: 10.1016/j.canep.2020.101760
- Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary Colorectal Liver Metastasis: Resection Determines Outcome. *Arch Surg* (2006) 141(5):460–6; discussion 6–7. doi: 10.1001/archsurg.141.5.460
- Tang H, Li B, Zhang H, Dong J, Lu W. Comparison of Anatomical and Nonanatomical Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis: A Meta-Analysis of 5207 Patients. *Sci Rep* (2016) 6:32304. doi: 10.1038/srep32304
- de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 Resection by Necessity for Colorectal Liver Metastases: Is It Still a Contraindication to Surgery? *Ann Surg* (2008) 248(4):626–37. doi: 10.1097/SLA.0b013e31818a07f1
- Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreotas N, Tzanninis IG, Sasaki K, et al. Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg* (2018) 267(6):1047–55. doi: 10.1097/SLA.0000000000002552
- Huang C, Huang J, Luo H, Zong Z, Zhu Z. Comparative Efficacy of Preoperative, Postoperative, and Perioperative Treatments for Resectable Colorectal Liver Metastases: A Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol* (2019) 10:1052. doi: 10.3389/fphar.2019.01052
- Ardito F, Panettieri E, Vellone M, Ferrucci M, Coppola A, Silvestrini N, et al. The Impact of R1 Resection for Colorectal Liver Metastases on Local Recurrence and Overall Survival in the Era of Modern Chemotherapy: An Analysis of 1,428 Resection Areas. *Surgery* (2019) 165(4):712–20. doi: 10.1016/j.surg.2018.09.005
- Folkert MR, Meyer JJ, Aguilera TA, Yokoo T, Sanford NN, Rule WG, et al. Long-Term Results of a Phase I Dose-Escalation Trial and Subsequent Institutional Experience of Single-Fraction Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Liver Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2020). doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.07.899
- Garlipp B, Gibbs P, Van Hazel GA, Jeyarajah R, Martin RCG, Bruns CJ, et al. Secondary Technical Resectability of Colorectal Cancer Liver Metastases After Chemotherapy With or Without Selective Internal Radiotherapy in the Randomized SIRFLOX Trial. *Br J Surg* (2019) 106(13):1837–46. doi: 10.1002/bjs.11283
- Meyer JJ, Foster RD, Lev-Cohain N, Yokoo T, Dong Y, Schwarz RE, et al. A Phase I Dose-Escalation Trial of Single-Fraction Stereotactic Radiation Therapy for Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* (2016) 23(1):218–24. doi: 10.1245/s10434-015-4579-z
- Toesca DA, Osmundson EC, Eyben RV, Shaffer JL, Lu P, Koong AC, et al. Central Liver Toxicity After SBRT: An Expanded Analysis and Predictive Nomogram. *Radiother Oncol* (2017) 122(1):130–6. doi: 10.1016/j.radonc.2016.10.024
- Brunner TB, Bettinger D, Schultheiss M, Maruschke L, Sturm L, Bartl N, et al. Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Hepatocellular Carcinoma Not Suitable for Transarterial Chemoembolization (HERACLES: Hepatocellular Carcinoma Stereotactic Radiotherapy Clinical Efficacy Study). *Front Oncol* (2021) 11:653141. doi: 10.3389/fonc.2021.653141
- Koay EJ, Owen D, Das P. Radiation-Induced Liver Disease and Modern Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* (2018) 28(4):321–31. doi: 10.1016/j.semradonc.2018.06.007
- Hass P, Mohnike K, Kropf S, Brunner TB, Walke M, Albers D, et al. Comparative Analysis Between Interstitial Brachytherapy and Stereotactic Body Irradiation for Local Ablation in Liver Malignancies. *Brachytherapy* (2019) 18(6):823–8. doi: 10.1016/j.brachy.2019.08.003
- Wust P, Beck M, Dabrowski R, Neumann O, Zschaec S, Kaul D, et al. Radiotherapeutic Treatment Options for Oligotopic Malignant Liver Lesions. *Radiat Oncol* (2021) 16(1):51. doi: 10.1186/s13014-021-01779-5
- Walter F, Nierer L, Rottler M, Duque AS, Weingandt H, Well J, et al. Comparison of Liver Exposure in CT-Guided High-Dose Rate (HDR) Interstitial Brachytherapy Versus SBRT in Hepatocellular Carcinoma. *Radiat Oncol* (2021) 16(1):86. doi: 10.1186/s13014-021-01812-7
- Sethi A, Emami B, Small WJr., Thomas TO. Intraoperative Radiotherapy With INTRABEAM: Technical and Dosimetric Considerations. *Front Oncol* (2018) 8:74. doi: 10.3389/fonc.2018.00074

Conflict of Interest: DS has stocks from AstraZeneca GmbH. MG-C received travel expenses and honoraria from Bristol-Myers Squibb, Roche, MSD, IPSEN, Eisai, Amgen, and Servier not related to this work. FG received research grants and travel expenses from ELEKTA AB; grants, stocks, travel expenses, and honoraria from NOXXON Pharma AG; research grants, travel expenses and honoraria from Carl Zeiss Meditec AG; travel expenses and honoraria from Bristol-Myers Squibb, Roche Pharma AG, MSD Sharp and Dohme GmbH and AstraZeneca GmbH; non-financial support from Oncare GmbH and Opasca GmbH, not related to this work. LS GS received personal fees from Carl Zeiss Meditec AG, personal fees from Roche Pharma AG, personal fees from MedWave Clinical Research BV, and travels expenses from Guerbet GmbH.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Scafa, Muedder, Holz, Koch, Nour, Garbe, Gonzalez-Carmona, Feldmann, Vilz, Köksal, Giordano, Schmeel and Sarria. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

3. Danksagung

Mein besonderer Dank im Rahmen dieser Arbeit gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Christopher Schmeel, für die Überlassung des Themas. Als mein Mentor inspirierte er mich in wissenschaftlicher und auch klinischer Hinsicht und ist mir ein Vorbild für unermüdlichen Einsatz, Hilfsbereitschaft, Kameradschaft und aufrichtig kollegiale Zusammenarbeit. Ich bin ihm sehr dankbar. Mein Dank gilt gleichermaßen auch meiner geliebten Frau Caterina für Ihre ständige Geduld, Unterstützung und die entgangene gemeinsame Zeit. Darüber hinaus danke ich meinen Eltern, die meine Neugier und meine Interessen stets mit ihrem vollen Einsatz und Liebe unterstützt haben. Ihr Beispiel war mir immer Ansporn und Inspiration.

Außerdem danke ich all denen, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben, besonders Herrn Dr. Gustavo Sarria, der mir die Fertigstellung dieser Arbeit erst ermöglichte.