



# Stellenwert des 1,5-T-MR-Linearbeschleunigers für die primäre Therapie des Prostatakarzinoms

Daniel Wegener<sup>1</sup> · Daniel Zips<sup>1</sup> · Cihan Gani<sup>1</sup> · Simon Boeke<sup>1</sup> · Konstantin Nikolaou<sup>2</sup> · Ahmed E. Othman<sup>2,3</sup> · Haidara Almansour<sup>2</sup> · Frank Paulsen<sup>1</sup> · Arndt-Christian Müller<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

<sup>2</sup> Universitätsklinik für Radiologie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

<sup>3</sup> Universitätsklinik für Neuroradiologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

<sup>4</sup> Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Ludwigsburg, Deutschland

## In diesem Beitrag

- **Status quo**  
 Indikation • Standard der Bestrahlungstechnik • Strahlentherapie-Planung • Positionierungskontrolle • Hypofraktionierung, Ultrahypofraktionierung und intraprostaticher Boost
- **Konzept des MR-Linac**  
 Kooperation zwischen Radiologie und Radioonkologie
- **Therapie des Prostatakarzinoms am 1,5-T-MR-Linac**  
 Machbarkeit • Visualisierung • Intrafraktionelle Lageverschiebung und Positionierungskontrolle • Ultrahypofraktionierung und intraprostaticher Boost • Outcome-Daten • Toxizität
- **Zusätzliche Chancen des MR-Linac**  
 Funktionelle Bildgebung • Reduktion der Sicherheitssäume • Autokonturierungstools und automatische Planberechnung • MR-only-Workflow
- **Einschränkungen**

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der potenzielle Nutzen des verbesserten Weichteilkontrastes von MR-Sequenzen gegenüber der Computertomographie (CT) für die Radiotherapie des Prostatakarzinoms ist bekannt und führt zu konsistenteren und kleineren Zielvolumina sowie verbesserter Risikoorganschonung. Hybridgeräte aus Magnetresonanztomographie (MRT) und Linearbeschleuniger (MR-Linac) stellen eine neue vielversprechende Erweiterung der radioonkologischen Therapieoptionen dar.

**Material und Methoden:** Dieser Artikel gibt eine Übersicht über bisherige Erfahrungen, Indikationen, Vorteile und Herausforderungen für die Radiotherapie des primären Prostatakarzinoms mit dem 1,5-T-MR-Linac.

**Ergebnisse:** Alle strahlentherapeutischen Therapieindikationen für das primäre Prostatakarzinom können mit dem 1,5-T-MR-Linac abgedeckt werden. Die potenziellen Vorteile umfassen die tägliche MR-basierte Lagekontrolle in Bestrahlungsposition und die Möglichkeit der täglichen Echtzeitanpassung des Bestrahlungsplans an die aktuelle Anatomie der Beckenorgane (adaptive Strahlentherapie). Zusätzlich werden am 1,5-T-MR-Linac funktionelle MRT-Sequenzen für individuelles Response-Assessment für die Therapieanpassung untersucht. Dadurch soll das therapeutische Fenster weiter optimiert werden. Herausforderungen stellen u. a. die technische Komplexität und die Dauer der Behandlungssitzung dar.

**Schlussfolgerung:** Der 1,5-T-MR-Linac erweitert das radioonkologische Spektrum in der Therapie des Prostatakarzinoms und bietet Vorteile durch tagesaktuelle MRT-basierte Zielvolumendefinition und Planadaptation. Weitere klinische Untersuchungen sind notwendig, um die Patienten zu identifizieren, die von der Behandlung am MR-Linac gegenüber anderen strahlentherapeutischen Methoden besonders profitieren.

### Schlüsselwörter

Adaptive Strahlentherapie · MR-geführte Radiotherapie · Linearbeschleuniger · Weichteilkontrast · Lagerungskontrolle



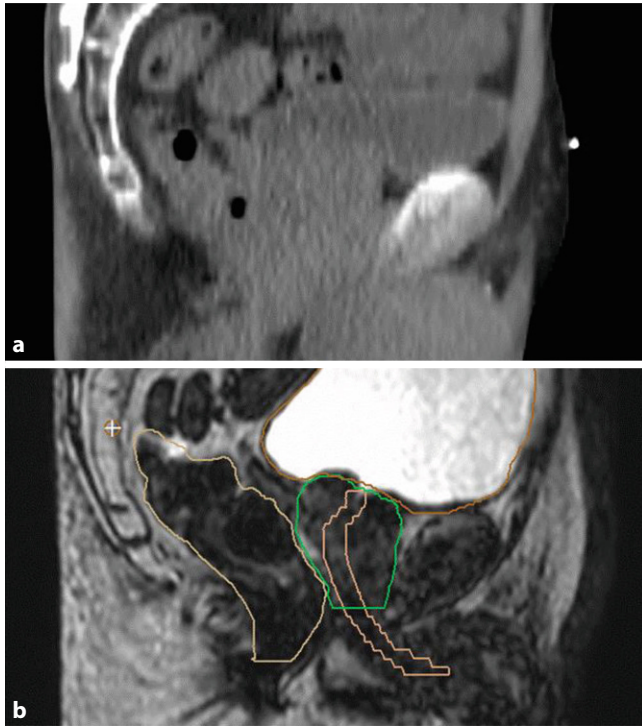
QR-Code scannen & Beitrag online lesen

## Status quo

### Indikation

Die perkutane Strahlentherapie bietet für lokalisierte Prostatakarzinome eine kurative Therapieoption als onkologisch gleichwertige Alternative zur radikalen

Prostatektomie [1]. Patienten werden im interdisziplinären Konsens ausführlich über die Vor- und Nachteile der verschiedenen kurativen Therapieoptionen je nach Risikokonstellation (aktive Überwachung, Strahlentherapie, Operation) informiert.



**Abb. 1** ◀ a Sagittaler Vergleich der Beckenanatomie von Cone-beam-Computertomographie (CT) vs. b T2w-Magnetresonanztomographie (MRT, 1,5 T-MR-Linac Unity™) z. B. als Grundlage für die tägliche Positionskorrektur der Bestrahlung. (grün Prostata, zusätzlich sind Harnblase, Rektum und Urethra dargestellt)

### Standard der Bestrahlungstechnik

Aktueller Standard ist eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), häufig als „volumetric arc therapy“ (VMAT) mit täglicher Positionskontrolle und -anpassung auf Basis täglicher „on-board“ cone-beam CTs (cbCT) an den Bestrahlungsplan [1]. Dabei wird die Tischposition täglich korrigiert, um den initial angefertigten Bestrahlungsplan bestmöglich reproduzieren zu können.

### Strahlentherapie-Planung

Standardmäßig erfolgt die CT-gestützte Planung einer IMRT der Prostata heutzutage unter Zuhilfenahme einer diagnostischen Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata oder besser einer (anatomisch exakten) Planungs-MRT in Bestrahlungsposition. Es ist bereits seit Jahren bekannt, dass eine MRT-basierte Definition des Zielvolumens und der Risikoorgane zu signifikant kleineren Zielvolumina führt und dadurch eine geringere Intra- und Interobserver-Variabilität erreicht wird [2]. Hierdurch kann die Strahlenbelastung der Risikoorgane und damit die Nebenwirkungsrate reduziert werden [2].

### Positionierungskontrolle

Bisher war während der Bestrahlungsserie die tägliche „on-board“-Positionskontrolle auf (native) kV- oder MV-CT-Bilder beschränkt. Der Weichteilkontrast von Prostata zu Rektumvorderwand, Blase und weiteren umliegenden Strukturen ist dabei eingeschränkt (▣ Abb. 1; [3]). Die Bestrahlungsposition wird in der klinischen Routine anhand der CT-Anatomie der Beckenorgane, knöcherner Hilfsstrukturen und implantierter Goldmarker festgelegt und ggf. korrigiert [4]. Für die intrafraktionelle Positionskontrolle stehen kV-, MV-Röntgenaufnahmen, ultraschallbasierte und oberflächendetektionstechniken zur Verfügung.

### Hypofraktionierung, Ultrahypofraktionierung und intraprostaticher Boost

Die zunehmende Evidenz und Verbreitung von moderater sowie extremer Hypofraktionierung bzw. Ultrahypofraktionierung, z. B.  $7 \times 6,1$  Gy oder  $5 \times 7,25$  Gy [5, 6] sowie die Verwendung eines Boosts auf intraprostatiche Tumorerläsionen [7] erweitern in Zukunft das Therapiespektrum der modernen Radioonkologie. Eine wichtige Herausforderung für den sicheren Einsatz ultrahypofraktionierter Konzepte ist die inter- und

intrafraktionelle Variabilität des Zielvolumens (Prostata  $\pm$  Samenblasen) und der angrenzenden Risikoorgane (v. a. Rektumvorderwand, Harnblase und Urethra) von jeweils mehreren Millimetern insbesondere in anteroposteriorer Dimension [8, 9]. Dabei sind Deformierungen des Zielvolumens ebenfalls möglich [8]. Die Sicherstellung der punktgenauen Dosisapplikation stellt eine Limitation der bisherigen Radiotherapieplanung und Durchführung dar [3].

### Konzept des MR-Linac

Äußerst vielversprechend, insbesondere für die primäre Radiotherapie des Prostatakarzinoms, ist bezüglich der o.g. Einschränkungen das Hybridgerät aus MRT und Linearbeschleuniger (MR-Linac). Ziel dieser Technologie ist es, tägliche anatomische Kontrollen *online* anhand anatomischer MRT-Sequenzen zu ermöglichen und zusätzlich tagesindividuelle Adaptationen der Bestrahlungspläne anhand der aktuellen Anatomie zu ermöglichen. Letztlich sollen so die Heilungsraten weiter verbessert und Nebenwirkungen reduziert werden [10].

Aktuell werden MR-Linacs von zwei Firmen klinisch vertrieben: Der 1,5 T Unity™ (Elekta AB, Stockholm, Schweden) und der 0,35 T MRIdian™ (Viewray Inc, Oakwood, Ohio, USA). Bezüglich des Aufbaus, Workflow, technischer Spezifikationen und Limitationen sei auf weiterführende Literatur verwiesen [11–14]. Einen hervorragenden, aktuellen Überblick gibt der Artikel von Hoegen et al. [10]. In Tübingen wird ein 1,5-T-MR-Linac seit 2018 klinisch betrieben (▣ Abb. 2).

### Kooperation zwischen Radiologie und Radioonkologie

Dieses neue Hybridgerät stellt für Radioonkologen einen Paradigmenwechsel dar und setzt einerseits neue Arbeitsabläufe voraus, insbesondere das tägliche *Live*-Adaptieren von Bestrahlungsplänen. Andererseits rückt nun in großem Ausmaß die komplexe MR-Technologie und -Bildakquisition und insbesondere deren Bewertung in den Vordergrund. Radioonkologen, Medizinphysiker und MTRA der Strahlentherapie benötigen eine Ausbil-



**Abb. 2** ▲ Hybrid-Bestrahlungsgerät Unity™ (Elekta Instrument AB Stockholm, Schweden) in Tübingen: Ein 1,5T MRT kombiniert mit einem 7 MV Linearbeschleuniger. (Mit freundlicher Genehmigung von © Universitätsklinikum Tübingen, Britt Moulien. Alle Rechte vorbehalten)

derung in der MR-Diagnostik und auch Grundlagenwissen für die Anwendung der MRT in der Strahlentherapie. Aufgrund eigener Erfahrungen erachten es die Autoren als unverzichtbar, dass bereits vor der klinischen Einführung eine enge Kooperation mit der diagnostischen Radiologie und MRT-erfahrenen Medizinphysikern stattfindet. Zusätzlich haben sie eine DFG-geförderte wissenschaftliche Kooperation zwischen Radiologie, MR-Physik, biomedizinischer Physik und Radioonkologie etabliert, um die MR-geführte Strahlentherapie als innovative Form der Präzisionsmedizin weiterzuentwickeln und den klinischen Stellenwert dieser Technologie zu validieren.

### Therapie des Prostatakarzinoms am 1,5-T-MR-Linac

Im Folgenden werden bisherige Studienergebnisse, Erfahrungen, Chancen und Herausforderungen insbesondere des 1,5-T-MR-Linac (MR-Linac) für die Therapie des primären Prostatakarzinoms dargestellt.

### Machbarkeit

Die primäre Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms kann am MR-Linac sicher durchgeführt werden [15–17]. Alle aktuellen Konzepte können sehr gut reali-

siert werden. Dabei wird vor jeder Bestrahlung eine schnelle anatomisch optimierte Sequenz angefertigt (T2w oder T2\*w) und die Beckenanatomie evaluiert sowie der Behandlungsplan entsprechend adaptiert. In ersten Studien konnte für das Clinical Target Volume (CTV) am MR-Linac eine geringe Dosisvarianz im Behandlungsverlauf gezeigt werden ([18]; CTV D99% Abdeckung  $-2,2\% \pm 2,9\%$ ), was einer konstant guten Abdeckung des Zielvolumens bei jeder Fraktion entspricht. Dadurch blieb gleichzeitig auch die Belastung der Risikoorgane konstant gering (Dosisvarianz an Harnblase  $+1,6\% \pm 2,3\%$ , am Rektum  $-0,2\% \pm 2,2\%$ , bezogen jeweils auf dasjenige Volumen, welches 60 Gy oder mehr erhielt).

Vor allem für diejenigen Patienten, welche größere interfraktionelle Organbeweglichkeit im Becken zeigen, konnte ein dosimetrischer Vorteil der Bestrahlung am MR-Linac gegenüber einem *normalen* Linac gezeigt werden. Andererseits spielt für diejenigen Patienten, welche über die Dauer der Radiotherapie eine stabile Anatomie präsentieren, der Vorteil der täglichen Adaptation am MR-Linac keine entscheidende Rolle [15].

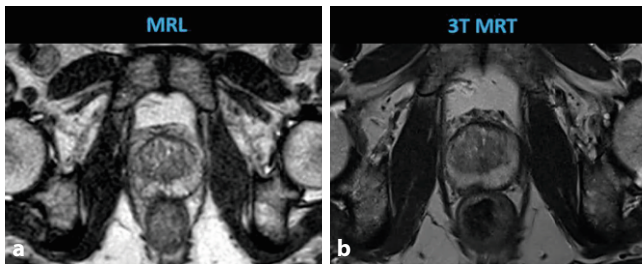
### Visualisierung

Für die Bestrahlungsplanung anhand T2w und T2\*w konnte am MR-Linac im Vergleich zur CT eine deutlich reduzierte Intra- und Interobserver-Variabilität gezeigt werden [19].

Die Bildqualität am MR-Linac ist aufgrund der technischen Eigenschaften (z. B. nur 8-Kanal-Empfängerspule, geteilter Magnet des Hybridgeräts) gegenüber diagnostischen MRT-Scannern eingeschränkt (Abb. 3; [20]). Hervorzuheben ist, dass die MR-Bildgebung am MR-Linac nicht zu diagnostischen Zwecken erfolgt, sondern zur Bildführung der adaptiven Bestrahlung dient. Wichtig sind dafür anatomisch exakte, schnelle Sequenzen, um jede Bestrahlung präzise, rasch und ohne Positionsveränderung durch Organfüllung oder Patientenbewegung durchführen zu können [21]. Die Bildqualität von T2w- und diffusionsgewichteter Bildgebung (DWI) einer diagnostischen 3-T-MRT wurde mit Routine-Sequenzen des 1,5-T-MR-Linac in einer prospektiven Studie verglichen. Darin konnte gezeigt werden, dass eine annähernd vergleichbare Qualität einer schnellen 2-minütigen T2w-Sequenz am MR-Linac im Vergleich zu einer diagnostischen 3-T-MRT-T2w-Sequenz (Letzteres mit Spasmolytikum) erzielt werden kann [20]. Auch für einen Boost intraprostatischer Tumorerkrankungen erscheint der 1,5-T-MR-Linac aufgrund des MRT-Weichteilkontrasts gut geeignet [22].

### Intrafraktionelle Lageverschiebung und Positionierungskontrolle

Aktuell dauert eine Bestrahlungssitzung am 1,5-T-MR-Linac pro Patient 20–45 min („in-room time“, Durchschnitt ca. 30 min; zum Vergleich: an einem Linac liegt die tägliche Dauer bei ca. 10 min, [23]). Dabei erhöht sich das Risiko für eine intrafraktionelle Lageverschiebung der Beckenorgane mit der Liegedauer und ist prinzipiell am MR-Linac größer als an einem *normalen* Linac [21]. Die Lagekontrolle und -korrektur während der gesamten Prozedur ist daher besonders wichtig. Dies wird durch mehrfache Kontrollen während der adaptiven Planung und durch „motion monitoring“ während der Strahlapplikation sichergestellt, d. h. die MRT-Bildgebung er-



**Abb. 3** ▲ Axiale Gegenüberstellung einer T2-Wichtung von 1,5-T-MR-Linac (MRL, a) und einer diagnostischen 3-T-MRT (3T MRT, Magnetom Skyra, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; b) bei einem 64-jährigen Patienten mit histologisch gesichertem cT2a-Adenokarzinom der Prostata („intermediate risk“)

folgt zeitgleich während der Bestrahlung [23]. Bei Abweichungen durch Bewegungen kann der Strahl unterbrochen und eine Korrektur vorgenommen werden.

### Ultrahypofraktionierung und intraprostatischer Boost

Die Ultrahypofraktionierung als stereotaktische Radiotherapie war am MR-Linac ohne invasive Positionsmarker in kleineren Serien jeweils gut möglich [24, 25]. Dabei wurde stets das „motion monitoring“ als Positionskontrolle während der Radiotherapie genutzt. Auch eine Planungsstudie zeigt eine ausreichende Zielvolumenabdeckung und sichere Applikation einer ultrahypofraktionierten Bestrahlung in 5 Sitzungen [26]. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass der bis zu 30-minütige Workflow der täglichen Bildakquisition und Planadaptation vor der eigentlichen Bestrahlung bereits eine relevante Verschiebung des Zielvolumens aufgrund der Füllung und Bewegung der Beckenorgane bedeuten kann. Eine erneute Anpassung des Bestrahlungsplans an die neue Anatomie kann notwendig werden, und auch während der Bestrahlung bleibt das „motion monitoring“ wesentliche Voraussetzung für eine präzise Dosisapplikation [27].

### Outcome-Daten

Bisher liegen kaum Daten zum Outcome der Bestrahlung des Prostatakarzinoms am MR-Linac vor. Dabei ist zu berücksichtigen, dass valide Ergebnisse zu onkologischen Endpunkten ein mittleres Follow-up von mehreren Jahren in der Größenordnung von mindestens 10 Jahren erreichen soll-

ten, um sinnvoll den Stellenwert einer Behandlungsmethode zu evaluieren.

Prospektive Studien, die onkologische Outcome-Daten messen, laufen bereits, und Ergebnisse werden ab 2024 erwartet: z.B. die Beobachtungsstudien MOMENTUM (Multiple Outcome Evaluation of Radiotherapy Therapy Using the MR-linac Study, NCT 04075305) oder MIRAGE (Magnetic Resonance Imaging-Guided Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer, NCT 04384770), die eine Ultrahypofraktionierung am MR-Linac oder CT-basiert an einem normalen Linac vergleicht.

### Toxizität

Es existieren ebenfalls wenige Ergebnisse zu Spätfolgen nach Radiotherapie am MR-Linac. Auch bezüglich der gastrointestinalen (GI) Toxizität und der urogenitalen (GU) Toxizität werden die o.g. Studien erwartet. Zur (vorübergehenden) Akuttoxizität während Therapie existieren Daten aus einer Phase-II-Studie zur Ultrahypofraktionierung. Es wurden in einem Kollektiv von 101 Patienten mit Intermediate-risk- und High-risk-Prostatakarzinom, welche jeweils 36,25 Gy in 5 Fraktionen erhielten, GU- und GI-Toxizität (RTOG, CTCAE) Grad 2 von 20 % und 3 % beschrieben; eine Toxizität Grad  $\geq 3$  trat nicht auf [28]. In einer weiteren Studie mit 25 Low-risk- und Intermediate-risk-Patienten, welche jeweils 35 Gy in 5 Fraktionen erhielten, wurden 12 % akute Grad-2-GU-Toxizität und keine Grad-3-Toxizität beschrieben [16]. Diese Raten decken sich mit Toxizitätsraten an normalen Linacs [5, 6].

## Zusätzliche Chancen des MR-Linac

Ausblickend sind am MR-Linac weitere Verbesserungen der Radiotherapie des Prostatakarzinoms zu erwarten.

### Funktionelle Bildgebung

Es besteht die Hoffnung, dass durch Implementierung von Informationen aus funktionellen Sequenzen in die Bestrahlungsplanung eine Therapieoptimierung erreicht werden kann. Für die Zielvolumenkonturierung, insbesondere für intraprostatische Boosts, wird dies bereits genutzt [29, 30]. Darüber hinaus bietet der MR-Linac die Option, funktionelle Bildgebung, insbesondere DWI, auch während der Therapie als prognostischen Parameter bzgl. Outcome oder Toxizitätsentstehung zu nutzen und ohne Umwege der Fusionierung bei Offline-Workflows direkt in die adaptive Bestrahlungsplanung und -applikation in Echtzeit zu integrieren sowie individuelle Konzepte wie „dose painting“ zu ermöglichen [31, 32]. Dieser Ansatz der individuell biologisch adaptierten Radiotherapie anhand von Informationen aus funktionellen Sequenzen wird in der Strahlentherapie schon länger verfolgt [33], und aktuell widmen sich viele Arbeitsgruppen diesem Thema. Erste Ergebnisse scheinen vielversprechend: DWI und dynamisch kontrastverstärkte Sequenzen können sicher und reproduzierbar durchgeführt werden [20, 34]. Bisher existiert aber noch kein klinisch validiertes Modell, das eine Vorhersage von Tumoransprechen oder Toxizität für die Radiotherapie des Prostatakarzinoms quantitativ ermöglicht.

### Reduktion der Sicherheitssäume

Durch verbesserte Abgrenzbarkeit der Organe und tägliche Planadaptation an die aktuelle Anatomie könnte der interfraktionelle Sicherheitssäum reduziert werden [35]. Daher muss untersucht werden, ob eine Reduktion der Sicherheitssäume von CTV („clinical target volume“) auf PTV („planning target volume“) erfolgen kann, ohne dass durch „target miss“ aufgrund intrafraktioneller Verschieblichkeit die Tumorkontrollrate sinkt. In einer aktuellen Simulationsstudie zur ultrahypofraktio-

nierten Radiotherapie des Prostatakarzinoms am MR-Linac fand eine schwedische Gruppe relevante Unterdosierungen im Zielvolumen mit abnehmenden Sicherheitssäumen [27]. Es bleibt abzuwarten, ob die intrafraktionelle Verschiebung des Zielvolumens sowohl während der Planadaptation als auch während der Dauer der Bestrahlung ausreichend berücksichtigt werden kann. Perspektivisch könnten Tracking-Verfahren dieses Problem lösen [21].

## Autokonturierungs-Tools und automatische Planberechnung

Aktuell stellt die manuelle tägliche Neukonturierung den zeitaufwändigsten Arbeitsschritt am MR-Linac dar [24]. Die Implementierung von Autokonturierungstools und anderen Applikationen zur Workflow-Automatisierung und -Beschleunigung stellen (nicht nur am MR-Linac) einen Forschungsschwerpunkt in der Strahlentherapie und Radiologie dar. Diesbezüglich sind zeitnah Verkürzungen der täglichen Therapiedauer pro Patient zu erwarten [36]. In einer „Proof-of-principle“-Studie konnte bereits eine vollautomatisierte Konturierung und Bestrahlungsplanung durchgeführt und diesen Plan online-adaptiv genutzt werden [37].

## MR-only-Workflow

Die Bestrahlungsplanung anhand von MRT und daraus errechnetem synthetischem CT ist bereits seit einigen Jahren klinisch evaluiert [38]. Die Ungenauigkeiten der Dosimetrie sind bekannt und liegen generell unter 1% [39]. Durch Verzicht auf eine Planungs-CT kann die Strahlenbelastung für Patienten reduziert werden. Bei einigen Patienten wird z. B. aufgrund von MR-Artefakten durch Prothesen allerdings auch zukünftig eine CT notwendig sein.

## Einschränkungen

Limitationen stellen die notwendige *MR-Tauglichkeit* der Patienten, die *Sitzungsdauer pro Patient* von 20–45 min und der *Ressourcenverbrauch* dar: Der Betriebsaufwand für das Team mit MTRA, Arzt und Medizinphysiker sowie QA-Anforderungen

ist im Vergleich zur *Standard-CT*-gestützten Strahlentherapie erheblich. Zusätzlich besteht ein hoher Bedarf für eine enge Kooperation mit MR-Physikern und -Radiologen, damit die Vorteile der Hybrid-MR-Technologie in vollem Umfang genutzt werden können [24, 40].

### Fazit für die Praxis

- Der 1,5-T-MR-Linac kann die bestehenden Strahlentherapie-Indikationen für das Prostatakarzinom abdecken und bietet dabei konzeptionell die Vorteile des MRT-Weichteilkontrasts und der täglichen individuellen Planadaptation in Echtzeit.
- Darüber hinaus erscheinen stereotaktische Bestrahlungskonzepte einschließlich Boost intraprostatischer Tumorkläsionen mit Schonung der Harnröhre am MR-Linac vielversprechend.
- Eine Live-Bildgebung während der Radiotherapie sichert die Lagerungskontrolle.
- Erste Ergebnisse zeigen eine gute Machbarkeit von konventionellen Konzepten und Ultrahypofraktionierung ohne intraprostatische Marker und vergleichbare Akuttoxizität.
- Aussagekräftige Langzeitergebnisse großer Kollektive stehen noch aus.
- Zusätzlich werden neue Therapiekonzepte verfolgt, u. a. Therapieindividualisierung und Response-Assessment anhand funktioneller MRT-Sequenzen.
- Insbesondere deshalb besteht ein hoher Bedarf an enger Kooperation zwischen allen Berufsgruppen der Radiologie, Medizintechnik und Radioonkologie.

### Korrespondenzadresse



**Dr. Daniel Wegener**

Universitätsklinik für Radioonkologie,  
Universitätsklinikum Tübingen, Eberhard Karls  
Universität Tübingen  
Hoppe-Seyley-Str. 3, 72076 Tübingen,  
Deutschland  
Daniel.Wegener@med.uni-tuebingen.de

## Einholung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** D. Wegener, D. Zips, C. Gani, S. Boeke, K. Nikolaou, A.E. Othman, H. Almansour, F. Paulsen und A.-C. Müller: Das MR-Linac Programm (DZ, CG, AO, ACM) der Klinik wird gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (ZI 736/2-1; PAK997/1; MU 4603/1-1). Es bestehen Forschungsoperationen (DW, CG, SB, DZ, ACM) mit Elekta (1,5 T MR-Linac Unity), Philips, Siemens, Dr. Sennewald Medizintechnik, Kaiku Health, TheraPanacea, PTW, ITV.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) (2019) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.1, S 345 (AWMF Registernummer: 043/0220L)
2. Rasch C, Barillot I, Remeijer P, Touw A, van Herk M, Lebesque JV (1999) Definition of the prostate in CT and MRI: a multi-observer study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43(1):57–66. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)00351-4](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00351-4)
3. Morrow NV, Lawton CA, Qi XS, Li XA (2012) Impact of computed tomography image quality on image-guided radiation therapy based on soft tissue registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(5):e733–738. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.043>
4. Wegener D, Zips D, Thorwarth D, Weiß J, Othman AE, Grosse U, Notohamiprodjo M, Nikolaou K, Müller AC (2019) Precision of T2 TSE MRI-CT-image fusions based on gold fiducials and repetitive T2 TSE MRI-MRI-fusions for adaptive IGRT of prostate cancer by using phantom and patient data. *Acta Oncol* 58(1):88–94. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2018.1518594>
5. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thelénberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, Kindblom J, Ginman C, Johansson B, Björnlin-

## Primary treatment of prostate cancer using 1.5 T MR-linear accelerator

**Background:** Hybrid devices of MR-scanners and linear accelerators (MR-Linacs) represent a new and promising extension of radiotherapeutic options for prostate cancer. The potential advantage of magnetic resonance imaging (MRI) over computed tomography (CT) for soft tissue contrast is well-known and leads to more consistent and smaller target volumes and improved normal tissue sparing.

**Objectives:** This article presents an overview of clinical experience, indications, advantages and challenges of utilizing a 1.5 T MR-Linac in the setting of radiotherapy of prostate cancer.

**Results:** All current indications for radiotherapy of prostate cancer can be treated with an MR-Linac. The advantages include daily MR-based imaging in treatment position and daily adaption of the treatment plan on current anatomy (adaptive radiotherapy). Additionally, functional MRI sequences might be exploited to enhance treatment individualization and response assessment. Ultimately treatment on an MR-Linac might further increase the therapeutic window. The limitations of using MR-Linac include treatment complexity and the duration of each session.

**Conclusions:** MR-Linacs expand the spectrum of radiotherapeutic options for prostate cancer. Increased precision can be reached with daily MRI-based target volume definition and plan adaption. Clinical studies are necessary to identify patient groups who would benefit most from radiotherapy on a MR-Linac.

### Keywords

Adaptive radiotherapy · MR-guided radiotherapy · Radiosurgery · Soft tissue contrast · Patient positioning

- ger K, Seke M, Agrup M, Fransson P, Tavelin B, Norman D, Zackrisson B, Anderson H, Kjellén E, Franzén L, Nilsson P (2019) Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 394(10196):385–395. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31131-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31131-6)
6. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, Ford D, Tolan S, Jain S, Martin A, Staffurth J, Camilleri P, Kancharla K, Frew J, Chan A, Dayes IS, Henderson D, Brown S, Cruickshank C, Burnett S, Duffton A, Griffin C, Hinder V, Morrison K, Naismith O, Hall E, van As N (2019) Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 20(11):1531–1543. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30569-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30569-8)
  7. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, Haustermans K, Monnikhof EM, Smeenk RJ, Kunze-Busch M, de Boer JCJ, van der Voort van Zijp J, van Vulpen M, Draulans C, van den Bergh L, Isebaert S, van der Heide UA (2021) Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: results from the FLAME randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 39(7):787–796. <https://doi.org/10.1200/jco.2020.02873>
  8. Jmour O, Benna M, Champagnol P, Ben Mrad M, Hamrouni A, Obeid L, Lahmamssi C, Bousarsar A, Vial N, Rehaïlia-Blanchard A, Sotton S, Lan M, Langrand-Escure J, Vallard A, Magné N (2020) CBCT evaluation of inter- and intra-fraction motions during prostate stereotactic body radiotherapy: a technical note. *Radiat Oncol* 15(1):85. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01534-2>
  9. Sheng Y, Li T, Lee WR, Yin FF, Wu QJ (2017) Exploring the margin recipe for online adaptive radiation therapy for intermediate-risk prostate cancer: an intrafractional seminal vesicles motion analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98(2):473–480. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.089>
  10. Hoegen P, Spindeldreier CK, Buchele C, Ripcke C, Regnery S, Weykamp F, Klüter S, Debus J, Hörner-Rieber J (2021) Magnetic-resonance-guided radiotherapy: the beginning of a new era in radiation oncology? *Radiologe* 61(1):13–20. <https://doi.org/10.1007/s00117-020-00761-8>
  11. Winkel D, Bol GH, Kroon PS, van Asselen B, Hackett SS, Werensteijn-Honingh AM, Intven MPW, Eppinga WSC, Tijssen RHN, Kerkmeijer LGW, de Boer HCJ, Mook S, Meijer GJ, Hes J, Willemsen-Bosman M, de Groot-van Breugel EN, Jürgenliemk-Schulz IM, Raaymakers BW (2019) Adaptive radiotherapy: the Elekta unity MR-linac concept. *Clin Transl Radiat Oncol* 18:54–59. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.04.001>
  12. Tijssen RHN, Philippens MEP, Paulson ES, Glitzner M, Chugh B, Wetscherek A, Dubec M, Wang J, van der Heide UA (2019) MRI commissioning of 1.5 T MR-linac systems—a multi-institutional study. *Radiother Oncol* 132:114–120. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.12.011>
  13. Klüter S (2019) Technical design and concept of a 0.35 T MR-Linac. *Clin Transl Radiat Oncol* 18:98–101. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.04.007>
  14. Tocco BR, Kishan AU, Ma TM, Kerkmeijer LGW, Tree AC (2020) MR-guided radiotherapy for prostate cancer. *Front Oncol* 10:616291. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.616291>
  15. Dunlop A, Mitchell A, Tree A, Barnes H, Bower L, Chick J, Goodwin E, Herbert T, Lawes R, McNair H, McQuaid D, Mohajer J, Nilawar R, Pathmanathan A, Smith G, Hanson I, Nill S, Oelfke U (2020) Daily adaptive radiotherapy for patients with prostate cancer using a high field MR-linac: Initial clinical experiences and assessment of delivered doses compared to a C-arm linac. *Clin Transl Radiat Oncol* 23:35–42. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.04.011>
  16. Alongi F, Rigo M, Figlia V, Cuccia F, Giaj-Levra N, Nicosia L, Ricchetti F, Sicignano G, De Simone A, Naccarato S, Ruggieri R, Mazzola R (2020) 1.5 T MR-guided and daily adapted SBRT for prostate cancer: feasibility, preliminary clinical tolerability, quality of life and patient-reported outcomes during treatment. *Radiat Oncol* 15(1):69. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01510-w>
  17. Tetar SU, Bruynzeel AME, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Bohoudi O, Palacios MA (2019) Clinical implementation of magnetic resonance imaging guided adaptive radiotherapy for localized prostate cancer. *Phys Imaging Radiat Oncol* 9:69–76. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2019.02.002>
  18. Kontaxis C, de Muinck Keizer DM, Kerkmeijer LGW, Willigenburg T, den Hartogh MD, van der Voort van Zyp JRN, de Groot-van Breugel EN, Hes J, Raaymakers BW, Legendijk JJW, de Boer HCJ (2020) Delivered dose quantification in prostate radiotherapy using online 3D cine imaging and treatment log files on a combined 1.5 T magnetic resonance imaging and linear accelerator system. *Phys Imaging Radiat Oncol* 15:23–29. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2020.06.005>
  19. Pathmanathan AU, McNair HA, Schmidt MA, Brand DH, Delacroix L, Eccles CL, Gordon A, Herbert T, van As NJ, Huddart RA, Tree AC (2019) Comparison of prostate delineation on multimodality imaging for MR-guided radiotherapy. *Br J Radiol* 92(1095):20180948. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180948>
  20. Almansour H, Afat S, Fritz V, Schick F, Nachbar M, Thorwarth D, Zips D, Müller AC, Nikolaou K, Othman AE, Wegener D (2021) Prospective image quality and lesion assessment in the setting of MR-guided radiation therapy of prostate cancer on an MR-linac at 1.5 T: a comparison to a standard 3 T MRI. *Cancers (Basel)*. <https://doi.org/10.3390/cancers13071533>
  21. de Muinck Keizer DM, Pathmanathan AU, Andreychenko A, Kerkmeijer LGW, van der Voort van Zyp JRN, Tree AC, van den Berg CAT, de Boer JCJ (2019) Fiducial marker based intra-fraction motion assessment on cine-MR for MR-linac treatment of prostate cancer. *Phys Med Biol* 64(7):07NT02. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab09a6>
  22. Pathmanathan AU, Schmidt MA, Brand DH, Kousi E, van As NJ, Tree AC (2019) Improving fiducial and prostate capsule visualization for radiotherapy planning using MRI. *J Appl Clin Med Phys* 20(3):27–36. <https://doi.org/10.1002/acm2.12529>
  23. de Muinck Keizer DM, Kerkmeijer LGW, Willigenburg T, van Lier A, Hartogh MDD, van der Voort van Zyp JRN, de Groot-van Breugel EN, Raaymakers BW, Legendijk JJW, de Boer JCJ (2020) Prostate intrafraction motion during the preparation and delivery of MR-guided radiotherapy sessions on a 1.5 T MR-Linac. *Radiother Oncol* 151:88–94. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.06.044>
  24. Willigenburg T, de Muinck Keizer DM, Peters M, Claes A, Legendijk JJW, de Boer HCJ, van der Voort van Zyp JRN (2021) Evaluation of daily online contour adaptation by radiation therapists for prostate cancer treatment on an MRI-guided linear accelerator. *Clin Transl Radiat Oncol* 27:50–56. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.01.002>

25. Ruggieri R, Rigo M, Naccarato S, Gurrera D, Figlia V, Mazzola R, Ricchetti F, Nicosia L, Giaj-Levra N, Cuccia F, Vitale C, Stavreva N, Pressyanov DS, Stavrev P, Pellegrini R, Alongi F (2020) Adaptive SBRT by 1.5 T MR-linac for prostate cancer: on the accuracy of dose delivery in view of the prolonged session time. *Phys Med* 80:34–41. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.09.026>
26. Mohajer J, Dunlop A, Mitchell A, Goodwin E, Nill S, Oelfke U, Tree A (2021) Feasibility of MR-guided ultrahypofractionated radiotherapy in 5, 2 or 1 fractions for prostate cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* 26:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.10.005>
27. Mannerberg A, Persson E, Jonsson J, Gustafsson CJ, Gunnlaugsson A, Olsson LE, Ceberg S (2020) Dosimetric effects of adaptive prostate cancer radiotherapy in an MR-linac workflow. *Radiat Oncol* 15(1):168. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01604-5>
28. Bruynzeel AME, Tetar SU, Oei SS, Senan S, Haasbeek CJA, Spoelstra FOB, Piet AHM, Meijnen P, Bakker van der Jagt MAB, Fraikin T, Slotman BJ, van Moerselaar RJA, Lagerwaard FJ (2019) A prospective single-arm phase 2 study of stereotactic magnetic resonance guided adaptive radiation therapy for prostate cancer: early toxicity results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 105(5):1086–1094. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.007>
29. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Trachtenberg J, Wilson BC, Haider MA (2009) Prostate cancer detection with multi-parametric MRI: logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 30(2):327–334. <https://doi.org/10.1002/jmri.21824>
30. Groenendaal G, Borren A, Moman MR, Monnikhof E, van Diest PJ, Philippens ME, van Vulpen M, van der Heide UA (2012) Pathologic validation of a model based on diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for tumor delineation in the prostate peripheral zone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(3):e537–544. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.07.021>
31. van der Heide UA, Houweling AC, Groenendaal G, Beets-Tan RG, Lambin P (2012) Functional MRI for radiotherapy dose painting. *Magn Reson Imaging* 30(9):1216–1223. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.04.010>
32. Boeke S, Mönnich D, van Timmeren JE, Balcermpas P (2021) MR-guided radiotherapy for head and neck cancer: current developments, perspectives, and challenges. *Front Oncol* 11:616156. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.616156>
33. Leibfarth S, Winter RM, Lyng H, Zips D, Thorwarth D (2018) Potentials and challenges of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in radiotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol* 13:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.09.002>
34. Thorwarth D, Ege M, Nachbar M, Mönnich D, Gani C, Zips D, Boeke S (2020) Quantitative magnetic resonance imaging on hybrid magnetic resonance linear accelerators: perspective on technical and clinical validation. *Phys Imaging Radiat Oncol* 16:69–73. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2020.09.007>
35. Kooreman ES, van Houdt PJ, Nowee ME, van Pelt VWJ, Tijssen RHN, Paulson ES, Gurney-Champion OJ, Wang J, Koetsveld F, van Buuren LD, Ter Beek LC, van der Heide UA (2019) Feasibility and accuracy of quantitative imaging on a 1.5 T MR-linear accelerator. *Radiother Oncol* 133:156–162. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.01.011>
36. Cha E, Elguindi S, Onochie I, Gorovets D, Deasy JO, Zelefsky M, Gillespie EF (2021) Clinical implementation of deep learning contour auto-segmentation for prostate radiotherapy. *Radiother Oncol* 159:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.040>
37. Künzel LA, Nachbar M, Hagmüller M, Gani C, Boeke S, Zips D, Thorwarth D (2021) First experience of autonomous, un-supervised treatment planning integrated in adaptive MR-guided radiotherapy and delivered to a patient with prostate cancer. *Radiother Oncol*. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.03.032>
38. Tyagi N, Zelefsky MJ, Wibmer A, Zakian K, Burtson S, Happersett L, Halkola A, Kadbi M, Hunt M (2020) Clinical experience and workflow challenges with magnetic resonance-only radiation therapy simulation and planning for prostate cancer. *Phys Imaging Radiat Oncol* 16:43–49. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2020.09.009>
39. Yu VY, Keyrilainen J, Sulamo S, Beslimane I, Dresner A, Halkola A, Van der Heide UA, Tyagi N (2021) A multi-institutional analysis of a general pelvis continuous Hounsfield unit synthetic CT software for radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 22(3):207–215. <https://doi.org/10.1002/acm2.13205>
40. Hales RB, Rodgers J, Whiteside L, McDaid L, Berresford J, Budgell G, Choudhury A, Eccles CL (2020) Therapeutic radiographers at the helm: moving towards radiographer-led MR-guided radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Sci* 51(3):364–372. <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2020.05.001>



## CME-Sommerakademie 2021: Jetzt online punkten!

Das Fortbildungspaket der Sommerakademie mit  
**12 CME-Kursen** bringt Ihnen einfach und  
komfortabel **33 CME-Punkte**.

Nutzen Sie die Sommerzeit zum fachlichen Update zu  
zwölf typisch hausärztlichen Beratungsanlässen.

Sichern Sie sich Ihre 33 Punkte jetzt hier:

[www.springermedizin.de/cme-sommerakademie](http://www.springermedizin.de/cme-sommerakademie)



Das Fortbildungspaket "CME-Sommerakademie 2021" zum  
Preis von nur **29,- EUR** kann vom **16. Juni bis zum 15. September**  
erworben werden.

➔ Weitere Informationen unter:  
[www.springermedizin.de/cme-sommerakademie-teilnehmen](http://www.springermedizin.de/cme-sommerakademie-teilnehmen)

