

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. Rube

# **Klinische und physikalische Aspekte der Brachytherapie von Kopf-Hals-Tumoren**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der  
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von: Heike Felicitas Thumser

geb. am: 09.10.1991 in 66424 Homburg

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen .....	4
1. Abstract/Zusammenfassung .....	5
1.1 Clinical aspects of brachytherapy for the treatment of head and neck cancer.....	5
1.2 Physical aspects of brachytherapy for the treatment of cancer of the head and neck region .....	6
1.3 Klinische Aspekte der Brachytherapie bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren ....	7
1.4 Physikalische Aspekte der Brachytherapie bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren .....	9
2. Einleitung .....	11
2.1 Epidemiologie.....	11
2.2 Symptome .....	11
2.3 Diagnostik.....	12
2.4 Therapie .....	13
2.4.1 Grundlagen.....	13
2.4.2 Therapieoptionen .....	17
2.4.3 Primäre Operation.....	18
2.4.4 Adjuvante Therapie.....	19
2.4.5 Primäre Radiatio und Radiochemotherapie .....	20
2.4.6 Weitere Therapieoptionen.....	21
2.4.7 Brachytherapie .....	23
3. Patienten und Methodik - Klinischer Part .....	25
3.1. Patientengut und Datenerhebung.....	25
3.2 Erhobene Parameter.....	27
4. Ergebnisse - Klinischer Part .....	28
4.1 Allgemein .....	28
4.2 Brachytherapie.....	32
4.2.1 Akute Nebenwirkungen .....	34

4.2.2 Chronische Nebenwirkungen.....	36
4.3 Outcome.....	38
4.3.1 Karnofsky-Index .....	38
4.3.2 Tumoroutcome und Überlebensrate.....	39
5. Diskussion - Klinischer Part.....	40
5.1 Diskussion .....	40
5.2 Zusammenfassung des klinischen Parts.....	44
6. Material und Methodik - Physikalischer Part.....	45
6.1 Herangehensweise und Datenerhebung .....	45
6.2 Untersuchte Parameter.....	48
7. Ergebnisse - Physikalischer Part .....	51
7.1 Dosisverteilung und Homogenitätsindex.....	51
7.1.1 Dosisverteilung im PTV .....	51
7.1.2 Homogenität der Dosisverteilung im PTV.....	56
7.1.3 Dosisverteilung im Applikatorvolumen.....	56
7.1.4 Homogenität der Dosisverteilung im Applikatorvolumen.....	62
7.2 Einfluss der Größe des Applikatorvolumens.....	63
7.2.1 Einfluss der Größe des Applikatorvolumens auf Dosiswerte im PTV .....	63
7.2.2 Einfluss der Größe des Applikatorvolumens auf die Homogenität der Dosisverteilung im PTV .....	65
7.2.3 Einfluss der Größe des Applikatorvolumens auf Dosiswerte im VApp .....	67
7.2.4 Einfluss der Größe des Applikatorvolumens auf die Homogenität der Dosisverteilung im VApp .....	68
7.3 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	69
8.1 Diskussion .....	70
8.2 Ausblick.....	73
Literaturverzeichnis.....	74
Publikationen.....	80

Danksagung..... 81

## Abkürzungen

3D	dreidimensional
5-Fu	5-Fluoruracil
CT	Computertomographie
CTC	Common toxicity criteria
EBRT	external beam radiotherapy
ECS	Extracapsular spread
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GTV	makroskopisches Tumolvolumen (gross tumor volume)
Gy	Gray
HDR	High Dose Rate
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPV	Humanes Papillomavirus
LDR	Low Dose Rate
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
PTV	Planungszielvolumen (planning target volume)
TNM	Tumor/Nodus/Metastase
Tu	lokaler Tumorprogress
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

# 1. Abstract/Zusammenfassung

## 1.1 Clinical aspects of brachytherapy for the treatment of head and neck cancer

An intracavitary brachytherapy boost during radiotherapy of head-neck-cancer can be useful to protect critical organs such as the eye, optic nerve, optic chiasm or the base of the brain. To analyze the clinical aspects of brachytherapy in the head-neck-region, a collective of 20 patients was surveyed retrospectively in this study. All these patients suffering from head-neck-cancer were treated with brachytherapy during the period from 2001 to 2013 by using an individually formed applicator. The average age of the patients was 63 years, the mean Karnofsky performance status before treatment 9.15. Most tumors were located in the region of the nose (three tumors in the nasal vestibule, three tumors in the nasal septum and seven tumors in the nasal cavity), five tumors were located in the nasopharynx and two tumors in the orbit. Six of the patients had local recurrences. Analyzing the histopathologic aspects, 70 % of the tumors were squamous cell carcinomas, 5 % adenocarcinomas, 5 % adenoid cystic carcinomas, 10 % carcinosarcomas and each 5 % of the tumors plasmocytomas or malignant melanomas. The patients had been pretreated differently, two of the patients had not received any tumor-specific pre-treatment, twelve of the patients had been operated on first, three patients had been operated on and irradiated, one patient had received both surgery and radiochemotherapy and another had been treated primarily with chemoradiation. Following the primary treatment, radiotherapy was performed for two of the patients as a sole brachytherapy, three patients were treated with brachytherapy before external irradiation, seven received brachytherapy after external radiotherapy, and in eight patients brachytherapy and external radiotherapy were given simultaneously. The total dose of external radiotherapy was 30.6 to 60 Gy, single doses ranged from 1.2 to 2 Gy. One patient underwent simultaneous chemoradiation with two cycles of cisplatin and 5-Fluoruracil. Intracavitary brachytherapy was performed with Iridium-192 in HDR afterloading technique. In 18 patients, only one applicator was needed, in two of the patients two applicators were formed to obtain a better dose administration to the nasal septum. The respective total dose of brachytherapeutic treatment was 10 to 20 Gy, as a single dose 2 to 5 Gy were administered per session. The side effects listed in our studies were low, acute dermatitis up to level I CTC occurred in 90 % of patients, only two patients sustained acute dermatitis level II and III. In 70 % of the patients

mucositis occurred up to level I, three of the patients suffered from acute mucositis level II and one patient showed acute mucositis level III (in two patients there was a lack of information in the documentation). Analyzing the chronic side effects (one patient missing to follow-up), eleven of 19 patients showed a chronic dermatitis level I CTC, chronic dermatitis level II or III appeared in one patient each. Subcutaneous late complications as induration of the skin occurred in none of the patients, xerostomia level I was shown in nine of 19 patients and a single patient suffered from xerostomia level III. The mean Karnofsky performance status after the final treatment was 8.8. After a mean follow-up of 8.3 years, a local tumor progression could be seen in three of 19 patients, four patients developed lymph node metastases and six distant metastases, eleven patients remained tumor free. The 2-year survival rate was 73 %, the 5-year survival rate 65 %.

In conclusion, intracavitary brachytherapy with individual formed applicators is an effective therapy with minimal side effects to treat relapsed tumors or to boost primary tumor of the head and neck region. However, it should be remembered that this method is relatively time consuming and expensive.

## 1.2 Physical aspects of brachytherapy for the treatment of cancer of the head and neck region

As explained in paragraph 1.1, individual formed applicators are used to boost the tumor volume of the head and neck region with intracavitary brachytherapy. Due to the fact that these applicators fill a large part of the air-filled cavities in the irradiation field, we aimed to investigate whether they could be useful during external beam radiotherapy to achieve a more homogenous percutaneous dose distribution and a better target volume coverage because of the higher density of the applicators compared to air. To examine these aspects, a collective of nine patients with various tumors of the head and neck was analyzed retrospectively. Criterion for inclusion in this study was the use of applicators for brachytherapy in the area of the nose and sinuses, nasopharynx or orbit. We performed an investigation of the percutaneously administered dose distribution using various parameters in the area of the planning target volume (PTV) and the applicator volume (VApp), one calculation with inclusion of the applicator and one without.

Results show that the insertion of an applicator during percutaneous irradiation does not lead to a statistically significant change in the total dose and the dose distribution in the range of PTV. There is only for applicators with larger volumes (over 25 cm<sup>3</sup>) a tendency to a slightly higher D95% in PTV. A statistically significant influence of the applicator on the percutaneous irradiation can be seen in the calculated dose in VApp. Due to changed density in this area, higher minimum and medium dose and a higher D5% and D95% can be achieved. Finally, results show that for particularly large air-filled cavities an individual check can be recommended if the use of an applicator during percutaneous irradiation leads to an improved dose distribution in the target volume. However, due to the fact that the general use of applicators during percutaneous irradiation apparently does not lead to a significant dose optimization in PTV, the routine irradiation without these may be recommended as well.

### 1.3 Klinische Aspekte der Brachytherapie bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren

Bei Patienten mit Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs kann sich wegen der limitierten Toleranz kritischer Organe (unter anderem des Auges, des N. opticus, des Chiasma opticum oder der Hirnbasis) eine Boosttherapie im Sinne der intracavitären Brachytherapie als sinnvoll erweisen. Um die klinischen Aspekte der Brachytherapie in dieser Region zu analysieren, wurde ein Kollektiv von 20 Patienten retrospektiv untersucht. Alle diese Patienten wurden aufgrund eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich im Zeitraum zwischen 2001 bis 2013 mittels eines individuell angepassten Applikators brachytherapeutisch behandelt. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 63 Jahren, der Karnofsky-Index vor Beginn der Therapie im Mittel bei 9,15. Bei den Tumoren handelte es sich größtenteils um Tumoren der Nase (drei Tumoren des Nasenvorhofs, drei Tumoren des Nasenseptums und sieben Tumoren mit Lokalisation in der Nasenhöhle), andere Lokalisationen waren der Nasopharynx (fünf Tumoren) und die Orbita (zwei Tumoren). Bei sechs Tumoren handelte es sich um Rezidive. Histopathologisch betrachtet waren 70 % der Tumoren Plattenepithelkarzinome, 5 % Adenokarzinome, weitere 5 % bildeten adenoid-zystische Karzinome, 10 % Karzinosarkome und bei jeweils 5 % der Tumoren handelte es sich um Plasmozytome oder Maligne Melanome. Die Patienten waren unterschiedlich vorbehandelt worden, zwei der Patienten



hatten keine tumorspezifische Vorbehandlung erhalten, zwölf der Patienten waren voroperiert, drei Patienten waren voroperiert und bestrahlt, ein Patient war sowohl voroperiert als auch radiochemotherapiert und ein anderer primär mit einer Radiochemotherapie behandelt worden. Während der im Anschluss an die Primärtherapie durchgeführten Strahlentherapie erfolgte bei zwei der Patienten eine alleinige Brachytherapie, drei erhielten die Brachytherapie vor der externen Bestrahlung, sieben die Brachytherapie nach der externen Radiotherapie und bei acht Patienten wurden Brachytherapie und die externe Radiotherapie simultan durchgeführt. Die verabreichte Gesamtdosis der externen Radiotherapie lag (die zwei Patienten ohne externe Bestrahlung ausgeschlossen) zwischen 30,6 und 60 Gy, die verabreichten Einzeldosen lagen zwischen 1,2 und 2 Gy. Eine Patientin erhielt eine simultane Radiochemotherapie mit zwei Zyklen Cisplatin und 5-Fluoruracil.

Die Brachytherapie selbst erfolgte endokavitär mit Iridium-192 im HDR-Afterloading Verfahren. Bei 18 Patienten war ein einzelner Applikator ausreichend, bei zwei der Patienten wurden zwei Applikatoren angefertigt, um eine bessere Dosisverteilung am Nasenseptum zu erhalten. Die jeweilige Gesamtdosis lag zwischen 10 und 20 Gy, als Einzeldosis wurden pro Sitzung 2 bis 5 Gy verabreicht.

Die untersuchten Nebenwirkungen waren gering ausgeprägt. Eine akute Dermatitis bis maximal Grad I CTC trat bei 90 % der Patienten auf, nur jeweils ein Patient erlitt eine akute Dermatitis Grad II oder III. Bei 70 % der Patienten trat eine Mukositis bis maximal Grad I auf, drei der Patienten erlitten eine akute Mukositis Grad II und ein Patient eine akute Mukositis III. Grades (bei zwei Patienten fehlen die Angaben in der Dokumentation), wobei diese Mukositis überwiegend auf den perkutanen Teil der kombinierten Strahlentherapie zurückzuführen ist. Bei den chronischen Nebenwirkungen (ein Patient fehlt in der Nachsorge) zeigte sich bei elf der 19 Patienten ein chronische Dermatitis Grad I CTC, jeweils ein Patient erlitt eine chronische Dermatitis Grad II oder III. Subkutane Spätfolgen in Form einer Induration der Haut traten bei keinem Patienten auf, eine Xerostomie Grad I bei neun der 19 Patienten und eine Xerostomie Grad III bei einem einzelnen Patienten. Der mittlere Karnofsky-Index nach Therapieabschluss betrug 8,8. Nach einem mittleren Follow-up von 8,3 Jahren erlitten drei der 19 Patienten einen lokalen Tumorprogress, vier Lymphknotenmetastasen und sechs Fernmetastasen, tumorfrei waren elf Patienten. Das 2-Jahres-Überleben lag bei 73 %, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 65 %.

Zusammenfassend stellt die endokavitäre Brachytherapie mit individuell angepassten Applikatoren eine wirksame und nebenwirkungsarme Methode zur Boost- oder

Rezidivtherapie von Kopf-Hals-Tumoren dar. Zu bedenken ist jedoch, dass diese Methode relativ zeit- und kostenaufwendig ist.

## 1.4 Physikalische Aspekte der Brachytherapie bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren

Wie bereits erwähnt, werden für die endokavitäre Brachytherapie von Kopf-Hals-Tumoren individuelle Applikatoren angepasst. Für uns stellte sich die Frage, ob solche Applikatoren auch während der perkutanen Strahlentherapie sinnvoll sein können, da diese einen großen Teil der luftgefüllten Hohlräume im Bestrahlungsgebiet ausfüllen. Untersucht werden soll, ob durch die erhöhte Dichte der Applikatoren verglichen mit Luft homogenere perkutane Dosisverteilungen sowie eine bessere Zielvolumenabdeckung erzielt werden können.

Ein Kollektiv von neun Patienten mit verschiedenen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches wurde retrospektiv analysiert. Kriterium für den Einschluss in die Untersuchung war die Verwendung von Applikatoren für die Brachytherapie im Bereich von Nase und Nebenhöhlen, Nasopharynx oder Orbita. Es erfolgte eine Untersuchung der perkutan applizierten Dosisverteilung anhand verschiedener Parameter im Bereich des PTV und des Applikatorvolumens, einmal mit Einschluss des Applikators in die Berechnung und einmal ohne diesen.

Es zeigte sich, dass sich durch die Einlage eines Applikators bei perkutaner Bestrahlung keine statistisch signifikante Änderung der Gesamtdosis und auch der Dosisverteilung im Bereich des PTV nachweisen lässt. Lediglich für Applikatoren größerer Volumina (über 25 cm<sup>3</sup>) besteht eine Tendenz zu etwas höherer D95% im PTV. Ein statistisch signifikanter Einfluss der Applikators auf die perkutane Bestrahlung zeigt sich erwartungsgemäß in der erhaltenen Dosis im Volumenbereich des Applikators, da sich durch die veränderte Dichte in diesem Gebiet höhere Dosen bezüglich minimaler und mittlerer Dosis, D5% und D95% erreichen lassen.

Abschließend empfiehlt sich für besonders große luftgefüllte Hohlräume eine individuelle Überprüfung, ob durch Verwendung eines Applikators während der perkutanen Bestrahlung eine verbesserte Dosisverteilung im Zielvolumen erzielt werden kann. Allerdings erscheint

aufgrund der Tatsache, dass sich durch die generelle Anwendung von Applikatoren bei perkutaner Bestrahlung offenbar keine nennenswerten Dosisoptimierungen des PTV ergeben, die routinemäßige Bestrahlung ohne diese ebenso gerechtfertigt.

## 2. Einleitung

### 2.1 Epidemiologie

Der Begriff Kopf-Hals-Tumor impliziert verschiedene Tumorentitäten, ganz allgemein werden hierunter Neoplasien der Lippe, der Nase und der Nasennebenhöhlen, der Mundhöhle, des Hypo-/Oro- und Epipharynx, des Larynx, der Orbita, der Speicheldrüsen, der Schädelbasis, des Ohres und der Gesichts- und Kopfhaut zusammengefasst.

Kopf-Hals-Tumoren stellen mit einer weltweiten Inzidenz von über 500.000 pro Jahr (Ferlay, Soerjomataram et al. 2015) 6 % der soliden Tumorerkrankungen dar. Die Mortalität liegt bei ca. 300.000 pro Jahr (Boyle, Levin 2008), Männer sind mit einem Verhältnis von 2:1 bis 15:1 (abhängig von der genauen Lokalisation und Art des Tumors) deutlich öfter von Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs betroffen als Frauen (Mehanna, Paleri et al. 2010). Geographisch betrachtet ist die weltweite Inzidenz in Asien am größten (Wannemacher et al. 2013).

Dies liegt unter anderem in der Ätiologie der Malignome des Kopf-Hals-Bereiches begründet. Es handelt sich um eine multifaktorielle Genese, wobei Alkoholkonsum und Rauchen insbesondere für das Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtrakts als Hauptrisikofaktoren angesehen werden. Weitere Ursachen für die Entstehung eines Kopf-Hals-Tumors sind unter anderem virale Infektionen wie HPV oder EBV, welche insbesondere bei den Tumoren des Nasopharynx und einem Teil der Oropharynxkarzinome eine wichtige Rolle spielen (Pezzuto, Buonaguro et al. 2015).

Histopathologisch betrachtet bilden die Plattenepithelkarzinome insbesondere bei den Tumoren der Mundhöhle mit über 90 % den vorherrschenden Anteil (Barnes et al. 2005), seltener finden sich unter anderem Adenokarzinome, Sarkome oder Lymphome bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches.

### 2.2 Symptome

Die klinische Symptomatik unterscheidet sich je nach Lokalisation des Primärtumors. Klassische Merkmale eines Kopf-Hals-Tumors sind Schmerzen beim Schlucken, heiseres

Sprechen, Behinderung des Atems, pfeifendes Atemgeräusch, Globusgefühl, Ohrenschmerzen und schmerzlos geschwollen Halslymphknoten (Waldfahrer, Iro et al. 2008). Teilweise kann jedoch auch der sichtbare Tumor Erstsymptom eines Malignoms des Kopf-Hals-Bereichs sein.

## 2.3 Diagnostik

Zur Diagnostik eines Tumors der Kopf-Hals-Region bieten sich verschiedene bildgebende Verfahren an. Neben einer primären klinischen Anamnese und einer vollständigen körperlichen Untersuchung mit Betonung des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs spielen die HNO-ärztliche Spiegeluntersuchung und die Panendoskopie eine wichtige Rolle. Unter der Panendoskopie versteht man die ganzheitliche Untersuchung der oberen Atem- und Speisewege mittels eines Endoskops in Vollnarkose. Diese Untersuchung kann unter anderem dazu dienen, histologische Proben zu entnehmen, einen Zweittumor auszuschließen und mögliche Therapieoptionen abzuwägen (Kroll, Streckbein et al. 2015).

Die B-Bild-Sonographie nimmt einen wichtigen Stellenwert insbesondere bei der Erfassung von Metastasen im Bereich der Lymphknoten des Halses und der Darstellung von Tonsillen- und Zungengrundkarzinomen ein (Waldfahrer, Iro et al. 2008). Zur Sichtbarmachung der Tumorausdehnung und der daraus resultierenden operativen oder nicht-chirurgischen Therapieplanung steht dem behandelnden Arzt die Computertomographie (CT) zur Verfügung. Dieses Verfahren dient auch zur Ausarbeitung der Bestrahlungsplanung. Für die Sichtbarmachung von Mundhöhlenkarzinomen und insbesondere zur Darstellung ihrer Ausdehnung bezogen auf die Mandibula ist die Magnetresonanztomographie (MRT) besser geeignet, ergänzend zu beiden Untersuchungen kann auch eine PET (Positronenemissionstomographie)-CT oder eine PET-MRT durchgeführt werden.

Kopf-Hals-Tumoren stellen hauptsächlich lokoregionäre Prozesse dar, simultane Fernmetastasen z. B. in Lunge oder Knochen sind selten. Im Zuge der bildgebenden Darstellung des Tumors wird generell ein Thorax-CT mit durchgeführt, eine weitergehende Untersuchung auf Fernmetastasen ist nicht verpflichtend (Waldfahrer, Iro et al. 2008).

## 2.4 Therapie

### 2.4.1 Grundlagen

Das Besondere bei Tumoren der Kopf-Hals-Region ist, dass diese definitionsgemäß in einem Bereich des Körpers gelegen sind, dessen größtmögliche Unversehrtheit entscheidend ist für die Lebensqualität der Patienten, sei es aus optischen Gründen oder um das Bewerkstelligen lebensnotwendiger Dinge wie beispielsweise die alltägliche Nahrungsaufnahme zu sichern. Hier werden insbesondere der chirurgischen Therapie Grenzen gesetzt, weshalb multimodale Konzepte zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren Standard sind. Die jeweilige Therapieentscheidung richtet sich nach dem UICC-Stadium des Tumors, dessen Einteilung durch die TNM-Klassifikation erfolgt. Tabelle 1 zeigt die TNM-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren, in den Tabellen 2 und 3 wird die UICC-Stadieneinteilung erläutert.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren (Wittekind 2010)

TNM-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren	
Lippen und Mundhöhle	
<b>T1</b>	≤ 2 cm
<b>T2</b>	> 2 bis 4 cm
<b>T3</b>	> 4 cm
<b>T4a</b>	<b>Lippe:</b> durch kortikalen Knochen, N. alveolaris inferior, Mundboden, Haut <b>Mundhöhle:</b> durch kortikalen Knochen, äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle, Haut
<b>T4b</b>	Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis, A. carotis interna
Nasenhöhle und Siebbeinzellen	
<b>T1</b>	Ein Unterbezirk
<b>T2</b>	Zwei Unterbezirke oder angrenzender nasoethmoidaler Bezirk
<b>T3</b>	Boden und mediale Wand der Orbita, Kieferhöhle, Gaumen, Lamina cribrosa
<b>T4a</b>	Vorderer Orbitainhalt, Nasen-/Wangenhaut, vordere Schädelgrube, Processus pterygoideus, Fossa infratemporalis,
Große Speicheldrüsen	
<b>T1</b>	≤ 2 cm, keine extraparenchymatöse Ausbreitung
<b>T2</b>	> 2 bis 4 cm, keine extraparenchymatöse Ausbreitung
<b>T3</b>	> 4 cm und/oder extraparenchymatöse Ausbreitung
<b>T4a</b>	Haut, Unterkiefer, äußerer Gehörgang, N. facialis
<b>T4b</b>	Schädelbasis, Processus pterygoideus, A. carotis interna
Kieferhöhle	
<b>T1</b>	Beschränkt auf antrale Schleimhaut
<b>T2</b>	Knochenarrosion/-destruktion, harter Gaumen, mittlerer Nasengang
<b>T3</b>	Dorsale knöcherne Kieferhöhlenwand, Subkutangewebe, Boden und mediale Wand der Orbita, Fossa pterygoidea, Siebbeinhöhle
<b>T4a</b>	Vorderer Orbitainhalt, Wangenhaut, Processus pterygoideus, Fossa infratemporalis, Lamina cribrosa,

	Keilbeinhöhle, Stirnhöhle		Keilbeinhöhle, Stirnhöhle
<b>T4b</b>	Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven ausgenommen V2, Nasopharynx, Clivus	<b>T4b</b>	Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven ausgenommen V2, Nasopharynx, Clivus
<b>Malignes Melanom des oberen Aerodigestivtraktes</b>		<b>Nasopharynx</b>	
<b>T3</b>	Epithel/Submukosa (Schleimhaut)	<b>T1</b>	Nasopharynx, Oropharynx, Nasenhöhle
<b>T4a</b>	Tiefere Weichgewebe, Knorpel, Knochen, darüber liegende Haut	<b>T2</b>	Parapharyngeale Ausbreitung
<b>T4b</b>	Gehirn, Dura, Schädelbasis, Prävertebralraum, untere Hirnnerven, Spatium masticatorium, mediastinale Strukturen, A. carotis	<b>T3</b>	Infiltriert Knochenstrukturen der Schädelbasis und/oder Nasennebenhöhlen
<b>Larynx - Supraglottis</b>		<b>T4</b>	Intrakranielle Ausbreitung und/oder Hirnnerv(en), Fossa infratemporalis, Hypopharynx, Augenhöhle, Spatium masticatorium
<b>T1</b>	Ein Unterbezirk, normal bewegliche Stimmlippen	<b>Oropharynx</b>	
<b>T2</b>	Schleimhaut von mehr als einem Unterbezirk von Supraglottis/Glottis oder Schleimhaut eines Areals außerhalb Supraglottis, keine Larynxfixation	<b>T1</b>	≤ 2 cm
<b>T3</b>	Begrenzt auf Larynx, mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion von Postkrikoidregion, präepiglottischem Gewebe, paraglottischem Raum, geringgradige Schildknorpelerosion	<b>T2</b>	> 2 bis 4 cm
<b>T4a</b>	Ausbreitung durch Schildknorpel: Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse/Ösophagus	<b>T3</b>	> 4 cm
<b>T4b</b>	Prävertebralraum, mediastinale Strukturen, A. carotis interna	<b>T4a</b>	Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer
<b>Larynx - Glottis</b>		<b>T4b</b>	M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis interna
<b>T1</b>	Auf Stimmlippe(n) begrenzt, normal bewegliche Stimmlippen	<b>Hypopharynx</b>	
<b>T1a</b>	Eine Stimmlippe	<b>T1</b>	≤ 2 cm und auf einen Unterbezirk beschränkt
<b>T1b</b>	Beide Stimmlippen	<b>T2</b>	> 2 bis 4 cm oder mehr als ein Unterbezirk
<b>T2</b>	Ausbreitung auf Supra- oder Subglottis, eingeschränkte Stimmlippenbeweglichkeit	<b>T3</b>	> 4 cm oder mit Hemilarynxfixation
<b>T3</b>	Stimmlippenfixation, Ausbreitung auf präepiglottischen Raum, geringgradige Erosion des Schildknorpels	<b>T4a</b>	Schild-/Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Halsweichteile

<b>T4a</b>	Ausbreitung durch Schildknorpel: Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse/Ösophagus	<b>T4b</b>	Prävertebrale Faszie, A. carotis interna, mediastinale Strukturen
<b>T4b</b>	Prävertebralraum, mediastinale Strukturen, A. carotis interna	<b>Regionäre Lymphknoten (nur gültig für Nasopharynxkarzinome)</b>	
<b>Larynx – Subglottis</b>		<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>T1</b>	Begrenzt auf Subglottis	<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>T2</b>	Normal oder eingeschränkt beweglich	<b>N1</b>	Metastase(n) ≤ 6 cm in unilateralen zervikalen Lymphknoten oder in uni- oder bilateralen retropharyngealen Lymphknoten oder der Supraklavikulargrube
<b>T3</b>	Stimm lippenfixation	<b>N2</b>	Metastase(n) ≤ 6 cm in bilateralen Lymphknoten oberhalb der Supraklavikulargrube
<b>T4a</b>	Ausbreitung durch Schildknorpel: Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse/Ösophagus	<b>N3a</b>	Metastase(n) in Lymphknoten > 6 cm
<b>T4b</b>	Prävertebralraum, mediastinale Strukturen, A. carotis interna	<b>N3b</b>	Ausdehnung in Supraklavikulargrube
<b>Regionäre Lymphknoten (nicht gültig für Nasopharynxkarzinome und Maligne Melanome des oberen Aerodigestivtraktes)</b>		<b>pN0</b>	Selektive Neck-Dissection und histologische Untersuchung von üblicherweise ≥ 6 Lymphknoten oder radikale oder modifiziert-radikale Neck-Dissection und histologische Untersuchung üblicherweise von ≥ 10 Lymphknoten
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	<b>Regionäre Lymphknoten (nur gültig für das Maligne Melanom des oberen Aerodigestivtraktes)</b>	
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	<b>NX</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen können nicht beurteilt werden
<b>N1</b>	Metastase(n) ≤ 3 cm in ipsilateralem solitärem Lymphknoten	<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N2a</b>	Metastase(n) > 3 bis 6 cm in ipsilateralem solitärem Lymphknoten	<b>N1</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>N2b</b>	Metastasen ≤ 6 cm in multiplen ipsilateralen Lymphknoten	<b>pN0</b>	Selektive Neck-Dissection und histologische Untersuchung von üblicherweise ≥ 6 Lymphknoten oder radikale oder modifiziert-radikale Neck-Dissection und histologische Untersuchung üblicherweise von ≥ 10 Lymphknoten
<b>N2c</b>	Metastasen ≤ 6 cm in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten	<b>Fernmetastasen</b>	
<b>N3</b>	Metastase(n) in Lymphknoten, > 6 cm in	<b>MX</b>	Fernmetastasen können nicht



	größter Ausdehnung		beurteilt werden
<b>pN0</b>	Selektive Neck-Dissection und histologische Untersuchung von üblicherweise $\geq 6$ Lymphknoten oder radikale oder modifiziert-radikale Neck-Dissection und Untersuchung von üblicherweise $\geq 10$ Lymphknoten	<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
		<b>M1</b>	Fernmetastasen

Anmerkung: Da Maligne Melanome der Schleimhaut aggressive Tumoren sind, gibt es kein T1 und T2.

Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung für Kopf-Hals-Tumoren mit Ausnahme des Nasopharynxkarzinoms (Wittekind 2010)

UICC-Stadieneinteilung für Kopf-Hals-Tumoren mit Ausnahme des Nasopharynxkarzinoms			
<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium I</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium II</b>	T2	N0	M0
<b>Stadium III</b>	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
<b>Stadium IVA</b>	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
<b>Stadium IVB</b>	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
<b>Stadium IVC</b>	Jedes T	Jedes N	M1

Anmerkung: Da Maligne Melanome der Schleimhaut aggressive Tumoren sind, gibt es für sie keine UICC Stadien I und II

Tabelle 3: UICC-Stadieneinteilung des Nasopharynxkarzinoms (Wittekind 2010)

UICC-Stadieneinteilung des Nasopharynxkarzinoms			
<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium I</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium II</b>	T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
<b>Stadium III</b>	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
<b>Stadium IVA</b>	T4a	N0, N1, N2	M0
<b>Stadium IVB</b>	Jedes T	N3	M0
<b>Stadium IVC</b>	Jedes T	Jedes N	M1

Bezüglich der Histopathologie lassen sich Tumoren in fünf Kategorien unterteilen (Tabelle 4), wobei die Einteilung in eine höhere Kategorie eine Verschlechterung des Differenzierungsgrades und somit eine höhere Malignität bedeutet.

#### Tabelle 4: Histopathologisches Grading (Wittekind 2010)

GX - Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

G1 - gut differenziert

G2 - mäßig differenziert

G3 - schlecht differenziert

G4 - undifferenziert

#### 2.4.2 Therapieoptionen

Zur Behandlung eines Tumors der Kopf-Hals-Region stehen dem behandelnden Arzt verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung: chirurgische, chemotherapeutische oder strahlentherapeutische Verfahren beziehungsweise die Kombination dieser Optionen. Um dem Patienten die bestmögliche Versorgung zukommen zu lassen, sollte nicht eine Fachrichtung das Therapieprozedere allein entscheiden, sondern im Konsens eines interdisziplinären Tumorboards eine Entscheidung getroffen werden, wie nach der Erstdiagnose eines Tumorleidens die weitere Behandlung aussehen soll.

Die im Folgenden erläuterten Therapiemöglichkeiten beziehen sich insbesondere auf die Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region, da diese den größten histologischen Anteil ausmachen; das Auftreten eines Tumors anderer Histologie hat therapeutisch nur eine begrenzte Konsequenz (Keilholz and Schlag 2014).

Je nach Tumorstadium sind unterschiedliche Verfahren zu bevorzugen.

Während bei niedrigeren Tumorstadien (Tis - T2N0) primär die chirurgische Resektion im Vordergrund steht (mit der Alternative der Strahlentherapie), sollte vor allem bei fortgeschrittenen Tumorleiden (T1N1 - T4N2) eine Kombination aus einer chirurgischen, internistischen und/oder strahlentherapeutischen Therapie erwogen werden. Hierbei sollten jedoch immer die Komorbiditäten des Patienten in die Therapieplanung mit einbezogen werden, um einen optimalen Behandlungserfolg zu erzielen.

Liegt bereits eine Fernmetastasierung vor, ist die Behandlung in der Regel palliativ orientiert, hier kann eine palliative Operation oder Bestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie versucht werden (Keilholz 2014).

### 2.4.3 Primäre Operation

Die chirurgische Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren nimmt eine wichtige Stellung bei der Therapie dieser Tumoren ein. Während früher insbesondere die En-bloc-Tumorresektion durchgeführt wurde, konnte durch die Einführung weniger invasiver Verfahren wie der transnasalen oder transoralen Operation mittels beispielsweise des CO<sub>2</sub>-Lasers eine Tumorentfernung mit geringerer Mutilationsrate erreicht werden. Um die Heilungschancen des Patienten nicht zu gefährden, sollte immer eine R0-Resektion erfolgen (Dietz, Knödler et al. 2014), wobei sich in einer Studie mit 417 Patienten, welche an einem Oro-, Hypopharynxkarzinom oder Mundhöhlenkarzinom litten, kein Vorteil im 5-Jahresüberleben zeigte, wenn die R0-Resektion bei der primären Operation durchgeführt wurde oder sich erst durch Nachresektion nach vorherigem R1-Status ergab (Kwok, Gleich et al. 2010). R0 bedeutet, dass die Resektionsränder mikroskopisch frei von Tumorgewebe sind, wobei für Karzinome des Hypopharynx, fortgeschrittene Läsionen der Glottis und supraglottisch gelegene Tumore ein Mindestabstand von 0,5 cm empfohlen wird (Dietz, Knödler et al. 2014). R1 ist durch makroskopische Tumorfreiheit klassifiziert, in der histopathologischen Untersuchung ist jedoch der Resektionsrand des Präparates von Tumorgewebe infiltriert. Ist nur eine R2-Resektion möglich, so verbleiben postoperativ noch makroskopisch sichtbare Tumoranteile, die jedoch aufgrund ihrer anatomischen Lage nicht entfernt werden können (beispielsweise Infiltration lebenswichtiger Organe). Ergänzt wird die chirurgische Behandlung durch die Entfernung möglicher lokoregionärer Lymphknotenmetastasen. Hierzu stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, wobei sich die modifiziert-radikale Neck-Dissection mit Entfernung der Lymphknoten einer Seite unter Schonung der lokalen Leitungsbahnen und die selektive Neck-Dissection mit Resektion gezielter Lymphknotenareale, welche die Hauptmetastasierungslokalisationen der Primärtumoren darstellen, etabliert haben (Waldfahrer, Iro et al. 2008).

Ein wichtiger Aspekt, welcher die chirurgische Behandlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich limitiert, ist die enge räumliche Beziehung vieler funktionell wichtiger Strukturen in dieser Region. Dies hat zur Folge, dass eine vollständige Resektion des Tumors unter Umständen nur durchgeführt werden kann, wenn hierdurch ein Funktionsverlust in Kauf genommen wird (beispielsweise der Verlust der natürlichen Stimmerzeugung nach Laryngektomie bei Larynxkarzinomen). Auch die für die psychische Genesung des Patienten wichtige optische Unversehrtheit kann nicht immer erhalten werden. Dies führt dazu, dass in vielen Fällen der Tumor durch die chirurgische Therapie zwar in toto entfernt werden kann, der Patient jedoch durch die postoperative Narbenbildung und/oder Mutilation für den Rest

seines Lebens entstellt ist, was bei einigen Patienten eine erhebliche psychische Belastung darstellt.

#### 2.4.4 Adjuvante Therapie

Die Entscheidung, ob nach primärer Operation die Therapie durch eine alleinige Bestrahlung oder eine Radiochemotherapie ergänzt werden sollte, wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst (Tabelle 5). Eine alleinige Radiatio sollte nach Dietz, Knödler et al. 2014 bei Vorhandensein eines Nebenrisikofaktors (unter anderem bei T3/T4 Tumor, knappe Resektionsränder < 5 mm) durchgeführt werden, eine kombinierte Radiochemotherapie bei Auftreten eines Hauptrisikofaktors (inkomplette Resektion R1/R2 oder ECS) oder wenigstens zweier Nebenrisikofaktoren.

Tabelle 5: Haupt- und Nebenrisikofaktoren zur Entscheidung für eine alleinige postoperative Radiatio oder eine postoperative Radiochemotherapie (Dietz, Knödler et al. 2014)

Nebenrisikofaktoren („Kann-Entscheidung“)	Hauptrisikofaktoren (Level-I-Evidenz)
T3-oder T4-Tumor	Inkomplette Resektion (R1/R2)
N2-oder N3-Status	Extrakapsuläres Wachstum
Lymphknotenmetastasen in Level IV oder V	
Knappe Resektion (< 5 mm)	
Perineurale Invasion (Pn1)	
Mikroskopische Veneninvasion (V1)	

Allgemein wird bei der adjuvanten Radiotherapie mit Dosen von bis zu 64 Gy bestrahlt, liegt nach der Operation eine R1- oder R2-Situation vor, kann die Strahlendosis auf bis zu 70 Gy erhöht werden. Die Bestrahlung des Lymphabflussgebietes orientiert sich an verschiedenen Faktoren (unter anderem Lage des Primärtumors, Bildgebung, Durchführung einer Neck-Dissection) wobei bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus die Bestrahlung mit 45 bis 50 Gy durchgeführt wird und bei Nachweis von Tumorzellen im Lymphabflussgebiet die Dosis auf 60 Gy erhöht werden sollte (Schwenzer-Zimmerer, Kansy et al. 2010). Bezüglich der Behandlungszeit sollte die Bestrahlung innerhalb von elf Wochen postoperativ abgeschlossen sein, um eine bestmögliche lokoregionäre Remission und Stabilisierung zu erzielen (Ang, Trotti et al. 2001).

Die Entscheidung zur adjuvanten simultanen Radiochemotherapie ist bei Hochrisikopatienten gegeben. Als Substanz kommt hierbei insbesondere Cisplatin allein oder in Kombination mit 5-Fu in Frage, welche unter anderem als Radiosensitizer fungieren und so den therapeutischen Effekt der Bestrahlung erhöhen können. Mehrere Studien, darunter eine Studie der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) von 2004 konnten für Patienten mit Risikofaktoren durch die simultane Radiochemotherapie (Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, drei Zyklen, dreimal wöchentlich mit einer normfraktionierten Bestrahlung von 60-66 Gy innerhalb von sechs bis 6,5 Wochen) eine Reduktion der Lokalrezidivrate um 10 bis 17 % und die Erhöhung des medianen progressionsfreien Überlebens auf 55 Monate nachweisen (Bernier, Domenge et al. 2004).

#### 2.4.5 Primäre Radiatio und Radiochemotherapie

Ist ein Tumor nicht oder nur durch Verlust der Organfunktion operabel oder lehnt der Patient die Operation ab, gilt die primäre simultane platinbasierte Radiochemotherapie mit der Gesamtdosis von 70 Gy als Methode der ersten Wahl.

Durch verschiedene Entwicklungen in der Strahlentherapie haben sich in den letzten Jahren neue Möglichkeiten für die Radiatio von Kopf-Hals-Tumoren ergeben. Während noch bis ins letzte Jahrzehnt die 3D-gestützte Bestrahlung wegweisend war, konnte durch die Entwicklung der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) die Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren wesentlich verbessert werden. Das Prinzip der IMRT besteht darin, dass durch verschiedene technische Verfahren eine komplex konkave Dosisverteilung in drei Dimensionen erreicht werden kann (Paulsen, Belka et al. 2003). Durch dieses Verfahren können Tumoren, die sich selbst in unmittelbarer Nähe zu Risikoorganen (unter anderem Sehbahn, Augenlinse, Parotis, Rückenmark, Hypophyse und Kiefer) befinden, mit hohen Dosen bestrahlt werden, ohne dass die Strahlendosis die Toleranzgrenze des zu schützenden Organs überschreitet. Die Einstellungen werden dabei so vorgenommen, dass die Strahlenintensität innerhalb der einzelnen Felder inhomogen optimiert wird. So können auch komplex geformte Planungszielvolumina mit hohen Energiemengen bestrahlt und gleichzeitig strahlensensitive Nachbarstrukturen besser geschont werden (Pigorsch and Duma 2014). Mittels der IMRT ist es durch die Applikation inhomogener Dosisverteilungen im Tumorumfang auch möglich, insbesondere (durch spezielle MRT- oder PET-CT-Aufnahmen darstellbare) hypoxische Areale des Tumors, welche schlecht auf eine klassische Radiatio ansprechen, mit sehr hohen

Dosen zu bestrahlen und nach außen hin einen starken Dosisabfall zu erzeugen (Paulsen, Belka et al. 2003). Um diese Therapieziele zu erreichen, ist allerdings auf eine größtmögliche Minimierung von Lagerungsungenauigkeiten zu achten.

Auch die bestmögliche Verabreichung der Bestrahlungsdosis ist vielfach in Studien untersucht worden. Hierbei zeigte sich, dass ein bestmöglicher Therapieerfolg durch eine Bestrahlung mit mehr als 70 Gy innerhalb von sieben Wochen erzielt werden kann (Knecht 2009). Daneben konnten Fu, Pajak et al. 2000 zeigen, dass eine Hyperfraktionierung der Strahlendosis (mehrere kleinere Fraktionen täglich) und eine hyperfraktioniert-akzelerierte Bestrahlung mit Verabreichung eines Boosts (zweimal tägliche Bestrahlung mit Dosen ab 1,5 Gy ab der Hälfte der Therapiezeit) jeweils zu einer signifikanten Steigerung der lokoregionären Remission und Stabilisierung im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung (2 Gy täglich für sieben Wochen, insgesamt 70 Gy) führen können (das Gesamtüberleben wurde hiervon jedoch nicht signifikant beeinflusst). Ein wichtiger Nebenaspekt der Hyperfraktionierung ist, dass durch die Verabreichung der täglichen Bestrahlungsdosis in kleineren Einzelportionen insgesamt das Auftreten von höhergradigen radiogenen Spätfolgen (unter anderem Dermatitis und Xerostomie) reduziert werden kann (Waldfahrer, Iro et al. 2008).

Überzeugende Resultate erzielt die primäre Radiochemotherapie auch bei der Vermeidung einer Laryngektomie bei Larynxkarzinomen; Forastiere, Goepfert et al. erreichten in einer Studie aus dem Jahr 2003 einen Larynxerhalt bei 88 % der mit simultaner Radiochemotherapie behandelten Patienten mit T2- und T3-Karzinomen des Larynx.

#### 2.4.6 Weitere Therapieoptionen

Molekulargenetische Untersuchungen der Tumoren der Kopf-Hals-Region ermöglichten auch die Entwicklung neuer Therapiemethoden. Die Entdeckung, dass eine Erhöhung der Expression des Epidermal-growth-factor-receptor (EGFR) bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren das Outcome der Patienten verschlechtert (Ang, Berkey et al. 2002), führte zur Einführung monoklonaler Antikörper gegen EGFR (unter anderem Cetuximab) in die Therapie. Bonner, Harari et al. konnten 2006 zeigen, dass bei der Behandlung von Patienten mit Pharynx- und Larynxkarzinom im fortgeschrittenen Stadium die Kombination der Radiotherapie mit der Targettherapie unter anderem zu einer Erhöhung des progressionsfreien Überlebens führt und sich die mediane lokoregionäre Kontrollrate von 14,9 Monaten bei

alleiniger Radiatio auf 24,4 Monate bei einer Kombination aus Radiatio und Cetuximab verbesserte.

Auch die Möglichkeit der Induktionschemotherapie wird bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren immer wieder diskutiert. In einer Studie von Haddad, O'Neill et al. 2013 über den Nutzen der Induktionschemotherapie bestehend aus einer Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU bei nicht resektablen oder lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren des Stadiums III/IV zeigte sich neben einer vergleichbaren 3-Jahres-Überlebensrate (78 % bei alleiniger Radiochemotherapie und 73 % bei primärer Induktionschemotherapie und anschließender Radiochemotherapie) vor allem eine Erhöhung der Toxizität; 16 Patienten mit vorheriger Induktionschemotherapie erlitten eine febril verlaufende Neutropenie, wohingegen diese nur einmal bei den Patienten mit alleiniger Radiochemotherapie auftrat. Lefebvre, Andry et al. 2012 konnten jedoch zeigen, dass eine Induktionschemotherapie aus Cisplatin und 5-FU mit anschließender Radiotherapie (bei kompletter Remission) oder Operation (bei noch verbliebenem Tumor) bei Hypopharynxkarzinomen einen Erhalt des Larynx möglich machen kann. Die Studie von Semrau, Schmidt et al. aus dem Jahre 2013 nutzte die Induktionschemotherapie bestehend aus Platin und Taxanen zur Auswahl der bestmöglichen definitiven Therapieoption (Radiochemotherapie versus Operation) für die Patienten. Diese erhielten zunächst einen Zyklus der Chemotherapie. Zeigte sich ein ausreichendes Tumorsprechen, wurde anschließend die simultane Radiochemotherapie als Methode der Wahl genutzt, bei ungenügender Tumorremission erfolgte die Resektion des Tumors. Die guten Tumorkontrollraten, die so durch beide Therapiemethoden erreicht werden konnten, machen Hoffnung, die Induktionschemotherapie möglicherweise auf diese Art und Weise nutzen zu können.

Ein weiterer Ansatz der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren ist die Erkenntnis, dass durch primäre Radiochemotherapie bei HPV-induzierten Tumoren Heilungsraten von ca. 80 % im Gegensatz zu weniger als 40 % bei durch Noxen ausgelöste Tumoren erreicht werden können (Keilholz and Schlag 2014). Dies hat dazu geführt, dass verschiedene Konzepte zur Deeskalation der Therapieschemata in Studien ausgearbeitet werden, um den Patienten eine weniger toxische und dennoch effiziente Therapie zukommen zu lassen (Zaoui and Hess 2016).

### 2.4.7 Brachytherapie

Die moderne Medizin hat mit vielfältigen Innovationen im Bereich der Tumorbehandlung das Outcome und die Lebensqualität vieler Patienten mit Tumorerkrankungen verbessert. Einer der Kernpunkte dieser multimodalen Therapieansätze zur Behandlung insbesondere von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich stellt die Entwicklung der Brachytherapie dar, die zwar schon um 1930 entstand, deren Bedeutung jedoch insbesondere in den letzten Jahren immens zugenommen hat. Allein oder in Kombination mit anderen chirurgischen, chemotherapeutischen oder teletherapeutischen Verfahren hat sie neue Möglichkeiten der Tumorbehandlung in einem Gebiet eröffnet, welches durch die enge Lagebeziehung vieler wichtiger anatomischer Strukturen für die Anwendung von insbesondere chirurgischen und teletherapeutischen Verfahren nur wenig Spielraum lässt. Grundprinzip der Brachytherapie ist es, einen Tumor aus nächster Nähe oder von innen heraus zu bestrahlen. Hierzu erfolgt das Einbringen von  $\gamma$ -Strahlern (zum Beispiel Iridium-192) in den Tumor selbst oder in seine Nähe. Je nach Lokalisation des Tumors erfolgt die Brachytherapie mittels eines in einer Körperöffnung platzierten Applikators (endokavitär), wobei sich neben vorgefertigten industriellen Applikatoren auch individuell angefertigte Silikonstrahlenapplikatoren für beispielsweise die Behandlung von Tumoren des Nasenrachenraums nutzen lassen (Schick, Weiss et al. 2004). Ist die endokavitäre Form der Brachytherapie jedoch nicht möglich, kann sie auch interstitiell über im Gewebe implantierte Strahler erfolgen. Der Vorteil der Brachytherapie im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung liegt darin, dass es möglich ist, durch die unmittelbar in Tumornähe platzierten Isotope höhere Strahlendosen zu applizieren und dennoch durch den steilen Dosisabfall zur Peripherie das umgebene Normalgewebe zu schonen. Je nach Höhe der Dosisleistung der Strahler unterscheidet man eine LDR-Brachytherapie (low-dose-rate Brachytherapie) von einer HDR-Brachytherapie (high-dose-rate Brachytherapie). Bei der LDR-Brachytherapie beträgt die Dosisleistung weniger als 2 Gy/h, die HDR-Brachytherapie ist durch die Applikation von Dosisleistungen über 12 Gy pro Stunde definiert.

Zur Nutzung der Brachytherapie bei der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. So können beispielsweise durch eine intra- oder postoperative Anwendung der Brachytherapie die Resektionsgrenzen gesichert werden; aber auch bei einem gesteigerten Lokalrezidivrisiko ist die Brachytherapie einsetzbar. Außerdem ist durch die Nutzung der Brachytherapie zusammen mit einer externen Strahlentherapie zur Behandlung großer Tumoren bei gleichzeitiger Schonung des Normalgewebes eine



Steigerung der Dosis im Tumor möglich (Meyer, Brocks et al. 2010). Die Applikation der Brachytherapie erfolgt häufig als Boost, also als additive lokale Strahlungs-dosis bei geringer dosierter externer Bestrahlung.

Aber auch die Verwendung der alleinigen Brachytherapie zur Behandlung ausgewählter kleiner Tumoren (pT1-2, pN0, M0, G1-2) hat ihre Berechtigung, die Resultate der ohne additive Verfahren durchgeführten Brachytherapie bei Tumoren dieser Gruppe sind mit denen bei alleiniger Operation vergleichbar (Meyer, Brocks et al. 2010).

Die Brachytherapie eröffnet auch im Fall eines Lokalrezidivs neue Therapieoptionen. Die zur Behandlung des Primärtumors durchgeführten Therapien (Operation/Radiatio/Chemotherapie oder Kombinationen aus diesen) führen neben Vernarbungen, Fibrosierungen oder grenzwertiger Strahlenbelastung der Risikoorgane zur Einschränkung der Nutzbarkeit dieser Optionen im Rezidivfall. Hier kann unter Umständen die Brachytherapie mit möglicher Kombination einer simultanen Chemotherapie eine Möglichkeit der kurativen Behandlung anbieten, wenn andere Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind.

Ist die Behandlung des Patienten nur noch palliativ möglich, ermöglicht die Brachytherapie allein oder in Kombination mit einer chirurgischen Resektion laut Studien zudem eine Verlängerung des Lebens bei weiterhin guter Lebensqualität und vertretbaren Nebenwirkungen (Meyer, Brocks et al. 2010). Die Brachytherapie hat sich also nicht nur als therapeutisches Mittel für Ersttumore, sondern auch für persistierende, rezidivierende und metastasierte Tumorerkrankungen der Kopf-Hals-Region etabliert (Kadah, Niewald et al. 2016).

Diese Arbeit soll dazu dienen, Wirkung und Nebenwirkung der Brachytherapie zu analysieren und somit einen Beitrag zur Abwägung der Nutzbarkeit der Brachytherapie im klinischen Alltag liefern. Auch beschäftigte uns die Frage, ob das Einsetzen von Applikatoren während der perkutanen Strahlentherapie sinnvoll sein könnte, da diese große Teile der luftgefüllten Hohlräume im Bestrahlungsgebiet ausfüllen. Die Untersuchung, ob durch die erhöhte Dichte der Applikatoren verglichen mit Luft homogenere perkutane Dosisverteilungen und eine bessere Bestrahlung im Planungszielvolumen erzielt werden können, wird im physikalischen Part dieser Arbeit dargestellt.

## 3. Patienten und Methodik - Klinischer Part

### 3.1. Patientengut und Datenerhebung

Zur klinischen Beurteilung der Folgen des Einsatzes der endokavitären Brachytherapie bei Tumoren der Kopf-Hals-Region wurde ein aus 20 Patienten bestehendes Kollektiv der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes retrospektiv betrachtet.

Bedingung für die Aufnahme in diese Studie war die Gesichtstumorbehandlung der Patienten mittels eines individuell angefertigten Applikators; ob diese allein oder in Kombination mit anderen Therapieformen (Operation, Chemotherapie oder perkutaner Radiatio) erfolgte, stellte kein Auswahlkriterium dar. Die Brachytherapie erfolgte mit Iridium-192 in HDR-Afterloadingtechnik, die verabreichte Strahlendosis variierte zwischen 10 und 20 Gy.

Die Abdrucknahme für die Applikatoren wurde in Vollnarkose durchgeführt, ein Epithetiker füllte den Hohlraum mittels Silikon aus und konnte anhand dieses Modells für jeden Patienten einen individuellen Applikator herstellen, in welchen unterschiedlich viele Katheter integriert wurden.

In Bezug auf diese Arbeit waren dies Applikatoren der Nase, des Nasopharynx und der Orbita.

Abbildung 1: Abdrucknahme des Nasopharynx in Vollnarkose

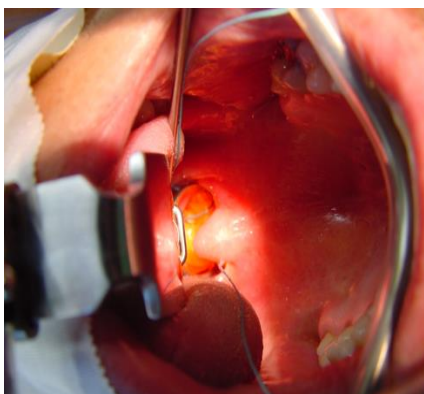
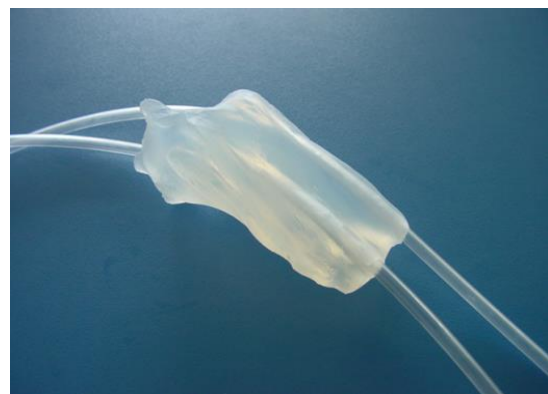


Abbildung 2: Applikator des Nasopharynx mit 2 integrierten Brachytherapieschläuchen



Alle Patienten waren zwischen 2001 und 2013 in der Strahlentherapie des Uniklinikums Homburg in Behandlung und wurden im Mittel 8,3 Jahre nachverfolgt. Zur Erfassung der Daten diente neben den Patientenakten das klinikinterne Patientendokumentationsprogramm „Medistar®“.

Die deskriptive Auswertung der erhobenen Parameter anhand von Häufigkeitstabellen erfolgte mittels des Programms „MEDLOG2K™“, zur Analyse der Überlebenszeit diente das Kaplan-Meier-Verfahren.

Die Auswertung dieser Arbeit stützt sich auf die dokumentierten Nachsorgeuntersuchungen, die die meisten der 20 Patienten regelmäßig in der Abteilung der Strahlentherapie der Universitätsklinik des Saarlandes wahrnahmen.

Vereinzelt erfolgte auch eine Kontaktaufnahme mit den zuständigen Hausärzten beziehungsweise mit den betreffenden Einwohnermeldeämtern, falls ein Patient längere Zeit nicht mehr zur Nachsorge erschienen war.

Der Therapieerfolg wurde am Outcome der Tumorerkrankung bemessen, besonders im Fokus lagen hier die Überlebensraten beziehungsweise der Status des Tumors nach Abschluss der Therapie und im langfristigen Verlauf.

Hierbei erfolgte auch eine Analyse dahingehend, ob es nach Abschluss der eigentlichen Tumorbehandlung noch zu weiteren Anschlussbehandlungen im Zuge eines Rezidives oder eines Tumorprogresses durch beispielsweise Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen gekommen war.

Auch der Karnofsky-Index nach Therapieende wurde eingehend betrachtet und mit dem Ursprungswert vor Therapiebeginn verglichen.

Des Weiteren lag ein besonderes Augenmerk der Untersuchung auf den akuten dermalen und mukosalen Nebenwirkungen sowie den auf die Dermis, Subkutis und die Speicheldrüsen bezogenen chronischen Spätfolgen, die durch die Radiatio- beziehungsweise Brachytherapie entstanden waren. Die Betrachtung der entstehenden Strahlenspätfolgen konnte nicht separat erfolgen, da die nahen zeitlichen Abfolgen der Bestrahlungen mittels perkutaner Radiatio und Brachytherapie keine Unterscheidung dahingehend zuließen, welche Art der Bestrahlung für die Nebenwirkungen verantwortlich gemacht werden musste.

## 3.2 Erhobene Parameter

Um die klinischen Folgen des Brachytherapieeinsatzes bei Gesichtstumoren beurteilen zu können, wurden die im Folgenden genannten Parameter untersucht.

### Allgemein:

- Alter der Patienten
- Histologie der Tumoren
- Ersttumor oder Rezidiv
- Tumorlokalisierung
- pTMN-Stadium
- Art der Vorbehandlung
- Aspekte der Radiotherapie (Zeitpunkt, Dosis)

### Die Brachytherapie betreffend:

- Grund für die Brachytherapie
- Anzahl der Applikatoren
- Anzahl der Katheter
- Bestrahlungsdosis
- Nebenwirkungen (akut und chronisch)

### Outcome:

- Karnofsky-Index vor Brachytherapiebehandlung und im Follow-up
- Tumoroutcome und Überlebensrate

## 4. Ergebnisse - Klinischer Part

### 4.1 Allgemein

Die Brachytherapie erfolgte bei Tumoren der Nase (hierunter wurden Nasenvorhof, Nasenseptum und Nasenhöhle zusammengefasst), des Nasopharynx und der Orbita, wobei die erstgenannten Tumoren mit 65 % den größten Anteil ausmachten (Tabelle 6).

Tabelle 6: Tumorlokalisation

Lokalisation	N	%
Nasopharynx	5	25
Nasenvorhof	3	15
Nasenseptum	3	15
Nasenhöhle	7	35
Orbita	2	10

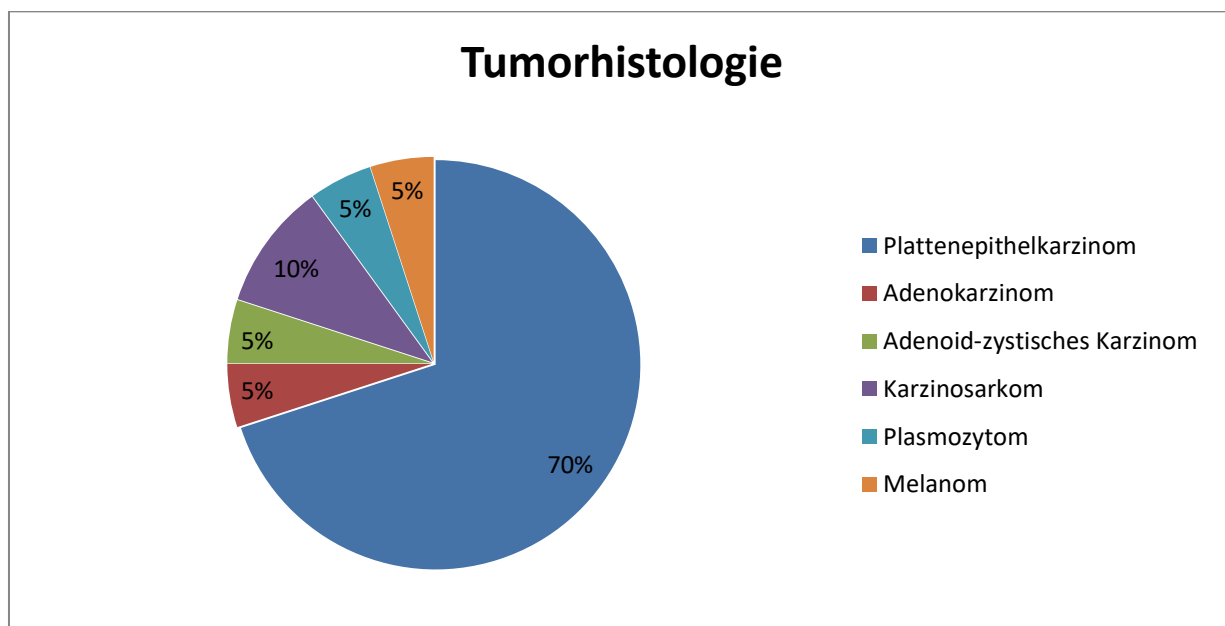
Das mittlere Alter der Patienten lag bei 63 Jahren, der Karnofsky-Index vor Beginn der Brachytherapie im Mittel bei 9,2 (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Patientenalter und Karnofsky Index

	N	Mean	S.D.	S.E.	Min	Max
Alter	20	62,5	9,8	2,1	40,4	74,7
Karnofsky-Index	20	9,15	0,745	0,167	8,0	10,0

Die Art der Tumore umfasste zu 70 % Plattenepithelkarzinome, unter den restlichen 30 % befanden sich (Diagramm 1) zwei Mischtumore, ein Adeno- und ein adenoid-zystisches Karzinom, ein Plasmozytom und ein Melanom.

Diagramm 1: Tumorhistologie



	N	%
Plattenepithelkarzinom	14	70
Adenokarzinom	1	5
adenoid-zystisches Karzinom	1	5
Karzinosarkom	2	10
Plasmozytom	1	5
Melanom	1	5

Ob es sich bei den Tumoren um Ersttumoren oder Rezidive handelte, stellte kein Auswahlkriterium dar, allerdings überwog die Anzahl der Ersttumoren mit 14 Instanzen gegenüber nur sechs Rezidiven deutlich.

Die Einteilung der Tumoren nach TNM-Klassifikation zeigt Tabelle 8.

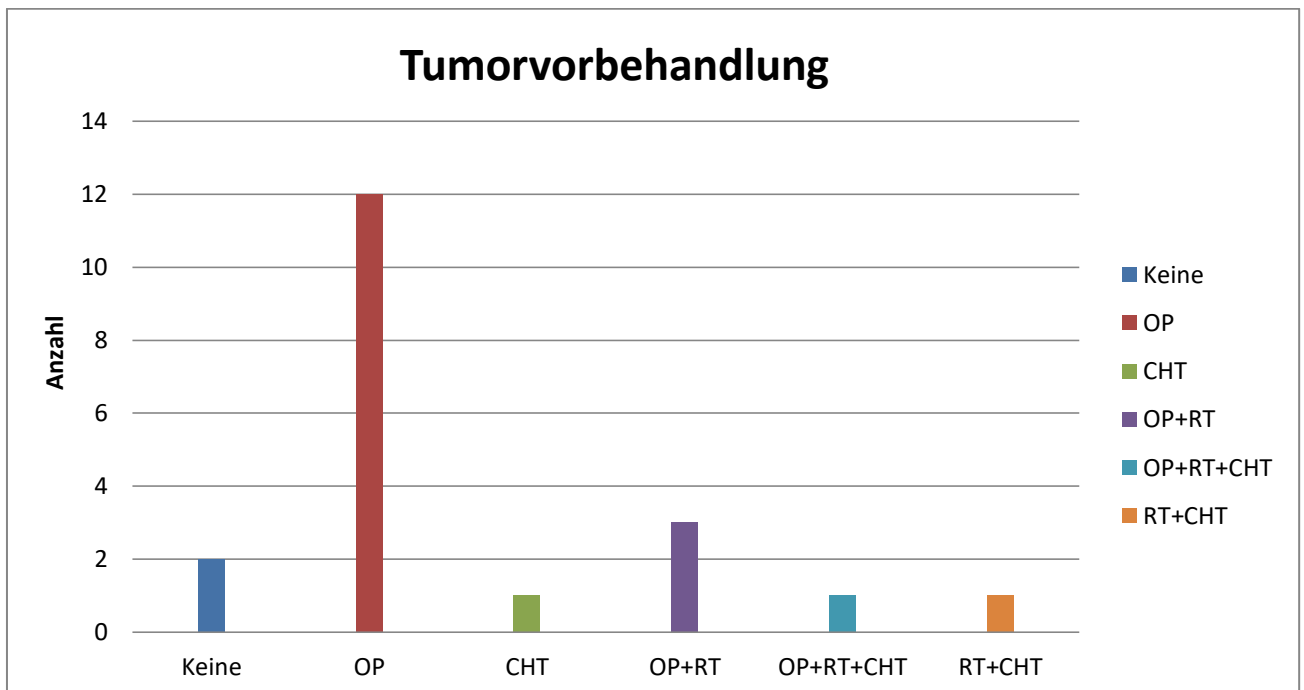
Tabelle 8: Tumorstaging

N	/	T	1	2	3	4
0			6	3	3	5
1			0	0	0	0
2			1	0	0	1
3			0	0	0	0

Ein Patient hatte bereits vor Beginn der Therapie Fernmetastasen durch den Befall von mediastinalen Lymphknoten bei einem Karzinom der Orbita entwickelt (Tumorstaging T4N2M1); bei einem anderen Patienten entfiel durch die Art des Tumors (Plasmozytom) die Einteilung nach TNM-Klassifikation.

Betrachtet man die Vorbehandlung der Patienten (ausgenommen die aktuelle Radio- und Brachytherapie) unabhängig davon, ob es sich um ein Rezidiv oder einen Primärtumor handelt, zeigt sich, dass die Therapie mittels Applikator nur in zwei Fällen ohne vorangegangenes chirurgisches, chemo- und/oder radiotherapeutisches Eingreifen erfolgte, der Großteil der Patienten wurde voroperiert (OP). Weitere primär genutzte Therapieoptionen waren die Chemotherapie (CHT), eine Operation in Kombination mit einer Radiotherapie (OP + RT), eine Operation in Verbindung mit einer Radiochemotherapie (OP + RT + CHT) oder die alleinige Radiochemotherapie (RT + CHT) vor der anschließenden Brachytherapie (siehe Diagramm 2).

Diagramm 2: Tumorvorbehandlung



	N	%
Keine	2	10
OP	12	60
CHT	1	5
OP + RT	3	15
OP + RT + CHT	1	5
RT + CHT	1	5

Bei einem Großteil der Patienten erfolgten Brachytherapie und perkutane Radiotherapie simultan oder die Brachytherapie im Anschluss an die Teletherapie; die Anzahl der Patienten, bei denen die Brachytherapie vor der Teletherapie erfolgte, war mit nur drei Personen relativ gering (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Brachytherapiemethode

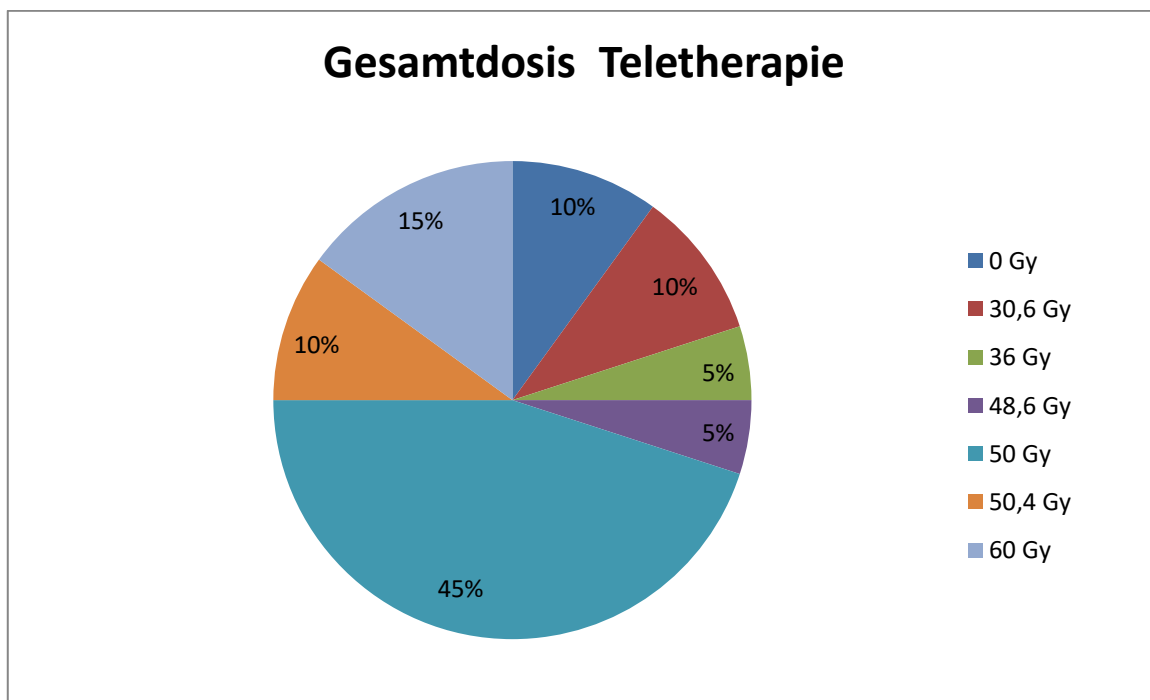
	N	%
BA	2	10
BVT	3	15
BNT	7	35
BST	8	40

Legende: BA = Brachytherapie allein, BVT = Brachytherapie vor Teletherapie, BNT = Brachtherapie nach Teletherapie, BST = Brachytherapie simultan zur Teletherapie

Eine Analyse der Technik, die bei der perkutanen Radiatio durchgeführt wurde, zeigt, dass bei acht Patienten die IMRT-Technik angewandt wurde, bei zehn Patienten erfolgte die Bestrahlung in konventioneller Mehrfeldertechnik.

Die genauen Dosen, die bei der Teletherapie verabreicht wurden, lassen sich aus Diagramm 3 entnehmen.

Diagramm 3: Gesamtdosis Teletherapie





Dosis [Gy]	N	%
0	2	10
30,6	2	10
36	1	5
48,6	1	5
50	9	45
50,4	2	10
60	3	15

Ausgeschlossen die zwei Patienten, die keinerlei perkutane Bestrahlung erhielten, lag die verabreichte Gesamtdosis der perkutanen Radiatio zwischen 30,6 und 60 Gy; insgesamt am häufigsten mit 45 % wurde die Gesamtdosis von 50 Gy appliziert.

Analysiert man die jeweils verabreichten Einzeldosen, so ist festzustellen, dass hier die Werte zwischen 1,2 und 2 Gy liegen, wobei die Einzeldosis von 2 Gy mit 55 % jedoch den größten Anteil ausmacht (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Einzeldosis Radiotherapie

Dosis [Gy]	N	%
0	2	10
1,2	1	5
1,8	6	30
2	11	55

Um die Wirkung der Teletherapie zu verstärken, erfolgte bei einer Patientin eine simultane Radiochemotherapie mit zwei Zyklen Cisplatin und 5-Fluoruracil.

## 4.2 Brachytherapie

Die Durchführung der Brachytherapie erfolgte in allen 20 Fällen endokavitär mit Iridium-192 im HDR-Afterloading Verfahren.

Bei 18 der Patienten war ein einzelner Applikator ausreichend, bei den anderen zwei Patienten mussten zwei Applikatoren verwendet werden, da so eine bessere Dosisverteilung bei der Bestrahlung des Nasenseptums erreicht werden konnte.

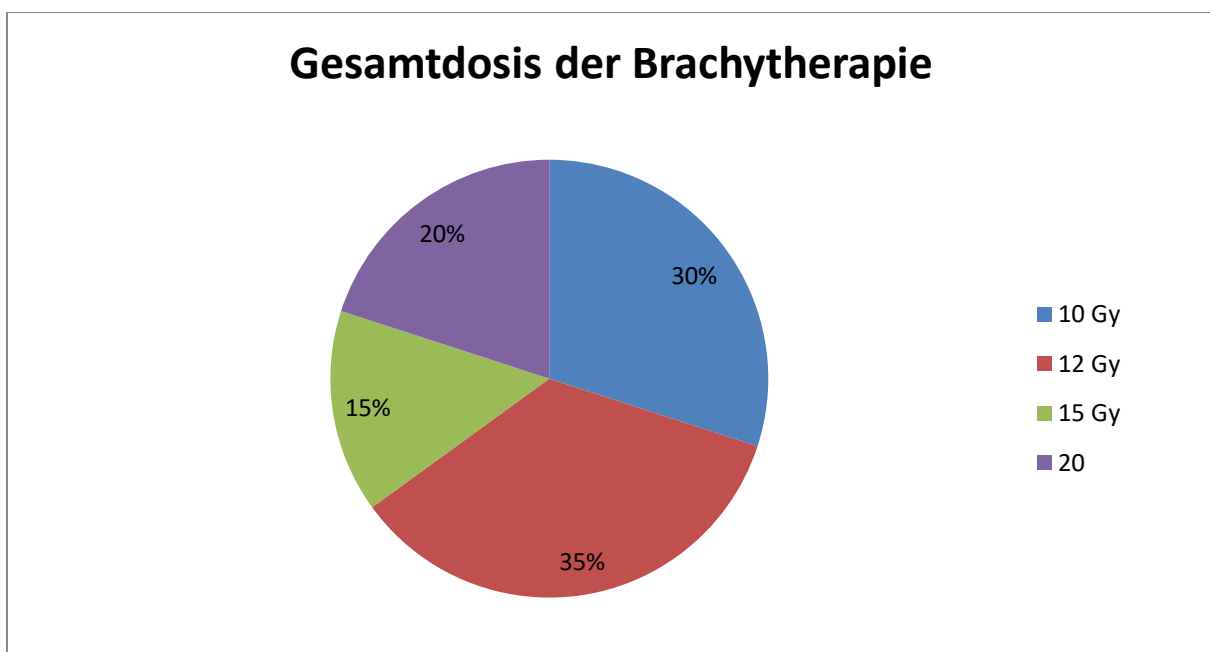
Die Anzahl der im Applikator integrierten Brachytherapiekatheter variierte zwischen zwei und sieben (wobei der Anteil der Patienten mit zwei Schläuchen mit 55 % am höchsten lag, siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Anzahl der im Applikator integrierten Brachytherapiekatheter

Anzahl	N	%
2	11	55
3	2	10
4	4	20
5	1	5
6	1	5
7	1	5

Appliziert wurden bei einer Gesamtdosis von 10 bis 20 Gy (siehe Diagramm 4) pro Sitzung zwischen 2 und 5 Gy (siehe Tabelle 12), die Anzahl der Sitzungen errechnete sich somit aus der gewünschten Gesamtdosis und der jeweils pro Sitzung verabreichten Fraktionsdosis. Am häufigsten wurden die Patienten über den Applikator mit insgesamt 12 Gy bestrahlt, bei den Einzeldosen der Brachytherapie erhielten 90 % der Patienten 4 oder 5 Gy pro Sitzung.

Diagramm 4: Gesamtdosis der Brachytherapie



Gesamtdosis [Gy]	N	%
10	6	30
12	7	35
15	3	15
20	4	20

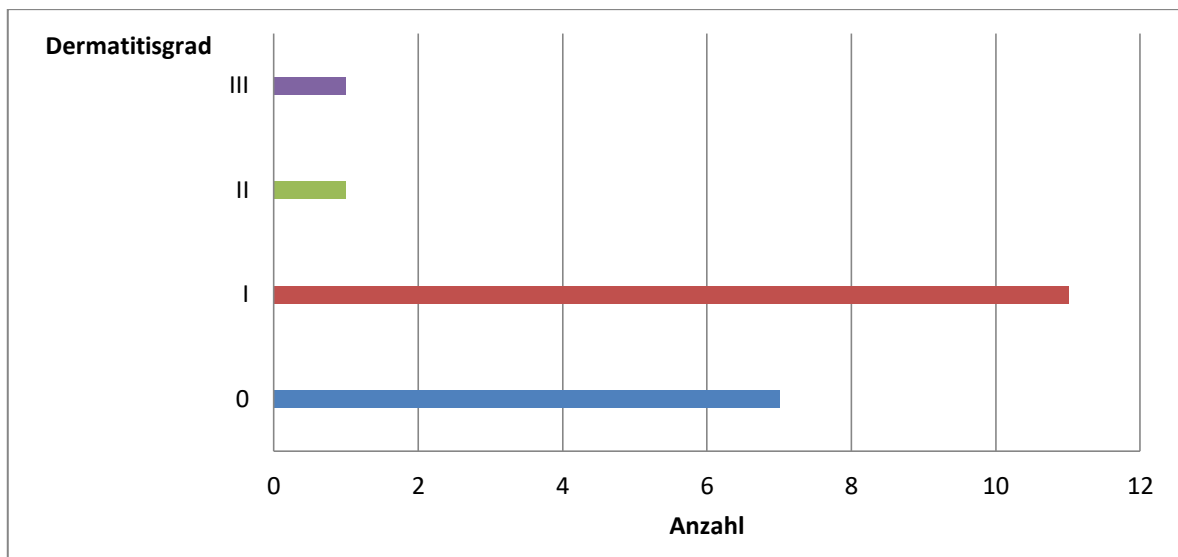
Tabelle 12: Einzeldosis der Brachytherapie

Einzeldosis [Gy]	N	%
2	1	5
4	9	45
5	10	50

#### 4.2.1 Akute Nebenwirkungen

Wie bereits beschrieben, gab es in vielen Fällen aufgrund der engen zeitlichen Therapieabfolge von Tele- und Brachytherapie keine Möglichkeit der genauen Differenzierung, welche der akuten mukosalen und dermalen Nebenwirkungen durch die Teletherapie einerseits und durch die Brachytherapie andererseits ausgelöst worden sind. Im Folgenden werden die durch die Teletherapie entstandenen akuten dermalen Nebenwirkungen in Diagramm 6 illustriert, bei den Patienten mit alleiniger Brachytherapie gab es natürlich keine akute Dermatitis. Der Grad der maximalen Schleimhautirritation durch Brachy- bzw. Teletherapie ist in Diagramm 7 dargestellt, bei zwei Patienten fehlt hierzu jedoch die genaue Angabe.

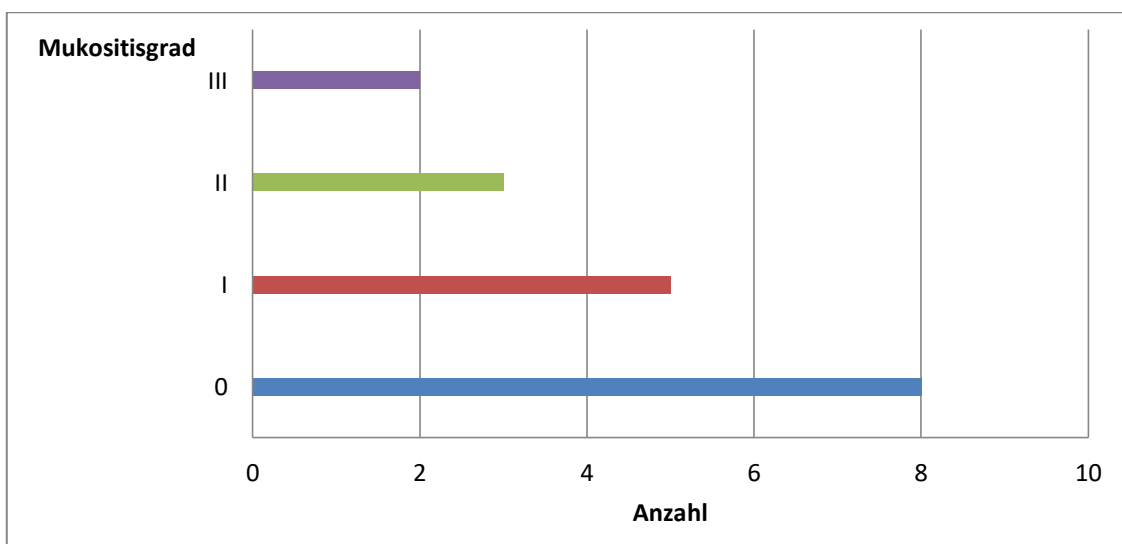
Diagramm 6: Akute kutane Strahlennebenwirkungen



Dermatitisgrad (akut)	N	%
0	7	35
I	11	55
II	1	5
III	1	5

Der überwiegende Teil der Patienten (90 %) erlitt eine akute Dermatitis bis maximal Grad I CTC, akute dermale Strahlennebenwirkungen der Stufen II und III erlitt jeweils nur einer der Patienten.

Diagramm 7: Akute mukosale Strahlennebenwirkungen



Mukositisgrad	N	%
0	8	44,44
I	5	27,78
II	3	16,67
III	2	11,11

Betrachtet man die akuten mukosalen Nebenwirkungen, so ist festzustellen, dass bei ca. 70 % der 18 Patienten im Akutstadium maximal eine Mukositis Grad I aufgetreten ist, drei der Patienten erlitten eine Mukositis II. und einer eine Mukositis III. Grades.

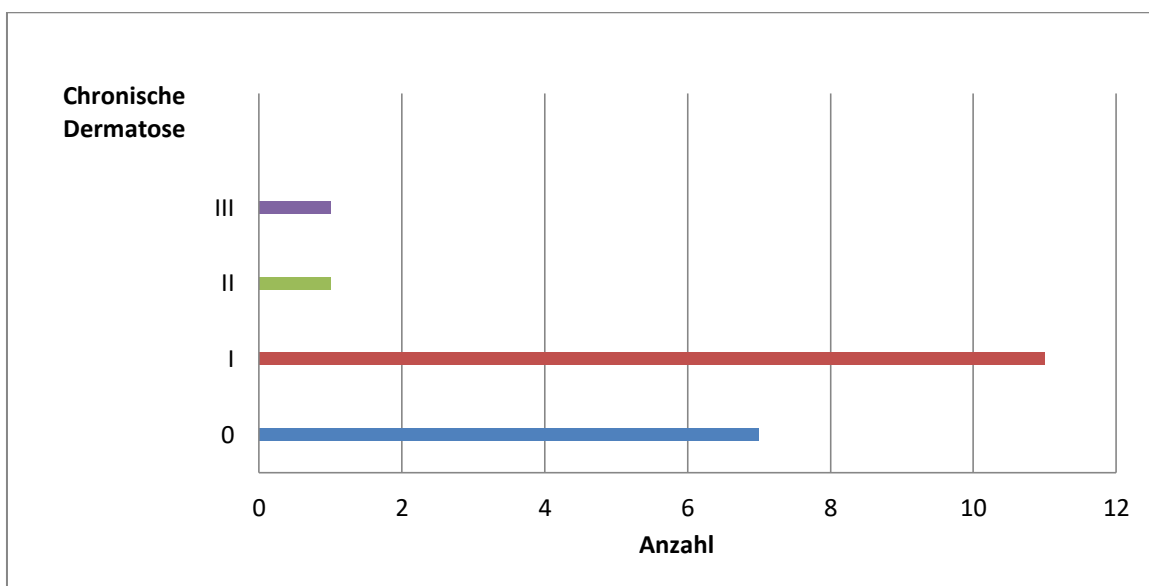
#### 4.2.2 Chronische Nebenwirkungen

Bezüglich der Spätfolgen lassen sich verlässliche Aussagen nur für 19 der Patienten angeben, da ein Patient nicht mehr zu Nachsorgeuntersuchungen erschienen ist.

Dermale Spätfolgen als Folge der externen Bestrahlung betrafen insgesamt 13 der 19 Patienten, elf erlitten eine chronische Dermatitis Grad I und jeweils ein Patient war von einer Dermatitis Grad II oder III betroffen (Diagramm 8).

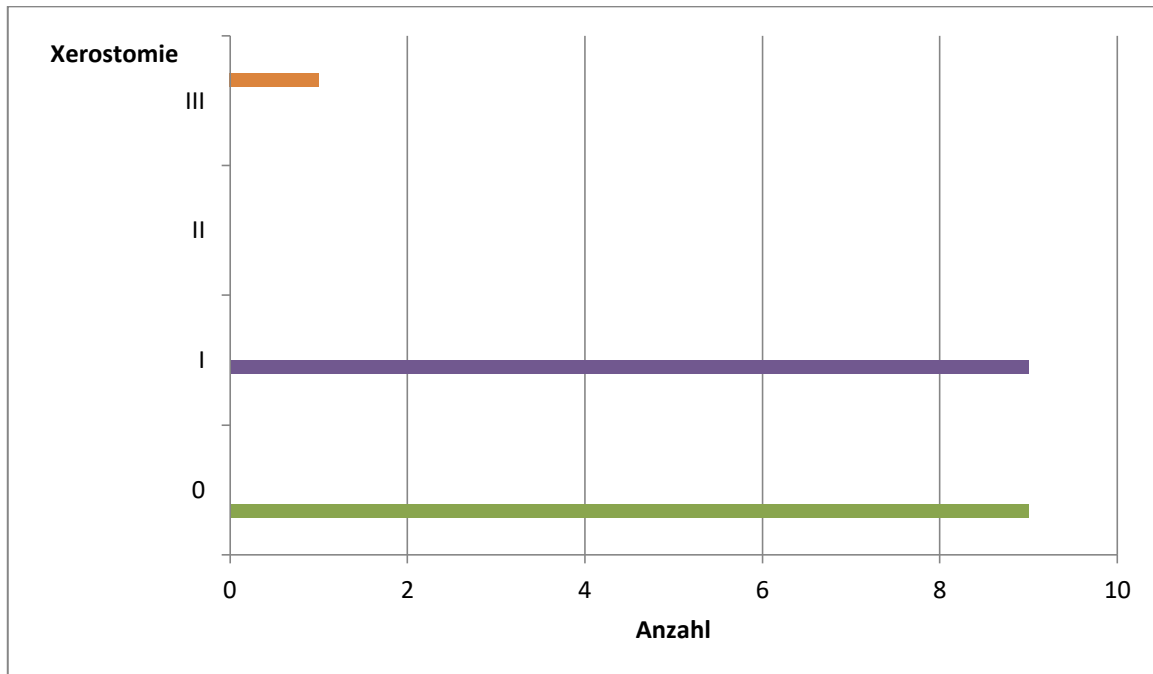
Subkutane Spätfolgen im Sinne einer Induration der Subkutis traten bei keinem der Patienten auf, die Auswirkungen der Strahlentherapie bezogen auf die Speicheldrüsen sind in Diagramm 9 dargestellt.

Diagramm 8: Chronische Nebenwirkungen der Haut (Spätdermatose)



Dermatosegrad (chronisch)	N	%
0	7	35
I	11	55
II	1	5
III	1	5

Diagramm 9: Chronische Nebenwirkungen der Speicheldrüsen (Mundtrockenheit)



Xerostomiegrad	N	%
0	9	47,37
I	9	47,37
II	0	0
III	1	5,26

Die Analyse der Langzeitnebenwirkungen der Speicheldrüsen zeigt, dass bei über 90 % der betrachteten 19 Patienten eine Xerostomie der Grade 0 und I zu beobachten ist, nur ein Patient erlitt eine Xerostomie Grad III.

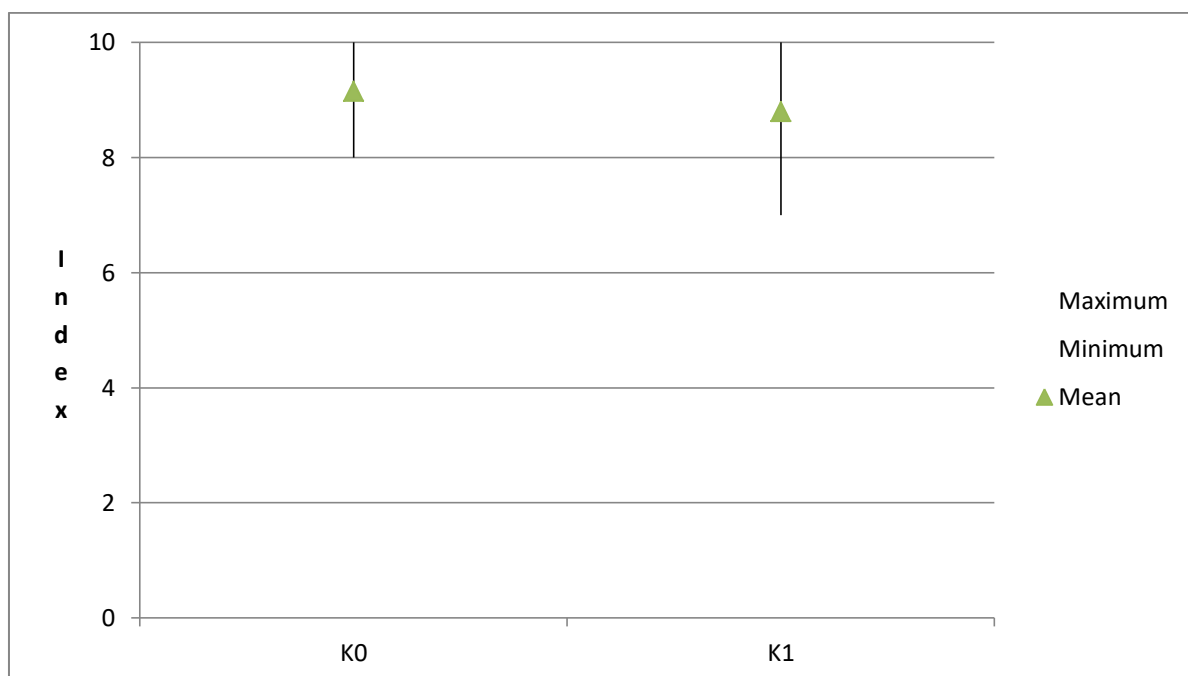
## 4.3 Outcome

### 4.3.1 Karnofsky-Index

Vergleicht man den Karnofsky-Index im Anschluss an die Therapie mit dem Status zu Therapiebeginn, so ist zu erkennen, dass dieser im Mittel von 9,15 zum Zeitpunkt der Brachytherapieplanung auf 8,80 nach Abschluss der Therapie nur leicht abgesunken ist. Dies ist ein Indiz dafür, dass das Tumorleiden in Kombination mit der Therapie insgesamt nur zu einer geringen Einschränkung der Lebensqualität der Patienten geführt hat.

Diagramm 10 zeigt den jeweiligen Karnofsky-Index vor (K0) und nach Brachytherapie (K1) im Vergleich.

Diagramm 10: Karnofsky-Index



	N	Mean	S.D.	S.E.	Min	Max
K0	20	9,15	0,745	0,167	8	10
K1	20	8,80	1,005	0,225	7	10

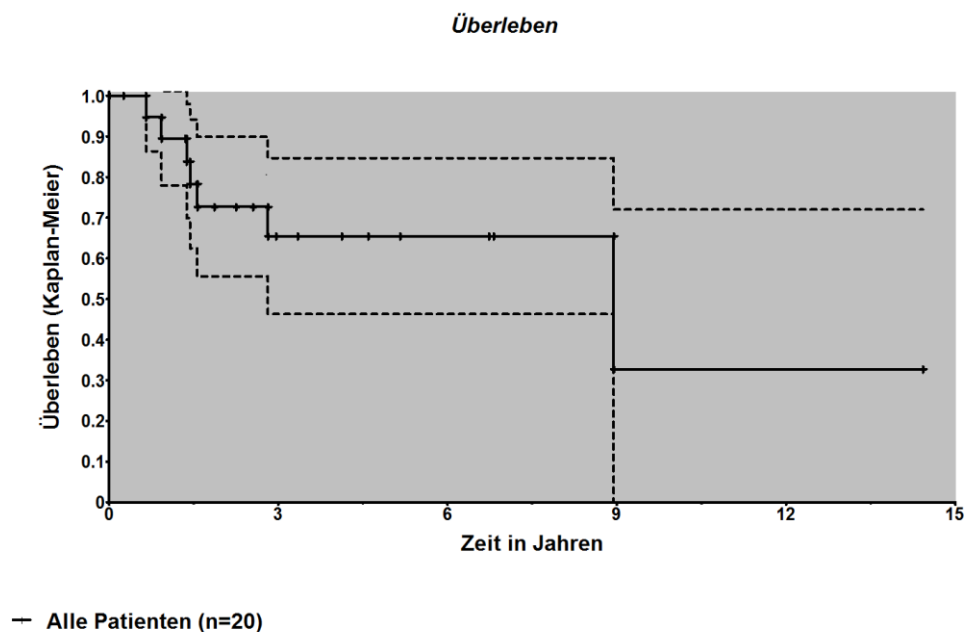
### 4.3.2 Tumoroutcome und Überlebensrate

Nach einem mittleren Follow-Up von 8,3 Jahren litten drei von 19 Patienten an einem lokalen Tumorprogress (Tu), vier hatten Lymphknotenmetastasen (N) entwickelt und sechs Patienten Fernmetastasen (M); komplett tumorfrei waren elf Patienten.

Bei zwei der drei Patienten mit einem lokalen Tumorprogress handelte es sich um Personen aus dem Kollektiv der an einem Tumorrezidiv leidenden Patienten; insgesamt zeigten vier der Patienten mit einem Rezidivleiden einen Tumorprogress (einmal N, einmal M, einmal Tu und M und einmal Tu, N und M), einer der an einem Rezidiv leidenden Patienten fehlt hier in der Nachsorge.

Die Kaplan-Meier-Kurve (Diagramm 11) zeigt ein 2-Jahres-Überleben von 73 % und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 65 % (dargestellt sind das Überleben und das 95 % - Konfidenzintervall).

Diagramm 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve





## 5. Diskussion - Klinischer Part

### 5.1 Diskussion

Die Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren ist und bleibt eine Herausforderung. Diese Tatsache macht die ständige Entwicklung verbesserter Therapiekonzepte erforderlich, sei es von internistischer Seite beispielsweise die Verbesserung des systemtherapeutischen Ansatzes mithilfe der Einführung der Targettherapie oder von Seiten der Chirurgie die ständige Verbesserung der Resektionsverfahren. Auch die Strahlentherapie hat in den letzten Jahren eine ständige Weiterentwicklung ihrer Technik leisten können, hier sei nur als Beispiel die Entwicklung der IMRT bei externer Bestrahlung genannt.

Vor diesem Hintergrund ergab sich für uns die Evaluation eines weiteren modernen Therapieansatzes der Strahlentherapie: die Brachytherapie. In den letzten Jahren ist in vielen Studien die Wirksamkeit dieser Methode mit vielversprechenden Erfolgen untersucht worden. Obwohl die Studien bedingt durch die Heterogenität der Kopf-Hals-Tumoren teilweise sehr unterschiedliche Patientenkollektive untersuchen, beschäftigt sich ein Großteil der Veröffentlichungen zu diesem Thema mit dem Nasopharynxkarzinom. Die Ergebnisse hierzu sind sehr erfreulich, so zeigen beispielsweise aktuelle Zahlen von Levendag, Keskin-Cambay et al. aus dem Jahre 2013, dass für fortgeschrittene Nasopharynxkarzinome der Stadien T1, 2 N+ mittels eines endokavitären Brachytherapie Boosts eine geringere Rate an Lokalrezidiven erzielt werden kann als bei alleiniger perkutaner Strahlentherapie. Für Tumoren der Stadien T3, 4 N+, N0 zeigte sich die Verbesserung der Lokalrezidivrate von 15 % (ohne Brachytherapieboost) auf 10 % (mit einem endokavitären brachytherapeutischen Boost) jedoch als nicht statistisch signifikant. In die gleiche Richtung gehen auch die Ergebnisse von Wu, Guo et al. aus dem Jahre 2013. In einer Studie mit 348 Patienten mit Nasopharynxkarzinom Stadium T1-2, N0-3, M0 zeigten sie, dass die Kombination von externer Bestrahlung (external beam radiation therapy, EBRT) mit endokavitärer Brachytherapie zu einer Verbesserung des 10-Jahres-Überlebens von 49,9 % bei alleiniger Teletherapie auf 71,7 % führt; auch die lokale Tumorkontrollrate ließ sich von 85,2 % auf 94,0 % signifikant steigern. Sie verglichen ihre Ergebnisse mit einer Studie aus dem Jahr 2002, in welcher retrospektiv die Ergebnisse nach alleiniger EBRT und der Kombination aus externer Bestrahlung und Brachytherapie bei der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms untersucht worden waren (Ozyar, Yildiz et al. 2002). In dieser Studie zeigten sich keine signifikanten

Unterschiede der beiden Gruppen hinsichtlich der lokalen Tumorkontrollraten, Wu, Guo et al. gingen davon aus, dass dies möglicherweise auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass 32 % dieser Patienten an einem Nasopharynxkarzinom im Stadium T3/T4 litten. Die Betrachtung all dieser Studien lässt vermuten, dass von einer Kombination der endokavitären Brachytherapie zusammen mit externer Radiotherapie insbesondere Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom im Stadium T1-2 profitieren, bei Patienten im Stadium T3-4 scheint der Aufwand einer zusätzlichen Brachytherapie nicht gerechtfertigt (Wu, Guo et al. 2013). Eine andere Studie untersuchte den Einfluss der alleinigen Brachytherapie mit 125-Iod auf rezidivierende oder lokal fortgeschrittene adenoid-zystische Karzinome des Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereiches (Huang, Zheng et al. 2013). Diese Studie zeigte lokale 1-, 5- und 10-Jahres-Tumorkontrollraten von 86,3 %, 59 % und 31,5 %, die 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten lagen bei 92,1 %, 65 % und 34,1 %. Die Ergebnisse sind im Vergleich etwas schlechter als die der Studien zu Karzinomen des Nasopharynx, dies ist allerdings aus mehreren Gründen nicht weiter überraschend: bei den Studien zur Behandlung des Nasopharynxkarzinoms wurde meistens eine Kombinationstherapie aus externer Bestrahlung und Brachytherapie angewandt, außerdem ist zu vermuten, dass Nasopharynxkarzinome in der Regel strahlensensitiver sind als adenoid-zystische Karzinome. Hinzu kommt, dass auch die Ergebnisse der Studien zum Nasopharynxkarzinom stark abhängig vom Tumorstadium sind, bei der Studie zu den adenoid-zystischen Karzinomen wurden rezidivierende oder lokal fortgeschrittene Tumoren untersucht.

Vergleicht man all diese Zahlen mit unserer Studie, in welcher Tumoren unterschiedlicher Histologie und Tumorstadien untersucht wurden, so zeigen sich erfreuliche Resultate. Nach einem mittleren follow-up von 8,3 Jahren zeigte sich eine lokale Tumorkontrollrate von 84,21 %, das 2-Jahres-Überleben lag bei 73 % und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 65 %. Die lokale Tumorkontrolle ist insbesondere deshalb sehr wichtig zu beurteilen, da Patienten, die ein Lokalrezidiv entwickeln, auch ein erhöhtes Risiko haben, eine Fernmetastasierung zu erleiden (Levendag, Keskin-Cambay et al. 2013). Außerdem sind insbesondere bei Nasopharynxkarzinomen Lokalrezidive schwierig zu behandeln, die lokale 5-Jahres-Tumorkontrollrate variiert zwischen 15 und 37,8 % (Leung, Wong et al. 2008). Auch geht die Wiederbestrahlung mit einem erhöhten Komplikationsrisiko einher, Leung, Tung et al. untersuchten in einer Arbeit aus dem Jahre 2000 unter anderem das Auftreten von Nebenwirkungen bei Wiederbestrahlung eines Rezidivs eines Nasopharynxkarzinoms; der Anteil der Patienten, der über einen Zeitraum von fünf Jahren von größeren Komplikationen verschont wurde, lag nur bei 26,7 %.

Bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren mittels Brachytherapie ist auch die Betrachtung der hierdurch entstehenden Nebenwirkungen von besonderem klinischem Interesse. Durch die intensiverte Verabreichung von Strahlung aus nächster Nähe auf einerseits Tumor- und andererseits gesundes Gewebe wird auch die Toxizität erhöht, was einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben kann (Schinagl, Marres et al. 2010). Aus diesem Grunde wird bei vielen Studien neben der Analyse der Auswirkung der Brachytherapie auf das Tumoroutcome auch das Spektrum der entstehenden Nebenwirkungen untersucht.

Teudt, Meyer et al. belegten mit einer Arbeit aus dem Jahre 2014, dass die Brachytherapie eine Therapiemethode mit einem geringen Risiko an höhergradiger Toxizität ist. Sie zeigten unter anderem, dass bei der Behandlung von Tumoren mittels Brachytherapie insbesondere auf die Mukosa geachtet werden muss, 11 % der von ihnen untersuchten Patienten erlitten eine akute Mukositis Grad I und II, 17 % eine chronische Mukositis der Grade I und II (Teudt, Meyer et al. 2014). Auch unsere Studie zeigte für die akuten als auch die chronischen Nebenwirkungen gute Resultate. Akute, höhergradige Dermatitis (Grad II/III CTC) erlitten insgesamt nur 10 % der Patienten, wobei als Ursache hierfür insbesondere die externe Radiotherapie angesehen werden muss. Als akute Hauptnebenwirkung der Brachytherapie traten auch in unserer Studie akute Mukositiden auf, hier zeigten sich bei über 70 % der Patienten eine maximale Ausprägung bis Grad I, eine höhergradige Mukositis der Stufe II oder III erlitten somit etwas weniger als 30 % der Patienten. Betrachtet man die chronischen Nebenwirkungen, so kam es bei 90 % der Patienten zu einer chronischen Dermatitis bis maximal Grad I, 10 % erlitten eine chronische Dermatitis der Grade II und III. Es gilt jedoch wieder zu beachten, dass dies als Langzeitfolge der externen Bestrahlung gesehen werden muss. Subkutane Spätfolgen traten nicht auf, allerdings ist die langfristige Auswirkung der Teletherapie auf die Speicheldrüsen von besonderem Interesse. Eine Xerostomie Grad I erlitten knapp 47 % der Patienten, bei keinem trat eine Xerostomie Grad II auf, eine Xerostomie Grad III wurde bei 5 % der untersuchten Patienten diagnostiziert. Somit traten bei fast der Hälfte der Patienten keine längerfristigen Nebenwirkungen bezogen auf die Speicheldrüsen auf, was angesichts des wichtigen Einflusses einer gut erhaltenen Speicheldrüsenfunktion auf die Lebensqualität der Patienten sehr positiv zu bewerten ist. Bezüglich der Lebensqualität sollte auch die psychische Beeinflussung der Patienten durch die Nutzung der Brachytherapie nicht außer Acht gelassen werden. Eine Studie, die neben der physischen auch die psychischen Nebenwirkungen bei Patienten mit Brachytherapie der Brust, der Prostata und der Kopf-Hals-Region untersuchte, konnte zeigen, dass die Patienten durch die Behandlung nicht nur an Lebenszufriedenheit einbüßten, auch ihr Selbstbewusstsein

und ihr Sicherheitsgefühl wurde negativ beeinflusst (Ferenc, Rzymiski et al. 2015). Aus diesem Grunde wurde in unserer Studie auch der Karnofsky-Index der Patienten vor und nach therapeutischer Behandlung untersucht. Dieser Parameter dient dazu, die Auswirkung des Tumorleidens und seiner Behandlung auf den Allgemeinzustand der Patienten zu erfassen, die Ergebnisse unserer Studie hierzu waren sehr erfreulich. So sank der Karnofsky-Index im Mittel von 9,15 zum Zeitpunkt der Brachytherapieplanung bis zum Abschluss der Tumorbehandlung nur um 0,35 Punkte auf 8,8, was eine sehr geringe Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patienten bedeutet. Insgesamt lässt sich also sagen, dass die Patienten ihre Tumorerkrankung und die durchgeführte Brachytherapie relativ gut verkraftet haben.

Die Schwierigkeit von Studien zur Brachytherapie liegt insbesondere darin begründet, dass aufgrund der nur in spezialisierten Zentren verfügbaren Brachytherapie in Studien oft nur kleine Kohorten ausgewertet werden können; hier bildet unsere Studie mit 20 Patienten keine Ausnahme. Die so gewonnenen Zahlen lassen sich nur schwierig auf ein großes Kollektiv übertragen, es können maximal Tendenzen abgeleitet werden. Die Ursache der geringen Fallzahlen liegt vor allem in der Methode selbst begründet, die Brachytherapie ist ein sehr spezielles Verfahren, welches nur an ausgewählten Patienten angewendet werden kann. Kontraindiziert ist ihre Anwendung unter anderem, wenn der Tumor technisch nicht zu erreichen ist, unscharf begrenzt ist oder einen angrenzenden Knochen infiltriert, auch eine mangelnde Operationsfähigkeit des Patienten macht eine Brachytherapiebehandlung unmöglich (Meyer, Brocks et al. 2010).

Eine Limitation der Studie ist, dass die Daten nicht in einer prospektiv geplanten Studie, sondern retrospektiv erhoben wurden. Dies führt dazu, dass es sich nicht um ein homogenes Patientenkollektiv handelt und somit nur eine Aussage über die Brachytherapie im Allgemeinen bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren getroffen werden kann. Zudem ist man auf die subjektive Einschätzung des jeweils behandelnden Arztes angewiesen bzw. sind die erhobenen Daten nicht immer vollständig, zum Beispiel dann nicht, wenn Patienten die Nachsorge nicht mehr regelmäßig wahrgenommen haben.

## 5.2 Zusammenfassung des klinischen Parts

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse ein erfreuliches Bild: Sowohl die Brachytherapie allein als auch in Kombination mit EBRT führen zu einem guten 2- oder 5-Jahres-Überleben; hinzu kommt, dass die brachytherapiebedingten Nebenwirkungen als gering einzustufen sind. Die endokavitäre Brachytherapie ist somit sowohl bei der Behandlung von Primärtumoren als auch von Rezidiven im Kopf-Hals-Bereich als eine gut verträgliche und effektive Therapiemethode anzusehen, welche die operative, chemotherapeutische und externe radiotherapeutische Therapie ergänzen kann. Generell gilt es jedoch zu bedenken, dass die endokavitäre Brachytherapie mittels für den jeweiligen Patienten individuell angepassten Applikatoren ein sehr planungsintensives und relativ kostenaufwendiges Verfahren ist.

## 6. Material und Methodik - Physikalischer Part

### 6.1 Herangehensweise und Datenerhebung

Grundgedanke der physikalischen Untersuchung war, ob die Ausfüllung luftgefüllter Hohlräume während der perkutanen Bestrahlung mittels eines individuell angepassten Applikators zu einer besseren Dosisverteilung im Zielgebiet führt.

Um für jeden Patienten einen optimalen Bestrahlungsplan erarbeiten zu können, muss zunächst ein Planungs-CT der vom Tumor betroffenen Region (hier Kopf-Hals-Region) durchgeführt werden. Anhand dieser Datensätze können anschließend unter anderem das makroskopische Tumolvolumen (gross tumor volume - GTV), das Planungszielvolumen (planning target volume - PTV) und die verschiedenen Risikoorgane eingezeichnet werden, außerdem wird die Einzelfraktionsdosis und Gesamtdosis vorgegeben. Die Aufgabe der Physik besteht im Folgenden darin, mittels dieser Daten Bestrahlungspläne zur bestmöglichen Bestrahlung des Tumors unter größtmöglicher Schonung der Risikoorgane zu erarbeiten. Diese Bestrahlungspläne beinhalten die verschiedensten Informationen, unter anderem die Auswahl der Technik, Anordnung der Strahlenquelle oder Strahlenfelder und eventuelle Feldformen etc. Zur Evaluation der Pläne werden verschiedene Parameter wie beispielsweise  $D_{min\ PTV}$  (minimale Dosis im PTV) oder  $D_{5\% \ PTV}$  (Dosis, die in 5 % des PTV erreicht wird) bestimmt, anhand dieser Werte kann die Dosisverteilung und auch die Homogenität der Bestrahlung ermittelt werden.

Da auch vor der Brachytherapie zur Überprüfung der optimalen Position des Applikators ein CT durchgeführt wird, bestand die grundlegende Methodik des theoretischen Teils dieser Studie darin, die Position des Applikators während der Brachytherapie in den CT-Datensätzen zu ermitteln und diese in die Bestrahlungspläne der perkutanen Bestrahlung zu übertragen. Ausgehend hiervon erfolgte dann die Berechnung der jeweils im Ziel- und Applikatorvolumen erreichten Dosisparameter einmal mit und einmal ohne Applikator und eine anschließende Gegenüberstellung derselben.

Die Daten wurden anhand des gleichen Patientenguts erhoben wie zuvor im klinischen Teil beschrieben; zwei Patienten mussten jedoch ausgeschlossen werden, da sie keine perkutane Bestrahlung erhalten hatten.

Um die CT-Daten zu betrachten, wurde PACS (Picture Archiving and Communication System), das Bildablagensystem der Universität des Saarlandes, verwendet. Die Dosisberechnung geschah in den Bestrahlungsplänen, welche mit dem Bestrahlungsplanungssystem

„Philips Pinnacle Version 9.4“ erstellt wurden. Die Auswertung und der Vergleich der jeweiligen Bestrahlungsdosen erfolgten mit der Software „OriginPro 8.6 G“.

Aufgrund der Problematik jedoch, dass nicht mehr auf alle ehemals im PACS und Pinnacle gespeicherten Datensätze der zuvor beschriebenen 20 Patienten zugegriffen werden konnte oder die Patienten extern bestrahlt worden waren, standen schließlich von den vorher beschriebenen 20 noch neun Patienten mit jeweils vorhandenem CT-Datensatz und Bestrahlungsplan zur Verfügung, die zur nachfolgenden Betrachtung genutzt werden konnten. Um die Berechnungen durchführen zu können, wurde in die CT-Datensätze das zu bestrahlende Planungszielvolumen sowie der jeweils zu betrachtende Hohlraum manuell eingezeichnet, anschließend erfolgte die Neuberechnung des Bestrahlungsplanes einmal ohne Applikator und einmal mit Ausfüllung des Hohlraumes durch diesen.

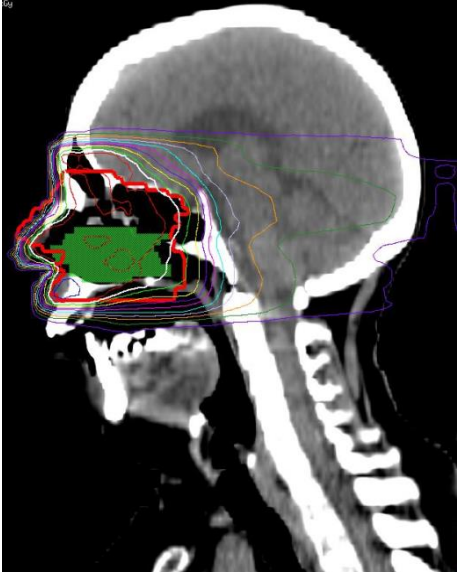
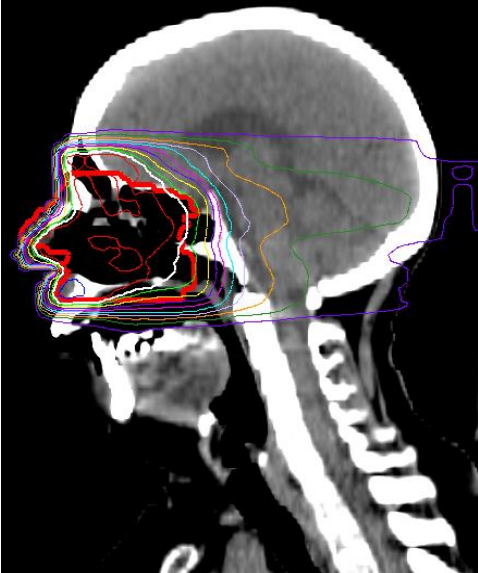
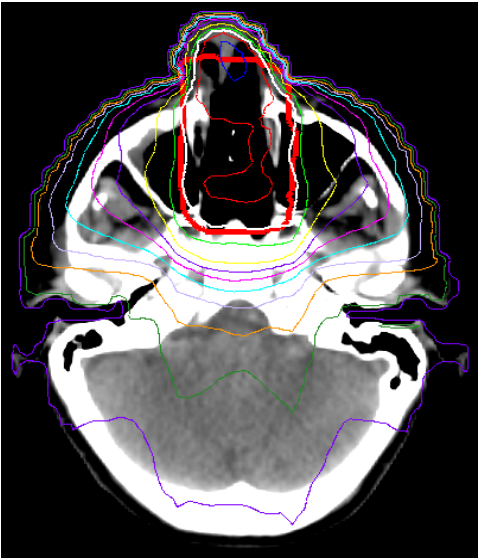
Abbildung 3 zeigt erklärend die Durchführung dieser Methodik, links wird einmal die errechnete Dosisverteilung im Transversal- und Sagittalschnitt gezeigt, die Berechnung erfolgte ohne Einfluss der Dichte des Applikators (1 g/l). Im Vergleich dazu wird rechts die errechnete Dosisverteilung unter Einbeziehung eben dieser Dichte gezeigt, mit grün wird der (diesmal in die Berechnung einfließende) Applikator dargestellt. Die dicke rote Linie stellt in den Abbildungen das PTV dar. Die Bedeutung der Isodosenlinien wird in der Legende erklärt, so zeigt beispielsweise die dünne rote Linie, welcher Bereich 100 % der Zieldosis erhält, die Gelbe ist die 80 % Isodosenlinie während mit lila der Bereich angezeigt wird, welcher mit 10 % der applizierten Dosis bestrahlt wird.

Abbildung 3: Planungs-CT

Ohne Applikator

Mit Applikator

Legende





## 6.2 Untersuchte Parameter

Die Fragestellung, ob eine Optimierung der Dosisverteilung im Zielvolumen durch Nutzung eines individuell angepassten Applikators während perkutaner Bestrahlung möglich ist, wurde anhand folgender Parameter erörtert:

- Minimale Dosis im PTV mit/ohne Einberechnung der Dichte des Applikators  
**[Dmin PTV(mit)] / [Dmin PTV(ohne)]**
- Maximale Dosis im PTV mit/ohne Einberechnung der Dichte des Applikators  
**[Dmax PTV(mit)] / [Dmax PTV(ohne)]**
- Mittlere Dosis im PTV mit/ohne Einberechnung der Dichte des Applikators  
**[Dmean PTV(mit)] / [Dmean PTV(ohne)]**

Um die Berechnungen von Ausreißern unabhängiger zu machen, wurden auch die Dosierungen in 5 %, 95 % und 50 % des PTV in die Studie mit aufgenommen.

- Dosis in 5 % des PTV mit/ohne Einberechnung der Dichte des Applikators  
**[D5% PTV(mit)] / [D5% PTV(ohne)]**
- Dosis in 95 % des PTV mit/ohne Einberechnung der Dichte des Applikators  
**[D95% PTV(mit)] / [D95% PTV(ohne)]**
- Dosis in 50 % des PTV mit/ohne Einberechnung der Dichte des Applikators  
**[D50% PTV(mit)] / [D50% PTV(ohne)]**

Zur Berechnung der Homogenität der Bestrahlung im PTV mit und ohne Applikator wurden die oben genannten Parameter mittels des Homogenitätsindex zueinander in Beziehung gesetzt.

- $\text{HomPTV(mit)/(ohne)} = \text{Homogenität der Bestrahlung im PTV mit/ohne Applikator unter Berücksichtigung von } D_{\text{max PTV(mit)/(ohne)}, D_{\text{min PTV(mit)/(ohne)}} \text{ und } D_{\text{mean PTV(mit)/(ohne)}}$

$$\text{HomPTV(mit)} = [D_{\text{max PTV(mit)}} - D_{\text{min PTV(mit)}}] / D_{\text{mean PTV(mit)}}$$

$$\text{HomPTV(ohne)} = [D_{\text{max PTV(ohne)}} - D_{\text{min PTV(ohne)}}] / D_{\text{mean PTV(ohne)}}$$

Damit auch die Berechnung der Homogenität nicht von Ausreißern beeinflusst wird, erfolgte die Analyse der Homogenitätsindizes mit Einbeziehung von D5% PTV, D95% PTV und D50% PTV.

- $\text{HomPTV\%}(\text{mit})/(\text{ohne})$  = Homogenität der Bestrahlung im PTV mit/ohne Applikator unter Berücksichtigung von D5% PTV(mit)/(ohne), D95% PTV(mit)/(ohne) und D50% PTV(mit)/(ohne)

$$\text{HomPTV\%}(\text{mit}) = [\text{D5\% PTV}(\text{mit}) - \text{D95\% PTV}(\text{mit})] / \text{D50\% PTV}(\text{mit})$$

$$\text{HomPTV\%}(\text{ohne}) = [\text{D5\% PTV}(\text{ohne}) - \text{D95\% PTV}(\text{ohne})] / \text{D50\% PTV}(\text{ohne})$$

Analog zur Betrachtung der jeweiligen Dosisparameter im Zielvolumen und der resultierenden Homogenitätsindizes erfolgte die Untersuchung derselben Parameter bezogen auf das Applikatorvolumen:

- Volumen des Applikators (**VApp**)
- Minimale Dosis im Applikatorvolumen mit/ohne Einberechnung der Dichte des Applikators  $[\text{Dmin VApp}(\text{mit})] / [\text{Dmin VApp}(\text{ohne})]$
- Maximale Dosis im Applikatorvolumen mit/ohne Einberechnung der Dichte des Applikators  $[\text{Dmax VApp}(\text{mit})] / [\text{Dmax VApp}(\text{ohne})]$
- Mittlere Dosis im Applikatorvolumen mit/ohne Einberechnung der Dichte des Applikators  $[\text{Dmean VApp}(\text{mit})] / [\text{Dmean VApp}(\text{ohne})]$

Wie bei den Berechnungen der Strahlendosis im PTV erfolgte auch hier die Einbeziehung der von Ausreißern unabhängigeren Dosierungen D5% VApp, D95% VApp und D50% VApp.

- Dosis in 5 % des Applikatorvolumens mit/ohne Einberechnung der Dichte des Applikators  $[\text{D5\% VApp}(\text{mit})] / [\text{D5\% VApp}(\text{ohne})]$
- Dosis in 95 % des Applikatorvolumens mit/ohne Einberechnung der Dichte des Applikators  $[\text{D95\% VApp}(\text{mit})] / [\text{D95\% VApp}(\text{ohne})]$
- Dosis in 50 % des Applikatorvolumens mit/ohne Einberechnung der Dichte des Applikators  $[\text{D50\% VApp}(\text{mit})] / [\text{D50\% VApp}(\text{ohne})]$

Die Homogenität der Bestrahlung im Applikatorvolumen mit und ohne Einsatz des Applikators wurde unter Einbeziehung von  $D_{max}$  VApp,  $D_{min}$  VApp und  $D_{mean}$  VApp berechnet.

- $HomVApp(mit)/(ohne) =$  Homogenität der Bestrahlung im VApp mit/ohne Applikator unter Berücksichtigung von  $D_{max}$  VApp(mit)/(ohne),  $D_{min}$  VApp(mit)/(ohne) und  $D_{mean}$  VApp(mit)/(ohne)

$$HomVApp(mit) = [D_{max} VApp(mit) - D_{min} VApp(mit)] / D_{mean} VApp(mit)$$

$$HomVApp(ohne) = [D_{max} VApp(ohne) - D_{min} VApp(ohne)] / D_{mean} VApp(ohne)$$

Auch hier wurden die von Ausreißern unabhängigeren Dosisparameter  $D_{5\%}$  VApp,  $D_{95\%}$  VApp und  $D_{50\%}$  VApp berücksichtigt

- $HomVApp\%(mit)/(ohne) =$  Homogenität der Bestrahlung im VApp mit und ohne Applikator unter Berücksichtigung von  $D_{5\%}$  VApp(mit)/(ohne),  $D_{95\%}$  VApp(mit)/(ohne) und  $D_{50\%}$  VApp(mit)/(ohne)

$$HomVApp\%(mit) = [D_{5\%} VApp(mit) - D_{95\%} VApp(mit)] / D_{50\%} VApp(mit)$$

$$HomVApp\%(ohne) = [D_{5\%} VApp(ohne) - D_{95\%} VApp(ohne)] / D_{50\%} VApp(ohne)$$

Die Signifikanz der Beobachtungen wurde anhand des paarweisen Wilcoxon-Rang-Tests mit Vorzeichen überprüft, da eine Normalverteilung der Werte angesichts der unterschiedlichen Applikatoren der Patienten nicht angenommen werden konnte. Als Alternativhypothese galt, dass die Dosiswerte im PTV mit Applikator höher seien, als ohne; dass sie kleiner oder gleich sind, war dementsprechend Bestandteil der Nullhypothese.

Die Homogenität betreffend war die Alternativhypothese, dass die Bestrahlung im PTV mit Applikatornutzung homogener sei als ohne (entsprechende Nullhypothese).

Das Signifikanzniveau  $\alpha$  betrug jeweils 0,05.

## 7. Ergebnisse - Physikalischer Part

### 7.1 Dosisverteilung und Homogenitätsindex

#### 7.1.1 Dosisverteilung im PTV

Zunächst erfolgte die Untersuchung der minimalen, maximalen und mittleren Dosisverteilung im PTV im Vergleich, in den Tabellen finden sich die jeweiligen Dosiswerte mit und ohne Applikator gegenübergestellt.

Tabelle 13: Vergleich Dmin PTV(ohne) und Dmin PTV(mit) mit Dosisangaben in Gy

N	Dmin PTV(ohne)	Dmin PTV(mit)
1	11,493	11,583
2	24,312	24,312
3	0	0
4	8,538	8,539
5	9,621	9,601
6	35,388	35,411
7	0,779	0,786
8	11,178	11,248
9	0	0
Median	9,621	9,601
p-Wert	0,078	

Tabelle 14: Vergleich Dmax PTV(ohne) und Dmax PTV(mit) mit Dosisangaben in Gy

N	Dmax PTV(ohne)	Dmax PTV(mit)
1	54,957	55,314
2	64,116	64,118
3	54,614	54,964
4	56,205	56,216
5	55,544	55,346
6	54,481	54,489
7	60,11	60,662
8	77,585	77,432
9	69,965	69,754
Median	56,205	56,216
p-Wert	0,212	

Tabelle 15: Vergleich Dmean PTV(ohne) und Dmean PTV(mit) mit Dosisangaben in Gy

N	Dmean PTV(ohne)	Dmean PTV(mit)
1	49,951	50,041
2	59,615	59,60
3	47,426	47,707
4	48,704	48,689
5	50,362	50,254
6	50,062	49,976
7	44,769	45,138
8	71,18	71,329
9	51,663	51,875
Median	50,062	50,041
p-Wert	0,097	

Bei Betrachtung dieser Werte zeigt sich, dass die Abweichungen zwischen den Dosiswerten und ihrer jeweiligen Mediane mit und ohne Applikator minimal sind, dies wird auch aus Abbildung 4 deutlich ersichtlich.

Abbildung 4: Dmin PTV, Dmax PTV und Dmean PTV

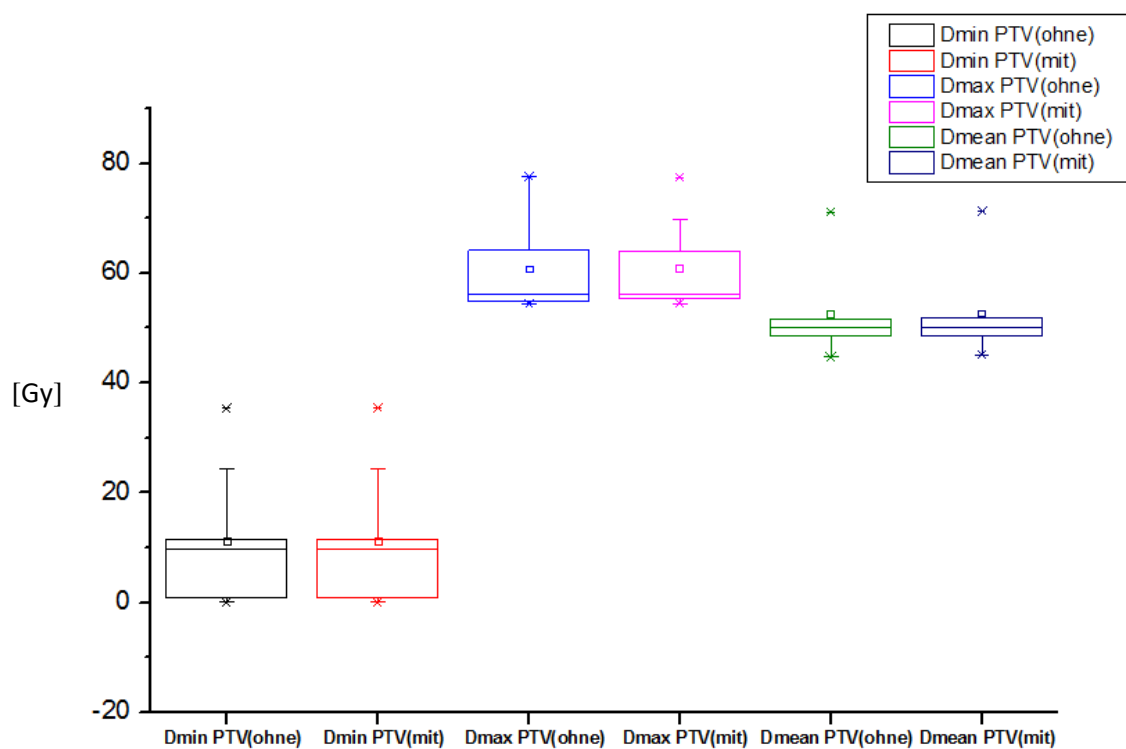


Tabelle 16 zeigt aus Übersichtsgründen noch einmal alle Mediane und die jeweils errechneten p-Werte.

Tabelle 16: Mediane Dosiswerte in Gy und p-Werte

	Medianer Dosiswert ohne Applikator	Medianer Dosiswert mit Applikator	p-Wert
Dmin PTV	9,621	9,601	0,078
Dmax PTV	56,205	56,216	0,212
Dmean PTV	50,062	50,041	0,097

Da p immer größer als 0,05 ist, kann die Alternativhypothese verworfen werden; es lassen sich somit mittels eines Applikators keine höheren Werte bezüglich minimaler, maximaler und mittlerer Dosis im PTV erreichen.

Dieselben Berechnungen wurden mit den in 5 %, 95 % und 50 % des PTV erreichten Dosiswerten durchgeführt; diese Werte sind von Ausreißern unabhängiger und somit stabiler (Tabellen 17-19).

Tabelle 17: Vergleich D5% PTV(ohne) und D5% PTV(mit) in Gy

N	D5% PTV(ohne)	D5% PTV(mit)
1	52,20	52,415
2	62,20	62,197
3	53,02	53,405
4	52,647	52,663
5	53,39	53,155
6	52,691	52,732
7	52,667	53,042
8	75,526	75,295
9	65,558	65,598
Median	53,02	53,155
p-Wert	0,179	

Tabelle 18: Vergleich D95% PTV(ohne) und D95% PTV(mit) in Gy

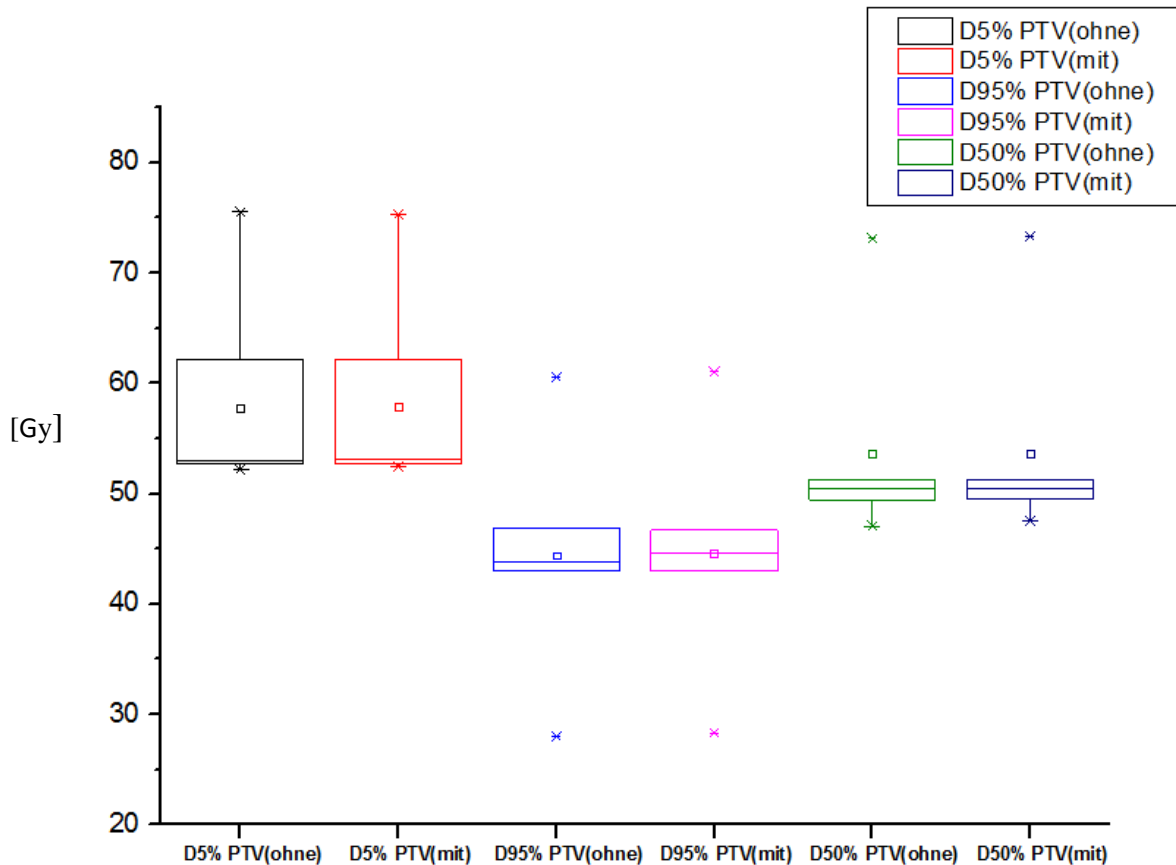
N	D95% PTV(ohne)	D95% PTV(mit)
1	45,755	45,834
2	52,577	52,576
3	35,62	35,827
4	42,989	43,015
5	43,813	43,704
6	46,816	46,706
7	28,014	28,323
8	60,538	61,073
9	43,499	44,626
Median	43,813	44,626
p-Wert	0,082	

Tabelle 19: Vergleich D50% PTV(ohne) und D50% PTV(mit) in Gy

N	D50% PTV(ohne)	D50% PTV(mit)
1	50,458	50,455
2	60,462	60,462
3	49,299	49,56
4	49,424	49,395
5	51,315	51,236
6	50,214	50,095
7	47,07	47,512
8	73,14	73,301
9	51,032	51,048
Median	50,458	50,455
p-Wert	0,273	

Abbildung 5 zeigt die errechneten Dosisparameter und Mediane im Vergleich.

Abbildung 5: D5% PTV, D95% PTV und D50% PTV in Gy



Auch diesmal liegen alle Dosiswerte und ihre jeweiligen Mediane dicht beieinander; die p-Werte in Tabelle 20 zeigen, dass sich auch bei den enger gefassten Dosisbereichen D5% PTV, D95% PTV und D50% PTV durch Nutzung eines Applikators keine Verbesserung der Dosiswerte erreichen lässt.

Tabelle 20: Mediane Dosiswerte von 5 %, 95 % und 50 % des PTV in Gy mit p-Werten

	Medianer Dosiswert ohne Applikator	Medianer Dosiswert mit Applikator	p-Wert
D5% PTV	53,02	53,155	0,179
D95% PTV	43,813	44,626	0,082
D50% PTV	50,458	50,455	0,273



### 7.1.2 Homogenität der Dosisverteilung im PTV

Im Folgenden wird die Homogenität der Dosisverteilung im PTV untersucht (Tabelle 21).

Tabelle 21: Homogenität der Dosisverteilung im PTV mit p-Werten

N	HomPTV(ohne)	HomPTV(mit)	HomPTV%(ohne)	HomPTV%(mit)
1	0,8701	0,8739	0,1277	0,1304
2	0,667	0,667	0,1591	0,1591
3	1,1515	1,1521	0,3529	0,3546
4	0,9787	0,9792	0,1954	0,1953
5	0,9118	0,9102	0,1866	0,1844
6	0,3814	0,3817	0,1169	0,1209
7	1,3253	1,3422	0,5237	0,5202
8	0,929	0,9278	0,2049	0,1939
9	1,3542	1,3446	0,4322	0,4108
Median	0,929	0,9278	0,1954	0,1939
p-Wert	0,421		0,808	

Die Unterschiede der Werte mit oder ohne Applikator sind auch hier augenscheinlich minimal, die Überprüfung mittels des paarweisen Wilcoxon-Rang-Tests mit Vorzeichen bestätigt diese Vermutung.

### 7.1.3 Dosisverteilung im Applikatorvolumen

Nachdem sich bei keinem auf das PTV bezogenen Dosiswert nennenswerte Unterschiede ergeben haben, wurde die Dosis im Applikatorvolumen (VApp) untersucht.

Die Tabellen 22-24 stellen die einzelnen Werte, die bezogen auf minimale, maximale und mittlere Dosis im Applikatorvolumen erreicht wurden inklusive Mediane und p-Werte gegenüber, in Abbildung 6 sind sie veranschaulicht.

Tabelle 22: Vergleich DminVApp(ohne) und DminVApp(mit) in Gy

N	Dmin VApp(ohne)	Dmin VApp(mit)
1	5,33	21,69
2	57,077	57,055
3	0	9,989
4	30,296	30,286
5	45,941	46,633
6	23,236	23,786
7	8,044	8,131
8	31,367	32,838
9	0	0
Median	23,236	23,786
p-Wert	<b>0,019</b>	

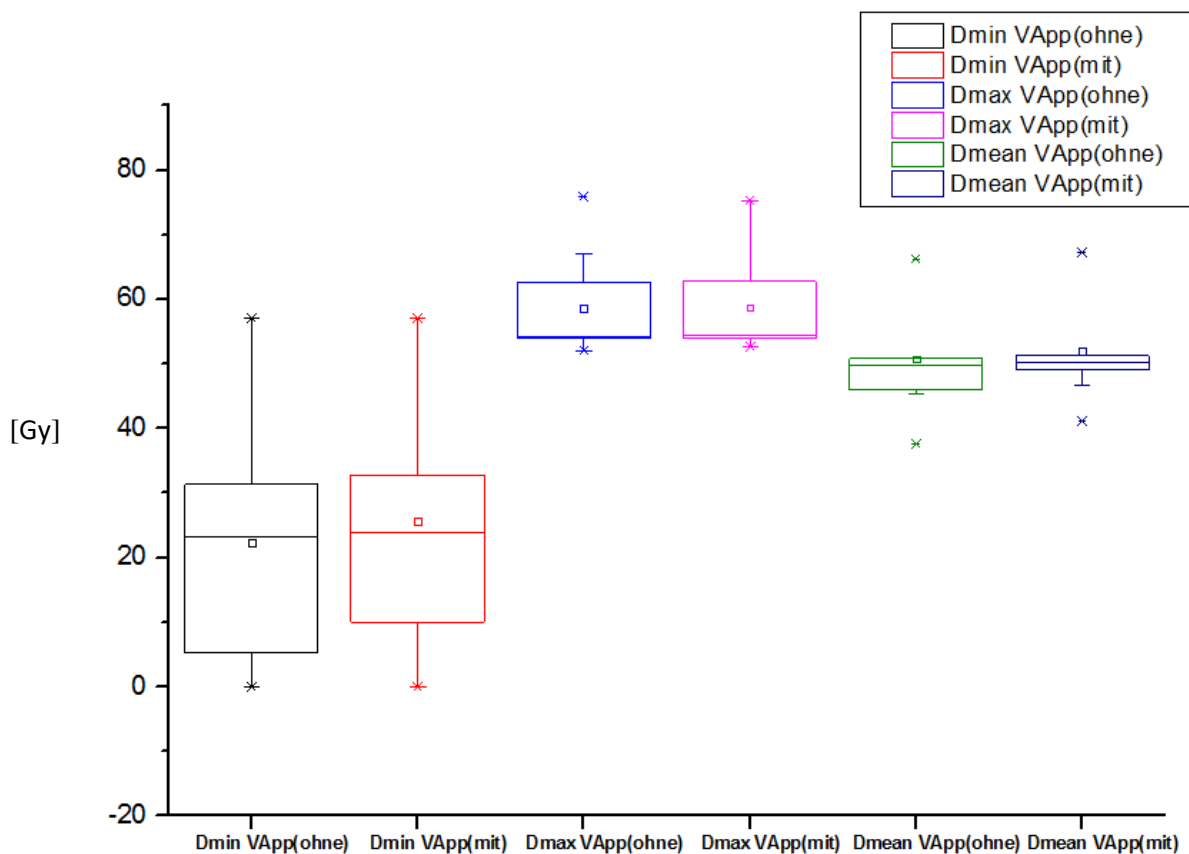
Tabelle 23: Vergleich Dmax VApp(ohne) und Dmax VApp(mit) in Gy

N	Dmax VApp(ohne)	Dmax VApp(mit)
1	54,328	54,576
2	62,719	62,728
3	54,713	54,349
4	53,962	53,993
5	52,068	52,673
6	54,201	54,299
7	52,083	52,839
8	75,928	75,283
9	67,049	67,916
Median	54,328	54,349
p-Wert	0,125	

Tabelle 24: Vergleich Dmean VApp(ohne) und Dmean VApp(mit) in Gy

N	Dmean VApp(ohne)	Dmean VApp(mit)
1	49,658	50,313
2	61,183	61,148
3	45,387	49,136
4	50,096	50,068
5	49,78	51,269
6	50,818	50,729
7	46,008	46,595
8	66,254	67,233
9	37,614	41,043
Median	49,78	50,313
p-Wert	<b>0,027</b>	

Abbildung 6: Dmin VApp, Dmax VApp und Dmean VApp



Betrachtet man die dargestellten p-Werte in Tabelle 25, so ist festzustellen, dass sowohl die minimale ( $p = 0,019$ ) als auch die mittlere Dosis ( $p = 0,027$ ) im Applikatorvolumen durch die

Nutzung eines Applikators bei Teletherapie statistisch signifikant verbessert werden können, für die Maximaldosis in VApp ergibt sich keine statistisch relevante Veränderung ( $p = 0,125$ ).

Der kritische Blick auf die Mediane (Tabelle 25) zeigt jedoch, dass die Verbesserung von Dmin VApp und Dmean VApp durch den Applikator nur bei unter einem Gy liegt, die Größe des Unterschieds liegt gerade einmal bei um die 2 % (2,36 % für Dmin VApp und 1,07 % für Dmean VApp).

Tabelle 25: Mediane Dosiswerte Dmin VApp, Dmax VApp, Dmean VApp in Gy und p-Werte

	Medianer Dosiswert ohne Applikator	Medianer Dosiswert mit Applikator	p-Wert
Dmin VApp	23,236	23,786	<b>0,019</b>
Dmax VApp	54,328	54,349	0,125
Dmean VApp	49,78	50,313	<b>0,027</b>

Um auch diese Werte unabhängiger von Ausreißern zu machen, erfolgte die Untersuchung der Dosiswerte in je 5 %, 95 % und 50 % des Applikatorvolumens (Tabellen 26-28); in Abbildung 7 sind diese veranschaulicht.

Tabelle 26: Vergleich D5% VApp(ohne) und D5% VApp(mit) in Gy

N	D5% VApp(ohne)	D5% VApp(mit)
1	52,311	52,717
2	62,103	62,12
3	53,907	54,334
4	52,064	52,104
5	51,276	52,473
6	53,228	53,264
7	50,236	50,89
8	74,901	74,278
9	63,859	65,303
Median	53,228	53,264
p-Wert	<b>0,027</b>	

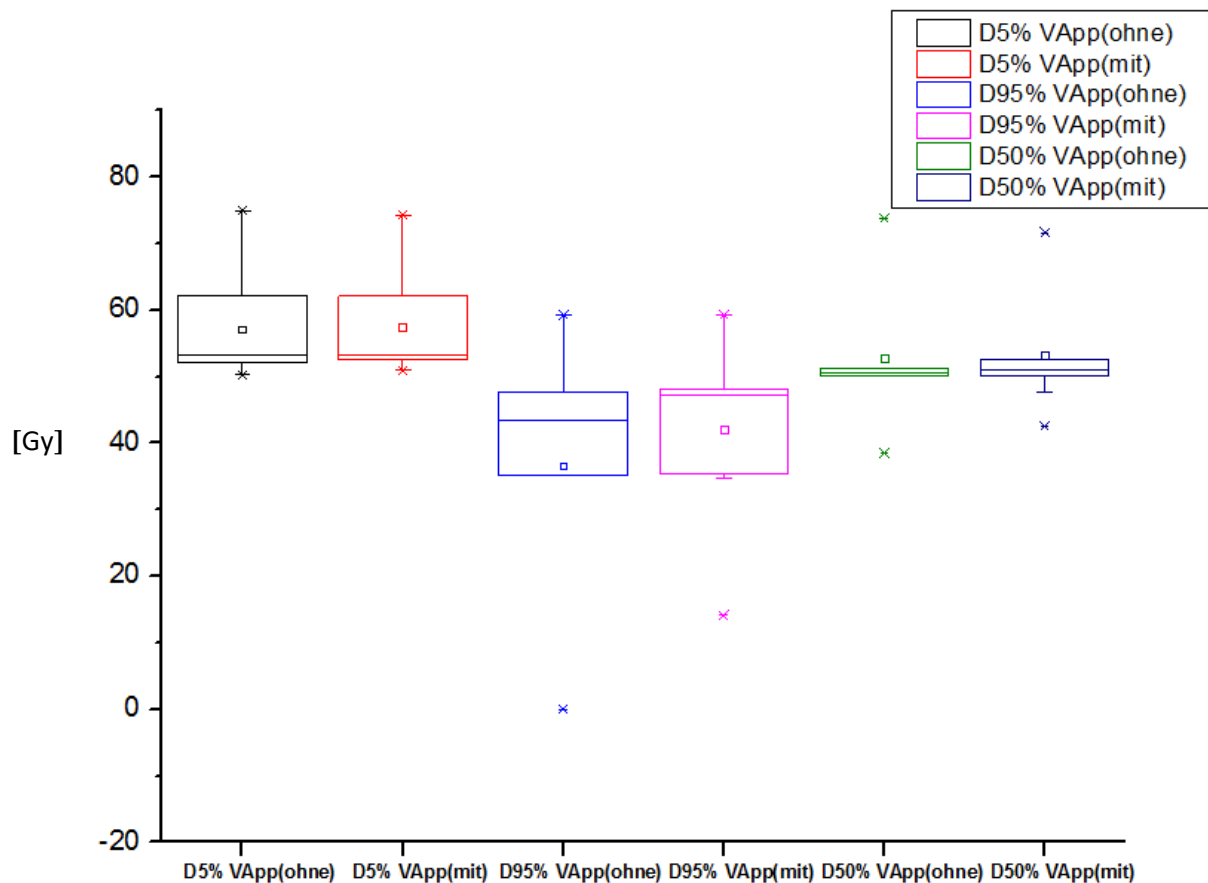
Tabelle 27: Vergleich D95% VApp(ohne) und D95% VApp(mit) in Gy

N	D95% VApp(ohne)	D95% VApp(mit)
1	43,387	47,462
2	59,27	59,294
3	0,005	34,782
4	48,152	48,06
5	47,723	49,921
6	46,646	47,216
7	35,101	35,466
8	39,244	41,246
9	9,892	14,128
Median	43,387	47,216
p-Wert	<b>0,005</b>	

Tabelle 28: Vergleich D50% VApp(ohne) und D50% VApp(mit) in Gy

N	D50% VApp(ohne)	D50% VApp(mit)
1	50,564	50,55
2	61,412	61,358
3	51,283	52,503
4	50,057	50,023
5	50,086	51,33
6	51,283	50,945
7	47,045	47,594
8	73,781	71,604
9	38,444	42,574
Median	50,564	50,945
p-Wert	0,32617	

Abbildung 7: D5%, D95% und D50% in VApp



Die Analyse, ob sich durch die Verwendung eines Applikators eine signifikante Verbesserung der Dosiswerte in 5 %, 95 % und 50 % von VApp erreichen lässt, zeigt, dass dies sowohl im 5- ( $p = 0,027$ ) als auch im 95- prozentigen ( $p = 0,005$ ) Volumenbereich des Applikators der Fall ist; für D50% VApp ergibt sich mit  $p = 0,326$  keine Veränderung.

Betrachtet man wie oben die Mediane der jeweiligen Dosiswerte, ist offensichtlich, dass für D5% VApp (obwohl statistisch signifikant) die absolute Verbesserung bei unter 1 Gy liegt und somit in der Praxis zu vernachlässigen ist.

Bei D95% VApp ist die Verbesserung jedoch nicht nur statistisch, sondern auch klinisch relevant, die absolute Dosiserhöhung liegt hier bei 3,8 Gy beziehungsweise 8,8 %.

Tabelle 29: Mediane Dosiswerte D5% VApp, D95% VApp, D50% VApp in Gy und p-Werte

	Medianer Dosiswert ohne Applikator	Medianer Dosiswert mit Applikator	p-Wert
D5% VApp	53,228	53,264	<b>0,027</b>
D95% VApp	43,387	47,216	<b>0,005</b>
D50% VApp	50,564	50,945	0,326

### 7.1.4 Homogenität der Dosisverteilung im Applikatorvolumen

Die folgende Tabelle 30 bildet die Homogenitätsindizes der Bestrahlung im Applikatorvolumen und ihre jeweiligen p-Werte ab.

Tabelle 30: Homogenität der Dosisverteilung im VApp

N	HomVApp(ohne)	HomVApp(mit)	HomVApp%(ohne)	HomVApp%(mit)
1	0,9867	0,6536	0,1764	0,1039
2	0,0923	0,0926	0,0461	0,046
3	1,1974	0,9102	1,051	0,3723
4	0,4724	0,4734	0,0781	0,0808
5	0,123	0,1178	0,0709	0,0497
6	0,6093	0,6014	0,1283	0,1187
7	0,9572	0,9595	0,3217	0,324
8	0,6725	0,6313	0,4832	0,4613
9	1,7825	1,6547	1,403	1,202
Median	0,6725	0,6313	0,1764	0,1187
p-Wert	0,9804		0,986	

Es zeigt sich, dass keine nennenswerte Verbesserung der Homogenität der Strahlendosis im Applikatorvolumen bei Ausfüllung eines normalerweise luftgefüllten Hohlraums mittels Applikator bei perkutaner Bestrahlung möglich ist.

Interessant ist dies vor allem bei den Homogenitätsindizes bezogen auf D5% VApp, D95% VApp und D50% VApp, da hier bei alleiniger Betrachtung von D5% VApp und D95% VApp durch Verwendung eines Applikators bei der Teletherapie eine signifikante Verbesserung der Strahlendosis im Applikatorvolumen gezeigt werden konnte, diese sich aber offenbar durch das Verhältnis der einzelnen Parameter zueinander nivelliert.

## 7.2 Einfluss der Größe des Applikatorvolumens

### 7.2.1 Einfluss der Größe des Applikatorvolumens auf Dosiswerte im PTV

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Untersuchung, ob die Größe des Volumens des Applikators einen Einfluss auf die erreichten Dosen im PTV hat.

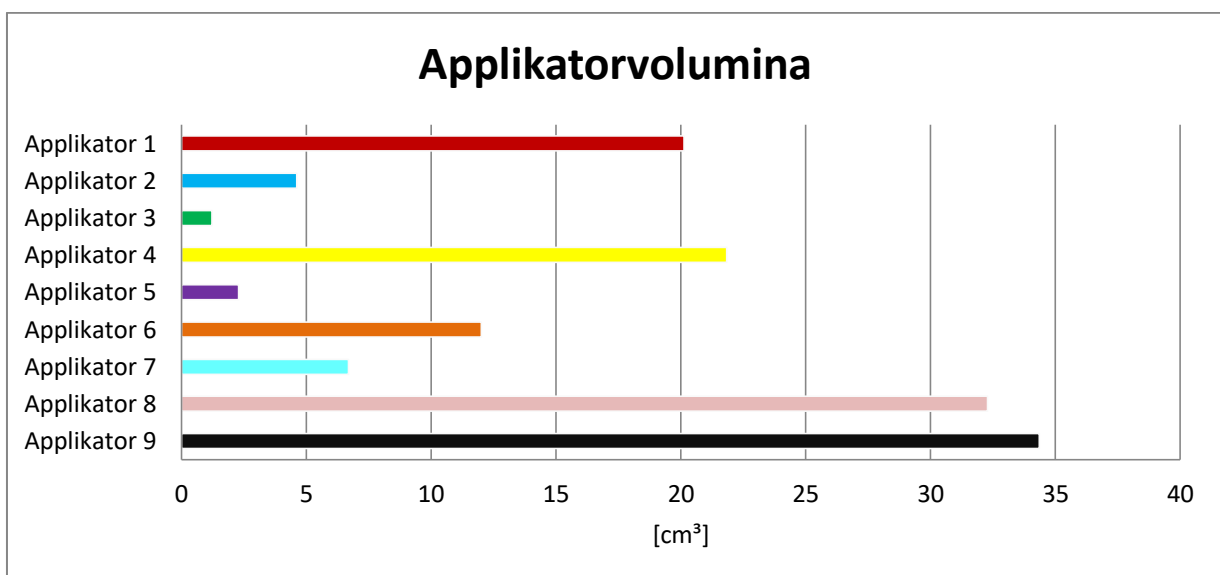
Hierzu wurde das Verhältnis von  $V_{App}$  zur jeweiligen Dosiswertdifferenz

- $\Delta D_{min} PTV = D_{min} PTV(mit) - D_{min} PTV(ohne)$
- $\Delta D_{max} PTV = D_{max} PTV(mit) - D_{max} PTV(ohne)$
- $\Delta D_{mean} PTV = D_{mean} PTV(mit) - D_{mean} PTV(ohne)$
- $\Delta D_{5\%} PTV = D_{5\%} PTV(mit) - D_{5\%} PTV(ohne)$
- $\Delta D_{95\%} PTV = D_{95\%} PTV(mit) - D_{95\%} PTV(ohne)$
- $\Delta D_{50\%} PTV = D_{50\%} PTV(mit) - D_{50\%} PTV(ohne)$

in Beziehung gesetzt.

Zur Berechnung der Signifikanz diente der 2-seitige-Signifikanztest, das Signifikanzniveau  $\alpha$  lag bei 0,05.

Abbildung 8: Applikatorvolumina





Zu erkennen ist, dass die Applikatorgröße sehr inhomogen ist, nur zwei der Applikatoren erreichen Volumina über 30 cm<sup>3</sup> (Applikator 8 und 9). Applikator 1 (20,14 cm<sup>3</sup>) und Applikator 4 (21,83 cm<sup>3</sup>) überschreiten knapp die 20 cm<sup>3</sup>; von den übrigen Applikatoren ist nur Applikator 6 (12,02 cm<sup>3</sup>) größer als 10 cm<sup>3</sup>.

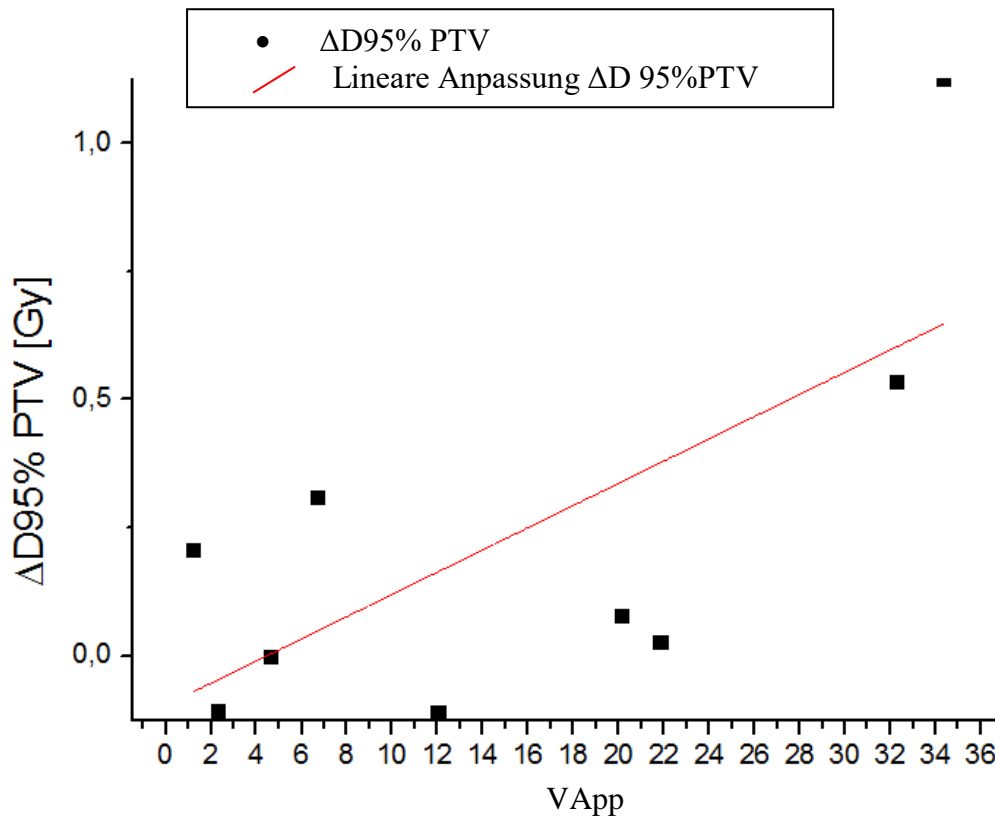
Die restlichen vier Applikatoren nehmen Volumina von 1,22 cm<sup>3</sup> (Applikator 3) über 2,29 cm<sup>3</sup> (Applikator 5) und 4,62 cm<sup>3</sup> (Applikator 2) bis 6,69 cm<sup>3</sup> (Applikator 7) an.

Stellt man die Applikatorvolumina den errechneten Dosiswertdifferenzen im PTV gegenüber (Tabelle 31) und untersucht, ob eine Korrelation zwischen Applikatorvolumen und höheren Dosiswerten im PTV bei Nutzung eines Applikators unter der Teletherapie besteht, zeigt sich dies nur für D95% PTV ( $p = 0,0397$ ).

Tabelle 31: Applikatorvolumina und Dosiswertdifferenzen im PTV in Gy mit p-Werten

N	VApp	$\Delta D_{min}$ PTV	$\Delta D_{max}$ PTV	$\Delta D_{mean}$ PTV	$\Delta D_{5\%}$ PTV	$\Delta D_{95\%}$ PTV	$\Delta D_{50\%}$ PTV
1	20,14	0,09	0,357	0,09	0,215	0,079	-0,003
2	4,62	0	0,002	-0,015	-0,003	-0,001	0
3	1,22	0	0,35	0,281	0,385	0,207	0,261
4	21,83	0,001	0,011	-0,015	0,016	0,026	-0,029
5	2,29	-0,02	-0,198	-0,108	-0,235	-0,109	-0,079
6	12,02	0,023	0,008	-0,086	0,041	-0,11	-0,119
7	6,69	0,007	0,552	0,369	0,375	0,309	0,442
8	32,28	0,07	-0,153	0,149	-0,231	0,535	0,161
9	34,36	0	-0,211	0,212	0,04	1,127	0,016
p-Wert		0,18627	0,25628	0,78113	0,38459	<b>0,0379</b>	0,66852

Abbildung 9: Verhältnis Applikatorvolumen zu  $\Delta D_{95\% PTV}$



Wie in Abbildung 9 dargestellt, lassen sich also mittels größerer Applikatorvolumina höhere Dosiswerte in 95 % des PTV erreichen, auf die restlichen Dosiswerte im PTV scheint es keine positive Auswirkung zu geben.

### 7.2.2 Einfluss der Größe des Applikatorvolumens auf die Homogenität der Dosisverteilung im PTV

Um den Einfluss der Größe des Applikators auf die Homogenität im Bestrahlungsfeld zu untersuchen, wurde das Applikatorvolumen der Differenz der Homogenitätsindizes

- $\Delta \text{HomPTV} = \text{HomPTV}(\text{mit}) - \text{HomPTV}(\text{ohne})$
- $\Delta \text{HomPTV}\% = \text{HomPTV}\%(\text{mit}) - \text{HomPTV}\%(\text{ohne})$

gegenübergestellt (siehe Tabelle 32).

Zur Berechnung der Signifikanz diene auch hier der 2-seitige-Signifikanztest, das Signifikanzniveau  $\alpha$  lag bei 0,05.

Tabelle 32: Applikatorvolumina und Homogenitätsdifferenzen im PTV mit p-Werten

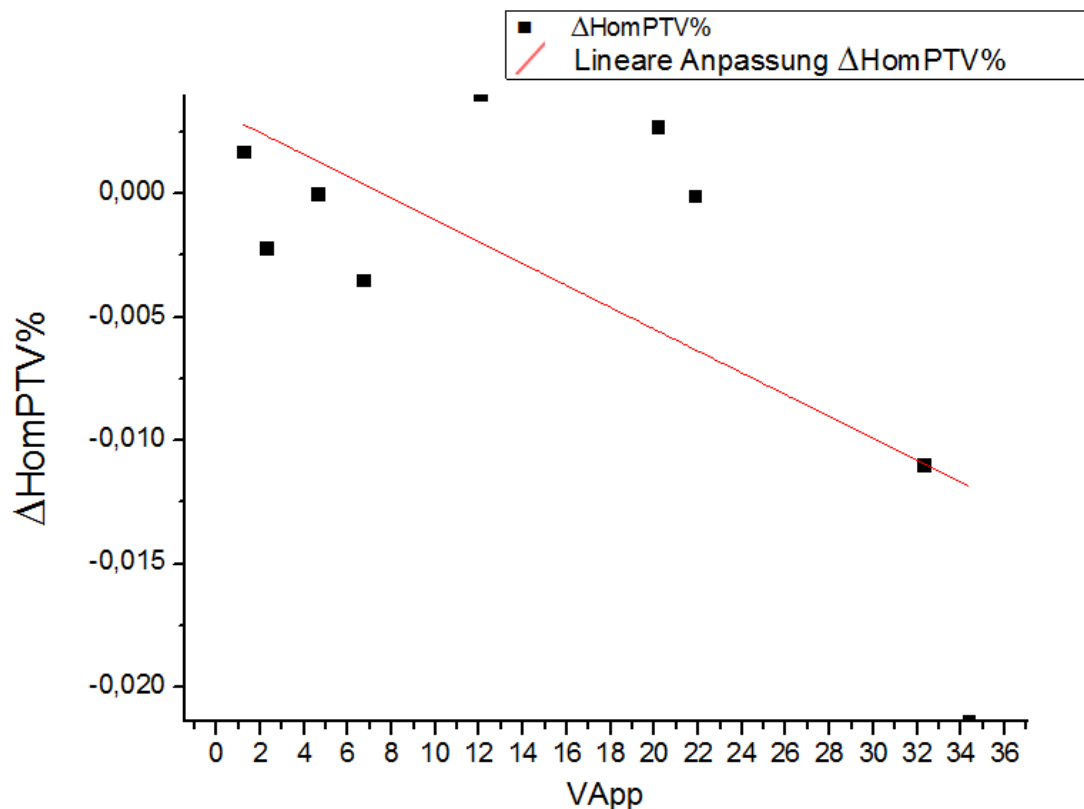
N	VApp	$\Delta\text{HomPTV}$	$\Delta\text{HomPTV}\%$
1	20,14	0,0038	0,0027
2	4,62	0	0
3	1,22	0,0006	0,0017
4	21,83	0,0005	-0,0001
5	2,29	-0,0016	-0,0022
6	12,02	0,0003	0,004
7	6,69	0,0169	-0,0035
8	32,28	-0,0012	-0,011
9	34,36	-0,0096	-0,0214
<hr/>			
p-Wert		0,23007	<b>0,03853</b>

Bei Betrachtung des p-Werts zeigt sich für  $\Delta\text{HomPTV}$  ( $p = 0,23007$ ) keine statistisch signifikante Verbesserung der Homogenitätsindizes durch Verwendung von Applikatoren größerer Volumina.

Für den für Ausreißer weniger anfälligen  $\Delta\text{HomPTV}\%$  ergibt sich jedoch ein p-Wert von 0,03853, was bedeutet, dass mit größerem Applikatorvolumen die Homogenitätsindizes bei Bestrahlung mit Applikator [ $\Delta\text{HomPTV}\%(\text{mit})$ ] im Vergleich zur Bestrahlung ohne Applikator [ $\Delta\text{HomPTV}\%(\text{ohne})$ ] signifikant abnehmen (Abbildung 10).

Dies liegt darin begründet, dass sich für größere Applikatorvolumina eine nachweisbare Erhöhung von D95% PTV(mit) ergeben hat, dies wirkt sich nun auch auf eine Verbesserung der Homogenitätsindizes in diesem Volumenbereich aus.

Abbildung 10: Verhältnis Applikatorvolumen zu  $\Delta\text{HomPTV}\%$



### 7.2.3 Einfluss der Größe des Applikatorvolumens auf Dosiswerte im VApp

Abschließend erfolgt die Berechnung des Einflusses des Applikatorvolumens auf die Dosiswerte in VApp.

Wie oben bereits für die Untersuchung des PTV gezeigt, erfolgte die Gegenüberstellung von VApp zu

- $\Delta D_{\min} \text{ VApp} = D_{\min} \text{ VApp}(\text{mit}) - D_{\min} \text{ VApp}(\text{ohne})$
- $\Delta D_{\max} \text{ VApp} = D_{\max} \text{ VApp}(\text{mit}) - D_{\max} \text{ VApp}(\text{ohne})$
- $\Delta D_{\text{mean}} \text{ VApp} = D_{\text{mean}} \text{ VApp}(\text{mit}) - D_{\text{mean}} \text{ VApp}(\text{ohne})$
- $\Delta D_{5\%} \text{ VApp} = D_{5\%} \text{ VApp}(\text{mit}) - D_{5\%} \text{ VApp}(\text{ohne})$
- $\Delta D_{95\%} \text{ VApp} = D_{95\%} \text{ VApp}(\text{mit}) - D_{95\%} \text{ VApp}(\text{ohne})$
- $\Delta D_{50\%} \text{ VApp} = D_{50\%} \text{ VApp}(\text{mit}) - D_{50\%} \text{ VApp}(\text{ohne})$

und die Berechnung der Signifikanz mittels 2-seitigem-Signifikanztest und einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$ .

Tabelle 33 zeigt, dass sich keine nennenswerte Korrelation zwischen der Größe des Applikators und den jeweiligen Unterschieden der Bestrahlungsdosis im Applikatorvolumen nachweisen lässt.

Tabelle 33: Applikatorvolumina und Dosiswertdifferenzen im VApp in Gy mit p-Werten

N	VApp	$\Delta D_{\min}$ VApp	$\Delta D_{\max}$ VApp	$\Delta D_{\text{mean}}$ VApp	$\Delta D_{5\%}$ VApp	$\Delta D_{95\%}$ VApp	$\Delta D_{50\%}$ VApp
1	20,14	16,36	0,248	0,655	0,406	4,075	-0,014
2	4,62	-0,022	-0,009	-0,035	0,017	0,024	-0,054
3	1,22	9,989	0,364	3,749	0,427	34,777	1,22
4	21,83	-0,01	0,031	-0,028	0,04	-0,092	-0,034
5	2,29	0,692	0,605	1,489	1,197	2,198	1,244
6	12,02	0,55	0,098	-0,089	0,036	0,57	-0,338
7	6,69	0,087	0,756	0,587	0,654	0,365	0,549
8	32,28	1,471	-0,645	0,979	-0,623	2,002	-2,177
9	34,36	0	0,867	3,429	1,444	4,236	4,13
p-Wert		0,86165	0,50002	0,84741	0,76758	0,37963	0,92664

#### 7.2.4 Einfluss der Größe des Applikatorvolumens auf die Homogenität der Dosisverteilung im VApp

Um die Untersuchungen abzuschließen, wurde noch die Beziehung zwischen Applikatorgröße und der Differenz der das Applikatorvolumen betreffenden Homogenitätsindizes

- $\Delta \text{HomVApp} = \text{HomVApp}(\text{mit}) - \text{HomVApp}(\text{ohne})$
- $\Delta \text{HomVApp}\% = \text{HomVApp}\%(\text{mit}) - \text{HomVApp}\%(\text{ohne})$

untersucht.

Auch hier konnte mittels 2-seitigem-Signifikanztest und einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  keine entscheidende Einflussnahme der Größe des Applikatorvolumens auf die Homogenitätsindizes nachgewiesen werden, die genauen Werte sind Tabelle 34 zu entnehmen.

Tabelle 34: Applikatorvolumina und Unterschiede der Homogenitätsindizes mit p-Werten

N	VApp	$\Delta\text{HomVApp}$	$\Delta\text{HomVApp}\%$
1	20,14	-0,3331	-0,0725
2	4,62	0,0003	-0,0001
3	1,22	-0,2872	-0,6787
4	21,83	0,0010	0,0027
5	2,29	-0,0052	-0,0212
6	12,02	-0,0079	-0,0096
7	6,69	0,0023	0,0023
8	32,28	-0,0412	-0,0219
9	34,36	-0,1278	-0,2017
p-Wert		0,87509	0,56291

### 7.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Abschließend lässt sich sagen, dass durch die Verwendung von Applikatoren während perkutaner Bestrahlung keinerlei Einfluss auf jegliche, sich auf das PTV beziehende Parameter (Dmin PTV, Dmax PTV, Dmean PTV, D5% PTV, D95% PTV, D50% PTV) und die sich hieraus ergebenden Homogenitätsindizes (HomPTV und HomPTV%) nachgewiesen werden konnte. Dies ist möglicherweise unter anderem auf die unterschiedliche Größe der Applikatoren in unserer Studie zurückzuführen, bei Verwendung von größeren Applikatoren lassen sich nämlich höhere Dosen in D95% PTV erreichen; auch der hiervon abhängige Wert  $\Delta\text{HomPTV}\%$  wird durch ein größeres Applikatorvolumen positiv beeinflusst.

Für VApp ergeben sich durch die Verwendung von Applikatoren während der Teletherapie signifikante (jedoch klinisch irrelevante) Erhöhungen der Dosen in Dmin VApp, Dmean VApp, D5% VApp. Auszunehmen ist hiervon die Dosis in D95% VApp, die durch Verwendung des Applikators nicht nur eine signifikante, sondern mit einer medianen Dosiswerterhöhung von fast 4 Gy auch klinisch relevante Verbesserung erfährt. Die das Applikatorvolumen betreffenden Dosisparameter und Homogenitätsindizes bleiben trotz der oben beschriebenen Veränderungen nahezu unbeeinflusst.

## 8. Diskussion - Physikalischer Part

### 8.1 Diskussion

Die Schwierigkeit der Bestrahlung bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches liegt darin begründet, dass die Bestrahlung in einem sehr inhomogenen Teil des Körpers erfolgt, welcher von der ständigen Abwechslung von luftgefüllten Hohlräumen und Gewebe geprägt ist. Dieser Umstand beeinflusst die Bestrahlung mittels einer externen Photonenbestrahlung in verschiedenster Weise. Einerseits können diese luftgefüllten Hohlräume durch die höhere Durchlässigkeit der Strahlung durch Luft im Vergleich zu Gewebe und die geringere Streuung der Photonen zu einer höheren Dosis an der Luft-Gewebe-Grenze führen (Kan, Wu et al. 1998), andererseits beeinflussen die Gewebegrenzen selbst den Energietransfer der applizierten Strahlung. Die starken Unterschiede der Dichte von menschlichem Gewebe (Durchschnitt  $1,02 \text{ g/cm}^3$ ) und Luft ( $0,001138 \text{ g/cm}^3$  bei  $37 \text{ °C}$ ) führen zu einer Streuung der Photonen an der Luft-Gewebe-Grenze. Zudem schwächt die Anwesenheit von Luft im Strahlengang den linearen Energietransfer; die Ionisation und somit Entstehung von Sekundärelektronen ist geringer als bei Durchdringung von menschlichem Gewebe mit höherer Dichte, was zu einer niedrigeren Dosis an der Luft-Gewebe-Grenze führen kann. So konnten bereits Studien im Jahr 1993 zeigen, dass es durch die Verwendung eines Lufttunnels der Größe  $2 \times 2 \times 20 \text{ cm}^3$  in einem  $4 \text{ cm} \times 4 \text{ cm}$  Feld bei  $4 \text{ MV}$  Bestrahlung zu einer Dosisreduktion von über  $10 \%$  an Punkten hinter dem luftgefüllten Hohlraum kommt, außerdem hängt die Größe der Dosisreduktion von den geometrischen Eigenschaften und dem Volumen des Hohlraums, der Feldgröße und der Photonenenergie ab (Klein, Chin et al. 1993). Auch weitere Studien berichteten von einem Unterdosierungsphänomen an der Luft-Gewebe-Grenze, wobei dieser Effekt mit zunehmendem Abstand zur Luft-Gewebe-Grenze immer geringer wird (Leung, Wong et al. 2008). In einer Studie aus dem Jahre 1998 berechneten Kan, Wu et al. einen Verlust von  $2 \%$   $5 \text{ mm}$  hinter der Luft-Gewebe-Grenze (Kan, Wu et al. 1998), andere einen Verlust von  $10 \%$  (Linthout, Verellen et al. 2002). Es lässt sich also davon ausgehen, dass die Schleimhäute des Kopf-Hals-Bereiches signifikant unterdosiert sind, betrachtet man die biologische Äquivalentdosis, könnten die Effekte sogar noch größer sein (Leung, Wong et al. 2008); Tumoren im Bereich der Schleimhäute werden also möglicherweise in Teilen insuffizient bestrahlt.

Diese Studien demonstrieren auch, dass die Planung der idealen Bestrahlung für Patienten mit

Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches durch die verschiedenen Effekte, welche die Strahlung beeinflussen, erschwert wird. Dies führte zum theoretischen Ansatz dieser Studie.

Unsere Ursprungsvermutung war, dass durch das Auffüllen eines luftgefüllten Hohlraums mittels Applikators eine Homogenisierung des Gewebes und durch diese Minimierung der Dichteunterschiede einerseits die Grenzzoneneffekte abgeschwächt und somit eine höhere Dosisaufsättigung im PTV sowie eine größere Homogenität der Bestrahlung im PTV möglich ist. Wie die divergenten Ergebnisse zeigen, lässt sich diese Fragestellung jedoch nicht klar beantworten.

Statistisch signifikant war die Verbesserung der Dosis in  $D_{minVApp}$ ,  $D_{meanVApp}$ ,  $D_{5\% VApp}$  und  $D_{95\% VApp}$ . Diese Dosiserhöhungen waren allerdings (Ausnahme:  $D_{95\% VApp}$  mit 4 Gy) so gering, dass sie klinisch keinerlei Relevanz haben, außerdem spielt auch der Volumenbereich des Applikators in der klinischen Therapie keine Rolle.

Die Dosis im PTV selbst ließ sich durch das Einbringen des Applikators während externer Bestrahlung nicht signifikant steigern, dies gilt auch für die Homogenitätsverteilung des PTV. Diese Beobachtung liegt möglicherweise darin begründet, dass durch die Verwendung eines Applikators der Hohlraum in mehrere kleine Lufträume unterteilt wird, d. h. es entstehen jeweils vor und hinter dem Applikator Lufträume geringer Volumina, an welchen wieder Grenzzoneneffekte mit Streuung der Sekundärelektronen auftreten können. Außerdem sind die Lufträume des Kopf-Hals-Bereiches generell nicht sehr groß, d. h. die verwendeten Applikatoren wiesen oft nur eine geringe Größe auf (in dieser Studie hatten fünf der neun Applikatoren einer Größe von unter  $15 \text{ cm}^3$ ). Dies führt dazu, dass die Applikatoren an einigen Stellen nur wenige mm dick sind, folglich wäre es möglich, dass der gewünschte Effekt der Dosisaufsättigung gering ist. Dies würde auch die Beobachtung erklären, dass sich bei der Verwendung größerer Applikatoren ( $> 25 \text{ cm}^3$ ) nicht nur eine Tendenz zu höheren Dosen in 95 % des PTV, sondern auch eine Verbesserung der Homogenitätsindizes und somit auch von  $\Delta HomPTV\%$  ergibt. Bei Applikatoren dieser Größe überwiegt möglicherweise die Entstehung von Sekundärelektronen mit weiterer Ionisation im Strahlengang und es wird eine höhere  $D_{95\% PTV}$  und eine bessere Homogenisierung der Strahlendosis erreicht.

Eine weitere Erklärung für die divergenten Ergebnisse könnte der verwendete Dosisalgorithmus sein. Die Berechnung der Dosis erfolgte mittels des Bestrahlungsplanungssystems „Philips Pinnacle 9.4“. Dieses Programm arbeitet mit dem Collapsed-Cone-Algorithmus, welcher in Planungssystemen als Alternative zum Monte-Carlo-Algorithmus genutzt wird. Monte-Carlo-Kalkulationen arbeiten physikalisch exakt, selbst bei komplexen



geometrischen Gegebenheiten sind sie in der Lage, Dosisverteilungen mit einer Genauigkeit von 1 % vorherzusagen (Wang, Yorke et al. 2001). Da Berechnungen mit diesem Algorithmus jedoch sehr zeitaufwendig sind, wird in der klinischen Praxis häufig mit dem Collapsed-Cone-Algorithmus gearbeitet, welcher aufgrund seiner Schnelligkeit und ausreichenden Genauigkeit eine durchaus akzeptable Alternative zum Monte-Carlo-Algorithmus darstellt (Linthout, Verellen et al. 2002). Allerdings gilt es zu beachten, dass der Collapsed-Cone-Algorithmus Probleme bei der exakten Berechnung der Dosis in der Nähe des luftgefüllten Hohlraumes aufweist; der Algorithmus überschätzt die Dosis in der „build-up“-Zone (Spezi, Lewis et al. 2001). Auch die Dosis im PTV kann von Collapsed-Cone-Algorithmus nicht genau vorhergesagt werden, der Algorithmus berechnet in Studien zur Analyse der Bestrahlungsplanung eines Tumorherds des Oropharynx hier eine um 7 % höhere Dosis (Linthout, Verellen et al. 2002). Diese Schwierigkeiten bei der Berechnung sind möglicherweise ein Indiz dafür, dass die gewünschten Effekte möglicherweise doch auftreten, es jedoch mit dem genutzten Algorithmus nicht möglich ist, diese genau zu berechnen.

Ein weiterer Aspekt ist die theoretische Herangehensweise an diese Untersuchung. Es wurden teilweise Applikatoren in die Simulation eingebracht, die erst nach Abschluss der externen Strahlentherapie per Abdruck gefertigt wurden. Zu diesem Zeitpunkt war das Tumolvolumen durch die externe Strahlentherapie teilweise schon sehr verkleinert, es wäre während der EBRT also gar nicht möglich gewesen einen Applikator einzubringen, da dieses Volumen zu diesem Zeitpunkt noch mit Tumormasse ausgefüllt gewesen wäre.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der theoretische Ansatz unserer Studie zu einigen interessanten Ergebnissen geführt hat, welche jedoch größtenteils keine klinisch relevante Verbesserung für den praktischen Nutzen in der Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren ergeben haben. In den entscheidenden Parametern (insbesondere D95% PTV) ließ sich insgesamt durch Einbringen eines Applikators keine signifikante Verbesserung der Dosis erzielen; die Beobachtung, dass sich durch die Verwendung größerer Applikatoren ( $> 25 \text{ cm}^3$ ) eine Tendenz zu höheren Dosiswerten in D95% PTV und eine Verbesserung von  $\Delta\text{HomPTV}\%$  erreichen lässt, macht diesen Therapieansatz jedoch möglicherweise für größere Applikatorvolumina nutzbar.

## 8.2 Ausblick

Aufgrund der Tatsache, dass wir für unsere Analyse den Collapsed-Cone-Algorithmus genutzt haben, wäre es gegebenenfalls sinnvoll, dieselben Berechnungen mit dem Monte-Carlo-Algorithmus durchzuführen, welcher jedoch in unserer Abteilung nicht zur Verfügung stand. Wie bereits dargestellt, arbeiten Monte-Carlo-Kalkulationen physikalisch exakter als der Collapsed-Cone-Algorithmus. Möglicherweise ließe sich somit zeigen, dass durch Einbringen eines Applikators in einen Hohlraum die gewünschten Effekte doch auftreten, es uns mit dem zur Verfügung stehenden Algorithmus jedoch nicht möglich war, diese zu berechnen. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass auch hier die Berechnungen keine signifikante Verbesserung der entscheidenden Parameter aufweisen, d. h. die gewünschten Effekte tatsächlich nicht auftreten. Dies wird durch mehrere oben bereits beschriebene Faktoren beeinflusst. Die geringe Größe der Applikatoren und die durch die Abdrucknahme bedingte Inhomogenität ihrer Oberfläche bedingt die Entstehung von oft nur Millimeter messenden Grenzzonen. Diese führen zur Entstehung von starken Streueffekten, hinzu kommt, dass der Sitz der Applikatoren im Hohlraum niemals absolut korrekt sein kann. Es kommt zur Entstehung von Luftsäumen verschiedenster Größe zwischen Gewebe und Applikator und somit zu einer nochmaligen Verstärkung der Streueffekte. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Streueffekte gegenüber dem eigentlich gewünschten Aspekt des verstärkten linearen Energietransfers überwiegen und somit durch die Nutzung der Applikatoren während externer Bestrahlung keine Verbesserung der Dosis oder der Homogenitätsverteilung im PTV möglich ist.

## Literaturverzeichnis

1. Ang KK, Berkey BA, Tu X, Zhang HZ, Katz R, Hammond EH, Fu KK, Milas L (2002) Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 62: 7350-7356
2. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, Geara FB, Klotch DW, Goepfert H, Peters LJ (2001) Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 571-578
3. Barnes LE, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (2005) Pathology and genetics of tumours of the head and neck. IARC Press, Lyon
4. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M (2004) Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 350: 1945-1952
5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354: 567-578
6. Boyle P, Levin B (2008) World cancer report 2008. International Agency for Research on cancer/WHO Press, Geneva
7. Dietz A, Knödler M, Lordick F (2014) Primary treatment of head and neck tumors. *Der Onkologe* 20: 144-151

8. Ferenc S, Rzymiski P, Skowronek J, Karczewski J (2015) Physical and psychosocial side-effects of brachytherapy: a questionnaire survey. *J Contemp Brachytherapy* 7: 381-386
9. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136: E359-386
10. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J (2003) Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349: 2091-2098
11. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK (2000) A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 7-16
12. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, Clark J, Sarlis N, Lorch J, Beitler JJ, Limaye S, Riley S, Posner M (2013) Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 257-264
13. Huang MW, Zheng L, Liu SM, Shi Y, Zhang J, Yu GY, Zhang JG (2013) 125I brachytherapy alone for recurrent or locally advanced adenoid cystic carcinoma of the oral and maxillofacial region. *Strahlenther Onkol* 189: 502-507
14. Kadah BA, Niewald M, Papaspyrou G, Dzierma Y, Schneider M, Schick B (2016) Customized individual applicators for endocavitary brachytherapy in patients with cancers of the nasal cavity, sinonasal region and nasopharynx. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 273: 1543-1547

15. Kan WK, Wu PM, Leung HT, Lo TC, Chung CW, Kwong DL, Sham ST (1998) The effect of the nasopharyngeal air cavity on x-ray interface doses. *Phys Med Biol* 43: 529-537
16. Keilholz U (2014) Behandlungsalgorithmen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. *Der Onkologe* 20: 113-115
17. Keilholz U, Schlag PM (2014) Treatment of head and neck tumors in transition. *Der Onkologe* 20: 110-112
18. Klein EE, Chin LM, Rice RK, Mijnheer BJ (1993) The influence of air cavities on interface doses for photon beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 419-427
19. Knecht R (2009) Radiotherapy, chemotherapy and target therapy for treatment of head and neck cancer. *HNO* 57: 436-445
20. Kroll T, Streckbein P, Sharma SJ, Wittekindt C, Klußmann JP (2015) Panendoskopie. *Laryngorhinootologie* 94: 434-435
21. Kwok P, Gleich O, Hübner G, Strutz J (2010) Prognostic importance of "clear versus revised margins" in oral and pharyngeal cancer. *Head Neck* 32: 1479-1484
22. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, de Raucourt D, Langendijk JA; EORTC Head and Neck Cancer Group (2012) Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol* 23: 2708-2714
23. Leung TW, Tung SY, Sze WK, Sze WM, Wong VY, Wong CS, O SK (2000) Salvage radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1331-1338
24. Leung TW, Wong VY, Sze WK, Lui CM, Tung SY (2008) High-dose-rate intracavitary brachytherapy boost for early T stage nasopharyngeal carcinoma{private}. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70: 361-367

25. Levendag PC, Keskin-Cambay F, de Pan C, Idzes M, Wildeman MA, Noever I, Kolkman-Deurloo IK, Al-Mamgani A, El-Gantiry M, Rosenblatt E, Teguh DN (2013) Local control in advanced cancer of the nasopharynx: is a boost dose by endocavitary brachytherapy of prognostic significance? *Brachytherapy* 12: 84-89
26. Linthout N, Verellen D, Van Acker S, Voordeckers M, Bretz A, Storme G (2002) Evaluation of dose calculation algorithms for dynamic arc treatments of head and neck tumors. *Radiother Oncol* 64: 85-95
27. Mehanna H, Paleri V, West CM, Nutting C (2010) Head and neck cancer--Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. *BMJ* 341: c4684
28. Meyer JE, Brocks C, Maune S, Strnad V, Werner JA, Wollenberg B, Kovács G (2010) Brachytherapy for the treatment of head and neck cancer. *HNO* 58: 947-958
29. Ozyar E, Yildiz F, Akyol FH, Atahan IL (2002) Adjuvant high-dose-rate brachytherapy after external beam radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 101-108
30. Paulsen F, Belka C, Alber M, Budach W, Bamberg M (2003) Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. *Der Onkologe* 9: 315-327
31. Pezzuto F, Buonaguro L, Caponigro F, Ionna F, Starita N, Annunziata C, Buonaguro FM, Tornesello ML (2015) Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. *Oncology* 89: 125-136
32. Pigorsch SU, Duma MN (2014) Current aspects of radio-oncological treatment of locally advanced head and neck carcinoma. *Der Onkologe* 20: 139-143
33. Schick B, Weiss R, Niewald M, Schneider MH (2004) Individual silicon applicator for nasopharyngeal brachytherapy. *Laryngorhinootologie* 83: 507-511

34. Schinagl DA, Marres HA, Kappelle AC, Merckx MA, Pop LA, Verstappen SM, Kaanders JH (2010) External beam radiotherapy with endocavitary boost for nasopharyngeal cancer: treatment results and late toxicity after extended follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78: 689-695
35. Schwenzler-Zimmerer K, Kansy K, Zeilhofer HF, Zippelius A, Zimmermann F (2010) Adjuvant therapy in head and neck cancer. *Der MKG-Chirurg* 3: 25-29
36. Semrau S, Schmidt D, Lell M, Waldfahrer F, Lettmaier S, Kuwert T, Iro H, Fietkau R (2013) Results of chemoselection with short induction chemotherapy followed by chemoradiation or surgery in the treatment of functionally inoperable carcinomas of the pharynx and larynx. *Oral Oncology* 49: 454-460
37. Spezi E, Lewis DG, Smith CW (2001) Monte Carlo simulation and dosimetric verification of radiotherapy beam modifiers. *Phys Med Biol* 46: 3007-3029
38. Teudt IU, Meyer JE, Ritter M, Wollenberg B, Kolb T, Maune S, Kovács G (2014) Perioperative image-adapted brachytherapy for the treatment of paranasal sinus and nasal cavity malignancies. *Brachytherapy* 13: 178-186
39. Waldfahrer F, Iro H, Fietkau R, Wittlinger M (2008) Kopf-Hals-Karzinome. best practice onkologie 3: 4-14
40. Wang L, Yorke E, Chui CS (2001) Monte Carlo evaluation of tissue inhomogeneity effects in the treatment of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1339-1349
41. Wannemacher M, Wenz F, Debus J (2013) *Strahlentherapie*. 2. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg New York
42. Wittekind C, Meyer HJ (2010) *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage, John Wiley & Sons, New York

43. Wu J, Guo Q, Lu JJ, Zhang C, Zhang X, Pan J, Tham IW (2013) Addition of intracavitary brachytherapy to external beam radiation therapy for T1-T2 nasopharyngeal carcinoma. *Brachytherapy* 12: 479-486
  
44. Zaoui K, Hess J (2016) Concepts to improve current treatment regimens in head and neck cancer. *HNO* 64: 448-449



## Publikationen

1. Thumser, H., Y.Dzierma, M.H.Schneider, C.Rübe, M.Niewald: Dosimetrischer Einfluss von Brachytherapie – Nasenapplikatoren auf die perkutane Strahlentherapie. Poster anlässlich der 20. Jahrestagung der DEGRO, Düsseldorf, 3.-6.7.2014. Strahlentherapie und Onkologie 2014: 190 (Sondernr.1), 72
2. Niewald, M., H.Thumser, Y.Dzierma, B.Al-Kadah, M.H.Schneider, C.Rübe: Intracavitäre Brachytherapie in der Kopf-Hals-Region mit individuellen Applikatoren: Methodik und klinische Ergebnisse. Poster anlässlich der 20. Jahrestagung der DEGRO, Düsseldorf, 3.-6.7.2014. Strahlentherapie und Onkologie 2014: 190 (Sondernr.1), 103

## Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei folgenden Personen bedanken:

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Niewald sowohl für die Überlassung des Themas als auch für seine stete Hilfsbereitschaft bei der Durchführung insbesondere des klinischen Teils dieser Arbeit danken. Sein Engagement für seine Arbeit und bei der Betreuung seiner Doktoranden hat diese Dissertation erst möglich gemacht.

Mein großer Dank gilt auch Frau Dr. Dzierma, die vor allem den physikalischen Teil dieser Arbeit betreut hat. Ihre fachliche Kompetenz und ihre zahlreichen Anregungen bei der Auswertung und Darstellung der Ergebnisse waren mir bei der Ausarbeitung dieser Dissertation eine große Hilfe.

Auch danke ich Herrn Dr. Nüsken. Seine konstruktive Kritik, differenzierte Betrachtung des Themas und seine stete Ansprechbarkeit bei Problemen waren ein wichtiger Rückhalt bei der Erstellung dieser Arbeit.

Abschließend möchte ich meiner Familie für ihre allzeitige moralische und humorvolle Unterstützung danken, dies gilt für sowohl für mein Studium als auch für die Erstellung dieser Dissertation.