

Aus der Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie)

(Direktor: Prof. Dr. med. J. Dunst)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Dosisvergleich von Bestrahlungsplänen bei HNO-Tumoren
für IMRT-Techniken**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Marie-Luise Pfeiffer

aus Cottbus

Kiel 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Frank-André Siebert

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Friederike Egberts

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den

gez.:

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | i |
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 HNO-Tumoren | 1 |
| 1.1.1 Epidemiologie und Definition | 1 |
| 1.1.2 Ätiopathogenese | 2 |
| 1.1.3 Symptomatik, Diagnostik und Therapie..... | 3 |
| 1.1.3.1 Nasopharynxkarzinom | 3 |
| 1.1.3.2 Oro- und Hypopharynxkarzinome | 4 |
| 1.2 Grundlagen Strahlentherapie und Physikalische Planung..... | 5 |
| 1.2.1 Strahlenwirkung, Strahlentherapie | 5 |
| 1.2.2 Bestrahlungstechniken allgemein..... | 8 |
| 1.2.3 Bestrahlungstechniken für HNO-Tumoren | 11 |
| 1.3 Bestrahlungsplanung und -ablauf..... | 15 |
| 1.3.1 Generelle Aspekte zu Planung und Ablauf der Therapie | 17 |
| 1.4 Zielsetzung/ Fragestellung der Arbeit | 27 |
| 2. Material und Methoden | 28 |
| 2.1 Patientenkollektiv | 28 |
| 2.2 Datenerhebung | 28 |
| 2.2.1 Allgemeine Patientendaten..... | 30 |
| 2.2.2 Dosis-Volumen-Histogramme | 33 |
| 2.2.3 Auswertung und Referenzen | 36 |
| 2.3 Strahlentherapeutische Behandlung am UKSH Kiel..... | 39 |
| 2.4 Verifikation | 40 |
| 2.5 Datenverwaltung | 43 |

| | |
|---|----|
| 2.6 Statistische Auswertung | 43 |
| 3. Ergebnisse | 44 |
| 3.1 Behandlungszeitraum | 44 |
| 3.2 Allgemeine Ergebnisse..... | 45 |
| 3.3 Untergliederung und Subgruppenbildung | 45 |
| 3.3.1 Parameter der Zielvolumina | 45 |
| 3.3.2 Parameter der Risikoorgane | 48 |
| 3.3.3 Integraldosis, Bodydosis | 53 |
| 3.3.4 Homogenitäts-Index | 54 |
| 4. Diskussion | 56 |
| 5. Zusammenfassung | 69 |
| 6. Literaturverzeichnis..... | 71 |
| 7. Anhang | 75 |
| 8. Danksagung | 85 |
| 9. Lebenslauf | 86 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| cm | Zentimeter |
| CT | Computertomographie |
| CTV | Clinical Target Volume |
| D | Dosis |
| 2D | Two-dimensional |
| 3D-CRT | Three-dimensional conformal radiotherapy |
| DVH | Dosis-Volumen-Histogramm |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| ED | Einzel dosis |
| GD | Gesamtdosis |
| GERD | Gastroesophageal reflux disease |
| GTV | Gross Tumor Volume |
| Gy | Gray |
| HNO | Hals-Nasen-Ohren |
| HPV | Humanes Papillomavirus |
| Hypo | Hypopharynx |
| ICRU | International Commission on Radiation Units and Measurements |
| IMRT | Intensitätsmodulierte Radiotherapie |
| Ipsi | Ipsilateral |
| Kontra | Kontralateral |
| LINAC | Linear particle accelerator |
| MLC | Multileaf collimator |
| mm | Millimeter |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MU | Monitor unit |
| MV | Megavolt |
| Naso | Nasopharynx |
| NNH | Nasennebenhöhle(n) |
| OAR | Organs at Risk |
| Oro | Oropharynx |

| | |
|------|--|
| PRV | Planning organs at risk volume |
| PTV | Planning Target Volume |
| RCT | Radiochemotherapie |
| S | Step & Shoot |
| SI | Système international d'unités |
| SIB | Simultan integrierter Boost |
| TD | Toleranzdosis |
| TL | Tumorlokalisation |
| TPS | Treatment Planning System |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| V | VMAT |
| VMAT | Volumetric Arc Therapy/ Rapid Arc Radiotherapy |
| W | Sliding Window |
| WHO | World Health Organization |
| ZV | Zielvolumen |

1. Einleitung

1.1 HNO-Tumoren

1.1.1 Epidemiologie und Definition

Gegenwärtig stellen die Kopf- und Halstumoren weltweit die sechsthäufigsten Neoplasien dar. Es werden nach Schätzungen ungefähr 500.000 neue Fälle pro Jahr diagnostiziert. Die Häufigkeit der Tumoren des HNO-Bereiches beträgt weltweit etwa 6 % aller Neoplasien, die jährliche Mortalität etwa 6/100.000 (Kornek et al. 2007).

Die Karzinome lassen sich, wie in Abbildung 1 zu erkennen, in Karzinome der oberen Atemwege wie Nasopharynx- und Larynxkarzinome, sowie Karzinome der oberen Schluckstraße wie Oro-, Hypopharynx-, Mundhöhlen- und Speiseröhrenkarzinome einteilen (Sauer 2010).

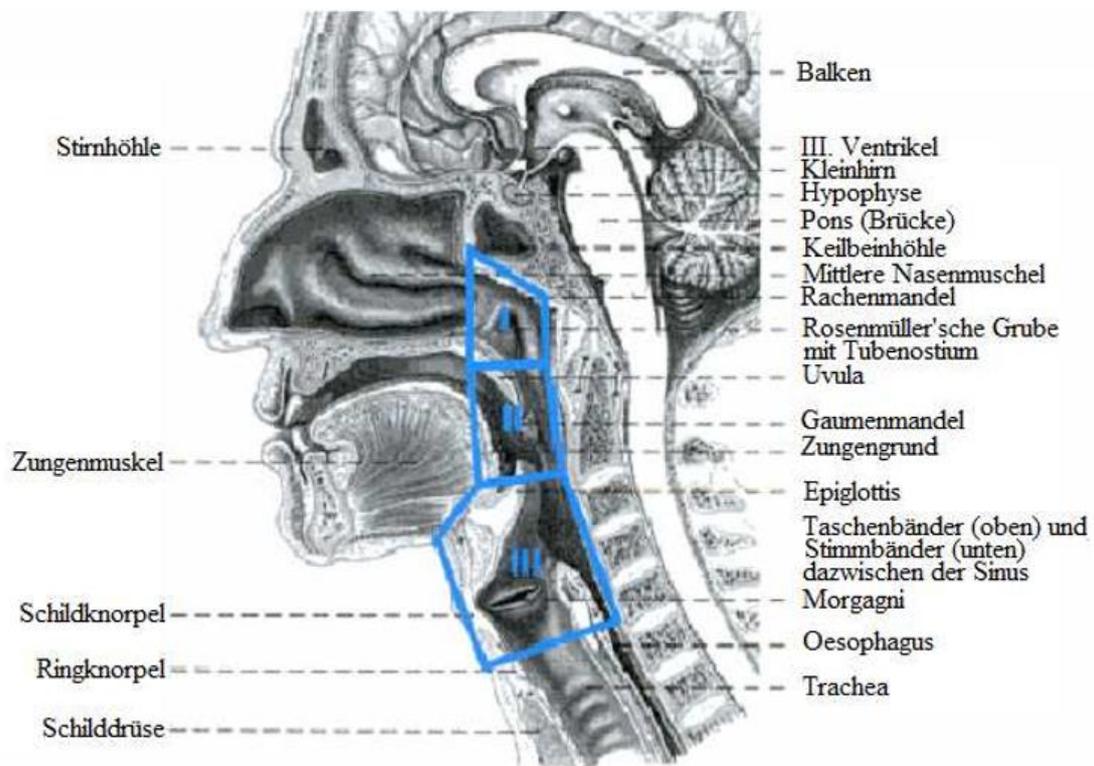


Abbildung 1: Unterteilung des HNO-Bereichs in Naso-, Oro- und Hypopharynx (Sauer 2010)

1.1.2 Ätiopathogenese

Die Malignome des Kopf- und Halsbereiches sind multifaktoriell bedingt. Heutzutage geht man davon aus, dass neben den entsprechenden Karzinogenen auch eine genetische Empfänglichkeit vorhanden ist (Kornek et al. 2007). So gelten Rauchen und Alkohol als die zwei wichtigsten Karzinogene für die Entstehung von Kopf- und Halskarzinomen. Als weitere mögliche Risikofaktoren werden virale Infektionen angesehen. Dabei konnte gezeigt werden, dass Infektionen mit gewissen Serotypen vom Humanen Papillomavirus (HPV), insbesondere den Typen 16 und 18, zur Entstehung mancher Kopf- und Halstumoren beitragen. Vor allem im Bereich des Oropharynx, insbesondere in Karzinomen der Tonsille, gelang der Nachweis des HPV bei dortigen Tumoren, wobei Patienten mit positivem HPV-Status eine bessere Prognose zu haben scheinen, als Patienten mit HPV-negativem Oropharynxkarzinomen. Bei Betroffenen mit HPV-positivem Status handelt es sich meist um jüngere, nichtrauchende Patienten. Des Weiteren werden Infektionen mit dem Epstein Barr Virus (EBV) als ursächlich für die Entstehung von Nasopharynxkarzinomen angesehen (Kornek et al. 2007). Bei diesen Tumoren handelt es sich mehrheitlich um Plattenepithelkarzinome, bei denen die WHO drei Typen unterscheidet. Zum Typ I zählt das verhornende Plattenepithelkarzinom, das nichtverhornende Plattenepithelkarzinom entspricht dem WHO Typ II und das undifferenzierte Karzinom wird als Typ III eingestuft. Da Letzteres charakteristisch mit lymphoiden Infiltraten assoziiert ist, wird es deswegen auch als Lymphoepitheliom (Schmincke-Regaud-Tumor) bezeichnet (Wannenmacher et al. 2013). Sowohl bei Typ II als auch bei Typ III gilt die Infektion mit EBV neben Umwelteinflüssen und einer genetischen Prädisposition als ursächlich für die Entstehung dieser Krankheit. Vor allem in Südchina ist dieser Tumor mit einer Inzidenz von 15-50/10.000 endemisch, wohingegen er in der westlichen Welt nur sporadisch vorkommt. Als weitere Risikofaktoren werden eine Assoziation zwischen *Helicobacter pylori* und Karzinomen des Larynx und Hypopharynx diskutiert. Organische Lösungsmittel sowie Kohle- und Stahlstaub im Rahmen der Berufsexposition werden ebenfalls mit einem erhöhten Risiko, an Larynx- oder Hypopharynxtumoren zu erkranken, in Verbindung gebracht (Kornek et al. 2007).

1.1.3 Symptomatik, Diagnostik und Therapie

Da sich bei den Karzinomen von Naso-, Oro- und Hypopharynx sowohl das klinische Erscheinungsbild, als auch Diagnostik und Therapie in gewissen Aspekten unterscheiden, werden diese Tumoren der Übersicht halber im Folgenden teilweise separat vorgestellt. Des Weiteren betrifft dies ebenso die TNM-Klassifikation, weshalb diese detailliert im Anhang in Tabelle A1 nachzulesen ist. Das TNM-System dient dazu, das Tumorstadium nachvollziehbar zu beschreiben. T bezeichnet die Ausdehnung des Primärtumors, N die Lymphknotenmetastasen und M mögliche Fernmetastasen. Mit einigen Modifikationen gilt diese Einteilung für alle Organe (Bühling et al. 2008).

In Bezug auf die Therapie von Tumoren gibt es generell drei Säulen der Behandlung. Dazu zählen operative Eingriffe, die Strahlentherapie und die Chemo- bzw. Hormontherapie. Je nach Indikation können diese Behandlungsmöglichkeiten gesondert oder in Kombination zum Einsatz kommen. Die strahlentherapeutischen Methoden lassen sich grundsätzlich weiter unterteilen in die Teletherapie, auch perkutane Strahlentherapie genannt, sowie die Brachytherapie, die auch als Kurzdistanztherapie bezeichnet wird (Sauer 2010). Dabei finden beide Therapieverfahren Anwendung in der Behandlung von Patienten mit Tumoren im HNO-Bereich, wobei in dieser Arbeit der Fokus auf der Teletherapie liegt.

Welchem Ansatz der Vorrang gewährt wird, ist abhängig von der Histologie, der Lokalisation und der Ausbreitung der Erkrankung. Zudem gilt es die Belastbarkeit, sprich den Allgemeinzustand des Patienten im Rahmen des therapeutischen Ansatzes, zu berücksichtigen (Wannenmacher et al. 2013).

1.1.3.1 Nasopharynxkarzinom

Die Symptomatik des Nasopharynxkarzinoms besteht oftmals in uncharakteristischen Beschwerden wie Kopf- und Ohrenschmerzen, Schwerhörigkeit und Hirnnervenausfällen. Ebenso können eine behinderte Nasenatmung und nasale Blutungen auftreten. Wegen der ausgeprägten lymphatischen Versorgung dieser Region wird oft ein frühzeitiger Lymphknotenbefall nachgewiesen. So gehören zur Diagnostik neben der Probeexzision zur Histologisierung auch eine Computertomographie (CT) und eine Magnetresonanztomographie (MRT) sowie eine Ultraschalluntersuchung der Halsweichteile und eine Röntgenaufnahme der Thoraxorgane zum Ausschluss pulmonaler Metastasen.

Aufgrund der schwierigen anatomischen Verhältnisse ist eine alleinige Resektion als Therapie oft nicht ausreichend und technisch nicht durchführbar. Dies bedingt, dass der Strahlentherapie eine wesentliche Rolle in der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms zukommt. Des Weiteren kommt sowohl die neoadjuvante Chemotherapie vor der eigentlichen Bestrahlung, als auch die adjuvante Chemotherapie nach der Bestrahlung infrage. Diese dienen in erster Linie dem Ziel, die Inzidenz von Mikrometastasen und die daraus resultierenden Komplikationen zu reduzieren. Als weiterer Therapieansatz ist die Radiochemotherapie zu nennen, welche insbesondere bei undifferenzierten Karzinomen, großen Primärtumoren oder N2-, beziehungsweise N3-Status, durchzuführen ist (Wannenmacher et al. 2013). Genauere Informationen zum N2- und N3-Status sind in Tabelle A1 im Anhang nachzulesen.

1.1.3.2 Oro- und Hypopharynxkarzinome

Oro- und Hypopharynxkarzinome können sich klinisch in Form eines rauhen Halses, Schluckbeschwerden, einem Kloßgefühl, *Foetor ex ore* (starkem Mundgeruch) und überschießender Speichelsekretion äußern. Ebenso in das Ohr ziehende Schmerzen und die so genannte Kieferklemme können einen weit fortgeschrittenen Tumor anzeigen. Als Leitsymptom gelten bei Rauchern und Alkoholikern Halslymphknotenmetastasen.

Aufgrund des erhöhten Risikos von Lymphknotenmetastasen, welche in 60 bis 90 % ipsilateral und zu 5 % (Tonsillenkarzinom) bis 30 % kontralateral auftreten können, ist die Diagnostik sehr umfangreich. Sie umfasst wie auch beim Nasopharynxkarzinom CT und MRT zur Feststellung der Ausbreitung von Primärtumor und Lymphknotenmetastasen sowie Röntgenaufnahmen, bevorzugt noch CT des Thorax und einen Ultraschall der Leber. Wegen der erhöhten Wahrscheinlichkeit von Zweittumoren (20 %), kommen ebenso Endoskopie, Mikrolaryngoskopie und Ösophagoskopie zum Einsatz (Sauer 2010).

Die Therapie des Oropharynxkarzinoms umfasst bei T1/T2-Tumoren (siehe Tabelle A1 im Anhang) operative und strahlentherapeutische Maßnahmen. Dabei kommt es im Rahmen der Operation zur Resektion des Primärtumors und einer selektiven Neck dissection, die bei höherer Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung in eine radikale Neck dissection ausgeweitet werden sollte (Wannenmacher et al. 2013). Bei der Neck dissection handelt es sich um eine Entfernung aller Lymphknoten einschließlich des umgebenden Fett- und Bindegewebes der gesamten Halsseite oder bestimmter regionärer Lymphknotengruppen. Erfolgt sie selektiv, beschränkt sie sich auf die Ausräumung definierter Abschnitte.

Bei der radikalen Neck dissection kommt es zur operativen Entfernung des gesamten Lymphgefäße und -knoten enthaltenden Gewebes am Hals (Lenarz und Boenninghaus 2012). Als weitere Therapiemaßnahmen sind die primäre Bestrahlung, welche als Zielvolumen den Primärtumor sowie zervikale und supraklavikuläre Lymphabflusswege beidseits umfasst, als auch die postoperative Bestrahlung zu nennen, die bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (pT3 oder > pN1) (siehe Tabelle A1 im Anhang) oder bei Vorliegen von Risikofaktoren durchgeführt werden. Dazu zählen unter anderem Lymphknoten mit extrakapsulärer Ausbreitung oder das Einwachsen des Primärtumors in die Mundhöhle. Ab einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium sollte zudem zusätzlich zur Radiotherapie eine Radiochemotherapie, zum Einsatz kommen.

Hypopharynxkarzinome werden bereits in frühen Stadien strahlentherapeutisch behandelt, da sie zur frühen Infiltration der Lymphknoten neigen und mit dieser Maßnahme gute Ergebnisse erzielt werden können. Fortgeschrittene Stadien, welche T3- und T4-Tumore umfassen, werden in den allermeisten Fällen operiert und nachfolgend bestrahlt, da dies die lokale Kontrolle eindeutig verbessert. Ebenso kommt die kombinierte Radiochemotherapie bei T3-Tumoren zum Einsatz, um die totale Laryngektomie zu vermeiden (Wannenmacher et al. 2013).

1.2 Grundlagen Strahlentherapie und Physikalische Planung

1.2.1 Strahlenwirkung, Strahlentherapie

Die Strahlentherapie gilt, wie eingangs erwähnt, als eine der drei Säulen der Tumorbehandlung. Die Besonderheit besteht darin, dass sie als lokoregionäre Behandlung eine zentrale Stelle zwischen operativ-chirurgischer und systemisch-medikamentöser Therapie darstellt. Ähnlich eines operativen Ansatzes bietet die Strahlentherapie eine lokalisierte Behandlungsmethode und kennzeichnet darüber hinaus einen Übergang zur Chemotherapie, aufgrund der Möglichkeit einer großvolumigen regionären Behandlung mikroskopischer Tumorausläufer oder auch der Lymphabflusswege.

Innerhalb der Strahlentherapie unterscheidet man zwischen hochenergetischer Photonenstrahlung, Elektronenstrahlung und Partikelstrahlung. In der Arbeit wird nur auf hochenergetische Photonenstrahlung Bezug genommen, die bei der Behandlung von HNO-Tumoren mit einer Energie in Höhe von 6 MV zum Einsatz kommt und in der Regel in Linearbeschleunigern erzeugt wird (Wannenmacher et al. 2013).

Die Energiedosis, deren SI-Einheit Gray (Gy) ist, beschreibt das physikalische Maß für die Energieabgabe von Strahlung an Materie, das heißt sie stellt den Quotienten aus absorbierte Strahlungsenergie und Masse des Materials, das die Energie aufnimmt, dar (Harms 2006).

Die in der Teletherapie eingesetzten Strahlenfelder ionisierender Strahlung erzeugen in gewebeäquivalenten Medien charakteristische Dosisverteilungen. Einfluss darauf haben die Strahlenart, Feldgröße, Feldbegrenzung, Filterung, der Fokus-Haut-Abstand sowie Körperinhomogenitäten. Bei der Photonenstrahlung verlagert sich mit zunehmender Energie das Dosismaximum tiefer in das Gewebe. Dies ist in der modernen Strahlentherapie von entscheidender Bedeutung, da es dadurch zur Entlastung der Körperoberfläche sowie der oberen Gewebeanteile kommt. Bei tieferliegenden Tumoren wird so die Haut besser geschont bei gleichzeitig höherer Dosis im Tumor im Vergleich zum umgebenden Gewebe (Kauffmann et al. 2011, Wannemacher et al. 2013).

Der Anspruch der Strahlentherapie kann unter kurativen und palliativen Gesichtspunkten betrachtet werden. Beim Erstgenannten ist die Behandlung auf Heilung ausgerichtet, wobei unter Palliativtherapie die Linderung oder auch Prophylaxe tumorbedingter Symptome bei nicht heilbaren Tumorleiden zu verstehen ist (Sauer 2010).

In der klinischen Praxis gilt es unter vielerlei Aspekten abzuwägen, um ein für den Patienten bestmögliches Ergebnis zu erzielen. Darunter ist zu verstehen, dass die zur Heilung eines Tumors erforderliche Dosis sich nach der aus klinischen Studien bekannten lokalen Rezidiv- und Heilungsrate bei entsprechender Dosis richtet. Zudem spielen die ursprüngliche Zahl der Tumorzellen sowie das damit verbundene Tumolvolumen eine wichtige Rolle bei der zur vollständigen Devitalisierung benötigten Dosis. Dies erklärt auch die Effektivität einer postoperativen Radiatio auch bei relativ wenig strahlensensiblen Tumoren.

Um sicher zu gehen, dass alle Tumorzellen zerstört werden, lässt sich die Dosis nicht beliebig steigern, da mit zunehmender Dosis auch das Risiko einer Schädigung des gesunden Gewebes steigt. Daher gilt es, zwischen Tumorkontrolle einerseits und möglichen Nebenwirkungen andererseits abzuwägen (Wannemacher et al. 2013).

Das Verhältnis von Tumorkontrolle beziehungsweise Zelltod der Tumorzellen zu applizierter Dosis lässt sich in einer graphischen Dosis-Wirkungs-Beziehung veranschaulichen (Perez et al. 2004).

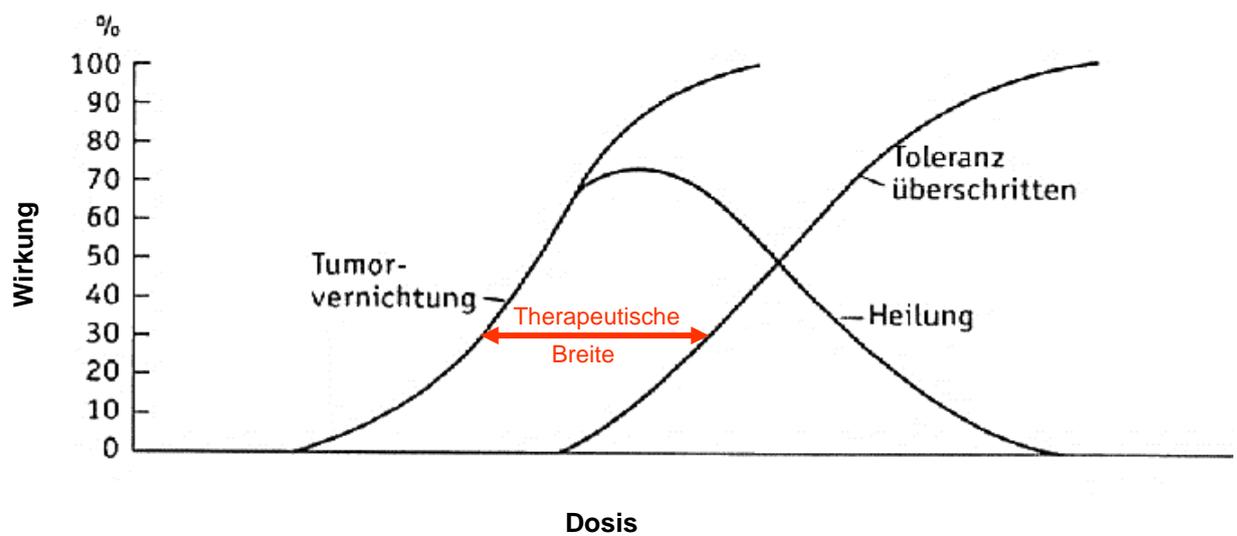


Abbildung 2: Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Tumorvernichtung und Toxizität (nach Holthusen 1936)

Aus dem S-förmigem Verlauf der in Abbildung 2 dargestellten Kurven für Tumorvernichtung und Überschreiten der Toleranz wird ersichtlich, dass bei sehr hohen Dosen der Nutzen einer zusätzlichen Dosiserhöhung immer geringer wird, da dabei das Risiko der Schädigung gesunden Gewebes zunimmt. Entsprechend steigt mit zunehmender Dosis die Kurve der Tumorvernichtung bei gleichzeitig beginnendem Abfall der Kurve der Heilung beziehungsweise der Regenerationsfähigkeit gesunden Gewebes. Bei weiterer Dosissteigerung kommt es zum Anstieg der Kurve der Toleranzüberschreitung des Normalgewebes. Die sich daraus ergebende therapeutische Breite verdeutlicht, dass das therapeutisch erreichbare Optimum nicht bei 100 %-iger Heilung liegt, und es sinnvoll erscheint, sich in der Therapie im Bereich hoher Tumorkontrollwahrscheinlichkeit bei vertretbarem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen zu bewegen.

Wesentliche limitierende Faktoren sind somit die Toleranzgrenzen des Gefäßbindegewebes sowie die Toleranzdosen besonders strahlensensibler Organe, die sich im Bereich des Bestrahlungsfelds befinden (Wannenmacher et al. 2013).

Emami et al. (1991) befassten sich mit der Strahlensensibilität des Normalgewebes und gaben Richtwerte zu dessen Toleranzdosis (TD) an. Dabei wird zwischen den Begriffen Toleranzdosis TD 5/5 und TD 50/5 unterschieden. TD 5/5 beschreibt das 5 %-ige Risiko von Komplikationen innerhalb von 5 Jahren, die auf die Bestrahlung zurückzuführen sind und TD 50/5 bezeichnet

das 50 %-ige Risiko von Strahlenfolgen für das Normalgewebe innerhalb von 5 Jahren. Die zusammengetragenen Daten der Toleranzgrenzen für die einzelnen Organe gelten bis auf einige Ausnahmen für fraktionierte Bestrahlungen von 1,8 bis 2 Gy. So gilt für das Rückenmark eine Toleranzdosis TD 5/5 von 50 Gy bei einer bestrahlten Länge von 5 bis 10 cm, bei deren Überschreitung es beispielsweise zu Rückenmarksentzündung (Myelitis) kommen kann. Für die Parotiden wird eine durchschnittliche Dosis TD 5/5 von unter 26 Gy bei einem bestrahlten Volumen von einem Drittel als Orientierungswert genannt, wobei es bei höheren Dosen als mögliche Nebenwirkungen zu Mundtrockenheit (Xerostomie) kommen kann (Milano et al. 2007).

1.2.2 Bestrahlungstechniken allgemein

Die heute am häufigste praktizierte Form der Strahlentherapie ist die Teletherapie. Dabei erfolgt die Bestrahlung mit einer außerhalb des Körpers gelegenen Strahlenquelle. Es gibt verschiedene Geräte für die Teletherapie, wobei im Folgenden genauer auf die Elektronen-Linearbeschleuniger, auch Linearbeschleuniger genannt, eingegangen wird.

Die Linearbeschleuniger zählen zu den Teilchenbeschleunigern. Der Aufbau eines modernen Linearbeschleunigers (LINAC) besteht neben den Spannungs- und Stromversorgungen aus den Kontrollelementen, sowie aus einem feststehenden Teil (engl. ‚stand‘) und einem beweglichen Teil (Tragarm, engl. ‚gantry‘).

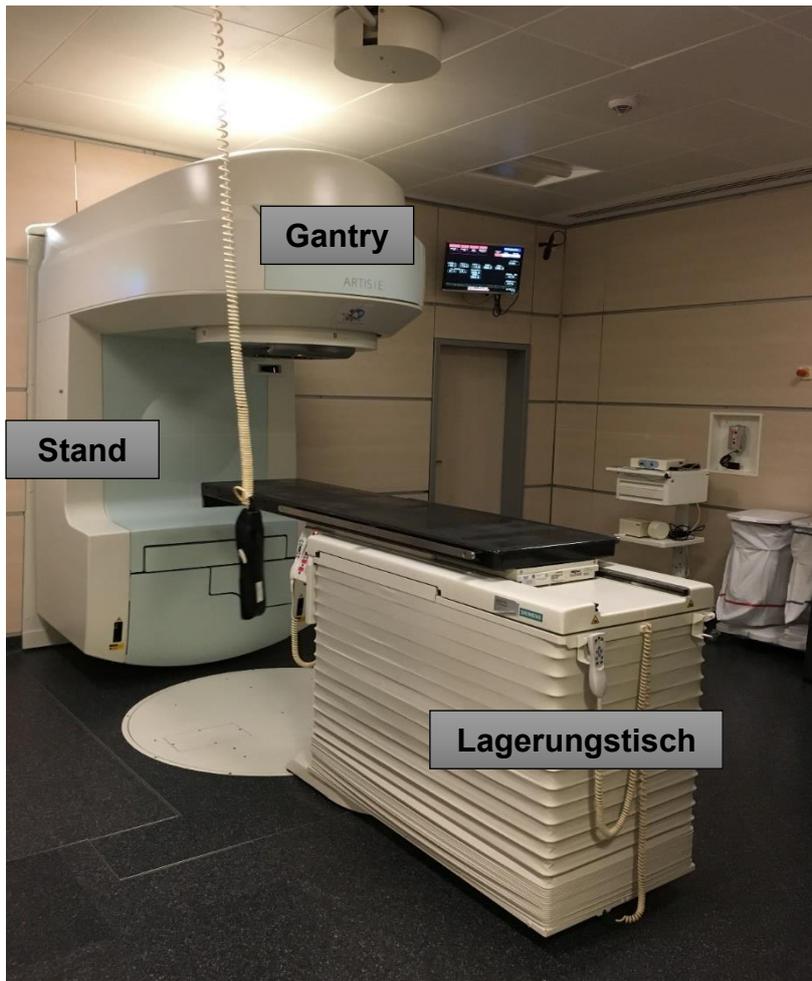


Abbildung 3:

Linearbeschleuniger (Siemens Artiste) mit Lagerungstisch sowie Tragarm (Gantry) und hinter der Wand befindlichem Stativ (Stand), UKSH Kiel

Zu diesem beweglichen Teil gehört unter anderem der so genannte Strahlerkopf, welcher die physikalischen Eigenschaften der therapeutisch eingesetzten Strahlung in entscheidender Weise mitbestimmt. So dient er zum einen der Umlenkung des horizontal aus dem Beschleunigerrohr eintreffenden Elektronenstrahls um 90 Grad in Richtung des Isozentrums (Wannenmacher et al. 2013), welches im Zentrum des Tumors liegt und den Schnittpunkt der Drehachsen der Bestrahlungsanlage beschreibt (Sauer 2010). Zum anderen werden die bei der Erzeugung von Photonen beschleunigten Elektronen auf ein Target gelenkt. Dieses Target besteht aus einer Wolfram-Metallscheibe und bremst die Elektronen ab, wobei ultraharte Bremsstrahlung erzeugt wird, welche vor allem in Strahlrichtung mit hohen Intensitäten austritt. Um diese Intensitäten zu homogenisieren, führt man einen Ausgleichskörper („flattening filter“) in den Strahlengang ein.

Als weiterer wichtiger Bestandteil eines LINACs sind die Strahlbegrenzungs-systeme, auch Kollimatoren genannt, zu erwähnen. Bei modernen Linearbeschleunigern sind zusätzlich oder stattdessen die Multileaf-Kollimatoren (MLC) im LINAC integriert. Diese MLCs bestehen aus einer Vielzahl von dünnen Wolframlamellen, die paarweise einander gegenüberliegend

angeordnet sind. Durch die Möglichkeit diese Lamellen computergesteuert einzeln zu verstellen, können beliebig geformte Strahlenfelder aus dem Grundfeld des Beschleunigers ausgeblendet werden. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung für die Applikation tumorkonformer Strahlendosisverteilungen, wie sie unter anderem auch bei der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) zum Tragen kommt (Wannenmacher et al. 2013).

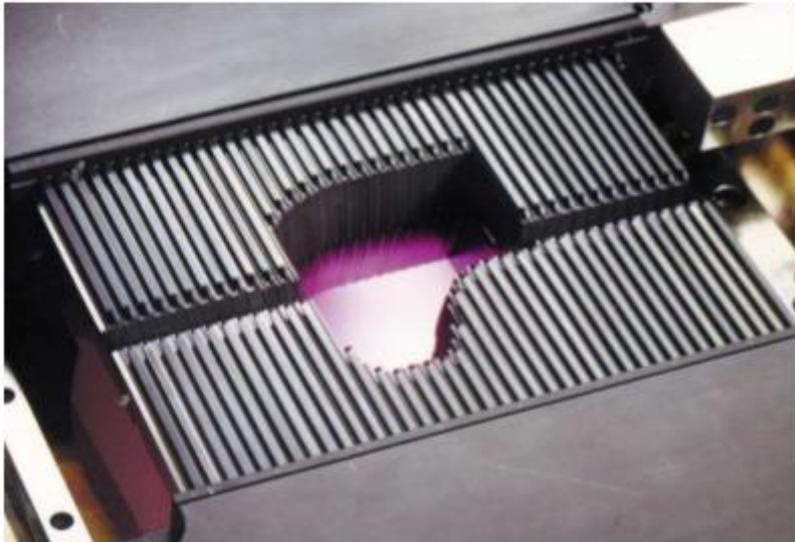


Abbildung 4: Multileaf-Kollimator (Siebert 2015)

Dennoch gilt es trotz der genannten Vorteile des Einsatzes von MLCs folgende therapierelevante Eigenschaften zu beachten: Die geometrische Anordnung sowie die individuelle Form der Lamellen bestimmen wesentlich die dosimetrischen Eigenschaften eines MLC. Zu nennen sind außerdem mögliche Streustrahlungen am Rand der Bestrahlungsfelder und die Transmissionswerte des MLC bei geschlossenen Lamellen. Bedingt durch die Vielzahl kleiner Feldsegmente, die bei der IMRT-Technik zum Einsatz kommen, erhöht sich auch der Anteil der Strahlung, der durch den Kollimator transmittiert wird. Diese damit gegebenenfalls einhergehende erhöhte Strahlenbelastung des Normalgewebes muss durch das Design des MLC erheblich reduziert werden (Huq et al. 2002).

Weitere technische Parameter, die Einfluss auf die Qualität der Behandlung ausüben, sind unter anderem die maximale Größe des zu bestrahlenden Feldes, der Querschnitt der Öffnung der Lamellen sowie deren Geschwindigkeit, die Bestrahlungszeit und die Genauigkeit, mit der die Lamellen angeordnet werden (Schlegel et al. 2006).

1.2.3 Bestrahlungstechniken für HNO-Tumoren

Bei malignen Erkrankungen im HNO-Bereich ist die Strahlentherapie ein wichtiger Bestandteil der Behandlung. Die besondere Herausforderung liegt darin, gezielt kompliziert geformte Tumoren unter bestmöglicher Schonung sensibler Nachbarorgane zu behandeln. Der Einsatz der konventionellen Strahlentherapie stieß diesbezüglich bald an seine Grenzen, da alle Bestrahlungsfelder eine konstante Intensität aufwiesen (Kornek et al. 2007). Mithilfe der Entwicklung neuer Bestrahlungstechniken, wie der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) und der Volumenmodulierten Strahlentherapie (VMAT), auch Rapid Arc® genannt, ist es nun möglich, Bestrahlungsfelder mit einer kontinuierlichen Strahlenfluenz zu erzeugen. Damit so viel Tumorgewebe und so wenig umgebendes Gewebe wie möglich bestrahlt wird, wird die Dosisapplikation durch den Linearbeschleuniger mittels verschiedener Technologien so moduliert, dass unterschiedliche Bereiche abgestufter Intensität entstehen. Durch Überlagerung der Bestrahlungsfelder aus unterschiedlichen Einstrahlwinkeln, wird die Fluenz, sprich Dosisintensität, eines jeden Feldes so verändert, dass die gewünschte Dosisverteilung erreicht wird. Dies bedeutet, dass Hochdosisbereiche außerhalb des Zielvolumens, wo sich Risikostrukturen innerhalb des Bestrahlungsfeldes oder in unmittelbarer Nähe befinden, reduziert werden können, ohne Dosiserbußen innerhalb des Zielvolumens hinnehmen zu müssen (Wannenmacher et al. 2013). Abbildung 5 vergleicht konventionelle, auch 3D-CRT genannte, mit modulierten Bestrahlungstechniken.

1.2.3.1 IMRT: Step and Shoot, Sliding Window, VMAT

Bei der IMRT mit Multileaf-Kollimatoren (MLC) werden im Folgenden drei Verfahren vorgestellt. Die Step and Shoot Technik, das Sliding Window Verfahren sowie die VMAT Technik.

Das Besondere an diesen Techniken ist, dass sie es ermöglichen, komplex geformte Tumoren im HNO-Bereich mit konvexen Anteilen zielgenau zu bestrahlen bei gleichzeitiger Dosisreduktion des Normalgewebes (Miles et al. 2005).

Abbildung 5 zeigt den Vergleich von konventionellen (3D-CRT) und modulierten Bestrahlungstechniken (IMRT). Man kann die IMRT auch als Weiterentwicklung der 3D-CRT bezeichnen, da dieses Verfahren im Gegensatz zur 3D-CRT sowohl eine Anpassung der Dosisintensität als auch der Form an irregulär geformte Zielvolumina erlaubt (Cheng et al. 2001).

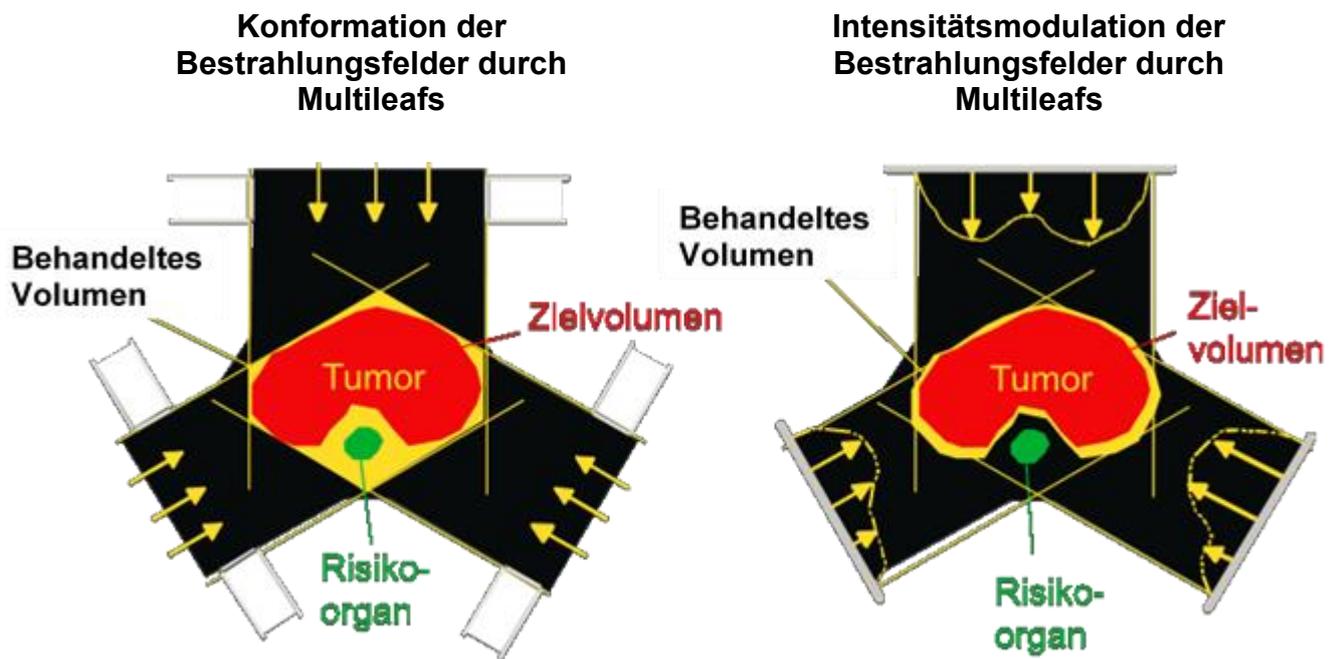
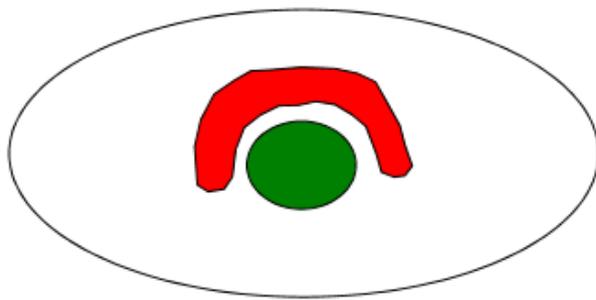


Abbildung 5: Vergleich von 3D-CRT (links) und IMRT (rechts) mit entsprechend berechnet bestrahltem Behandlungsvolumen (nach Thilman und Oelfke 2006)

Bei der 3D-CRT Technik, auf die in dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird, ist die Intensität des Strahls bei der Dosisapplikation aus verschiedenen Einstrahlrichtungen gleichmäßig über die gesamte Querschnittsfläche des zu behandelnden Volumens verteilt. Demgegenüber wird bei der IMRT die Strahlenintensität innerhalb jedes einzelnen Bestrahlungsfeldes während der Behandlung individuell variiert. Dabei entstehen, wie in Abbildung 5 zu sehen, so genannte Fluenzprofile. Deren Überlagerung im Überschneidungsbereich aller Einstrahlwinkel ergibt dann wieder eine gleichmäßige Dosisverteilung über das gesamte Behandlungsvolumen (Bördlein 2003). Dank dieser Fluenzmodulation kann man die Risikoorgane (grün in Abbildung 5) sowie das umgebende Gewebe (gelb in Abbildung 5) gut schonen.



CTV: Clinical Target Volume
OR: Organ at Risk

Abbildung 6: Zielvolumen (CTV in rot) mit konvexen Anteilen sowie Risikoorgan (OR in grün), (Siebert 2015)

1.2.3.1.1 Step and Shoot

Für Tumoren im HNO-Bereich werden im Rahmen der Bestrahlung mit der Step and Shoot Technik am UKSH Kiel in der Regel sieben Einstrahlwinkel auf 360 Grad verteilt verwendet. Jedes dieser Bestrahlungsfelder wiederum wird nochmals in sogenannte Segmente unterteilt. Mit Beginn der Behandlung fährt der Strahlerkopf des Linearbeschleunigers die erste Position des entsprechenden Bestrahlungsfeldes an. Haben die Lamellen des MLCs ihre vorbestimmte Feldform erreicht, ist der Therapiestrahl für eine bestimmte Zeit angeschaltet. Dabei wird eine vorher festgelegte Bestrahlungsdosis, auch Monitoreinheit (englisch: monitor unit, MU) genannt, auf die entsprechenden Segmente appliziert. Sind in einem Bestrahlungsfeld mehrere Segmente eingestellt, wird die Bestrahlung vor jeder neuen Positionierung unterbrochen, während derer sich die MLCs neu ausrichten. In diesem Zyklus werden alle Einstrahlwinkel durchlaufen und somit eine Modulation der Dosis erreicht (Wannenmacher et al. 2013, Schlegel et al. 2006).

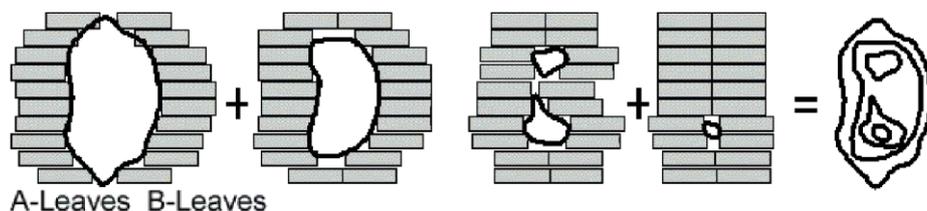


Abbildung 7: Step and Shoot Technik mit Überlagerung irregulär geformter Felder (Zink 2002)

1.2.3.1.2 Sliding Window

Bei der Sliding Window Technik gibt es, wie auch beim Step and Shoot Verfahren, eine vorher festgelegte Anzahl an Gantrywinkeln, meist fünf bis sieben, von denen aus bestrahlt wird. Im Unterschied zur Step and Shoot Technik wird bei diesem Verfahren jedoch eine kontinuierliche Dosisapplikation bei dynamischer MLC-Bewegung verabreicht. Das heißt, dass bei entsprechend eingestelltem Bestrahlungsfeld der Therapiestrahler dauerhaft Dosis appliziert, während sich die Lamellen des MLCs mit einem vorberechneten Geschwindigkeitsprofil über den lateralen Querschnitt der Feldöffnung bewegen (Wannenmacher et al. 2013). Sobald die Gantry den nächsten Einstrahlwinkel anfährt, wird sowohl bei der Step and Shoot Technik, als auch beim Sliding Window Verfahren die Bestrahlung unterbrochen.

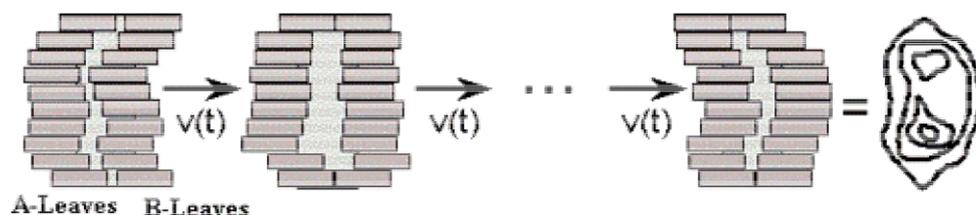


Abbildung 8: Sliding Window Technik mit dynamischer MLC-Bewegung (Zink 2002)

Beiden Methoden ist gemeinsam, dass die gewünschte Intensitätsmodulation durch Variation der Zeit der Strahlenexposition mittels der MLCs ermöglicht wird (Wannenmacher et al. 2013). Die Behandlungsdauer pro Fraktion beträgt bei der Step and Shoot Technik circa 10 bis 15 Minuten und beim Sliding Window Verfahren rund sieben Minuten.

1.2.3.1.3 VMAT

Die volumetrisch modulierte Arc-Therapie, kurz VMAT oder auch Rapid Arc® genannt, stellt eine Weiterentwicklung der IMRT-Technik dar. Dabei rotiert die Gantry des Beschleunigers um bis zu 360 Grad, wobei pro Sitzung in der Regel ein bis zwei Rotationen stattfinden. Dies unterscheidet die VMAT Methode von der herkömmlichen IMRT, bei der der Linearbeschleuniger von verschiedenen festen Einstrahlwinkeln aus bestrahlt. Das VMAT Verfahren hingegen ermöglicht es, die vorgegebene Dosis innerhalb von einer oder mehreren 360 Grad-Umdrehungen in das Zielvolumen zu applizieren, was im Durchschnitt pro Rotation eineinhalb bis drei Minuten in Anspruch nimmt (Otto 2008).

Auch bei der VMAT Technik kommen MLCs zum Einsatz, deren Lamellen dynamisch bewegt werden und während der Bewegung des Beschleunigers eine Konformität der Dosis ans Zielvolumen erzeugen, die qualitativ der Konformität einer IMRT-Mehrfelderbestrahlung entspricht (Bortfeld und Webb 2008).

Die kürzere Behandlungszeit von eineinhalb bis drei Minuten pro Sitzung, anstatt 10 bis 15 Minuten (Step and Shoot) beziehungsweise sieben Minuten (Sliding Window), ermöglicht unter anderem, dass Ungenauigkeiten, die durch Patientenbewegung während der Bestrahlung entstehen können, minimiert werden und dass es in Folge kürzerer Liegezeiten zu einem erhöhten Komfort für den Patienten kommt.

1.3 Bestrahlungsplanung und -ablauf

Die Bestrahlungsplanung von HNO-Tumoren sowie der Ablauf der Bestrahlung sind in mehrere Teilschritte gegliedert. Zu Beginn wird die Indikation zur strahlentherapeutischen Behandlung gestellt, gefolgt vom Planungs-CT sowie der Definition und Festlegung der Bestrahlungsparameter. Im Anschluss erfolgt die Bestrahlungsplanung, die Verifikation der Bestrahlung und schließlich die Patientenbehandlung.

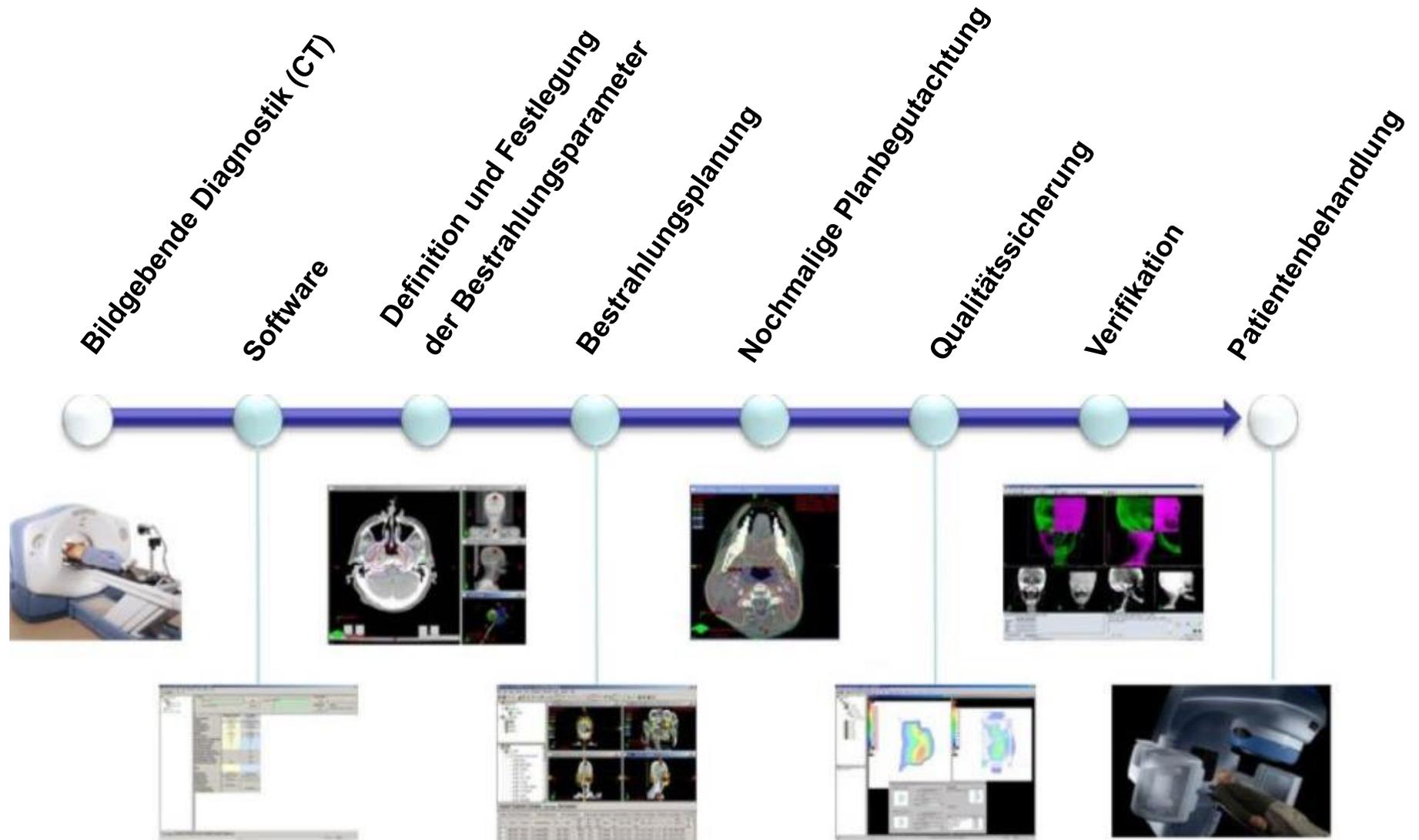


Abbildung 9: Ablauf der Strahlentherapie (nach Dahlke 2014)

Abbildung 9 gibt einen beispielhaften Überblick einer strahlentherapeutischen Behandlungskette.

1.3.1 Generelle Aspekte zu Planung und Ablauf der Therapie

Nach der Indikationsstellung zur strahlentherapeutischen Behandlung und dem Erstellen eines Bestrahlungskonzepts erfolgt im Rahmen der Behandlungskette die Bestrahlungsplanung.

Für die Bestrahlungsplanung ist eine bildgebende Diagnostik, die Computertomographie (CT) nötig, da durch diese Bildgebung die ermittelten CT-Hounsfield-Werte mit der Elektronendichte des Gewebes korrelieren und für die anschließende Dosisberechnung zur Verfügung stehen (Schlegel und Bille 2002). Die Hounsfield-Werte stellen somit ein Maß für die Elektronen-Dichte dar und werden in der späteren Bestrahlungsplanung (Abbildung 9) verwendet, um die Dosis zu berechnen (Reiser et al. 2011).

Die Positionierung der HNO-Patienten auf dem CT-Lagerungstisch erfolgt mittels Knie- und Kopfstützen sowie der Anfertigung einer Fixationsmaske (Abbildung 8), welche den Kopf-Hals-Bereich und die Schulterregion umschließt und fixiert. Auf der Maske befinden sich Beekley-Spots. Dabei handelt es sich um Bleikügelchen, welche nach Ausrichtung des Laserkoordinatensystems auf die Maske als Markierung aufgeklebt wurden und der Bestimmung des Isozentrums dienen. Das Isozentrum entspricht dem Punkt, durch den der Behandlungsstrahl bei allen Rotationswinkeln verläuft. Er ist der definierte Ursprung des Patientenkoordinatensystems. Durch diese Immobilisation wird eine weitestgehend gleiche Lagerung des Patienten sowohl bei der Planung als auch bei der Behandlung sichergestellt.

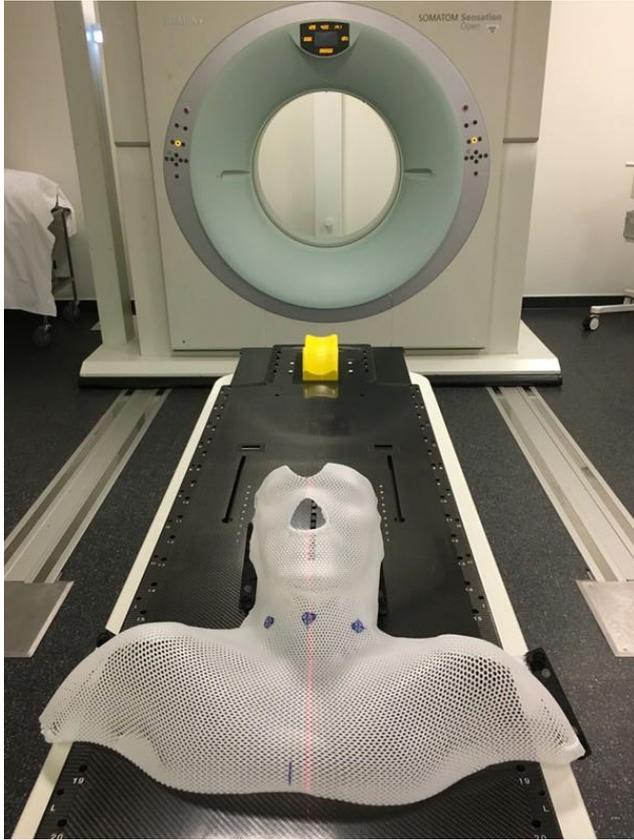


Abbildung 10: CT-Scanner (Siemens Somatom Sensation Open) mit Fixationsmaske aus thermoplastischem Kunststoffnetz für den Kopf-Schulterbereich und CT-Lagerungstisch, UKSH Kiel

Im Anschluss an die Positionierung des HNO-Patienten auf dem Lagerungstisch wird das Bestrahlungsplanungs-CT durchgeführt (Abbildung 9, Bildgebende Diagnostik zur Bestrahlungsplanung). Der dadurch gewonnene CT-Datensatz dient der Konturierung der Zielvolumina sowie der Risikoorgane durch den Strahlentherapeuten, der zugleich im Rahmen der Bestrahlungsplanung die Solldosiswerte der Zielvolumina sowie die Dosiswerte der Risikoorgane in Bezug auf klinische Erfahrung, Richt- und Leitlinien vorgibt.



Abbildung 11: Patient auf dem CT-Lagerungstisch, CT-Scanner (Siemens Somatom Sensation Open) mit Maske, Knie- und Kopfstützen, UKSH Kiel

Um einheitliche Bezeichnungen der einzelnen Strukturen zu gewährleisten, orientiert man sich häufig an den ICRU-Reporten (International Commission on Radiation Units and Measurements) 50 und 62 (Meyer und Hinkelbein 2011). Diese differenzieren, wie in Abbildung 12 dargestellt, zwischen folgenden Zielvolumina:

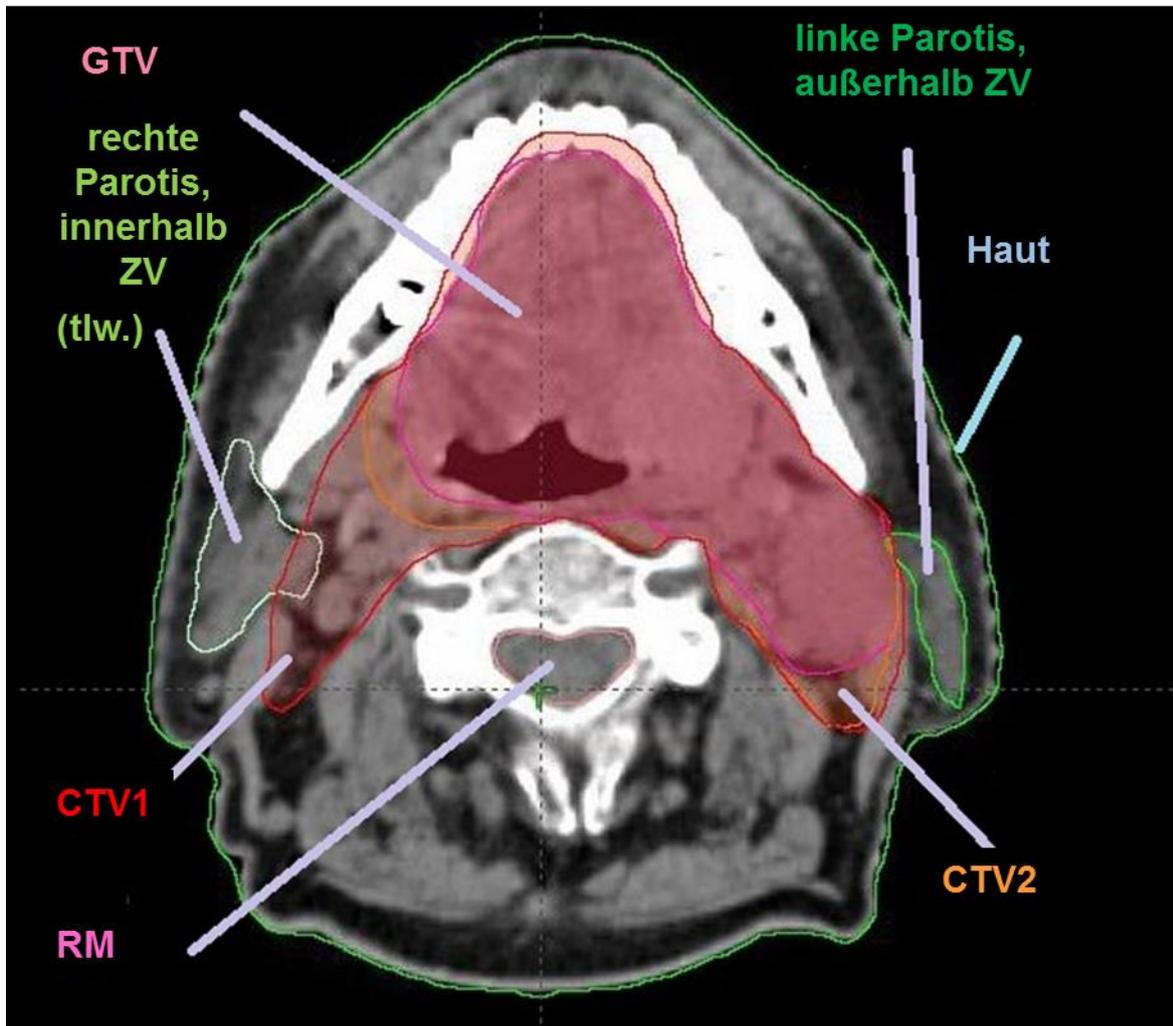


Abbildung 12: Typische Darstellung einer Tumorregion im Kopf-Halsbereich mit Konturierung von Zielvolumina (ZV) (CTV1 (Clinical Target Volume 1), CTV2 (Clinical Target Volume 2), GTV (Gross Tumor Volume)) und Risikoorganen (Parotiden, Rückenmark (RM), Haut), tlw.= teilweise, UKSH Kiel

1) GTV/ Gross Tumor Volume, eigentlich sichtbares Zielvolumen

Das GTV umfasst das eigentlich sichtbare Zielvolumen, welches mittels Bildgebungsverfahren wie der Computertomographie oder auch der Magnetresonanztomographie, entsprechend zu definieren ist. Als Orientierungspunkte zur Festlegung des GTVs können Deformierungen oder Verdrängungen gesunder anatomischer Strukturen dienen.

2) CTV/ Clinical Target Volume, klinisches Zielvolumen

Das CTV oder auch klinisches Zielvolumen ist der Gewebeanteil, der das GTV umschließt. Es ist dadurch gekennzeichnet, dass es mögliche, für die Bildgebung unsichtbare Ausläufer des Tumorgewebes berücksichtigt. Beruhend auf der Histologie des Tumorgewebes sowie der medizinischen Erfahrung wird ein Sicherheitsbereich um das GTV gelegt, der zum Beispiel den Befall benachbarter Lymphknoten, mögliche umliegende Metastasen oder bevorzugte Ausbreitungswege eines Tumors in Betracht zieht.

3) PTV/ Planning Target Volume, Planungszielvolumen

Um mögliche physikalische Ungenauigkeiten sowie Ungenauigkeiten durch Patientenpositionierung oder Bewegungen des Patienten oder einzelner Organe während der Bestrahlung einzukalkulieren, wurde das PTV definiert, welches sowohl das GTV, als auch das CTV umschließt (Schlegel und Bille 2002).

Die in der Strahlenmedizin am UKSH verwendete Nomenklatur folgt den Bezeichnungen des ICRU-Reports, jedoch werden mehrere CTVs definiert:

| ICRU-Report | UKSH, diese Arbeit |
|-------------|--------------------|
| GTV | GTV |
| CTV | CTV2 |
| PTV | CTV1 |

Tabelle 1: Bezeichnung der Bestrahlungsvolumina

Die UKSH-Nomenklatur wird in den kommenden Abschnitten verwendet.

Jedes Zielvolumen wird in der Regel mit unterschiedlich hohen Dosen bestrahlt.

Innerhalb der gesamten Behandlungskette, welche bei HNO-Patienten meist eine Behandlungsdauer von 33 Fraktionen umfasst, werden pro Tag je nach Zielvolumen entsprechend berechnete Einzeldosen (ED) verabreicht, die sich bei Abschluss der Behandlung dann zu einer spezifischen Gesamtdosis (GD) addieren.

| Zielvolumen | Anzahl Fraktionen | Einzel dosis [Gy] | Gesamtdosis [Gy] |
|-------------|-------------------|-------------------|------------------|
| GTV | 33 | 2,1 | 69,3 |
| CTV2 | 33 | 1,75 | 57,75 |
| CTV1 | 33 | 1,5 | 49,5 |

Tabelle 2: Beispiel einer Dosisapplikation

Das GTV wird mit der höchsten Dosis bestrahlt. Diese liegt in der Regel bei 69,3 Gy. Das CTV2, welches auch den möglichen Befall von Lymphknoten miteinschließt, wird meist mit 57,75 Gy bestrahlt und das CTV1 erhält eine Dosis von 49,5 Gy. Tabelle 2 zeigt exemplarisch ein entsprechendes Behandlungsschema.

Nach ICRU-Report 50 wird gefordert, dass sich die Dosis des Zielvolumens zwischen der 95 %- und 107 %-Isodose der Verschreibungsdosis für dieses Gebiet bewegt (ICRU 1993).

Diese Isodoselinien dienen der Beurteilung der Dosisverteilung und verbinden alle Punkte mit gleicher Dosis im durchstrahlten Volumen. Sie können entweder in Prozentwerten in Bezug zur Verschreibungsdosis (100 %) angegeben werden, z.B. 90 %-Isodose, oder als absoluter Dosiswert, z.B. 55-Gy-Isodose (Sauer 2010). Dies ermöglicht es dem Therapeuten zu beurteilen, ob das Zielvolumen komplett von der therapeutisch notwendigen Dosis umschlossen wird.

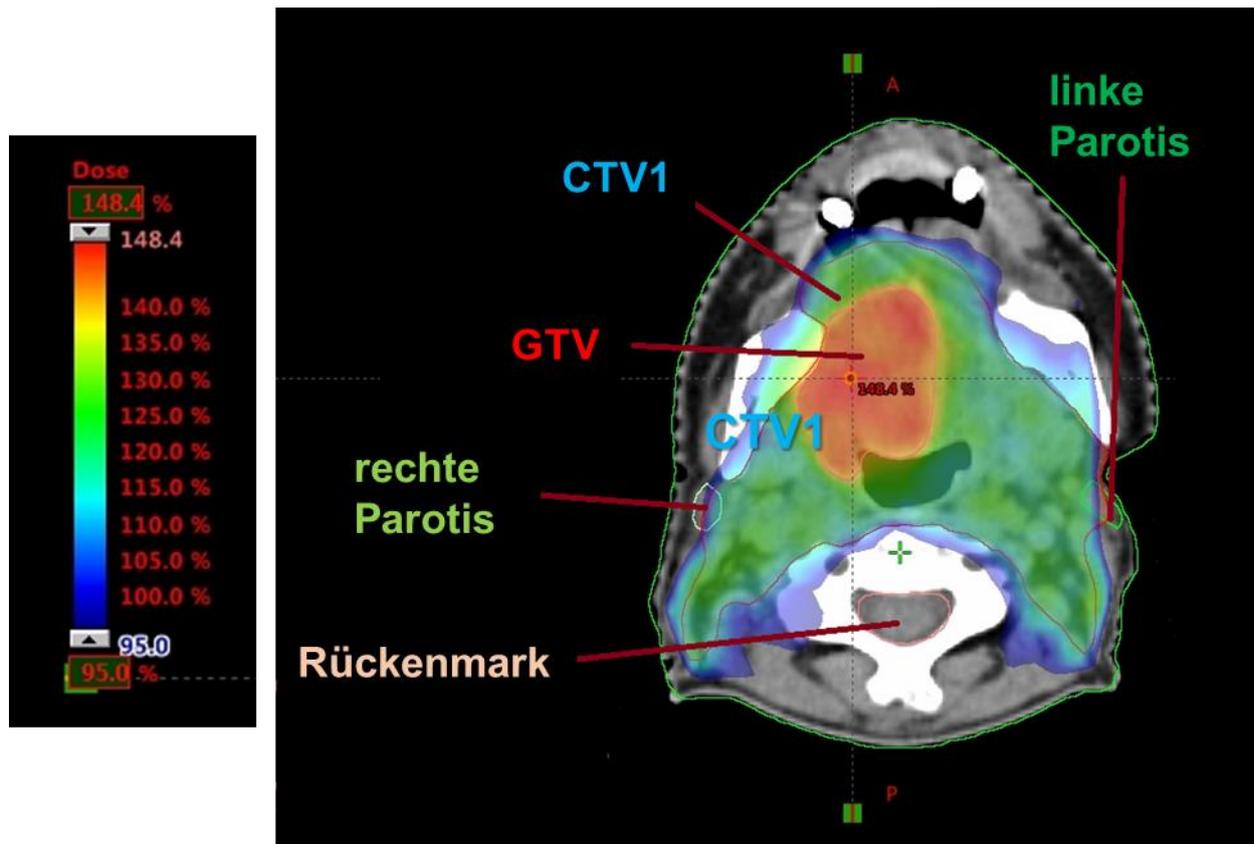


Abbildung 13: Beispielhafte Darstellung einer Dosisverteilung eines HNO-Patienten mit Oropharynxkarzinom, Skala der Relativwerte, UKSH Kiel

Abbildung 13 zeigt eine exemplarische Farbdarstellung eines HNO-Patienten mit Oropharynxkarzinom. Die Skala auf der linken Seite der Graphik umfasst einen Relativwertebereich von 95 % bis 148,4 %. Diese Normierung bezieht sich auf die Verschreibungsdosis für das CTV1 (siehe auch Tabelle 2). Der in diesem Fallbeispiel berechnete Höchstwert von 148,4 % liegt weit über dem vom ICRU-Report (1993) empfohlenen Referenzbereich von 95 % bis 107 %. Dieser Referenzbereich bezieht sich auf das niedrigste Dosislevel. Die Verschreibungsdosis von 49,5 Gy für das CTV1 entsprechen also 100 %. Der in Abbildung 13 berechnete Höchstwert liegt darin begründet, dass bei diesem Patienten ein simultan integrierter Boost (SIB) im Rahmen der Bestrahlung mit eingeplant wurde. Dieser Boost bedingt den im GTV berechneten Wert von 148,4 %.

Eine weitere hilfreiche Möglichkeit ist die Darstellung der 2D-Dosisverteilung, mithilfe derer veranschaulicht wird, ob es im Bereich der Zielvolumina oder auch der Risikoorgane zu Unterdosierungen, so genannten Cold Spots oder zu Überdosierungen, den Hot Spots kommt (Schlegel und Bille 2002). Um vergleichen zu können, wie homogen die Dosis im Zielvolumen verteilt ist, bedient man sich des Homogenitätsindex (HI). Dieser wurde auch in der

vorliegenden Arbeit berechnet. Je niedriger der HI-Wert ist, umso homogener verteilt sich die Dosis im Bestrahlungsgebiet. Ein Wert von 0 gilt als ideal (Laurence et al. 2008)

In Bezug auf die Höhe der zu applizierenden Dosis gibt es verschiedene Behandlungsansätze. Zum einen gibt es die Option einer Dosiserhöhung im Zielgebiet mithilfe des simultan integrierten Boosts (SIB), welcher niedrigere Dosierungen subklinischer Gebiete, eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit und eine Dosisescalation im Tumor bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit verspricht (Kornek et al. 2007). Des Weiteren gibt es die Möglichkeit, im Rahmen des sequentiellen Boost zwei Bestrahlungspläne separiert voneinander zu applizieren. Eine Indikation dafür kann eine Unverträglichkeit seitens des Patienten bei zu hohen Dosen sein, sodass die zu bestrahlende Gesamtdosis über einen längeren Zeitraum verteilt abgestrahlt wird. In der Regel erfolgt die Bestrahlung eines simultan integrierten Boosts. Wie in Tabelle 2 dargestellt, entspricht der Boost pro Fraktion im Bereich CTV2 im Vergleich zu CTV1 einer Einzeldosis von 0,25 Gy sowie einer Dosiserhöhung von 0,6 Gy von CTV1 zum GTV.

Ein weiteres wichtiges Augenmerk gilt den Risikoorganen, auch Organs at Risk (OAR) genannt. Zur Orientierung bezüglich der von diesen Strukturen tolerierbaren Dosisbelastung dienen die Tabellen von Emami et al. (Emami et al. 1991) sowie die Daten von Quantec (Marks et al. 2010). Die Toleranzdosen der in dieser Arbeit unter anderem zu berücksichtigenden Risikoorgane, nämlich Parotiden und Rückenmark, sind unter dem Punkt Strahlenwirkung und Strahlentherapie (Kapitel 1.2.1) nachzulesen.

Ebenso zählen strahlensensible Strukturen in der Nähe des Zielvolumens laut ICRU-Report 50 zu den OARs. Bereits bei der Bestrahlungsplanung gilt es, diese mit einzukalkulieren (Schlegel et al. 2006). Entsprechend werden die OARs im Bestrahlungsplanungssystem konturiert (siehe Abbildung 12). Dabei ist zu unterscheiden, ob das betreffende Risikoorgan, wie beispielsweise die Parotis, Teil des Zielvolumens ist, da sie im zu bestrahlenden Feld liegt und somit nicht bis kaum vor Strahlung geschützt werden kann, oder ob das Risikoorgan außerhalb des zu bestrahlenden Zielvolumens liegt und somit weitestgehend durch entsprechende Feldeinstellungen geschont werden kann.

Der steten Weiterentwicklung der therapeutischen Radiotherapie trägt der ICRU-Report 62 Rechnung, da in ihm das sogenannte „planning organs at risk volume“ (PRV) Berücksichtigung findet. Dies zielt darauf ab, dass auch die Risikoorgane bewegliche Strukturen sein können, die

es den entsprechenden anatomischen Gegebenheiten mit einem Sicherheitssaum zu umzeichnen gilt, der auch Bewegungen dieser Strukturen mit einbezieht (ICRU 1999).

Außerdem wird zwischen seriellen, parallelen und seriell-parallelen Organen differenziert. Für die Behandlung von Patienten mit Tumoren im HNO-Bereich spielen vor allem die seriellen und parallelen Organe eine Rolle.

Serielle Organe wie beispielsweise das Rückenmark unterliegen der Gefahr, dass es bei Bestrahlung ihres Volumens mit Überschreitungen der Toleranzdosis zu irreversiblen Schäden und Funktionsausfällen kommen kann. Dem gegenüber kommt es bei parallelen Organen wie zum Beispiel den Parotiden meist erst bei Bestrahlung größerer Volumenanteile zu Schäden und Funktionsausfällen (Schlegel et al. 2006).

Die zu applizierende Dosis im Bereich der OARs kann durch die Lage der Isodosen und durch Betrachtung der Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) quantifiziert werden, wobei es von essentieller Bedeutung ist, die Toleranzdosen der OARs in die Berechnung mit einzuplanen (Schlegel et al. 2006). Zusätzliche Informationen zu den Toleranzdosen folgen im weiteren Verlauf dieser Arbeit.

Bei der graphischen Darstellung der Dosisverteilung im Tumorzielgebiet und des umgebenden Gewebes des Patienten mittels Dosis-Volumen-Histogrammen bedient man sich meist sogenannter kumulativer DVHs, bei denen zu sehen ist, wie hoch ein gewisser Volumenanteil mit Dosis bestrahlt wurde (Schlegel et al. 2006). Das Volumen wird dabei wie in dieser Arbeit entweder in % oder cm^3 auf der y-Achse und die Dosis gemessen in Gy auf der x-Achse abgebildet. Betrachtet wurden in der vorliegenden Arbeit die Dosisverteilungen der Zielvolumina CTV1, CTV2 und GTV sowie die Risikoorgane Parotiden, Rückenmark und die Strahlenbelastung der Haut.

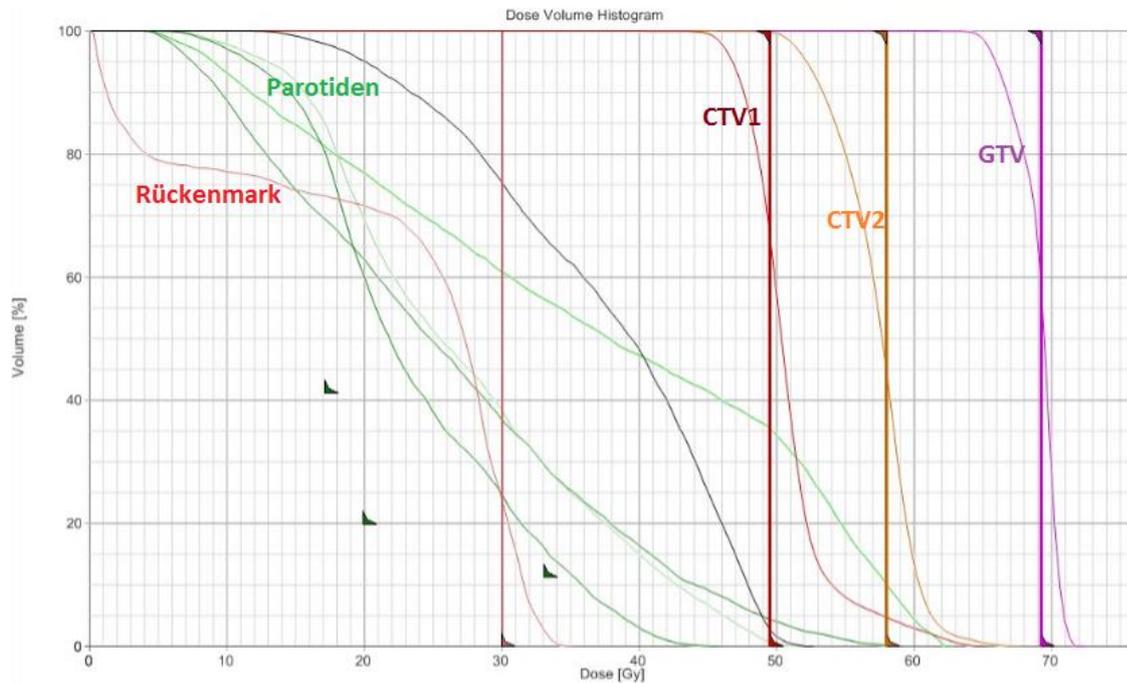


Abbildung 14: Darstellung eines Dosis-Volumen-Histogramms (DVH). Das DVH stellt das prozentuale Volumen einer bestrahlten Struktur (in diesem Fall CTV1, CTV2, GTV, Parotiden, Rückenmark) auf der y- Achse dar, welche eine absolute Dosis (gemessen in Gray) gleich dem auf der x-Achse abzulesenden Wert erhält.

Die Darstellung 3-dimensionaler komplexer Dosisverteilungen in 2-dimensionalen Graphen ermöglicht es, auf einfache Weise einen Bestrahlungsplan zu beurteilen und verschiedene Bestrahlungspläne miteinander zu vergleichen. Zudem können durch die Auswahl weiterer Parameter wie der minimal oder auch maximal applizierten Dosis zusätzliche wichtige Informationen gewonnen werden (Schlegel et al. 2006).

Nach Festlegung und Definition der Bestrahlungsparameter sowie der Bestrahlungsplanung erfolgt im nächsten Schritt die Verifikation, im Rahmen derer der originale Patientenplan mit allen Planparametern des Patienten auf ein Phantom zur Dosisverifikation abgestrahlt wird. Im Anschluss erfolgt der Vergleich der Dosisverteilung von berechnetem zu abgestrahltem Plan auf das Phantom.

1.4 Zielsetzung/ Fragestellung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit werden die aus dem Dosisvergleich von Bestrahlungsplänen bei HNO-Tumoren für fluenzmodulierte Techniken wie die Intensitätsmodulierte Radiotherapie, kurz IMRT sowie die seit November 2015 am UKSH Kiel zum Einsatz kommende Volumenmodulierte Strahlentherapie (VMAT) gewonnenen Dosisplanungsdaten ausgewertet und verglichen. Entsprechend der Lage des Tumors im Pharynx wurde dieser in drei Bereiche untergliedert: in den Naso-, Oro- und Hypopharynx. Die zu der Intensitätsmodulierten Radiotherapie zählende Step and Shoot und die Sliding Window Technik sowie das zur Volumenmodulierten Strahlentherapie gehörende VMAT Verfahren wurden anhand verschiedener Dosisparameter verglichen. Retrospektiv gilt es zu beleuchten, welche Vor- und Nachteile in Bezug auf die Dosisverteilung die verwendeten Techniken mit sich bringen. Von besonderer Bedeutung sind dabei die Auslastung der Zielvolumina und die Schonung der Risikoorgane Parotiden, Rückenmark und Haut.

Anhand der Tumorlokalisation beziehungsweise der Techniken wurden sowohl bei den Zielvolumina als auch bei den Risikoorganen Subgruppen gebildet, anhand derer die Dosis-Volumen-Beziehungen differenzierter betrachtet werden. Damit soll ein Beitrag geleistet werden für eine optimal gestaltete Bestrahlungsplanung von Patienten mit HNO-Tumoren.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für die zugrundeliegende Arbeit wurden 97 HNO-Patienten mit diagnostizierten Tumoren des Pharynxbereiches ausgewählt, die im Zeitraum von August 2009 bis Februar 2016 in der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Kiel eine strahlentherapeutische Behandlung mit fluenzmodulierten Techniken erhielten. Das Alter der Patienten belief sich auf eine Spanne vom 35. bis zum 84. Lebensjahr. Hinsichtlich des Tumorstadiums (T) sowie des Lymphknotenbefalls (N), welches nach der gültigen TNM-Klassifikation angegeben wurde, ergab sich folgende Einteilung:

| T-Status | T1 | T2 | T3 | T4 |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Anzahl Patienten | 13 | 26 | 27 | 29 |
| N-Status | N0 | N1 | N2 | N3 |
| Anzahl Patienten | 19 | 13 | 54 | 9 |

Tabelle 3: Anzahl Patienten mit Tumor (T)-und Lymphknotenstatus (N)

Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei 2 der 97 Patienten keine Angaben zur TNM-Klassifikation vorlagen.

2.2 Datenerhebung

Zu Beginn der Arbeit wurden von allen 97 Patienten folgende Daten aus den Patientenakten in den Archiven des UKSH Kiel sowie von Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in strahlentherapeutischer Behandlung befanden, erhoben und tabellarisch dokumentiert:

Geschlecht, Alter, Datum der Erstbestrahlung, TNM-Stadium, Tumorlokalisierung in den Bereichen Naso- Oro-, Hypopharynx sowie Tumorumlage zu den Parotiden (rechts, links, mittig), fluenzmodulierte Technik (IMRT Step and Shoot/Sliding Window, VMAT), Boost-Behandlung (SIB, subsequent), Verschreibungsdosis und Boostdosis der Zielvolumina (CTV1, CTV2, GTV) sowie weitere Dosis- und Volumenparameter der Zielvolumina und der Risikoorgane (bspw. D95, D5, Dmin, Dmax, V100). Des Weiteren wurde das Volumen des Patientenkörpers erfasst, welches eine Dosis von 10 Gy beziehungsweise 20 Gy erhielt (dies wird auch als Integraldosis oder Bodydosis bezeichnet). Im Bereich der Zielvolumina GTV und

CTV1 wurde der Homogenitäts-Index (HI) berechnet. Er gibt an wie gleichmäßig die applizierte Dosis auf das entsprechende Volumen verteilt ist. Es gibt verschiedene Formeln, den HI zu berechnen, wobei ein Wert von 0 bedeutet, dass die Dosis vollkommen homogen verteilt ist (ICRU 2010). In dieser Arbeit wurde der HI wie folgt jeweils für das CTV1 und das GTV berechnet:

$$HI = \frac{D5\% - D95\%}{D_{\text{mean}}}$$

Zudem wurden mithilfe des Planungssystems Eclipse™ (V.11) die jeweiligen Dosis-Volumen-Histogramme zu den Bestrahlungsplänen der einzelnen Patienten hinsichtlich der Integraldosis, der Dosisauslastung der Zielvolumina, der Dosisbelastung der Risikoorgane (Parotiden rechts und links, Rückenmark) sowie die Strahlenbelastung der Haut tabellarisch erfasst und ausgewertet. Eine Darstellung dieser Datenerfassung findet sich im Anhang unter Tabelle A2.

Um die drei im Fokus dieser Fragestellung stehenden fluenzmodulierenden Techniken miteinander hinsichtlich der Dosisauslastung der Zielvolumina sowie der Schonung der Risikoorgane vergleichen zu können, wurden ausgehend von den in Gy angegebenen Absolutwerten die dazu gehörigen Relativwerte in % berechnet. Anhand des folgenden Beispiels soll dies veranschaulicht werden:

Im Rahmen der strahlentherapeutischen Behandlung des HNO-Tumors wurde für den Patienten der nachstehende Bestrahlungsplan berechnet:

Die Gesamtdosis (GD) des Zielvolumens CTV1 beträgt 49,5 Gy und für das GTV insgesamt 69,3 Gy. Somit entsprechen 49,5 Gy = 100 % der GD für CTV1 und 69,3 Gy = 100 % der GD für das GTV.

Die Dosisbelastung der Risikoorgane wurde in Bezug zur GD des CTV1 berechnet, wobei wie im obigen Rechenbeispiel 49,5 Gy 100 % entsprechen. Die jeweils im Planungsprogramm abgelesenen absoluten Dosiswerte in Gy wurden dann in Relation zu den 100 % GD gesetzt und zum Vergleich genutzt.

Die Tabellen 4 und 5 geben einen Überblick des genannten Patientenbeispiels und in der nachstehenden Tabelle 8 sind die ausgewerteten Dosisparameter erläutert:

| | Gesamtdosis [Gy] | [%] | Dmean [Gy] | Dmean [%] |
|-------------|------------------|-----|------------|-----------|
| CTV1 | 49,5 | 100 | 55,4 | 111,92 |
| GTV | 69,3 | 100 | 69,68 | 100,55 |

Tabelle 4: Zielvolumina CTV1 und GTV mit Gesamtdosis, Dmean absolut in Gy und relativ in % gemessen

In Tabelle 4 ist beispielhaft zu erkennen, dass für das CTV1 eine GD von 49,5 Gy verschrieben wurde. Das entsprechend gemessene CTV1 Dmean beträgt 55,4 Gy und der dazugehörige Relativwert ergibt 111,92 %.

| | [Gy] | [%] |
|---------------------------------|-------|-------|
| Parotis: Dmean | 13,72 | 27,72 |
| Rückenmark: Dmax | 42,25 | 85,35 |
| Haut: D0,1cm³ | 48,56 | 98,10 |
| Haut: D1cm³ | 43,37 | 87,62 |

Tabelle 5: Risikoorgane mit beispielhaften Absolut- und Relativwerten in Bezug zu GD 49,5 Gy = 100 %

2.2.1 Allgemeine Patientendaten

Insgesamt 97 Patienten verteilten sich wie folgt auf die drei fluenzmodulierenden Techniken: Step and Shoot mit 53 Patienten, Sliding Window 33 Patienten und VMAT 11 Patienten.

Im Rahmen der statistischen Datenerhebung wurden weitere Subgruppen mit teilweise geringerer Patientenzahl erhoben. So wurden zur Berechnung des Homogenitätsindex (HI) aus jeder Gruppe der drei zu vergleichenden Techniken bei Step and Shoot 53 Patientendaten und aus der Gruppe Sliding Window 10 Patienten und bei VMAT 11 Patienten ausgewählt und miteinander verglichen. Zur Berechnung des Homogenitätsindex war die Erhebung zusätzlicher Parameter nötig. Da dies sehr aufwendig war, wurden beispielhaft für 10 Patienten der Sliding Window und 11 Patienten der VMAT Technik diese Daten erhoben.

Hinsichtlich der Dosisbelastung der Parotiden wurden innerhalb der drei Techniken folgende Subgruppen mit einer Gesamtzahl von 82 Patienten gebildet, die sich aus der Tumorage ergaben: die Unterteilung erfolgte in Naso-, Oro- und Hypopharynx. Tabelle 7 gibt dazu eine Übersicht. Die nachfolgenden Tabellen und Abbildungen stellen einen Überblick der allgemein erhobenen Daten dar.

| Step & Shoot | Sliding Window | VMAT | Anzahl Patienten gesamt |
|--------------|----------------|----------|-------------------------|
| 53, (53) | 33, (10) | 11, (11) | 97 |

Tabelle 6: Übersicht Gesamtanzahl Patienten pro Technik und in Klammern Anzahl Patienten zur Berechnung des Homogenitätsindex

| Pharynx | Tumorlokalisierung | Parotis rechts | Parotis links | Step & Shoot | Sliding Window | VMAT |
|--------------------------|-----------------------------|----------------|---------------|--------------|----------------|------|
| Naso-, Oropharynx | rechts, mittig, gesamtes ZV | ipsilateral | kontralateral | 25 | 8 | 4 |
| Naso-, Oropharynx | links, mittig, gesamtes ZV | kontralateral | ipsilateral | 16 | 6 | 5 |
| Hypopharynx | alle | Parotis rechts | Parotis links | 14 | 0 | 4 |

Tabelle 7: Übersicht Subgruppen Pharynx und Technik, ZV= Zielvolumen, ipsi-und kontralateral in Bezug zur Tumorlokalisierung

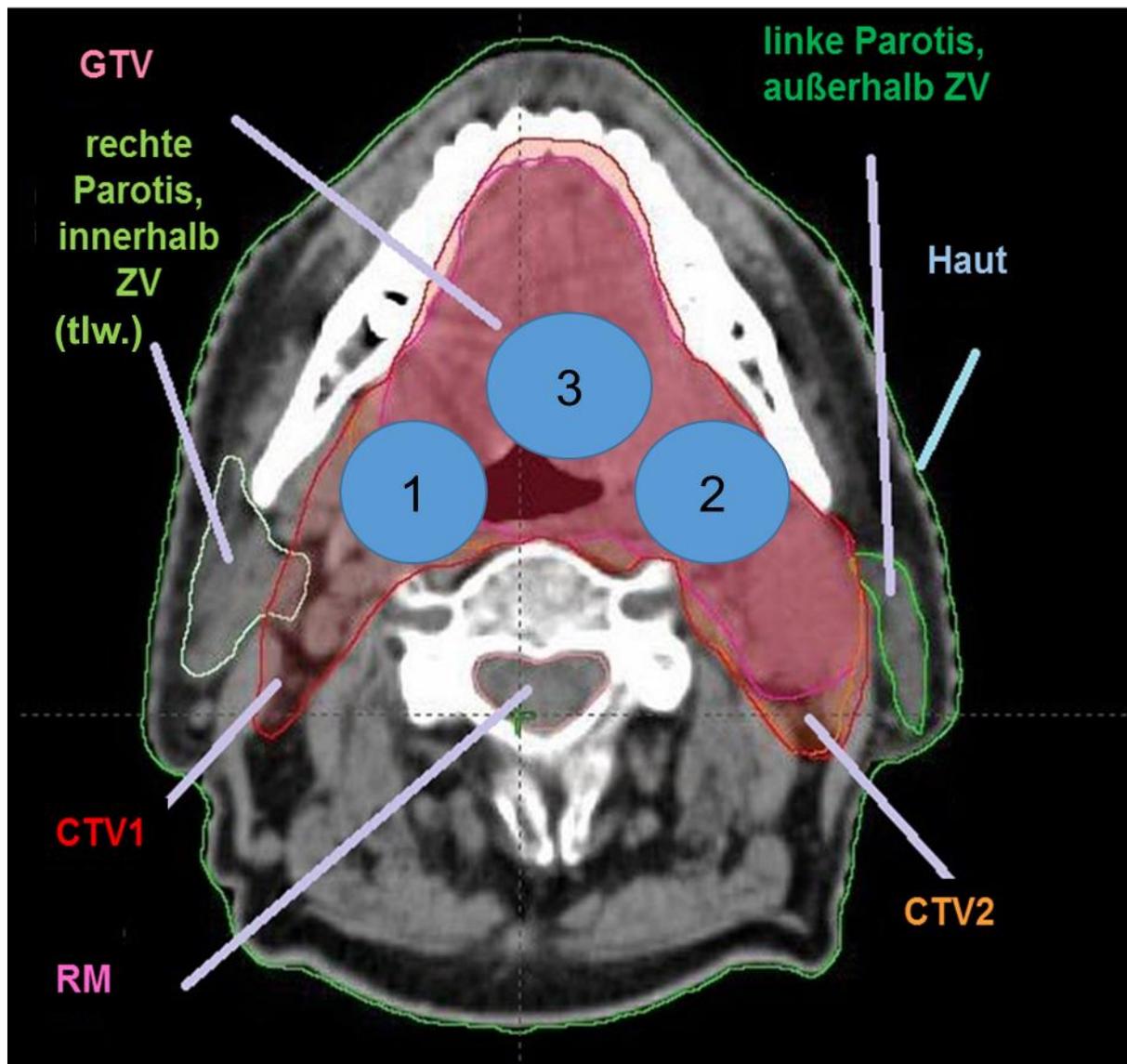


Abbildung 15: Übersicht Zielvolumen (ZV (CTV1, CTV2, GTV)) und Lage des Rückenmarks (RM), der Haut sowie der Parotiden (tlw.= teilweise) und Tumorlokalisierung (1: rechts, 2: links, 3: mittig)

Abbildung 15 dient der Veranschaulichung der in Tabelle 7 erwähnten Subgruppenbildung innerhalb der Parotiden. Dargestellt ist, dass der außerhalb des Zielvolumens liegende Teil der Parotiden in dieser Arbeit als Risikoorgan definiert wird. Je nach Anatomie und Tumorlokalisierung betraf das die komplette Parotis, hier dunkelgrün gezeichnet oder nur den nicht innerhalb des Zielvolumens liegenden Teil der Parotid, wie in Abbildung 15 hellgrün dargestellt. Der in hellgrün konturierte Teil ist in Abbildung 15 entsprechend mit tlw.= teilweise gekennzeichnet. Des Weiteren wurde die Tumorlokalisierung mit Zahlen codiert, um die Lage des Tumors zu den Parotiden beschreiben zu können.

Zudem wurden je nach Methode verschieden viele Patientendaten hinsichtlich der Risikoorgane Rückenmark und Haut ausgewertet. Bei der Step and Shoot Technik wurden jeweils für die

Haut und das Rückenmark 53 Datensätze analysiert, für das Sliding Window Verfahren 33 und bei der VMAT Methode wurden je 11 Patientendaten betrachtet. Die Haut als Organ war noch nicht als Struktur im Planungssystem vorhanden, sodass sie anhand der Konturierung des Körpers, auch Body genannt, neu definiert wurde. Dabei wurde das 2 mm unter der Hautoberfläche befindliche Volumen von $D_{0,1}$ cm³ sowie D_1 cm³ betrachtet, welches einer bestimmten Dosis ausgesetzt war (Erläuterung siehe Tabelle 8). Als Anhaltspunkt zur Auswahl dieser Parameter diente die Studie von Hilts et al. (2015), auf welche im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch genauer eingegangen wird. Die im entsprechend konturierten Körpervolumen gemessene Strahlenbelastung unter der oberflächlichen Hautdecke wurde dokumentiert.

Von den erhobenen Daten wurden folgende in die Auswertung miteinbezogen:

Der Vergleich von IMRT (Step and Shoot, Sliding Window) und VMAT erfolgte hinsichtlich der Auslastung der Zielvolumina CTV1 und GTV unter Beachtung der minimalen, maximalen und durchschnittlichen Dosisbelastung (D_{min} , D_{max} , D_{mean}) in einem bestimmten Volumen sowie der Dosis, die 95 % des Volumens erreicht (D_{95}) und dem Volumen, das 100 % der Behandlungsdosis erhielt (V_{100}). Aufgrund der zu geringen Anzahl von Patienten mit dem Zielvolumen CTV2 fand dies in der Auswertung keine weitere Berücksichtigung.

Hinsichtlich der Dosisbelastung der Risikoorgane (Parotiden, Rückenmark, Haut) wurden ebenfalls mehrere Parameter erhoben, wie in der Tabelle A2 im Anhang abzulesen und in Tabelle 8 erläutert. So lag ein besonderes Augenmerk beispielsweise auf der maximalen Dosisbelastung (D_{max}) des Rückenmarks sowie der durchschnittlichen Dosisbelastung (D_{mean}) der Parotiden.

Keine weitere Berücksichtigung bei der statistischen Datenauswertung wurde dem Geschlecht, Alter, dem TNM-Stadium, der Einzel- und Boostdosis sowie dem Vorhandensein einer Chemotherapie und dem Boost (SIB, subsequent) gewidmet. Dies ist damit zu begründen, dass der Fokus der Fragestellung auf die Dosisauslastung der Zielvolumina und der Schonung der Risikoorgane gerichtet ist und nicht auf dem Outcome der Patienten nach erfolgter Behandlung.

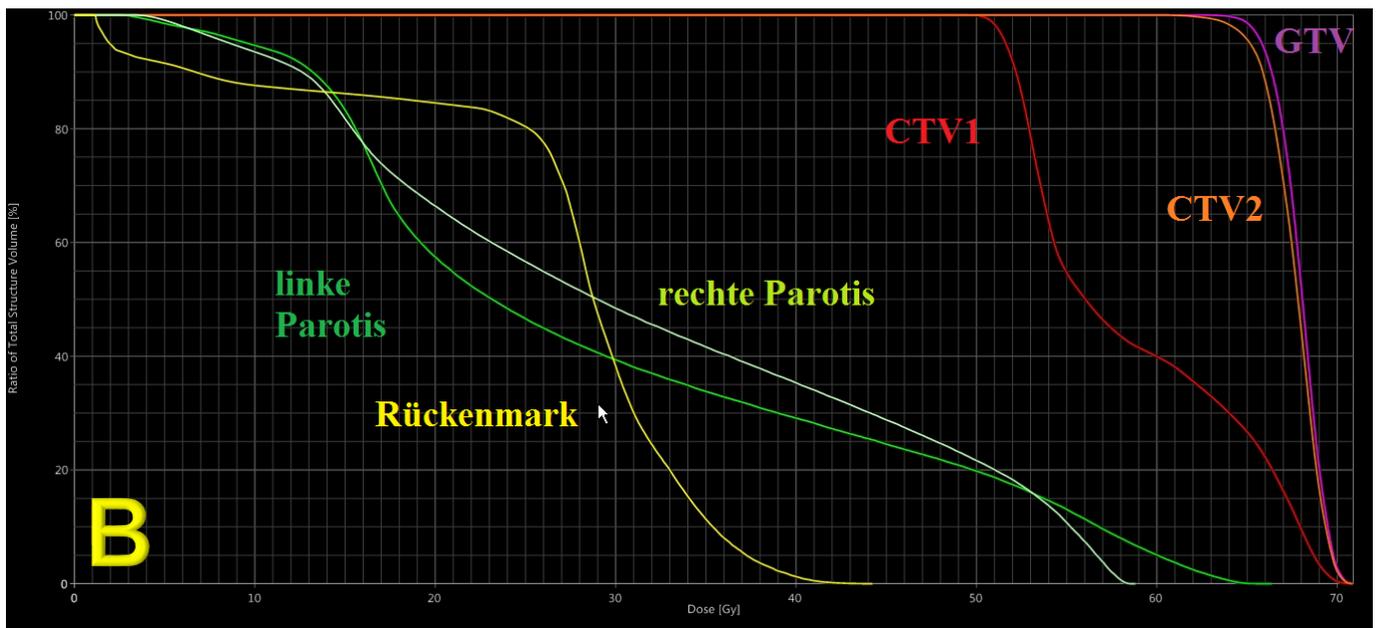
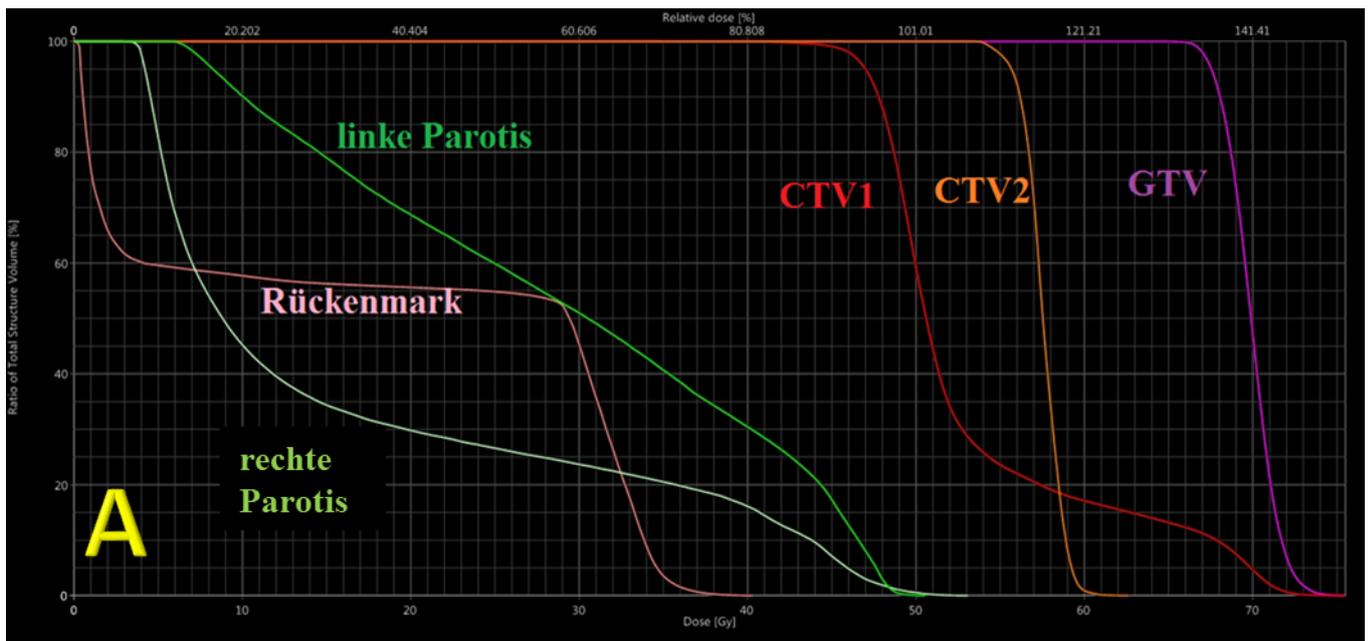
2.2.2 Dosis-Volumen-Histogramm

Da diese Arbeit insbesondere auf der Analyse, Auswertung und dem Vergleich der aus den Dosis-Volumen-Histogrammen gewonnenen Daten beruht, werden diese zunächst genauer erläutert.

Im Rahmen der Bestrahlungsplanung wird mithilfe des Planungssystems Eclipse™ (v11) für jeden Patienten ein Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) erstellt. Dies dient der Beurteilung der auf ein bestimmtes Volumen applizierten Dosis. Dabei können anhand eines DVHs mehrere

Parameter in Betracht gezogen werden, wie beispielsweise die Höhe der Dosis, welche auf das Zielvolumen, die Risikoorgane und das Normalgewebe abgestrahlt wurde. Mithilfe dieser Daten können die Bestrahlungspläne beurteilt und ausgewertet werden sowie hinsichtlich der Dosisverteilung verglichen und optimiert werden.

Die nachstehende Graphik zeigt beispielhaft drei DVHs aus dem Planungssystem Eclipse™ (v11) von drei verschiedenen HNO-Patienten mit Nasopharynxkarzinom, bestrahlt entweder mit der Step and Shoot-, Sliding Window- oder VMAT-Technik.



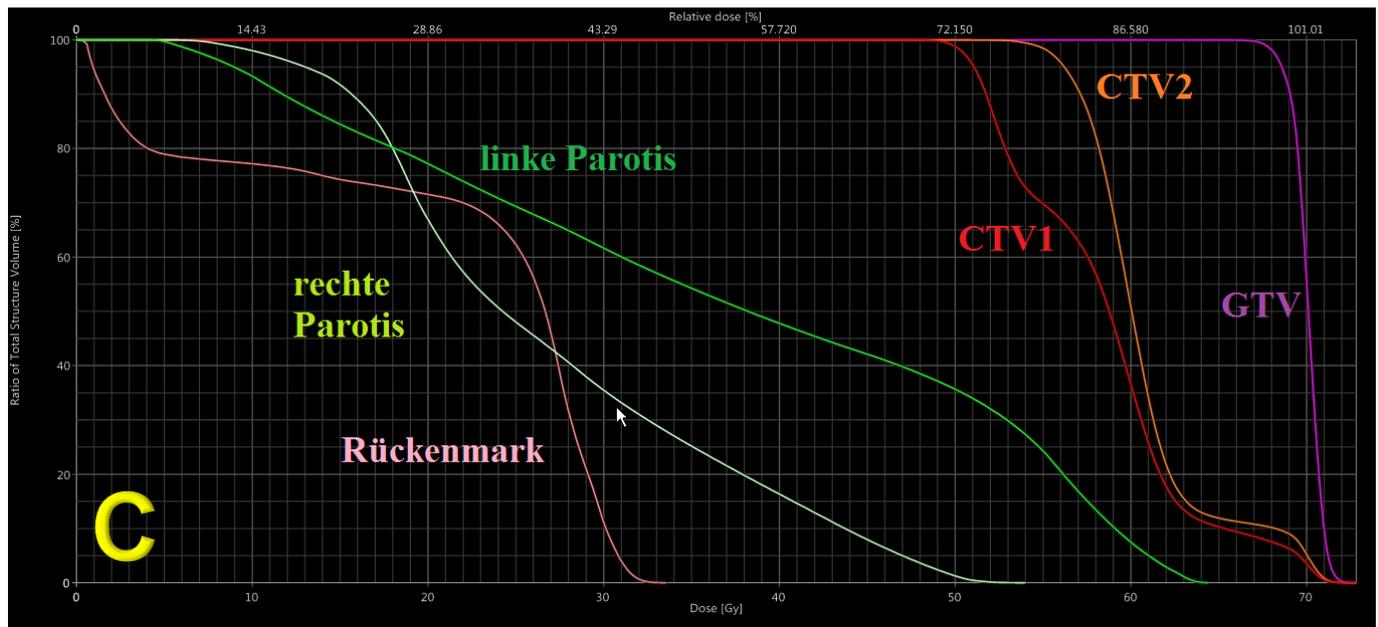


Abbildung 16: Beispielhafte Darstellung von drei Dosis-Volumen-Histogrammen (DVHs) von drei verschiedenen Patienten mit Nasopharynxkarzinom, bestrahlt mit Step and Shoot, Sliding Window oder VMAT. Das DVH stellt das prozentuale Volumen einer bestrahlten Struktur (in diesem Fall CTV1, CTV2, GTV, Parotiden, Rückenmark) auf der y- Achse dar, welche eine absolute Dosis (gemessen in Gray) gleich dem auf der x-Achse abzulesenden Wert erhält. A: Step and Shoot, B: Sliding Window, C: VMAT

Abbildung 16 verdeutlicht exemplarisch die Dosisauslastung der Zielvolumina CTV1, CTV2 und GTV sowie die Schonung der Risikoorgane Parotiden und Rückenmark von drei verschiedenen Patienten mit Nasopharynxkarzinom. Die höchste Dosisbelastung entfällt bei allen drei Techniken auf das GTV, gefolgt von CTV2 und CTV1. In Abhängigkeit von der Lage des Tumors zu den Parotiden kann entweder die linke oder die rechte Parotis besser geschont werden. Der Kurvenverlauf der Dosisbelastung des Rückenmarks gestaltet sich bei allen drei Techniken ähnlich und ist gekennzeichnet durch einen relativ steilen Abfall im hohen Dosisbereich (Abbildung 16, hoher Dosisbereich des Rückenmarks um 30 Gy).

Wie in der Abbildung der Excel-Tabelle A2 (siehe Anhang) ersichtlich, wurden aus dem Planungssystem Eclipse™ (v11) mehrere Werte zu den einzelnen Zielvolumina sowie den Risikoorganen abgelesen. Was diese im Einzelnen bedeuten, wird im Folgenden kurz erläutert.

| | |
|---|---|
| Dmin [Gy] | minimale Dosis in Gy in einem bestimmten Volumen |
| Dmax [Gy] | maximale Dosis in Gy in einem bestimmten Volumen |
| Dmean [Gy] | mittlere Dosis in Gy in einem bestimmten Volumen |
| D5 [Gy] | Dosis, die 5 % des Volumens erreicht |
| D95 [Gy] | Dosis, die 95 % des Volumens erreicht |
| D0,1 [cm³]; D1 [cm³] | Dosis, die auf 0,1 % oder 1 % des Volumens wirkt |
| V10 [%]; V20 [%] | Volumen in Prozent, das 10 Gy bzw. 20 Gy Dosis erhält |
| V100 [%] | Volumen (des Körpers/“body“) in Prozent, das 100 % der Verschreibungsdosis erhalten hat |

Tabelle 8: Ausgewertete Dosis-Parameter

2.2.3 Auswertung und Referenzen

Bezüglich der Dosisauslastung der Zielvolumina (CTV1 und GTV) und der Dosisbelastung der Risikoorgane (Parotiden, Rückenmark, Haut) wurde unter anderem der ICRU- Report 83 (ICRU 2010) als Referenz genutzt.

Demzufolge wird in Erwähnung des ICRU-Reports von 1999 empfohlen, dass das Zielvolumen mit einer Dosisauslastung von 95 %-107 % der verschriebenen Dosis versehen werden soll. Optimal wäre eine 100%ige Dosisabdeckung des Zielvolumens mit 100 % der dafür vorgesehenen Dosis. Demnach wäre beispielsweise ein V100-Wert angegeben in % von 100 wünschenswert, das heißt, dass 100 % der Verschreibungsdosis 100 % des Zielvolumens erreichen. Da dies aber, unter anderem aufgrund von anatomischen Gegebenheiten wie der Nähe von Risikoorganen und Zielvolumina, kaum bis nicht zu realisieren ist, bedient man sich der zuvor erwähnten Referenzbereiche.

Auch hinsichtlich der Dosisbelastung der Risikoorgane gibt es Empfehlungen, die im ICRU-Report 83 (ICRU 2010) nachzulesen sind.

Von besonderem Augenmerk ist dabei die mittlere Dosisbelastung der Parotiden (D_{mean}), welche bei gleichseitiger Lage zum Tumor gleich oder weniger als 40 Gy und bei tumorabgewandter Seite gleich oder weniger als 26 Gy betragen sollte. Das Rückenmark wiederum sollte mit nicht mehr als 48 Gy maximaler Dosis bestrahlt werden (ICRU 2010).

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit die Strahlenbelastung der Haut ausgewertet. Diese wurde ausgehend von der im Planungssystem vorhandenen und somit konturierten Struktur namens „body“, welche die Körperoberfläche repräsentiert, um 2 mm nach innen neu berechnet und als „skin“ neu eingetragen. Im Anschluss wurde die Dosis, die auf ein Volumen von $D_0,1 \text{ cm}^3$ und $D_1 \text{ cm}^3$ dieser Struktur wirkt, dokumentiert.

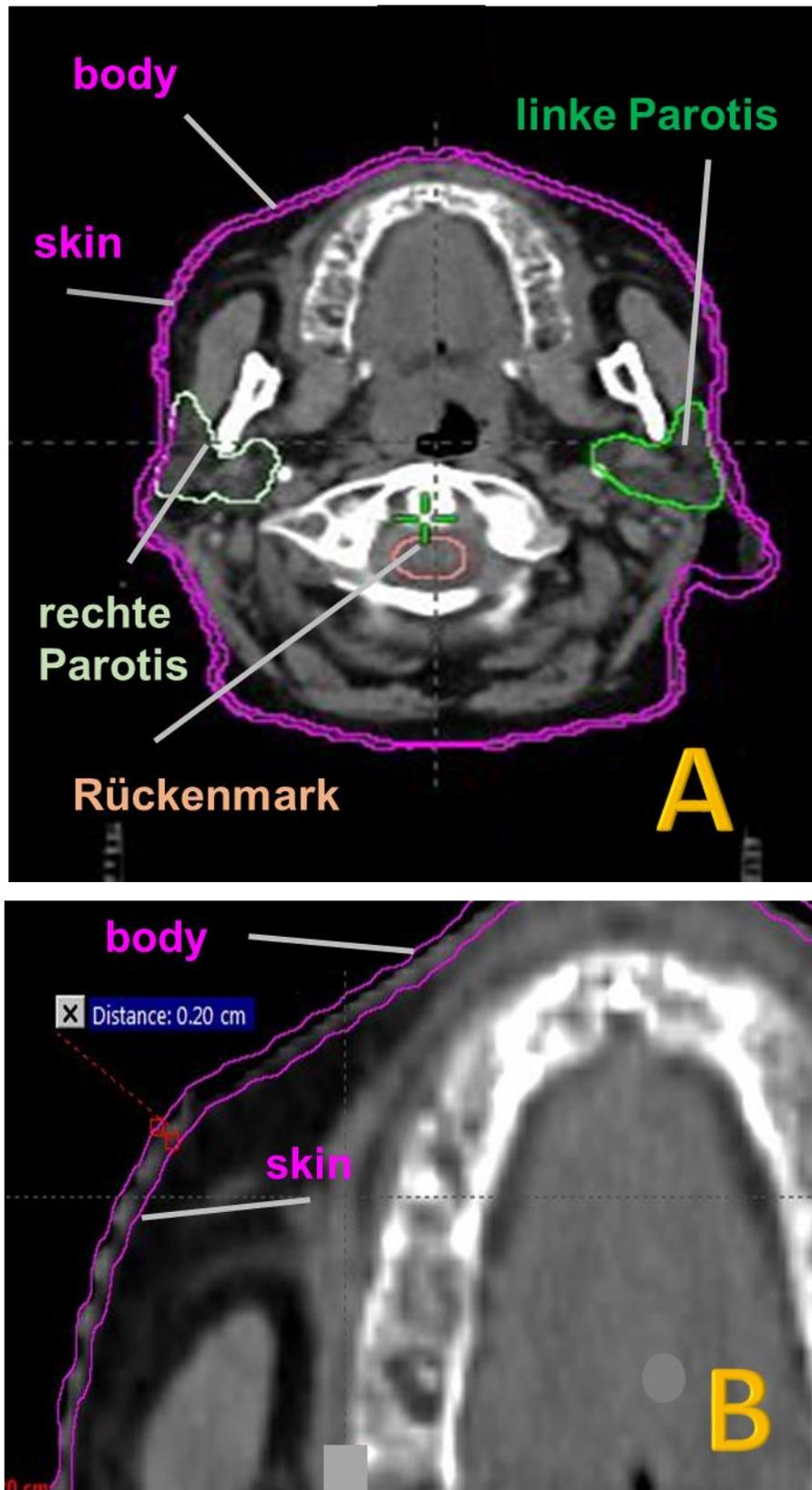


Abbildung 17: Berechnung und Konturierung der Haut (skin) ausgehend von der im Planungssystem vorhandenen Struktur der Körperoberfläche (body). A: Übersicht der konturierten Strukturen (body, skin, rechte Parotis, linke Parotis, Rückenmark), B: Detailansicht zu A mit den konturierten Strukturen body und skin

Bisher gibt es nur eine geringe Anzahl aktueller wissenschaftlichen Veröffentlichungen zum Thema Strahlentherapie im HNO-Bereich, die sich mit der Frage der Dosiswirkung auf die Haut auseinandersetzen. Vorrangig entstammen sie von Untersuchungen von Brustkrebspatientinnen, die sich einer strahlentherapeutischen Behandlung unterzogen. Darin wird empfohlen, dass die maximale Dosisbelastung der Haut kleiner oder gleich 100 %-145 % der Gesamtdosis betragen darf (Hilts et al. 2015). In dieser Veröffentlichung wurde die Haut, wie in dieser Arbeit, ausgehend von der Körperoberfläche 2 mm nach innen konturiert und Volumina von $D0,1 \text{ cm}^3$ und $D1 \text{ cm}^3$ betrachtet sowie die Dosisbelastung gemessen. Die Parameter und Daten von Hilts et al. (2015) dienen als Referenz für diese Arbeit.

Von Bedeutung ist auch die verschriebene Gesamtdosis im Rahmen der strahlentherapeutischen Behandlung, da von dieser die Empfehlungen zur maximalen Dosisbelastung der Haut ausgehen. Abermals dient hier eine Veröffentlichung zur Strahlentherapie der Brust als Orientierung, in dem die Patientinnen mit einer Gesamtdosis von 34 Gy behandelt wurden (Gifford et al. 2013). Diese unterscheidet sich von den in dieser Arbeit dokumentierten Gesamtdosen, die sich je nach Technik und Behandlungsansatz in einem Bereich von 38 Gy bis 54 Gy für das CTV1 bewegen, was bedingt, dass die aus den erwähnten Veröffentlichungen als Referenz genannten Werte nur als Orientierung dienen können.

Um wie unter dem Punkt 2.2 und Tabelle 5 beschrieben, die Strahlenwirkung auf die Haut bei dem Step and Shoot, Sliding Window und VMAT Verfahren miteinander in Beziehung setzen zu können, wurden zusätzlich zu den Absolutwerten die Relativwerte berechnet und verglichen.

2.3 Strahlentherapeutische Behandlung am UKSH Kiel

Die strahlentherapeutische Behandlung von HNO-Tumoren erfolgt am UKSH Kiel wie unter Punkt 1.3 nachzulesen ist. Zur Anwendung kommt dabei das Onkologie Informationssystem ARIA (Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA, v11). Dieses dient der Bearbeitung klinischer und administrativer Aufgaben und beinhaltet das zur Dosisberechnung benötigte Planungssystem Eclipse™ (v11), auch Treatment Planning System (TPS) genannt.

Hinsichtlich der Dosisauslastung der Zielvolumina dienen die im ICRU-Report 83 (ICRU 2010) genannten Bereiche von 95 %-107 % bezogen auf die entsprechende Gesamtdosis für das CTV1, beziehungsweise mit zusätzlicher Boostdosis für das GTV.

Als Risikoorgane wurden in der vorliegenden Arbeit die Parotiden und das Rückenmark definiert. Zusätzlich wurde die Strahlenbelastung der Haut ausgewertet. Abermals wird der ICRU-Report 83 (ICRU 2010) als Referenz für die Dosisbelastung der Parotiden und des Rückenmarks herangezogen. Die entsprechenden Empfehlungen sowie die Richtwerte zur Strahlenbelastung der Haut sind unter 2.2.3 nachzulesen.

2.4 Verifikation

Bevor die errechneten Pläne auf den Tumorbereich des Patienten abgestrahlt werden, erfolgt deren Verifikation mit Hilfe eines Phantoms. Dieses dient der Messung der Dosis der auf sie applizierten Bestrahlungspläne.

Bei den Phantomen kommt zum einen das so genannte 2D-Array (PTW Octavius Detector 729) zum Einsatz, das vor allem zur Verifikation bei IMRT-Techniken Anwendung findet, und zum anderen das Octavius-Messphantom (PTW Octavius Detector 1500), das der Verifikation von Bestrahlungsplänen vor allem bei der VMAT Methode und zunehmend auch der IMRT-Technik Sliding Window dient.

Im Folgenden werden kurz Unterschiede und Gemeinsamkeiten der beiden Phantome beschrieben.

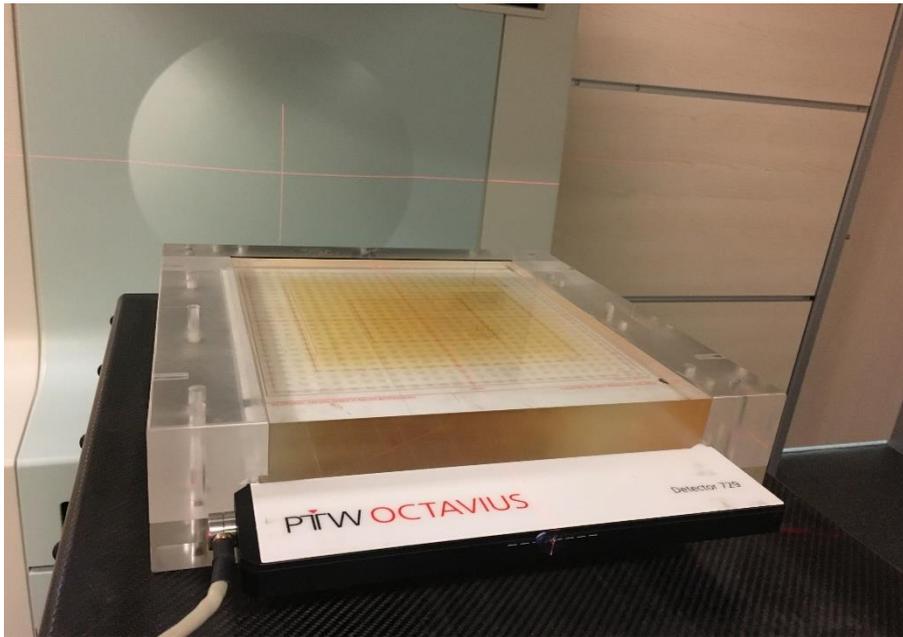


Abbildung 18: PTW Octavius Detector 729 mit eingeschobenem 2D-Array, Plexiglasphantom, Eigenherstellung, UKSH Kiel

Das 2D-Array PTW Octavius Detector 729 kommt insbesondere beim Step and Shoot Verfahren zur Messung der Bestrahlungspläne zum Einsatz. Zu Beginn werden die Positionierungslaser des Linearbeschleunigers auf das Isozentrum des Plexiglasphantoms ausgerichtet. Danach werden alle Felder mit den entsprechenden Segmenten einzeln nacheinander von 0 Grad aus auf das Phantom abgestrahlt. Bei HNO-Patienten werden in der Regel sieben Felder auf das Phantom abgestrahlt. Die so gewonnene 2D-Dosisverteilung des Verifikationsphantoms wird mit dem im Eclipse™ (v11) errechneten Plan hinsichtlich der Dosisverteilung abgeglichen.

Des Weiteren gilt es zu veranschaulichen, inwiefern die gemessenen Absolutdosen mit den berechneten Werten übereinstimmen. Dabei orientiert man sich am so genannten Gamma-Index, der eine Dosisentfernung von 3 mm um jeden berechneten Punkt beziehungsweise von 3 % von der vorgegebenen Dosis erlaubt (Low et al. 1998). Er ist ein Beurteilungskriterium hinsichtlich der zweidimensionalen Dosisverteilung.

Die Gesamtdauer einer solchen Verifikation beträgt durchschnittlich 15 bis 20 Minuten pro Plan.

Sind die Unterschiede zwischen berechnetem und gemessenem Plan zu groß, gilt es mögliche Fehlerquellen zu detektieren und die Parameter gegebenenfalls erneut zu berechnen.



Abbildung 19: PTW Octavius Detector 1500 mit eingeschobenem 2D-Array, 4D-Phantom, UKSH Kiel

Anwendung findet das Octavius 4D-Phantom am UKSH bei der VMAT Technik sowie zunehmend auch für das IMRT-Verfahren Sliding Window. Der Unterschied zum zuvor beschriebenen Phantom besteht darin, dass sich das 4D-Phantom während der Verifikation automatisch um bis zu 360 Grad dreht, damit die Messfläche des 2D-Arrays senkrecht zum Zentralstrahl gerichtet ist und somit die Fluenz direkt gemessen werden kann. Dabei wird der errechnete Plan während der Rotation des Phantoms abgestrahlt. Ein am Tragarm des Linearbeschleunigers angebrachtes Inklinometer misst die Rotationsstellung der Gantry und sendet die entsprechenden Daten zur Fluenz via Bluetooth an das Octaviussystem, welches das Phantom entsprechend noch führt. Das ganze Procedere dauert nur ein bis zwei Minuten und ist somit wesentlich schneller, als mit dem Plexiglasphantom. Auch hier dient der Gamma-Index von 3 mm beziehungsweise 3 % als Maß hinsichtlich der Dosisbewertung (Low et al. 1998).

Nach Abschluss der Verifikation und ausreichender Übereinstimmung von berechnetem zu gemessenem Plan erfolgt die strahlentherapeutische Behandlung des Patienten.

2.5 Datenverwaltung

Die bereits dargestellten, von mir gesammelten Patientendaten stammen aus den Patientenakten des Archivs des UKSH Kiel sowie von den zur Zeit der Datenerhebung sich in stationärer Behandlung befindlichen Patienten der strahlentherapeutischen Abteilung. Alle Daten wurden mit Excel 2016 (Microsoft) verarbeitet.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem Schema der deskriptiven Statistik durch das Programm Excel 2016.

Zunächst wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameter der drei zu vergleichenden Techniken erhoben, anschließend erfolgte der Zweistichproben-t-Test, welcher der Berechnung des p-Werts dient. Dessen Signifikanzniveau wurde mit 5 % ($p=0.05$) festgelegt. Das bedeutet, dass der Unterschied von $p<0.05$ zwischen den jeweiligen Parametern als statistisch signifikant gilt.

3. Ergebnisse

3.1 Behandlungszeitraum

Der in dieser Arbeit betrachtete Behandlungszeitraum erstreckte sich von August 2009 bis Februar 2016. Die Sliding Window Methode kam im Jahr 2003 in der Klinik für Strahlentherapie am UKSH Kiel erstmals zum Einsatz. Nach dem Umzug der Klinik im Jahr 2013 folgte die Step and Shoot Technik, an der seit November 2015 ein neuer Linearbeschleuniger (Linac) zum Einsatz kommt, welcher Behandlungen mit dem Sliding Window Verfahren als auch mit der VMAT Methode ermöglicht.

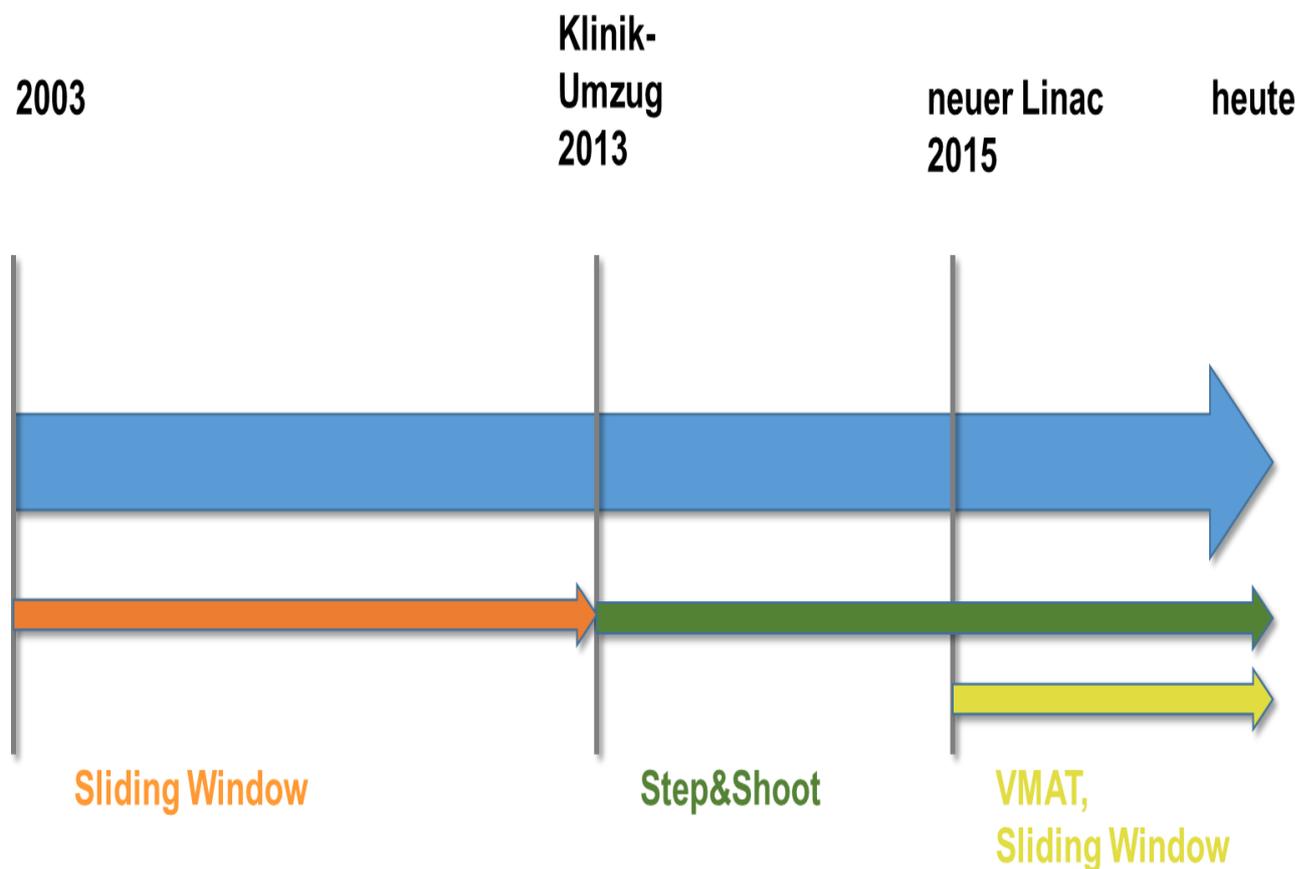


Abbildung 20: Zeitstrahl über die am UKSH Kiel zum Einsatz kommenden fluenzmodulierenden Techniken

3.2 Allgemeine Ergebnisse

Nach Erhalt der Dosis-Volumen-Histogramme des Patientenkollektivs begann die Auswertung bezüglich verschiedener Kriterien sowie die Gruppenbildung innerhalb des Kollektivs nach unterschiedlichen Gesichtspunkten.

3.3 Untergliederung und Subgruppenbildung

Die drei zu vergleichenden fluenzmodulierenden Verfahren wurden hinsichtlich der Dosisapplikation im Bereich der Zielvolumina sowie bezüglich der Strahlenbelastung der in dieser Arbeit analysierten Risikoorgane untergliedert.

Innerhalb dieser Gruppen wurden weitere Subgruppen gebildet, welche die Dosis in bestimmten Volumina genauer betrachteten. Im Bereich der Parotiden wurde in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung eine Unterteilung in Naso- und Oropharynx sowie Hypopharynx mit entsprechender Dosisbelastung der ipsi- und kontralateralen Parotis gewählt.

Zur weiteren Übersicht wurde die Step and Shoot Technik mit S, das Sliding Window Verfahren mit W und die VMAT Methode mit V abgekürzt, um diese bei bestehenden signifikanten Unterschieden zwischen den Verfahren entsprechend hinter den Mittelwert und die Standardabweichung in Klammern zu vermerken.

3.3.1 Parameter der Zielvolumina

Es wurden die Zielvolumina CTV1 und GTV ausgewertet.

In Tabelle 9 werden die Parameter Dmean, D95, V100, Dmin und Dmax des CTV1 dargestellt und innerhalb der drei Techniken verglichen. Die Bedeutung dieser Parameter ist unter 2.2.2 nachzulesen.

Zu erkennen ist, dass es bei den einzelnen Parametern statistisch signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen fluenzmodulierenden Techniken gibt.

| CTV1 | Step&Shoot/S (p) | Sliding Window/W (p) | VMAT/V (p) |
|------------------|--|--|--|
| Dmean [%] | 111,67±4,54 (W,V) W vs. V: p= 0.001 | 106,02±10,66 (S,V) S vs. V: p= 0.04 | 117,78±8,43 (S,W) S vs. W: p= 0.007 |
| D95 [%] | 97,09±1,54 | 96,05±7,29 (V) W vs. V: p= 0.036 | 102,61±8,27 (W) V vs. W: p= 0.036 |
| V100 [%] | 81,47±9,51 (W,V) W vs. V: p< 0.001 | 65,72±17,77 (S,V) S vs. V: p= 0.002 | 91,3±7,76 (S,W) S vs. W: p< 0.001 |
| Dmin [%] | 57,14±16,74 (W) S vs. W: p= 0.001 | 69,89±15,81 (S) W vs. S: p= 0.001 | 62,51±26,05 |
| Dmax [%] | 144,98±7,52 (W) S vs. W: p< 0.001 | 126,84±16,52 (S,V) | 144,52±13,44 (W) W vs. V: p= 0.002 |

Tabelle 9: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für das betrachtete Zielvolumen CTV1 ± Standardabweichung (rot in Klammern: Technik(en) gegenüber der/die der Mittelwert sich signifikant unterscheidet; S= Step&Shoot, W=Sliding Window, V=VMAT; Angabe des p-Wertes der zu vergleichenden Techniken bis zum Grenzwert p< 0.001)

Zur Veranschaulichung der gewonnenen Daten zum CTV1 ist beispielhaft Dmean von Step and Shoot, Sliding Window und VMAT nachfolgend dargestellt. In der Box markiert der Querstrich (-) den Median und das Kreuz (x) den Mittelwert der entsprechend ausgewerteten und verglichenen Parameter.

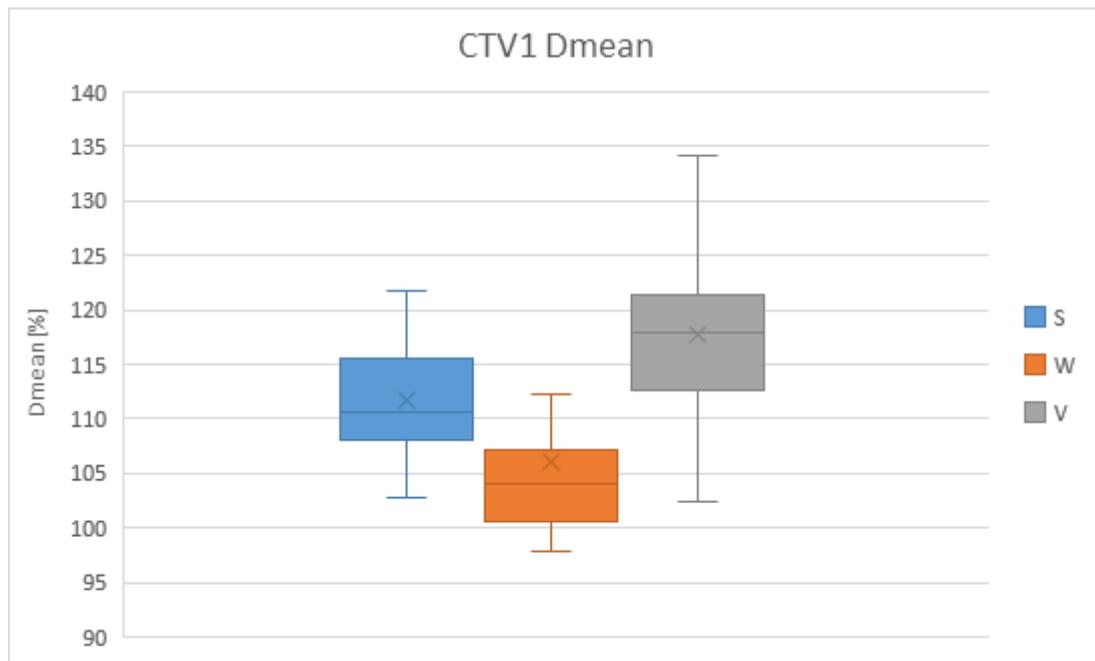


Diagramm 1: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für das betrachtete Zielvolumen CTV1 Dmean mit Box und enthaltenem Median (-) und Mittelwert (x) sowie Streubereich der Planparameter außerhalb der Box (S= Step&Shoot, W= Sliding Window, V= VMAT)

Ebenso wie in Tabelle 9 wurde auch in Tabelle 10 das Zielvolumen, hier GTV, mit den dargestellten Parametern innerhalb der verschiedenen Verfahren ausgewertet und verglichen. Aus den Daten zum GTV geht hervor, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Step and Shoot, Sliding Window und VMAT bei den betrachteten Parametern gibt.

| GTV | Step&Shoot/S | Sliding Window/W | VMAT/V |
|------------------|--------------|------------------|-------------|
| Dmean [%] | 100,81±1,86 | 100,13±7,77 | 104,24±9,67 |
| D95 [%] | 97,16±2,34 | 96,71±7,92 | 100,4±9,73 |
| V100 [%] | 64,11±23,29 | 70,62±25,94 | 69,82±16,90 |
| Dmin [%] | 87,78±11,83 | 91,84±12,38 | 87,06±16,67 |
| Dmax [%] | 107,27±2,08 | 105,09±8,02 | 109,83±9,71 |

Tabelle 10: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für das betrachtete Zielvolumen GTV ± Standardabweichung

3.3.2 Parameter der Risikoorgane

Als Risikoorgane wurden die Parotiden, das Rückenmark sowie die Haut definiert. Dabei wurden je nach Risikoorgan unterschiedliche Parameter ausgewertet und verglichen und bei den Parotiden weitere Subgruppen gebildet.

In Tabelle 11 ist zu erkennen, dass es mehrere statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der betrachteten Parameter und der Techniken gibt. Dargestellt ist auch die Anzahl der Patienten pro Technik und, ob die Parotiden ipsi- oder kontralateral in Bezug zum Tumor lagen.

| OAR | Naso+Oro | Step&Shoot (p) | Sliding Window (p) | VMAT (p) |
|--|-------------------|--|--|--|
| Parotis, rechts (ipsi) | Dmean [%] | 28,72±11,5 (W) S vs. W: p< 0.001 | 53,25±10,07 (S) W vs. S: p< 0.001 | 37,59±17,54 |
| | Dmin [%] | 7,08±4,88 (W) S vs. W: p= 0.004 | 19,38±8,3 (S) W vs. S: p= 0.004 | 10,63±12,3 |
| | Dmax [%] | 96,76±19,85 | 106,96±8,54 | 118,39±13,7 |
| Parotis, links (kontra) | Dmean [%] | 24,18±10,24 (W) S vs. W: p< 0.001 | 48,27±7,73 (S) W vs. S: p< 0.001 | 38,54±16,14 |
| | Dmin [%] | 6,84±4,9 (W) S vs. W: p= 0.004 | 16,48±6,48 (S) W vs. S: p= 0.004 | 12,36±13,08 |
| | Dmax [%] | 82,03±18,04 (W,V) | 100,98±5,26 (S) W vs. S: p< 0.001 | 111,89±8,62 (S) V vs. S: p< 0.001 |
| | Anzahl Patienten | 25 | 8 | 4 |
| | Tumorlokalisation | (1)+(1+3)+(3)+ (1+2+3) | (1)+(1+3)+(3) | (1)+(1+3)+(3)+ (1+2+3) |

Tabelle 11: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für die betrachteten Risikoorgane Parotis rechts und links im Bereich Naso- und Oropharynx (Naso, Oro) ± Standardabweichung (rot in Klammern: Technik(en) gegenüber der/die der Mittelwert sich signifikant unterscheidet; S= Step&Shoot, W=Sliding Window, V=VMAT; Angabe des p-Wertes der zu vergleichenden Techniken bis zum Grenzwert p< 0.001); 1: rechts, 1+3: rechts+ mittig, 3: mittig, 1+2+3: rechts+ links+ mittig, ipsi= ipsilaterale Lage der Parotis zum Tumor, kontra= kontralaterale Lage der Parotis zum Tumor

Unter dem Punkt 2.2.1 ist in Abbildung 15 die Tumorlokalisierung und die Lage zu den Parotiden veranschaulicht.

In Tabelle 12 sind die Anzahl der Patienten je Technik sowie die Lage der Parotiden zum Tumor und die Tumorlokalisierung dargestellt. Des Weiteren werden die Methoden anhand der aufgelisteten Parameter verglichen und bestehende statistisch signifikante Unterschiede vermerkt.

| OAR | Naso+Oro | Step&Shoot (p) | Sliding Window (p) | VMAT (p) |
|---|--------------------|--|--|---|
| Parotis, rechts (kontra) | Dmean [%] | 20,86±10,34 (W,V) | 47,3±6,63 (S) W vs. S: p< 0.001 | 35,01±9,99 (S) V vs. S: p= 0.036 |
| | Dmin [%] | 5,53±2,51 (W) S vs W: p= 0.005 | 15,92±5,23 (S) W vs. S: p= 0.005 | 9,28±6,77 |
| | Dmax [%] | 88,7±17,36 (V) S vs. V: p= 0.034 | 98,34±8,1 | 100,48±5,6 (S) V vs. S: p= 0.034 |
| Parotis, links (ipsi) | Dmean [%] | 30,08±12,38 (W) S vs. W: p= 0.003 | 50,02±10,05 (S) W vs. S: p= 0.003 | 39,59±12,63 |
| | Dmin [%] | 7,64±5,41 | 15,93±9,11 | 9,34±5,87 |
| | Dmax [%] | 106,43±15,65 | 102,81±5,73 | 116,39±12,43 |
| | Anzahl Patienten | 16 | 6 | 5 |
| | Tumorlokalisierung | (2)+(2+3)+(3)+ (1+2+3) | (2)+(2+3)+(3) | (2)+(2+3)+(3)+ (1+2+3) |

Tabelle 12: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für die betrachteten Risikoorgane Parotis rechts und links im Bereich Naso-und Oropharynx (Naso, Oro) ± Standardabweichung (rot in Klammern: Technik(en) gegenüber der/die der Mittelwert sich signifikant unterscheidet; S= Step&Shoot, W=Sliding Window, V=VMAT; Angabe des p-Wertes der zu vergleichenden Techniken bis zum Grenzwert p< 0.001); 2: links, 2+3: links+ mittig, 3: mittig, 1+2+3: rechts+ links+ mittig, ipsi= ipsilaterale Lage der Parotis zum Tumor, kontra= kontralaterale Lage der Parotis zum Tumor

Die Ergebnisse zeigen, dass die Step and Shoot Technik zur geringsten mittleren (Dmean) und zur geringsten minimalen Dosisbelastung (Dmin) der Parotiden bei ipsi- und kontralateraler Lage zum Tumor führt. Das Sliding Window Verfahren führt zur vergleichsweise höchsten mittleren Dosisbelastung der Parotiden. Die VMAT Technik hingegen erreicht die höchsten Werte für Dmax wie in den oben aufgeführten Daten zu erkennen ist.

Aufgrund der mittig oder über das gesamte Zielvolumen sich erstreckenden Tumorlokalisation 3 (mittig) und 1+2+3 (rechts+ links+ mittig) und der damit verbundenen ähnlichen Dosisbelastung der Parotiden im Bereich Naso- und Oropharynx, wurden zur relativen Erhöhung der Patientenzahl und der dadurch möglichen verbesserten Aussagekraft diese Patienten sowohl in die Gruppe von Tabelle 11, als auch in die von Tabelle 12 aufgenommen.

Die folgende Übersicht verdeutlicht, welche Patienten bei welcher Technik zweifach aufgeführt wurden:

| Naso+ Oro. | TL: 3 | TL: 1+2+3 |
|-----------------------|-------|-----------|
| Step&Shoot | 5 | 1 |
| Sliding Window | 4 | 0 |
| VMAT | 1 | 1 |

Tabelle 13: Tumorage im Bereich Naso- und Oropharynx (Naso-, Oro); Tumorlokalisation (TL) und Anzahl der zweifach ausgewerteten Patienten je Technik

Die folgenden Daten (Tabelle 14) lassen erkennen, dass aufgrund der Tumorage im Bereich Hypopharynx und der dadurch bedingten meist geringeren Dosisbelastung der Parotiden sowie aufgrund der geringen Patientenzahl alle Tumorlokalisationen zusammengefasst wurden. Es lagen hier keine Daten von mit dem Sliding Window Verfahren behandelten Patienten vor. Des Weiteren erfolgte der Vergleich zwischen der Step and Shoot Technik und dem VMAT Verfahren mit dem Resultat, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede der untersuchten Parameter zwischen diesen Methoden gibt. Wie auch im Bereich Naso- und Oropharynx trägt die Step and Shoot Technik zur geringsten mittleren (Dmean) Strahlenbelastung bei. Bei den minimalen (Dmin) und maximalen (Dmax) Dosisbelastungen gibt es keine eindeutig überlegene Technik.

| OAR | Hypo | Step&Shoot | Sliding Window | VMAT |
|------------------------|--------------------|-------------|----------------|-------------|
| Parotis, rechts | Dmean [%] | 15,26±10,49 | | 22,6±10,59 |
| | Dmin [%] | 3,2±1,67 | | 2,81±1,42 |
| | Dmax [%] | 93,64±30,6 | | 75,87±34,18 |
| Parotis, links | Dmean [%] | 13,45±6,53 | | 26,63±9,23 |
| | Dmin [%] | 3,18±1,52 | | 3,28±1,67 |
| | Dmax [%] | 92,45±26,54 | | 110,32±28,1 |
| | Anzahl Patienten | 14 | 0 | 4 |
| | Tumorlokalisierung | alle | | alle |

Tabelle 14: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für die betrachteten Risikoorgane Parotis rechts und links im Bereich Hypopharynx (Hypo) ± Standardabweichung

Als weiteres Risikoorgan wurde in dieser Arbeit das Rückenmark betrachtet. Von besonderer Bedeutung ist wie unter 2.2.3 aufgelistet die Berücksichtigung und das Nichtüberschreiten der maximalen Dosisbelastung von $D_{max} \text{ Gy} \leq 48 \text{ Gy}$. Die hier angegebenen Werte sind in Relation zur Verschreibungsdosis für das CTV1 zu verstehen. Dies ist unter 2.2 beispielhaft beschrieben. Zusätzlich wurde die mittlere Dosisbelastung Dmean dokumentiert. Dabei wurde die geringste Strahlenbelastung sowohl bei Dmean, als auch bei Dmax mit der VMAT Technik erreicht.

Die nachstehenden Werte zeigen, dass es bei der mittleren (Dmean) und bei der maximalen (Dmax) Dosisbelastung des Rückenmarks keine eindeutig überlegene Technik gibt.

| OAR | | Step&Shoot | Sliding Window | VMAT |
|-------------------|-----------|------------|----------------|------------|
| Rückenmark | Dmean [%] | 43,2±8,36 | 45,64±8,8 | 40,21±9,94 |
| | Dmax [%] | 79,7±6,89 | 77,56±10,84 | 73,6±8,71 |

Tabelle 15: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für das betrachtete Risikoorgan Rückenmark ± Standardabweichung

Die Werte zur maximalen Dosisbelastung (Dmax) des Rückenmarks können zusätzlich der folgenden Graphik entnommen werden.

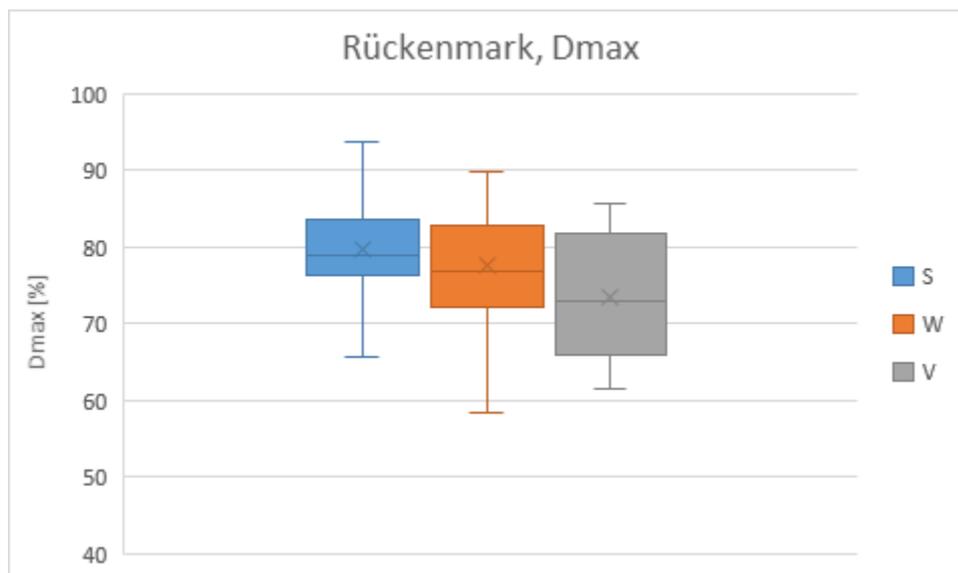


Diagramm 2: Über das Patientenkollektiv gemittelter Planparameter Dmax für das betrachtete Risikoorgan Rückenmark mit Box und enthaltenem Median (-) und Mittelwert (x) sowie Streubereich der Planparameter außerhalb der Box (S= Step&Shoot, W= Sliding Window, V= VMAT)

Die Ergebnisse der Dosiswirkungen auf D0,1 cm³ und D1 cm³ der Haut geben zu erkennen, dass in Bezug zur verschriebenen Gesamtdosis der Mittelwert der Strahlenbelastung der Haut von D0,1 cm³ zwischen 98,45 % für die Sliding Window Technik und 104,71 % für das Step and Shoot Verfahren mit statistisch signifikantem Unterschied liegt. Der Mittelwert von der Strahlenbelastung von D1 cm³ bewegt sich von 92,73 % für die VMAT Technik bis 95,87 % bei dem Step and Shoot Verfahren, jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede. Dies verdeutlicht, dass das Sliding Window Verfahren zur geringsten Dosisbelastung von D0,1cm³ und die VMAT Technik von D1 cm³ der Haut führt.

| OAR | | Step&Shoot (p) | Sliding Window (p) | VMAT (p) |
|------|----------|---|---|-------------|
| Haut | D0,1 [%] | 104,71±10,61 (W) S vs. W: p= 0.002 | 98,45±7,77 (S) W vs. S: p= 0.002 | 103,42±12,9 |
| | D1 [%] | 95,87±10,42 | 93,15±7,03 | 92,73±14,19 |

Tabelle 16: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für das betrachtete Risikoorgan Haut± Standardabweichung (rot in Klammern: Technik(en) gegenüber der/die der Mittelwert sich signifikant unterscheidet; S= Step&Shoot, W=Sliding Window, V=VMAT; Angabe des p-Wertes der zu vergleichenden Techniken bis zum Grenzwert p< 0.001)

3.3.3 Integraldosis, Bodydose

Die Integraldosis/ Bodydose V10 und V20 beschreibt den Volumenanteil des Körpers in Prozent, der einer Dosis von 10 Gy beziehungsweise 20 Gy ausgesetzt ist.

Die Daten verdeutlichen, dass es statistisch signifikante Unterschiede im Bereich V20 zwischen der Step and Shoot und Sliding Window Technik sowie zwischen dem Sliding Window und VMAT Verfahren gibt. Es ist zu erkennen, dass die VMAT Methode sowohl bei V10 als auch bei V20 die niedrigsten Werte aufweist.

| Parameter | Step&Shoot (p) | Sliding Window (p) | VMAT (p) |
|-----------|---|-----------------------|---|
| V10 [%] | 31,89±8,17 | 34,89±8,82 | 30,87±8,96 |
| V20 [%] | 23,12±6,36 (W) S vs. W: p= 0.004 | 27,33±6,41 (S,V) | 21,26±6,94 (W) V vs. W: p= 0.024 |

Tabelle 17: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für den betrachteten Volumenanteil des Normalgewebes± Standardabweichung (rot in Klammern: Technik(en) gegenüber der/die der Mittelwert sich signifikant unterscheidet; S= Step&Shoot, W=Sliding Window, V=VMAT; Angabe des p-Wertes der zu vergleichenden Techniken bis zum Grenzwert $p < 0.001$)

Die entsprechenden Werte zu V10 und V20 können den Graphiken entnommen werden.

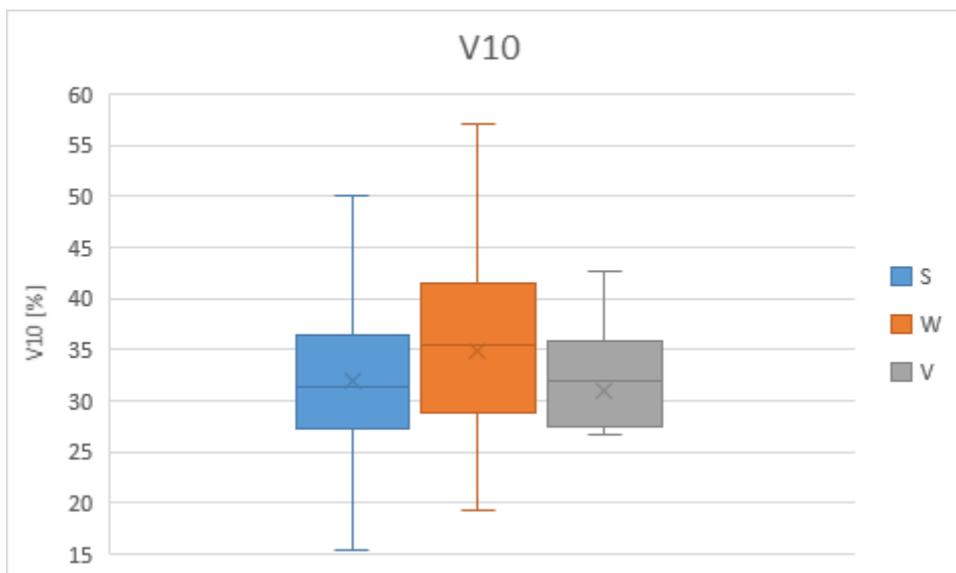


Diagramm 3: Über das Patientenkollektiv gemittelter Planparameter (Integraldosis) V10 mit Box und enthaltenem Median (-) und Mittelwert (x) sowie Streubereich der Planparameter außerhalb der Box (S= Step&Shoot, W= Sliding Window, V= VMAT)

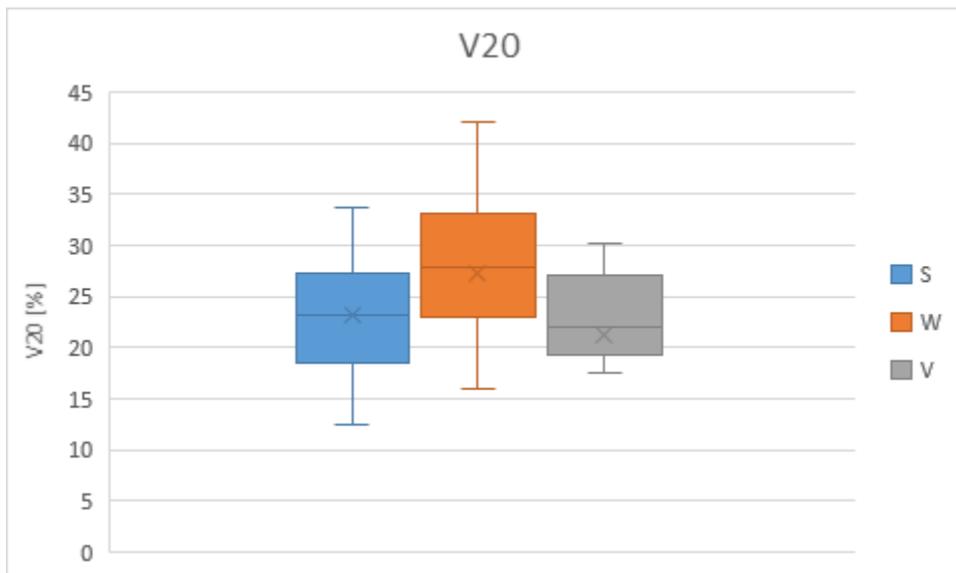


Diagramm 4: Über das Patientenkollektiv gemittelter Planparameter (Integraldosis) V20 mit Box und enthaltenem Median (-) und Mittelwert (x) sowie Streubereich der Planparameter außerhalb der Box (S= Step&Shoot, W= Sliding Window, V= VMAT)

3.3.4 Homogenitäts-Index

Der Homogenitäts-Index (HI) wurde mit der unter dem Punkt Datenerhebung (Kapitel 2.2) angegebenen Formel berechnet. Er kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen.

| HI | Step&Shoot (p) | Sliding Window (p) | VMAT (p) |
|-------------|--|--|-------------|
| CTV1 | 0,34±0,07 (W) S vs. W: p= 0.003 | 0,26±0,06 (S) W vs. S: p= 0.003 | 0,3±0,11 |
| GTV | 0,07±0,02 | 0,08±0,04 | 0,06±0,03 |

Tabelle 18: Über das Patientenkollektiv gemittelter Homogenitätsindex (HI) für die Zielvolumina CTV1 und GTV ± Standardabweichung (rot in Klammern: Technik(en) gegenüber der/die der Mittelwert sich signifikant unterscheidet; S= Step&Shoot, W=Sliding Window, V=VMAT; Angabe des p-Wertes der zu vergleichenden Techniken bis zum Grenzwert $p < 0.001$)

Den Daten der Tabelle 18 ist zu entnehmen, dass statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der homogenen Dosisverteilung im Zielvolumen CTV1 zwischen der Step and Shoot Technik und dem Sliding Window Verfahren bestehen mit dem besseren Ergebnis für das Sliding Window Verfahren. In Bezug zur homogenen Dosisverteilung im Bereich des

GTVs gibt es keine eindeutig überlegene Technik. Diese Ergebnisse sind in den nachstehenden Graphiken veranschaulicht.

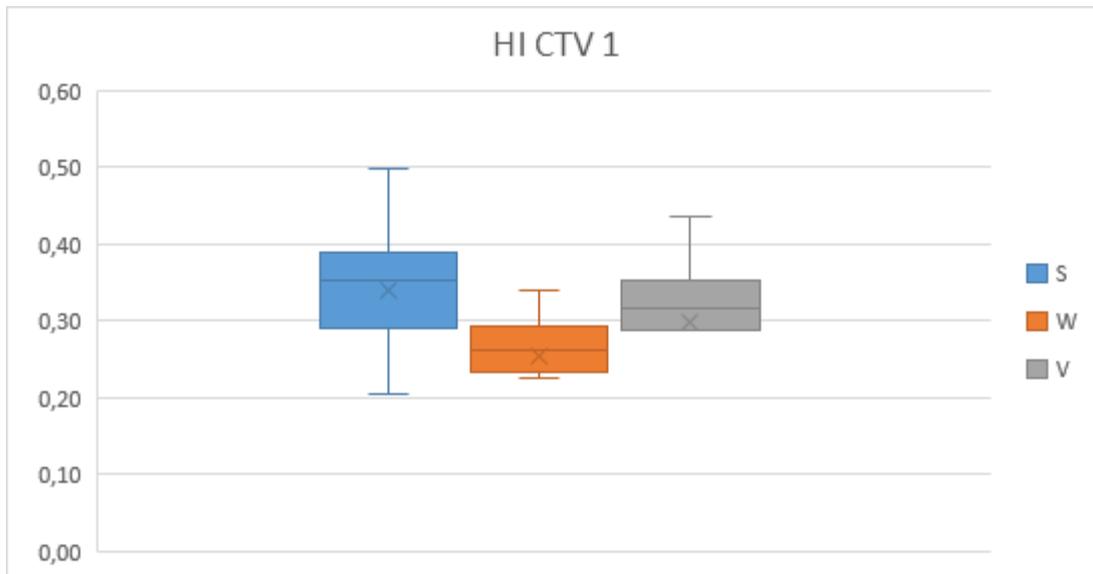


Diagramm 5: Über das Patientenkollektiv gemittelter Homogenitätsindex (HI) für das Zielvolumen CTV1 mit Box und enthaltenem Median (-) und Mittelwert (x) sowie Streubereich der Planparameter außerhalb der Box (S= Step&Shoot, W= Sliding Window, V= VMAT)

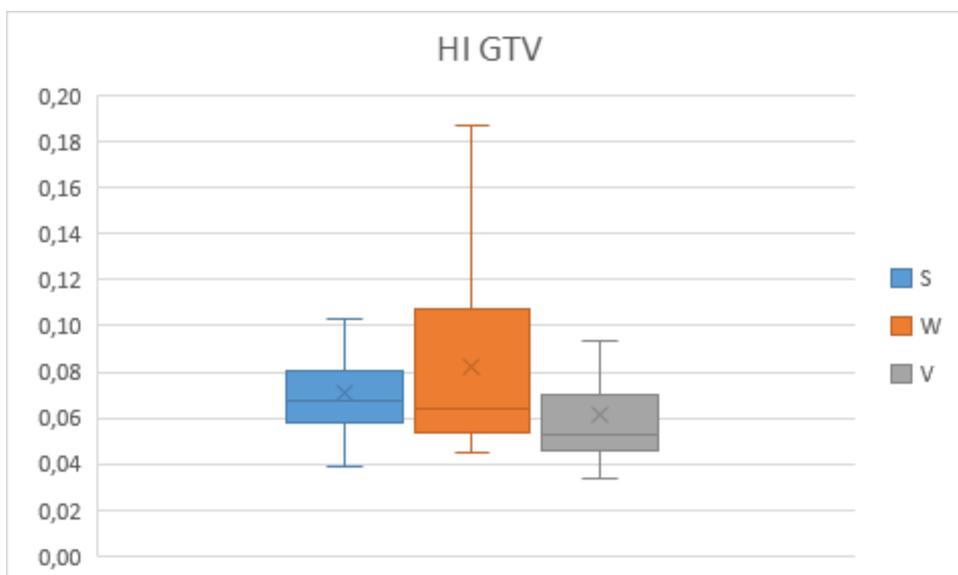


Diagramm 6: Über das Patientenkollektiv gemittelter Homogenitätsindex (HI) für das Zielvolumen GTV mit Box und enthaltenem Median (-) und Mittelwert (x) sowie Streubereich der Planparameter außerhalb der Box (S= Step&Shoot, W= Sliding Window, V= VMAT)

4. Diskussion

Mithilfe der dieser Arbeit zugrundeliegenden Patientendaten konnte gezeigt werden, dass die hier verglichenen fluenzmodulierenden Verfahren ähnlich gute Ergebnisse in Bezug auf die Dosisverteilung erzielten. Es lassen sich hinsichtlich der möglichst genauen Dosisapplikation der Zielvolumina bei gleichzeitiger Schonung der Risikoorgane bei bestimmten Parameter wie beispielsweise der mittleren Dosisauslastung des CTV1 quantitative Aussagen treffen.

Nachfolgende Tabelle verschafft nochmal einen Überblick ausgewählter Parameter, auf welche in der folgenden Diskussion näher eingegangen wird.

| | Step&Shoot/S (p) | Sliding Window/W (p) | VMAT/V (p) |
|------------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|
| CTV1: Dmean [%] | 111,67±4,54 (W,V) | 106,02±10,66 (S,V) | 117,78±8,43 (S,W) |
| HI: CTV1 | 0,34±0,07 (W) | 0,26±0,06 (S) | 0,3±0,11 |
| HI: GTV | 0,07±0,02 | 0,08±0,04 | 0,06±0,03 |
| Integraldose: V10 [%] | 31,89±8,17 | 34,89±8,82 | 30,87±8,96 |
| Integraldose: V20 [%] | 23,12±6,36 (W) | 27,33±6,41 (S,V) | 21,26±6,94 (W) |
| Rückenmark: Dmax [%] | 79,7±6,89 | 77,56±10,84 | 73,6±8,71 |
| Haut: D0,1 [%] | 104,71±10,61 (W) | 98,45±7,77 (S) | 103,42±12,9 |
| Haut: D1 [%] | 95,87±10,42 | 93,15±7,03 | 92,73±14,19 |

Tabelle 19: Zusammenfassende Übersicht ausgewählter Parameter. Über Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für das betrachtete Zielvolumen CTV1 (Dmean), den Homogenitätsindex (HI) für die Zielvolumina CTV1 und GTV, für den betrachteten Volumenanteil des Normalgewebes (V10, V20), für das Rückenmark sowie die Haut ± Standardabweichung (rot in Klammern: Technik(en) gegenüber der/die der Mittelwert sich signifikant unterscheidet; S= Step&Shoot, W=Sliding Window, V=VMAT)

Zielvolumina

Bei den Ergebnissen zur Dosisapplikation des CTV1 wurde herausgefunden, dass es bei den untersuchten Parametern mehrere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den drei Techniken gibt. Hinsichtlich der Dosisapplikation mit einem Referenzbereich von 95 %-107 % bezüglich der verschriebenen Gesamtdosis, ergaben sich beim Sliding Window Verfahren die besten Werte bei Dmean, Dmin und Dmax mit bestehenden statistisch signifikanten Unterschieden zur Step and Shoot- und VMAT Technik. Beim V100-Wert für das CTV1 schnitt

das Sliding Window Verfahren vergleichsweise am schlechtesten und die VMAT Technik am besten ab. Den günstigsten D95-Wert erzielte das Step and Shoot Verfahren.

Der Gruppenvergleich der in Tabelle 10 dargestellten Werte vom GTV zeigt, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede der ausgewerteten Parameter innerhalb der drei Verfahren (Step and Shoot, Sliding Window und VMAT) gibt.

Dass die Zielvolumenabdeckung zwischen der Step and Shoot- und der VMAT Methode bei HNO-Tumoren ähnliche Ergebnisse erzielt, geht aus der Studie von Teoh et al. (2011) hervor. Diese Aussage entspricht teilweise den Ergebnissen dieser Arbeit (Tabellen 9 und 10), welche nahe legen, dass keines der Verfahren eindeutig in Bezug auf die Dosisapplikation des Zielvolumens CTV1 und GTV zu bevorzugen ist.

Homogenitäts-Index

Ein weiterer wichtiger Aspekt betrifft den Homogenitäts-Index, welcher ein Indikator für eine gleichförmige Dosisverteilung innerhalb des jeweiligen Zielvolumens ist. Dieser wurde ebenfalls für das CTV1 und das GTV berechnet und verglichen. Statistisch signifikante Unterschiede bestehen beim CTV1 zwischen Step and Shoot Verfahren und der Sliding Window Technik, wobei die Sliding Window Technik im Bereich CTV1 die homogenste Dosisapplikation gewährt, da der Mittelwert dem Optimum von 0 am nächsten kommt.

Die Ergebnisse des Homogenitäts-Index im Zielvolumen GTV zeigen, dass sie im Vergleich aller Techniken eher dem Optimum von 0 entgegenstreben und allesamt geringere Werte erzielen als beim CTV1, wobei allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede existieren. Ning et al. (2013) verglichen in ihrer Veröffentlichung das VMAT, Step and Shoot und Sliding Window Verfahren zur Behandlung von Nasopharynxkarzinomen hinsichtlich Dosisverteilung und -effizienz. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die VMAT Methode eine bessere Dosishomogenität als die anderen Techniken ermöglichte. Diese Aussage deckt sich nicht mit den Daten der vorliegenden Arbeit, da auch die VMAT Technik bei den hiesigen Ergebnissen gute Werte bei der Dosishomogenität erzielte. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die vorliegende Arbeit ein anderes Studiendesign als Ning et al. (2013) verwendet, eine geringere Zahl an Patientendaten zur Verfügung hat und eine andere Bestrahlungssoftware angewandt wurde, weshalb ein direkter Vergleich der Ergebnisse nicht gegeben ist.

Teoh et al. (2011) haben hierzu ebenfalls festgestellt, dass je nach Studie unterschiedlichste Ergebnisse zur Zielvolumenabdeckung und Risikoorganschonung beschrieben werden, was zu teils widersprüchlichen Aussagen führen kann. Die Gründe dafür sind vielfach. So unterscheiden sich Studiendesign, das Vorgehen der an der Planung der Therapie beteiligten Personen hinsichtlich Zielvolumendefinition, Dosisverschreibung und weiteren Planungsparametern teils erheblich. Auch die technischen Vergleichsparameter können je nach Studie zwischen der Step and Shoot, Sliding Window und VMAT Technik mit verschiedenen vielen Einstrahlwinkeln und Rotationen variieren.

Als weiterer Beleg für die Herausforderung, eine eindeutig überlegene fluenzmodulierende Technik zur Behandlung von HNO-Tumoren zu definieren, ist die Studie von Chui et al. (2001) zu nennen. Diese vergleicht die Step and Shoot Methode mit dem Sliding Window Verfahren und kommt zu dem Resultat, dass es auch dort, hinsichtlich Zielvolumenabdeckung und Schonung der Risikoorgane, nur geringfügige Unterschiede zwischen den Verfahren gibt und keines der beiden Methoden einen eindeutig ersichtlichen Vorteil bietet. So bedingt, laut dieser Veröffentlichung, in Hinsicht auf die Behandlung von Nasopharynx Tumoren die Step and Shoot Methode im Vergleich zum Sliding Window Verfahren, eine weniger gute Zielvolumenabdeckung bei gleichzeitig besserer Schonung des Rückenmarks. Als Gründe für Letzteres werden genannt, dass beim Step and Shoot Verfahren die Dauer, in der Strahlung appliziert wird, geringer ist und die Strahlung im Vergleich zur Sliding Window Technik nicht durchgehend appliziert wird, was unter anderem auch zu einer geringeren ungewollten Strahlentransmission durch den Multileaf-Kollimator führt.

Rückenmark

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass in Bezug auf das Rückenmark die maximale Dosisbelastung beim Sliding Window Verfahren geringer ist als bei der Step and Shoot Methode, wobei letzteres Verfahren einen geringeren Dmean-Wert erzielt. Somit unterscheiden sich die Ergebnisse in Bezug auf das Rückenmark zu denen in der Arbeit von Chui et al. (2001). Des Weiteren ergaben die Auswertungen dieser Arbeit, dass die VMAT Technik am besten zur Schonung des Rückenmarks geeignet ist mit den niedrigsten Werten für Dmean und Dmax. Trotz unterschiedlicher Ergebnisse ist positiv festzustellen, dass alle Methoden den Grenzwert von ≤ 48 Gy (ICRU 2010), der maximalen Dosisbelastung für das Rückenmark, nicht überschritten.

Parotiden

Ein weiteres wichtiges Augenmerk liegt auf der Schonung der Parotiden. Unter 3.3.2 sind die Ergebnisse der Dosisbelastung dieser Risikoorgane aufgeführt. Die Daten zeigen zudem, dass mehrere Subgruppen innerhalb der Betrachtung dieser Risikoorgane gebildet wurden: zum einen wurde die Subgruppe mit rechtseitiger bis mittiger und ausgedehnter Tumurlage im Bereich Naso- und Oropharynx mit insgesamt 37 Patienten gebildet. Eine weitere Unterteilung ergab sich im Naso- und Oropharynxbereich mit linksseitiger, mittiger und komplett ausgedehnter Tumurlage mit insgesamt 27 Patientendaten. Die dritte Subgruppe mit insgesamt 18 Patienten betraf die Tumurlage im Hypopharynx, wobei alle Tumorlokalisationen zusammen betrachtet wurden. Innerhalb dieser Subgruppen gab es verschieden viele Patienten je nach verwendetet fleunzmodulierender Methode.

Zu erkennen ist, dass bei Tumurlage im Bereich Naso- und Oropharynx die Step and Shoot Methode wie in Tabelle 11 dargestellt die niedrigsten Werte bei der ipsi- und kontralateralen Parotis bei allen erhobenen Parametern (D_{mean} , D_{min} , D_{max}) mit statistisch signifikantem Unterschied im Bereich D_{mean} zum Sliding Window Verfahren erreicht. Dies gilt auch für Tabelle 12 mit Ausnahme für D_{max} auf der ipsilateralen Parotisseite, wo die Sliding Window Technik den niedrigsten Wert erreicht und mit zusätzlich bestehendem statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Step and Shoot und dem VMAT Verfahren bei der kontralateralen Parotis bei D_{mean} mit Vorzug für die Step and Shoot Technik. Die maximale Dosisbelastung der Parotiden ist mit der VMAT Methode zu verzeichnen, wobei die VMAT Methode bei den weiteren erhobenen Parametern nach der Step and Shoot Technik die geringste Dosisbelastung der Parotiden im Bereich Naso- und Oropharynx gewährleistet. Diese Zusammenschau deutet daraufhin, dass es kein eindeutig zu favorisierendes Verfahren zur Schonung der Parotiden gibt, und der Vorzug für eine Technik in Zusammenhang mit Tumurlage, Dosisapplikation an die Zielvolumina und Schonung der Risikoorgane zu betrachten ist. Zu berücksichtigen ist zudem, dass vor allem die Einhaltung des D_{mean} Wertes für die Parotiden von besonderer Bedeutung ist, da einzelne Dosispitzen, sprich maximale Dosisbelastungen dieser Risikoorgane, aufgrund der paarigen Anordnung besser toleriert werden können. Beim Rückenmark hingegen steht weniger die mittlere (D_{mean}) als vielmehr die maximale Dosisbelastung (D_{max}) im Fokus der Betrachtung, da das Rückenmark nicht paarig angelegt ist und es entsprechend bei Schädigung zu gravierenden Folgen kommen kann (Schlegel et al. 2006).

Eine weitere Subgruppenbildung im Bereich der Parotiden ergab sich aus der Tumurlage auf Höhe des Hypopharynx. Der Vergleich zwischen der Step and Shoot und der VMAT Technik

in dieser Region verdeutlicht, dass es zwischen diesen beiden Verfahren keinen statistisch signifikanten Unterschied gibt. Auch wenn die Step and Shoot Methode gegenüber der VMAT Technik zu einer geringeren mittleren Dosisbelastung (Dmean) zu führen scheint, sind die gemessenen Unterschiede nicht statistisch signifikant. Die Tumorlage im Bereich Hypopharynx führt zu geringeren Dosisbelastungen der Parotiden, als jene mit Lokalisation auf Höhe des Naso- oder Oropharynx. Zu diesem Ergebnis kamen auch Herrassi et al. (2013).

Man muss die Ergebnisse dieser Arbeit aber auch selbst kritisch betrachten, da je nach Technik verschieden viele Patientendaten zur Verfügung standen wie unter 2.2.1 aufgeführt. So ergab es sich, dass Step and Shoot die Methode mit der höchsten Anzahl der zur Auswertung vorhandenen Daten war, und dass im Bereich Hypopharynx keine Daten für die Sliding Window Technik zur Verfügung standen. Dennoch lässt sich sagen, dass über alle für die Parotiden erhobenen Parametern mit Fokus auf Dmean das Step and Shoot Verfahren die am besten geeignete Technik zur Schonung dieser Risikoorgane zu sein scheint. Des Weiteren geht aus den unter 3.3.2 erhobenen Daten hervor, dass alle zu vergleichenden Techniken im Bereich Dmean den in Anlehnung an den ICRU-Report 83 (ICRU 2010) empfohlenen Grenzwert von ≤ 26 Gy für die kontralaterale und ≤ 40 Gy für die ipsilaterale Parotis nicht überschritten.

In der Veröffentlichung von Ning et al. (2013) wurde die mittlere Dosisbelastung der Parotiden im Vergleich von Step and Shoot, Sliding Window und VMAT mit ein und zwei Rotationen erhoben. Die Studie kommt zu der Erkenntnis, dass das Sliding Window Verfahren, gefolgt von der Step and Shoot Methode die geringste mittlere Dosisbelastung (Dmean) für die Parotiden gewährleistet und die VMAT Technik mit zwei Rotationen besser als mit einer Rotation zu sein scheint. Dabei unterscheiden sich die dortig erhobenen Werte aber teils nur sehr gering voneinander. Zu berücksichtigen ist, dass bei dieser Studie andere Voraussetzungen als bei der vorliegenden Arbeit gegeben waren. So werden HNO-Tumorpatienten in der Klinik für Strahlentherapie des UKSH Kiel bei der Step and Shoot und beim Sliding Window Verfahren mit meist fünf oder sieben Einstrahlwinkeln und nicht wie bei Ning et al. (2013) mit neun Einstrahlwinkeln behandelt. Auch in der Strahlentherapie des UKSH Kiel können mit der VMAT Technik behandelte Patienten je nach therapeutischer Grundlage mit ein oder zwei Rotationen behandelt werden. Dies wurde in der hier zugrundeliegenden Datenerhebung aber nicht weiter differenziert, sodass in der Patientengruppe mit der VMAT Methode sowohl solche mit einer, als auch mit zwei Rotationen behandelt aufgelistet sind. Zudem unterscheiden sich die Verschreibungsdosen für das Zielvolumen: während beim hiesigen Patientenkollektiv je nach Technik zwischen 38 Gy und 54 Gy appliziert wurden, liegen in der Studie von Ning et

al. (2013) die Werte bei 54 Gy, 63,6 Gy und 72,6 Gy, was insgesamt zu einer erhöhten Dosisbelastung der Gewebe außerhalb der Zielvolumina führt. Dennoch gibt es Gemeinsamkeiten zwischen dieser Veröffentlichung und der vorliegenden Arbeit, da auch hier festgestellt wurde, dass die Step and Shoot Methode eine der am besten geeigneten Techniken zur Schonung der Parotiden ist, und es insgesamt je nach Parameter teils nur geringe Qualitätsunterschiede zwischen den Verfahren gibt.

Normalgewebe

Von besonderem Interesse ist auch die Dosisbelastung des Normalgewebes. Dies wird je nach Literatur auch als Integraldosis oder Bodydosis bezeichnet.

Die unter 3.3.3 dargestellten Werte zeigen, dass es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Verfahren bei einer Dosisbelastung von 20 Gy (V20) gibt, wobei die VMAT Technik zur geringsten Strahlenbelastung, gefolgt vom Step and Shoot Verfahren, führte. Zu diesem Ergebnis kam auch die Auswertung bei einer Dosisbelastung von 10 Gy (V10), jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede.

Lee et al. (2012) kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass das VMAT Verfahren im Vergleich zur IMRT Technik zur geringsten Dosisbelastung des Normalgewebes beitragen könnte, auch wenn sie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Methoden feststellen konnten. Auch hier ist das von Lee et al. (2012) zur hiesigen Arbeit verschiedene Studiendesign zu berücksichtigen, was zur bedingten Aussagekraft und Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit beiträgt. Sie verglichen die Monitor Units (MU) pro Fraktion, Segment und Behandlungszeit von vier Techniken miteinander: Step and Shoot mit sieben beziehungsweise 18 Einstrahlwinkeln und VMAT mit ein und zwei Rotationen. Auch am UKSH Kiel werden HNO-Patienten mit ein oder zwei Rotationen behandelt, wobei diese in der vorliegenden Arbeit zusammen betrachtet wurden. Die Bedeutung der MU liegt darin, dass sie ein Maß für die abgegebene Strahlendosis am Linearbeschleuniger darstellen. Es wird diskutiert, dass die Anzahl der Einstrahlwinkel und der MU zu einem Anstieg der Strahlenbelastung des Normalgewebes führen könnten (Aoyama et al. 2006). Wenngleich dieser Aspekt der MU keine Berücksichtigung in der hiesigen Arbeit findet, stellt er ein wichtiges Kriterium in der Studie von Lee et al. (2012) dar. Ein weiterer Unterschied zwischen der Veröffentlichung von Lee et al. (2012) und dieser Arbeit betrifft die Definition des Normalgewebes, welches sie als Integral der absorbierten Dosis berechnet auf den gesamten

Körper außerhalb des Zielvolumens beschreiben. In der vorliegenden Arbeit wurde der prozentuale Anteil des Körpervolumens betrachtet, der 10 Gy beziehungsweise 20 Gy erhält. Zudem wird am UKSH Kiel bei HNO-Tumorpatienten wie üblich ein Oberkörper-CT gemacht und die Berechnung der Bodydose beinhaltet die Zielvolumina CTV1, CTV2 und GTV. Dennoch lässt sich der Trend feststellen, dass das VMAT Verfahren besonders zur Schonung des Normalgewebes beitragen könnte. Des Weiteren konnten Lee et al. (2012) feststellen, dass es in Abhängigkeit vom verwendeten Planungssystem zu leichten Unterschieden in der Dosisberechnung kommen kann. Sie wiesen darauf hin, dass das Planungssystem von Eclipse™ (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) zur Berechnung von VMAT Plänen verglichen mit den konventionellen TPS für IMRT die schnellste Behandlungszeit, die geringsten MU sowie die beste Dosisverteilung ermöglichen kann. Dieses TPS wird auch am UKSH Kiel zur Erstellung der IMRT- und VMAT-Pläne verwendet. Dennoch machen sie darauf aufmerksam, dass die Überlegenheit der VMAT Technik gegenüber dem IMRT Verfahren hinsichtlich der Schonung des Normalgewebes kritisch betrachtet werden muss. So gibt es auch Studien, die keinen Unterschied zwischen VMAT und IMRT feststellen konnten. Was als gesichert gilt, ist die unter der VMAT Methode kürzere Behandlungszeit bei gleichzeitig höherem Zeitaufwand zur Erstellung der Berechnungspläne im Vergleich zur IMRT Technik (Lee et al. 2012).

Beim Vergleich zwischen dem VMAT Verfahren mit der Step and Shoot und Sliding Window Technik machten Ning et al. (2013) auf den Aspekt aufmerksam, welchen Nachteil eine verlängerte Behandlungszeit pro Fraktion bei IMRT gegenüber VMAT haben kann, nämlich eine Verschlechterung der Behandlungseffizienz und eine Zunahme von Ungenauigkeiten bezüglich der Zielvolumenabdeckung und Dosimetrie. Dennoch kamen sie zu dem Ergebnis, dass alle im Vergleich stehenden Techniken das Normalgewebe ausreichend gut schonen konnten. Aus den Messungen unserer Arbeit ergibt sich ebenfalls, dass die Step and Shoot, Sliding Window und VMAT Methode zu ähnlich hohen Dosisbelastungen des Normalgewebes des Körpers führen.

Was für Auswirkungen die Höhe der Dosisbelastung auf das Normalgewebe haben kann, wird auch in der Veröffentlichung von Ruben et al. (2008) diskutiert. Sie vergleichen IMRT und 3D-CRT hinsichtlich des Risikos von Sekundärmalignomen bedingt durch Strahlentherapie. 3D-CRT kann man als Vorläufer der IMRT bezeichnen, wobei dieses Verfahren in der vorliegenden Arbeit nicht betrachtet wird. Dennoch gibt die Studie von Ruben et al. (2008) generelle Hinweise, die auch Berücksichtigung in dieser Abhandlung finden können. So kamen sie zu der Erkenntnis, dass je nach Höhe der applizierten Dosis die Wahrscheinlichkeit zur Entstehung

von durch Strahlung bedingten Sekundärmalignomen steigen kann. Dabei scheint das Risiko für Sekundärmalignome besonders bei geringer Strahlenbelastung erhöht zu sein. Werte unterhalb eines Schwellenwertes von ≤ 6 Gy könnten das Krebsrisiko besonders verstärken. Mit Verweis auf bereits veröffentlichte Studien zum Thema durch Strahlung induzierte Sekundärmalignome, evaluiert diese Veröffentlichung Gründe für das möglicherweise erhöhte Krebsrisiko. So geht eine Theorie davon aus, dass sich das Risiko zur Entwicklung von Sekundärmalignomen bis zu einer Dosis von 2 - 4 Gy erhöht, dann kommt es im weiteren Verlauf zu einem Plateau mit nachfolgend geringerem Krebsrisiko bei erhöhter Dosisbelastung. Ursächlich dafür könnte bei erhöhter Dosis die Zellabtötung sein, sodass Mutationen, die zur Entartung von Zellen führen könnten zwar entstehen können, aber nicht in nächste Zellgenerationen übergehen. Zudem erläutern Ruben et al. (2008), dass es bei erhöhter Dosisbelastung des Gewebes auch zu Reparatur und Neubildung von Zellen kommen kann, ohne dass dies zum erhöhten Krebsrisiko führt.

Auch diese Erkenntnisse zur durch Strahlung bedingten Entwicklung von Sekundärmalignomen sind kritisch zu betrachten. So ist nach Aussage von Ruben et al. (2008) der Prozess der durch Strahlung bedingten Krebsentwicklung noch nicht vollständig verstanden, und ein passendes Modell zur Risikoentwicklung existiert derzeit nicht. Zudem beruhen einige der wissenschaftlichen Annahmen auf der Datengrundlage von Atombombenüberlebenden. Diese sind entsprechend nicht eins zu eins auf die Normalbevölkerung zu übertragen, was zu einer möglichen Überschätzung des tatsächlichen Krebsrisikos führen könnte. Denn Menschen aus der Normalbevölkerung mit erhöhtem Krebsrisiko sind zumeist höheren Alters und teils multimorbide, was einen direkten Vergleich mit Atombombenüberlebenden ausschließt. Ein weiterer Unterschied betrifft die Dauer der Strahlenexposition. Danach waren Atombombenüberlebende einer einmaligen Strahlenbelastung ausgesetzt, wohingegen Patienten in strahlentherapeutischer Behandlung eine fraktionierte Bestrahlung über einen vergleichsweise längeren Zeitraum erhalten. Dies könnte dazu beitragen, dass im Rahmen der fraktionierten Bestrahlung dank der Regenerationsfähigkeit des Normalgewebes entstandene DNA-Schäden repariert werden.

Um eine möglichst genaue Annäherung an die im Körper gemessene Strahlenbelastung erzielen zu können, haben Ruben et al. (2008) verschiedene Rechenmodelle entworfen. Trotzdem ist man sich der bedingten Aussagekraft der Messungen bewusst. Außerdem wurde beschrieben, dass die Strahlensensibilität und damit das karzinogene Potential von Organ zu Organ variieren kann, was die Bestimmung eines einheitlichen Grenzwertes, welcher ein Indikator zur

Entstehung von Sekundärmalignomen sein könnte, nicht ermöglicht. Zu beachten sei auch, dass es in Zusammenhang mit der im Rahmen der Therapieplanung und -umsetzung verwendeten Hard- und Software zu unterschiedlich hohen Strahlenbelastungen während der Behandlung kommen kann. Genannt wurden Streustrahlungen am Kollimator sowie die unterschiedliche Höhe der applizierten Strahlung. Die Studie kommt zu dem Fazit, dass sowohl technische Voraussetzungen, als auch die Höhe der Verschreibungsdosis Einfluss auf die mögliche Entstehung von durch Strahlung bedingten Sekundärmalignomen haben können.

Wie eingangs erwähnt, verfolgt die vorliegende Arbeit im Vergleich zu den genannten Veröffentlichungen andere Grundvoraussetzungen des Studiendesigns. Unterschiede betreffen zum Beispiel das zugrundeliegende Planungsrechnungssystem, mit welchem die Dosen für Zielvolumina und Risikoorgane festgelegt werden. Dieses Bestrahlungsplanungssystem ist nicht darauf ausgerichtet, die Dosisbelastung des gesamten Körpers zu erfassen. Das bedingt entsprechende Ungenauigkeiten und eine eingeschränkte Aussagekraft der hier erhobenen Daten. Dennoch stellen sie einen guten Anhaltspunkt zum Vergleich der drei Techniken dar.

Haut

Aus den unter 3.3.2 genannten Werten wird ersichtlich, dass die Step and Shoot Technik bei unseren Messungen sowohl bei $D_{0,1} \text{ cm}^3$, als auch bei $D_1 \text{ cm}^3$ zur höchsten Dosisbelastung der Hautschichten 2 mm unterhalb der Hautoberfläche führt. Bisher gibt es wenige Studien im Bereich der Strahlentherapie, die bei der Behandlung von HNO-Tumorpatienten die Haut als Risikoorgan genauer betrachtet haben. Neuere entsprechende Publikationen gibt es im Bereich der strahlentherapeutischen Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs.

Hilts et al. (2015) beschreiben den Versuch, Richtlinien für die Dosisbelastung der Haut bei Brachytherapie der Brust zu definieren. Trotz des zur vorliegenden Arbeit unterschiedlichen Studiendesigns gibt es dennoch Gemeinsamkeiten, die folglich als Referenz zur strahlentherapeutischen Belastung der Haut bei HNO-Tumorpatienten dienen können. Die Wissenschaftler untersuchten die maximale Dosisbelastung von unter anderem 2 mm unter der Hautoberfläche befindlichen Hautschichten. Als Orientierung für einen Maximalwert beziehen sie sich auf die Radiotherapy and Oncology Group (RTOG), die eine maximale Dosisbelastung der Hautoberfläche von unter 145 % beziehungsweise unter 100 % der Verschreibungsdosis vorsehen. Dies gilt, wie erwähnt, für die Behandlung von Brustkrebspatientinnen und ist nicht eins zu eins auf das vorliegende Patientenkollektiv zu übertragen. Wenn auch das

Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit, HNO-Tumorpatienten, ein anderes ist, als das in der Studie von Hilts et al. (2015), zeigen unsere Werte, dass alle Techniken sowohl bei der Dosisbelastung von $D_{0,1} \text{ cm}^3$, als auch bei $D_{1 \text{ cm}^3}$ dieser Empfehlung standhalten und alle unterhalb von 145 % der Gesamtdosis sind. Kritikpunkte an diesen Empfehlungen sind der Bezug zur Hautoberfläche und nicht auf tiefer liegende Hautschichten, da es Anhaltspunkte dafür gibt, dass insbesondere tiefer liegende Hautschichten von der Toxizität der Strahlenbelastung betroffen sind. Als weiterer Kritikpunkt wird geäußert, dass bekannt ist, dass die maximale Dosisbelastung an einem einzigen Punkt der Haut wenig aussagekräftig ist, weil die Haut eher flächendeckende Reaktionen auf die Bestrahlung aufweist. Zudem ist der maximale Dosiswert ein vergleichsweise einfach zu messender Faktor, aber ein ideales Maß sollte nicht nur einfach zu messen sein, sondern vor allem robust und relevant sein. Als mögliche Messkriterien werden unter anderem genannt: die maximale Dosisbelastung der Haut für tiefer liegende Schichten, die Dosiswirkung auf kleine Volumina wie zum Beispiel $D_{0,1} \text{ cm}^3$ bis $D_{1 \text{ cm}^3}$ an der Hautoberfläche sowie für tiefer als 2 mm beziehungsweise 4-5 mm liegende Schichten. Es wird in dieser Veröffentlichung auch darauf hingewiesen und kritisiert, dass es bislang keine einheitliche Regelung zur Dosisbelastung der Haut gibt und es infolge dessen zu Unklarheiten kommt, wie man dieses Organ am besten schonen könnte (Hilts et al. 2015).

Welche Folgen und Nebenwirkungen die Strahlentherapie auf die Haut haben kann, zeigt die Studie von Gifford et al. (2013) zur Berechnung der Hautdosis im Rahmen der Strahlentherapie bei Brustkrebspatientinnen. Sie unterscheiden Akutreaktionen von Spätfolgen. Zu erstgenannten zählen Veränderungen der Pigmentation, Infektionen und Dermatitis, die sich innerhalb der ersten zwei Monate ergeben können. Mögliche Spätfolgen können sich in Form von Teleangiektasie und Fibrosis kundtun. Auch die Hyper- und Hypopigmentation kann im Therapieverlauf weiter voranschreiten. Als Zeiträume werden zwölf Monate und länger genannt. Diese möglichen Schäden verdeutlichen, wie wichtig es ist, die Haut als Risikoorgan in die Therapieplanung mit einzuberechnen, um sie bestmöglich zu schonen.

In dieser Studie wird ebenfalls ein Dosismaximum von $\leq 145 \%$ der Verschreibungsdosis genannt, welche 34 Gy verteilt auf 10 Fraktionen beträgt. Zu beachten ist die unterschiedliche Höhe der Verschreibungsdosis, die in unserem Patientenkollektiv gegeben ist. Denn je höher die Gesamtdosis, desto höher ist entsprechend auch die maximale Dosisbelastung.

Eine Studie, die sich mit der Strahlenbelastung der Haut befasst und IMRT Step and Shoot und VMAT bei HNO-Patienten vergleicht sowie die Behandlung mit Boost simultan oder subsequent, stammt von Penoncello und Ding (2016). Die IMRT-Pläne wurden mit sieben Einstrahlwinkeln gewählt und bei der VMAT Technik kamen zwei Rotationen zum Einsatz. Bei der Behandlung mit subsequentem Boost wurden zunächst 50,4 Gy für das Zielvolumen, verteilt auf 24 Fraktionen, verschrieben. Im nachfolgenden Boost erhielt das Zielvolumen 69,3 Gy, verteilt auf 33 Fraktionen. Bei den Plänen mit simultanem Boost erhielt das GTV 70 Gy, das CTV2 63 Gy und das CTV1 56 Gy, verteilt auf 35 Fraktionen. Sie erfassten die Dosisbelastung in drei Bereichen: in der Schulterregion, der Kieferregion und dem Kopf. Die in der Veröffentlichung von Penoncello und Ding (2016) beschriebene strahlentherapeutische Behandlung ähnelt der am UKSH Kiel, sodass deren Erkenntnisgewinn auch für das Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit relevant ist. Unterschiede betreffen jedoch die Art der Dosismessung, da am UKSH Kiel lediglich das Planungs-CT mit der konturierten Haut ausgewertet wurde und es keine differenziertere Betrachtung einzelner Körperregionen gab. Penoncello und Ding (2016) vermerkten die mittlere und maximale Dosisbelastung der Haut. Sie kamen zu der Erkenntnis, dass VMAT gegenüber IMRT in den meisten Fällen zur besseren Schonung der Haut beitragen kann. In Abhängigkeit von der Tumorage, der Tiefe des Tumors und der entsprechend unterschiedlichen Nähe zur Haut, variieren die mittlere und maximale Dosisbelastung der Haut. Je näher der Tumor unter der Hautoberfläche liegt, desto mehr wird sie belastet. Die größten Unterschiede stellten sie im Bereich der Schultern fest, wo VMAT IMRT am deutlichsten hinsichtlich der Schonung der Haut überlegen war. Eine weitere Unterscheidung machten sie bei der Boost-Behandlung. Dabei konnten sie feststellen, dass bei beiden Techniken ein subsequenter Boost die Haut besser schont, als eine simultane Boost-Bestrahlung, was am deutlichsten im Schulterbereich zu verzeichnen war, welche beim subsequenten Boost besser geschont werden konnte. Die Überlegenheit von VMAT gegenüber IMRT begründen sie mit der durch zwei Rotationen bedingten präziseren Dosisapplikation. Dass die Schultern der höchsten Dosisbelastung unterlagen, kann auf die dort vergleichsweise dickere Haut zurückzuführen sein. Ebenso trugen mitbestrahlte Lymphknoten in dieser Region zur gesteigerten Strahlenbelastung bei, da diese ebenfalls von Tumorzellen befallen sein können und im Rahmen der Therapie mitbehandelt wurden.

Diese Erkenntnis aus der Studie von Penoncello und Ding (2016) sowie die darüber hinaus hier diskutierten Ergebnisse weiterer Publikationen können auch wichtige Hinweise für die Behandlung der Patienten am UKSH Kiel im Bereich der Strahlenmedizin bieten. Im vorliegenden Patientenkollektiv befanden sich sowohl Patienten, die simultan, als auch subsequent mit einem Boost behandelt wurden, was in der Auswertung aber keine Differenzierung fand. Des Weiteren wurde in der vorliegenden Arbeit weder auf den Planungsaufwand für die jeweiligen Verfahren, welcher für die VMAT Methode am umfangreichsten ist, noch auf die Bestrahlungszeiten von Step and Shoot, Sliding Window oder VMAT am UKSH Kiel eingegangen. Dennoch kann es eine Anregung für künftige Bestrahlungspläne sein, genau zu differenzieren, welche Boostbehandlung mit welchem fluenzmodulierenden Verfahren zum Einsatz kommen sollte.

Mögliche Gründe für die in dieser Arbeit ermittelten Unterschiede zwischen der Step and Shoot, Sliding Window und VMAT Methode hinsichtlich aller untersuchten Parameter wie Zielvolumina, Risikoorgane, Homogenitäts-Index und Integraldosis sind sowohl in der Historie begründet, als auch im Bereich Bestrahlungsplanung zu suchen und stehen nicht unbedingt in Korrelation mit der Qualität des jeweiligen Verfahrens. Dies fängt schon bei den Ausgangsbedingungen zu dieser Studie an, bei denen unterschiedlich viele Patienten pro Technik und nochmals verschieden viele Patienten innerhalb der Subgruppen zur Verfügung standen. Die so gewonnenen Ergebnisse können einen Hinweis auf mögliche Qualitätsunterschiede hinsichtlich der Fragestellung geben, welche Technik die präziseste Dosisapplikation an die Zielvolumina bei gleichzeitiger bestmöglicher Schonung der Risikoorgane gewährt.

In anderen Arbeiten gemittelte, hier nicht berücksichtigte Unsicherheiten sind sowohl anatomischer Natur, als auch durch Begleittherapie wie dem Einsatz der Chemotherapie geschuldet. So kann sich während der strahlentherapeutischen Behandlung das Zielvolumen und die Risikoorgane durch Schwellung oder Schrumpfung in der Größe verändern, was wiederum Einfluss auf die Genauigkeit der Dosisapplikation haben kann (Castadot et al. 2010).

Wie eingangs erwähnt ist die Sliding Window Methode die am längsten genutzte fluenzmodulierende Technik am UKSH Kiel, sodass möglicherweise noch weniger Expertise zum Beispiel bei der Konturierung von Zielvolumina und Risikoorganen bestand, als zu späteren Zeitpunkten. Ebenso gilt es zu berücksichtigen, dass die VMAT Methode das neuste am UKSH Kiel zum Einsatz kommende Verfahren zur strahlentherapeutischen Behandlung ist

und es mit der Zeit zu mehr Erfahrung und Expertise und damit Verbesserung der Therapieplanung und Behandlung kommen kann.

Nichtsdestotrotz zeigt diese Arbeit, dass die hier zum Vergleich stehenden Techniken allesamt gute Ergebnisse hinsichtlich der Zielvolumenabdeckung und Schonung der Risikoorgane ermöglichten und die entsprechenden im ICRU-Report 83 genannten Kriterien (ICRU 2010) erfüllten. Es wurde zudem deutlich, dass verschiedenste Einflussfaktoren zur bedingten Aussagekraft der erhobenen Werte und Daten beitragen. Dazu zählen, wie bereits kritisch diskutiert, unter anderem Hard- und Softwarekomponenten wie das verwendete Planungssystem, die Behandlungsdauer, Streustrahlung am Kollimator und nicht zuletzt die Expertise der an der Therapie beteiligten Personen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 97 Datensätze von Patienten ausgewertet, die sich im Behandlungszeitraum von August 2009 bis Februar 2016 am UKSH Kiel einer strahlentherapeutischen Behandlung von HNO-Tumoren im Pharynxbereich unterzogen.

Sämtliche allgemeine Patientendaten wurden erfasst und die zur jeweilig betrachteten fluenzmodulierenden Technik gehörenden Dosis-Volumen-Histogramme der Bestrahlungspläne wurden ausgewertet. Ein besonderes Augenmerk lag beim Vergleich der Zielvolumenabdeckung bei gleichzeitig bestmöglicher Schonung der Risikoorgane. Als solche wurden die Parotiden, das Rückenmark und die Haut definiert. Bei Betrachtung der Parotiden als Risikoorgan wurden in Bezug zur Tumorlage im Bereich des Naso-, Oro- und Hypopharynx weitere Subgruppen gebildet.

Als weiteres Qualitätskriterium wurde der Homogenitäts-Index verglichen, der Auskunft darüber gibt, wie homogen die Dosisapplikation an die Zielvolumina erfolgt. 74 Patientendaten mit unterschiedlicher Anzahl pro Technik kamen dabei zur Auswertung.

Es zeigte sich, dass keine der im Fokus stehenden Techniken eindeutig gegenüber den anderen Methoden hinsichtlich Zielvolumenabdeckung und Schonung der Risikoorgane überlegen ist. Vielmehr zeichnete sich ab, dass das Sliding Window Verfahren im Bereich CTV1 gegenüber der Step and Shoot und VMAT Technik die besten Resultate lieferte. Im Bereich GTV gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Methoden.

Die homogenste Dosisapplikation im Bereich CTV1 war unter der Sliding Window Technik zu verzeichnen und im Bereich GTV konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede der Methoden beim Homogenitäts-Index festgestellt werden.

Zur Schonung der Parotiden ist das Step and Shoot Verfahren im Bereich Naso- und Oropharynx am besten geeignet. Bei Tumorlage im Hypopharynx wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Step and Shoot und der VMAT Methode festgestellt. Da hier keine Daten von Patienten, die mit Sliding Window behandelt wurden, vorlagen, konnte diese Technik nicht mit in den Vergleich einbezogen werden.

Bei Betrachtung der Dosisbelastung des Rückenmarks überschritt keine der Techniken den im ICRU-Report 83 (ICRU 2010) erhobenen maximalen Grenzwert und keine der Methoden war eindeutig den anderen überlegen.

Eine vergleichsweise geringe Dosisbelastung der Haut war beim Sliding Window Verfahren zu vermerken, wobei nur geringe Unterschiede zu den anderen Techniken bestanden.

Diese Arbeit verdeutlicht, dass es keinen eindeutigen Vorzug einer Technik gegenüber den anderen gibt. Die Ergebnisse sind kritisch zu betrachten, da je nach ausgewertetem Parameter unterschiedlich viele Patientendaten zur Verfügung standen, sich die Behandlungsschemata hinsichtlich der Höhe der Dosisapplikation an Zielvolumina und tolerierbare Dosisbelastung der Risikoorgane über die Zeit verändert und weiterentwickelt haben und somit keine standardisierten Grundvoraussetzungen gegeben waren. Hinzu kommt, dass die Erstellung der Bestrahlungspläne abhängig ist von der Erfahrung des Planers, der Soft- und der Hardware, sodass Unterschiede nicht in direktem Zusammenhang mit der wirklichen Qualität der Bestrahlungstechnik stehen müssen. So wurde das Sliding Window Verfahren im Jahr 2003 als erste fluenzmodulierende Technik am UKSH Kiel zur Behandlung von Patienten mit HNO-Tumoren eingesetzt, und es gab damals entsprechend noch wenig Erfahrung auf dem Gebiet der Behandlungsplanung. Auch die seit November 2015 zum Einsatz kommende VMAT Methode stellt noch relatives Neuland bei der Behandlung von HNO-Tumorpatienten am UKSH Kiel dar und wird im Laufe der Zeit durch Erfahrungsgewinn im Umgang mit dieser Technik eventuell sogar eine Steigerung der Planungs- und Behandlungsqualität bieten können.

Schlussfolgernd ist zu sagen, dass mit gewissen Ausnahmen und Einschränkungen des Patientenkollektivs, die hier verglichenen Verfahren allesamt gute Ergebnisse hinsichtlich Dosisapplikation an die Zielvolumina und Schonung der Risikoorgane erzielen. Welcher Technik der Vorrang zu gewähren ist, ist abhängig von individuellen Bedingungen seitens des Patienten und der entsprechenden Planung und kann von Fall zu Fall entschieden werden.

6. Literaturverzeichnis

Aoyama H, Westerly DC, Mackie TR, Olivera GH, Bentzen SM, Patel RR, Jaradat H, Tome WA, Ritter MA, Mehta MP (2006):

Integral radiation dose to normal structures with conformal external beam radiation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 64, 962-967

Bördlein I (2003):

Wenn im Tumor "Dosisgebirge" entstehen, *Dtsch Ärztebl*, 14, 890

Bortfeld T, Webb S (2008):

Single-Arc IMRT?, *Phys Med Biol*, 54, 9-20

Bühling KJ, Lepenies J, Witt K (2008):

Intensivkurs, Allgemeine und spezielle Pathologie, 4. Auflage, 119, Elsevier, München

Cancer Staging Manual (2002):

Sixth Edition des Springer Verlages New York, zitiert in Kornek (2007), 20-22

Castadot P, Lee JA, Geets X, Grégoire V (2010):

Adaptive radiotherapy of head and neck cancer, *Semin Radiat Oncol*, 20,84-93

Cheng JCH, Chao KSC, Low D (2001):

Comparison of intensity modulated radiation therapy (IMRT) treatment techniques for nasopharyngeal carcinoma, *Int J Cancer*, 96, 126-131

Chui CS, Chan MF, Yorke E, Spirou S, Ling CC (2001):

Delivery of intensity-modulated radiation therapy with a conventional multileaf collimator: comparison of dynamic and segmental methods, *Medical Physics*, 28, 2441- 2449

Dahlke,M (2014):

Skript Bestrahlungsplanung, Ablauf der Strahlentherapie, Bestrahlungstechnik Grundlagen, Lübeck

Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M (1991):

Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 21, 109-122

Gifford KA, Pacha O, Hebert AA, Nelson CL, Kirsner SM, Ballo MT, Bloom ES (2013):

A new paradigm for calculating skin dose, *Radiation Physics, Dermatology, Radiation Oncology*,2 ,114-119

Harms V (2006):

Physik für Mediziner und Pharmazeuten, 17. Auflage, 208, Harms Verlag, Lindhöft

Herrassi MY, Bentayeb F, Malisan MR (2013):

Comparative study of four advanced 3d-conformal radiation therapy treatment planning techniques for head and neck cancer, *J Med Phys*, 38, 98-105

Hilts M, Halperin H, Morton D, Batchelar D, Bachand F, Chowdhury R, Crook J (2015):
Skin dose in breast brachytherapy: defining a robust metric, *Brachytherapy*, 14, 970-978

Holthusen, Hermann (1936):

Not until we are quite clear as to the fundamental phenomena of x-ray effects shall we be able to rise above the empirical point of view and arrive at a rational idea of radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 6, 1271-1279

Huq MS, Das IJ, Steinberg T, Galvin JM (2002):

A dosimetric comparison of various multileaf collimators, *Phys Med Biol*, 47, 159-170

ICRU-Report 50 (1993):

Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, ICRU/ international commission on radiation units and measurements, Bethesda

ICRU-Report 62 (1999):

Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50), ICRU/ international commission on radiation units and measurements, Bethesda

ICRU-Report 83 (2010):

Prescribing, recording and reporting photon beam intensity modulated radiation therapy (IMRT), ICRU/ international commission on radiation units and measurements, Bethesda

Kauffmann G, Sauer R, Weber W (2011):

Radiologie, Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz, 4. Auflage, 255-256, Elsevier, München

Kornek G, Selzer E, Burian M, Ambrosch P, Brodowicz T, Burian M, Catellieri M, Denk-Linnert DM, De Vries A, Dietz A, Eckel H, Erovic B, Formanek M, Keil F, Kornek G, Neuchrist C, Raunik W, Schratte-Sehn A (2007):

Aktuelle Therapieoptionen bei fortgeschrittenen HNO-Tumoren, 1. Auflage, 16-17,88-89, Uni-Med, Bremen

Laurence EC, Luciant W, Aaron MA, Steven J, Roy BT (2008):

Clinical experience of the importance of daily imaging for head and neck IMRT treatments, *J Applied Clin Med Phys*, 3; 26-33

Lee TF, Ting HM, Chao PJ, Fang FM (2012):

Dual arc volumetric-modulated arc radiotherapy (VMAT) of nasopharyngeal carcinomas: a simultaneous integrated boost treatment plan comparison with intensity-modulated radiotherapies and single arc VMAT, *Clin Oncol*,24, 196-207

Lenarz T, Boenninghaus HG (2012):

Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 14. Auflage, 357, Springer, Heidelberg

Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA (1998):

A technique for the quantitative evaluation of dose distributions, *Med Phys*, 25, 656-661

Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO (2010):

Use of normal tissue complication probability models in the clinic, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 3, 10-19

Meyer JL, Hinkelbein W (2011):

IMRT, IGRT, SBRT, *Advances in the treatment planning and delivery of radiotherapy*, 2. Auflage, 5-6, Karger, Basel

Milano MT, Constine LS, Okunieff P (2007):

Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs, *Semin Radiat Oncol*, 17, 131-140

Miles EA, Clark CH, Guerrero Urbano MT, Bidmead M, Dearnaley DP, Harrington KJ, Hern RA, Nutting CM (2005):

The impact of introducing intensity modulated radiotherapy into routine clinical practice, *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 77, 241-246,

Ning ZH, Mu JM, Jin JX, Li XD, Li QL, Gu WD, Huang J, Han Y, Pei HL (2013):

Single arc volumetric-modulated arc therapy is sufficient for nasopharyngeal carcinoma: a dosimetric comparison with dual arc VMAT and dynamic MLC and step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy, *Radiat Oncol*, 8, 237

Otto K (2008):

Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc, *Med Phys*, 1, 310-317

Penoncello GP, Ding GX (2016):

Skin dose differences between intensity-modulated radiation therapy and arc therapy and between boost and integrated treatment regimes for treating head and neck and other cancer sites in patients, *Med Dosim*, 1, 80-86

Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (2004):

Principles and practice of radiation oncology, 4. Auflage, 19-21, Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia/USA

Reiser M, Kuhn FP, Debus J (2011):

Radiologie, 3. Auflage, 77, Thieme, Stuttgart

Ruben JD, Davis S, Evans C, Jones P, Gagliardi F, Haynes M, Hunter A (2008):

The effect of intensity-modulated radiotherapy on radiation-induced second malignancies, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 70, 1530-1536

Sauer R (2010):

Strahlentherapie und Onkologie, 5. Auflage, 31-32, 63,100, 216-217, 317, 322, Elsevier, München

Schlegel W, Bille J (2002):

Medizinische Physik, Medizinische Strahlenphysik, 334, 336, 357, Springer, Berlin Heidelberg

Schlegel W, Bortfeld T, Grosu AL (2006):

New Technologies in Radiation Oncology, 169-170, 185, 258-259, 290, Springer, Berlin Heidelberg

Siebert FA (2015):

Skript Intensitätsmodulierte Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren, Kiel

Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A (2011):

Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice, Br J Radiol, 84, 967-996

Thilmann C, Oelfke U (2006):

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie in Wannemacher M, Debus J, Wenz F (Hrsg.), Strahlentherapie, 285, Springer, Berlin, Heidelberg

Wannemacher M, Wenz F, Debus J (2013):

Strahlentherapie, 2. Auflage, 4-7, 35, 41-45, 272-274, 434-437, 469-472, 483-484, Springer, Berlin Heidelberg

Zink, K (2002):

Skript Vertiefung Medizinische Physik: Kapitel 3 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. Gießen.

7. Anhang

7.1 Staging und Grading der Tumoren des Naso-, Oro- und Hypopharynx

Staging

Die Stadieneinteilung erfolgt international nach der TNM-Klassifikation gemäß den Richtlinien der UICC/AJCC. Das TNM-System ist ein anatomisches Staging-System, welches die Ausdehnung des Primärtumors (T), die Metastasierung in die regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M) beschreibt (Kornek et al. 2007).

Zudem gibt es die Möglichkeit, die Stadien durch Kürzel noch differenzierter zu klassifizieren. Folgende Buchstaben können entsprechend vorangestellt sein:

p- die Stadieneinteilung erfolgte postoperativ aufgrund der pathohistologischen Aufarbeitung des Operationsmaterials

r – dient der Charakterisierung von (Lokal-) Rezidiven beziehungsweise Resttumoren

y- bezeichnet ein pathohistologisches Stadium nach präoperativer Behandlung, z.B. nach präoperativer Radio- oder Chemotherapie

Stadien

Nach Festlegung der TNM-Kategorien lassen sich zur besseren klinischen Beurteilbarkeit und Vergleichbarkeit die Stadien I-IV bilden.

Stadium I- T1/2 N0 M0

Stadium II- T1/2 N1 M0 und T3 N0 M0 (kleine Tumoren mit begrenztem und größere Tumoren ohne Lymphknotenbefall)

Stadium III- T3/4 N1-3 M0 (große Tumoren mit jedem N)

Stadium IV- jedes T, jedes N, M1 (Fernmetastasen)

(Sauer 2010)

Grading

Des Weiteren gibt es das so genannte Grading, bei dem nach der histologischen Untersuchung die Malignität des Tumors beschrieben wird. Hierbei spielt die Differenzierung der Tumorzellen eine Rolle. Es werden unterschiedliche Grade unterschieden:

G1- gering aufgehobene Differenzierung (niedrige Malignität)

G2- mäßige Differenzierung (mittlere Malignität)

G3- kaum differenziertes Gewebe (hohe Malignität)

G4- Entdifferenzierung, anaplastischer Tumor (extrem hohe Malignität)

(Bühling et al. 2008).

R-Klassifikation

Die R-Klassifikation (Resttumor) gibt das Fehlen oder Vorhandensein von Resttumor nach einer Operation an, sinngemäß auch nach Strahlen- oder Chemotherapie. Dabei bedeuten:

R0- Histologisch sauberes Tumorbett

R1- Mikroskopischer Resttumor (Resttumor histologisch durch Tumorzellen am Schnitttrand mit dem Mikroskop erkennbar)

R2- Makroskopischer Resttumor (Resttumor schon mit bloßem Auge erkennbar)

RX- Beurteilung nicht möglich

(Sauer 2010)

| | |
|--------------------------------|---|
| T Primärtumor | |
| Für alle Lokalisationen | |
| Tx | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0 | Kein Hinweis auf Primärtumor |
| Tis | Carcinoma in situ |
| Pharynx | |
| Nasopharynx | |
| T1 | Tumor auf Nasopharynx begrenzt |
| T2 | Tumor breitet sich auf umgebenden Weichteilen aus |
| T2a | Tumor breitet sich in Oropharynx u./o. Nasenhöhle aus; keine parapharyngeale Ausdehnung |
| T2b | jeder Tumor mit parapharyngealer Ausdehnung |
| T3 | Tumor infiltriert Nasennebenhöhle und/oder Knochenstrukturen |
| T4 | Tumor mit intrakraniellm Wachstum, u./o. Hirnnervenbefall, Befall der Fossa infratemporalis, des Hypopharynx, der Orbita oder der Kauloge |
| Oropharynx | |
| T1 | Tumor $\leq 2\text{cm}$ |
| T2 | Tumor $> 2\text{cm}$, $\leq 4\text{cm}$ |
| T3 | Tumor $> 4\text{cm}$ |
| T4a | Tumor infiltriert den Larynx, die tiefe/intrinsische Muskulatur der Zunge, den M. pterygoideus medialis, den harten Gaumen oder die Mandibula |
| T4b | Tumor infiltriert den M. pterygoideus lateralis, den lateralen Nasopharynx, die Schädelbasis oder umschneidet die A. carotis |

| | |
|--|---|
| Hypopharynx | |
| T1 | Tumor $\leq 2\text{cm}$ und auf eine Unterregion des Hypopharynx begrenzt |
| T2 | Tumor $> 2\text{cm}$, $\leq 4\text{cm}$ und infiltriert mehr als eine Unterregion des Hypopharynx oder einen anliegenden Bezirk ohne Fixation des Hemilarynx |
| T3 | Tumor $> 4\text{cm}$ oder Fixation des Hemilarynx |
| T4a | Tumor infiltriert Schild/Ringknorpel, das Zungenbein, die Schilddrüse, den Oesophagus oder das Weichteilgewebe des zentralen Kompartments |
| T4b | Tumor infiltriert die prävertebrale Faszie, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis |
| N Regionale Lymphknoten (LKN) für alle Kopf-Hals-Regionen außer Nasopharynx | |
| Nx | regionäre LKN können nicht beurteilt werden |
| N0 | keine regionären LKN-Metastasen |
| N1 | solitäre ipsilaterale LKN-Metastase, $\leq 3\text{cm}$ |
| N2a | solitäre ipsilaterale LKN-Metastase, $> 3\text{cm}$, $\leq 6\text{cm}$ |
| N2b | multiple ipsilaterale LKN-Metastasen, $< 6\text{cm}$ |
| N2c | bi- oder kontralaterale LKN-Metastasen $< 6\text{cm}$ |
| N3 | LKN-Metastasen $> 6\text{cm}$ |
| N Regionale Lymphknoten (LKN) für Tumoren des Nasopharynx | |
| Nx | regionäre LKN können nicht beurteilt werden |
| N0 | keine regionären LKN-Metastasen |
| N1 | Metastase(n) in unilateralen Lymphknoten über der Fossa Supraclavicularis, $\leq 6\text{cm}$ |
| N2 | Metastase(n) in bilateralen Lymphknoten über der Fossa Supraclavicularis, $\leq 6\text{cm}$ |
| N3a | Lymphknoten $> 6\text{cm}$ |
| N3b | Ausdehnung in die Fossa Supraclavicularis |
| M Fernmetastasen | |
| Mx | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden |
| M0 | kein Hinweis auf Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen |
| | |

| | |
|---|---|
| Stadieneinteilung für alle Kopf- Halstumoren außer Nasopharynx | |
| Stadium 0 | Tis N0 M0 |
| Stadium I | T1 N0 M0 |
| Stadium II | T2 N0 M0 |
| Stadium III | T3 N0 M0 T1-3 N1 M0 |
| Stadium IV A | T4a N0-1 M0 T1-4a N2 M0 |
| Stadium IV B | T4b N0-3 M0 T1-4 N3 M0 |
| Stadium IV C | T1-4 N0-3 M1 |
| Stadieneinteilung für Tumoren des Nasopharynx | |
| Stadium 0 | Tis N0 M0 |
| Stadium I | T1 N0 M0 |
| Stadium II A | T2a N0 M0 |
| Stadium II B | T1 N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0 T2b N1 M0 |
| Stadium III | T1 N2 M0 T2a,b N2 M0 T3 N0-2 M0 |
| Stadium IV A | T4 N0-2 M0 |
| Stadium IV B | T1-4 N3 M0 |
| Stadium IV C | T1-4 N0-3 M1 |

Tabelle A1: TNM-Klassifikation (Cancer Staging Manual, 2002)

Tabelle A2: Exemplarische Darstellung der allgemeinen Datenerfassung einiger Patienten, je Zeile ein Patient, Pat.ID= Patientenidentifikationsnummer, Lokalisation des Tumors (N=Naso-, O=Oro-, H= Hypopharynx), GD= Gesamtdosis, B= Boost, HI= Homogenitätsindex, ausgewertete Parameter (Erläuterung, siehe Tabelle 8)

| Pat.ID | Lokalisation | Technik | GD | GD+B | Body-dose V10[%] | Body-dose V20[%] | CTV1 Dmean [Gy] | D95 [Gy] | D5 [Gy] | HI | Dmin [Gy] | Dmax [Gy] | V100 [%] | GTV Dmean [Gy] | D95 [Gy] | D5 [Gy] | HI | Dmin [Gy] | Dmax [Gy] | V100 [%] |
|-----------|--------------|---------|------|------|------------------|------------------|-----------------|----------|---------|------|-----------|-----------|----------|----------------|----------|---------|------|-----------|-----------|----------|
| 2883545 | O | 2 | 46,5 | 66 | 37,39 | 27,51 | 52,94 | 45,53 | 66,23 | 0,39 | 24,85 | 70,09 | 88,82 | 65,45 | 62,19 | 67,82 | 0,09 | 54,65 | 70,09 | 44,75 |
| 60077131 | O | 2 | 49,5 | 69,3 | 28,44 | 21,97 | 56,58 | 48,69 | 69,42 | 0,37 | 21,56 | 73,45 | 90,73 | 69,52 | 66,79 | 71,31 | 0,07 | 55,25 | 73,45 | 64,66 |
| 2792562 | H | 2 | 49,5 | 69,3 | 53,78 | 42,35 | 59,13 | 47,93 | 68,85 | 0,35 | 21,04 | 74,64 | 91,3 | 67,56 | 65,56 | 69,56 | 0,06 | 33,91 | 74,64 | 10,34 |
| 2267782 | N | 2 | 49,5 | 66 | 31,72 | 22,89 | 57,27 | 48,68 | 71,32 | 0,40 | 45,41 | 75,06 | 84,43 | 71 | 69,1 | 73 | 0,05 | 63,61 | 75,06 | 99,98 |
| 2418718 | N | 2 | 49,5 | 66 | 25,5 | 14,66 | 55,69 | 47,63 | 66,28 | 0,33 | 26,54 | 70,33 | 88,21 | 66,01 | 61,74 | 68,53 | 0,10 | 54,76 | 70,33 | 58,98 |
| 2339281 | O | 2 | 49,5 | 66 | 19,24 | 14,45 | 54,4 | 48,2 | 67,06 | 0,35 | 29,09 | 70,46 | 86,79 | 66,05 | 62,97 | 68,04 | 0,08 | 56,85 | 70,46 | 61,76 |
| 60255312 | N | 2 | 49,5 | 69,3 | 26,97 | 21,22 | 53,4 | 47,03 | 69,92 | 0,43 | 15,04 | 75,5 | 67 | 69,9 | 67,58 | 72,32 | 0,07 | 63,2 | 75,5 | 66,47 |
| 60589171 | N | 2 | 50 | 60 | 30,35 | 13,92 | 53,31 | 49,7 | 56,92 | 0,14 | 14,78 | 63,58 | 94,04 | 61,13 | 59,39 | 62,9 | 0,06 | 56,96 | 63,58 | 85,55 |
| 60217744 | O | 3 | 50 | 60 | 19,32 | 16,55 | 53,55 | 47,81 | 61,51 | 0,26 | 30,42 | 63,66 | 79,94 | 60,91 | 58,62 | 62,86 | 0,07 | 56,4 | 63,66 | 76,5 |
| 60481011 | N | 3 | 50 | 60 | 35,52 | 27,87 | 52,75 | 48,49 | 60,36 | 0,23 | 33,61 | 62,46 | 80,55 | 60,46 | 58,5 | 62,01 | 0,06 | 56,66 | 62,46 | 60,01 |
| 60262366 | N | 3 | 54 | 64 | 36,4 | 28,11 | 52,87 | 47,68 | 61,58 | 0,26 | 21,6 | 66,63 | 32,66 | 60,47 | 57,73 | 65,07 | 0,12 | 56,48 | 66,63 | 11,66 |
| 60281165 | N | 3 | 54 | 60 | 46 | 35,04 | 54,08 | 51,75 | 56,66 | 0,09 | 44,48 | 62,07 | 54,24 | 59,66 | 57,94 | 61,28 | 0,06 | 56,5 | 62,07 | 41,07 |
| 2814407 | N | 3 | 54 | 70 | 30,59 | 26,41 | 59,1 | 52,61 | 70,52 | 0,30 | 32,3 | 73,51 | 80,42 | 70,29 | 68,54 | 71,81 | 0,05 | 65,86 | 73,31 | 60,85 |
| 60453425 | N | 3 | 54 | 68 | 44,99 | 33,54 | 58,74 | 51,63 | 68,67 | 0,29 | 48,02 | 70,89 | 66,48 | 67,97 | 65,83 | 69,76 | 0,06 | 62,5 | 70,89 | 50,08 |
| 2802418 | O | 3 | 54 | 66,6 | 57,01 | 42,01 | 56,67 | 52,38 | 68,52 | 0,28 | 45,84 | 71,72 | 61,39 | 68,31 | 66,78 | 69,84 | 0,04 | 61,02 | 71,4 | 96,45 |
| 2786105 | O | 3 | 54 | 66 | 31,06 | 24,6 | 57,47 | 53,18 | 68,25 | 0,26 | 36,21 | 71,23 | 87,05 | 67,2 | 63,39 | 70,31 | 0,10 | 59,23 | 71,23 | 71,62 |
| 60891747 | O | 4 | 43,5 | 51,9 | 27,47 | 21,22 | 55,18 | 48,13 | 66,55 | 0,33 | 32,73 | 71,52 | 89,44 | 68,7 | 66,52 | 70,69 | 0,06 | 61,66 | 71,52 | 37,69 |
| 115256583 | H | 4 | 50 | 70 | 35,86 | 27,25 | 60,49 | 46,89 | 72,03 | 0,42 | 31,8 | 75,35 | 85,67 | 71,12 | 69,15 | 72,91 | 0,05 | 63,83 | 75,35 | 83,26 |
| 115229908 | H | 4 | 49,5 | 66 | 34,4 | 17,51 | 55,62 | 48,78 | 65,77 | 0,31 | 31,83 | 68,47 | 89,8 | 65,84 | 63,8 | 67,11 | 0,05 | 46,15 | 68,47 | 47,79 |
| 2277387 | N | 4 | 49,5 | 69,3 | 31,91 | 22,09 | 58,39 | 51,09 | 69,54 | 0,32 | 44,41 | 72,83 | 99,48 | 70,05 | 68,58 | 71,23 | 0,04 | 65 | 72,83 | 84,44 |
| 60656493 | O | 4 | 49,5 | 69,3 | 26,74 | 19,3 | 59,27 | 50,37 | 70,22 | 0,33 | 9,51 | 74,6 | 97,15 | 70,34 | 66,78 | 71,16 | 0,06 | 59,58 | 74,6 | 76,46 |
| 115260114 | H | 4 | 49,5 | 66 | 28,62 | 19,27 | 53,98 | 48,29 | 64,69 | 0,30 | 27,74 | 69,28 | 78,1 | 66,21 | 65,1 | 67,34 | 0,03 | 63,58 | 69,28 | 65,93 |
| 115253615 | O | 4 | 49,5 | 69,3 | 39,92 | 27,11 | 60,33 | 50,67 | 71,93 | 0,35 | 36,36 | 74,8 | 98,88 | 69,62 | 64,22 | 72,73 | 0,12 | 55,93 | 74,8 | 65,61 |
| 2320336 | N | 4 | 49,5 | 66 | 42,62 | 30,12 | 58,07 | 51,13 | 67,9 | 0,29 | 19,06 | 72,31 | 99 | 66,46 | 62,83 | 69,06 | 0,09 | 35,31 | 72,31 | 63,25 |

Tabelle A2: Exemplarische Darstellung der allgemeinen Datenerfassung einiger Patienten; je Zeile ein Patient, Technik 2: Step and Shoot, 3: Sliding Window, 4: VMAT; RM= Rückenmark, Tumorklassifikation (Erläuterung, siehe Abbildung 15) ausgewertete Parameter (Erläuterung, siehe Tabelle 8)

| Pat.ID | Lokalisation | Technik | GD | Parotis,rechts Dmean [Gy] | Dmax [Gy] | Dmin [Gy] | Parotis,links Dmean[Gy] | Dmax [Gy] | Dmin [Gy] | Tumor- lokali- sation | RM Dmean [Gy] | D95 [Gy] | Dmin [Gy] | Dmax [Gy] | Haut D0,1 [Gy] | D1 [Gy] |
|-----------|--------------|---------|------|------------------------------|-----------|-----------|----------------------------|-----------|-----------|-----------------------------|------------------|----------|-----------|-----------|-------------------|---------|
| 2883545 | O | 2 | 46,5 | 17,07 | 48,28 | 4,59 | 22,18 | 44,78 | 10,46 | 3 | 21,23 | 0,89 | 0,44 | 38,05 | 53,38 | 50,35 |
| 60077131 | O | 2 | 49,5 | 11,39 | 50,03 | 2,17 | 8,77 | 36,06 | 2,01 | 1+3 | 19,17 | 0,81 | 0,26 | 44,2 | 53,85 | 49,13 |
| 2792562 | H | 2 | 49,5 | 14,86 | 61,01 | 3,46 | 11,57 | 47,4 | 3 | 1+3 | 29,52 | 2,95 | 1,38 | 42,84 | 59,74 | 56,28 |
| 2267782 | N | 2 | 49,5 | 9,9 | 49,81 | 4,07 | 20,54 | 61,71 | 7,27 | 2 | 23,83 | 0,97 | 0,32 | 40,46 | 43,38 | 37,91 |
| 2418718 | N | 2 | 49,5 | 22,8 | 54,16 | 8,62 | 18,63 | 48,18 | 6,58 | 1 | 15,37 | 0,57 | 0,18 | 35,63 | 53,9 | 46,29 |
| 2339281 | O | 2 | 49,5 | 7,3 | 25,68 | 1,83 | 11,7 | 37,87 | 2,02 | 3 | 16,78 | 0,21 | 0,06 | 42,15 | 42,08 | 36,81 |
| 60255312 | N | 2 | 49,5 | 7,88 | 35,86 | 2,68 | 18,56 | 39,1 | 5,57 | 3 | 18,61 | 0,39 | 0,15 | 40,39 | 51,15 | 48,62 |
| 60589171 | N | 2 | 50 | 9,43 | 32,31 | 3,27 | 8,17 | 16,49 | 2,6 | 1 | 19,48 | 1,44 | 0,85 | 30,71 | 42,02 | 37,79 |
| 60217744 | O | 3 | 50 | 36,86 | 53,95 | 17,09 | 25,49 | 48,24 | 12,04 | 1+3 | 24,48 | 0,24 | 0,13 | 43,54 | 43,07 | 42,17 |
| 60481011 | N | 3 | 50 | 23,09 | 51,61 | 10,59 | 23,84 | 53,35 | 11,56 | 3 | 19,76 | 0,82 | 0,46 | 35,56 | 58,2 | 53,74 |
| 60262366 | N | 3 | 54 | 27,73 | 61,11 | 11,95 | 24,29 | 52,21 | 12,7 | 1+3 | 25,61 | 0,78 | 0,47 | 39,38 | 50 | 48,76 |
| 60281165 | N | 3 | 54 | 26,44 | 54,73 | 8,94 | 26,32 | 54,27 | 9,05 | 3 | 29,02 | 1,73 | 1,1 | 43,06 | 48,91 | 46,8 |
| 2814407 | N | 3 | 54 | 30,99 | 55,03 | 12,71 | 31,98 | 58,46 | 8,89 | 1+3 | 18,18 | 0,69 | 0,44 | 38,81 | 55,07 | 53,22 |
| 60453425 | N | 3 | 54 | 27,44 | 54,81 | 3,15 | 24,61 | 55,03 | 2,31 | 2+3 | 26,57 | 2,01 | 1,13 | 44,26 | 53,87 | 51,56 |
| 2802418 | O | 3 | 54 | 28,35 | 67,87 | 2,19 | 22,64 | 54,86 | 3,72 | 1+3 | 31,38 | 8,7 | 2,17 | 48,36 | 54,32 | 53,05 |
| 2786105 | O | 3 | 54 | 31,23 | 56,36 | 7,67 | 31,18 | 56,63 | 5,89 | 3 | 18,86 | 0,58 | 0,32 | 39,47 | 55,65 | 53 |
| 60891747 | O | 4 | 43,5 | 14,47 | 54,97 | 2,36 | 16,24 | 52,6 | 3,91 | 1+3 | 20,8 | 0,67 | 0,23 | 37,12 | 40,33 | 35 |
| 115256583 | H | 4 | 50 | 14,62 | 35,02 | 1,99 | 17,63 | 34,86 | 2,64 | 3 | 22,59 | 1,14 | 0,36 | 39,51 | 54,74 | 50,8 |
| 115229908 | H | 4 | 49,5 | 14,65 | 50,94 | 1,63 | 16,14 | 52,85 | 1,97 | 3 | 18,54 | 0,85 | 0,21 | 34,46 | 62,96 | 57,39 |
| 2277387 | N | 4 | 49,5 | 23,17 | 49,01 | 5,49 | 26,09 | 60,67 | 4,3 | 2+3 | 21,14 | 0,97 | 0,26 | 33,6 | 44,84 | 38,41 |
| 60656493 | O | 4 | 49,5 | 9,37 | 53,03 | 1,21 | 9,59 | 50,69 | 1,21 | 1+2+3 | 18,11 | 0,65 | 0,18 | 32,65 | 55,69 | 51,95 |
| 115260114 | H | 4 | 49,5 | 12,84 | 51,79 | 1,69 | 12,73 | 61,57 | 1,41 | 2+3 | 14,78 | 0,42 | 0,13 | 40,52 | 55,86 | 51,9 |
| 115253615 | O | 4 | 49,5 | 16,48 | 45,46 | 10,21 | 19,52 | 57,73 | 8,94 | 2+3 | 25,14 | 1,91 | 0,5 | 36,09 | 51,62 | 47,12 |
| 2320336 | N | 4 | 49,5 | 31,69 | 66,93 | 15,08 | 30,53 | 58,79 | 16,42 | 1+3 | 24,52 | 2,06 | 0,58 | 42,43 | 55,42 | 47,77 |

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Unterteilung des HNO-Bereichs in Naso-, Oro- und Hypopharynx (Sauer 2010)

Abbildung 2: Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Tumorvernichtung und Toxizität (nach Holthusen 1936)

Abbildung 3: Linearbeschleuniger (Siemens Artiste) mit Lagerungstisch sowie Tragarm (Gantry) und hinter der Wand befindlichem Stativ (Stand), UKSH Kiel

Abbildung 4: Multileaf-Kollimator (Siebert 2015)

Abbildung 5: Vergleich von 3D-CRT (links) und IMRT (rechts) mit entsprechend berechnet bestrahltem Behandlungsvolumen (nach Thilman und Oelfke 2006)

Abbildung 6: Zielvolumen (CTV in rot) mit konvexen Anteilen sowie Risikoorgan (OR in grün), (Siebert 2015)

Abbildung 7: Step and Shoot Technik mit Überlagerung irregulär geformter Felder (Zink 2002)

Abbildung 8: Sliding Window Technik mit dynamischer MLC-Bewegung (Zink 2002)

Abbildung 9: Ablauf der Strahlentherapie (nach Dahlke 2014)

Abbildung 10: CT-Scanner (Siemens Somatom Sensation Open) mit Fixationsmaske aus thermoplastischem Kunststoffnetz für den Kopf-Schulterbereich und CT-Lagerungstisch, UKSH Kiel

Abbildung 11: Patient auf dem CT-Lagerungstisch, CT-Scanner (Siemens Somatom Sensation Open) mit Maske und Kniestützen, UKSH Kiel

Abbildung 12: Typische Darstellung einer Tumorregion im Kopf-Halsbereich mit Konturierung von Zielvolumina (ZV) (CTV1 (Clinical Target Volume 1), CTV2 (Clinical Target Volume 2), GTV (Gross Tumor Volume)) und Risikoorganen (Parotiden, Rückenmark (RM), Haut), tlw.= teilweise, UKSH Kiel, Screenshot aus dem Programm Eclipse™ (v11)

Abbildung 13: beispielhafte Darstellung einer Dosisverteilung eines HNO-Patienten mit Oropharynxkarzinom, Skala der Relativwerte, UKSH Kiel, Screenshot aus dem Programm Eclipse™ (v11)

Abbildung 14: Darstellung eines Dosis-Volumen-Histogramms (DVH). Das DVH stellt das prozentuale Volumen einer bestrahlten Struktur (in diesem Fall CTV1, CTV2, GTV, Parotiden, Rückenmark) auf der y- Achse dar, welche eine absolute Dosis (gemessen in Gray) gleich dem auf der x-Achse abzulesenden Wert erhält, UKSH Kiel, Screenshot aus dem Programm Eclipse™ (v11)

Abbildung 15: Übersicht Zielvolumen (ZV (CTV1, CTV2, GTV)) und Lage des Rückenmarks (RM), der Haut sowie der Parotiden (tlw.= teilweise) und Tumorlokalisierung (1: rechts, 2: links, 3: mittig), UKSH Kiel, Screenshot aus dem Programm Eclipse™ (v11)

Abbildung 16: Beispielhafte Darstellung von drei Dosis-Volumen-Histogrammen (DVHs) von drei verschiedenen Patienten mit Nasopharynxkarzinom, bestrahlt mit Step and Shoot, Sliding Window oder VMAT. Das DVH stellt das prozentuale Volumen einer bestrahlten Struktur (in diesem Fall CTV1, CTV2, GTV, Parotiden, Rückenmark) auf der y- Achse dar, welche eine absolute Dosis (gemessen in Gray) gleich dem auf der x-Achse abzulesenden Wert erhält. A: Step and Shoot, B: Sliding Window, C: VMAT, UKSH Kiel, Screenshot aus dem Programm Eclipse™ (v11)

Abbildung 17: Berechnung und Konturierung der Haut (skin) ausgehend von der im Planungssystem vorhandenen Struktur der Körperoberfläche (body). A: Übersicht der konturierten Strukturen (body, skin, rechte Parotis, linke Parotis, Rückenmark), B: Detailansicht zu A mit den konturierten Strukturen body und skin, UKSH Kiel, Screenshot aus dem Programm Eclipse™ (v11)

Abbildung 18: PTW Octavius Detector 729 mit eingeschobenem 2D-Array, Plexiglasphantom, Eigenherstellung, UKSH Kiel

Abbildung 19: PTW Octavius Detector 1500 mit eingeschobenem 2D-Array, 4D-Phantom, UKSH Kiel

Abbildung 20: Zeitstrahl über die am UKSH Kiel zum Einsatz kommenden fluenzmodulierenden Techniken

Diagrammverzeichnis:

Diagramm 1: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für das betrachtete Zielvolumen CTV1 Dmean mit Box und enthaltenem Median (-) und Mittelwert (x) sowie Streubereich der Parameter außerhalb der Box (S= Step&Shoot, W= Sliding Window, V= VMAT)

Diagramm 2: Über das Patientenkollektiv gemittelter Planparameter Dmax für das betrachtete Risikoorgan Rückenmark mit Box und enthaltenem Median (-) und Mittelwert (x) sowie Streubereich der Planparameter außerhalb der Box (S= Step&Shoot, W= Sliding Window, V= VMAT)

Diagramm 3: Über das Patientenkollektiv gemittelter Planparameter (Integraldose) V10 mit Box und enthaltenem Median (-) und Mittelwert (x) sowie Streubereich der Planparameter außerhalb der Box (S= Step&Shoot, W= Sliding Window, V= VMAT)

Diagramm 4: Über das Patientenkollektiv gemittelter Planparameter (Integraldose) V20 mit Box und enthaltenem Median (-) und Mittelwert (x) sowie Streubereich der Planparameter außerhalb der Box (S= Step&Shoot, W= Sliding Window, V= VMAT)

Diagramm 5: Über das Patientenkollektiv gemittelter Homogenitätsindex (HI) für das Zielvolumen CTV1 mit Box und enthaltenem Median (-) und Mittelwert (x) sowie Streubereich der Planparameter außerhalb der Box (S= Step&Shoot, W= Sliding Window, V= VMAT)

Diagramm 6: Über das Patientenkollektiv gemittelter Homogenitätsindex (HI) für das Zielvolumen GTV mit Box und enthaltenem Median (-) und Mittelwert (x) sowie Streubereich der Planparameter außerhalb der Box (S= Step&Shoot, W= Sliding Window, V= VMAT)

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Bezeichnung der Bestrahlungsvolumina

Tabelle 2: Beispiel einer Dosisapplikation

Tabelle 3: Anzahl Patienten mit Tumor (T)-und Lymphknotenstatus (N)

Tabelle 4: Zielvolumina CTV1 und GTV mit Dmean absolut in Gy und relativ in % gemessen

Tabelle 5: Risikoorgane mit beispielhaften Absolut- und Relativwerten in Bezug zu GD 49,5 Gy = 100 %

Tabelle 6: Übersicht Gesamtanzahl Patienten pro Technik und in Klammern Anzahl Patienten zur Berechnung des Homogenitätsindex

Tabelle 7: Übersicht Subgruppen Pharynx und Technik, ZV= Zielvolumen, ipsi-und kontralateral in Bezug zur Tumorlokalisation

Tabelle 8: Ausgewertete Dosis-Parameter

Tabelle 9: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für das betrachtete Zielvolumen CTV1 \pm Standardabweichung (rot in Klammern: Technik(en) gegenüber der/die der Mittelwert sich signifikant unterscheidet; S= Step&Shoot, W=Sliding Window, V=VMAT; Angabe des p-Wertes der zu vergleichenden Techniken bis zum Grenzwert $p < 0.001$)

Tabelle 10: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für das betrachtete Zielvolumen GTV \pm Standardabweichung

Tabelle 11: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für die betrachteten Risikoorgane Parotis rechts und links im Bereich Naso-und Oropharynx (Naso, Oro) \pm Standardabweichung (rot in Klammern: Technik(en) gegenüber der/die der Mittelwert sich signifikant unterscheidet; S= Step&Shoot, W=Sliding Window, V=VMAT; Angabe des p-Wertes der zu vergleichenden Techniken bis zum Grenzwert $p < 0.001$); 1: rechts, 1+3: rechts+ mittig, 3: mittig, 1+2+3: rechts+ links+ mittig, ipsi= ipsilaterale Lage der Parotis zum Tumor, kontra= kontralaterale Lage der Parotis zum Tumor

Tabelle 12: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für die betrachteten Risikoorgane Parotis rechts und links im Bereich Naso-und Oropharynx (Naso, Oro) \pm Standardabweichung (rot in Klammern: Technik(en) gegenüber der/die der Mittelwert sich signifikant unterscheidet; S= Step&Shoot, W=Sliding Window, V=VMAT; Angabe des p-Wertes der zu vergleichenden Techniken bis zum Grenzwert $p < 0.001$); 2: links, 2+3: links+ mittig, 3: mittig, 1+2+3: rechts+ links+ mittig, ipsi= ipsilaterale Lage der Parotis zum Tumor, kontra= kontralaterale Lage der Parotis zum Tumor

Tabelle 13: Tumurlage im Bereich Naso- und Oropharynx (Naso-, Oro); Tumorlokalisation (TL) und Anzahl der zweifach ausgewerteten Patienten je Technik

Tabelle 14: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für die betrachteten Risikoorgane Parotis rechts und links im Bereich Hypopharynx (Hypo) \pm Standardabweichung

Tabelle 15: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für das betrachtete Risikoorgan Rückenmark \pm Standardabweichung

Tabelle 16: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für das betrachtete Risikoorgan Haut \pm Standardabweichung (rot in Klammern: Technik(en) gegenüber der/die der Mittelwert sich signifikant unterscheidet; S= Step&Shoot, W=Sliding Window, V=VMAT; Angabe des p-Wertes der zu vergleichenden Techniken bis zum Grenzwert $p < 0.001$)

Tabelle 17: Über das Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für den betrachteten Volumenanteil des Normalgewebes \pm Standardabweichung (rot in Klammern: Technik(en) gegenüber der/die der Mittelwert sich signifikant unterscheidet; S= Step&Shoot, W=Sliding Window, V=VMAT; Angabe des p-Wertes der zu vergleichenden Techniken bis zum Grenzwert $p < 0.001$)

Tabelle 18: Über das Patientenkollektiv gemittelter Homogenitätsindex (HI) für die Zielvolumina CTV1 und GTV \pm Standardabweichung (rot in Klammern: Technik(en) gegenüber der/die der Mittelwert sich signifikant unterscheidet; S= Step&Shoot, W=Sliding Window, V=VMAT; Angabe des p-Wertes der zu vergleichenden Techniken bis zum Grenzwert $p < 0.001$)

Tabelle 19: Zusammenfassende Übersicht ausgewählter Parameter. Über Patientenkollektiv gemittelte Planparameter für das betrachtete Zielvolumen CTV1 (Dmean), den Homogenitätsindex (HI) für die Zielvolumina CTV1 und GTV, für den betrachteten Volumenanteil des Normalgewebes (V10, V20), für das Rückenmark sowie die Haut \pm Standardabweichung (rot in Klammern: Technik(en) gegenüber der/die der Mittelwert sich signifikant unterscheidet; S= Step&Shoot, W=Sliding Window, V=VMAT)

8. Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. rer. nat. Frank-André Siebert. Er prägte unsere Zusammenarbeit durch viel Geduld, Verständnis und Unterstützung. Stets hatte ich das Gefühl, sehr gut betreut und aufgehoben zu sein.

Des Weiteren möchte ich dem Team der strahlentherapeutischen Abteilung herzlich für ihre Zeit, ihr Wissen und ihre Unterstützung danken. Dazu gehören die Medizophysiker Dirk Neumann, Fabian Johann Krause, Susann Bohn, Marc Delaperrière sowie Dr. Markus Hirt. Ebenso standen mir die Damen der Sachbearbeitung beziehungsweise des Archivs zur Seite, ein Dank an Sonja Lähn und Christiane Goebel.

Einen besonderen Dank widme ich Dr. Alexandra Cordeiro Baumgartner. Viele gemeinsame und unterhaltsame Arbeitsstunden zu Statistik, Form und Inhalt haben wir verbracht.

Ganz herzlich danke ich auch meiner Mutter, Carola Ackermann. Sie ermöglichte es mir, diese Doktorarbeit in aller Ruhe zu bewältigen und unterstütze mich in jeglichen Bereichen.

Ein weiteres Dankeschön allen, die mich begleiten sowohl im familiären, als auch im Freundeskreis.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten :

| | |
|---------------------|----------------------|
| Name | Marie-Luise Pfeiffer |
| Geburtsdatum | 29.07.1988 |
| Geburtsort | Cottbus |
| Familienstand | ledig |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |

Ausbildung:

seit März 2016 Ärztliche Betreuung von Reha-Sport-Gruppen im Sportverein
KMTV, Kiel

seit Dezember 2015 Nächtlicher Bereitschaftsdienst in der Park-Klinik, Kiel

seit März 2015 Doktorarbeit

März-Juni 2015 Facharztausbildung für Psychosomatik und Psychotherapie

2008-2014 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Medizinische Fakultät
Erstes Staatsexamen 2010, Zweites Staatsexamen 2014

1999-2007 Martin Luther Gymnasium Eisenach