

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,

Universität des Saarlandes, Homburg/ Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. C. Rübe

Auswirkungen der Bildgebungsdosis auf das Sekundärkrebsrisiko bei bildgeführter Strahlentherapie von Kindern mit Morbus Hodgkin

Dissertation zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von Katharina Mikulla

geboren am 27.11.1992 in Saarbrücken

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung.....	7
Abstract.....	9
1 Einleitung.....	11
2 Grundlagen.....	15
2.1 Medizinische Grundlagen (Morbus Hodgkin).....	15
2.2 Physikalische Grundlagen	23
2.2.1 Ionisierende Strahlung.....	23
2.2.2 Wechselwirkung von Strahlung mit Materie.....	23
2.2.3 Energiedosis	24
2.2.4 Linearer Energietransfer	25
2.3 Biologische Grundlagen	27
2.3.1 Zelluläre Strahlenwirkung	27
2.3.2 Zellüberlebenswahrscheinlichkeit	31
2.3.3 Fraktionierung der Dosis	34
2.3.4 Sekundärkrebsrisiko	35
2.4 Strahlentherapeutische Grundlagen.....	40
2.4.1 Perkutane Bestrahlung.....	40
2.4.2 Medizinische Linearbeschleuniger	40
2.4.3 Bestrahlungsplanung	45
2.4.3.1 Vorbereitende Schritte.....	45
2.4.3.2 Planungssysteme.....	48
2.4.3.3 Planbewertung	52
2.4.3.4 Positionierungsfehler	54
2.4.4 Bildgeführte Strahlentherapie (Image Guided Radiotherapy).....	55
3 Material und Methodik	57
3.1 Patientenkollektiv	57
3.2 Bildgebungsdosis.....	60
3.2.1 Bildgebungsmodalitäten	60
3.3 Simulation verschiedener Bildgebungsszenarien	68

3.3.1	Szenarienauswahl	68
3.4	Sekundärkrebsrisikoabschätzung gemäß des Modells nach Schneider et al.	73
3.4.1	Modellerläuterung	73
3.4.2	Risikoorgane	80
3.5	Sekundärkrebsrisikomodellierung	82
3.6	Auswertung.....	85
3.6.1	Bewertung der Dosis	85
3.6.2	Sekundärkrebsrisiko	87
3.6.2.1	Visualisierung	87
3.6.2.2	EAR und OED	89
3.6.3	Variabilität	89
3.6.4	Statistische Auswertung	90
4	Ergebnisse.....	91
4.1	Allgemeine Beurteilung des Gesamtkollektivs	92
4.2	Planqualität und Risikoorganschonung	97
4.2.1	Dosisverteilung	97
4.2.2	Dosis-Volumen-Histogramme.....	98
4.2.3	Dosimetrische Analyse	105
4.3	OED- und EAR-Betrachtung.....	113
4.4	Absolute EAR-Abweichungen	124
5	Diskussion.....	131
5.1	Interpretation der Ergebnisse.....	131
5.2	Einbindung in die aktuelle Forschung.....	137
5.3	Limitationen	139
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	141
	Literaturverzeichnis	145
	Abbildungsverzeichnis	149
	Tabellenverzeichnis	153
	Publikation.....	155
	Danksagung.....	157

Zusammenfassung

Hintergrund

Die moderne Strahlentherapie bietet die Möglichkeit der hochpräzisen Behandlung von Tumorerkrankungen. Um diese Präzision bestmöglich umzusetzen, ist eine bildgeführte Strahlentherapie zur Lagerungsverifikation der Patienten heutzutage Standard. Je nach Frequenz und Technik ist der dadurch entstehende zusätzliche Dosisbeitrag allerdings nicht zu vernachlässigen. In dieser Arbeit werden die potentiellen Folgen dieser zusätzlichen Dosis an einem pädiatrischen Kollektiv bestehend aus M. Hodgkin Patienten evaluiert. Dies wird zum einen in Bezug auf die Planqualität durchgeführt, zum anderen im Hinblick auf die Entwicklung eines Sekundärkarzinoms.

Methodik

Auf Basis von acht Bestrahlungsplänen pädiatrischer Patienten mit M. Hodgkin, die retrospektiv analysiert wurden, wurden auf Grundlage verschiedener täglicher Bildgebungsszenarien die zusätzliche Bildgebungs-dosis zum Bestrahlungsplan addiert. Dabei wurden verschiedene Energien (kV/MV) sowie planare und CBCT Techniken verwendet und im Hinblick auf das Sekundärkrebsrisiko für Mamma und Lunge miteinander verglichen. Die Berechnungen des zusätzlichen Sekundärkrebsrisikos beruhen dabei auf mathematischen Modellen. Des Weiteren wurde der Einfluss der zusätzlichen Bildgebung auf die Risikoorganschonung durch eine Analyse der dosimetrischen Planqualität durchgeführt.

Ergebnisse

Das Kollektiv zeigt untereinander starke Abweichungen zwischen den einzelnen Plänen, sodass eher eine Einzelfallbetrachtung stattfinden sollte. Dennoch zeigen sich bei allen acht Patienten ähnliche Tendenzen.

Die kV-Bildgebung beeinflusst die Planqualität, v.a. in Bezug auf die Risikoorgan-schonung nur marginal, auch bei der Verwendung täglicher Volumenaufnahmen.

Ausgehend von einem Erkrankungsalter für den Sekundärtumor von 50 Jahren findet sich das geringste zusätzliche Risiko bei täglicher kV-Bildgebung mit 200° Rotationsaufnahmen (0,02 Fälle pro 10⁴ Patientenjahren (PY) für die Lunge und 0,07-0,08 Fälle pro 10⁴ PY für die Mamma). Leicht erhöhte Risikowerte erhält man für Verifikationsaufnahmen der selben Energie mit 360° Rotation (0,08 Fälle pro 10⁴ PY für die Lunge und 0,44-0,57 Fälle pro 10⁴ PY für die Mamma). Sollte keine kV-Bildgebung möglich sein, können zur täglichen Lagekontrolle auch planare 6MV Verifikationsaufnahmen angewandt werden, da auch hierbei das zusätzliche Risiko lediglich um 0,1 Fälle pro 10⁴ PY für die Lunge und < 1 Fall pro 10⁴ PY für die Mamma steigt. Eine tägliche Lagerungsverifikation mittels Volumenaufnahmen (360°) im MV-Bereich resultiert in nicht vernachlässigbar hohen zusätzlichen Dosen. Auch das zusätzliche Sekundärkrebsrisiko steigt dabei auf 0,7-0,8 Fälle pro 10⁴ PY für die Lunge und 3 Fälle pro 10⁴ PY für die Mamma.

Diese Werte steigen bei Erhöhung des Erkrankungsalters von 50 auf 70 Jahre weiter an, was das Risiko für die Lunge um den Faktor 4 erhöht, bei einer Erhöhung des Alters auf 90 Jahre um den Faktor 12.

Schlussfolgerung

Bei einer täglichen Bildgebung mit kV-CBCT-Verifikationsaufnahmen führt die zusätzliche Bildgebungs-dosis zu vertretbaren zusätzlichen Sekundärkrebsrisiken sowie immer noch adäquater Planqualität, weshalb tägliche Volumenaufnahmen im kV-Bereich durchaus empfehlenswert sind. Bei nicht vorhandener kV-Modalität empfiehlt sich die Lagekontrolle im MV-Bereich durch tägliche Achsen-Aufnahmen, nicht jedoch durch tägliche CBCTs. Eine Risikoreduktion kann man durch das Verwenden einer Teil-(200°) anstelle einer Vollrotation (360°) der CBCTs erreichen: das Risiko eines Mamma-Karzinoms kann dabei um den Faktor 7 gesenkt werden, da sich bei einer 200° Rotation die Gantry dorsal des Patienten bewegt und die Mamma somit erheblich geschont wird.

Abstract

Background

Modern radiation therapy offers the possibility of very precise tumor treatment. To implement this precision at its best, image guided radiation therapy has become the standard to verify the patients' position. However, depending on the frequency and technique, the additional radiation dose is not negligible. In this study the potential consequences of this imaging dose are evaluated considering a pediatric collective of patients with M. Hodgkin. This is done to evaluate the plan quality and the probability of development of secondary cancer.

Methods

Based on eight treatment plans of pediatric patients with M. Hodgkin, which were analyzed retrospectively, the additional imaging dose of different daily imaging scenarios was added to the treatment plan. Different energies (kV/MV) as well as planar and CBCT techniques were used and compared regarding secondary cancer risk for breast and lungs. The calculations of the additional cancer risk are based on mathematical modeling. Moreover, the influence of the additional imaging dose to reduce the organs at risk was assessed by analyzing the dosimetrical plan quality.

Results

There exists a huge variability between the single plans of the collective; as such an individual assessment should be preferred. However, all eight patients show similar tendencies. The influence of the kV-imaging on the plan quality, especially regarding the minimization of radiation to organs at risk, is just marginal, even with the use of daily volumetric images. Assuming the development of a secondary cancer at age 50, the lowest additional risk occurs with daily kV-imaging with a 200° rotation (0.02 cases per 10⁴ patient years (PY) for the lungs and 0.07-0.08 cases per 10⁴ PY for the breast). A 360° rotation with the same energy increases the risk slightly (0.08 cases per 10⁴ PY for the lungs and 0.44-0.57 cases per 10⁴ PY for the breast). If no kV-modality is available, planar 6MV verification images can be

applied to control the patients' position daily, as the additional risk merely increases about 0.1 cases per 10^4 PY for the lungs and < 1 cases per 10^4 PY. Daily positioning verification using 3D imaging with MV energies results in non-negligible high doses. Also, the additional secondary cancer risk increases to 0.7-0.8 cases per 10^4 PY for the lungs and 3 cases per 10^4 PY for the breast. These values increase if an older attained age of 70 years is considered; the risk rises by a factor of 4 for the lungs, with an attained age of 90 years the risk rises even by a factor of 12.

Conclusions

Daily imaging using kV CBCTs results in an acceptable additional secondary cancer risk as well as still appropriate plan quality. As such daily 3D imaging with kV energies is advisable. If no kV modality is available, positioning verification with MV energies should be done using planar images but not daily CBCTs. The risk can be reduced by using a partial (200°) rotation instead of a complete rotation (360°). For breast cancer the risk can be lowered by a factor of 7 as for a 200° rotation the gantry moves dorsal to the patient and the breast can be spared substantially.

1 Einleitung

In Deutschland stellen Tumorerkrankungen die zweithäufigste Todesursache hinter kardiovaskulären Erkrankungen dar. Man zählt jährlich etwa 400.000 – 500.000 Neuerkrankungen hierzulande, die aufgrund des demographischen Wandels, der immer älter werdenden Bevölkerung und des allgemeinen medizinischen Fortschritts stetig zunehmen werden [9].

Durch den großen Fortschritt in der heutigen Tumorthherapie steigt die Heilungsrate deutlich an, sodass für viele Tumorerkrankungen 5 Jahres-Überlebensraten von über 90% erreicht werden können [9]. Dieser Fortschritt beruht auf Verbesserungen der Operationsmöglichkeiten und -techniken, der Chemotherapien und der Strahlentherapie.

Die Strahlentherapie ist heutzutage ein wesentlicher Bestandteil des Konzepts der Tumorthherapie, 50-60% der Tumorbehandlungen beinhalten eine Behandlung mit ionisierender Strahlung [43]. Dabei wird auf Basis einer CT-Aufnahme mit physikalischen Maßnahmen mittels eines Planungssystems ein Bestrahlungsplan entwickelt, welcher die exakte Strahlendosis des Zielvolumens und des umliegenden Gewebes vorgibt.

Moderne Techniken ermöglichen dann bei der Durchführung eine präzise Applikation der Dosis, damit das Zielvolumen möglichst gut abgedeckt wird, das umliegende Gewebe allerdings bestmöglich geschont wird.

Die am häufigsten verwendete Form der Strahlentherapie ist die perkutane Strahlentherapie, bei der der Patient mit einem Elektronenlinearbeschleuniger (Linac) mit Hilfe von zumeist Photonen, seltener Elektronen, nicht invasiv von außen bestrahlt und somit therapiert wird [43].

Aufgrund der externen Strahlungsquelle durchdringt die Strahlung bis zum Erreichen des Tumors bzw. Zielvolumens auch gesundes Gewebe, welches möglichst gut geschont werden sollte. Somit ist das oberste Ziel der Strahlentherapie eine möglichst konformale Dosisverteilung zur optimalen Zielvolumenabdeckung.

Dazu werden verschiedene Techniken verwendet.

Als heutige Standard-Behandlungstechnik hat sich die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) etabliert. Die Verwendung dieser Methode hat sich in den letzten 20 Jahren am Universitätsklinikum des Saarlandes nahezu verdoppelt. So wurden in dieser Klinik 2017 inzwischen 80% der Bestrahlungen auf IMRT-Basis geplant und durchgeführt. Mit Hilfe der IMRT können komplexe Dosisverteilungen umgesetzt werden, die durch Modulation der Feldfluenz und einer inversen Bestrahlungsplanung erreicht werden.

Die Strahlentherapie trägt zu einem bedeutenden Teil zu den guten Heilungschancen und damit der erhöhten Anzahl an Langzeitüberlebenden von Tumorerkrankungen bei. Die Folge einer erfolgreichen Behandlung kann allerdings das Entstehen eines Sekundärkrebses sein, der sich unabhängig vom Primärtumor Jahrzehnte nach der eigentlichen Behandlung entwickeln kann. Durch die verwendete ionisierende Strahlung kann auch im gesunden Gewebe eine Veränderung der Erbsubstanz entstehen, die nicht vollständig durch Reparaturmechanismen ausgeglichen werden kann und es somit neue Tumoren entstehen können.

Die Inzidenz der Sekundärtumore liegt heutzutage etwa zwischen 6 und 10% [3] wobei etwa die Hälfte der Tumorpatienten eine Strahlentherapie erhalten [40]. Aufgrund dieser Zahlen ist das Abschätzen eines Sekundärkrebsrisikos heutzutage von großer Bedeutung. Durch den Einsatz neuerer Techniken wie z.B der IMRT verändert sich jedoch fraglich das Sekundärkrebsrisiko.

Diese Überlegungen gelten besonders bezüglich Kindern, da diese im Gegensatz zu Erwachsenen über wesentlich höhere Zellproliferationen und damit eine erhöhte Radiosensitivität verfügen, das Zielvolumen und die Risikoorgane aufgrund der geringeren Körpergröße näher beieinander liegen und nach einer erfolgreichen Behandlung eine deutlich längere Lebenszeit als bei einem Erwachsenen zu erwarten ist, was in der Summe eine potentiell höheres Risiko für einen Zweittumor darstellt.

Hinzu kommt, dass die exakte Reproduzierbarkeit der Lagerung des Patienten auf dem Tisch des Beschleunigers Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist. Die Lage sollte bei

jeder Fraktion möglichst der Lage des Planungs-CTs entsprechend. Dafür werden neben dem Gebrauch von Lagerungshilfen wie Masken, Vakuummatratzen, Hautmarkierungen und Raumlaser auch in regelmäßigen Abständen Verifikationsaufnahmen erstellt, um die Lage des Patienten vor der zu bestrahlenden Fraktion zu beurteilen und ggf. anzupassen.

Um Lagerungsfehler zu vermeiden und eine optimale Abdeckung trotz neuester Techniken wie der IMRT zu realisieren, ist es wünschenswert, möglichst vor jeder Fraktion die Lagerung des Patienten zu kontrollieren und bei Bedarf entsprechend anzupassen.

Dies kann über die sich immer stärker etablierende bildgeführte Strahlentherapie (Image Guided Radiotherapy, IGRT) erreicht werden. Dabei wird mit an dem Beschleuniger angebrachten Bildgebungssystemen vor der Bestrahlung eine Verifikationsaufnahme gefertigt und die Lage des Patienten entsprechend des Planungs-CTs angepasst.

Durch die auf ionisierender Strahlung basierenden Verifikationsaufnahmen entsteht bei der IGRT allerdings eine zusätzliche Dosisbelastung für den Patienten. Diese ist abhängig von der Art des Bildgebungssystems und der damit zusammenhängenden Energie, Anzahl der Projektionen und Häufigkeit der durchgeführten Aufnahme. Im klinischen Alltag werden verschiedene Verifikationsaufnahmen anhand verschiedener Bildgebungsmodalitäten durchgeführt.

Gerade bei Kindern ist eine besonders präzise Bestrahlung von enormer Bedeutung, weshalb sich vor allem bei ihrer Behandlung die Frage der täglichen Lagekontrolle stellt. Die zusätzliche Dosis, die durch die Verifikationsaufnahmen anfällt, kann sich aber gerade bei diesen Patienten potentiell negativ auf das Risiko auswirken, Jahrzehnte nach der Behandlung an einem Sekundärkrebs zu erkranken.

Somit ist es von großer Bedeutung, ob das Sekundärkrebsrisiko sich durch eine engmaschigere Lagerungskontrolle bei Kindern erhöht und welche Bildgebungsmodalität die geringste Risikoerhöhung mit sich bringt.

Ziel dieser Arbeit ist das Herausarbeiten der bestmöglichen täglichen Bildgebung, die die zusätzliche Dosis und das zusätzliche Sekundärkrebsrisiko möglichst gering hält, gleichzeitig aber eine adäquate Lagerungskontrolle zulässt.

Dazu wurden original Bestrahlungspläne verwendet, bei denen eine zusätzliche tägliche Bildgebung simuliert wurde, die entsprechende applizierte Dosis dazu addiert und mit Hilfe mathematischer Modelle und einer Software zur Risikoabschätzung das zusätzliche Sekundärkrebsrisiko berechnet, um die verschiedenen Möglichkeiten der täglichen Verifikationsaufnahmen zu analysieren und miteinander zu vergleichen und damit den fraglich täglichen Einsatz der IGRT und seinen möglichen Folgen beurteilen zu können.

Zusätzlich wurde eine Analyse der dosimetrischen Planqualität durchgeführt, um den Einfluss der zusätzlichen Bildgebung auf die Risikoorgane darzustellen.

Die Arbeit gliedert sich in vier Teile. Der Grundlagenteil beinhaltet neben medizinischen Grundlagen zu Morbus Hodgkin, physikalische und strahlenbiologische Grundlagen, sowie eine Einführung in die Strahlentherapie. Kapitel Material und Methodik zeigt die Vorgehensweise der Arbeiten mit allen durchlaufenen Schritten, sowie eine Erläuterung und Interpretation der Ergebnisse im darauffolgenden Ergebnisteil. Zuletzt werden die Ergebnisse in den aktuellen klinischen Kontext gebracht und kritisch diskutiert.

2 Grundlagen

2.1 Medizinische Grundlagen (Morbus Hodgkin)

M. Hodgkin bezeichnet eine maligne Erkrankung des Lymphsystems, welche sich zunächst lokal entlang der Lymphknoten, später auch systemisch mit extralymphatischer Organbeteiligung wie Knochenmark, Leber und Lunge manifestiert [19].

Die jährliche Inzidenz liegt in Deutschland bei dieser Erkrankung bei 3/100.000 Patienten, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind. Charakteristisch ist der zweigipflige Verlauf mit Erkrankungshäufungen um das 30. und 60. Lebensjahr [1].

Bei Kindern bildet das Hodgkin-Lymphom mit einer Inzidenz von 0,5/100.000 Kindern unter 15 Jahren etwa 5-6% der malignen Erkrankungen im Kindesalter. Mit steigendem Alter der Kinder steigt auch die Inzidenz an. Die geschlechtsspezifische Verteilung im Kindesalter liegt bei 2-3 : 1 (m/w) [6].

Die Prognose bei Kindern < 20 Jahren ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 95% ausgesprochen gut [16].

Prädisponierende Faktoren für das Hodgkin-Lymphom sind neben einer positiven Familienanamnese und genetischen Ursachen auch vergangene Zytostatikatherapien und eine immunsuppressive Therapie. Ein vermehrtes Auftreten in Zusammenhang mit Virusinfektionen, vor allem dem Epstein-Barr-Virus (EBV), zum Teil auch HIV, ist nachgewiesen und eine wichtige Komponente hinsichtlich der Ursachenforschung. Dabei sind bei 50% der Hodgkin-Lymphome EBV-Genom-Fragmente in den für das Hodgkin-Lymphom charakteristische Sternberg-Reed-Zellen nachzuweisen [6].

Prognostisch ungünstige Risikofaktoren, die deshalb vor allem in der Therapieplanung berücksichtigt werden sollten, sind laut der Deutschen Hodgkin-Lymphom-Studien-Gruppe eine hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG >50mm in der ersten Stunde ohne B-

Symptomatik und >30mm mit B-Symptomatik), drei oder mehr befallene Lymphknotenregionen, ein großer Tumor im Mediastinum sowie ein extranodaler Befall [1].

Pathologisch kennzeichnet sich das monoklonale B-Zell-Lymphom durch das Auftreten von monoklonalen CD30 positiven Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen sowie reaktiven CD3 positiven T-Lymphozyten, Monozyten, Eosinophilen und Fibroblasten, was in Abbildung 2.1 als histologisches Präparat dargestellt wird.

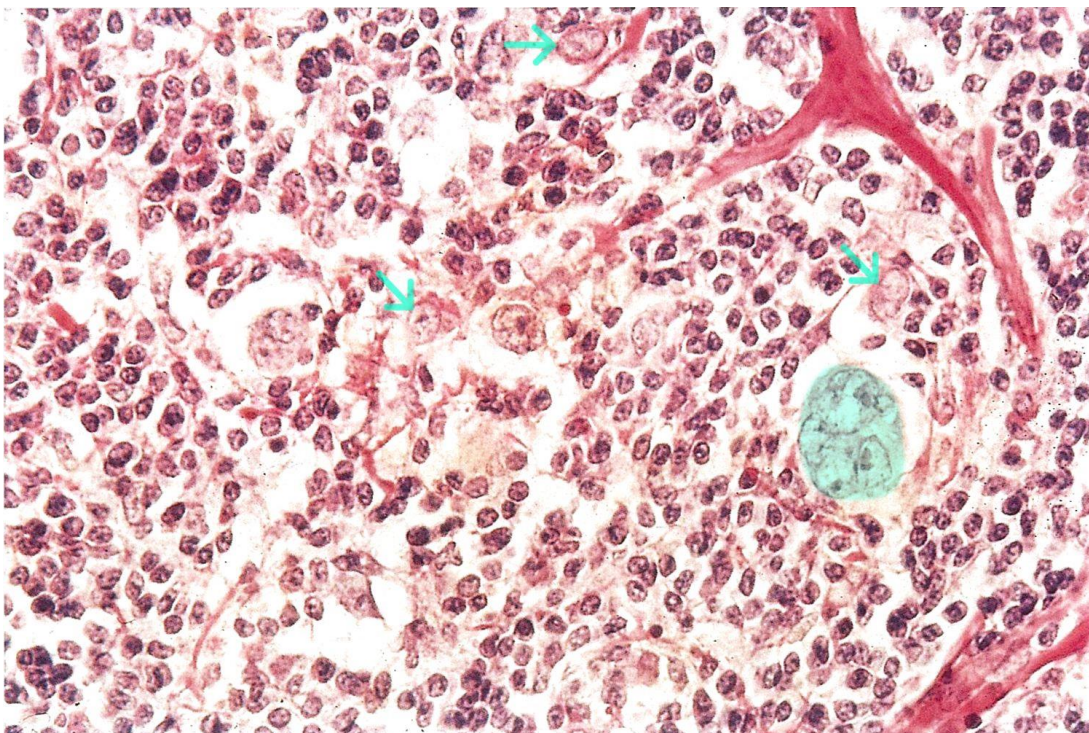


Abbildung 2.1: Histologisches Lymphknotenpräparat supraklavikulär bei M. Hodgkin: Lymphknoten mit weitestgehend gestörter Grundarchitektur und teils diffuser, teils interfollikulärer Infiltration mit typischen Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen: mehrkernige Sternberg-Reed-Zellen (grüne Fläche) und einkernigen Hodgkin-Zellen (Pfeile) [1]

Histologisch unterteilt wird das Hodgkin-Lymphom laut der WHO in das zu 8-20% vorkommende noduläre Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom (NLPHL) und das zu 80-92% vorkommende klassische Hodgkin-Lymphom, welches wiederum in die

Unterformen der nodulären Sklerose (40-45%), des Mischtyps (30-45%), des lymphozytenreichen (3%) und des lymphozytenarmen (<1%) Typs eingeteilt wird [1,16,19].

Das Hodgkin-Lymphom präsentiert sich in der Großzahl (ca. 80%) der Fälle mit einer schmerzlosen Lymphknotenschwellung von derber und gummiartiger Konsistenz, vor allem zervikal, seltener axillär oder inguinal. Des Weiteren äußert sich das Hodgkin-Lymphom durch das Auftreten der klassischen B-Symptomatik wie Fieber unklarer Genese $>38^{\circ}\text{C}$, Nachtschweiß, unklarer Gewichtsverlust ab 10% des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten; bei ausgeprägtem Lymphknotenbefall oder Organbeteiligung sind auch Reizhusten, retrosternaler Druckschmerz, Dyspnoe, Hepato- und Splenomegalie sowie eine Veränderung des Blutbilds (ggf. Panzytopenie) durch den Befall des Knochenmarks möglich [1,16,19].

Eine umfassende Diagnostik beinhaltet neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung zur Vervollständigung des Clinical Staging ein CT des Halses, des Thorax, des Abdomens, einen Röntgen-Thorax in zwei Ebenen, eine Abdomensonographie, Labor (Blutbild, klinische Chemie, CD30 AK, CD25 AK), ein FDG-PET-CT oder eine Skelettszintigraphie, ggf. MRT und Knochenmarksbiopsie mit Histologie und Zytologie. Ein weiterer unerlässlicher Bestandteil der Diagnostik ist die histologische Sicherung durch ggf. wiederholte Biopsie von vergrößerten oder verdächtigen Lymphknoten (Einteilung der Lymphknotenregionen in Abbildung 2.2), wobei eine Feinnadelbiopsie nicht ausreichend ist und deshalb eine Lymphknotenexstirpation durchgeführt werden muss [6,16].

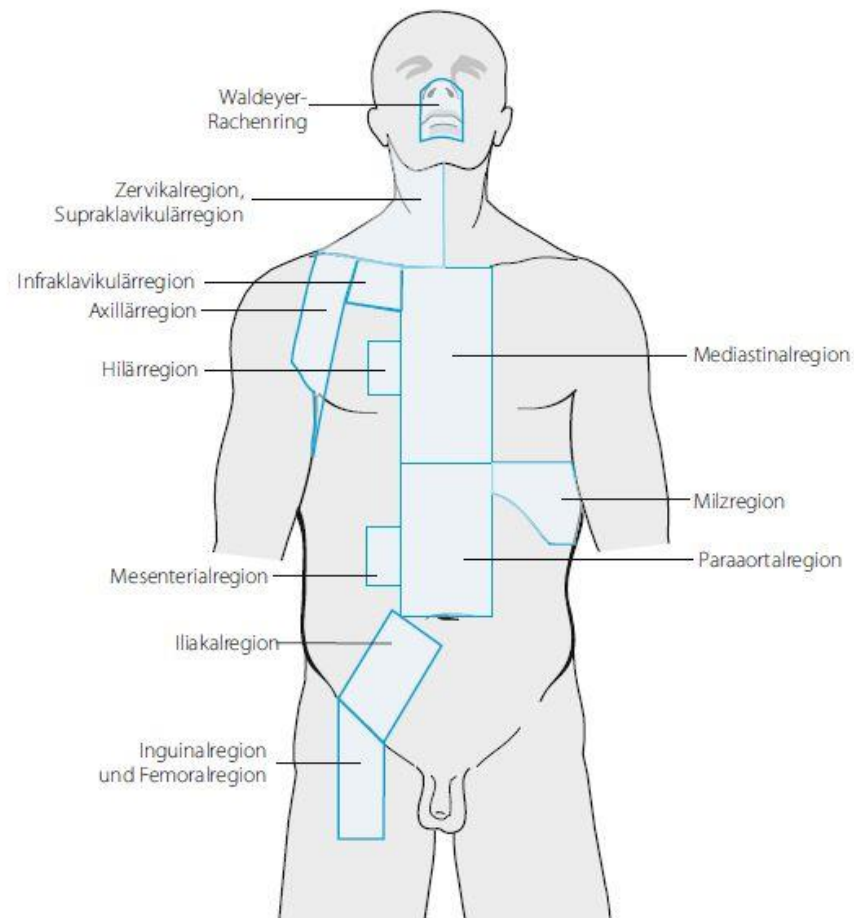


Abbildung 2.2: Einteilung der Lymphknotenregionen zur Stadienbestimmung [44]



Abbildung 2.3: CT-Thorax in axialem Schnitt in Höhe Th 3 nach Kontrastmittelgabe bei M. Hodgkin, V. brachiocephalica dextra im Übergang in die V. cava superior (1), mediastinales Lymphom (2) im oberen, hinteren Mediastinum rechts paratracheal, Trachea (3), A. subclavia sinistra (4), V. brachiocephalica sinistra (5) [1]

Die genaue histologische Sicherung des Erkrankungstyps ist aus prognostischen und therapeutischen Gründen vor Therapiebeginn von großer Bedeutung.

Die Ann-Arbor-Klassifikation nimmt eine Unterteilung in vier Stadien je nach Ausmaß des Befalls vor (s. Tabelle 2.1) [19].

Tabelle 2.1: Stadieneinteilung des Morbus Hodgkin (Ann-Arbor-Klassifikation) [19]

Stadium	Befund
St. I	Befall einzelner Lymphknotenregionen oder eines extralymphatischen Organs (Milz, Thymus, Waldeyer Rachenring)
St. II	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Diaphragmas oder lokaler Befall extralymphatischer Organe mit einer oder mehreren Lymphknotenregionen ebenfalls auf derselben Diaphragmaseite
St. III	Befall mehrerer Lymphknotenregionen beidseits des Diaphragmas mit oder ohne lokalisiertem extralymphatischen Organbefall oder Milzbefall oder beidem
St. IV	Diffuser oder disseminierter Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Organen mit oder ohne Lymphknotenbefall.
	Zusätzliche Unterteilung jedes Stadiums in Kategorie A und B; A= Fehlen definierter B-Symptomatik B=Vorhandensein definierter B-Symptomatik

Zu therapeutischen Zwecken wird nochmals eine Unterteilung in ein frühes, intermediäres und fortgeschrittenes Stadium vorgenommen.

Therapeutisch wird allgemein eine kurative Polychemotherapie mit einer ergänzenden Radiotherapie empfohlen. Die genaue Therapie richtet sich allerdings nach der Stadieneinteilung. Mit steigendem Stadium wird die Chemotherapie eskaliert, bei der Radiotherapie wird eine gesteigerte Dosis verwendet. Mittlerweise werden größtenteils Risiko-adaptierte Therapien angewandt [19].

Während bei Erwachsenen mit einem frühen Stadium eine zweifache ABVD (Adriamycin/Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin)-Chemotherapie mit anschließender 20Gy-Involved Field (IF)-Radiotherapie empfohlen wird, wird bei der intermediären Form eine zweifache BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison/Prednisolon)-Chemotherapie plus eine zweifache ABVD-Chemotherapie plus eine 30Gy-IF-Radiotherapie empfohlen. Beim fortgeschrittenen Stadium findet eine eskalierte sechsfach BEACOPP-Chemotherapie mit einer 30Gy PET-basierten Radiotherapie bei Restlymphomen >2,5cm statt. Bei erkrankten

Kindern wird eine nach dem Stadium der Erkrankung ausgewählte Polychemotherapie gewählt und ggf. durch eine Radiotherapie ergänzt.

Speziell bei erkrankten Kindern wird eine Risiko-adaptierte Therapie angestrebt, die an das Stadium und Ansprechen der Therapie angepasst wird. Eine alleinige Radiotherapie, wie sie in der Vergangenheit im Frühstadium angewandt wurde, wird heutzutage aufgrund der inakzeptablen Spätfolgen nicht mehr durchgeführt. Vielmehr wird eine Therapie bestehend aus einer Chemotherapie und ggf. einer ergänzenden low-dose Radiotherapie zum Beispiel nach dem Konzept der EuroNet-PHL-C1-Studie durchgeführt [24].

Die EuroNet-PHL-C1-Studie ist eine internationale Therapieoptimierungsstudie für Erst- und Rezidivbehandlung für Kinder und Jugendliche mit einem Hodgkin Lymphom bis zum vollendeten 18. Lebensjahr. Dabei wird getestet, ob bei einem adäquaten Ansprechen der Chemotherapie gefahrlos auf eine Radiotherapie verzichtet werden kann, um Langzeitfolgen der Radiotherapie zu vermeiden. Auch der Verzicht des Chemotherapeutikums Procarbazin mit der Auswirkung auf die Fertilität des Mannes und der therapiebedingten prämenstruellen Menopause bei der Frau wird mit diesem Protokoll getestet. Das Behandlungsschema gestaltet sich wie folgt: die Patienten werden je nach Stadium der Erkrankung in drei Gruppen unterteilt, in eine low-risk group (TG1), intermediate risk group (TG2) und high risk group (TG3). Als Chemotherapeutikum wird in jeder der Gruppen zwei Zyklen OEPA (Etoposid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison/ Prednisolon) appliziert. In der Gruppe TG2 werden zusätzlich zwei Zyklen COPP/COPDAC (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon, Procarbazin bzw. Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon, Dacarbazin) verabreicht, in der Gruppe TG3 erhält der Patient zusätzlich zu den zwei Zyklen OEPA vier Zyklen COPP/COPDAC. Eine Radiotherapie mit 19,8 Gy Dosis wird in allen drei Gruppen nur bei einer ausbleibenden adäquaten Antwort auf zwei Zyklen OEPA eingeleitet [24,27].

Aufgrund der guten prognostischen Heilungsverläufe ist die Entstehung von Zweitneoplasien sehr hoch. Mit 7-8% Zweitneoplasien nach 15 Jahren und 10-28% nach 20 Jahren ist dies die wichtigste Spätkomplikation des Morbus Hodgkins, was vor allem bei Kindern ein Problem darstellt [3]. Solide Tumore wie Mamma-, Lungen- und Schilddrüsentumore, aber auch akute myelotische Leukämien sind vor allem auf die Durchführung der Radiotherapie

zurückzuführen. Gerade beim Auftreten eines Hodgkin-Lymphoms bei Kindern ist das Risiko durch die gute Prognose und die weiterhin noch hohe Lebenserwartung extrem hoch, da die Entstehung einer Zweitneoplasie erst im Zeitraum mindestens 20 Jahren nach Erstbehandlung auftritt.

Um dieses Risiko möglichst gering halten zu können, werden in dieser Arbeit Simulationen bezüglich des Sekundärkrebsrisikos bei bildgeführter Strahlentherapie und mögliche Optimierungsvorschläge der Radiotherapie bei Kindern mit Morbus Hodgkin durchgeführt und aufgestellt.

2.2 Physikalische Grundlagen

2.2.1 Ionisierende Strahlung

Physikalische Grundlage der Strahlentherapie ist die Energieübertragung an biologisches Gewebe durch ionisierende Strahlung.

Ionisierende Strahlung beschreibt einen Energietransport, bei dem Elektronen aus der Hülle von Atomen bzw. Molekülen herausgelöst werden und somit ein kurzfristig positiv geladenes Teilchen, ein sogenanntes Ion, entsteht. Durch das Auftreffen ionisierender Strahlung auf das biologische Gewebe können dort schwere Schäden verursacht werden [36].

Weiter kann unterschieden werden zwischen direkt und indirekt ionisierender Strahlung. Während bei der direkt ionisierenden Strahlung die Strahlung von geladenen Teilchen selbst (Elektronen, Protonen) die Atome in unmittelbarer Nachbarschaft ionisiert, läuft die Entstehung der indirekten Strahlung in zwei Schritte ab: zuerst werden von den ungeladenen Teilchen (Neutronen, Photonen) durch Wechselwirkung mit Materie elektrisch geladene Teilchen, sog. Sekundärteilchen, erzeugt; diese wiederum ionisieren nun die Atome entlang ihrer Bahn, genau wie primär geladene Teilchen [28].

2.2.2 Wechselwirkung von Strahlung mit Materie

Die in der Strahlentherapie vorwiegend eingesetzte Photonenstrahlung wechselwirkt mit dem Gewebe. Das Prinzip der Energieabsorption von Photonen im Gewebe des Patienten spielt eine wichtige Rolle in der Strahlentherapie und wird daher im Folgenden genauer dargestellt.

Trifft ein monoenergetisches, eng kollimiertes Photonenstrahlbündel auf einen Absorber, wird die Strahlungsintensität entsprechend des Lambert-Beerschen-Absorptionsgesetzes abgeschwächt, was wie folgt beschrieben wird [38]:

$$I_1 = I_0 10^{-\varepsilon cd} \quad (2.1)$$

I_1 : Intensität des transmittierten Lichts

I_0 : Intensität des einfallenden Lichts

ε : Extinktionskoeffizient

d : Schichtdicke

Die Schwächung des Photonenbündels ist abhängig von der Dicke des Absorbers sowie von dem Schwächungskoeffizienten. Dieser wiederum setzt sich zusammen aus den Schwächungskoeffizienten für die drei wichtigsten Wechselwirkungsprozesse, dem Photoeffekt, dem Comptoneffekt und dem Paarbildungseffekt [38].

2.2.3 Energiedosis

Die in der Strahlentherapie entscheidende physikalische Größe zur Beurteilung der Wirkung auf eine gewisse Masse Gewebe wird als Energiedosis D bezeichnet und ist definiert als

$$\text{Energiedosis} = \frac{\text{absorbierte Energie}}{\text{Masse des absorbierenden Mediums}} \quad \left[\text{Gy} = \frac{\text{J}}{\text{kg}} \right] \quad (2.2)$$

Dabei wird die Strahlendosis definiert als der Quotient der Menge an Strahlenenergie, die in einem bestimmten Medium in einem definierten Volumen und der darin enthaltenen Masse des Mediums absorbiert wird [36,47].

Die verwendete Definition kann auf alle beliebigen Medien bzw. Gewebe übertragen werden, wobei in der Strahlentherapie das Medium Wasser als Referenzmedium betrachtet wird.

2.2.4 Linearer Energietransfer

Der lineare Energietransfer (LET) beschreibt die Energieabgabe durch Ionisationsprozesse durch den mittleren Energieverlust dE entlang des Weges ds . Dies beeinflusst neben der Menge der Energiedosis entscheidend die Wirkung auf das biologische Gewebe. Dadurch wird die Strahlenwirkung auch von der räumlichen Verteilung der übertragenen Energie beeinflusst [28].

Die Strahlenqualität wird somit über den linearen Energietransfer charakterisiert [20,47].

$$LET = \frac{dE}{ds} \quad \left[\frac{keV}{\mu m} \right] \quad (2.3)$$

Ionisierende Strahlung wird anhand des LET in dicht ionisierende Strahlung (Hoch-LET $> 3,5keV/\mu m$) und locker ionisierende Strahlung (Nieder-LET $< 3,5keV/\mu m$) unterteilt (s. Abbildung 2.4). Die biologische Wirksamkeit ist dabei im Allgemeinen umso größer, je höher bzw. dicht ionisierender der LET einer Strahlung ist.

Als Beispiel einer Nieder-LET-Strahlung ist die vor allem in der Strahlentherapie angewandte Photonen- und Elektronenstrahlung zu nennen, während die sehr viel seltener angewandte Protonenstrahlung zu den Hoch-LET-Strahlungen zählt. Im Unterschied zur Nieder-LET-Strahlung ist bei der Hoch-LET-Strahlung mehr Ionisation pro Wegstrecke zu verzeichnen [20].

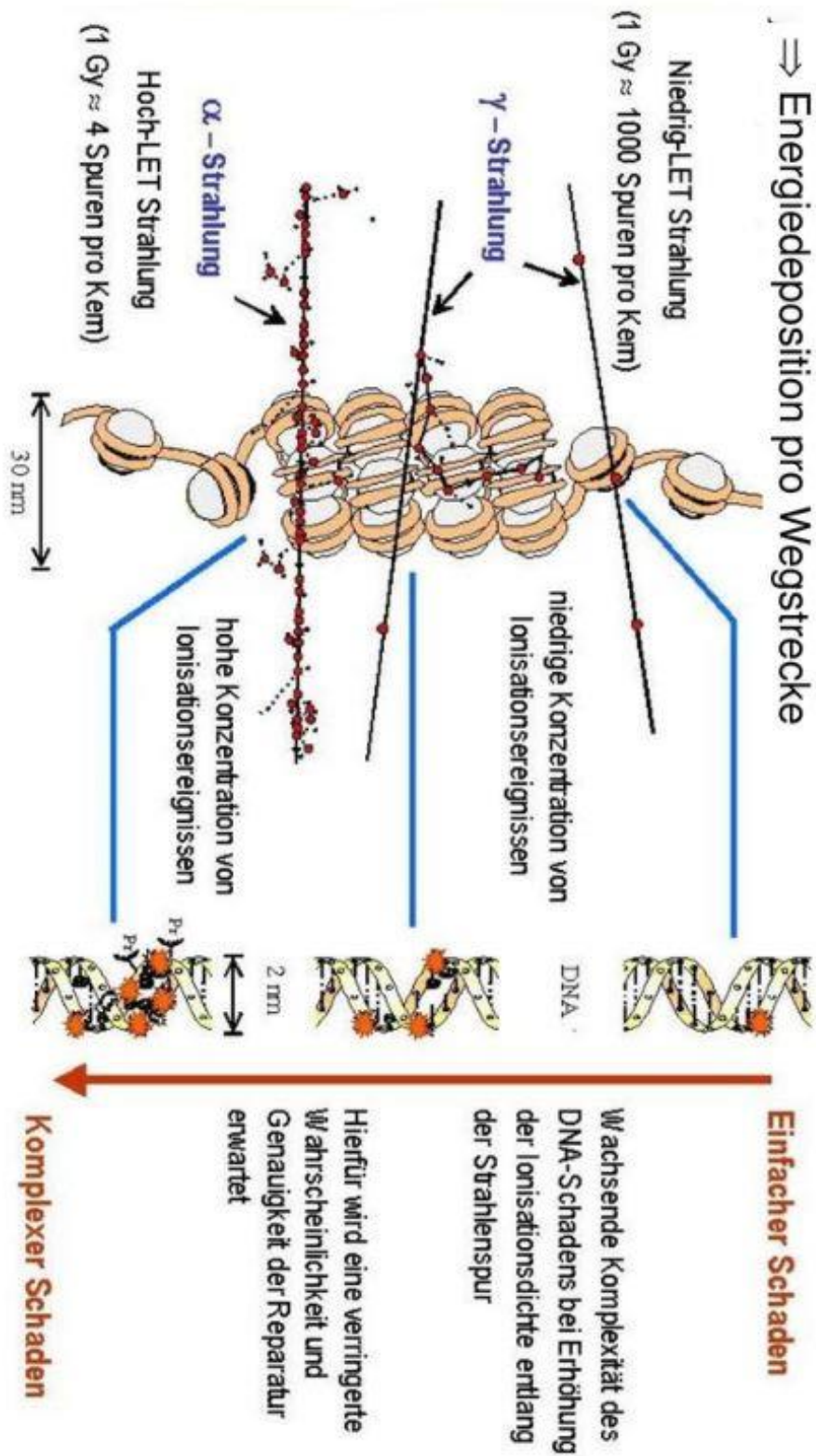


Abbildung 2.4: Darstellung von Nieder-LET-Strahlung und Hoch-LET-Strahlung und deren Auswirkung auf den an der Zelle verursachten Schaden [35]

2.3 Biologische Grundlagen

2.3.1 Zelluläre Strahlenwirkung

Allgemein zielt die Strahlentherapie darauf ab, den funktionellen Tod der Zelle zu bewirken. Dies kann durch biologische Wechselwirkungen mit physikalischer, physikalisch-chemischer, biochemischer und biologischer Genese erfolgen, indem ionisierende Strahlung die Absorption von Energie bewirkt [47].

Der Zellkern bzw. die darin enthaltene DNA ist das bedeutendste Target bei der Zelltötung durch Strahlung, da die Strahlenwirkung radiogene Mutationen in der DNA bewirkt und somit die Klonogenität verliert [20].

Die Wirkung der Strahlung auf die Zelle kann man einteilen in direkte und indirekte Strahlenwirkung (Abbildung 2.5). Dabei erreicht die direkte Strahlenwirkung ihren Effekt durch die direkte Einflussnahme auf die DNA, während die indirekte Strahlenwirkung ihre Wirkweise über Zwischenschritte erreicht: die Strahlungsenergie wird primär an ein anderes Molekül (Wasser) als an das Zielmolekül abgegeben. Die Strahlung lässt dabei Radikale entstehen, die über Radikalkettenreaktionen zur Schädigung der DNA der Zielzelle führen. Zu erwähnen ist hier die Radiolyse des Wassers, bei der durch Energieabsorption ein Elektron und ein H_2O^+ Ion gebildet werden. Danach entsteht ein Radikal. Der relative Anteil der direkten und indirekten Strahlenwirkung hängt von Ionisationsdichte der angewandten Strahlung ab, so finden bei locker ionisierender Strahlung weitestgehend indirekte Interaktionen statt [20].

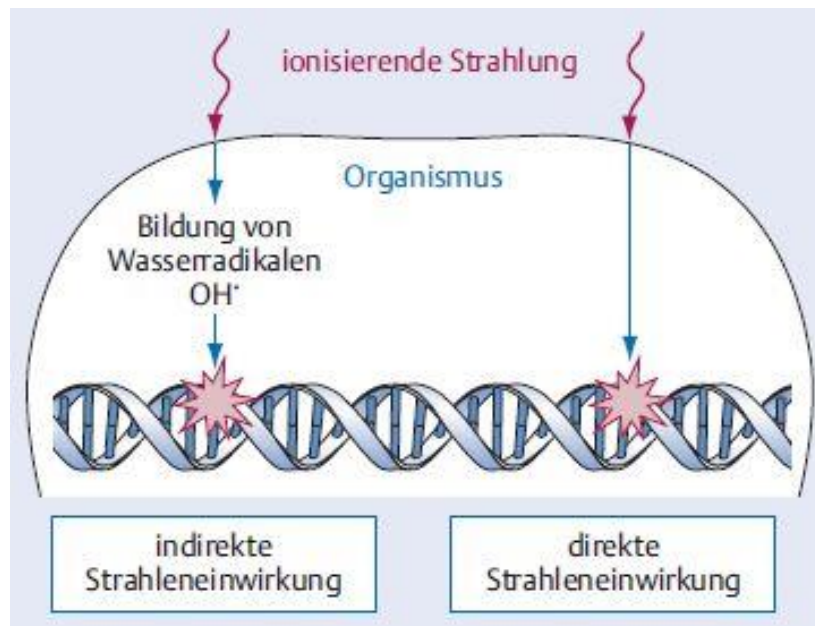


Abbildung 2.5: Direkte und indirekte Strahlenwirkung auf die DNA [33]

Ionisierende Strahlung fungiert als Stressor für intrazelluläre Signaltransduktion und beeinflusst dadurch die Signaltransduktionskette verschiedenster zellulärer Reaktionen wie z.B. die Proliferationsgeschwindigkeit. Verschiedene Schadenformen der DNA können durch ionisierende Strahlung entstehen: Einzelstrangbrüche, Basenschäden, Doppelstrangbrüche, gehäufte Läsionen, sog. Bulky Lesions, bei denen mehrere Schäden dicht nebeneinander liegen, DNA-Protein-Verbindungen, also kovalente Bindungen zwischen Kernproteinen und der DNA [20,36,47]. Die verschiedenen Formen der strahleninduzierten DNA-Schäden sind in Abbildung 2.6 dargestellt.

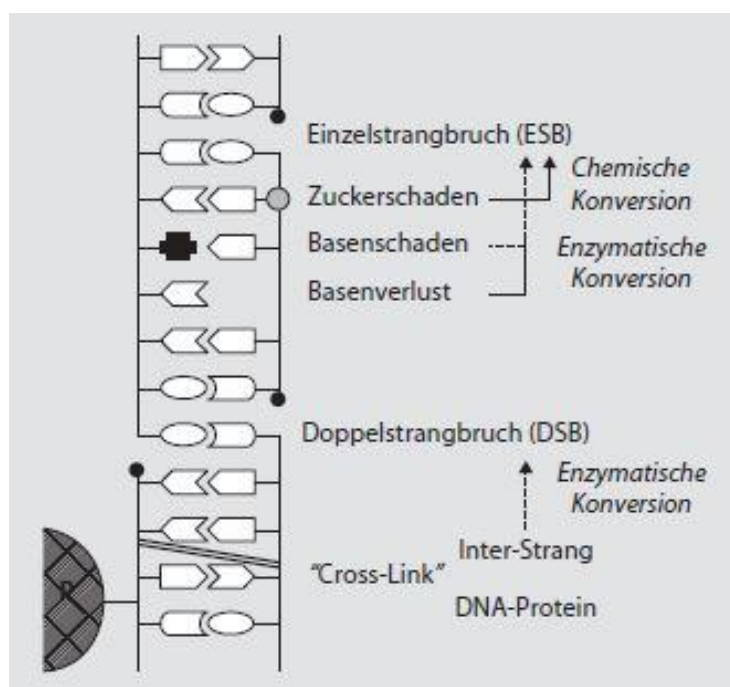


Abbildung 2.6: Typen der strahleninduzierten DNA-Schäden [47]

Bei der Bestrahlung des Gewebes mit 1Gy Dosis entstehen etwas 4000 bis 5000 DNA-Schäden pro Zelle. Dabei sind v.a. Basenschäden zu verzeichnen (ca. 3000/1Gy) sowie Einzelstrangbrüche (ca. 1000/1Gy) und die entscheidenden Doppelstrangbrüche (ca. 40/1Gy).

Effiziente Reparaturmechanismen helfen der Zelle viele Strahlenschäden ohne Folgen an ihrer DNA zu überstehen. Funktioniert diese Reparatur jedoch nicht, kommt es zu dem Phänomen des klonogenen Zelltodes, bei dem die Zelle nicht unmittelbar nach Wirkung der Strahlung abstirbt, sondern sich zuvor noch einige Male teilt, bevor die Chromosomenschäden die Mitose nicht beenden lassen.

Der Reparaturmechanismus bei Einzelstrangbrüchen und Basenschäden besteht zum größten Teil aus Basenexzisionsreparatur, bei der geschädigte DNA entfernt wird, ein Ersatz komplex-mutanter Basenpaare stattfindet und danach die DNA-Kette neu verknüpft wird (Abbildung 2.7). Bei der Reparatur der DNA-Doppelstrangbrüche gestaltet sich dieser Vorgang etwas komplexer, da die unmittelbar räumlich benachbarte Matrize fehlt. Daher

erfolgt die Reparatur durch die zwei Mechanismen des Non-Homologous End Joining und der homologen Rekombination.

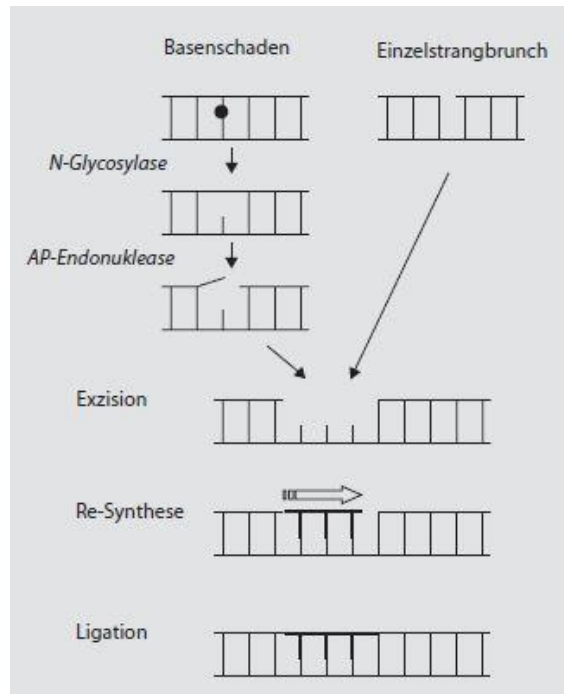


Abbildung 2.7: Reparatur von DNA-Einzelstrangschäden mittels Basenexzisionsreparatur [47]

Entscheidend für die biologische Wirksamkeit der Bestrahlung sind die residuell nicht reparierten oder falsch reparierten Doppelstrangbrüche. Diese führen über Chromosomenabberationen mit azentrischen Fragmenten, also dem Verlust lebenswichtiger genetischer Informationen, bei der folgenden Mitose zum Zelltod oder durch Translokation zur Entartung.

Zu den Einflussfaktoren auf das Zellüberleben nach Bestrahlungen zählen neben der genetisch bedingten Strahlenempfindlichkeit auch die Reparaturfähigkeit der Zelle sowie die Zellzyklusphase, in der die Zelle bestrahlt wird, die Fraktionierung der Strahlendosis, die Dauer der Bestrahlung und die Strahlenart. Eine Darstellung der Strahlenempfindlichkeit einer Zelle während der verschiedenen Phasen des Zellzyklus findet sich in Abbildung 2.8.

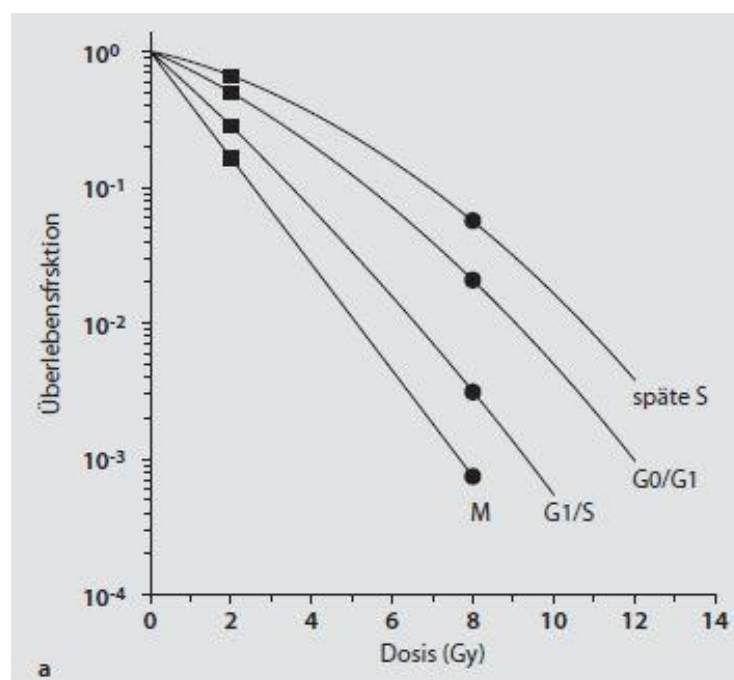


Abbildung 2.8: Variation der zellulären Strahlenempfindlichkeit während des Zellzyklus [47]

Bei der Bestrahlung asynchron sich teilender Zellpopulationen werden zuerst die empfindlichsten Zellen abgetötet, der relative Anteil klonogener Zellen steigt dadurch in den resistenten Phasen des Zellzyklus, und die überlebenden Zellen bilden einen dosisabhängigen G2-Block. Dadurch findet eine partielle Synchronisation der Zellzyklusverteilung statt. Danach teilen sich die vorübergehend synchronisierten Zellen wieder auf alle Phasen des Zellzyklus auf (Redistribution).

2.3.2 Zellüberlebenswahrscheinlichkeit

Um die Dosis-Effekt-Beziehung der zellulären Wirkung ionisierender Strahlung darzustellen, werden verschiedene biologische Modelle hinzugezogen, u.a. zur Darstellung der Zellüberlebenswahrscheinlichkeit. Dies kann in halb-logarithmischer Form anhand der sog. Zellüberlebenskurve (Abbildung 2.9) dargestellt werden. Dabei wird die Zahl der

überlebenden Zellen in Relation zur applizierten Dosis gesetzt. Die anfängliche, nur gering ausgeprägte Krümmung wird als „Schulter“ bezeichnet und beschreibt die Erholungs- und Reparaturfähigkeit des Gewebes. Danach ist ein deutlicher Abfall der Kurve zu vernehmen.

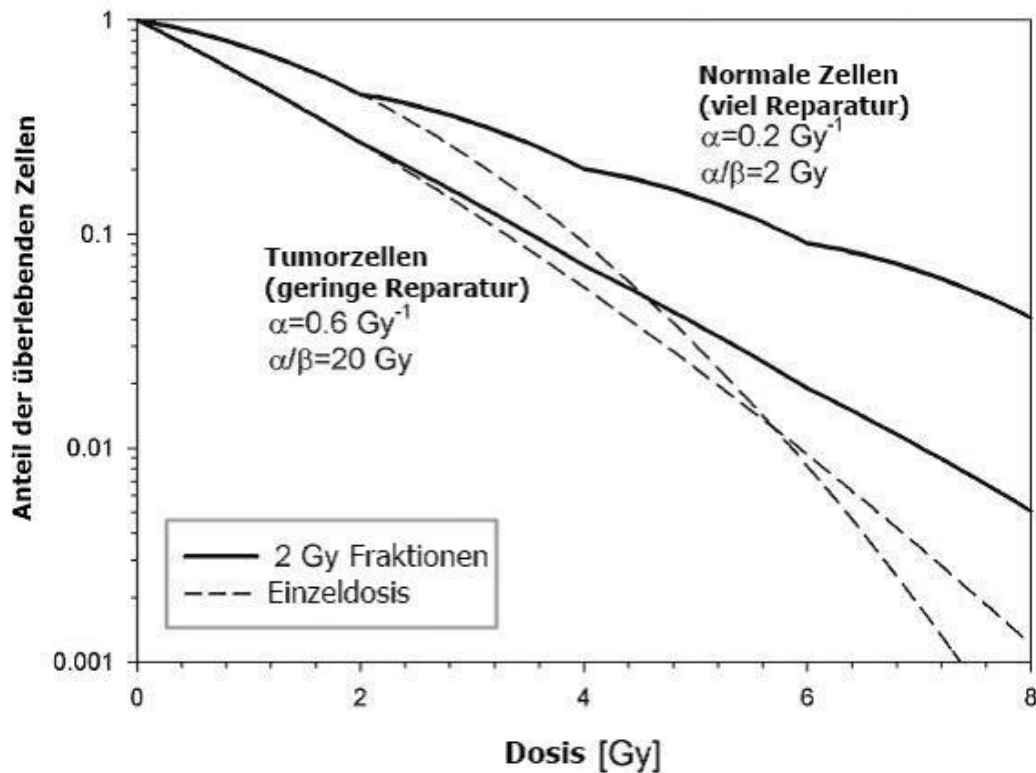


Abbildung 2.9: Dosis-Effekt-Kurve von früh- und spät reagierenden Geweben, steiler Verlauf der Schulter für Gewebe mit niedrigem α/β -Wert, flacher Verlauf der Schulter für Gewebe mit hohem α/β -Wert. [23]

Die Überlebenskurve des LQ-Modells setzt sich aus mindestens zwei Komponenten zusammen: einer linearen Komponente alpha für geringe bzw. fehlende Reparaturrate und einer quadratischen Komponente beta für eine höhere Reparaturrate, wodurch die Steigung der Schulter bestimmt wird. Die lineare Komponente (alpha-Term) ist proportional zur Dosis D , während die quadratische Komponente (beta-Term) direkt proportional zum Quadrat der Dosis ist [36].

$$-\ln(SF) = \alpha D + \beta D^2 \quad (2.4)$$

$$SF(D) = e^{(-\alpha D + \beta D^2)} \quad (2.5)$$

SF: Anteil der überlebenden Zellen

α, β : gewebespezifische Konstanten für zelluläre Strahlenempfindlichkeit

D: applizierte Dosis in Gy

Ist der dominierende Anteil der quadratische Anteil ($\beta \gg \alpha$), so ist die Schulter stark ausgeprägt, d.h. es werden mehr Zellen repariert. Dieses Verhalten sieht man z.B. nach der Verwendung von Nieder-LET-Strahlung [14].

Ist der dominierende Anteil der lineare Anteil ($\alpha \gg \beta$), finden nur wenige Reparaturen statt, die Doppelstrangbrüche überwiegen also [14].

Anhand des alpha/beta-Wertes kann man die Organe des menschlichen Körpers in zwei Gruppen gliedern: die erste Gruppe bilden Organe mit einem hohen alpha/beta-Wert (7-20Gy), die früh reagieren, bei denen der lineare alpha-Anteil zu Beginn der Schulter überwiegt und eine relativ geringe Reparaturleistung vorliegt. In diese Gruppe fallen neben Tumorgewebe die Schleimhäute, die Haut, das Knochenmark und Samenepithelien. Organe mit einem niedrigen alpha/beta-Wert zwischen 1-5 Gy bilden wiederum die zweite Gruppe, sie reagieren spät, zeigen durch die Dominanz des quadratischen Terms beta eine starke Krümmung der Kurve und weisen auf eine hohe Reparaturkapazität hin. In dieser Gruppe sind u.a. das Gehirn, das Rückenmark, die Niere, die Lunge, die Leber und die Schilddrüse zu finden [20].

2.3.3 Fraktionierung der Dosis

Die Erholungsfähigkeit der meisten Normalgewebe ist deutlich besser als die von Tumorgewebe. Aus diesem Grund wird in der Strahlentherapie die Gesamtdosis in mehrere Einzeldosen aufgeteilt, damit im gesunden Gewebe während der Bestrahlungspause intrazelluläre Erholungsvorgänge von statten gehen können und sich die gesunden Zellen von subletalen und potentiell letalen Strahlenschäden erholen können. Dies wird auch als Elkind-Effekt bezeichnet. Das bestrahlungsfreie Intervall reicht den Tumorzellen allerdings nicht aus um sich vollständig zu erholen [20].

Diese Phänomene prägen sich aufgrund des unterschiedlichen Verhaltens des Normalgewebes und des Tumorgewebes aus, da Tumorzellen eine höhere Proliferationsrate als gesunde Zellen zeigen und damit einen Angriffspunkt der Strahlentherapie darstellt.

Aufgrund umfangreicher Untersuchungen ist durch die Fraktionierung eine deutliche Reduktion der chronischen Nebenwirkungen durch die Erholung von subletalen Strahlenschäden zu vermerken [47].

Um den Effekt zu erreichen muss eine höhere Gesamtdosis angewandt werden, die durch den Fraktionierungsfaktor quantifiziert wird. Dieser wird definiert als Dosis der fraktionierten Bestrahlung geteilt durch die Dosis der Einzeitbestrahlung, die den gleichen Effekt erzielt [20].

Bei der nächsten Fraktion verhalten sich die erholten Zellen wie unbestrahlte Zellen, d.h. mit jeder Bestrahlungsfraction wird eine neue Schulterkurve durchlaufen (s. Abbildung 2.10) [20,36].

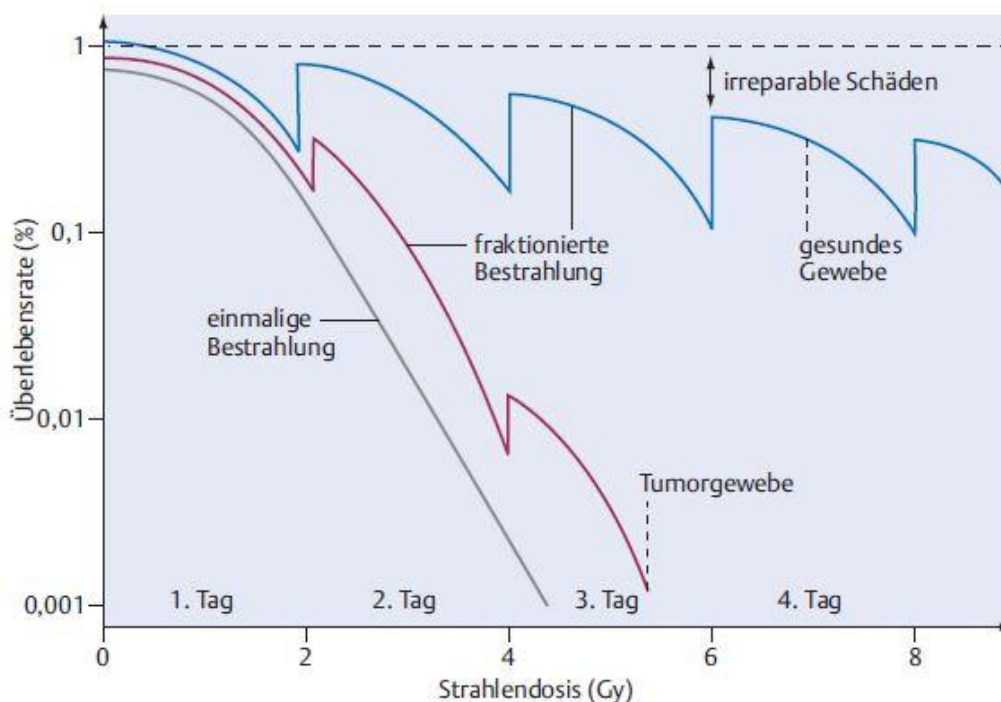


Abbildung 2.10: Zellüberlebenskurve von gesundem Gewebe und von Tumorgewebe bei fraktionierter Bestrahlung [33]

2.3.4 Sekundärkrebsrisiko

Mögliche Folgen und Spätschäden einer Strahlentherapie können die Entstehung eines Sekundärkrebses beinhalten.

Unter einem Sekundärkrebs versteht man das Auftreten einer malignen Erkrankung nach der Behandlung eines Primärkarzinoms nach einer langen Latenzzeit von bis zu 30 Jahren. Eine sekundäre maligne Neoplasie ist klar von einem Rezidiv abzugrenzen, da der Sekundärkrebs sich im Gegensatz zum Rezidiv histologisch vom Primärkarzinom unterscheidet.

Ursache der Entstehung eines Sekundärkrebses kann z.B. die Behandlung mit ionisierender Strahlung sein, was sich nach Jahren der Latenzzeit in Form eines anderen Tumors meist im Bereich des Bestrahlungsfeldes manifestiert [31].

Risikofaktoren für die Sekundärkrebsinduktion

Das Auftreten eines Sekundärkarzinoms kann durch eine Anzahl an Risikofaktoren begünstigt werden. Dazu zählen u.a. das Alter bei Erstdiagnose, genetische Faktoren, das Geschlecht, aber auch die Prognose der Erkrankung und die Art der Behandlung des Primärtumors [3,4,32].

Da sich die Latenzzeit bis zum Eintreten eines Sekundärkrebses auf mehrere Jahrzehnte ausdehnt, ist die Wahrscheinlichkeit höher an einem Sekundärkrebs zu erkranken, wenn man in jungen Jahren an einem Karzinom erkrankt. Verstärkt wird dieser Aspekt durch eine Erkrankung mit einer prognostisch guten Heilungschance, da der Patient nur so den Zeitraum zur Entwicklung eines Sekundärkrebses erreichen kann. Patienten mit einem hohen Alter bei Ersterkrankung erreichen aufgrund der natürlichen Sterberate diesen Zeitraum statistisch seltener [40].

Des Weiteren ist die höhere Zellproliferationsrate der Kinder Grund für eine sensiblere Reaktion auf die Strahlung.

Einige Studien haben gezeigt, dass Frauen allgemein bei gleicher Strahlendosis im Vergleich zu Männern eine erhöhte Affinität zur Karzinogenese besitzen [3].

Ebenso spielt die Wahl der Behandlung des Primärtumors in Hinblick auf das Sekundärkrebsrisiko eine entscheidende Rolle: während unter der Anwendung von Chemotherapeutika das Risiko einer Leukämieerkrankung steigt, steigt nach der Anwendung einer Strahlentherapie mit ionisierender Strahlung das Risiko zur Entwicklung eines soliden Tumors, wobei der solide Tumor innerhalb oder am Rand des Strahlungsfeldes lokalisiert ist [40].

Bisher ungeklärt ist der Zusammenhang, ob eine kombinierte Radio-Chemotherapie das Risiko für ein Sekundärkarzinom im Gegensatz zu einer alleinigen Radiotherapie wesentlich erhöht [40].

Auch innerhalb der Radiotherapie sollte in Hinblick auf das Sekundärkrebsrisiko eine Unterscheidung auf die angewandte Bestrahlungstechnik gerichtet werden. Bei den neueren Techniken wie der IMRT (Intensitätsmodulierte Radiotherapie), die zu einem späteren

Zeitpunkt näher erläutert werden, ist durch die veränderte Dosisverteilung mit weniger Dosis in größerem Volumen und durch die erhöhten abgestrahlten Monitoreinheiten und der damit erhöhten Streudosis ebenso ein höheres Sekundärkrebsrisiko zu erwarten [15,17].

Des Weiteren entstehen durch die verbesserten Techniken der Radiotherapie neben den oben erwähnten Aspekten auch verbesserte Heilungschancen und damit eine höhere Lebenserwartung der Patienten nach erfolgreicher Behandlung. Die dadurch erhöhte Chance den potentiellen Zeitraum zu erreichen, in dem sich ein Sekundärkrebs manifestiert, lässt das Risiko zusätzlich steigen [40].

Allerdings ist die Abschätzung des realen Sekundärkrebsrisikos aufgrund der langen Latenzzeit und der nicht eindeutig geklärten zellulären Reaktion auf die Bestrahlung schwierig. Deshalb werden für diese Abschätzung theoretische Modelle zu Hilfe gezogen, die jedoch kritisch betrachtet werden müssen und mit der Praxis verglichen werden sollten.

Modellierung des Sekundärkrebsrisikos

Zur Abschätzung des Sekundärkrebsrisikos und der damit verbundenen Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Sekundärtumors wären klinische Langzeitstudien die beste Wahl. Dabei stellt sich allerdings das Problem dar, dass ein Zeitraum von mindestens 20 Jahren zwischen Therapie und potentieller Neuerkrankung bestehen muss. Retrospektiv kann dies nur schlecht betrachtet werden, da keine ausreichende Dokumentation der vor 20 Jahren durchgeführten Bestrahlungen vorliegt oder sich die Bestrahlungstechnik bei diversen Erkrankungen zu sehr von den heutigen unterscheidet. Ebenso kann die Eingrenzung der zusätzlichen Einflussfaktoren, die das Entstehen eines Sekundärkrebses beeinflussen könnten, retrospektiv nur schwer erfasst werden [41].

Auch eine neu begonnene prospektive Studie würde aufgrund der langen Latenzzeit und der stetigen Entwicklung der Radiotherapie erst in frühestens 20 bis 30 Jahren ein Ergebnis zeigen, was für die Therapieoptimierung einen zu langen Zeitraum darstellen würde.

Um das Risiko dennoch abschätzen zu können, wurden verschiedene mathematische Modelle entwickelt [31].

Diese Modellentwicklung ist maßgeblich, da bisher die Dosis-Wirkungs-Beziehung für den Bereich der Radiotherapie bis ca. 80Gy Gesamtdosis nicht ausreichend geklärt ist: der genaue Zusammenhang zwischen verabreichter Dosis, der daraus entstehenden Zellreaktion und dem damit zusammenhängenden Sekundärkrebsrisiko ist nicht ausreichend geklärt [31].

Zur Modellierung wurde daher Bezug auf epidemiologische Studien genommen.

Dabei bezog man sich vor allem auf die Langzeitbeobachtungen der Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki im Jahr 1945, da damit ein großes Kollektiv aller Alters- und Geschlechterklassen vorliegt, was sich zur Abschätzung bzw. zum Erstellen eines Modells gut eignet.

Die Ergebnisse der Langzeitstudien können jedoch nicht 1:1 auf die Abschätzung des Sekundärkrebsrisikos übertragen werden, da wesentliche Unterschiede zwischen den Atombombenüberlebenden und therapeutisch bestrahlten Patienten bestehen.

So befindet sich die Dosis, die die Atombombenüberlebenden erhielten, im Niedrig-Dosis-Bereich mit einer homogenen Exposition, während Patienten in der Strahlentherapie eine heterogene Exposition im Hoch-Dosis-Bereich erhalten. Ebenfalls zu berücksichtigen ist das exponierte Volumen der Betroffenen: während die Atombombenüberlebenden einer Ganzkörperexposition ausgesetzt waren, werden Patienten während einer Strahlentherapie nur in kleinen Volumina exponiert. Des Weiteren ereignete sich die Strahlenexposition bei den Atombombenüberlebenden als einmaliges Ereignis und damit einer einmaligen Exposition, wohingegen in der Strahlentherapie die Dosis fraktioniert zu mehreren Zeitpunkten appliziert wird [31].

Auch die Art der Tumore unterscheidet sich in diesen zwei Gruppen: Atombombenüberlebende erkrankten weitestgehend an Karzinomen und Leukämien, während Patienten der Strahlentherapie eher dazu neigen, Sarkome im oder in der Nähe des bestrahlten Areals zu entwickeln [46].

Um Vergleiche im Hoch-Dosis-Bereich ziehen zu können, wären Patienten mit einer Strahlentherapie vor 20 bis 30 Jahren bestens geeignet. Dazu eignen sich optimalerweise Patienten mit M. Hodgkin, da sich das Therapiekonzept dieser Erkrankung in der Vergangenheit im Vergleich zu anderen strahlentherapeutisch behandelbaren Erkrankungen aufgrund des guten Erfolgs nur wenig verändert hat [41].

Somit ergibt sich ein Zusammenschluss aus den Daten und Erkenntnissen der Langzeitbeobachtungen und der therapierten Morbus Hodgkin-Patienten, woraus das mathematische Modell nach Schneider et. al [41] entwickelt wurde. Dieses mathematische Modell wird im nachfolgenden Material und Methodik-Kapitel detailliert erläutert.

2.4 Strahlentherapeutische Grundlagen

2.4.1 Perkutane Bestrahlung

Das Standardverfahren der Strahlentherapie ist die perkutane Bestrahlung. Dabei wird ionisierende Strahlung verwendet, die mit dem medizinischen Linearbeschleuniger außerhalb des Patienten generiert wird [47].

Um den Tumor möglichst gut behandeln zu können, wird eine hohe Bestrahlungsdosis im Zielbereich und eine möglichst geringe Dosis im umliegenden, zu schonenden Gewebe gefordert.

Zur Reduktion der Strahlennebenwirkungen wird die Bestrahlung fraktioniert täglich über mehrere Wochen durchgeführt. Wichtig ist dabei die tägliche Bestrahlung an fünf aufeinander folgenden Tagen damit sich die gesunden Zellen ausreichend regenerieren können, die mutierten Tumorzellen jedoch nicht. Die Gesamtdosis wird dabei auf die einzelnen Fraktionen aufgeteilt [47].

2.4.2 Medizinische Linearbeschleuniger

Im strahlentherapeutischen Alltag werden v.a. Photonen und Elektronen verwendet.

Zur Generierung der hochenergetischen Photonenstrahlung bzw. Elektronenstrahlung werden im medizinischen Linearbeschleuniger Elektronen auf hohe Energien beschleunigt [33,38]. Das Verhalten von Photonen und Elektronen bei verschiedenen Energien ist in der Tiefendosiskurve in Abbildung 2.11 dargestellt.

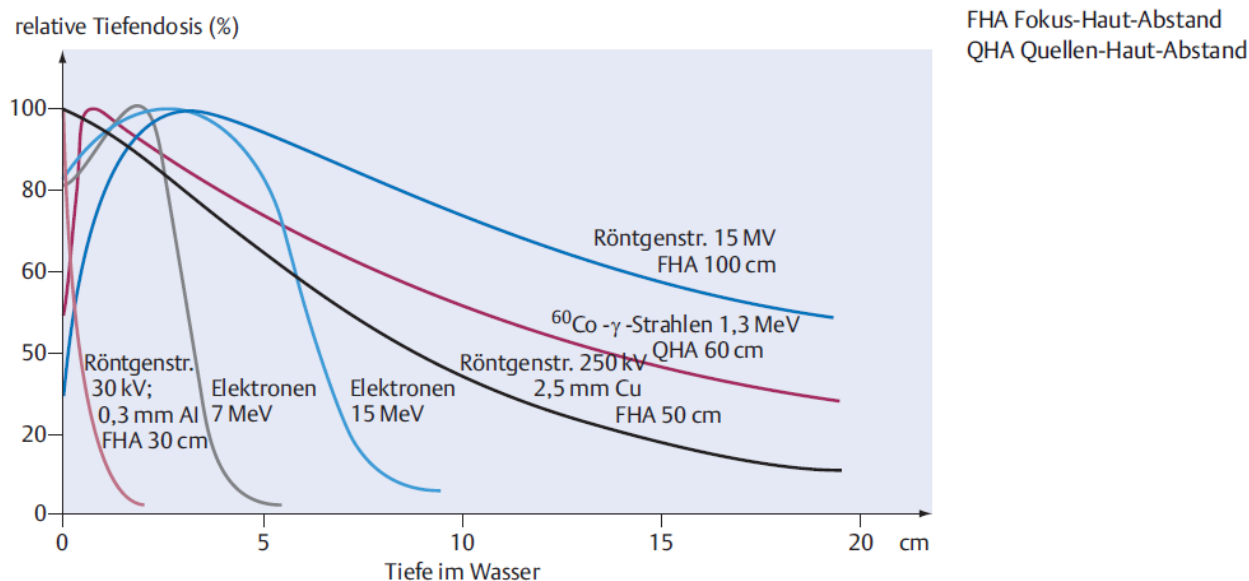


Abbildung 2.11: Tiefendosiskurve für Photonen- und Elektronenstrahlung verschiedener Energie in Wasser [33]

Aufgebaut ist ein Linearbeschleuniger aus folgenden Elementen: zum einen besteht das Gerät aus einem festen Teil, das die Spannungs- und Stromversorgung, die Kontrolleinheit, den Mikrowellensender und das Kühlsystem beinhaltet, zum anderen bilden die Gantry mit dem Beschleunigungsrohr, dem Strahlerkopf und das Vakuum-Druck- und AFC-(Auto-Frequency-Control-System) System den beweglichen Teil des Beschleunigers (Abbildung 2.12) [47].

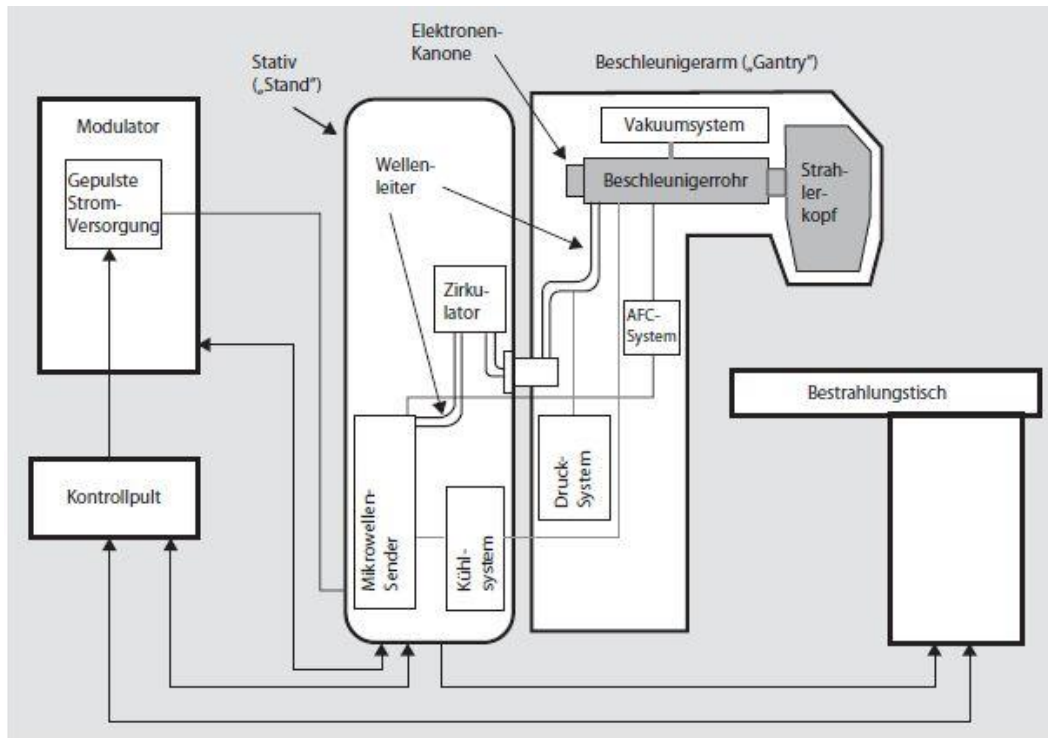


Abbildung 2.12: Aufbau eines medizinischen Elektronenlinearbeschleunigers [47]

Zur Erzeugung von der in der Strahlentherapie verwendeten Strahlung mit Energien von mehreren MeV nutzt man mehrstufige Beschleuniger, die durch Mikrowellensender eine hochfrequente elektrische Wechselspannung von ca. 3 GHz erzeugen. Dazu wird ein Magnetron oder ein Klystron verwendet.

Um die Mikrowellen vom Sender zum Beschleunigungsrohr zu transportieren, benutzt die Maschine den sogenannten Wellenleiter [38].

Die Elektronen werden in der Elektronen-Kanone erzeugt und zum Beschleunigerrohr weitergeleitet. Die dort eigentlich stattfindende Beschleunigung der Elektronen entsteht durch eine Welle (Wander- oder Stehwelle).

Der erzeugte Strahl verlässt die Gantry über den Strahlerkopf, in dem der Strahl relativ zum Beschleunigerrohr um 270° umgelenkt wird, damit der Strahl im 90° Winkel zwischen Beschleunigerrohr und Patiententisch steht. Diese Ablenkung wird durch ein Magnetfeld bewirkt.

Durch den Aufprall der Elektronen auf ein Wolfram-Target entsteht Bremsstrahlung, auch als hochenergetische Photonenstrahlung bezeichnet. Die entstandenen Photonen werden durch einen Primärkollimator kollimiert, d.h. das Feld wird begrenzt. Dabei werden die Photonen absorbiert, die nicht der Richtung des Therapiestrahls folgen. Im weiteren Verlauf gelangen die Photonen auf einen Ausgleichskörper, der die Strahlungsintensität homogenisiert. Dabei wird aus dem konischen Profil, bei dem die höchste Dosisintensität in der Mitte des Kegels zu finden ist, ein homogenes Strahlenfeld.

Bei der Bestrahlung mit Elektronen tritt die Strahlung ohne das Zwischenschalten eines Bremstargets aus. Nachdem der Elektronenstrahl den Primärkollimator durchlaufen hat, tritt der Strahl anstelle eines Ausgleichsfilters auf eine Streufolie, die aus dünnstem Metall besteht (s. Abbildung 2.13).

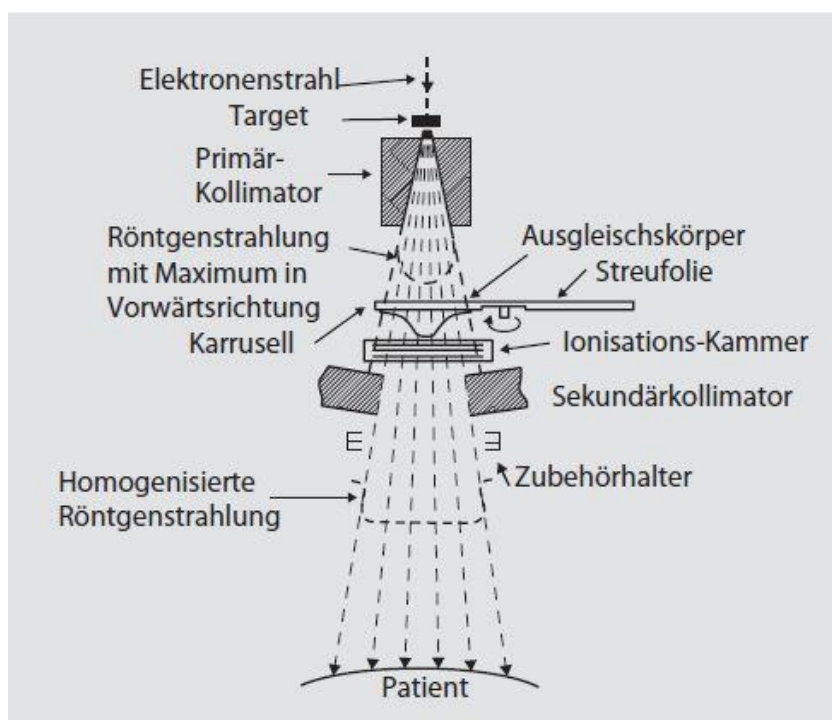


Abbildung 2.13: Strahlenfelderzeugendes System bestehend aus Target, Primärkollimator, Ausgleichskörper, Ionisationskammer und Sekundärkollimator [47]

Um das Strahlungsfeld optimal einstellen zu können und das zu schonende Gewebe maximal schonen zu können, werden Kollimatoren verwendet, die das Feld in Größe und Form variieren. Der sogenannte Multi-Leaf-Kollimator (MLC, s. Abbildung 2.14 und Abbildung 2.15) besteht aus vielen dünnen Wolfram-Lamellen, die sich anhand des Bestrahlungsplans verschieben und damit die Feldform anpassen.

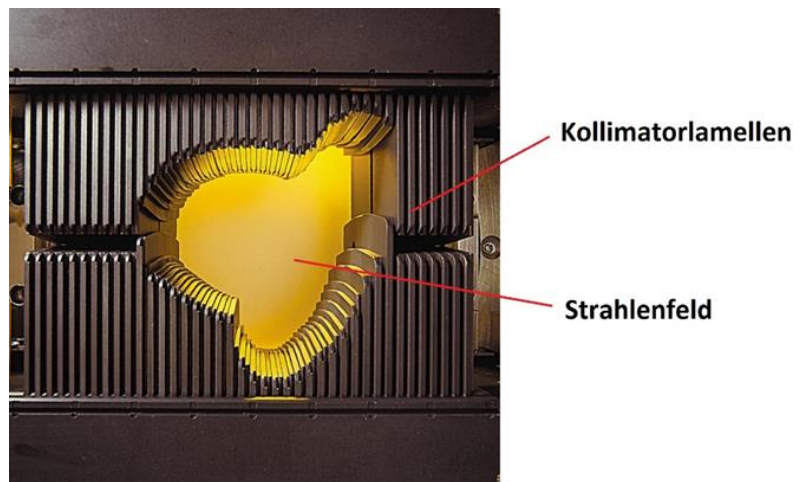


Abbildung 2.14: Multi-Leaf-Kollimator (MLC) [48]

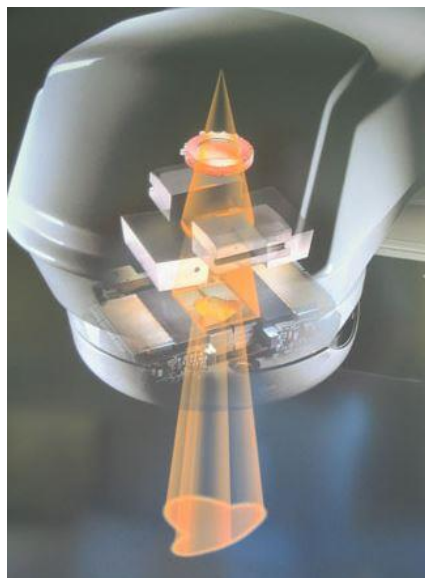


Abbildung 2.15: Individuelles Bestrahlungsfeld mit Hilfe eines MLC [11]

2.4.3 Bestrahlungsplanung

2.4.3.1 Vorbereitende Schritte

CT-gestützte Planung

Um eine möglichst präzise und zuverlässige Bestrahlungsplanung und –durchführung zu erreichen, wird als Grundlage der Planung ein CT des entsprechenden Körperabschnitts durchgeführt. Dieses wird unmittelbar vor Beginn der Strahlentherapie bzw. vor Beginn der Therapieplanung durchgeführt, um den möglichst aktuellen Tumorzustand und die Tumorausdehnung zu erhalten.

Die Erfassung des Zielvolumens findet somit auf Grundlage der CT-Bilder statt.

Um die Position des Patienten während der Bestrahlung auf die Position des Patienten während des CTs zurückführen zu können, werden schon während des Planungs-CTs Lagerungshilfen verwendet. Dazu zählen neben Hilfsmitteln wie formbare Bestrahlungsmasken aus Kunststoff (s. Abbildung 2.16), Vakuummatratzen (s. Abbildung 2.17) und Lagerungskissen und -keilen (s. Abbildung 2.18) auch Hautmarkierungen entsprechend eines Raumlasersystems, womit die Lagerung des Patienten jederzeit reproduzierbar ist. Dennoch ist zu beachten, dass Lagerungshilfen nicht beliebig genau sind, sondern immer einige Millimeter Spielraum beinhaltet [8,36].

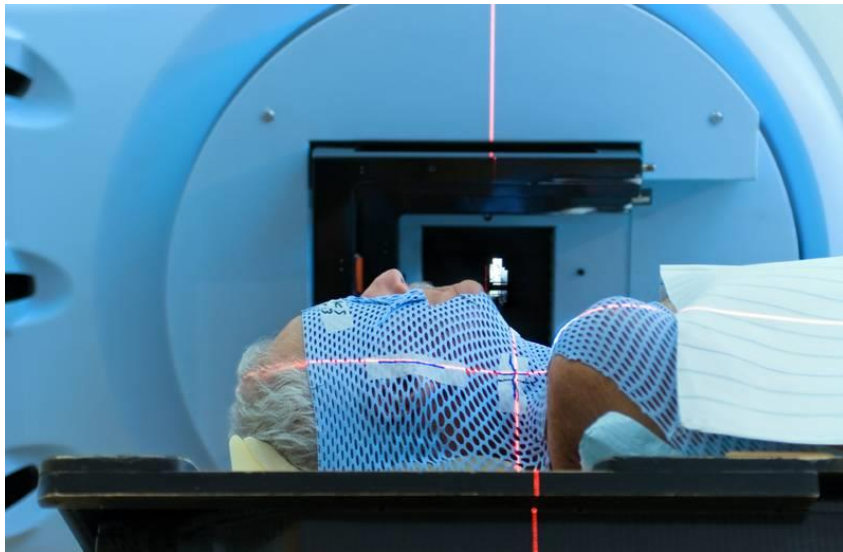


Abbildung 2.16: Lagerungshilfe Maske zur Fixierung des Kopf-Hals-Bereichs [45]



Abbildung 2.17: Lagerungshilfe Vakuummatratze [25]



Abbildung 2.18: Lagerungshilfe Lagerungskissen [26]

Konturierung

Im nächsten Schritt werden in dem zuvor durchgeführten Planungs-CT die zu bestrahlenden Zielvolumina, aber auch die zu schonenden Risikoorgane konturiert. Dabei wird das Zielvolumen groß genug gewählt, um Ungenauigkeiten wie z.B. Organbewegungen durch die Atmung, verschiedene Füllzustände der Organe oder eine Verschieblichkeit des Tumors zu reduzieren bzw. auszugleichen.

Im Folgenden legt der Strahlentherapeut das Bestrahlungskonzept fest, das die Dosis, das Zielvolumen und die Risikoorgane beinhaltet. Dieses Behandlungskonzept setzt der Medizinphysiker mit Bestrahlungstechnik, Strahlenart und -energie mit Hilfe eines Planungssystems um [2].

2. Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)

Eine Erweiterung der 3D-konformalen Strahlentherapie stellt die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) dar. Dabei kann die Intensität und die Dosisverteilung besser moduliert werden, indem die Fluenz der einzelnen Felder variiert und irreguläre Fluenzverteilungen der einzelnen Bestrahlungsfelder verwendet werden. Durch das Überlagern von irregulären Teilfeldern (Segmenten), die durch die MLCs erzeugt werden, zusammen mit verschiedenen Gantrypositionen, kann das Zielvolumen besser abgedeckt und die Risikoorgane besser geschont werden (s. Abbildung 2.20) [30].

Die Durchführung der IMRT-Bestrahlung erfolgt über die Vorgabe der Feldrichtung durch den Bestrahlungsplaner. An diesen Positionen formt der MLC Segmente (Teilfelder), die Dosis wird abgestrahlt, bis die Gantry ihre nächste Position einnimmt und alle nachfolgenden Segmente durchlaufen hat.

Eine IMRT wird somit besonders dann verwendet, wenn das Zielvolumen in nächster Nachbarschaft zu kritischen Strukturen und Risikoorganen liegt.

Diese Art der Bestrahlungstechnik zählt zu der inversen Planung, da gewünschte Beschränkungen der Dosisverteilungen vorgegeben und sowohl Zielvolumen als auch Konturen der umliegenden Organe eine Soll- bzw. Grenzdose verordnet werden. Zu erfolgende Dosisanpassungen werden dann nicht wie bei der 3D-Planung auf Grundlage von Erfahrungswerten durchgeführt, sondern durch das Planungssystem eine Computeroptimierung vorgenommen.

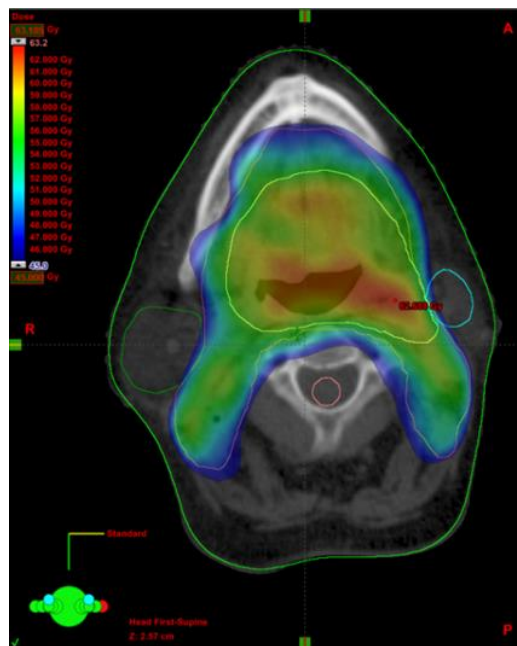


Abbildung 2.20: IMRT Bestrahlungsplan eines HNO-Karzinoms [39]

3. Volumenmodulierte Rotationstechnik

Auf Grundlage der IMRT wurde eine weitere inverse Bestrahlungsmethode entwickelt, welche als volumenmodulierte Rotationstechnik bezeichnet wird (VMAT) (s. Abbildung 2.21 und Abbildung 2.22Abbildung 2.23). Dabei rotiert die Gantry kontinuierlich um den Patienten und appliziert damit kontinuierlich Strahlung. Der MLC passt sich während dieses Vorgangs dem Zielvolumen an, wobei die Gantrygeschwindigkeit und zum Teil auch die Dosisleistung variieren können. Damit wird eine bessere Dosisverteilung durch das permanente Anpassen des Zielvolumens während der vielen kleinen Schritte erreicht. Durch das kontinuierliche Bestrahlen verkürzt sich zudem vorteilhaft die Bestrahlungszeit [30].

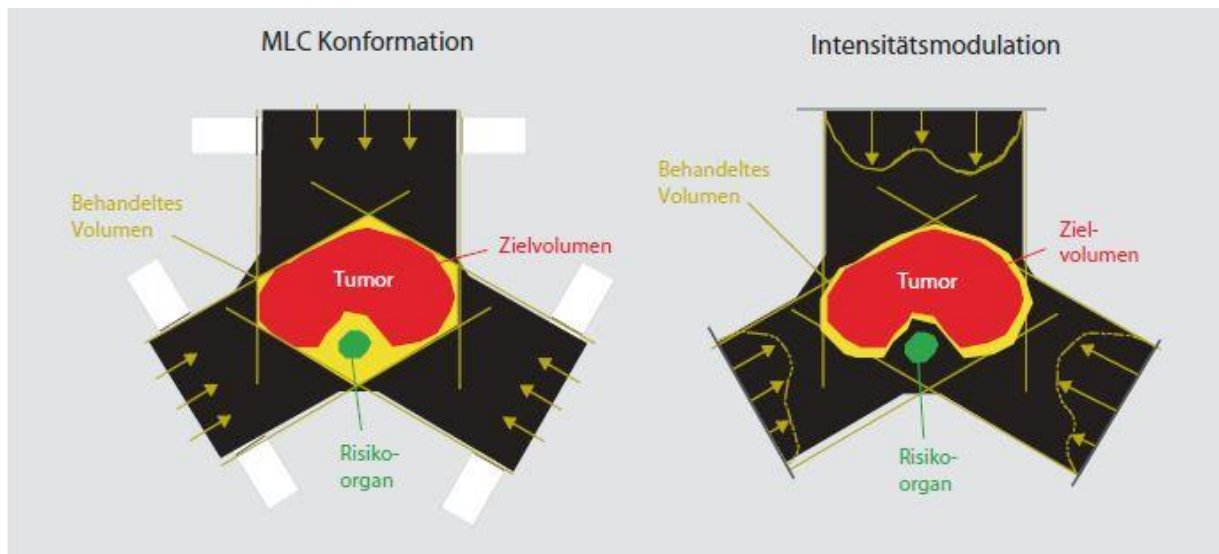


Abbildung 2.21: Vergleich einer 3D-Bestrahlungstechnik mit offenen Feldern (links) und einer IMRT-Technik mit individuellen Intensitätsprofilen (rechts) [47]

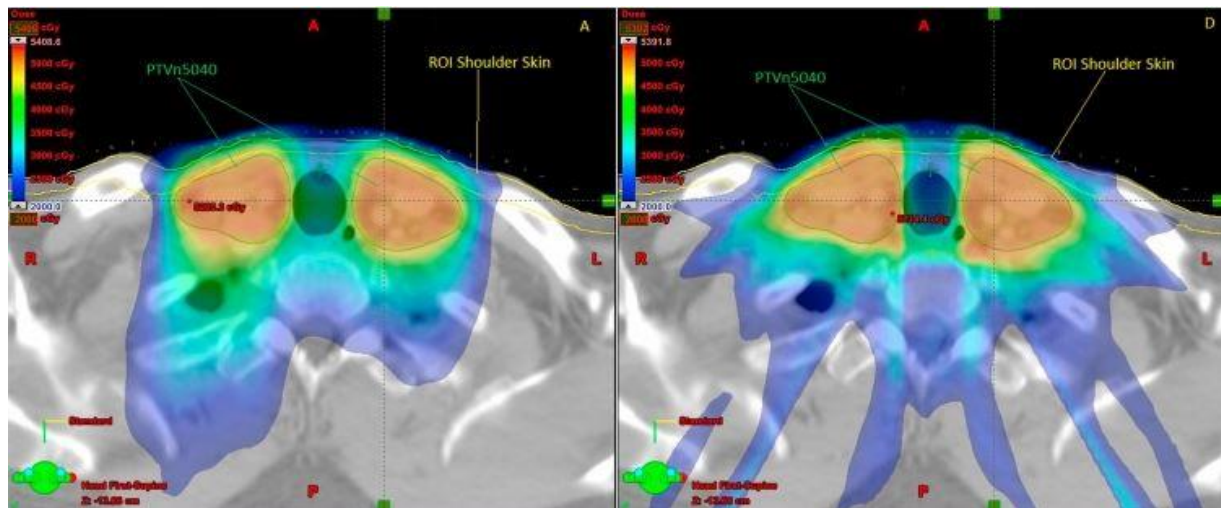


Abbildung 2.22: VMAT Bestrahlungsplan (links) im Vergleich zu einem IMRT Bestrahlungsplan (rechts)

2.4.3.3 Planbewertung

Zur Bewertung der Qualität eines Plans werden Dosisverteilungen mittels Isodosenlinien und Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) genutzt.

Bei Isodosenlinien handelt es sich um Verbindungslinien dosisgleicher Punkte in einer CT-Schicht-Schnittebene. Dabei kann die Zielvolumenabdeckung gut visualisiert und qualitativ beurteilt werden (s. Abbildung 2.23).

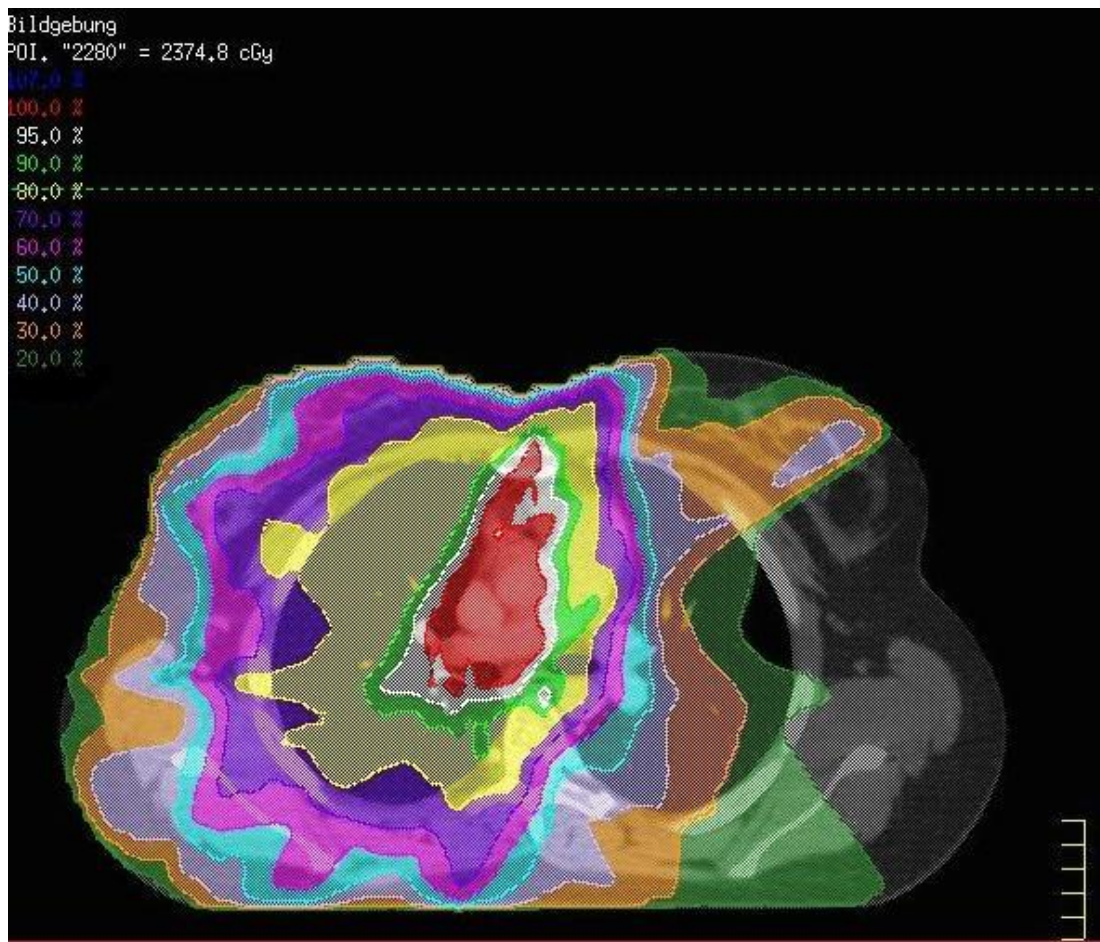


Abbildung 2.23: Darstellung der dosisgleichen Punkte zu Isodosen anhand des Planungs-CTs

Die Dosis-Volumen-Histogramme stellen den prozentualen Anteil des Organs dar, das eine bestimmte Dosis oder mehr erhält. Auf diese Weise kann der Plan auch quantitativ bewertet werden.

Allgemein beruht die Planung auf Basis verschiedener einschränkenden Dosen für entsprechende Risikoorganen und Zielvolumina, wobei zum einen die Angabe der Maximal- oder Minimaldosen der entsprechenden Organe erfolgt, zum anderen die Einschränkung eines Dosisanteils auf ein bestimmtes Organvolumen. Die Parameter werden im DVH dargestellt (s. Abbildung 2.24).

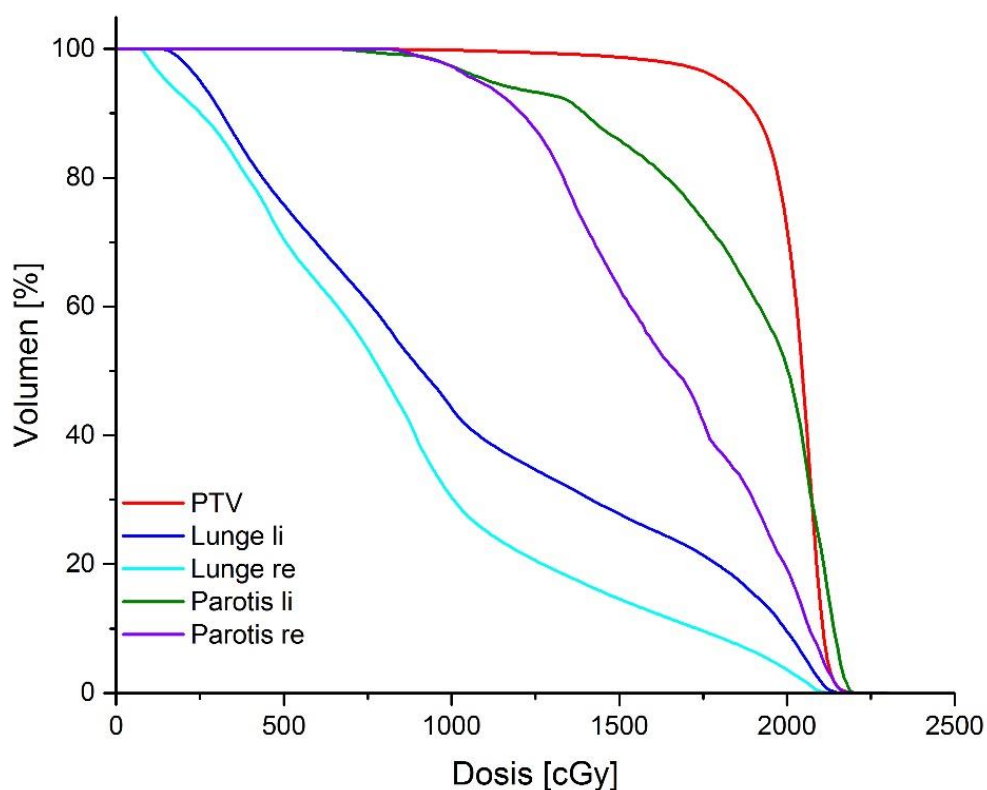


Abbildung 2.24: DVH eines Bestrahlungsplans eines M. Hodgkin Patienten, welches den prozentualen Anteil der Organe zeigt, die eine bestimmte Dosis oder mehr enthalten

2.4.3.4 Positionierungsfehler

Bei der Bestrahlungsdurchführung kann es trotz aller angewandten Lagerungshilfen zu Lagerungsungenauigkeiten oder gar –fehlern kommen. Diese Fehler kann man wiederum in systematische und zufällige Fehler unterteilen.

Systematische Fehler sind sich täglich wiederholende Fehler, die durch z.B. falsche, aber sich wiederholende Lagerung z.B. durch ungenaue Markierungen auf der Haut oder die regelmäßige Fehleinstellung des Tisches reproduziert werden, wobei eine ständige Abweichung hinsichtlich des vorausgehenden Plans entsteht und die Dosisverteilung verschoben wird.

Zufällige Fehler hingegen treten im Gegensatz zu systemischen Fehlern nicht regelmäßig auf, weshalb die Dosis „verschmiert“, da die Fehler immer einer anderen Richtung und einer anderen Größenordnung zugeordnet sind. Zu den zufälligen Fehlern zählen Veränderungen der Anatomie z.B. durch unterschiedliche Füllungszustände der Hohlorgane und Atem- und Organbewegungen. Diese variieren von Tag zu Tag.

Schlussendlich können allerdings beide Arten der Fehler zu schweren klinischen Folgen führen, da die eigentlich exakte Planung nicht in der Realität umgesetzt werden kann und es zu minimalen, aber entscheidenden Abweichungen kommen kann. Dabei können entweder Zielvolumina zu niedrig dosiert werden oder Risikoorgane einer zu hohen Strahlenbelastung ausgesetzt werden. Um diese Auswirkungen der Lagerungsfehler zu minimieren wird bei der Planung bereits ein Sicherheitssaum in Form einer Erweiterung des Zielvolumens berücksichtigt.

2.4.4 Bildgeführte Strahlentherapie (Image Guided Radiotherapy)

Um die Präzision der Bestrahlung nicht zu gefährden, sollten vorangegangene beschriebene Lagerungsfehler weitestgehend vermieden werden. Da herkömmliche Positionierungs- und Lagerungshilfen nicht beliebig genau diese Fehler vermeiden oder einschränken können, müssen weitere Verfahren hinzugezogen werden.

Dazu hat sich das Durchführen einer zusätzlichen Bildgebung unmittelbar vor Beginn der Bestrahlung etabliert. Dieses Verfahren wird auch als bildgeführte Strahlentherapie oder Image Guided Radiotherapy (IGRT) bezeichnet. Dabei werden mit Hilfe von am Beschleuniger integrierter Bildgebungsmodalitäten die Position des Patienten unmittelbar vor der Bestrahlung überprüft, indem Verifikationsaufnahmen gefertigt werden. Auf Grundlage dieser Aufnahmen kann die momentane Lagerung des Patienten mit der gewünschten Lage des Patienten für die Bestrahlung anhand des Planungs-CTs verglichen, korrigiert und angepasst werden.

Da für die Verifikationsaufnahmen wieder ionisierende Strahlung genutzt wird, ist es wichtig, diese Dosis für den Patienten so gering wie möglich zu halten. Dafür gibt es Beschleuniger mit einer zusätzlich installierten Röntgenröhre, die weniger Dosis abgibt als bei einer Bildgebung mit dem Behandlungsstrahl. Die Bildgebung an der Röntgenröhre befindet sich im kV-Bereich, während sich die Bildgebung mit dem Behandlungsstrahl im MV-Bereich bewegt.

Mit Hilfe beider Bildgebungsmodalitäten können planare 2D- oder volumetrische 3D-Aufnahmen aufgenommen werden. Die Auswahl des Verfahrens hängt von der Art und der Geometrie des zu beurteilenden Gewebes ab. Bei der Darstellung von knöchernen Strukturen sind in der Regel planare Aufnahmen aus zwei Projektionsrichtungen ausreichend, während zur guten Beurteilung von Weichteilgewebe eine volumetrische Ansicht im kV-Bereich von Vorteil ist. Dabei wird ein dem CT-ähnlichen Cone-Beam-CT (CB-CT) durchgeführt. Bei der Durchführung des CB-CTs wird allerdings nicht wie bei dem herkömmlichen CT das Bild durch das Verschieben des Tisches erzeugt. Hierbei nimmt der große Kegelstrahl eine Projektionsserie auf, während die Gantry rotiert (s. Abbildung 2.25).

Auch die Energie der Bildungsmodalitäten kann variieren und wird individuell für die Situation ausgewählt. Dazu können unterschiedliche Techniken angewandt werden.

Eine detaillierte Erklärung der Bildgebungsmodalitäten findet sich in Kapitel 3.3.1 des folgenden Material und Methoden Teils.

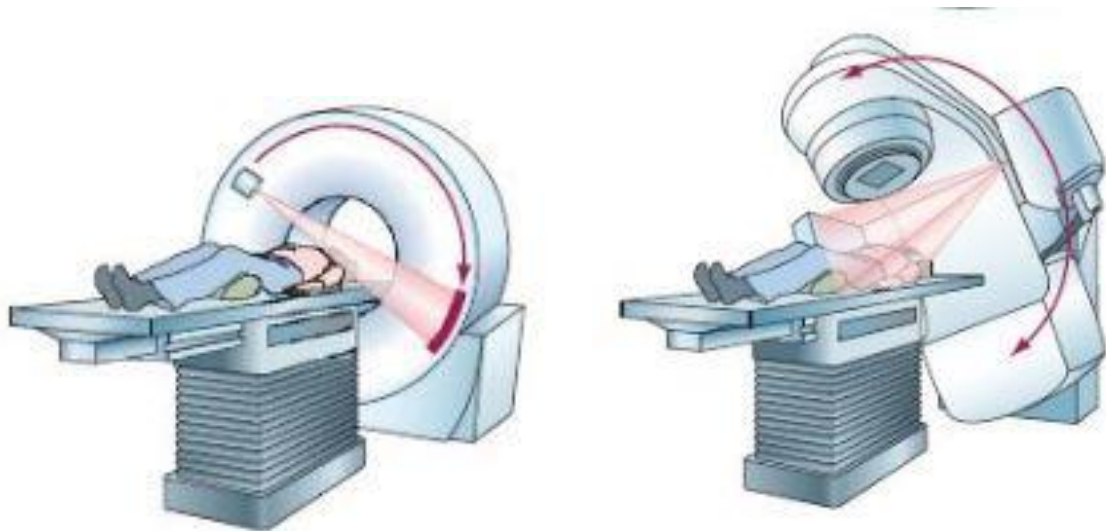


Abbildung 2.25: Bildgeführte Strahlentherapie mittels CT: rotierender Beschleuniger auf einer Ring-Gantry (links); Cone-beam-CT (rechts) [33]

Mit Erhalt der Verifikationsaufnahmen kann nun die Position des Patienten optimal an die während der Planung festgelegten Position angepasst werden. Dazu kann die Tischposition verändert werden, dass das Planungs-CT mit dem aktuellen CT und damit der aktuellen Lage des Patienten übereinstimmen.

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Das zu betrachtende Patientenkollektiv besteht aus acht Kindern, die im Alter von 5 bis 17 Jahren an einem Hodgkin-Lymphom erkrankten und im Zeitraum zwischen Januar 2011 und September 2015 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt wurden. Bei diesen acht Kindern handelt es sich um alle in diesem Zeitraum in dieser Klinik behandelten Kinder mit der Diagnose M-Hodgkin.

Alle gemeinsam erhielten neben einer begleitenden Chemotherapie eine 6MV IMRT Bestrahlung mit einer Dosis von 19,8Gy (je Fraktion 1,8Gy). Diese Bestrahlung wurde mit der „involved field“ Technik durchgeführt, bei der nur die betroffenen Regionen bestrahlt werden.

Die Ausdehnung des Befalls äußerte sich bei den einzelnen Patienten, wie bei dem Krankheitsbild charakteristisch, sehr unterschiedlich, da das gesamte Lymphsystem sowie alle lymphatischen Organe mit einem diffusen Metastasierungsweg befallen werden können. Der lokale Befall aller Patienten erstreckt sich somit von cervical über supra- und infraclaviculär, mediastinal, axillär, hiliär, pectoral, paraaortal, supra- und infradiaphragmal, pelvin sowie den Befall von Milz und Lunge. Eine Übersicht des Patientenkollektivs mit entsprechenden Bestrahlungsplänen stellt Tabelle 3.1.

Bei allen acht Patienten wurden bei einzelnen Fraktionen zur exakten Lagebestimmung und zur ggf. erforderlichen Lageanpassungen diverse Verifikationsaufnahmen in unterschiedlicher Art und Anzahl durchgeführt. Dadurch ergaben sich zusätzliche Dosen.

Eine genaue Auflistung der individuellen Anzahl der Fraktionen, der Gesamtdosis und der Art und Anzahl der Verifikationsaufnahmen wird in Kapitel 3.3, Tabelle 3.2 erläutert.

Das ausgewählte Kollektiv wurde gewählt zur Untersuchung des Sekundärkrebsrisikos mit einer bildgeführten Strahlentherapie, da die Patienten zum einen wie bereits erwähnt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 90% eine sehr gute Heilungschance und Prognose haben und aufgrund ihres jungen Alters somit zum anderen überhaupt den Zeitraum zur Entstehung eines Sekundärkrebses erreichen.

Besonders gefährdet ist diese Patientengruppe nachträglich an einem Mammakarzinom, einem Lungenkarzinom, gastrointestinalen Tumoren und an Leukämien zu erkranken. Letztere entstehen vor allem durch den Einsatz von Alkylanzien als Chemotherapeutika. Therapierte M. Hodgkin Patienten sind somit allgemein einem selbst 25 Jahre nach Auftreten der Erkrankung deutlich höheren Risiko ausgesetzt, an einem weiteren Karzinom zu erkranken. So erkranken etwa die Hälfte aller M. Hodgkin Patienten in ihrem Leben aus verschiedenen Gründen nach erfolgreicher Beendigung der Therapie an einer weiteren Karzinom-Form. Dabei spielen neben Rezidiv-Fällen auch eine beträchtliche Anzahl an Sekundärkarzinom-Erkrankungen eine bedeutende Rolle für diese hohe Anzahl an Erkrankungen [37]. 30 Jahre nach einer überstandenen Hodgkin-Lymphom-Erkrankung ist das Krebsrisiko 18,5fach für diese Patienten gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Wichtigster Risikofaktor dafür ist eine applizierte Radiotherapie [6].

Tabelle 3.1: Detaillierte Auflistung des Patientenkollektivs und Darstellung der originalen Bestrahlungspläne bzgl. Zielvolumen und applizierter Dosis

	Alter in Jahren	Zielvolumen (PTV)	Dosis
Patient 1	16	1.Serie: linke Lunge, 2.Serie: linke Lunge, Lymphknoten infraclavicular, pectoral, mediastinal	1.Serie: 3x100cGy 2.Serie: 11x166cGy
Patient 2	14	Lymphknoten supra- und infraclavicular, Mediastinum	11x180cGy
Patient 3	17	Lymphknoten rechts zervikal, supra- und infraclavicular, mediastinal	11x180cGy
Patient 4	16	<i>Isozentrum 1:</i> 1.Serie: Mediastinum 2.Serie: Boost Mediastinum	1.Serie: 11x180cGy 2.Serie: 5x200cGy
		<i>Isozentrum 2:</i> Milz	11x180cGy
Patient 5	16	<i>Isozentrum 1:</i> 1.und 2.Serie: Mediastinum	1.Serie: 11x180cGy 2.Serie: 5x200cGy
		<i>Isozentrum 2:</i> Milz	11x180cGy
Patient 6	5	<i>Isozentrum 1:</i> Lymphknoten zervikal, Mediastinum	11x180cGy
		<i>Isozentrum 2:</i> Os ileum/kleines Becken	11x180cGy
Patient 7	13	Lymphknoten links zervikal und mediastinal	11x180cGy
Patient 8	13	Milz	11x180cGy

3.2 Bildgebungsdosis

3.2.1 Bildgebungsmodalitäten

In der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes stehen zur Anfertigung von Verifikationsaufnahmen vor einer Bestrahlung mehrere Varianten der Bildgebungsmodalitäten an den einzelnen medizinischen Linearbeschleunigern zur Verfügung. Alle drei Maschinen sind Produkte der Firma Siemens; diese gliedern sich auf in zwei Artiste-Maschinen und eine Oncor-Maschine.

Treatment Beam Line (TBL)

Zur Erstellung einer Verifikationsaufnahme ist das Nutzen des Behandlungsstrahls eine Möglichkeit. Um mit diesem eine Aufnahme erstellen zu können, benötigt der Linearbeschleuniger einen Detektor gegenüber des Austrittspunktes des Behandlungsstrahls. Dieser beliebig ein- und ausfahrbare Detektor bildet somit das elektronische Bildgebungssystem und wird deshalb auch als „electronic portal imaging device“ (EPID) bezeichnet (s. Abbildung 3.1). Da der Behandlungsstrahl ein 6MV-Photonen-Strahl ist, werden folglich auch die Verifikationsaufnahmen mit einem 6MV-Photonen-Strahl angefertigt. Nicht zu vernachlässigen ist allerdings die zusätzliche Dosis, die durch die Verifikationsaufnahmen auf den Patienten zukommen, die gerade aufgrund der hohen Energie des Therapiestrahls eine bedeutende Dosiszunahme bewirken. Gerade in Hinblick auf das Sekundärkrebsrisiko ist jede zusätzliche Dosisgabe kritisch zu betrachten.

Bei der Qualität der Verifikationsaufnahmen ist darüber hinaus zu beachten, dass aufgrund der hohen Energie auch nur ein schlechter Weichteilkontrast und damit eine kaum zu beurteilende Weichteildarstellung zu erreichen ist. Selbst bei volumetrischen Aufnahmen können lediglich knöcherne Strukturen und diese nur in reduzierter Qualität abgebildet werden.

Im Universitätsklinikum des Saarlandes ist die TBL-Bildgebungsmodalität sowohl an den beiden Artiste-Maschinen als auch an der Oncor-Maschine vorhanden.

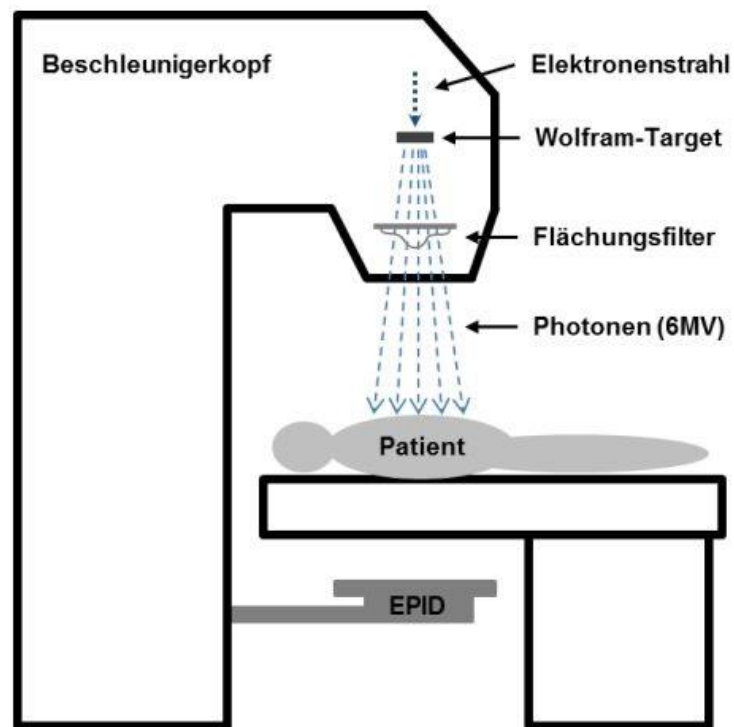


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der Bildgebungsmodalität TBL [18]

Image Beam Line (IBL)

Zur Verringerung der bei der TBL zusätzlich hohen anfallenden Dosis existiert Siemens-spezifisch ein alternatives Verfahren zur Anfertigung von Verifikationsaufnahmen, das mit geringerer Photonenenergie durchführbar ist. Dabei wird die Beschleunigungsspannung auf 4MV reduziert, zusätzlich ohne Ausgleichsfilter und mit einem Kohlenstofftarget anstelle des Wolframtargets gearbeitet. Durch diese Änderungen enthält das Spektrum vermehrt weiche Anteile, wodurch die Energie der Photonen auf nominell 1MV gesenkt wird (s. Abbildung 3.2).

Die Qualität der Aufnahme ist im Vergleich zu einer TBL-Aufnahme besser, der Kontrast ist stärker. Als weiterer Vorteil ist die deutlich geringere Dosis anzusehen.

IBL-Aufnahmen können am Universitätsklinikum lediglich an den zwei Artiste-Maschinen durchgeführt werden.

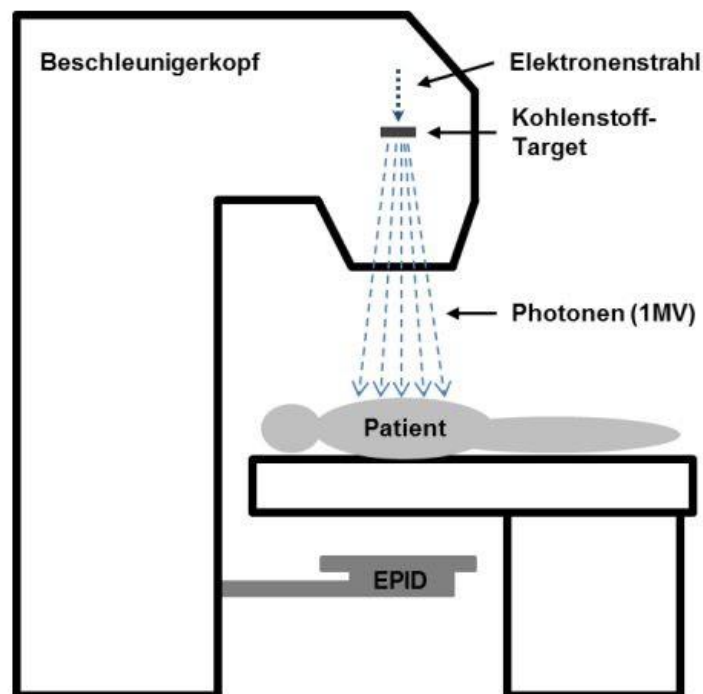


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung der Bildgebungsmodalität IBL [18]

kVision (kV)

Um die Energie und die damit zusammenhängende Dosis allerdings noch weiter zu reduzieren und den Patienten möglichst gering mit zusätzlicher Dosis zu belasten, wurde die Möglichkeit einer Bildgebung mittels kV-Röntgen-Röhre, wie sie in der Diagnostik verwendet wird, entwickelt. Dazu ist die kV-Röntgen-Röhre separat am medizinischen Linearbeschleuniger angebracht. Diese ist bei Produkten der Firma Siemens gegenüber des Strahlenaustrittspunktes unterhalb des Patiententisches positioniert, der Detektor wird ausgefahren und verdeckt den Therapiestrahlaustrittspunkt. Die verwendete Energie beträgt zwischen 70 und 140kV (s. Abbildung 3.3).

Im Gegensatz zu TBL- oder IBL-Aufnahmen, mit denen v.a. knöcherne Strukturen beurteilbar sind, ist es mit Aufnahmen der kV-Bildgebungsmodalität möglich, Weichteile besonders gut zu beurteilen, was gerade bei der Bestrahlung von M. Hodgkin Patienten, bei denen vor allem Lymphregionen bestrahlt werden, von großem Vorteil ist. Zusätzlich ist die Menge der zusätzlich verabreichten Dosis im Vergleich zu den anderen Bildgebungsmodalitäten nochmals geringer.

Die zusätzlich angebrachte kV-Röntgen-Röhre und die daraus resultierenden Möglichkeit der „kVision“-Aufnahme ist am Universitätsklinikum des Saarlandes an einer Artiste-Maschine durchführbar.

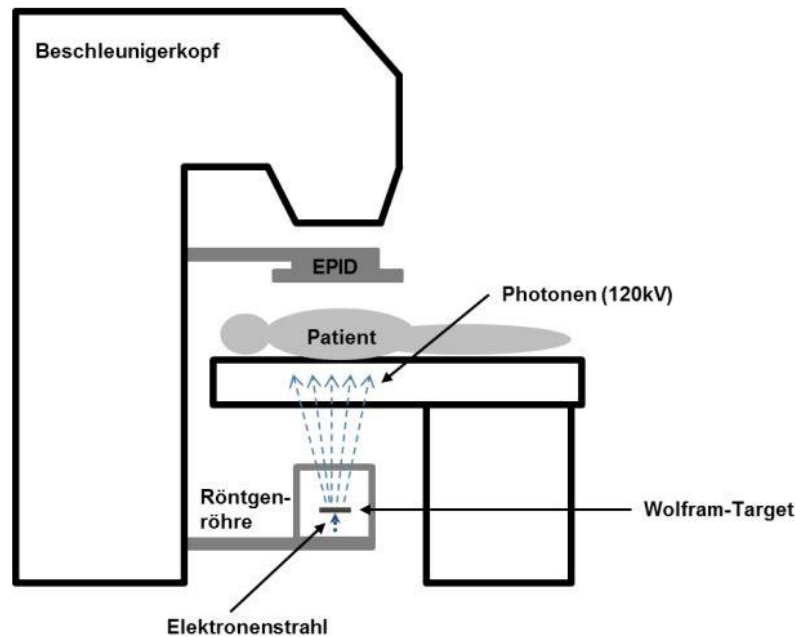


Abbildung 3.3: Schematische Darstellung der Bildgebungsmodalität mittels kV-Röhre [18]

Mit Hilfe der verschiedenen Bildgebungsmodalitäten und den entsprechend verschiedenen Energien können zweierlei Arten von Aufnahmen getätigt werden. Im klinischen Alltag werden entweder 2D-planare Aufnahmen aus den Positionen 0° und 90° gefertigt (s. Abbildung 3.4) oder es werden volumetrische 3D-Conebeam (CB)-CT-Aufnahmen erstellt, bei denen der Kegelstrahl eine Projektionsserie aufnimmt, während die Gantry rotiert (s. Abbildung 3.5).

Durch die kontinuierliche Aufnahme des CB-CTs durch die Rotation entsteht dabei ein wesentlich höher aufgelöstes 3D-Bild als im Vergleich zu planaren 2D-Aufnahmen mit selber Energie. Dieser Vergleich wird in Abbildung 3.4 und Abbildung 3.5 sichtbar. Die Beurteilung eines 3D-CBCTs ist somit um ein Vielfaches besser als die einer planaren 2D-Aufnahme.

Die Entscheidung über die Wahl der 2D-planaren oder 3D-volumetrischen Auswahl hängt von der Art und Geometrie des zu beurteilenden Gewebes ab. Zur Beurteilung knöcherner Strukturen reichen meist 2D-planare Aufnahmen, Weichteilgewebe wiederum lässt sich durch volumetrische 3D-CB-CT-Aufnahmen besser darstellen und beurteilen.

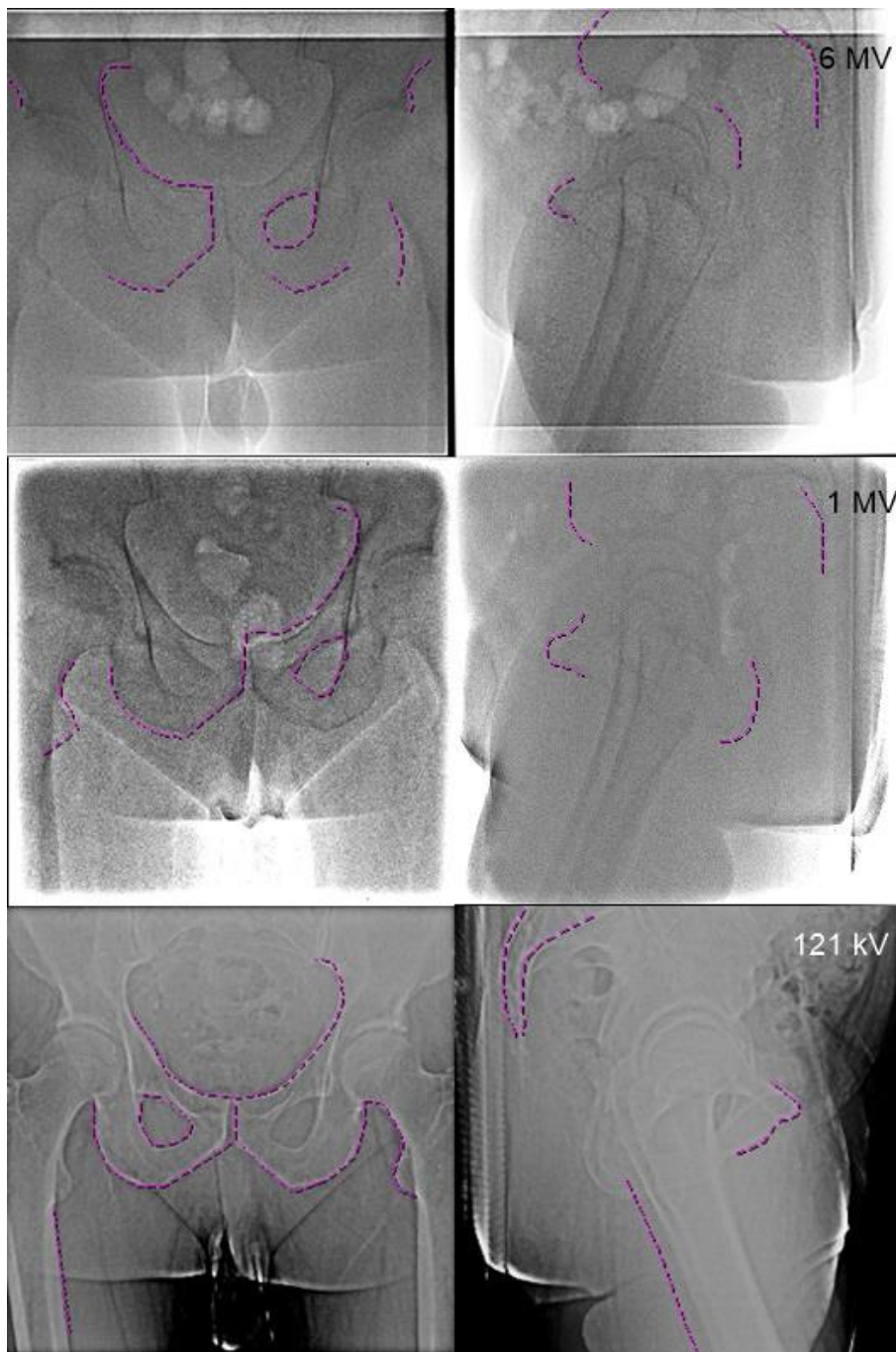


Abbildung 3.4: Vergleich der verschiedenen Verifikationsaufnahmen auf Grundlage der verschiedenen Bildgebungsmodalitäten (6MV, 1MV, 121kV), axiale Aufnahmen von 0° und 90° [29]

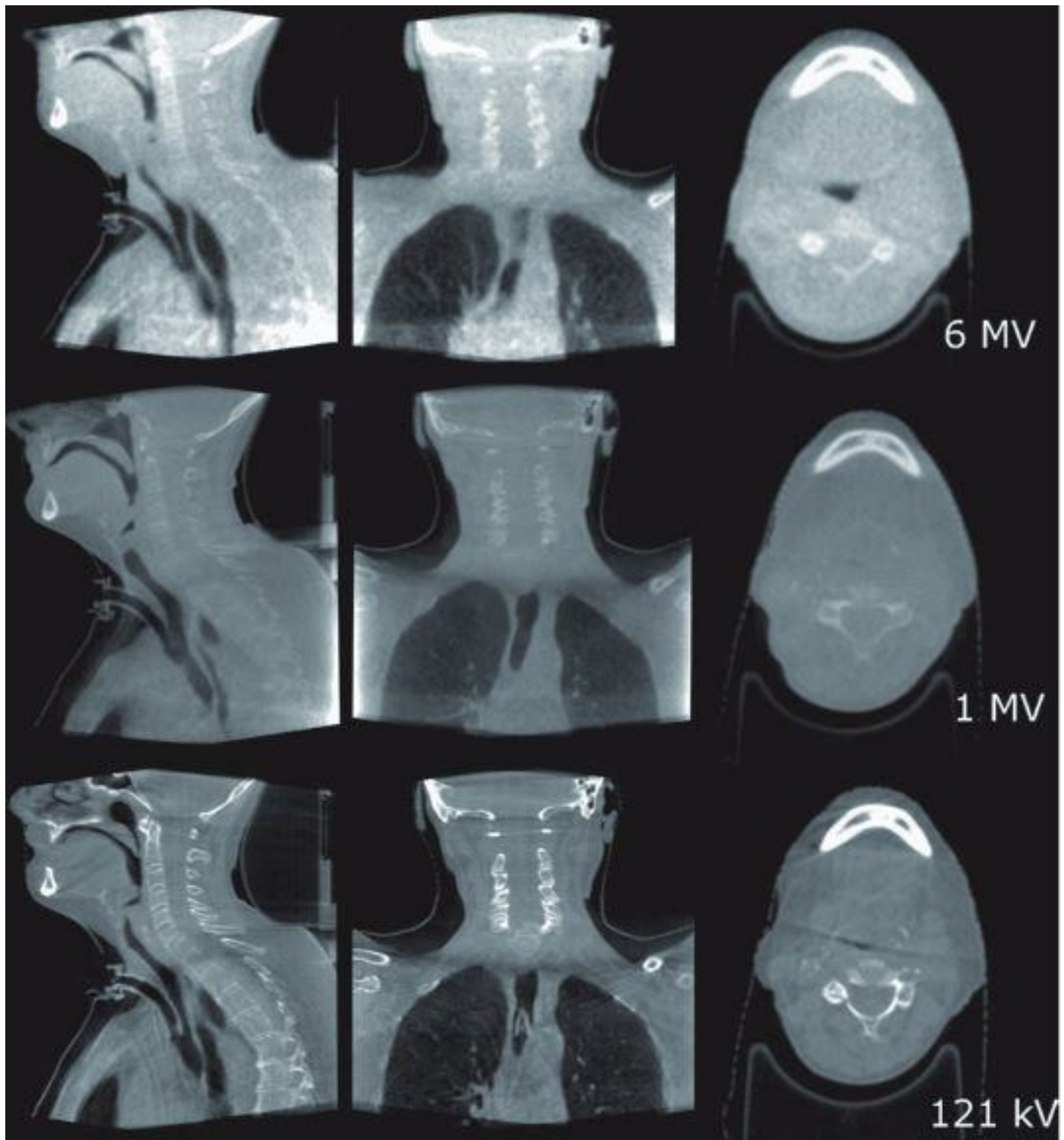


Abbildung 3.5: : Vergleich der verschiedenen Verifikationsaufnahmen auf Grundlage der verschiedenen Bildgebungsmodalitäten (6MV, 1MV, 121kV), CBCT-Aufnahmen [12]

Abbildung 3.6 zeigt Tiefendosiskurven und Strahlenprofile der drei vorgestellten Bildgebungsmodalitäten. Die einzelnen Tiefen des Dosismaximums unterscheiden sich zwischen den einzelnen Bildgebungsmodalitäten: das Dosismaximum der TBL befindet sich mit 16mm am tiefsten, gefolgt von dem Dosismaximum der IBL mit 10mm und der kVision mit 0-3mm [12].

Im Strahlprofil ist ersichtlich, dass die Intensität der TBL relativ konstant bleibt, während das Profil der IBL konisch erscheint, was durch das Fehlen des Ausgleichsfilters zu erklären ist. Das Strahlprofil der kVision ist durch den für Röntgen-Röhren charakteristisch auftretenden Heel-Effekt leicht asymmetrisch, da durch den Heel-Effekt ein anodenseitiger Dosisleistungsabfall entsteht [12].

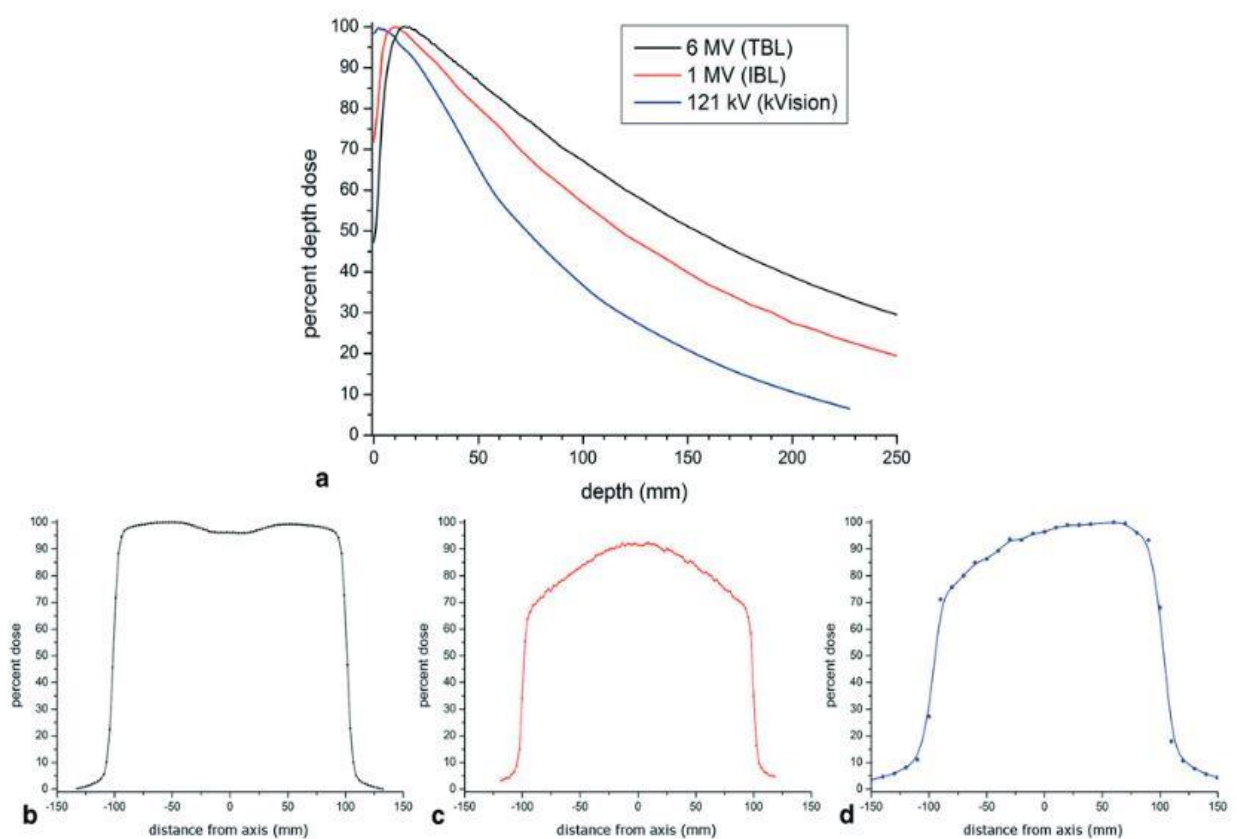


Abbildung 3.6: Tiefendosiskurve und Strahlprofile der Bildgebungsmodalitäten TBL, IBL und kVision [12]

3.3 Simulation verschiedener Bildgebungsszenarien

3.3.1 Szenarienauswahl

Alle Patienten des ausgewählten Kollektivs erhielten während ihrer Bestrahlung regelmäßige Verifikationsaufnahmen zur Lagekontrolle. Diese wurden in der Routine durchgeführt, in Frequenz, Art der Technik und Energie abhängig vom Workflow der Klinik und nach individueller ärztlicher Anordnung. Dabei ist anzumerken, dass diese Lagekontrollen nicht täglich durchgeführt wurden. Eine ausführliche Auflistung der realen Anzahl, Art und verwendeter Energie der Verifikationsaufnahmen findet sich in Tabelle 3.2.

Zum Teil wurde zur Anfertigung der Verifikationsaufnahmen kV-Achsenaufnahmen verwendet. Diese werden in dieser Analyse nicht berücksichtigt, da sie keine bedeutende Relevanz für die hier betrachteten Effekte haben. Aus diesem Grund wurden die kV-Achsenaufnahmen nicht bei den Verifikationsaufnahmen des Kollektivs aufgelistet.

Tabelle 3.2: Individuelle Bildgebung des Patientenkollektivs mit Angabe von Patientenalter, Anzahl der Fraktionen, Gesamtmonitoreinheiten (mAs) der Bestrahlung und Frequenz, Technik und Energie der real durchgeführten Verifikationsaufnahmen

	Alter in Jahren	Anzahl der Fraktionen	Gesamtdosis in Gy	Verifikationsaufnahmen
Patient 1	16	14	19,8	11x IBL 0° (12ME) 11x IBL 90° (12ME) 1x 6MV 0° (1ME) 1x 6MV 90° (1ME)
Patient 2	14	11	19,8	3x IBL 0°(4ME) 3x IBL 90° (4ME) 1x 6MV 0° (1ME) 1x 6MV 90° (1ME)
Patient 3	17	11	19,8	4x 6MV 0° (4ME) 4x 6MV 90° (4ME) 1x 6MV 200° CB (7,2ME)
Patient 4	16	17	19,8 19,8 plus Boost, jew. 10	<i>Isozentrum1:</i> 1x 6MV 0° (1ME) 1x 6MV 90° (1ME) 4x IBL 0° (3,5ME) 4x IBL 90° (3,5ME) <i>Isozentrum2:</i> 1x 6MV 0° (1ME) 1x 6MV 90° (1ME) 4x IBL 0° (2,5ME) 4x IBL 90° (2,5ME)
Patient 5	15	17	19,8 plus Boost 10	<i>Isozentrum1:</i> 1x 6MV 0° (1ME) 1x IBL 90° (1ME) 1x 121kV 360°CB (621mAs) <i>Isozentrum2:</i> 1x 121kV 360°CB (414mAs)
Patient 6	5	11	19,8	<i>Isozentrum1:</i> 3x 6MV 0° (4ME) 3x 6MV 90° (4ME) 4x 6MV 200° CB (43ME) 1x 6MV 360° CB (11ME) <i>Isozentrum2:</i> 2x 6MV PORT 0° (4ME) 3x 6MV PORT 180° (8ME)
Patient 7	13	11	19,8	2x 121kV 200° & 360°CB (458mAs)
Patient 8	13	11	19,8	1x IBL 360° (11ME) 3x 121kV 360° CB (1103mAs)

Da gerade bei Kindern die applizierte Dosis genauestens kontrolliert und so gering wie möglich gehalten werden sollte, ist speziell bei ihnen die zusätzliche Bildgebung kritisch zu bedenken, um Langzeitfolgen zu vermeiden, aber die Therapie und Behandlung so exakt und präzise wie möglich durchzuführen.

Aus Sicht der Lagegenauigkeit wäre das tägliche Erstellen von Verifikationsaufnahmen optimal. Dabei ist allerdings abzuwägen, ob die zusätzliche, im Voraus nicht in die Gesamtdosis des Bestrahlungsplans hinzugerechnete Dosis, aber die dadurch genauere Lage und Reduktion von Lagerungsfehlern, das langfristige Outcome des Patienten verändern und somit die zusätzliche Dosis vertretbar wäre. In der Endbilanz ist die geringste Belastung und das daraus für den Patienten geringste resultierende Risiko gewünscht, um unter anderem die Entstehung eines Sekundärkarzinoms so gering wie möglich zu halten. Dafür ist abzuschätzen, ob und in welchem Ausmaß das Risiko durch Applikation von vermehrter Dosis steigt und welches Bildgebungsverfahren das geringste zusätzliche Risiko mit sich bringt.

Aus diesem Grund wurden verschiedene Szenarien simuliert, die tägliche Verifikationsaufnahmen in verschiedenen Techniken und mit verschiedenen Energien beinhalten. Um einen Vergleich ziehen zu können, wird die reale individuelle Bildgebung der jeweiligen Patienten hinzugezogen. Als Referenzwert wird der originale Bestrahlungsplan ohne zusätzliche Verifikationsaufnahmen gewählt.

Daraus kann dann das entsprechende Sekundärkrebsrisiko erwogen und simuliert werden.

Die genaue Auswahl der Bildgebungsverfahren der einzelnen Szenarien findet sich in Tabelle 3.3.

Tabelle 3.3: Auswahl der verschiedenen täglichen Szenarien inklusive verwendeter Monitoreinheiten (ME bzw. mAs)

Szenario 1	Szenario 2	Szenario 3	Szenario 4	Szenario 5	Szenario 6
Originalplan ohne zusätzliche Bildgebung	Originalplan mit real durchgeführter Bildgebung	Täglich 121kV 200° CBCT	Täglich 121kV 360° CBCT	Täglich 6MV-Achsen-aufnahmen (0° und 90°)	Täglich 6MV 360° CBCT
Referenzwert		99mAs	377mAs	je 1ME	11ME

Bei der Einschätzung des Sekundärkrebsrisikos bei einer bildgeführten Strahlentherapie sind v.a. Szenario drei bis sechs von Bedeutung. Dabei werden verschiedene tägliche Bildgebungsverfahren angewandt. Es wird unterschieden in Verifikationsaufnahmen mit der kVision, bei der mit Hilfe der am Linearbeschleuniger zusätzlich angebrachten Röntgenröhre, mit einer Energie von 121kV, ein Cone Beam(CB)-CT mit 200° Rotation entlang der Rückseite des Patienten durchgeführt wird bzw. alternativ mit einer 360° Rotation um den Patienten herum. Des Weiteren werden Aufnahmen mit dem Therapiestahl mit einer Energie von 6MV simuliert, die zum einen als Achsen-Aufnahmen durchgeführt werden (0° und 90°), zum anderen ebenfalls als 360° Cone Beam(CB)-CT. Bei letzterer Variante resultiert für den Patienten durch Kombination der Energie und der vollständigen Rotation eine sehr hohe Dosisbelastung, weshalb man diese Variante im klinischen Alltag in der Regel nicht wählen würde. Trotzdem wurde sie in die Simulationen mit einbezogen, um das Ausmaß dieses Szenarios auch hinsichtlich des Sekundärkrebsrisikos zu verdeutlichen.

Das Maß der Leistung des Linearbeschleunigers wird bei einer MV-Bildgebungsmodalität an am Linearbeschleuniger befindlichen Ionisationskammern gemessen und in „Monitoreinheiten“ (ME) angegeben. 100ME entsprechen dabei 1Gy im Referenzpunkt. Bei der kV-Bildgebung wird die Leistung des Linearbeschleunigers nicht anhand von Monitoreinheiten angegeben, sie wird stattdessen als Strom-Zeit-Produkt mit der Einheit „mAs“ bezeichnet.

Des Weiteren wurde für die Simulation als „age x“ das tatsächliche Alter des jeweiligen Patienten aus dem Kollektiv zum Behandlungszeitpunkt gewählt, während für „age a“ ein fiktives Alter von 50 Jahren gewählt wurde und damit dem Zeitpunkt eines Sekundärkarzinomauftritts entspricht.

3.4 Sekundärkrebsrisikoabschätzung gemäß des Modells nach Schneider et al.

3.4.1 Modellerläuterung

Um das Sekundärkrebsrisiko abschätzen zu können, ist es notwendig, ein mathematisches Modell heranzuziehen. Das in dieser Arbeit verwendete Modell nach Scheider et al.[41] bezieht sich auf den bei einer Radiotherapie des Hodgkin-Lymphoms verwendeten Hoch-Dosis-Bereich. Bei dieser Modellaufstellung wird eine Kombination aus Langzeitbeobachtungen der Überlebenden der Atombombenangriffe in Hiroshima und Nagasaki und Krebsrisikodaten von radiotherapierten Hodgkin-Lymphom-Patienten mit einer lokalen Gesamtdosis von etwa 40 Gy verwendet[41].

Ein wesentliches Problem zur Sekundärkrebsrisikoabschätzung ist das nicht vollständig geklärte Verhalten der Zellen nach einer Bestrahlung im Hoch-Dosis-Bereich; die entsprechende Dosis-Wirkungs-Beziehung ist damit unklar. Zur Abschätzung des Risikos gibt es verschiedene Ansätze: ein lineares Modell, ein glockenförmiges Modell, ein plateauförmiges Modell (Darstellung in Abbildung 3.7) und eine Kombination aus glocken- und plateauförmigem Modell, das sogenannte „full model“.

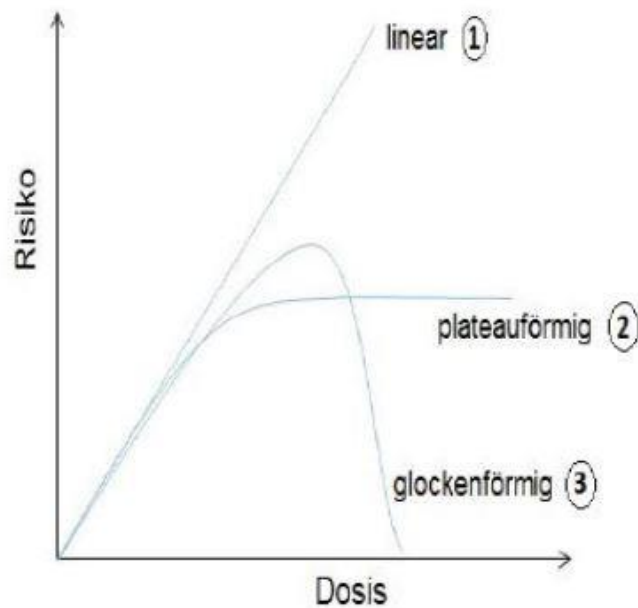


Abbildung 3.7: Schematische Darstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen im Hoch-Dosis-Bereich mit einer linearen (1), plateauförmigen (2) und glockenförmigen (3) Beziehung [34]

Auch die Berücksichtigung der natürlichen Krebsrate ist bei der Beurteilung des Sekundärkrebsrisikos bedeutend. Dabei wird zwischen zwei Ansätzen unterschieden, die die Auswirkung der ionisierenden Strahlung auf die natürliche Krebsrate beschreibt.

Der erste Ansatz beschreibt eine additive Beziehung, bei der die Bestrahlung ein gewisses Risiko verursacht, welches auf die natürliche Krebsrate addiert wird. Dabei kann wiederum durch Subtraktion der natürlichen Krebsrate vom beobachteten absoluten Risiko das erhöhte absolute strahlungsauslösende Risiko berechnet werden. Dieses Risiko wird auch als „excess absolute risk“ (EAR) bezeichnet und ist für die Sekundärkrebsrisikoberechnung von entscheidender Bedeutung [41].

Der zweite denkbare Ansatz ist die multiplikative Beziehung, bei der die natürliche Krebsrate durch die angewandte ionisierende Strahlung verstärkt wird. Da in diesem Fall davon ausgegangen wird, dass die Bestrahlung die natürliche Krebsrate multiplikativ verstärkt, ist dadurch das Verhältnis zwischen induzierter Krebsrate und natürlicher Krebsrate

bestimmbar, das sogenannte relativ erhöhte Risiko, auch als „excess relative risk“ (ERR) bezeichnet. Somit kann auch damit das entsprechend erhöhte Risiko abgeschätzt werden [41].

Diese beiden Risiken, das absolut strahlenauslösende Risiko EAR und das relativ erhöhte Risiko ERR, spielen bei der Modellaufstellung von Schneider und der Sekundärkrebsrisikoabschätzung eine entscheidende Rolle.

Dabei wird in der Publikation [41] das „excess absolute risk“ (EAR) durch eine Funktion formuliert, in der das Risiko innerhalb eines bestimmten Volumens eines Organs definiert wird.

$$EAR(D, agex, agea) = \beta RED(D) \mu(agex, agea) \quad (3.1)$$

Das „excess absolute risk“ (EAR) entspricht also dem Risiko einzelner Punkte eines Organs, das in der Einheit „Risiko in Fällen pro 10^4 Patientenjahre (PY)“ angegeben wird. Es ist somit das zusätzlich absolut erhöhte strahlungsinduzierte Risiko. Dabei setzt sich diese Berechnung aus der „risk equivalent dose“ (RED) und Konstanten für das Risiko (β) und das Alter (μ) zusammen.

Bei der Berechnung des excess absolute risk (EAR) wird neben der risk equivalent dose (RED) durch μ auch das Alter bei Erstdiagnose der Primärerkrankung (agex) und das Alter bei der Erkrankung eines Sekundärkrebses (agea) berücksichtigt.

Die für das EAR verwendete Dosis „risk equivalent dose“ (RED) erklärt den für den Sekundärtumor entstehenden Dosis-Wirkungs-Zusammenhang. Die Form der Kurve im Niedrig-Dosis-Bereich, die sogenannte „initial Slope“, wird durch die Variable β beschrieben, die die organspezifische Krebsinduktionsrate darstellt. Die Gesamtdosis wird mit „D2 beschrieben, die Einzeldosis pro Fraktion mit „d“.

Die Funktion μ ist von diesen beiden altersbeschreibenden Parametern abhängig und wird beschrieben als:

$$\mu(agex, agea) = \exp(\gamma_e(agex - 30) + \gamma_a \ln(\frac{agea}{70})) \quad (3.2)$$

Dabei werden geschlechtsspezifisch gemittelte Parameter benutzt (γ_e, γ_a) und in diesem Fall ein Alter von 30 Jahren bei Erstdiagnose und 70 Jahren bei Sekundärtumoraufreten verwendet.

Die „organ equivalent dose“ (OED) stellt eine mittlere Dosis in Gy dar, die dasselbe Risiko hervorruft wie die tatsächlich inhomogene Dosis.

Im weiteren Verlauf tritt auch der Wert EAR^{org} auf, der ebenfalls das Risiko des Organs darstellt, allerdings wird bei diesem Wert aus den einzelnen Punkten des EAR ein Mittelwert für das jeweilige Organ gebildet. Dabei wird anstatt der risk equivalent dose (RED) die „organ equivalent dose“ (OED) verwendet:

$$EAR^{org} = OED \beta \mu \quad (3.3)$$

Aus diesen Werten ergibt sich schlussendlich das zusätzliche Sekundärkrebsrisiko.

Fraglich ist nun, welche der verschiedenen Dosis-Wirkungs-Beziehungen klinisch am realistischsten ist und somit zur Abschätzung des Sekundärkrebsrisikos klinisch am sinnvollsten erscheint.

Lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung

Ein linearer Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurve beschreibt die kontinuierlich zunehmende Wirkung der Strahlung, also zelltötende Effekte, mit steigender Dosis. Je mehr Dosis appliziert wird, desto stärker steigt das Risiko, es besteht ein proportionaler Zusammenhang.

$$RED(D) \propto D \quad (3.4)$$

Dieses lineare Modell ist ungeeignet, da in der Realität zelltötende Effekte und Fraktionierungseffekte berücksichtigt werden müssen. Außerdem gilt das lineare Modell nur für hohe Dosen, weshalb es für die zu untersuchenden Rahmen nicht gut anwendbar ist.

Die lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung würde jedoch zu hohe Werte erzeugen, was klinischen Beobachtungen widerspricht. Diese beschriebene Dosis-Wirkungs-Beziehung wird jedoch vor allem im Niedrigdosisbereich im Rahmen des Strahlenschutzes angewandt und spielt damit für das Sekundärkrebsrisiko, welches im Hochdosisbereich entsteht, vermutlich eine untergeordnete Rolle.

Weitere Dosis-Wirkungs-Beziehungen stellen den glockenförmigen und den plateauförmigen Verlauf dar. Diese kommen zwar klinisch in Frage, allerdings beinhaltet die im Folgenden erläuterte „full modell“ Dosis-Wirkungs-Beziehung sowohl den glockenförmigen als auch den plateauförmigen Verlauf und damit die plausibelste Beziehung darstellt. Der glockenförmige und plateauförmige Verlauf wird aus diesem Grund nicht detailliert in dieser Arbeit aufgezeigt.

Full model Dosis-Wirkungs-Beziehung

In das sogenannte full model fließen sowohl Fraktionierungs- als auch Zelltötungseffekte ein. Die Gesamtdosis D wird dabei in durch die Fraktionen geteilte Einzeldosen d aufgeteilt.

$$RED(D) = \frac{e^{-\alpha'D}}{\alpha'R} (1 - 2R + R^2 e^{\alpha'D} - (1 - R)^2 e^{\frac{\alpha'R}{1-R}D}) \quad (3.5)$$

Mit zu berücksichtigen ist der Faktor R , der für die Repopulations- und Reparaturfähigkeit zwischen zwei Fraktionen steht. Diese kann variieren zwischen Werten von 0, also keine Repopulations- und Reparaturfähigkeit, bis hin zum Wert 1, was für eine vollständige Reparatur und Repopulation spricht. Innerhalb der verschiedenen Dosis-Wirkungs-Beziehungen verändert sich der Wert R , was im Folgenden näher beschrieben wird. Die Variablen α und β , die in den folgenden Definitionen verwendet werden, stehen auf Grundlage des linear-quadratischen Modells für die gewebsspezifischen Konstanten für die zelluläre Strahlenempfindlichkeit.

Bei dem full model variiert der Repopulationseffekt je nach Organ mit Werten zwischen 0 und 1 (0,06 bis 0,99), d.h. die Repopulations- und Reperationseffekte sind je nach Organ unterschiedlich stark ausgeprägt.

Für die glockenförmige Dosis-Wirkungs-Beziehung kann man $R=0$ setzen, es liegt somit kein Fraktionierungseffekt in diesem Modell vor.

Setzt man $R=1$, erhält man die plateauförmige Dosis-Wirkungs-Beziehung. Dieser Wert beschreibt die im plateauförmigen Modell auftretende vollständige Erholung und Repopularisierung zwischen den einzelnen Fraktionen.

Durch die Zelltötungseffekte reduziert sich die Anzahl der Zellen, die sich proportional zu α' darstellt. Dabei wird α' definiert als

$$\alpha' = \alpha + \beta d = \alpha + \beta \frac{D}{D_T} d_t \quad (3.6)$$

D_T und d_T sind dabei die vorgeschriebenen Dosen für das Zielvolumen und die dazugehörige Fraktionsdosis.

Die für die verschiedenen Risikoorgane verwendeten Parameter sind in Tabelle 3.4 zu finden.

Tabelle 3.4: Ergebnisse der Parameter α, β und R der Hodgkin-Daten der entsprechenden Dosis-Wirkungs-Modelle [41]

Site	Linear (Eq.6)		Full model (Eq.7)			No fractionation (bell shape) $R = 0$ (Eq.9)		Full tissue recovery (plateau) $R = 1$ (Eq.10)	
	β^\dagger	CV	α^*	R	CV	α^*	CV	α^*	CV
All solid	nc		0.089	0.17	6.4E-3	0.065	4.8E-3	0.317	8.7E-4
Female breast	nc		0.044	0.15	1.1E-5	0.041	8.6E-4	0.115	1.9E-3
Lung	nc		0.042	0.83	2.0E-5	0.022	1.2E-2	0.056	1.7E-3
Rectum	nc		nc		8.7E-1	nc	8.7E-1	nc	8.7E-1
Colon	7.2	1.8E-4	0.001	0.99	7.1E-3	0.001	2.5E-2	0.001	2.0E-4
Mouth and pharynx	nc		0.043	0.97	3.8E-4	0.017	2.0E-3	0.045	6.6E-3
Esophagus						excluded			
Stomach	nc		0.460	0.46	8.4E-6	0.111	4.7E-3	nc	1.4E0
Small Intestine	nc		0.591	0.09	3.0E-5	0.480	2.9E-5	nc	3.2E0
Liver	0.22	3.4E-3	0.323	0.29	2.6E-5	0.243	3.4E-5	0.798	4.5E-2
Cervix	1.9	5.4E-4	nc		6.2E-1	nc	6.2E-1	nc	6.2E-1
Bladder	nc		0.219	0.06	1.9E-5	0.213	4.1E-4	0.633	1.0E-4
Skin	1.1	2.5E-3	nc		5.8E-1	nc	5.9E-1	nc	5.8E-1
Brain and CNS	0.44	9.8E-3	0.018	0.93	1.3E-4	0.009	4.8E-3	0.021	4.2E-3
Thyroid						excluded			
Salivary Gland	nc		0.087	0.23	3.4E-5	0.059	4.0E-3	0.282	2.2E-4

The fitted variables β , α and R are listed for each organ and each model. In addition the coefficient of variation (CV) is given. A fit corresponding to a CV > 0.05 was denoted as not converging (nc).

* in Gy⁻¹

† in (10,000 PY Gy)⁻¹

Zusammenfassend zeigt sich, dass die full model Dosis-Wirkungs-Beziehung die Realität am besten widerspiegelt und somit Mittel der Wahl für die Sekundärkrebsrisikoberechnung ist, da dabei alle Faktoren wie die Fraktionierung, Zelltötungseffekte sowie die Repopularisierungs- und Reparaturreffekte berücksichtigt werden.

3.4.2 Risikoorgane

In die einzelnen Modelle zur Beschreibung der Dosis-Wirkungs-Beziehung fließen verschiedene Parameter ein, die die Strahlenempfindlichkeit der einzelnen Organe beschreiben.

Dadurch ergeben sich speziell hervorzuhebende Risikoorgane, für die die Berechnung des Sekundärkrebsrisikos aufgrund der strahlentherapeutischen Relevanz vollzogen wird. Hierbei handelt es sich um besonders strahlenempfindliche Organe. Ihnen kann zur Berechnung ein individueller Wert zugeordnet werden. Für alle weiteren, nicht einzeln aufgelisteten Organe wurde ein allgemeiner Wert „all solid“ zusammengefasst und angewandt.

Die entsprechenden Risikoorgane wurden im an der hiesigen Klinik verwendeten Planungsprogramm „Pinnacle“ konturiert, damit anschließend die Risikoberechnung für genau diese Organe stattfinden kann.

Zu den Risikoorganen zählen:

- Weibliche Mamma
- Lunge
- Rektum
- Kolon

- Mund
- Pharynx
- Ösophagus
- Magen
- Dünndarm
- Leber
- Cervix
- Blase
- Haut
- Gehirn und ZNS
- Schilddrüse
- Speicheldrüse
- Knochen
- Weichteile

3.5 Sekundärkrebsrisikomodellierung

Nachdem der ursprünglichen Dosis im Planungsprogramm Pinnacle die durch die Bildgebung zusätzlich entstehende Dosis hinzugefügt wird, erhält man eine neue Dosisverteilung, inklusive der simulierten Bildgebung.

In Vorarbeit eines an dieser Klinik vorangegangenen Projektes wurde eine Software mittels MATLAB entwickelt, das anhand der von Schneider et al. [41] ermittelten Parameter das Sekundärkrebsrisiko berechnet und in Abbildung 3.8 exemplarisch dargestellt wurde. Somit kann die eigentliche Risikoberechnung jedes Szenarios auf Grundlage der Dosisverteilung stattfinden [34].

Die Sekundärkrebsberechnung beruhend auf den Parametern und dem Modell nach Schneider et al [41] werden im nachfolgenden Abschnitt detailliert erläutert.

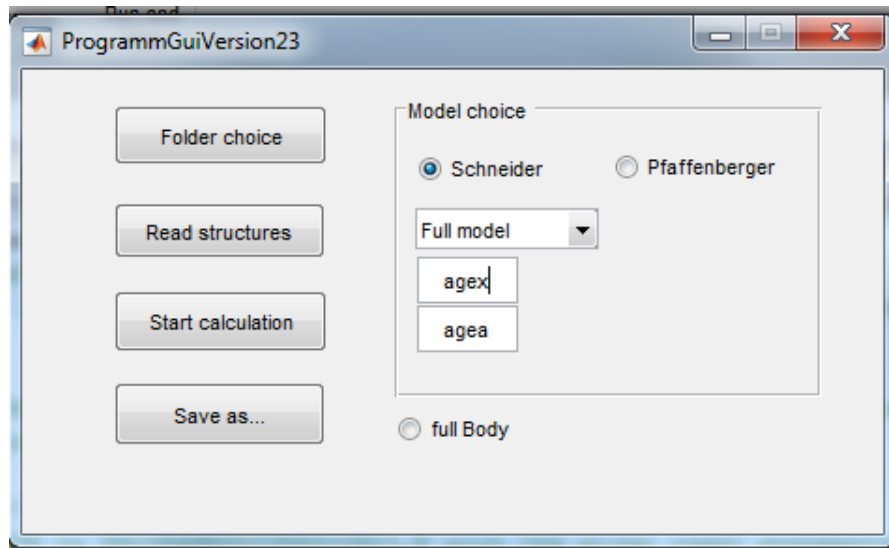


Abbildung 3.8: Maske der Risikoberechnung mittels MATLAB[34]

Der Input setzt sich zusammen aus drei Bilddateien, bestehend aus einer DICOM-Structure-Set-Datei mit den Konturen der Risikoorgane, dem CT-Bilddatensatz und einer RT-Dose-

Datei, was die Dosisverteilung darstellt. Zusätzlich werden die organspezifischen Parameter zur Berechnung des EAR verwendet, die entsprechende Dosis-Wirkungs-Beziehung, in diesem Fall die „full model“ Beziehung, ausgewählt, ebenso wie die Angabe des Alters des Patienten bei Exposition (age x) und das Alter des fiktiv auftretenden Sekundärkarzinoms (age a). Mit all diesen Informationen erstellt das Programm durch Übereinanderlegen von Konturen und Dosisverteilungen eine Transformationsmatrix. Dazu wird jedem Pixel eine Dosis zugeordnet, woraus ein EAR-Wert entsteht. Die EAR-Werte eines Organes werden dann für einen entsprechenden EAR-Mittelwert gemittelt. Das daraus resultierende Output ist ein EAR-Mittelwert für jedes konturierte Risikoorgan.

Damit erhält man schlussendlich die für das weitere Vorgehen benötigten Werte EAR^{org} und OED. Die Werte EAR^{org} werden bei der Risikoberechnung als RED angegeben.

Der gesamte Workflow dieser Berechnung wurde in Abbildung 3.9 verdeutlicht.

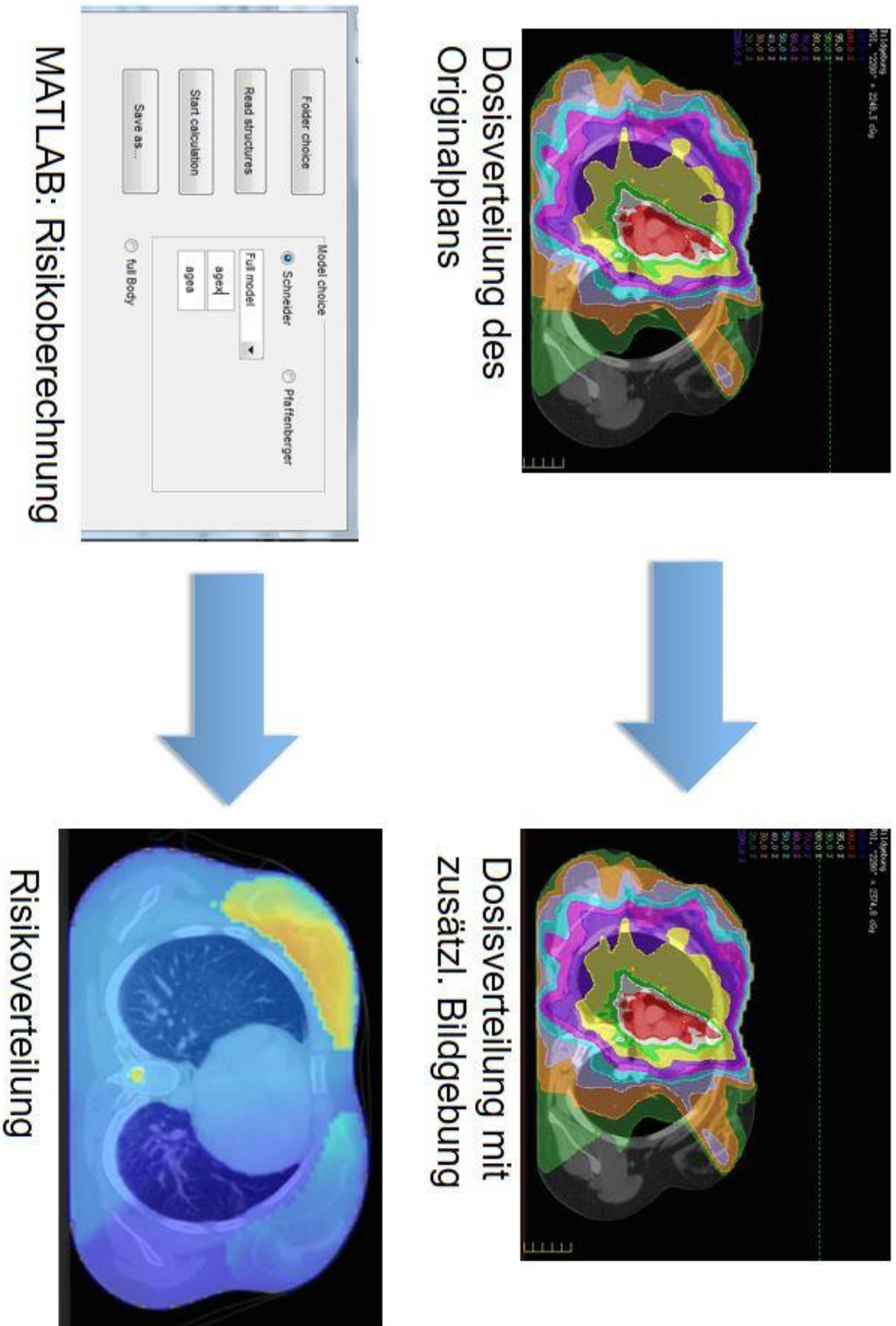


Abbildung 3.9: Workflow der Sekundärrisikoberechnung

3.6 Auswertung

3.6.1 Bewertung der Dosis

Beurteilung der Planqualität und Risikoorganschonung

Um die Planqualität und damit die Schonung der Risikoorgane beurteilen zu können, werden DVH-Kriterien zur quantitativen Beurteilung ausgewählt, die in der alltäglichen Planungsroutine genutzt werden, um Planungsvorgaben wie das Überschreiten von Volumenanteilen oder Maximalwerten zu verhindern. Damit können für alle Szenarien die Planungskriterien geprüft werden.

Aufgrund der breit aufgestellten Altersstruktur des Patientenkollektivs und der sehr unterschiedlichen Lokalisation sind allerdings keine klaren Grenzwerte dafür aufgezeigt. Die gewählten Kriterien sind in Tabelle 3.5 aufgeführt.

Tabelle 3.5: Auflistung der Planungskriterien der statistisch analysierten Risikoorgane

Organ	Planungskriterium
Lunge links	D_{mean} V20Gy, V10Gy, V5Gy D2% OED, EAR
Lunge rechts	D_{mean} V20Gy, V10Gy, V5Gy D2% OED, EAR
Pharynx	D_{mean} D2% OED, EAR
Parotis links	D_{mean} V20Gy D2% OED, EAR
Parotis rechts	D_{mean} V20Gy D2% OED, EAR
Spinalkanal	D2% OED, EAR
Mamma links	D_{mean} D2% OED, EAR
Mamma rechts	D_{mean} D2% OED, EAR
Mamma gesamt	D_{mean} D2% OED, EAR

Die verwendeten Planungskriterien werden im Folgenden erläutert:

die Dosis in Gy, die in 2% des Volumens enthalten ist, wird mit D2% dargestellt. Damit ist das Maximum der Dosis angegeben, die der Körper an dieser Stelle erhält.

Allgemein gibt VXGy das Volumen in % an, welches X Gy Dosis enthält. So gibt V20Gy das Volumen in % an, das 20Gy Dosis erhält. Folglich steht V10Gy für das Volumen in %, das 10 Gy Dosis erhält, V5Gy gibt das Volumen in % an, welches 5 Gy Dosis erhält.

D_{mean} beschreibt die mittlere Dosis in Gy.

OED und EAR wurde bereits in vorangegangenen Kapiteln erläutert (Kapitel 3.4 bzw. 3.6.2.2).

3.6.2 Sekundärkrebsrisiko

3.6.2.1 Visualisierung

Mit Hilfe eines Visualisierungsprogramms (3D-Slicer) kann die Dosis und das daraus resultierende berechnete Risiko dargestellt werden. Dazu wurde beispielhaft bei zwei Patienten anhand der tatsächlich durchgeführten Bildgebung die Dosisverteilung und die daraus entstandene Risikoverteilung visualisiert (s. Abbildung 3.10).

Auf eine Visualisierung aller Patienten wurde verzichtet, da die Aussagekraft der Bilder nicht ausreichend ist, um die Unterscheidung der einzelnen Szenarien und den damit verbundenen, aus der Dosis resultierende Risikoanstieg oder -abfall rein optisch festhalten und registrieren zu können. Dies ist anhand von Werten, die im folgenden Ergebnisteil gezeigt werden, deutlich besser möglich.

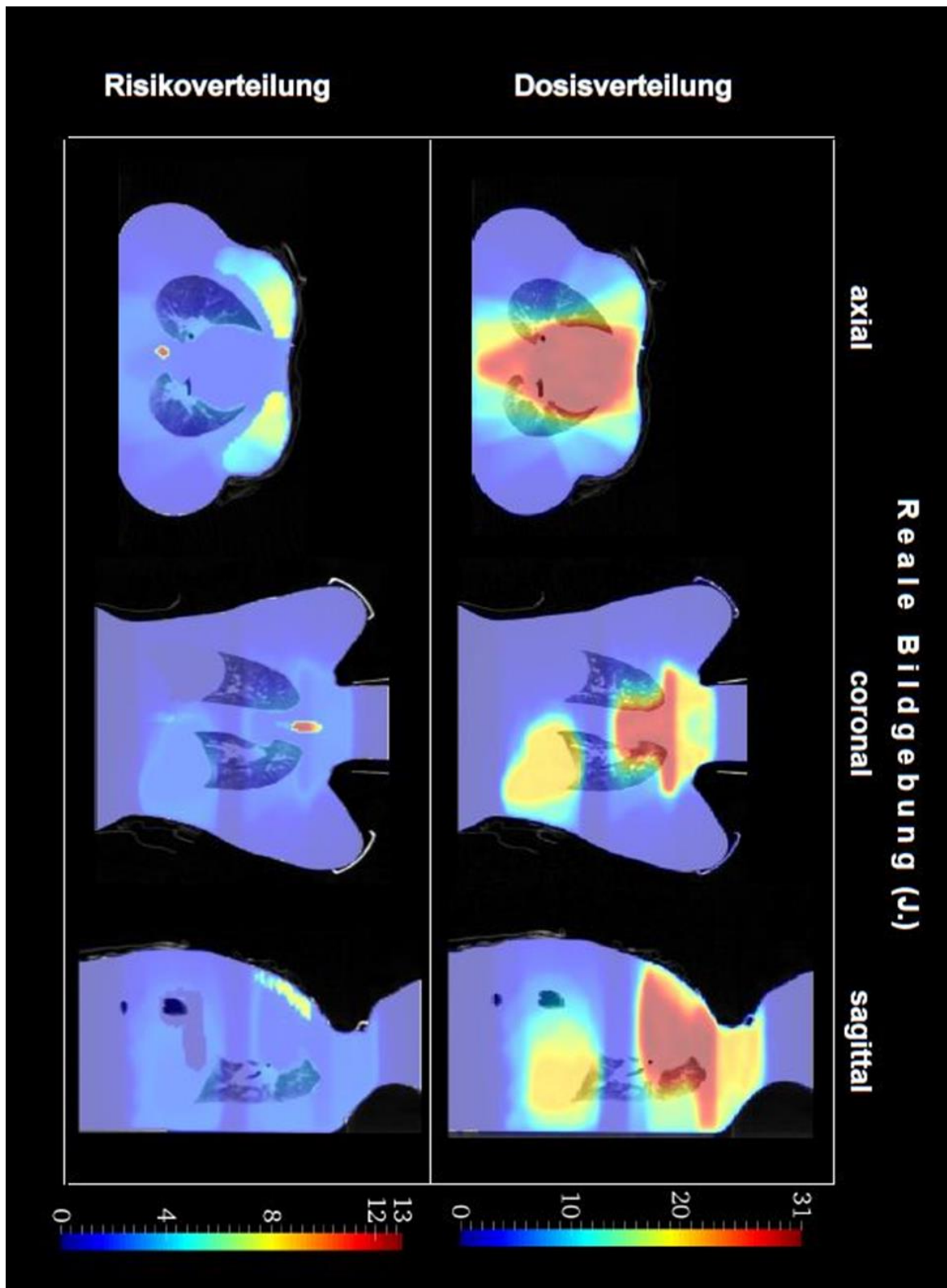


Abbildung 3.10: Visualisierung der Dosisverteilung und der daraus resultierten Risikoverteilung bei real durchgeführter Bildgebung mittels 3D-Slicer

3.6.2.2 EAR und OED

Um das Sekundärkrebsrisiko in Folge der Berechnungen abzuschätzen und damit die Folgen der Bildgebung einordnen zu können, wird die EAR betrachtet. Wie bereits im Rahmen der Modellerläuterung von Schneider et. Al. [41] (Kapitel 3.5.1) erläutert wurde, versteht man unter der EAR das „excess absolut risk“, was dem zusätzlichen absolut erhöhten strahlungsinduzierten Risiko entspricht.

Bei der Betrachtung des Sekundärkrebsrisikos wird der Fokus auf die Organe Mamma und Lunge gelegt, da bei diesen Organen bereits nachgewiesen das höchste Sekundärkrebsrisiko besteht [40].

Andere, in der Strahlentherapie als Risikoorgane angesehene Organe wie z.B. die Parotis, der Pharynx und der Spinalkanal können bei dieser Betrachtung vernachlässigt werden, da vor allem der akute Schaden, nicht aber die Langzeitwirkung bei ihnen ausschlaggebend ist. Vor allem bei M. Hodgkin Patienten fließen diese Risikoorgane also nur zur Sicherung der Planqualität, nicht aber zur Einschätzung und Bewertung des Sekundärkrebsrisikos ein.

3.6.3 Variabilität

Das betrachtete Kollektiv unterscheidet sich aufgrund der für das Krankheitsbild des M. Hodgkin individuellen Befallsmuster und den damit stark voneinander variierenden Bestrahlungsplänen sehr voneinander. Die Isozentren liegen zum Teil in unterschiedlichsten Körperregionen, da aufgrund des Befalls des Lymphsystems eine teils großflächige und räumlich sehr individuelle Ausbreitung der Tumorzellen stattfindet.

Somit resultiert ein Kollektiv mit einer hohen Variabilität der Bestrahlungspläne innerhalb dieses Kollektivs.

Eine Gesamtbetrachtung des Kollektivs lässt dies nur schwer zu, da sich die einzelnen Fälle zum Teil zu stark voneinander unterscheiden. Eine Einzelfallbetrachtung als Ausgangsanalyse ist somit primär anzustreben. Anschließend können die einzelnen Ergebnisse untereinander verglichen werden, um ein gemeinsames Resultat der Gesamtanalyse zu erhalten.

Um dennoch die Einzelfälle zur Gesamtanalyse vergleichen zu können, werden die Differenzen betrachtet. Dafür werden die Abweichungen der EAR-Werte der einzelnen Szenarien des jeweiligen Patienten vom Originalplan betrachtet. Somit kann das zusätzlich entstandene Sekundärkrebsrisiko durch entsprechende Bildgebungsverfahren über alle Patienten dargestellt werden.

3.6.4 Statistische Auswertung

Die Planungskriterien wurden statistisch mit Hilfe des Statistikprogramms „Origin Pro“ ausgewertet.

Dafür wurde eine deskriptive Statistik mit Mittelwert, Minimum, Maximum, Median und Standardabweichung durchgeführt. Des Weiteren wurden die einzelnen Szenarien paarweise miteinander mittels Wilcoxon Rangtest mit Vorzeichen durchgeführt, bei dem die Stichproben bezüglich der Rangsumme miteinander verglichen wurde (Signifikanzniveau $p=0,05$). Zusätzlich wurden die Ergebnisse mittels ANOVA dargestellt und die Ergebnisse als „untere Grenze“ und „Wilks Lambda“ dargestellt.

Eine aussagekräftige Signifikanzprüfung ist aufgrund der geringen Anzahl der Patienten und der daraus resultierenden niedrigen Ranganzahl nicht möglich.

4 Ergebnisse

Auf Grundlage der Simulationen und Berechnungen des im Kapitel 3.4 beschriebenen Modells kann der Einfluss der zusätzlichen Bildgebungs-dosis aufgrund einer täglichen Bildgebung im Vergleich zum Originalplan ohne Bildgebung beurteilt werden. Dabei werden fünf Szenarien – reale Bildgebung, tägliche 121kV 200° CBCTs, tägliche 121kV 360° CBCTs, tägliche 6MV Achsen, tägliche 6MV 360°CBCT - in Bezug zum Originalplan gesetzt und die daraus resultierende zusätzliche Belastung der Risikoorgane und das strahlungsinduzierte Sekundärkrebsrisiko beurteilt.

Anhand dieser Vergleiche kann eine Aussage hinsichtlich des Nutzens bzw. des zusätzlichen Risikos der IGRT-Technik getroffen und Empfehlungen bezüglich der bildgeführten Strahlentherapie gegeben werden.

Die im Folgenden erläuterten Ergebnisse werden vor allem anhand der Risikoorgane Lunge und weibliche Mamma dargestellt, da für diese Organe eine besondere Prädisposition bezüglich der Entwicklung eines Sekundärtumors in Folge einer Strahlentherapie besteht [37,40].

4.1 Allgemeine Beurteilung des Gesamtkollektivs

Bei der Auswertung der Ergebnisse wird sichtbar, dass eine große Abweichung innerhalb des Kollektivs besteht. Dies ist auf das für das Hodgkin-Lymphom typische unterschiedliche Verteilungsmuster der Erkrankung zurückzuführen. Dieses induziert entsprechende individuelle Bestrahlungsschwerpunkte und Isozentren in zum Teil unterschiedlichen Körperregionen. Daraus resultieren innerhalb des Kollektivs abweichende Dosisverteilungen mit unterschiedlicher Belastung der Risikoorgane und damit einhergehende Sekundärkrebsrisiken.

Demzufolge ist die Auswertung als eine Einzelfallbetrachtung anzusehen, wobei dennoch eine klare gemeinsame Tendenz und Konsequenz der bildgeführten Strahlentherapie zu erkennen ist.

In Abbildung 4.1 sind die Planungskriterien (D mean, D2%, V20Gy, V10Gy, V5Gy) sowie die „Organ Equivalent Dose“ (OED) und das zusätzliche strahlungsinduzierte Sekundärkrebsrisiko EAR aller acht Patienten für die Lunge und Mamma dargestellt. Dabei wird sichtbar, dass bei jedem Kriterium die Abweichung zwischen den Patienten zum Teil sehr groß ist.

So variiert das Sekundärkrebsrisiko nach Abschätzungen auf Grundlage des Originalplans ohne zusätzliche Bildgebung zwischen den Patienten in einer Spanne von 2 bis 10 Fälle pro 10 000 Patientenjahre (10^{-4} PY) für das Risikoorgan Lunge und sogar von 2 bis 28 Fälle pro 10.000 PY für das Risikoorgan der weiblichen Mamma.

Die Streuung der Patienten wird auch in Tabelle 4.1 anhand der Mittelwerte der OED- und der Risikowerte und deren Standardabweichungen deutlich sichtbar. Zur Darstellung der Streuung innerhalb des Kollektivs finden sich die DVH-Werte und Risikoeinschätzungen für alle Patienten für die Organe Lunge und Mamma (je links und rechts) in Abbildung 4.1 bis Abbildung 4.4.

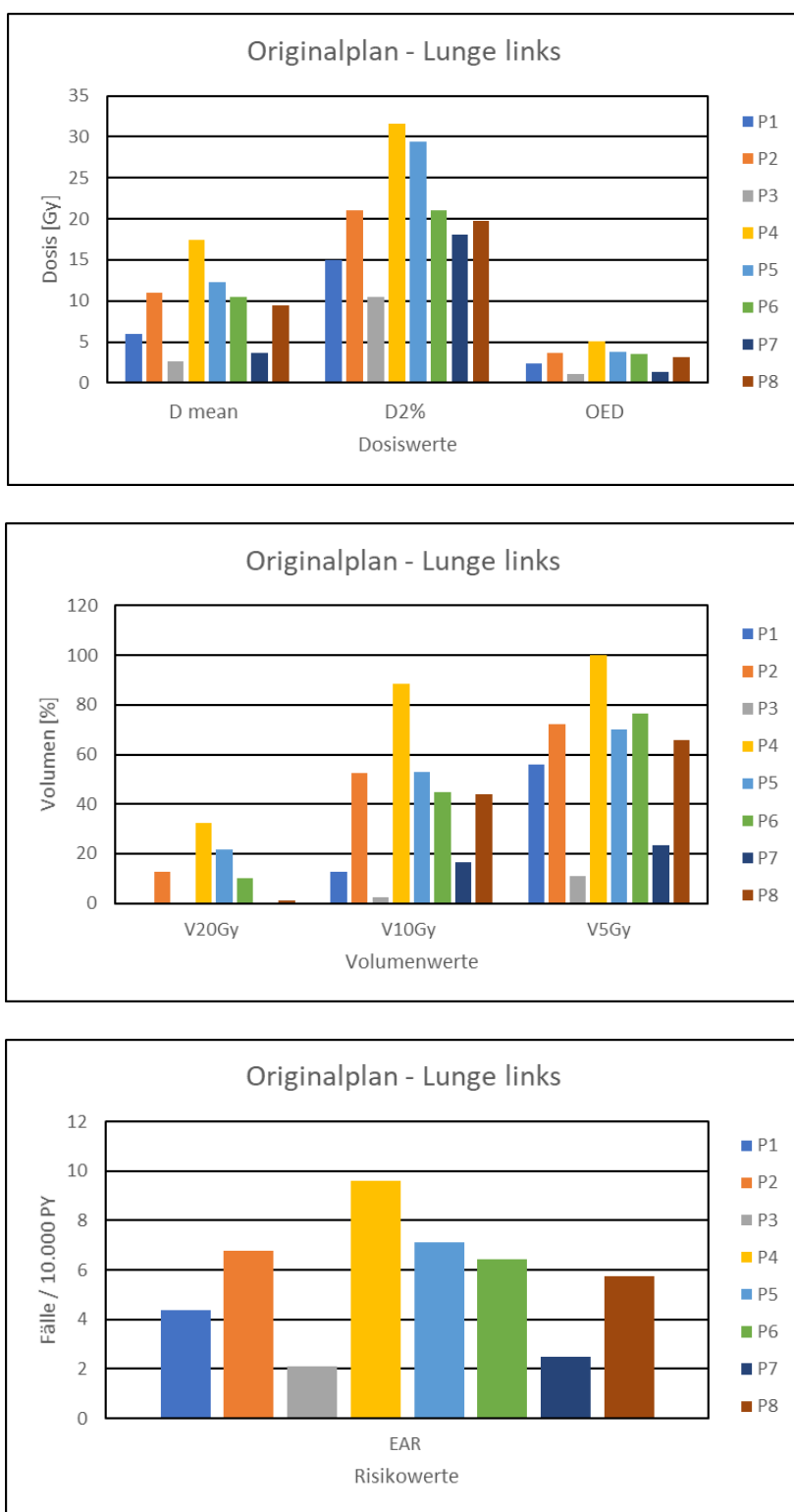


Abbildung 4.1: DVH-Werte und Risikoeinschätzung (EAR) für alle Patienten für Lunge links

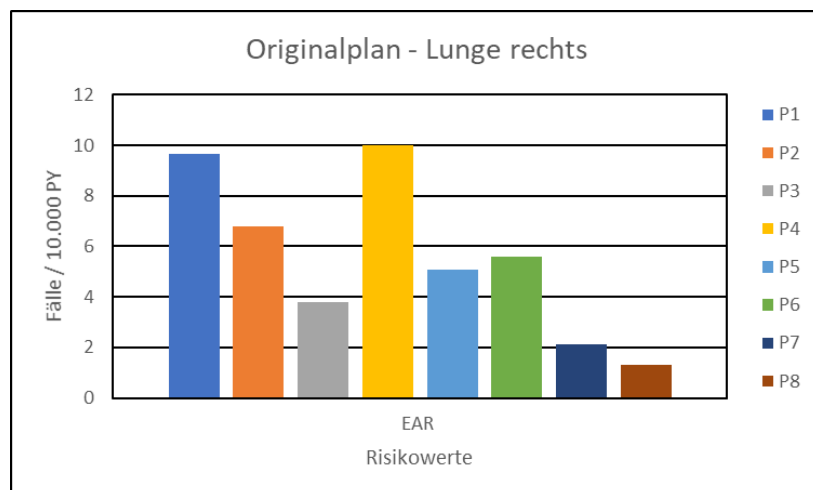
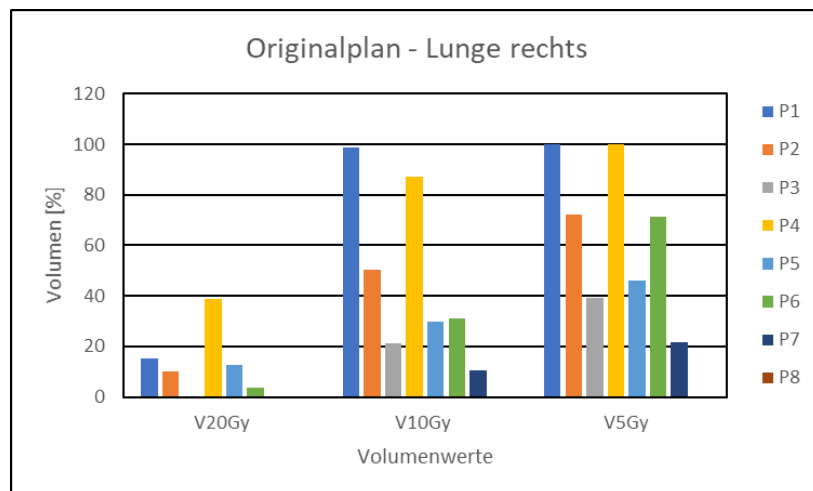
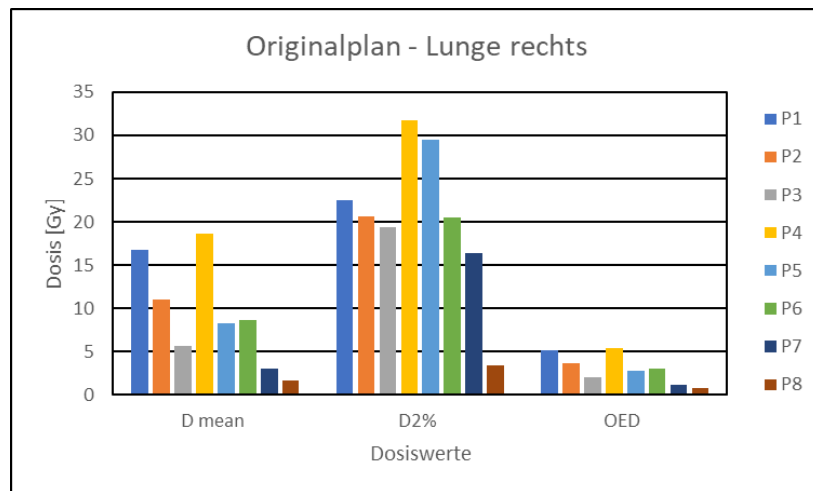


Abbildung 4.2: DVH-Werte und Risikoeinschätzung (EAR) für alle Patienten für Lunge rechts

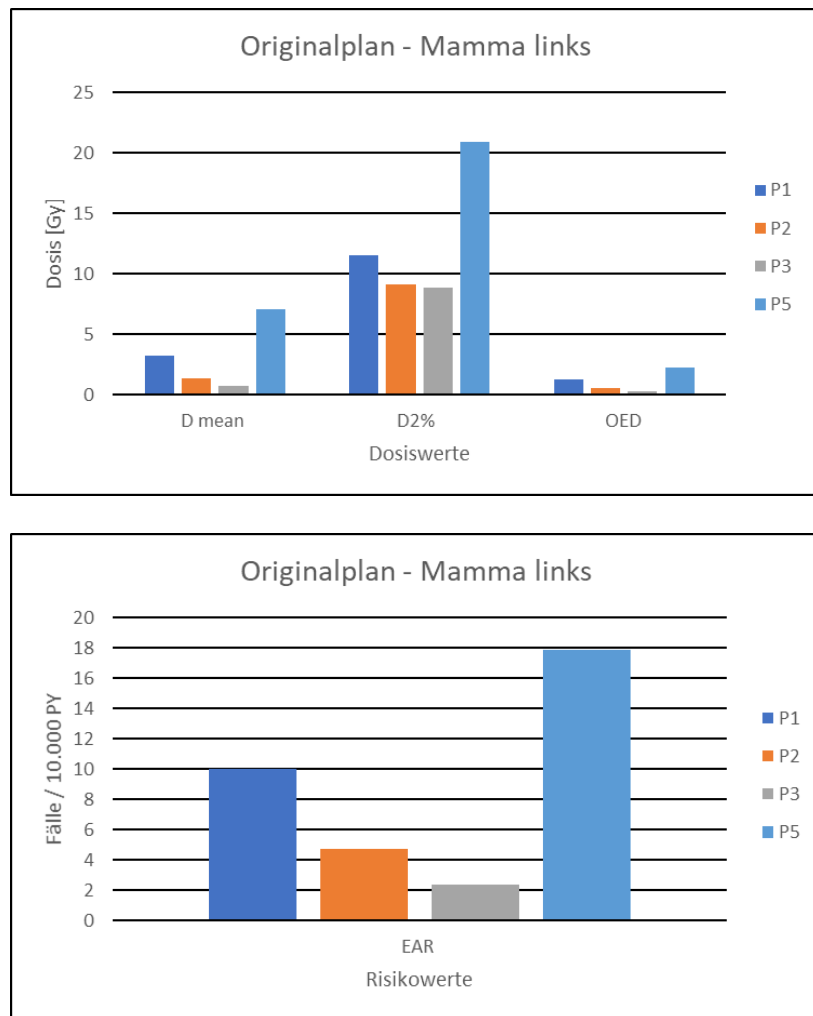


Abbildung 4.3: DVH-Werte und Risikoeinschätzung (EAR) für alle Patienten für Mamma links

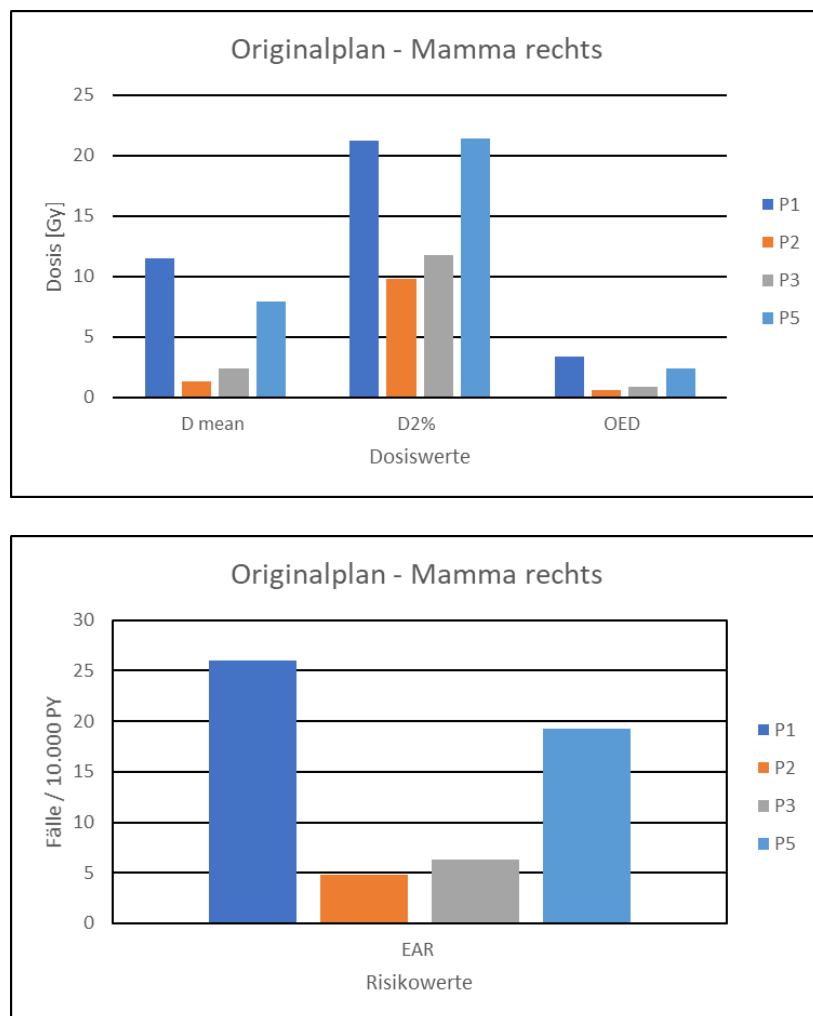


Abbildung 4.4: DVH-Werte und Risikoeinschätzung (EAR) für alle Patienten für Mamma rechts

Aufgrund der starken Streuung des Patientenkollektivs ist ein Vergleich der Patienten untereinander ungeeignet, während ein Vergleich der verschiedenen Szenarien eines Patienten möglich ist.

Dabei ist allerdings deutlich eine gemeinsame Tendenz aller Patienten hinsichtlich des Sekundärkrebsrisikos erkennbar.

4.2 Planqualität und Risikoorganschonung

4.2.1 Dosisverteilung

Jedes der simulierten Bildgebungsszenarien führt zu einer spezifischen Bildgebungsdosis. In Abbildung 4.5 werden die Unterschiede der Isodosenverläufe der einzelnen Szenarien am Beispiel des Patienten 6 dargestellt.

In diesem Fall erhielt der Patient eine Gesamtdosis von 19,8Gy, wobei sich das Zielvolumen bei diesem Patienten sehr weit ausdehnt und sich von cervical bis pelvin erstreckt. Bei dieser Strahlentherapie wurden acht IMRT-Felder im 6MV-Bereich verwandt. Des Weiteren ergänzt sich ein zweites Zielvolumen im Bereich des Os ileum. Dieses wurde über zwei statische Gegenfelder mit 18MV geplant.

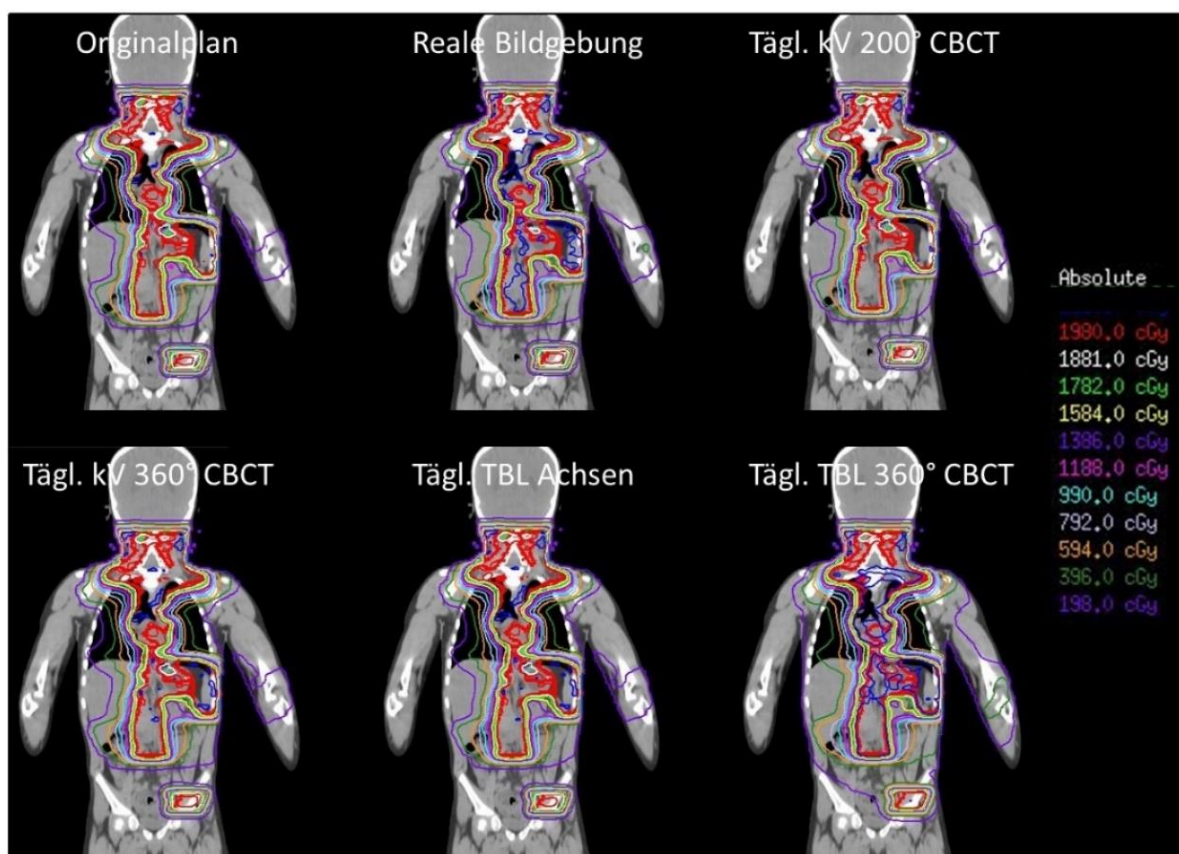


Abbildung 4.5: Veränderung der Dosisverteilung der einzelnen Szenarien mit unterschiedlichen Bildgebungsverfahren im koronaren Schnitt am Beispiel des Patienten 6; Angabe der Isodosen in absoluten Werten

Bei dem dargestellten Patienten wurde eine engmaschige Lagekontrolle mit Bildgebungen bei 9 von 11 Fraktionen vorgenommen. Dabei wurden neben 6MV Achsen-Aufnahmen auch mehrere 6MV 360°CBCT-Aufnahmen durchgeführt. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Dosisverteilungen des Originalplans und der realen Bildgebung. Des Weiteren sind deutliche Hochdosisinseln erkennbar. Eine tägliche 121kV CBCT-Bildgebung mit 200° Rotation zeigt nur wenig Abweichung vom Originalplan. Das Zielvolumen ist bei zusätzlicher Bildgebungsdosis erwartungsgemäß weiterhin gut abgedeckt, die entscheidende 95% Isodose umschließt weiterhin das PTV.

Bei einer täglichen Bildgebung mit Hilfe eines 6MV 360°CBCTs erreicht die 107% Isodose eine großflächige Ausbreitung im Zielvolumen.

Die Veränderung der Dosisverteilung verhält sich im gesamten Kollektiv ähnlich der Verteilung des in Abbildung 4.5 beschriebenen Patienten. Abbildung 4.5 ist somit repräsentativ für das Gesamtkollektiv.

Zur genaueren Beurteilung der Risikoorganschonung durch die zusätzliche Dosis, werden im Folgenden Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) dargestellt und beurteilt.

4.2.2 Dosis-Volumen-Histogramme

Zur quantitativen Beurteilung der zusätzlichen Bildgebungsdosis eignet sich die Betrachtung der Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) der jeweiligen Patienten. Dabei können vor allem die Schonung der Risikoorgane der Lunge, der Parotiden, des Pharynx, des Spinalkanals und ggf. der weiblichen Mammae beurteilt werden.

Abbildung 4.7 bis Abbildung 4.10 zeigen die Dosis-Volumen-Histogramme der Patienten 1 bis 8 unter Berücksichtigung aller sechs betrachteten Szenarien.

Dabei erkennt man, dass beispielsweise im DVH von Patient 1 (s. Abbildung 4.6) die linke und rechte Lunge, die linke und rechte Mamma, der Spinalkanal und das PTV bei den Szenarien 2 bis 5 kaum sichtbare Abweichungen zum Originalplan (Szenario 1) aufweisen. Lediglich bei Szenario 6 (tägliche 6MV 360°CBCTs) sind deutliche Verschiebungen der DVH-Linien in Richtung höherer Dosen zu erkennen. In diesem Szenario ist die Risikoorganschonung schlechter als bei den vorangegangenen Szenarien. Das Orgenvolumen erhält sichtbar mehr Dosis.

Die Organe Parotis links und rechts und der Pharynx lassen bei keinem der simulierten Szenarien große Abweichungen im DVH erkennen.

Im DVH der Patienten 2, 3 und 5 (s. Abbildung 4.7 und Abbildung 4.8) sind im Szenario 6 Verschiebungen für die Lunge links und rechts, die Mamma links und rechts, den Pharynx, den Spinalkanal und das PTV zu verzeichnen. Die Szenarien 1 bis 5 (Originalplan, reale Bildgebung, 121kV 200°CBCT, 121kV 360° CBCT, 6MV Achsen) lassen für diese Organe, ebenso wie für die restlichen Risikoorgane, keine sichtbaren Verschiebungen der Dosis-Volumen-Beziehung erkennen.

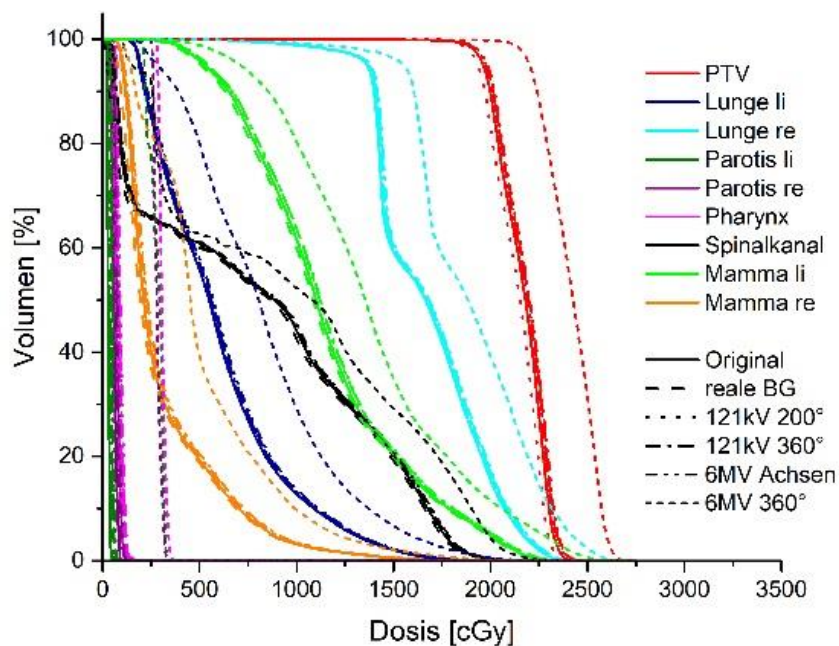


Abbildung 4.6: Dosis-Volumen-Histogramm aller Szenarien des Patienten 1

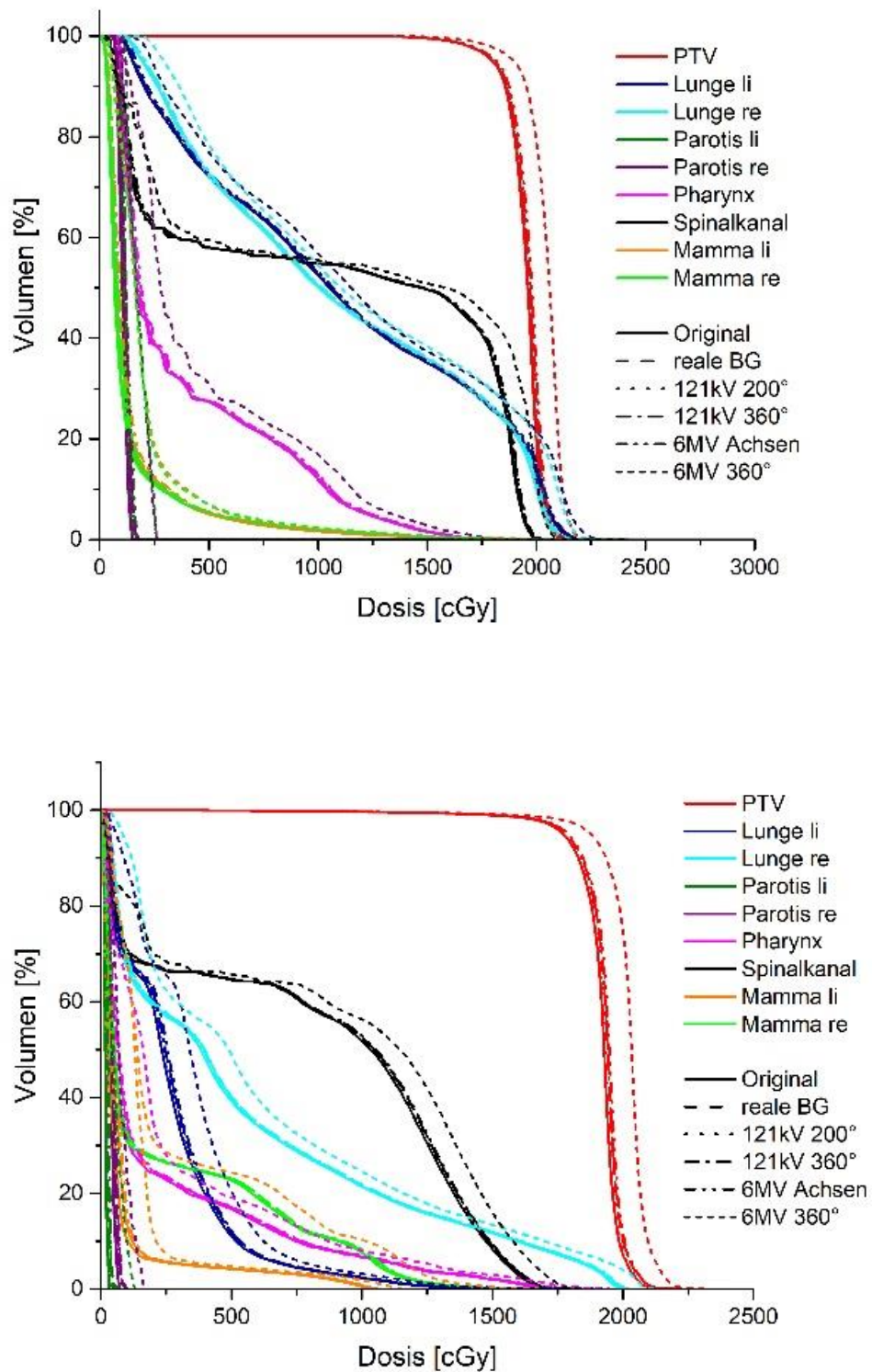


Abbildung 4.7: Dosis-Volumen-Histogramm aller Szenarien der Patienten 2 (oben) und 3 (unten)

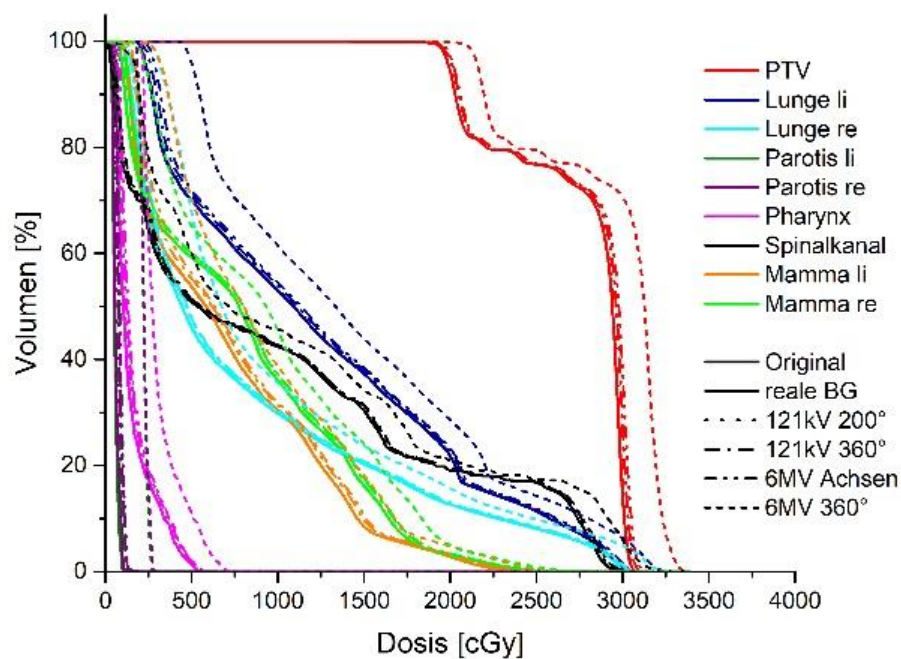


Abbildung 4.8: Dosis-Volumen-Histogramm aller Szenarien des Patienten 5

Ebenfalls deutliche Verschiebungen der DVH-Linien in Richtung höherer Dosen sind bei Patient 4 und 8 (s. Abbildung 4.9) für die Organe Lunge links und rechts, den Spinalkanal und das PTV bei dem Szenario 6 (6MV 360° CBCT) festzustellen. Auch hier sind für die Szenarien 1 bis 5 kaum Abweichungen zu erkennen. Die Risikoorganschonung ist in diesen Szenarien quantitativ gleich gut.

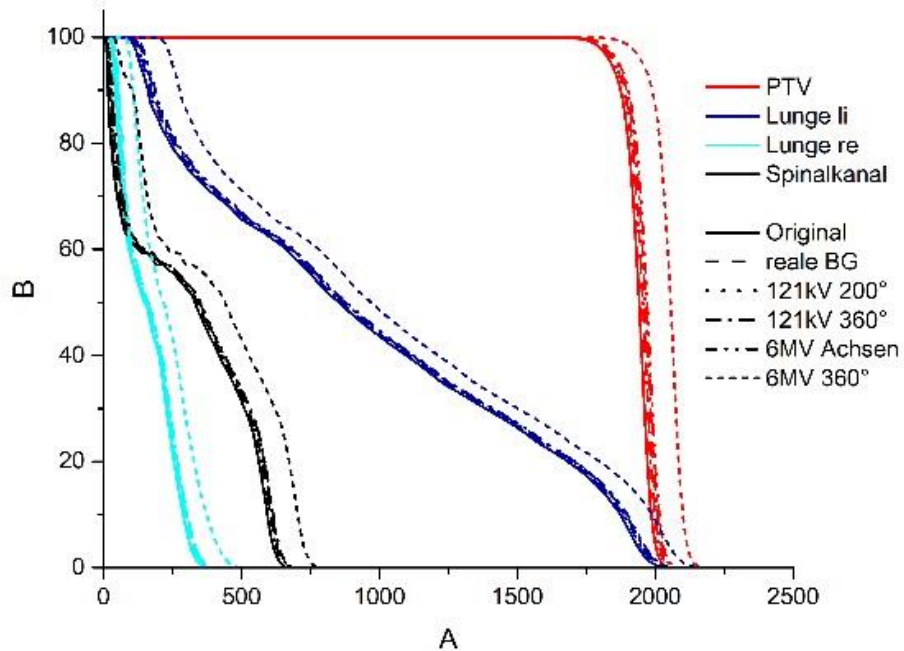
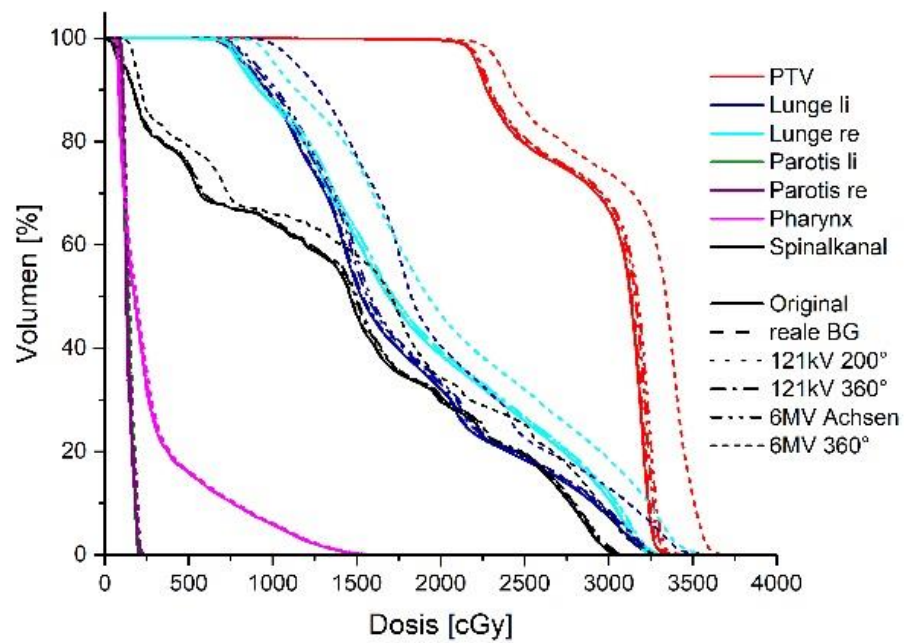


Abbildung 4.9: Dosis-Volumen-Histogramm aller Szenarien der Patienten 4 (oben) und 8 (unten)

Auffälligkeiten zeigt das DVH des Patienten 6 (s. Abbildung 4.10). Dies ist der einzige Patient des Kollektivs, bei dem auch bei der realen Bildgebung eine sichtbare Verschiebung der Dosis-Volumen-Beziehung auszumachen ist. Damit wird auch die Dosisverteilung des vorangegangenen Kapitels nochmals bestätigt. Die Verschiebung Originalplan/ reale Bildgebung ist ähnlich groß wie die Verschiebung reale Bildgebung/ 6MV 360° CBCT. Die starke Verschiebung der DVH-Linie reale Bildgebung ist auf eine hohe Anzahl an Lagekontrollen mit regelmäßigen 6MV Achsen-Aufnahmen und 6MV 360° CBCT-Aufnahmen zurückzuführen. Diese Änderung des Dosis-Volumen-Verhältnisses ist vor allem bei der linken und rechten Lunge prägnant.

Das DVH des Patienten 7 (s. Abbildung 4.10) zeigt die bereits oben mehrfach beschriebenen, deutlich sichtbaren Verschiebungen für die Organe Parotis links und rechts, den Pharynx, sowie das PTV, während die Lungen weiterhin trotz täglicher Bildgebung mit 6MV 360°CBCTs geschont werden. Das Isozentrum befindet sich im cervicalen Bereich, in dem auch die entsprechende Bildgebung getätigt wurde. Die Lunge liegt also nur am Rande des Bestrahlungsfeldes und wurde bei der Lagekontrolle nicht mit Dosis belastet. Auch bei Patient 1, 4 und 6 findet man für andere Organe (Parotis, Pharynx) diese Situation, auch hier liegen die entsprechenden Organe außerhalb des Bestrahlungsfeldes.

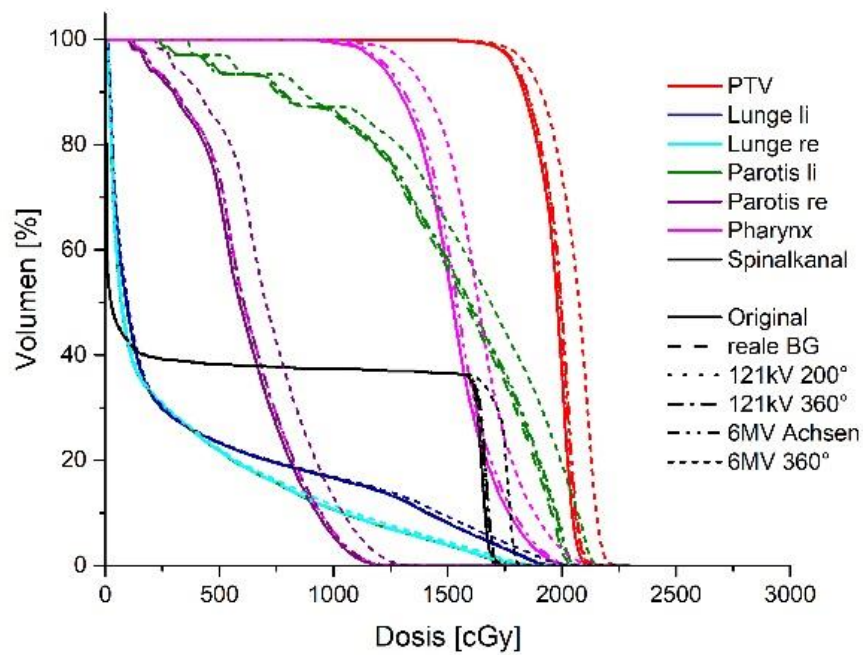
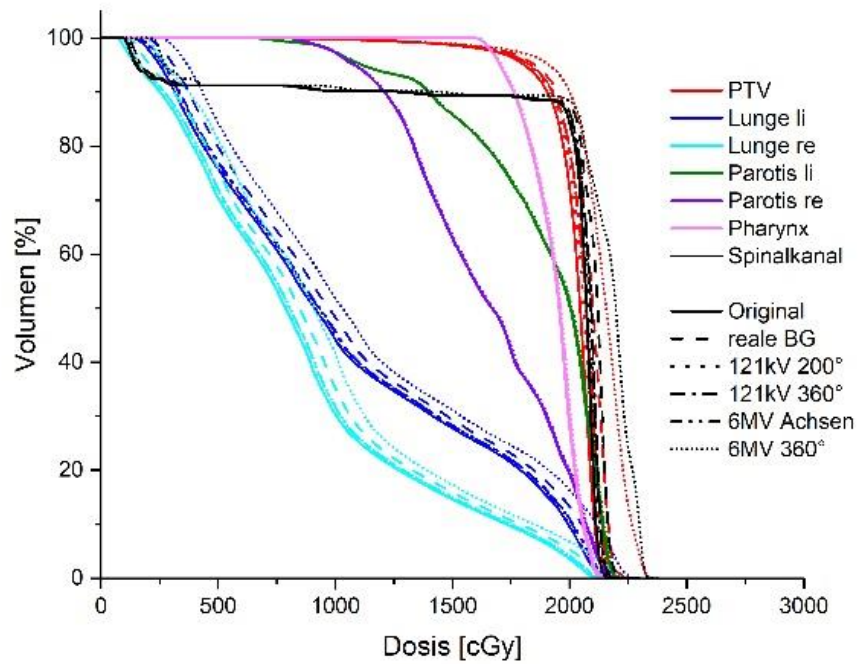


Abbildung 4.10: Dosis-Volumen-Histogramm aller Szenarien der Patienten 6 (oben) und 7 (unten)

Die Analyse der Dosis-Volumen-Histogramme zeigt somit, dass die zusätzliche tägliche Bildgebung der Szenarien 3 bis 5 in Hinsicht auf die Risikoorganschonung durchaus vertretbar ist, da sich das Dosis-Volumen-Verhältnis dieser Szenarien im Vergleich zum Originalplan ohne Bildgebung und zur real durchgeführten Bildgebung nur gering bis gar nicht verändert.

Hierbei wird ebenfalls deutlich gezeigt, dass das Szenario 6 mit einer täglichen 6MV 360°CBCT-Aufnahme einen so hohen zusätzlichen Dosisbeitrag zur Folge hat, sodass sich die Risikoorganschonung quantitativ verschlechtert und diese Bildgebungsmodalität zur täglichen Lagekontrolle ungeeignet ist.

4.2.3 Dosimetrische Analyse

Tabelle 4.1 und Tabelle 4.2 zeigen eine Übersicht der jeweiligen Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten der zu betrachtenden, für den klinischen Alltag relevanten, Planungskriterien.

Die in den Dosis-Volumen-Histogrammen dargestellten Ergebnisse werden in der Betrachtung der Mittelwerte und Standardabweichung nochmals bestätigt.

Die Unterschiede zwischen Originalplan, realer Bildgebung, täglicher Bildgebung mit 121kV 200° bzw. 360°CBCT-Aufnahmen sowie 6MV Achsen-Aufnahmen sind auch bei den Mittelwerten nur sehr gering (z.B. Lunge links Mittelwerte D_{mean} der Szenarien 1-6: 9,13/9,27/9,17/9,28/9,39/10,46Gy; Mamma links Mittelwerte D_{mean} der Szenarien 1-6: 3,10/3,19/3,13/3,29/3,38/4,27Gy), wobei die tägliche kV-Bildgebung im Mittel einen geringeren Dosisbeitrag leistet als die reale und die 6MV-Achsen Bildgebung (Lunge links D_{mean} : 9,17 bzw. 9,28Gy (kV-Bildgebung 200° bzw. 360°CBCT) vs. 9,27Gy (reale Bildgebung) und 9,39Gy (6MV Achsen Bildgebung) und Mamma links D_{mean} : 3,13 bzw. 3,29Gy (kV-Bildgebung 200° bzw. 360° CBCT) vs. 3,19Gy (reale Bildgebung) und 3,38Gy (6MV Achsen Bildgebung)). Die Werte der Planungskriterien der täglichen 121kV

200° CBCT-Bildgebung liegen - wie in Tabelle 4.1 und Tabelle 4.2 sichtbar - am nächsten zu denen der Originalpläne (Lunge links D_{mean} : 9,13Gy (Originalplan) und 9,17Gy (121kV 200°CBCT), Mamma links D_{mean} : 3,10Gy (Originalplan) und 3,13Gy (121kV 200°CBCT)). Dadurch zeigt sich eine gute Risikoorganschonung.

Lediglich die Differenz zu täglichen 6MV 360° CBCT-Aufnahmen ist auch hier stark ausgeprägt. Hierbei entsteht durch eine Erhöhung der Mittelwerte um bis zu 1 Gy - was 5% der Gesamtdosis und einer halben Fraktionsdosis entspricht - im Vergleich zum Originalplan eine wesentliche Verschlechterung der Risikoorganschonung (Lunge links D_{mean} : 9,13Gy (Originalplan) vs. 10,46Gy (6MV 360°CBCT) und Mamma links D_{mean} : 3,10Gy (Originalplan) vs. 4,27Gy (6MV 360°CBCT)).

Auch die Darstellung der Planungskriterien anhand von Boxplotdiagrammen bestätigt graphisch die Aussagen aus Tabelle 4.1 und Tabelle 4.2. Dafür werden im Folgenden in

Abbildung 4.11 bis Abbildung 4.14 die Boxplotdiagramme der relevantesten Risikoorgane Lunge und Mamma gezeigt.

Tabelle 4.1: Übersicht der Mittelwerte \pm Standardabweichung und Spannweite (Minimum – Maximum) der betrachteten Planungskriterien aller sechs Szenarien für die Risikoorgane Lunge und Mamma

Organ	Kriterium	Originalplan	reale BG	121kV 200°CBCT	121kV 360°CBCT	6MV Achsen	6MV 360°CBCT
Lunge links	D mean [Gy]	9,13 \pm 4,88 2,62-17,43	9,27 \pm 4,90 2,74-17,54	9,17 \pm 4,90 2,65-17,53	9,28 \pm 4,96 2,74-17,80	9,39 \pm 5,01 2,81-17,98	10,46 \pm 5,62 3,59-20,25
	V20Gy [%]	9,72 \pm 12,07 0,00-32,26	11,04 \pm 12,55 0,00-32,55	9,91 \pm 12,20 0,00-32,54	10,33 \pm 12,52 0,00-33,34	10,73 \pm 12,74 0,00-33,84	14,63 \pm 15,05 0,00-40,55
	V10Gy [%]	39,27 \pm 27,78 2,33-88,37	40,03 \pm 27,99 2,44-88,88	39,46 \pm 27,92 2,35-88,85	39,89 \pm 28,27 2,43-90,16	40,36 \pm 28,54 2,49-91,08	44,55 \pm 30,80 3,20-98,92
	V5Gy [%]	59,29 \pm 29,06 11,03-100	60,2 \pm 29,24 11,92-100	59,46 \pm 29,06 11,23-100	59,9 \pm 28,97 11,92-100	60,38 \pm 29,01 12,38-100	67,28 \pm 30,31 20,45-100
	D 2% [Gy]	20,81 \pm 6,98 3,33-31,78	20,96 \pm 6,96 3,43-31,84	20,85 \pm 6,99 3,37-31,84	20,98 \pm 7,03 3,45-32,05	21,14 \pm 7,07 3,47-32,11	22,12 \pm 7,39 4,33-34,14
Lunge rechts	D mean [Gy]	9,2 \pm 6,10 1,58-18,66	9,33 \pm 6,12 1,65-18,72	9,24 \pm 6,12 1,61-18,74	9,29 \pm 6,08 1,68-18,60	9,38 \pm 6,18 1,65-18,99	10,43 \pm 6,62 2,26-20,98
	V20Gy [%]	10,1 \pm 13,08 0,00-38,70	10,6 \pm 13,14 0,00-38,89	10,2 \pm 13,68 0,00-38,92	10,62 \pm 13,44 0,00-39,56	10,9 \pm 13,52 0,00-39,67	15,32 \pm 16,26 0,00-46,67
	V10Gy [%]	41,13 \pm 35,44 0,00-98,93	41,86 \pm 35,30 0,00-98,94	41,26 \pm 35,47 0,00-98,93	41,52 \pm 35,55 0,00-98,95	41,70 \pm 35,51 0,00-98,96	45,4 \pm 36,36 0,00-99,12
	V5Gy [%]	56,29 \pm 35,96 0,00-100	57,13 \pm 36,30 0,00-100	56,45 \pm 35,96 0,00-100	56,8 \pm 35,90 0,00-100	57,03 \pm 35,95 0,00-100	62,4 \pm 36,23 0,00-100
	D 2% [Gy]	20,5 \pm 8,66 3,33-31,78	20,64 \pm 8,65 3,43-31,84	20,54 \pm 8,67 3,37-31,48	20,65 \pm 8,70 3,45-32,05	20,72 \pm 8,73 3,47-32,11	21,72 \pm 9,24 4,33-34,14
Mamma links	D mean [Gy]	3,10 \pm 2,84 0,74-7,06	3,19 \pm 2,81 0,87-7,10	3,13 \pm 2,86 0,76-7,11	3,29 \pm 2,95 0,89-7,44	3,38 \pm 3,01 0,94-7,62	4,27 \pm 3,53 1,60-9,34
	D 2% [Gy]	12,60 \pm 5,65 8,85-20,89	12,67 \pm 5,53 9,01-20,75	12,56 \pm 5,59 8,86-20,75	12,76 \pm 5,66 9,02-21,05	12,86 \pm 5,70 9,08-21,21	13,93 \pm 6,12 9,90-22,89
Mamma rechts	D mean [Gy]	5,81 \pm 4,80 1,37-11,53	5,89 \pm 4,82 1,41-11,67	5,83 \pm 4,81 1,38-11,56	6,0 \pm 4,85 1,49-11,73	6,01 \pm 4,86 1,50-11,75	6,97 \pm 5,13 2,16-12,82
	D 2% [Gy]	16,08 \pm 6,12 9,84-21,41	16,18 \pm 6,12 9,90-21,43	16,09 \pm 6,12 9,85-21,43	16,28 \pm 6,17 9,99-21,43	16,34 \pm 6,19 10,03-21,70	17,41 \pm 6,46 10,83-23,31

Tabelle 4.2: Übersicht der Mittelwerte \pm Standardabweichung und Spannweite (Minimum – Maximum) der betrachteten Planungskriterien aller sechs Szenarien für die Risikoorgane Parotis, Pharynx und Spinalkanal

Organ	Kriterium	Originalplan	reale BG	121kV 200°CBCT	121kV 360°CBCT	6MV Achsen	6MV 360°CBCT
Parotis links	D mean [Gy]	5,25 \pm 7,94 0,17-18,71	5,29 \pm 7,92 0,20-18,75	5,28 \pm 7,93 0,20-18,71	5,36 \pm 7,91 0,27-18,72	5,38 \pm 7,92 0,21-18,72	5,98 \pm 7,82 0,55-18,78
	D 2% [Gy]	6,68 \pm 9,76 0,24-21,78	6,74 \pm 9,53 0,36-21,82	6,71 \pm 9,75 0,28-21,78	6,66 \pm 9,70 0,40-21,78	6,86 \pm 9,71 0,41-21,79	7,62 \pm 9,52 1,20-21,86
Parotis rechts	D mean [Gy]	3,77 \pm 5,96 0,39-16,50	3,81 \pm 5,95 0,43-16,53	3,80 \pm 5,95 0,42-16,50	3,89 \pm 5,92 0,50-16,51	3,90 \pm 5,92 0,45-16,51	4,51 \pm 5,74 0,77-16,57
	D 2% [Gy]	5,50 \pm 7,92 0,62-21,41	5,48 \pm 7,92 0,73-21,46	5,48 \pm 7,91 0,66-21,42	5,58 \pm 7,88 0,78-21,43	5,59 \pm 7,87 0,79-21,43	6,37 \pm 7,60 1,59-21,49
Pharynx	D mean [Gy]	6,51 \pm 7,52 0,72-19,34	6,56 \pm 7,50 0,84-19,38	6,53 \pm 7,49 0,75-19,34	6,62 \pm 7,49 0,87-19,35	6,66 \pm 7,48 0,93-19,36	7,38 \pm 7,28 2,05-19,43
	D 2% [Gy]	12,28 \pm 7,29 1,06-21,05	12,37 \pm 7,24 1,18-21,11	12,31 \pm 7,28 1,09-21,06	12,48 \pm 7,25 1,22-21,06	12,39 \pm 7,19 1,27-21,07	13,33 \pm 6,95 2,41-21,15
Spinalkanal	D 2% [Gy]	19,66 \pm 7,97 6,36-29,53	19,8 \pm 7,97 6,46-29,60	19,71 \pm 7,99 6,40-29,61	19,81 \pm 8,02 6,48-29,80	19,89 \pm 8,05 6,50-29,90	21,17 \pm 8,43 7,41-31,67

Anhand der Boxplots wird die große Streuung des Patientenkollektivs erneut sichtbar, was auf die unterschiedlichen Zielvolumina bei Hodgkin-Patienten zurück zu führen ist. Die Streuung entsteht durch den großen Abstand zwischen Minimum und Maximum.

Dabei fällt auch bei den Boxplots auf, dass Szenario 6 (tägliche 6MV 360°CBCT-Bildgebung) im Vergleich zu den übrigen Szenarien „ausreißt“.

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten und der daraus resultierenden geringen Anzahl der Ränge ist eine aussagekräftige statistische Signifikanzprüfung nicht möglich. Dazu wäre ein größeres Kollektiv von Nöten.

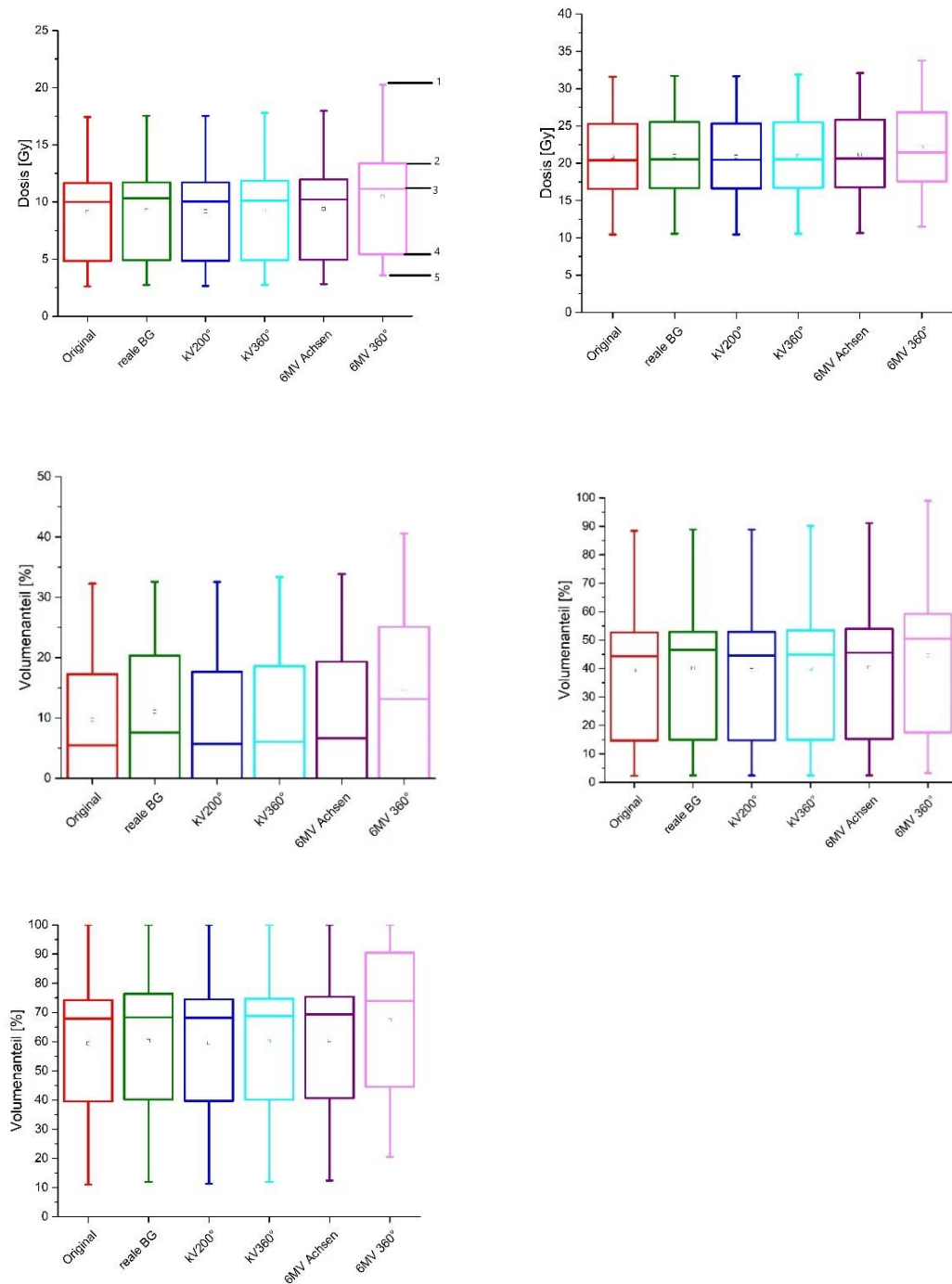


Abbildung 4.11: Lunge links D_{mean} , $D2\%$, $V20Gy$, $V10Gy$, $V5Gy$,

Darstellung als Boxplot: 1)Maximum, 2)oberes Quartil (75% Quartil), 3)Median, 4)unteres Quartil (25% Quartil), 5)Minimum, 2-4) Interquartilabstand

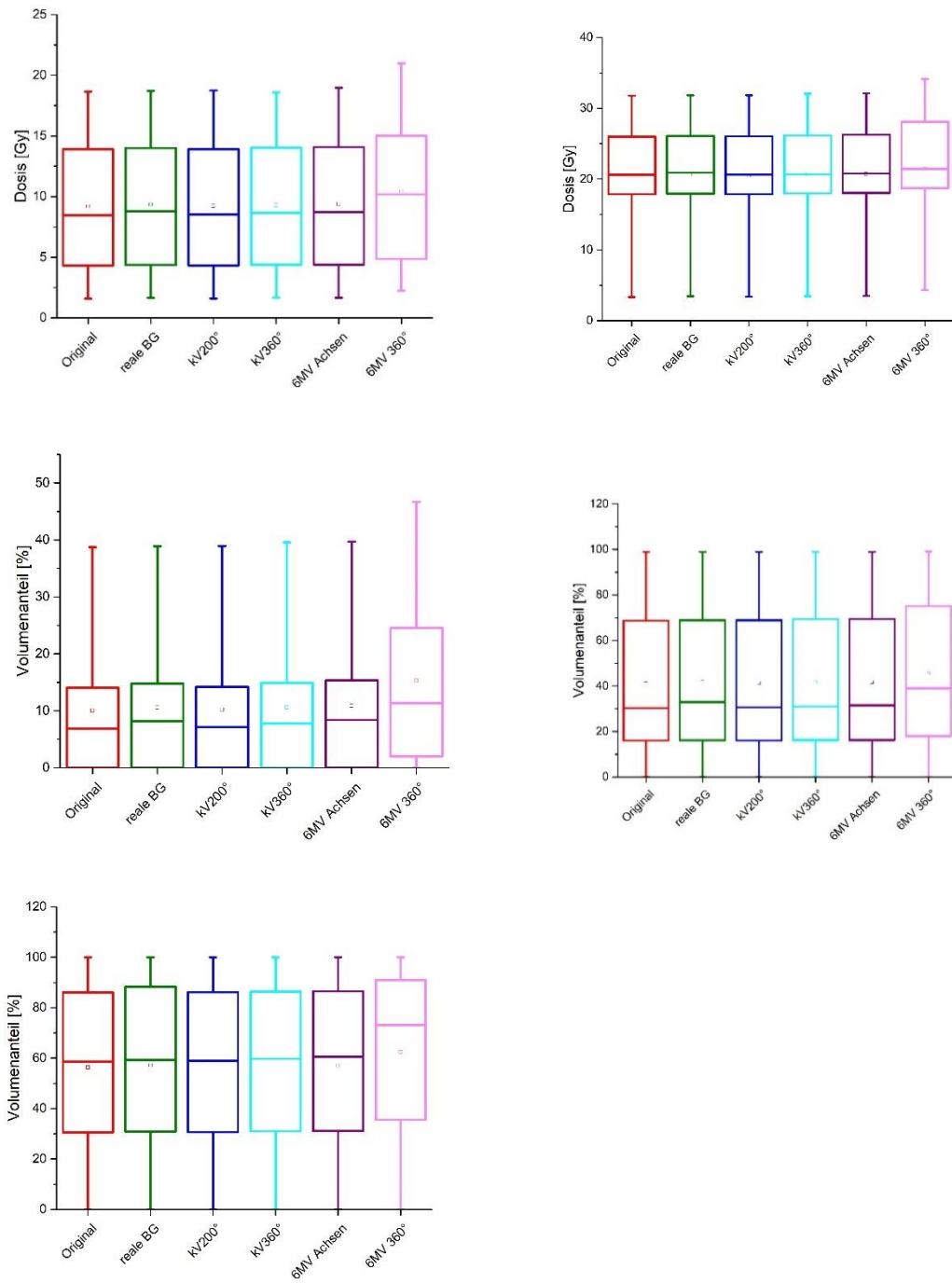


Abbildung 4.12: Lunge rechts D_{means} , $D2\%$, $V20Gy$, $V10Gy$, $V5Gy$

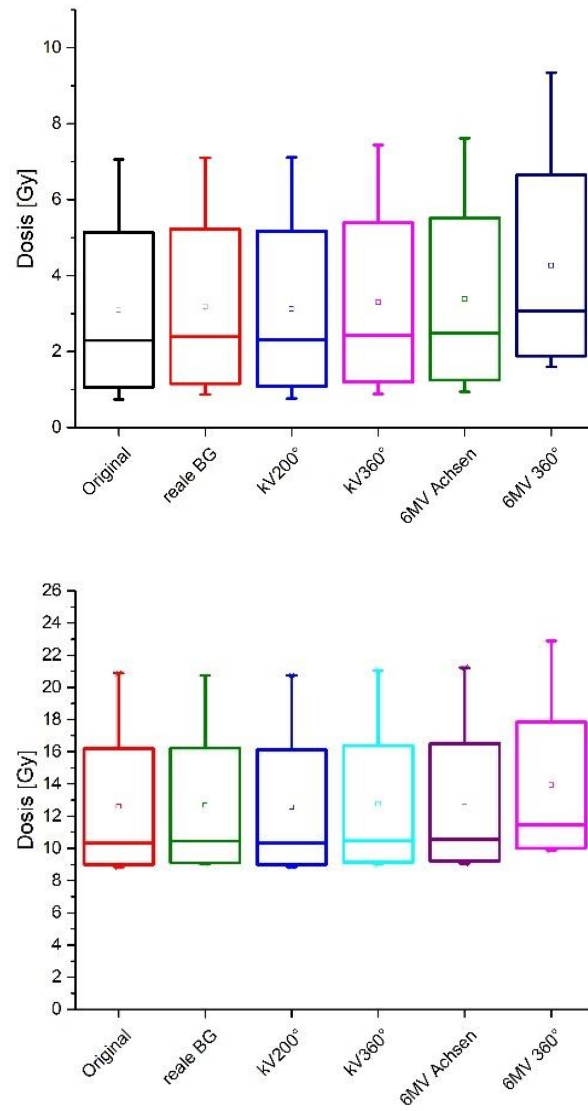


Abbildung 4.13: Mamma links: D_{means} , $D2\%$

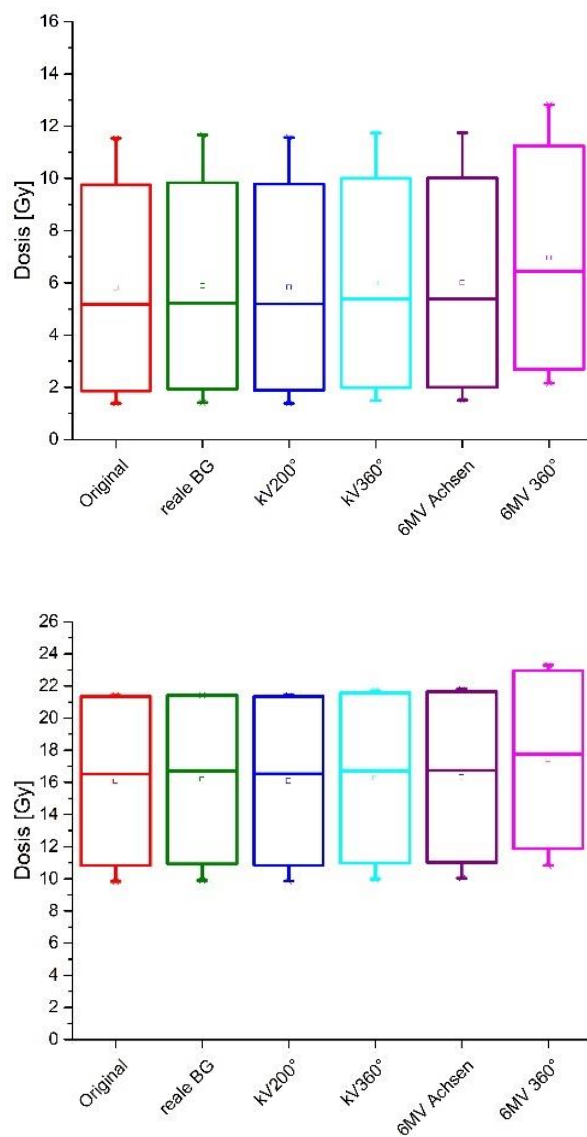


Abbildung 4.14: Mamma rechts: D_{mean} , $D2\%$

4.3 OED- und EAR-Betrachtung

Bei der Betrachtung der OED- und EAR-Mittelwerte, deren Standardabweichungen und Spannweiten (Minimum bis Maximum) in Tabelle 4.3 dargestellt werden, wird nochmals die Abweichungen zwischen den einzelnen Patienten sichtbar.

Tabelle 4.3: Übersicht der Mittelwerte \pm Standardabweichung und Spannweite (Minimum – Maximum) der betrachteten OED- und Risiko(EAR)- Werte aller sechs Szenarien für die Risikoorgane Lunge und Mamma sowie Parotis, Pharynx und Spinalkanal

Organ	Kriterium	Originalplan	reale BG	121kV 200°CBCT	121kV 360°CBCT	6MV Achsen	6MV 360°CBCT
Lunge links	OED [Gy]	2,99 \pm 1,34 1,12-5,12	3,03 \pm 1,34 1,17-5,14	3,00 \pm 1,35 1,13-5,14	3,04 \pm 1,35 1,17-5,20	3,06 \pm 1,36 1,19-5,23	3,35 \pm 1,46 1,37-5,67
	EAR [Fälle/10.000PY]	5,58 \pm 2,50 2,10-9,60	5,66 \pm 2,51 2,19-9,64	5,6 \pm 2,51 2,12-9,64	5,66 \pm 2,53 2,19-9,74	5,71 \pm 2,55 2,24-9,81	6,25 \pm 2,73 2,25-10,63
Lunge rechts	OED [Gy]	2,97 \pm 1,70 0,70-5,33	3,01 \pm 1,70 0,74-5,35	2,98 \pm 1,70 0,72-5,35	3,01 \pm 1,70 0,75-5,39	3,02 \pm 3,01 1,16-10,73	3,01 \pm 1,75 1,00-5,76
	EAR [Fälle/10.000PY]	5,54 \pm 3,19 9,60-9,99	5,62 \pm 3,19 9,64-10,01	5,56 \pm 3,19 9,64-10,02	5,62 \pm 3,19 9,74-10,10	5,64 \pm 3,20 9,81-10,11	6,17 \pm 3,28 10,63-10,79
Mamma links	OED [Gy]	1,10 \pm 0,85 0,31-2,22	1,10 \pm 0,84 0,37-2,23	1,10 \pm 0,87 0,32-2,23	1,17 \pm 0,87 0,38-2,33	1,20 \pm 0,88 0,40-2,38	1,49 \pm 0,95 0,70-2,81
	EAR [Fälle/10.000PY]	8,73 \pm 6,88 2,35-17,87	9,03 \pm 6,76 2,81-17,98	8,81 \pm 6,90 2,42-18,00	9,3 \pm 7,04 2,86-18,76	9,53 \pm 7,14 3,03-19,16	11,87 \pm 7,72 5,27-22,68
Mamma rechts	OED [Gy]	1,80 \pm 1,31 0,58-3,35	1,81 \pm 1,31 0,59-3,37	1,80 \pm 1,31 0,59-3,35	1,85 \pm 1,31 0,63-3,38	1,85 \pm 1,31 0,63-3,38	2,11 \pm 1,27 0,92-3,54
	EAR [Fälle/10.000PY]	14,12 \pm 10,25 4,82-26,01	14,29 \pm 10,20 4,97-26,18	14,19 \pm 10,24 4,89-26,05	14,57 \pm 10,21 5,29-26,26	14,56 \pm 10,20 5,31-26,27	16,63 \pm 9,95 7,66-27,51
Parotis links	OED [Gy]	0,84 \pm 0,92 0,08-2,15	0,85 \pm 0,90 0,10-2,15	0,85 \pm 0,91 0,10-2,15	0,88 \pm 0,88 0,13-2,15	0,88 \pm 0,88 0,10-2,16	1,08 \pm 0,76 0,26-2,16
	EAR [Fälle/10.000PY]	0,44 \pm 0,51 0,04-1,28	0,44 \pm 0,51 0,04-1,28	0,44 \pm 0,51 0,04-2,18	0,46 \pm 0,50 0,06-1,28	0,46 \pm 0,50 0,05-1,28	0,55 \pm 0,44 0,12-1,28
Parotis rechts	OED [Gy]	0,79 \pm 0,82 0,14-2,20	0,81 \pm 0,81 0,20-2,20	0,81 \pm 0,82 0,16-2,20	0,84 \pm 0,80 0,22-2,20	0,84 \pm 0,80 0,22-2,20	1,05 \pm 0,70 0,36-2,20
	EAR [Fälle/10.000PY]	0,43 \pm 0,47 0,08-1,31	0,43 \pm 0,47 0,09-1,31	0,43 \pm 0,47 0,09-1,28	0,45 \pm 0,46 0,11-1,31	0,45 \pm 0,46 0,10-1,31	0,55 \pm 0,42 0,16-1,31
Pharynx	OED	2,4 \pm 2,44 0,36-6,38	2,42 \pm 2,43 0,41-6,39	2,41 \pm 2,44 0,37-6,38	2,45 \pm 2,43 0,43-6,39	2,46 \pm 2,42 0,46-6,39	2,75 \pm 2,29 0,97-6,40
	EAR [Fälle/10.000PY]	1,2 \pm 1,45 0,05-3,81	1,27 \pm 1,41 0,19-3,82	1,26 \pm 1,40 0,17-3,81	1,28 \pm 1,40 0,20-3,81	1,29 \pm 1,40 0,21-3,81	1,42 \pm 1,34 0,45-3,82
Spinalkanal	OED [Gy]	4,07 \pm 2,18 1,37-7,47	4,11 \pm 2,21 1,41-7,60	4,09 \pm 2,18 1,38-7,49	4,12 \pm 2,18 1,42-7,50	4,14 \pm 2,19 1,43-7,54	4,52 \pm 2,24 1,81-7,88
	EAR [Fälle/10.000PY]	1,98 \pm 1,27 0,65-4,28	2,0 \pm 1,29 0,67-4,35	1,99 \pm 1,28 0,65-4,29	2,01 \pm 1,27 0,67-4,29	2,02 \pm 1,28 0,68-4,32	2,19 \pm 1,31 0,85-4,51

Vergleicht man die Mittelwerte der einzelnen Szenarien der Patienten untereinander, so wird sichtbar, dass die OED zwischen dem Originalplan und dem täglichen 6MV 360° CBCT-Szenario in der Regel um bis zu 0,5Gy steigt. Die Dosissteigerung bei anderen Szenarien im Vergleich zum Originalplan - so zum Beispiel die verschiedenen 121kV CBCT- und die 6MV Achsen-Aufnahmen - ist hingegen deutlich geringer ist. Hierbei sind am Beispiel der linken Lunge nur Dosissteigerungen von etwa 0,02Gy bis maximal 0,07Gy zu vermerken.

Für die Mamma ist ebenfalls eine vergleichbare Dosiserhöhung bezüglich der einzelnen Szenarien erkennbar. Auch dabei ist die mit Abstand stärkste Erhöhung der OED für das Szenario der täglichen 6MV 360°CBCT Aufnahmen mit einer Dosiserhöhung von 0,3Gy festzustellen. Bei den 121kV CBCT- und 6MV Achsen-Aufnahmen ist hingegen ähnlich wie bei der Lunge nur eine minimale OED-Erhöhung von nur 0,05Gy erkennbar.

Ähnliche OED-Veränderungen sind bei anderen Risikoorganen wie den Parotiden, dem Pharynx und dem Spinalkanal ersichtlich: der Dosisanstieg der 121kV CBCTs ist nur minimal, während der der 6MV CBCTs im Vergleich dazu deutlich ist (s. Tabelle 4.3).

Wie bereits in Kapitel 3.4 beschrieben, sind die „Organ Equivalent Dose“ (OED) und das „Excess Absolute Risk“ (EAR) proportional zueinander. Der EAR-Wert ergibt sich somit aus dem OED-Wert durch Multiplikation der jeweiligen Patienten- und Organ-spezifischen Faktoren.

Um die Sekundärkrebsrisikoerhöhung beurteilen zu können, werden im Folgenden die Abweichungen der verschiedenen Bildgebungsszenarien vom Originalplan ohne Bildgebung berechnet und dargestellt, um die Auswirkung der zusätzlichen verschiedenen Bildgebungen und der damit verbundenen zusätzlichen Dosiserhöhungen zu beurteilen. Aufgrund der beschriebenen Proportionalität zwischen OED und EAR ergeben sich die gleichen absoluten OED- und EAR-Abweichungen der Organe des entsprechenden Patienten zum Originalplan. Im Folgenden werden somit nur die Abweichungen am Beispiel der EAR-Werte gezeigt, was die aus der Dosiserhöhung resultierende Risikoerhöhung darstellt.

Somit kann eine vergleichbare Entwicklung schlussendlich auch bei der Veränderung des Sekundärkrebsrisikos anhand der EAR-Werte zwischen den einzelnen Szenarien erkannt werden. Auch hierbei steigt das Risiko bei der täglichen 6MV CBCT Bildgebung mit Abstand am stärksten an - um etwa 0,7 Fälle pro 10.000 PY bei der Lunge und um bis zu 3 Fälle pro 10.000PY bei den Mammae.

Eine sehr geringe Risikoerhöhung zeigen ebenfalls die Szenarien der täglichen 121kV CBCT- und der täglichen 6MV Achsen-Aufnahmen. Dort liegt die EAR-Erhöhung nur bei maximal 0,1 Fälle pro 10.000 PY für die Lunge bzw. bei 0,4 Fälle pro 10.000 PY für die Mammae.

Dieses regelmäßige Muster der EAR-Erhöhung ist analog für die Risikoorgane Parotiden, Pharynx und Spinalkanal nachweisbar.

Aufgrund der unterschiedlichen Bestrahlungspläne der einzelnen Patienten mit einer hohen Variabilität des Isozentrums ergibt sich eine hohe Spannweite der Minima und Maxima. So entsteht zum Beispiel bei der linken Lunge eine Spannweite von über 8 Fällen pro 10.000PY, während bei der linken Mamma sogar eine Spannweite von bis zu 17,5 Fälle pro 10.000PY vorzufinden ist.

Diese hohen Spannweiten sind neben Tabelle 4.3 auch in der graphischen Darstellung mittels Boxplotdiagramm in Abbildung 4.15 bis Abbildung 4.18 erkennbar.

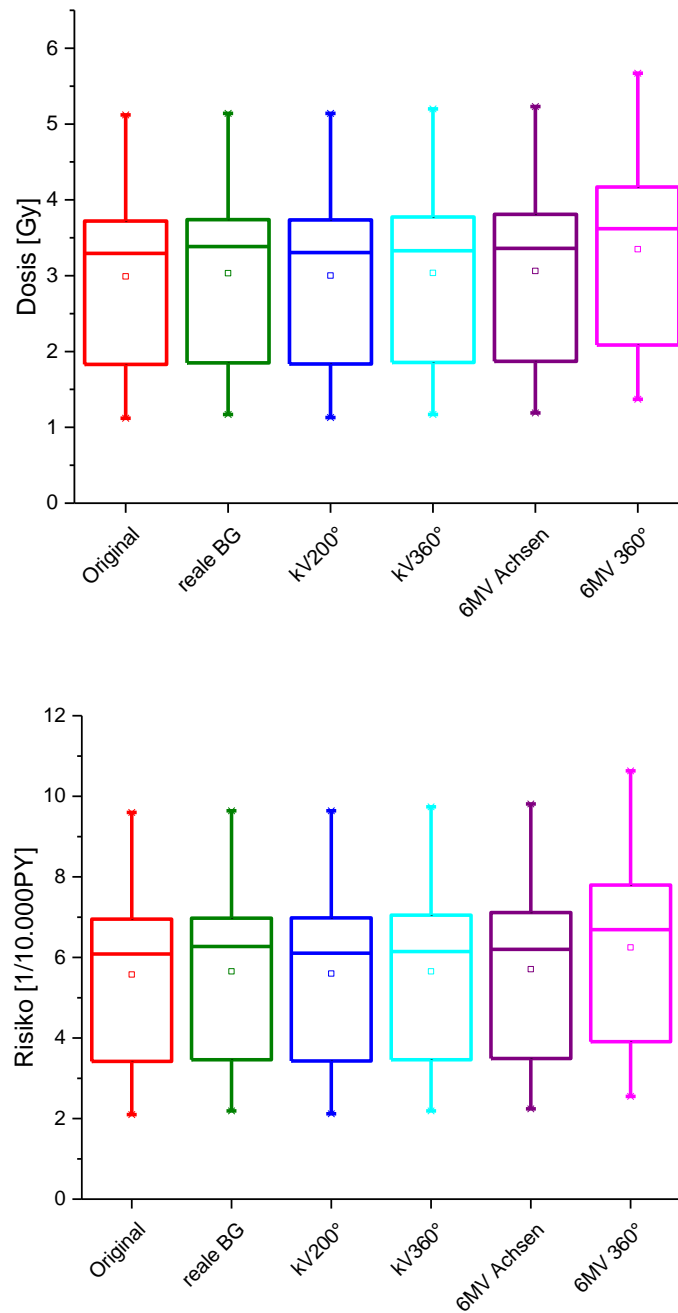


Abbildung 4.15: Boxplotdiagramme der OED-Werte (oben) und der Risiko(EAR)-Werte (unten) der linken Lunge

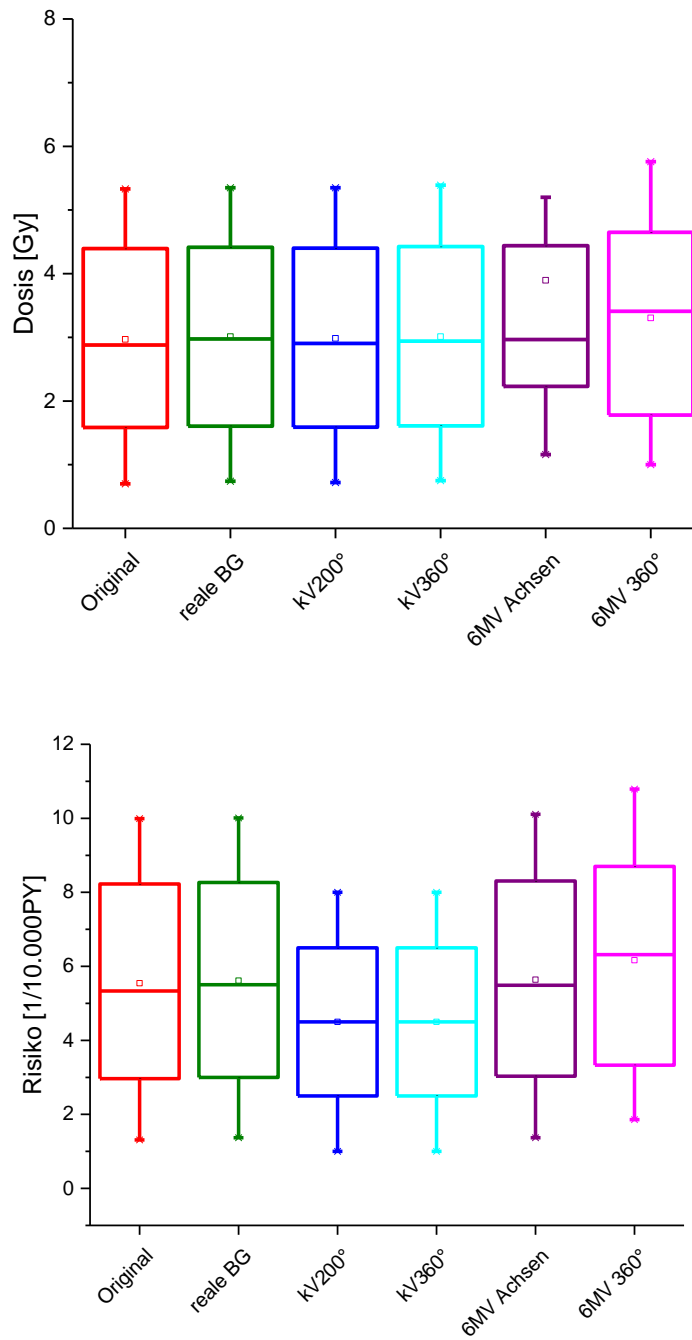


Abbildung 4.16: Boxplotdiagramme der OED-Werte (oben) und der Risiko(EAR)-Werte (unten) der rechten Lunge

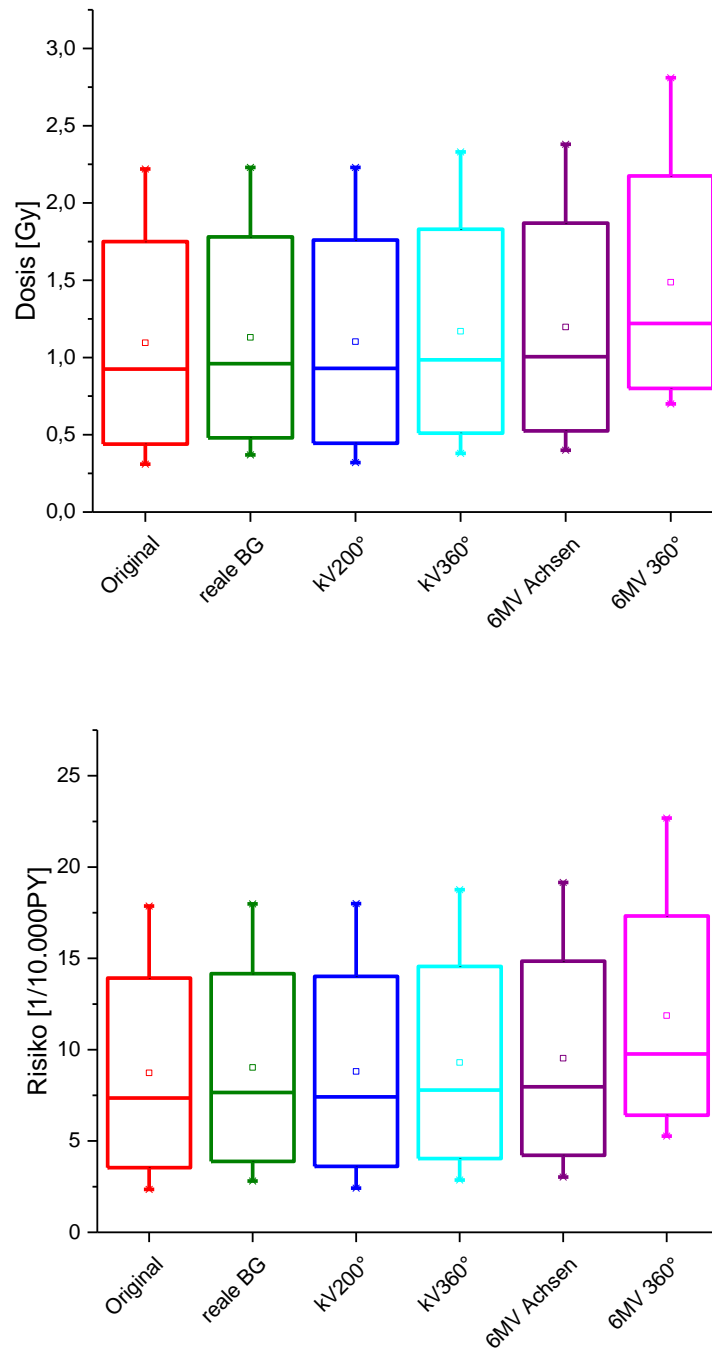


Abbildung 4.17: Boxplotdiagramme der OED-Werte (oben) und der Risiko(EAR)-Werte (unten) der linken Mamma

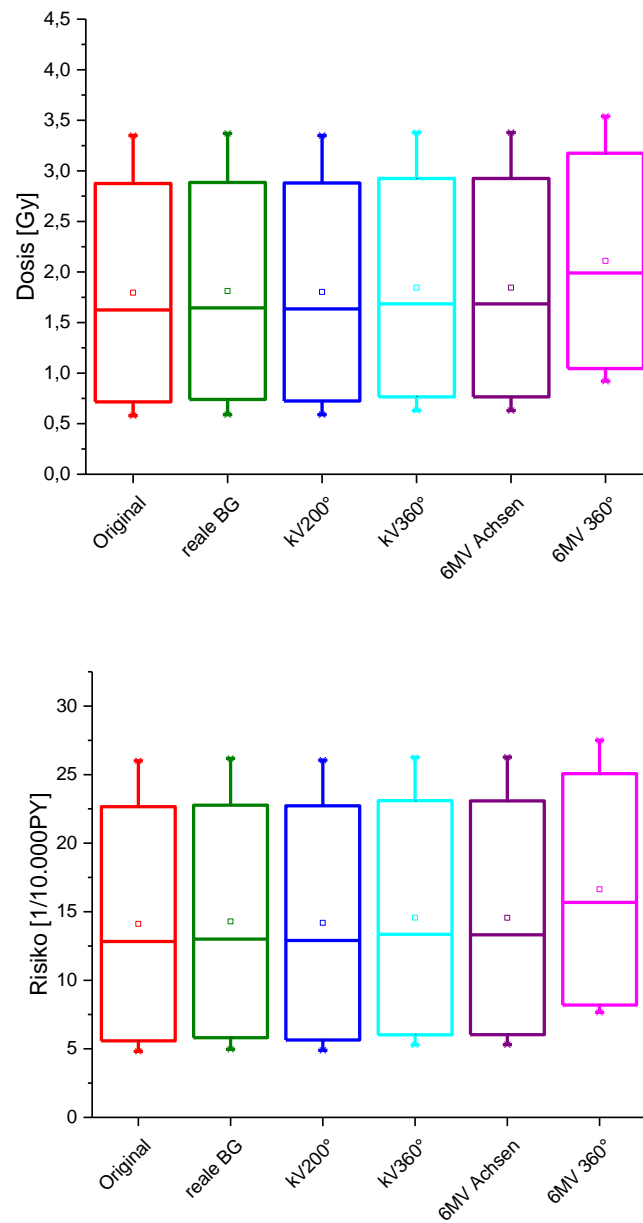


Abbildung 4.18: Boxplotdiagramme der OED-Werte (oben) und der Risiko (EAR)-Werte (unten) der rechten Mamma

Betrachtet man die EAR-Werte der genannten Organe eines Patienten, so fällt der Unterschied zwischen den einzelnen Szenarien äußerst gering aus.

So bewegen sich beispielsweise die Risikowerte der linken Lunge des Patienten 4 für alle Szenarien knapp unterhalb bzw. nur leicht oberhalb der 10 Fällen pro 10.000PY. Diese geringe Spanne zeigt sich auch bei den übrigen Patienten bzw. Risikoorganen.

Betrachtete man beispielsweise die Risikowerte der rechten Mamma von Patientin 2, so liegen bei allen Szenarien die Werte bei 5 Fällen pro 10.000 PY und somit auf fast gleichem Niveau.

Weitere Beispiele können Abbildung 4.19 bis Abbildung 4.22 sowie Tabelle 4.4 bis Tabelle 4.7 entnommen werden.

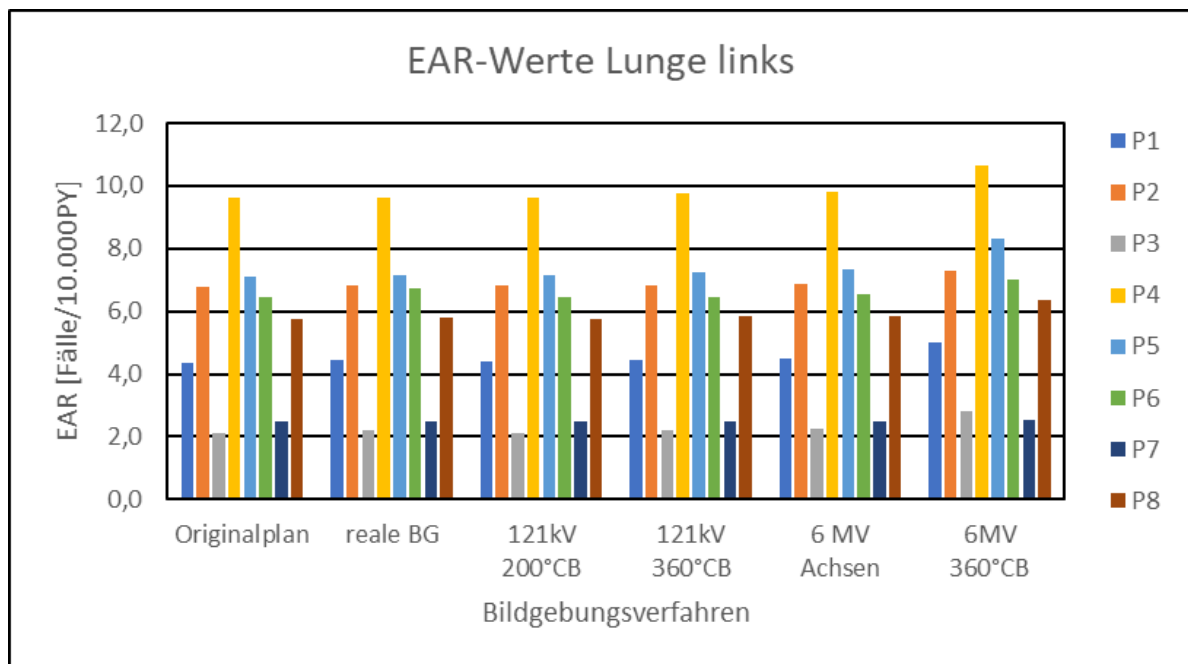


Abbildung 4.19: Darstellung der EAR-Werte der linken Lunge für alle Szenarien und alle Patienten

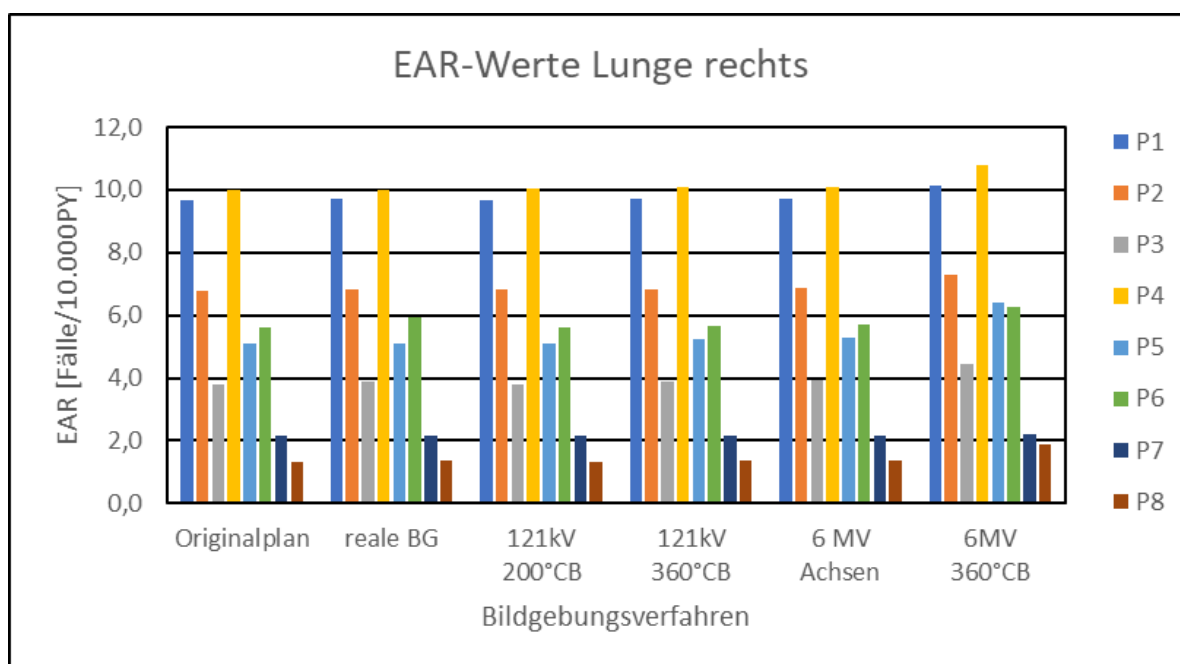


Abbildung 4.20: Darstellung der EAR-Werte der rechten Lunge für alle Szenarien und alle Patienten

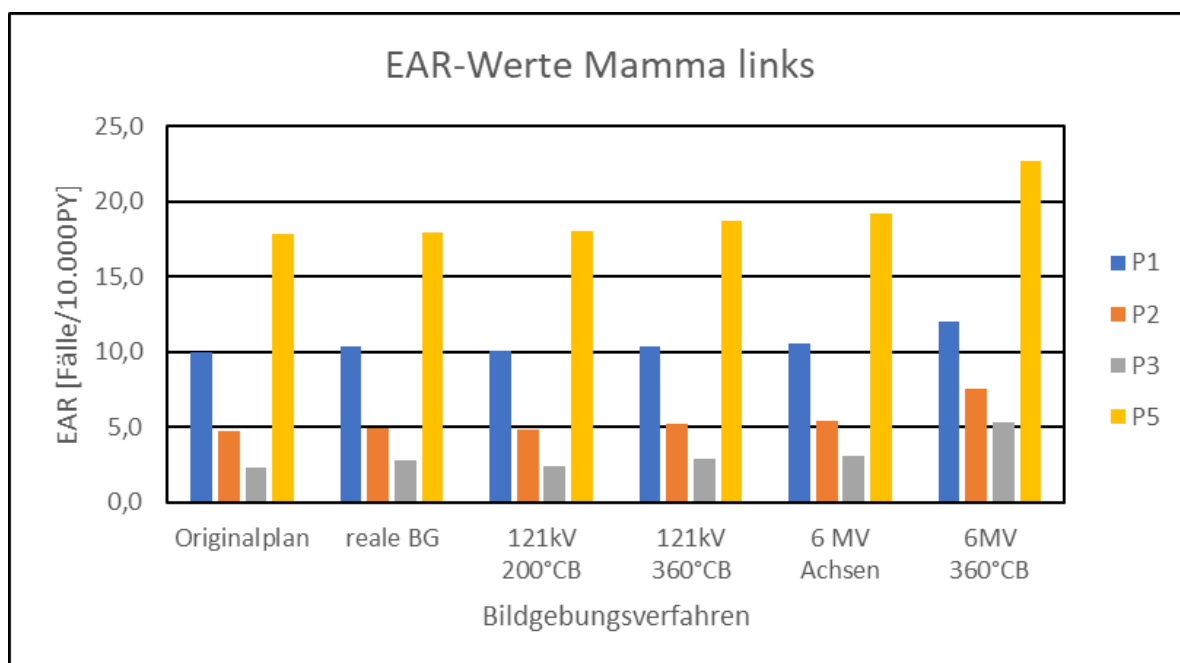


Abbildung 4.21: Darstellung der EAR-Werte der linken Mamma für alle Szenarien und alle Patienten

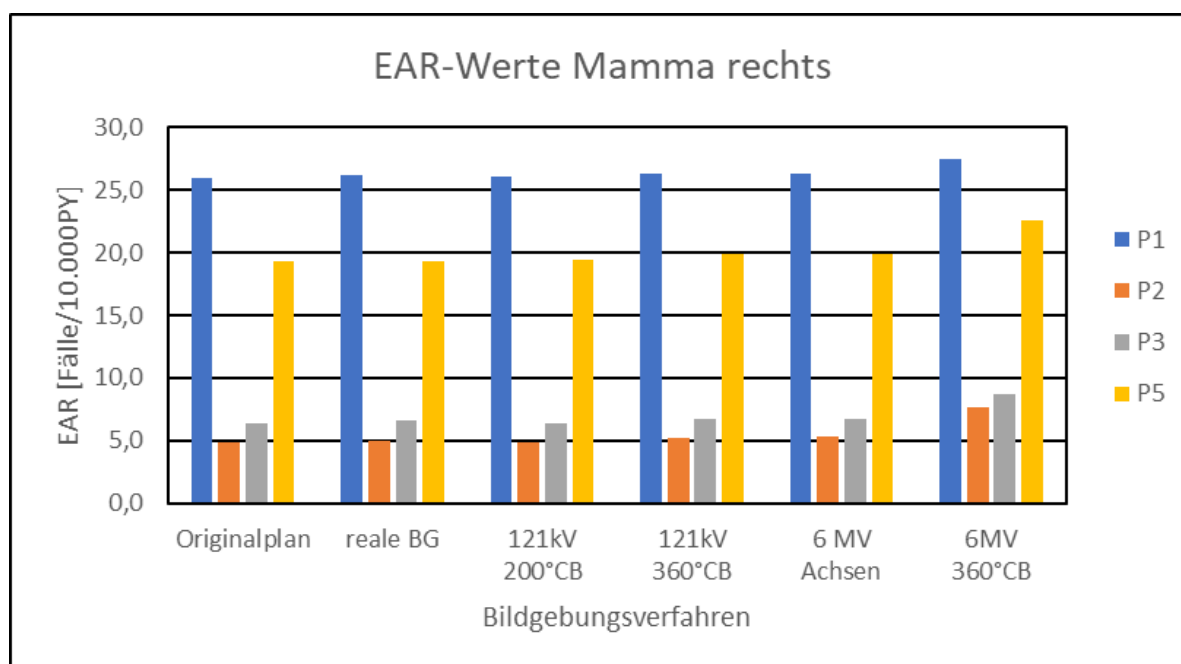


Abbildung 4.22: Darstellung der EAR-Werte der rechten Mamma für alle Szenarien und alle Patienten

Tabelle 4.4: EAR-Werte der Lunge links in Fälle pro 10^4 PY aller Szenarien der Patienten 1 bis 8

<i>Lunge links</i>	Originalplan	reale BG	121kV 200°CBCT	121kV 360°CBCT	6 MV Achsen	6MV 360°CBCT
P1	4,3577	4,4401	4,3772	4,4326	4,4932	4,9988
P2	6,7917	6,8209	6,8057	6,8425	6,8836	7,2787
P3	2,0959	2,1928	2,1184	2,1918	2,2416	2,8249
P4	9,5980	9,6391	9,6362	9,7388	9,8095	10,6293
P5	7,1125	7,1306	7,1524	7,2556	7,3527	8,3061
P6	6,4295	6,7318	6,4531	6,4722	6,5440	7,0268
P7	2,4759	2,4761	2,4793	2,4931	2,4894	2,5521
P8	5,7411	5,8107	5,7636	5,8233	5,8602	6,3513

Tabelle 4.5: EAR-Werte der Lunge rechts in Fälle pro 10^{-4} PY aller Szenarien der Patienten 1 bis 8

Lunge rechts	Originalplan	reale BG	121kV 200°CBCT	121kV 360°CBCT	6 MV Achsen	6MV 360°CBCT
P1	9,6596	9,7074	9,6727	9,7114	9,7363	10,1184
P2	6,7905	6,8154	6,8036	6,8433	6,8674	7,2829
P3	3,7861	3,8632	3,8068	3,8699	3,9124	4,4441
P4	9,9903	10,0127	10,0213	10,1009	10,1092	10,7921
P5	5,0750	5,0912	5,1163	5,2376	5,2808	6,3814
P6	5,5939	5,9155	5,6200	5,6413	5,7002	6,2485
P7	2,1408	2,1411	2,1442	2,1573	2,1548	2,2167
P8	1,3124	1,3712	1,3334	1,3893	1,3683	1,8568

Tabelle 4.6: EAR-Werte der Mamma links in Fälle pro 10^{-4} PY aller Szenarien der Patienten 1 bis 3 und 5

Mamma links	Originalplan	reale BG	121kV 200°CBCT	121kV 360°CBCT	6 MV Achsen	6MV 360°CBCT
P1	9,9757	10,3463	10,0326	10,3570	10,5272	11,9661
P2	4,7313	4,9590	4,7968	5,2203	5,4096	7,5600
P3	2,3475	2,8054	2,4184	2,8637	3,0298	5,2727
P5	17,8739	17,9801	17,9984	18,7580	19,1627	22,6828

Tabelle 4.7: EAR-Werte der Mamma rechts in Fälle pro 10^{-4} PY aller Szenarien der Patienten 1 bis 3 und 5

Mamma rechts	Originalplan	reale BG	121kV 200°CBCT	121kV 360°CBCT	6 MV Achsen	6MV 360°CBCT
P1	26,0070	26,1768	26,0482	26,2595	26,2727	27,5090
P2	4,8247	4,9741	4,8938	5,2290	5,3082	7,6596
P3	6,3417	6,6513	6,4064	6,7551	6,7462	8,7341
P5	19,3076	19,3610	19,4003	19,9505	19,8908	22,6333

4.4 Absolute EAR-Abweichungen

Der eigentliche Unterschied zwischen den einzelnen Szenarien eines Patienten wird erst deutlich, wenn man die Abweichung der EAR-Werte der einzelnen Szenarien vom Originalplan eines Patienten betrachtet.

Dazu wird das zusätzlich strahlungsinduzierte Risiko, welches durch die vermehrte Dosis der simulierten Bildgebung des jeweiligen Szenarios entsteht (reale Bildgebung, tägliche 121kV CBCT-Aufnahmen mit 200° bzw. 360° Rotation, tägliche 6 MV Achsen-Aufnahmen aus den Positionen 0° und 90°, tägliche 6MV CBCT-Aufnahmen mit 360° Rotation) in Relation zum Risiko des Originalplans gesetzt.

Es entsteht die absolute Abweichung des EAR gegenüber des Originalplanes und damit die Erhöhung des Risikos, an einem Sekundärkrebs des entsprechenden Organs zu erkranken. Da der Unterschied zwischen den einzelnen Szenarien nicht allzu stark ausgeprägt ist wie die Varianz zwischen den einzelnen Patienten, kann somit die absolute Abweichung vom Originalplan beurteilt werden.

Das Ergebnis ist in den unten aufgeführten Diagrammen sowie Tabellen dargestellt.

Dargestellt wird die absolute EAR-Abweichung gegenüber des Originalplans wird für die Risikoorgane Lunge links, Lunge rechts, Mamma links, Mamma rechts. Für die Lungen werden die Werte aller acht Patienten genutzt, für die Mamma nur die Ergebnisse von vier Patienten, da nur die weibliche Mamma berücksichtigt und betrachtet wird.

Bereits bei der Betrachtung der Mittelwerte über alle Patienten der Organe Lunge links/ rechts und Mamma links/ rechts ergibt sich ein eindeutiges Bild: während das zusätzliche Risiko bei einer täglichen 6MV 360° CBCT-Aufnahme massiv steigt, sind die Risikoerhöhungen bei den restlichen Verfahren deutlich geringer, vor allem das Bildgebungsverfahren 121kV 200° CBCT zeichnet sich durch eine minimale Abweichung zum Originalplan ohne Bildgebung ab (s. Abbildung 4.23 und Tabelle 4.8).

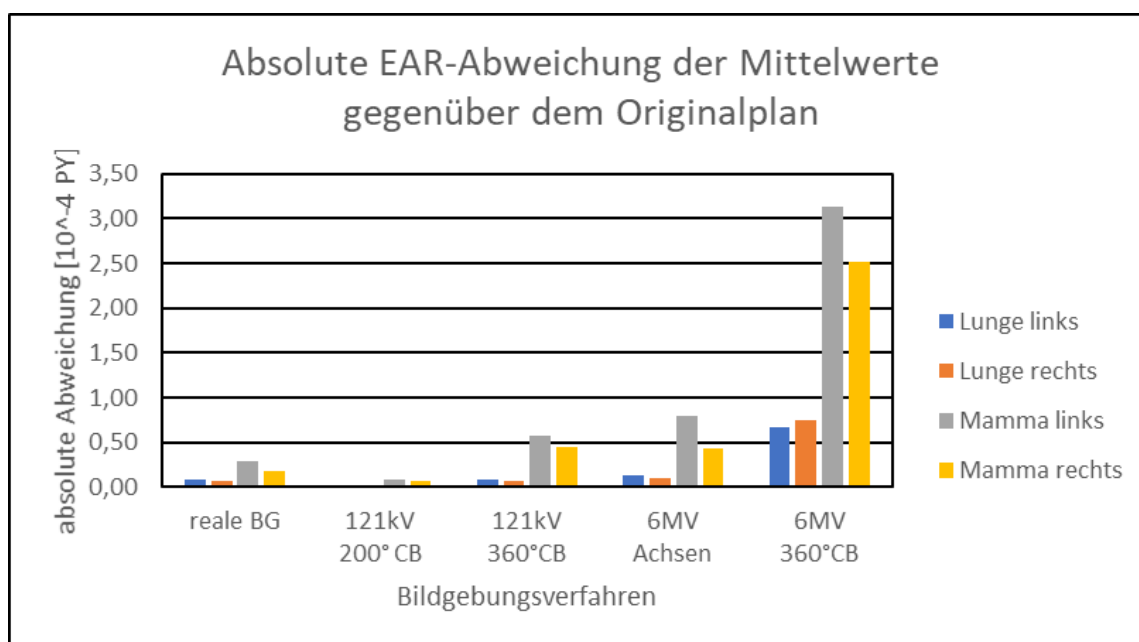


Abbildung 4.23: Allgemeiner Überblick: zusätzliches Sekundärkrebsrisiko für Lungen- und Mamma-Karzinom (Mittel über alle Patienten), absolute EAR-Abweichung der Mittelwerte im Vergleich zum Originalplan

Tabelle 4.8: Absolute Abweichung des zusätzlichen Sekundärkrebsrisikos in Fälle $\times 10^{-4}PY$ – Mittelwerte über alle Patienten (Mittelwert \pm Standardabweichung, Spannweite (Minimum–Maximum) der absoluten Abweichungen)

Organ	reale BG	121kV 200°CBCT	121kV 360°CBCT	6 MV Achsen	6MV 360°CBCT
Lunge links	0,08 \pm 0,09 0,00 - 0,30	0,02 \pm 0,01 0,00 - 0,04	0,08 \pm 0,04 0,02 - 0,14	0,13 \pm 0,07 0,01 - 0,24	0,67 \pm 0,34 0,08 - 1,19
Lunge rechts	0,07 \pm 0,11 0,00 - 0,07	0,02 \pm 0,01 0,00 - 0,04	0,08 \pm 0,05 0,02 - 0,16	0,1 \pm 0,06 0,01 - 0,21	0,75 \pm 0,66 0,08 - 1,19
Mamma links	0,29 \pm 0,16 0,11 - 0,46	0,08 \pm 0,03 0,06 - 0,12	0,57 \pm 0,22 0,38 - 0,88	0,8 \pm 0,33 0,55 - 1,29	3,14 \pm 1,19 1,99 - 4,81
Mamma rechts	0,18 \pm 0,09 0,09 - 0,31	0,07 \pm 0,02 0,04 - 0,09	0,44 \pm 0,16 0,25 - 0,64	0,43 \pm 0,13 0,27 - 0,58	2,51 \pm 0,77 1,50 - 3,33

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 4.24 bis Abbildung 4.27) zeigen die absolute Abweichung des zusätzlichen strahlungsinduzierten Sekundärkrebsrisikos in

Abhängigkeit der fünf simulierten Szenarien aller acht (Lunge links und rechts) bzw. vier (weibliche Mamma links und rechts) Patienten. Eine gemeinsame Tendenz aller Patienten ist dabei klar zu erkennen.

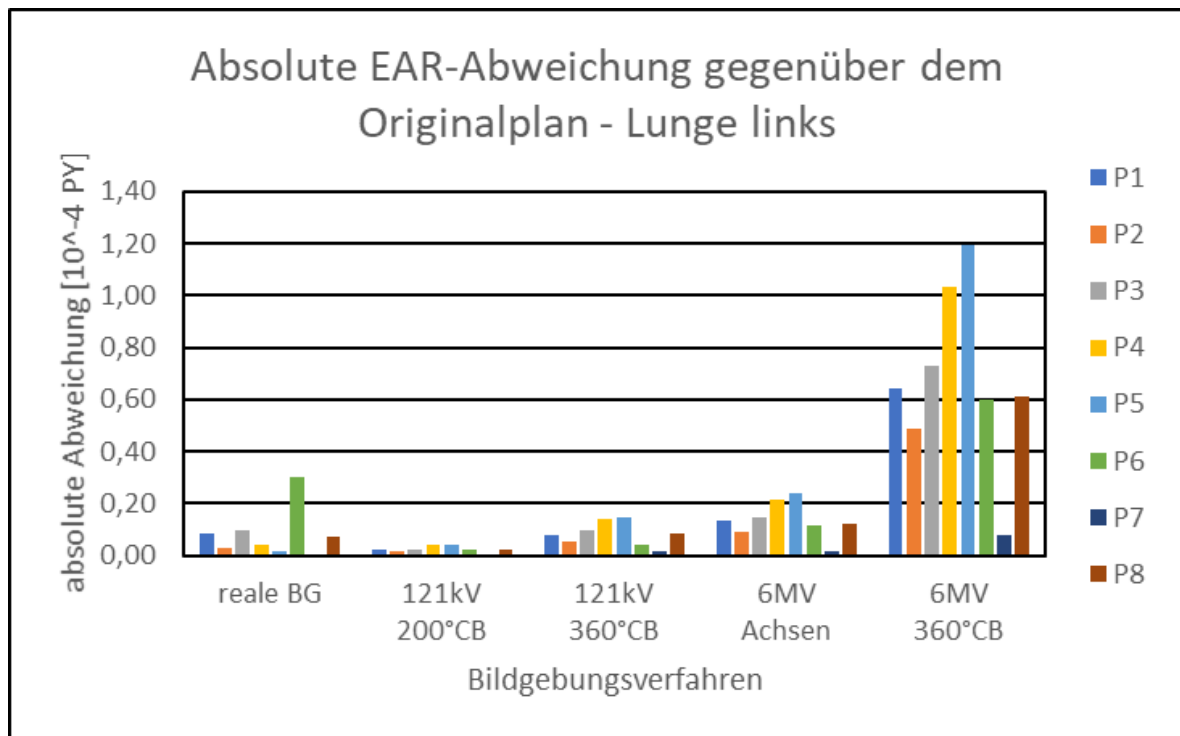


Abbildung 4.24: Absolute EAR-Abweichung im Vergleich zum Originalplan der linken Lunge

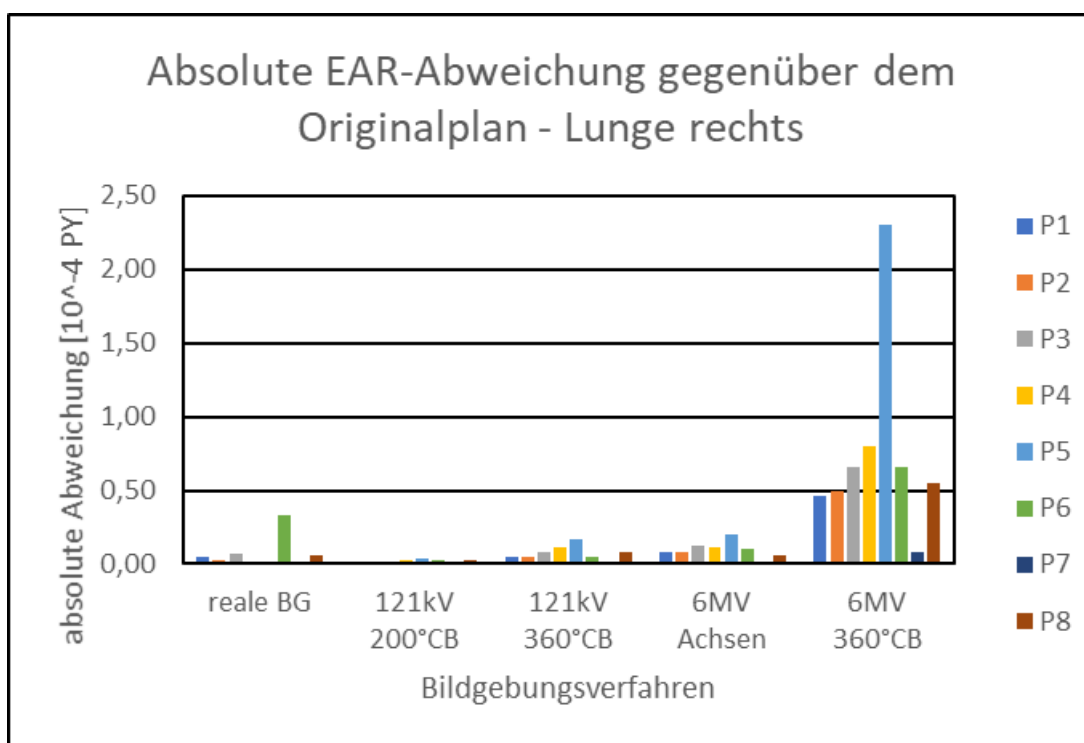


Abbildung 4.25: Absolute EAR-Abweichung im Vergleich zum Originalplan der rechten Lunge

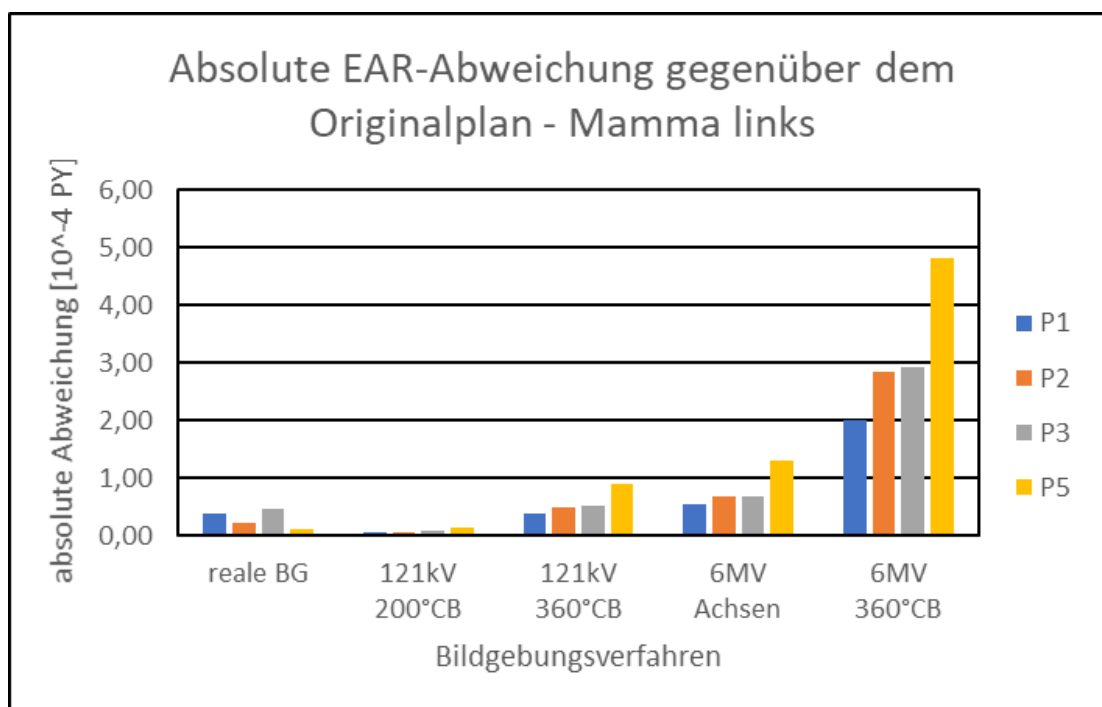


Abbildung 4.26: Absolute EAR-Abweichung im Vergleich zum Originalplan der linken Mamma

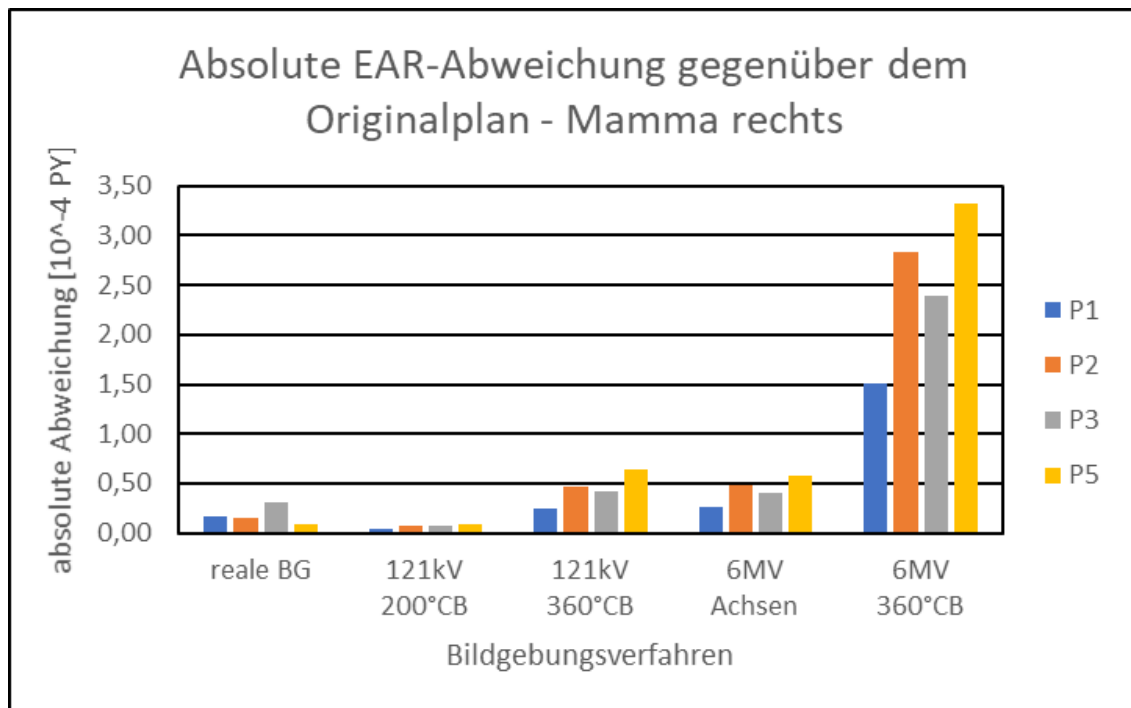


Abbildung 4.27: Absolute EAR-Abweichung im Vergleich zum Originalplan der rechten Mamma

Wie bereits bei der Darstellung der Mittelwerte über alle Organe wird auch in der detaillierten Darstellung der einzelnen Patienten deutlich sichtbar, dass das zusätzliche Risiko des Szenarios einer täglichen 6MV CBCT Bildgebung mit einem Rotationsausmaß von 360° deutlich höher ausfällt.

Für die Lunge liegt die maximale Risikoerhöhung bei 1,2 (Lunge links) bzw 2,3 (Lunge rechts) $\times 10^{-4}$ PY, für die Mammae zeigen sich maximale Risikoerhöhungen von 5 (Mamma links) und 3,4 (Mamma rechts) $\times 10^{-4}$ PY.

Die Abweichung der realen Bildgebung bewegt sich im Bereich von unter $0,2 \times 10^{-4}$ PY für die Lunge und unter 1×10^{-4} PY für die Mammae. Dabei wird auch sichtbar, dass wie bereits beschrieben, die real durchgeführte Bildgebung der Patienten innerhalb des Kollektivs sehr variabel ist. Dies resultiert aus der individuellen Bildgebung, welche unter anderem dem Workflow und den gegebenen Rahmenbedingungen geschuldet ist. Dabei erhielt keiner der betrachteten Patienten eine tägliche Bildgebung.

Tägliche Bildgebungen mit planaren 6 MV Achsen-Aufnahmen aus zwei Richtungen (0° und 90°) sowie 121 kV CBCTs mit einer Rotation von 200° oder 360° erhöhen das Sekundärkrebsrisiko nur gering. Sie haben ein deutlich niedrigeres zusätzliches Sekundärkrebsrisiko im Vergleich zu 6 MV CBCT-Aufnahmen mit 360° Rotation. Das simulierte Risiko liegt unter $0,5 \times 10^{-4}$ PY und für die Lungen und unter $0,8 \times 10^{-4}$ PY für die Mammae.

Betrachtet man die drei zuletzt genannten Bildgebungsszenarien nochmals untereinander, so wird sichtbar, dass 121kV CBCT-Aufnahmen eine potentiell geringe Sekundärkrebsrisikoerhöhung mit sich bringen als 6 MV Achsen-Aufnahmen (121kV $200^\circ/360^\circ$ CBCT: $0,02/0,08 \times 10^{-4}$ PY Lunge bzw. $0,08/0,57 \times 10^{-4}$ PY Mamma gegenüber 6MV Achsen: $0,13 \times 10^{-4}$ PY Lunge und $0,8 \times 10^{-4}$ PY Mamma).

Darüber hinaus sind die 121kV CBCT-Aufnahmen wie bereits in Kapitel 3.2 erwähnt von besserer Auflösung bezüglich des Weichteilkontrastes, da diese Bildgebung eine Volumenaufnahme ist und darüber hinaus eine niedrigere Energie besitzt, was für die Lagerung dieser Patienten durchaus von Relevanz ist.

Vergleicht man nun auch die 121kV CBCTs mit einer Rotation von 200° bzw. 360° miteinander, so ist auch hier ein Unterschied zu erkennen: die höhere Rotation von 360° lässt das Sekundärkrebsrisiko im Vergleich zu einer 200° Rotation nochmals ansteigen. Der Mittelwert des Risikos über alle Patienten ist bei einer Rotation von 360° bei der Lunge um den Faktor 4 höher als bei einer Rotation von nur 200° (im Mittel $0,2$ zu $0,8 \times 10^{-4}$ PY). Das zusätzliche strahlungsinduzierte Sekundärkrebsrisiko liegt im Vergleich zum Originalplan bei einer Rotation von 200° bei der Lunge nur um $0,02 \times 10^{-4}$ PY höher und ist somit vernachlässigbar gering.

Besonders deutlich ist dieser Anstieg des Risikos bei Betrachtung der weiblichen Mamma zu erkennen. Dabei ist das Risiko für die Entstehung eines Mamma-Karzinoms um den Faktor 6 höher, wenn anstelle einer 200° Rotation eine 360° Rotation bei einer täglichen 121kV CBCT Bildgebung genutzt wird. Dies ist auf die Führung der Gantry zurückzuführen: bei einer 200° Rotation bewegt sich die Gantry vor allem dorsal des Patienten, wodurch die Strahlenbelastung der Mammae im Vergleich zur 360° Vollrotation geringer ausfällt und hierdurch die Mammae geschont werden.

Zusammenfassend zeigt sich, dass durch eine zusätzliche tägliche Bildgebung, die die Lagerungsgenauigkeit erheblich verbessert, ein – wenn auch nur zum Teil sehr geringes - erhöhtes, strahlungsinduziertes Sekundärkrebsrisiko entsteht. Dies ist auf die durch die tägliche Bildgebung zusätzlich applizierte Dosis zurückzuführen.

Mit einem täglichen 6MV 360°CBCT steigt das Sekundärkrebsrisiko deutlich an, weshalb diese Bildgebungsschema zu vermeiden ist.

Da das zusätzliche strahlungsinduzierte Sekundärkrebsrisiko bei täglichen 121kV CBCTs (200° und 360° Rotation) und bei 6MV Achsenaufnahmen im Mittel unter $1/10^4$ Patientenjahren (PY) liegt, ist dieses Risiko so gering, dass die damit verbundene weitere Dosis durchaus akzeptabel ist und diese Bildgebungsmodalität zur Lagekorrektur bei Kindern mit M. Hodgkin bedenkenlos verwendet werden kann.

Die täglichen Bildgebungen (kV-CBCT 200° und 360° und 6MV-Achsen) bringen bei dem untersuchten Kollektiv zum Teil sogar ein geringeres Sekundärkrebsrisiko mit sich als die real durchgeführte Bildgebung zur Lagebestimmung.

Besonders hervorzuheben ist die tägliche 121kV 200°CBCT-Aufnahme, deren zusätzliches strahlungsinduziertes Risiko vernachlässigbar gering ist und daher als sehr guter Kompromiss zwischen verbesserter Lagegenauigkeit und vertretbarer zusätzlicher Dosis im Vergleich zum Originalplan ohne Bildgebung anzusehen ist. Vor allem bei weiblichen Patienten mit M. Hodgkin ist diese Form der Bildgebung zu empfehlen, da aufgrund der dorsalen Rotation die Mammae deutlich geschont werden und das Risiko, an einem Mamma-Karzinom zu erkranken, um den Faktor 6 niedriger ist als bei einer 360° Rotation.

5 Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse

In der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes werden drei Energie-gematchte Linearbeschleuniger mit unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten genutzt, sodass Frequenz und Technik der angewandten Lagerungsverifikationen von Patient zu Patient variieren. Vortests haben bereits gezeigt, dass die zusätzliche Dosis, die durch Verifikationsaufnahmen entsteht, im Vergleich zum Originalplan nur zu geringfügigen Änderungen in der Planqualität führt. Die Verifikationsaufnahmen werden im klinischen Alltag allerdings bisher meist nicht täglich durchgeführt. Zur Analyse der zusätzlichen Bildgebungsdosis täglicher Lagerungskontrollen wurden vier klinisch relevante tägliche IGRT Szenarien simuliert und mit dem Originalplan ohne Bildgebung als Referenz verglichen.

Dabei ist festzustellen, dass vor allem die kV-Bildgebungsmodalität eine gute Wahl darstellt, um tägliche Lagerungskontrollen durchzuführen. Bei dieser Modalität ist der zusätzliche Dosisbetrag selbst bei täglichen Volumenaufnahmen sehr gering, weshalb auch das zusätzliche Sekundärkrebsrisiko nur gering vom Originalplan abweicht.

Führt man allerdings volumetrische kV-Aufnahmen durch, so muss man zwischen CBCT-Aufnahmen mit 200° und 360° Rotation unterscheiden. Dabei unterscheidet sich das daraus resultierende erhöhte Sekundärkrebsrisiko der verschiedenen Rotationen durch die unterschiedliche zusätzliche Dosis. Betrachtet man das hiesige Kollektiv steigt die Dosis D_{mean} bei täglichen Aufnahmen mit einer Rotation von 360° im kV-Bereich im Vergleich zu dem Originalplan um 0,09 bzw. 0,15 Gy bei der linken bzw der rechten Lunge, 0,19 bzw. 0,15 Gy für die linke bzw. rechte Mamma und das Sekundärkrebsrisiko um 0,04 bzw. 0,08 Fälle pro 10^4 Patientenjahren (Lunge links bzw. rechts) und 0,57 bzw. 0,5 Fälle pro 10^4 Patientenjahren (Mamma links bzw. rechts). Bei einer Rotation von nur 200° ist eine Dosiserhöhung von 0,04 Gy für die Lunge zu verzeichnen und eine Sekundärkrebserhöhung von 0,02 Fälle pro 10^4 Patientenjahren. Für die Mammae wiederum liegt die Dosiserhöhung

bei 0,02 Gy und das erhöhte Sekundärkrebsrisiko bei 0,07 bzw. 0,08 Fälle pro 10^4 Patientenjahren. Dieser deutliche Unterschied zwischen dem Sekundärkrebsrisiko der Lunge und der Mammae ergibt sich durch die Rotation der Gantry.

Bei der 200° Rotation verläuft die Gantry dorsal des Patienten, wodurch die Mammae sehr gut geschont werden. Die Lunge wiederum erhält durch die zentralere Lage im Körper auch bei der 200° Rotation Dosis in ähnlichem Ausmaß wie bei der 360° Rotation, sodass sich das Sekundärkrebsrisiko bei der Lunge nicht so deutlich unterscheidet wie das Risiko für die Mammae.

Somit ist gerade bei weiblichen Patienten die tägliche Bildgebung mittels 200° CBCT im kV-Bereich zu empfehlen, da bei dieser täglichen Bildgebungsmodalität das Sekundärkrebsrisiko der Mammae um den Faktor 7 geringer ist als im Vergleich zu einer 360° Rotation. Es ist also durch eine 200° Rotation anstelle einer 360° Rotation eine deutliche Schonung und Reduktion des Sekundärkrebsrisikos der Mammae zu erreichen.

Zusammenfassend ist also festzuhalten, dass die tägliche Bildgebung im kV-Bereich selbst mit volumetrischen CBCT-Aufnahmen das Sekundärkrebsrisiko nur sehr gering erhöht und dieses leichte Erhöhung durch den Benefit der verbesserten Lageungenauigkeiten auszugleichen ist. Lediglich ist zu beachten, dass gerade bei weiblichen Patienten eine dorsale 200° Rotation der täglichen kV-CBCT-Aufnahmen zu empfehlen ist, um das Sekundärkrebsrisiko eines Mamma-Karzinoms signifikant um den Faktor 7 im Vergleich zur 360° Rotation zu senken.

Eine kV-Modalität zur Lagerungskontrolle ist allerdings nicht zwangsläufig an jedem Beschleuniger vorhanden, sodass sich die Frage stellt, ob auch die tägliche Bildgebung im MV-Bereich durchgeführt werden sollte.

Dabei wird anhand der Simulationen sichtbar, dass tägliche 6MV Achsen-Aufnahmen durchaus vertretbar sind, da das zusätzliche Sekundärkrebsrisiko im Vergleich zum Originalplan ohne Bildgebung nur um 0,1 bzw. 0,13 Fälle pro 10^4 Patientenjahren für die Lunge rechts bzw. links und 0,44 bzw. 0,8 Fälle pro 10^4 Patientenjahren für die Mamma rechts bzw. links steigt.

Tägliche 6MV CBCT-Aufnahmen wären aufgrund der hohen zusätzlichen Dosis und dem damit deutlich erhöhten Sekundärkrebsrisiko keine Option zur täglichen Durchführung der

Lagekontrolle. So steigt das Sekundärkrebsrisiko der Mamma um 2,51 bzw. 3,14 Fälle pro 10^4 Patientenjahren. Diese Form der Verifikationsaufnahme sollte lediglich gelegentlich genutzt werden, um durch Volumenaufnahmen im Gegensatz zu planaren Aufnahmen die Anatomie und damit die Lage des Patienten besser beurteilen zu können, keinesfalls sollte jedoch ein 6MV-CBCT täglich zur Lagekontrolle durchgeführt werden.

Um das Sekundärkrebsrisiko abschätzen zu können, müssen Modelle für das bis heute nicht vollständig geklärte Verhalten der Zellen nach einer Bestrahlung entwickelt werden. Dafür ist eine große Menge an Daten nötig, um eine gute Grundlage dieser Modelle bilden zu können. Diese hohen Datenzahlen zu erreichen ist allerdings äußerst problematisch, da der Fortschritt in der Strahlentherapie sehr hoch ist und die Latenzzeit des Sekundärkrebses sehr lang.

So wurden Patienten, die zum jetzigen Zeitpunkt einen Sekundärkrebs entwickelt haben, zur damaligen Behandlungszeit mit heute nicht mehr aktuellen Methoden behandelt, ebenso werden die heute verwendeten Techniken zum Zeitpunkt des Auftretens des Sekundärkrebses in 30 Jahren höchstwahrscheinlich wiederum veraltet sein. Dies macht das Entwickeln eines Modells zur Sekundärkrebsrisikoeinschätzung schwer.

Deshalb muss darauf zurückgegriffen werden, dass mathematische Modelle von Nöten sind, um auf Grundlage der neuen aktuell verwendeten Techniken, der langen Latenzzeit des Sekundärkrebses und der aktuell noch nicht sichtbaren klinischen Folgen das Sekundärkrebsrisiko abschätzen zu können.

Das Erstellen eines solchen Modells birgt allerdings einige Schwierigkeiten in sich. Während im Strahlenschutz mit Hilfe von Daten der Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki ein lineares Modell genutzt werden kann, da es sich um den Niedrigdosis-Bereich (0-1Gy) handelt, sind diese Daten für Bestrahlungspatienten nicht einfach verwendbar, da sich die Strahlentherapie im Hochdosis-Bereich befindet. Dazu ist die genaue Untersuchung der Bestrahlungspatienten nötig. Das zentrale Problem dabei ist allerdings festzustellen, ob der Zweittumor wirklich als Folge der Strahlentherapie auftritt, genetisch beeinflusst wird oder durch die Umwelt bedingt ist. Um diese Differenzierung vorzunehmen, fehlen bis heute

entsprechende Biomarker, die eine Aussage darüber treffen, welche Form des Krebses strahleninduziert ist.

Daraufhin wurden verschiedene komplexe mathematische Modelle entwickelt, die zusammen mit epidemiologische Studien vereint wurden, um adäquate Abschätzungen hinsichtlich des Sekundärkrebsrisikos vollziehen zu können.

Das Modell nach Schneider et al. [41] eignet sich für diese konkreten Abschätzungen besonders gut, da die oben beschriebenen Aspekte in diesem Modell berücksichtigt werden: Schneider verwendet zur Risikoabschätzung Niedrigdosisdaten aus Langzeitbeobachtungen und epidemiologischen Studien in Kombination mit Hochdosisdaten der an M. Hodgkin erkrankten Patienten.

Durch die Berücksichtigung der Fraktionierungs- und Zelltötungseffekte erscheint das mechanistische „full-model“ mit der kombinierten Risikoverteilung des glockenförmigen und plateauförmigen Zusammenhangs als besonders realitätsnah.

Da die Abschätzungen des Sekundärkrebsrisikos unter anderem vom Eintrittsalter des Sekundärkrebses abhängig ist, ist genau dieses Alter eine veränderbare Variable μ , die Auswirkungen auf das Risiko hat. Damit zeigt das Modell, dass das Auftreten eines Sekundärkrebses abhängig von der Latenzzeit und damit dem Alter bei Auftreten eines Zeittumors ist. Aufgrund dieser Eigenschaft gibt das Modell die Möglichkeit das Sekundärkrebsrisiko für verschiedene Alter abzuschätzen.

In den Berechnungen dieser Arbeit wurde das Alter des Sekundärkrebsauftretens (age a) mit 50 Jahren gewählt, da dies ein durchaus denkbarer Zeitraum des jungen Kollektivs und einer Latenzzeit von 30 Jahren wäre, an einem Sekundärkarzinom zu erkranken. Mit age $a = 50$ Jahren ergibt sich ein μ für die Lunge von 0,23. Verändert man allerdings age a und erhöht es auf 70, so steigt μ bereits auf 0,95-0,97 an, weshalb sich auch als Folge das Sekundärkrebsrisiko erhöht. Erhöht man age a nochmals um 20 Jahre auf 90 Jahre, so steigt auch μ nochmals auf 2,8 an, weshalb das Sekundärkrebsrisiko für dieses Alter erneut steigt.

Verändert sich age a von 50 auf 70 Jahre, vervierfacht sich das Risiko eines Sekundärkrebses für die Lunge, erhöht man es von 50 auf 90 Jahre, verzwölffacht es sich sogar.

Gleiches gilt auch für das Sekundärkrebsrisiko der Mammae, wobei sich das Risiko dabei noch deutlicher erhöht als für die Lunge. Dabei variiert μ vermehrt zwischen den einzelnen Patienten, da eine höhere Abhängigkeit zum Expositionsalter besteht. Während μ bei Auftreten des Sekundärkrebses mit 50 Jahren zwischen 0,95 und 1,32 liegt, steigt der Wert μ bei der Erhöhung von age a auf 70 Jahren auf 1,7 bis 2,3 und bei einer Erhöhung auf 90 Jahre auf 2,5 bis 3,6, was eine Steigerung des Risikos um den Faktor 10 bei Veränderung des Alters von 50 auf 90 Jahre bewirkt.

Da das gewählte Kollektiv derart jung ist, ist das Erreichen eines Zeitraums 70 Jahren nach der Bestrahlung und damit das Erreichen von 90 Jahren durchaus möglich, was zu einem wesentlich höheren Risiko führt. Damit sind die oben genannten Werte von hoher klinischer Relevanz.

In der Vergangenheit wurden bereits vielfach Risikoabschätzungen zur Sekundärkrebsentstehung betrachtet, allerdings findet diese Betrachtung meist nur in Bezug auf die Bildgebung oder den Behandlungsplan, nicht aber auf die Kombination der Bildgebung und der Bestrahlung statt.

Da es sich bei der Bildgebung um applizierte Dosis im Niedrigdosis-Bereich handelt, wird in der Regel für diese Abschätzungen ein lineares Modell verwendet und nicht wie bei Schneider et al. [41] ein kombiniertes glocken- und plateauförmiges Modell. Das Verwenden eines linearen Modells ist allerdings als kritisch zu betrachten, da ein lineares Modell lediglich für die Berechnung des Sekundärkrebsrisikos der zusätzlichen Dosis der Bildgebung, nicht aber der eigentlichen Strahlentherapie verwendet werden kann und im klinischen Alltag Bildgebung und Bestrahlung in der Kombination abgestrahlt wird.

Der über das lineare Modell errechnete Risikoanteil kann allerdings nicht einfach auf das durch die Strahlentherapie entstandene Sekundärkrebsrisiko addiert werden. Dabei entstehen im Vergleich zur Sekundärkrebsberechnung nach dem kombinierten „full model“ Modell nach Schneider et al. deutlich abweichende Ergebnisse.

Um diesen Aspekt zu verdeutlichen, wurde das zusätzliche Sekundärkrebsrisiko der Bildgebung aus dem Niedrigdosis-Bereich linear berechnet und separat zur Bestrahlung selbst betrachtet ($RED(D) = D$) (s. Tabelle 5.1). Daraus resultiert ein geschätzt deutlich

höheres Risiko (Faktor 3-4) als für das klinisch realistische Szenario, bei dem Bildgebungs-dosis und Bestrahlungsdosis simultan zueinander wirken.

Somit sollte die Dosis der Bildgebung und der eigentlichen Strahlentherapie nicht separat und damit auch nicht linear betrachtet werden.

Tabelle 5.1: Darstellung des zusätzlichen Sekundärkrebsrisikos der Risikoorgane Lunge und Mamma bei separater Betrachtung der Bildgebungs-dosis und Berechnung des Risikos anhand eines linearen Modells (Niedrigdosis-Bereich der Bildgebungs-dosis mit anschließender Addition der Risikobeträge mit dem Risiko der Behandlungsdosis); zusätzliches Risiko in Abweichung zum Originalplan ohne Bildgebung in 10^4 PY (Mittelwert \pm Standardabweichung, Minimum-Maximum)

<i>Organ</i>	reale BG	121kV 200°CBCT	121kV 360°CBCT	6 MV Achsen	6MV 360°CBCT
Lunge links	0,26 \pm 0,34 (0-5,25)	0,08 \pm 0,59 (0-5,25)	0,29 \pm 0,21 (0,06-5,25)	0,48 \pm 0,31 (0,04-5,25)	2,48 \pm 1,62 (0,26-5,25)
Lunge rechts	0,25 \pm 0,34 (0-1,07)	0,07 \pm 0,48 (0-0,15)	0,18 \pm 0,17 (0-0,48)	0,34 \pm 0,21 (0,04-0,63)	2,28 \pm 1,38 (0,24-4,32)
Mamma links	0,89 \pm 0,57 (0,31-1,41)	0,24 \pm 0,10 (0,16-0,39)	1,74 \pm 0,83 (1,05-2,96)	2,51 \pm 1,27 (1,45-4,35)	10,27 \pm 5,08 (6,37-17,7)
Mamma rechts	0,78 \pm 0,61 (0,23-1,52)	0,23 \pm 0,11 (0,08-0,33)	1,71 \pm 0,65 (0,97-2,33)	1,80 \pm 0,70 (1,05-2,41)	10,60 \pm 3,68 (6,37-13,98)

5.2 Einbindung in die aktuelle Forschung

Vorangegangene Studien haben sich bereits mit der wichtigen Thematik der zusätzlichen Bildgebungs-dosis und des Sekundärkrebses nach einer Strahlentherapie mit IGRT beschäftigt.

Dabei wurde vor allem der Unterschied zwischen der MV- und kV-Bildgebung, sowie der Unterschied zwischen planaren Aufnahmen und CBCT Aufnahmen betrachtet. Selten wurde jedoch wie in dieser Studie ein pädiatrisches Kollektiv gewählt, das für die Sekundärkrebsbetrachtungen und -abschätzungen allerdings besonders relevant ist.

Eine vergleichbare Studie für 125kV-Spannung erstellte Deng et al. [7] mit einer zusätzlichen Dosis zwischen 1,9 und 10,5cGy pro Organ. Son et al. [42] stellte ähnliche Ergebnisse am gewebeäquivalenten Phantom für Erwachsene und Kinder fest.

Vorherige Studien (Dzierma et al.) [12,13] bestätigen die in dieser Arbeit erhaltenen durchschnittlichen Organ-Dosis-Werte, die selbst mit täglicher Bildgebung nur ca. 20cGy höher liegen als ohne Bildgebung. Diese Ergebnisse passen auch zu anderen Systemen wie Varian und Elekta sowie zu andere Tumorarten.

Bei der Betrachtung des Sekundärkrebsrisikos in anderen Studien wurde oftmals das Kollektiv der an M. Hodgkin erkrankten Patienten aufgrund der guten Prognose und langen Überlebensdauer gewählt. Dabei wurden zum Teil Studien durchgeführt mit unterschiedlichen Zielvolumina, Dosisverteilungen und Modellen zur Sekundärkrebsberechnung (s. Hess et al. [21] und Chargari et al. [5]).

Unsere Ergebnisse werden insbesondere durch die Ergebnisse von Dörffel et al. [10] unterstützt, der eine klinische Betrachtung und damit eine follow-up Studie über das Sekundärkrebsrisiko bei Patienten mit M. Hodgkin durchführte, bei der 2548 Patienten 30 Jahre nach ihrer M. Hodgkin-Erkrankung beobachtet wurden. Dabei entstand ein Sekundärkrebsrisiko von 14,9 Fälle pro 10^4 Patientenjahren für die Mamma, was im Rahmen der Berechnungen des Sekundärkrebsrisikos nach dem Modell nach Schneider et al. mit 2 – 26 Fälle pro 10^4 Patientenjahren liegt.

Kamran et al. [22] ermitteln ein absolutes Sekundärkrebsrisiko für die Mamma bei Patienten mit M. Hodgkin in Höhe von 37 Fällen pro 10^4 Patientenjahren, Schaapveld et al. [37] ermittelt ein Sekundärkrebsrisiko von 20,5 – 29,3 Fälle pro 10^4 Patientenjahren für die Lunge und 44,7 – 65,0 Fälle pro 10^4 Patientenjahren für die Mamma. Diese Zahlen liegen zwar über den von uns ermittelten, allerdings nähern sie sich den in dieser Studie ermittelten Daten an, sofern man das Alter bei Eintreten des Sekundärkrebses (age a) erhöht.

Nur wenige Studien beschäftigen sich mit dem erhöhten Sekundärkrebsrisiko durch die Bildgebung. Dabei tritt allerdings erneut das bereits im Vorfeld beschriebene Problem auf, dass sich die Bildgebung im Niedrigdosis-Bereich befindet und somit mit einem linearen Modell das Sekundärkrebsrisiko berechnet werden könnte. Die Bestrahlung selbst kann man allerdings nicht getrennt davon betrachten, da diese mit der Bildgebung in einer Sitzung abgestrahlt wird und die einzelnen Sekundärkrebsberechnungen von Bildgebung und Bestrahlung nicht miteinander addiert werden sollten.

In dieser Arbeit wird in Folge dessen genau dieser Aspekt berücksichtigt und ist nach unserem Wissen die erste Studie, die Bildgebungsszenarien in den Therapieplan integriert und damit ein präziseres Sekundärkrebsrisiko darstellen kann.

5.3 Limitationen

Das in dieser Arbeit betrachtete Kollektiv ist in seiner Anzahl mit acht Patienten sehr klein. Es entspricht allerdings allen zwischen Januar 2011 und September 2015 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelten Kindern mit dieser Erkrankung und entsprechender Therapie. Der Zeitraum konnte retrospektiv nicht weiter ausgeweitet werden, da sich die damalige verwendete Bestrahlungstechnik zu stark von der jetzigen unterscheidet und die Bestrahlungspläne nicht mehr im aktuellen Planungssystem vorhanden, sondern anderweitig archiviert sind.

Da das Kollektiv aus dieser geringen Anzahl an Patienten besteht, kann keine adäquate Signifikanzprüfung durchgeführt werden, da die Anzahl der Ränge zu gering ist.

Zusätzlich existieren Unsicherheiten bezüglich der verschiedenen Modelle zur Abschätzung des Sekundärkrebses. Die Kenntnis über die Dosis-Wirkungs-Beziehung, vor allem in den strahlentherapeutischen Dosisbereichen ist bis heute nicht genau bekannt, weshalb man verschiedene Ansätze für möglich hält.

Die weitaus klinisch sinnvollste Dosis-Wirkungs-Beziehung nutzt Schneider et al. [41] in seinem Modellansatz, indem er für den Hochdosisbereich wie bereits erwähnt eine kombinierte glockenförmig und plateauförmige Dosis-Wirkungs-Beziehung verwendet. Vollständig geklärt ist dies allerdings nicht. Es ist durchaus möglich, dass die Dosis-Wirkungs-Beziehung sich anders darstellt.

Des Weiteren gilt das hier verwendete „full modell“ Modell nach Schneider lediglich zur Abschätzung des Risikos zur Entstehung von Sekundärkarzinomen, nicht jedoch von Leukämien. Diese Erkrankungsbilder stellen ebenso ein Risiko für Langzeitüberlebende nach Strahlentherapien oder allgemein Krebserkrankungen und -behandlungen dar, werden allerdings bei diesen Berechnungen und Abschätzungen nicht berücksichtigt.

Die Parameter erlauben nur eine grobe Abschätzung des Risikos und sind weniger für konkrete Zahlenbeispiele geeignet. Eine genaue Zahl bzw. Voraussage zum Risiko bzgl. eines Sekundärkrebses ist schwer zu erzielen, demnach sind die Berechnungen dieser Arbeit besser dazu geeignet, verschiedene Techniken und Bildgebungsmodalitäten miteinander und

untereinander zu vergleichen und eine Tendenz bezüglich des Sekundärkrebsrisikos darzustellen. Hiermit kann nur beurteilt werden, welches Bildgebungsprotokoll das geringste Risiko mit sich bringt und damit am ehesten täglich zur Lagekontrolle verwendet werden sollte.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Innovative Techniken in der Strahlentherapie erlauben heutzutage durch steilere Dosisgradienten und geringere Sicherheitssäume das hochkonformale und präzise Anpassen der Dosis an das Tumervolumen. Dadurch ist die exakte Lage des Patienten zu jeder Fraktion allerdings von noch größerer Bedeutung, weshalb sich die Frage nach täglichen Verifikationsaufnahmen stellt, damit bei den immer geringer werdenden Sicherheitssäumen das Zielvolumen weder unter-, noch das umliegende Gewebe überdosiert werden.

Die zusätzlichen, im besten Fall täglichen Verifikationsaufnahmen bringen allerdings eine Dosiserhöhung mit sich. Gerade bei dem in dieser Arbeit gewählten Patientenkollektiv, welches einem hohen Risiko eines Sekundärkrebses ausgesetzt ist, ist der Einsatz zusätzlicher Dosis kritisch zu hinterfragen und abzuwägen, ob die Lagekontrolle und -anpassung dem Sekundärkrebsrisiko gegenüber gerechtfertigt ist.

Die in dieser Arbeit erworbenen Erkenntnisse sind für den klinischen Alltag von großer Bedeutung. Trotz vorhandener Unsicherheiten geben die Ergebnisse eindeutige Hinweise zur bildgeführten Strahlentherapie bei Kindern mit M. Hodgkin in Hinblick auf das zusätzliche Sekundärkrebsrisiko.

Da selbst eine tägliche Bildgebung für die Lagekontrolle des Patienten im kV-Bereich nur eine geringe zusätzliche Dosis bringt, ist der Schritt der täglichen Lagekontrolle durchaus gerechtfertigt. Bereits bekannt ist, dass planare kV-Aufnahmen nur sehr geringe zusätzliche Dosis-Werte erzeugen. Wie in dieser Arbeit gezeigt, ist auch das Anwenden von kV-CBCTs in einem tolerablen Bereich der zusätzlichen Dosis und wirkt sich damit nur gering auf das dadurch zusätzliche Sekundärkrebsrisiko aus, welches bei weniger als 1 Fall pro 10^4 Patientenjahren liegt.

Da die volumetrischen 3D-Aufnahmen eines CBCTs eine deutlich genauere Lagekontrolle erlauben, ist diese Form der Verifikationsaufnahme der planaren Aufnahme vorzuziehen.

Dabei ist aber besonders darauf zu achten, dass bei weiblichen Patienten lediglich ein 200° CBCT durchgeführt wird, da dadurch das durchaus kritischste Risikoorgan, die Mamma, enorm geschont wird und das Risiko eines Mamma-Karzinoms deutlich geringer ist als bei täglichen 360° CBCT-Aufnahmen.

Sollte allerdings keine kV-Bildgebungsmodalität vorhanden sein, ist trotz der etwas höheren Dosis-Werte das tägliche Durchführen der 6MV Achsen-Aufnahmen möglich. Tägliche 6MV 360°CBCTs sind allerdings strikt zu vermeiden, da sie das Sekundärkrebsrisiko im Vergleich zu den anderen Bildgebungsmodalitäten enorm erhöhen.

Für die Zukunft bleibt dennoch die Frage zu klären, wie sich genau die Dosis-Wirkungs-Beziehung und das Zellverhalten nach einer Strahlentherapie darstellt, um die Frage der Entwicklung eines Sekundärkrebses noch genauer klären und einschätzen zu können.

Eine Aufgabe der Zukunft ist ebenfalls das Identifizieren von Biomarkern, um den genauen Ursprung herauszufinden, ob ein Sekundärtumor strahleninduziert auftritt oder anderer Genese ist.

Dennoch ist das hier gewählte theoretische Modell das der Klinik am ehesten entsprechende, mit dem das zusätzliche Sekundärkrebsrisiko abgeschätzt werden kann, da hierbei die Kombination von abgestrahlter Bildgebung im Niedrigdosisbereich und der Strahlentherapie im Hochdosisbereich berücksichtigt wird.

Des Weiteren wird zurzeit in aktuellen Projekten dieser Klinik ein weiterer Aspekt des mathematischen Modells nach Schneider et al. in Bezug auf das zusätzliche Sekundärkrebsrisiko behandelt. Es wurde ebenfalls ein mathematisches Modell für die Entstehung von Sarkomen entwickelt, welches zur Zeit in die Software zur Berechnung des Sekundärkrebsrisikos implementiert wird, damit auch eine Risikoabschätzung für Sekundärsarkome nach einer IGRT möglich ist.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte zeigt sich deutlich die Relevanz einer ausführlichen bildgeführten Strahlentherapie, auch auf Kosten zusätzlicher Dosis.

Literaturverzeichnis

- [1] Amboss Miamed,
<https://amboss.miamed.de/library#xid=mT0Vr2&anker=Z5c90a44e1c8c8e8fece264c5936cac67>. 14.04.2018.
- [2] Bell L, Cox J, Eade T et al., Determining optimal planning target volume and image guidance policy for post-prostatectomy intensity modulated radiotherapy, *Radiation oncology (London, England)* Bd.10 (2015) S.151.
- [3] S.C. Bhatia S, Second cancers in survivors of childhood cancer, *Nature reviews. Cancer* Bd.2 (2002) S.124–132.
- [4] Bruin M L. de, Sparidans J, van't Veer M B et al., Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma, *Journal of clinical oncology official journal of the American Society of Clinical Oncology* Bd.27 (2009) S.4239–4246.
- [5] Chargari C, Goodman KA, Diallo I, Guy J-B, Rancoule Ch, Cosset J-M, Deutsch Eric, Magne N, Risk of second cancers in the era of modern radiation therapy, *Cancer metastasis reviews* Bd.35 (2016) S.277–288.
- [6] L.S. Constine, N.J. Tarbell, E.C. Halperin (Hrsg.), *Pediatric radiation oncology*, Wolters Kluwer, Philadelphia, Baltimore, u.a., 2016.
- [7] Deng J, Chen Zh, Roberts KB, Nath R, Kilovoltage imaging doses in the radiotherapy of pediatric cancer patients, *International journal of radiation oncology, biology, physics* Bd.82 (2012) S.1680–1688.
- [8] Deutsches Krebsforschungszentrum-Krebsinformationsdienst, Strahlentherapie: Techniken und Anwendungsbeispiele,
<https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/strahlentherapie-techniken.php>, 2018.
- [9] Deutsches Krebsforschungszentrum-Krebsinformationsdienst, Krebsstatistiken: Wie häufig ist Krebs in Deutschland?:
<https://www.krebsinformationsdienst.de/grundlagen/krebsstatistiken.php>, 2018.

- [10] Dörffel W, Riepenhausen M, Lüders H, Brämshwig J, Schellong G, Secondary Malignancies Following Treatment for Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence, *Deutsches Arzteblatt international* Bd.112 (2015) 320-7, i.
- [11] Dres. Hombrink, Reiter, Gilg, Strahlentherapie Augsburg, 2017, www.strahlentherapie-augsburg.de.
- [12] Dzierma Y, Ames E, Nuesken F et al., Image quality and dose distributions of three linac-based imaging modalities, *Strahlentherapie und Onkologie Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* Bd.191 (2015) S.365–374.
- [13] Dzierma Y, Nuesken F, Otto W, Alaei P, Licht N, Rube Ch, Dosimetry of an in-line kilovoltage imaging system and implementation in treatment planning, *International journal of radiation oncology, biology, physics* Bd.88 (2014) S.913–919.
- [14] Folkerts K.-H., Skript Dosimetrie und Strahlenschutz, 2014.
- [15] Followill D, Geis P, Boyer A, Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy, *International journal of radiation oncology, biology, physics* Bd.38 (1997) S.667–672.
- [16] Gortner L, Meyer S, Bartmann P, Pädiatrie, 5. Aufl., 2018.
- [17] Hall E J, Wu C-S, Radiation-induced second cancers, *International journal of radiation oncology, biology, physics* Bd.56 (2003) S.83–88.
- [18] Heitfeld M, Masterarbeit: Einfluss verschiedener Bildgebungsmodalitäten und IGRT-Szenarien auf die Planqualität bei Prostata-Patienten, Saarbrücken, 2015.
- [19] Herold G, Innere Medizin 2015: *Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*, Selbstverl., Köln, 2015.
- [20] Herrmann, Baumann, Dörr, Klinische Strahlenbiologie, 4. Aufl., Elsevier Urban & Fischer, 2006.
- [21] Hess C, Thompson HM, Benedict SH, Seibert JA, Wong K, Vaughan AT, Chen AM, Exposure Risks Among Children Undergoing Radiation Therapy, *International journal of radiation oncology, biology, physics* Bd.94 (2016) S.978–992.
- [22] Kamran SC, Berrington de Gonzalez A, Ng A, Haas-Kogan D, Viswanathan AN, Therapeutic radiation and the potential risk of second malignancies, *Cancer* Bd.122 (2016) S.1809–1821.

- [23] Karger C, *New Technologies in Radiation Oncology*, Springer, 2006.
- [24] kinderkrebsinfo.de, Informationszentrum zu Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, pädiatrische Onkologie, Studienportal, 2018.
- [25] Klinikum Heidenheim, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie:
<http://www.onkologie-heidenheim.de/klinik/Kliniken/Radioonkologie/Ausstattung/Stereotaxie.php>, 2018.
- [26] KLinikum Landshut, Fachbereich Radioonkologie und Strahlentherapie:
<http://www.klinikum-landshut.de/fachbereiche/radioonkologie-und-strahlentherapie/patienteninformation.html>, 2018.
- [27] Kompetenznetz maligne Lymphome, http://www.lymphome.de/Gruppen/GPOH-HD/Protokolle/EuroNet-PHL-C1_und_R1/index.jsp Studienprotokolle EuroNet-PHL-C1 und R1, 2018.
- [28] Krieger H, *Strahlenquellen für Technik und Medizin*, 1. Aufl., Teubner Verlag Wiesbaden, 2015.
- [29] Melanie Morlo, Masterarbeit: Patientenpositionierungsgenauigkeit in der Strahlentherapie: Einfluss von Lagerungsabweichungen auf die reale Dosisverteilung bei der Prostatabestrahlung, 2016.
- [30] Münter M W, Debus J., Aktuelle technische Entwicklungen in der Strahlentherapie, *Der Onkologe* Bd.2003.
- [31] Pfaffenberger A, Schneider U, Poppe B, Oelfke U, Phenomenological modelling of second cancer incidence for radiation treatment planning, *Zeitschrift für medizinische Physik* Bd.19 (2009) S.236–250.
- [32] D.L. Preston, E. Ron, S. Tokuoka, S. Funamoto, N. Nishi, M. Soda, K. Mabuchi, K. Kodama, Solid cancer incidence in atomic bomb survivors, *Radiation research* Bd.168 (2007) S.1–64.
- [33] Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, *Radiologie*, 4. Aufl., 2017.
- [34] Richter P, Masterarbeit: Berechnung und dreidimensionale Visualisierung des Sekundärkrebsrisikos bei der perkutanen Bestrahlungsplanung - Software Implementierung und Modellvergleich, 2015.
- [35] Rube C, <http://docplayer.org/10973705-Claudia-e-ruebe-department-of-radiation-oncology-saarland-university-homburg-saar-germany.html>. 28.04.2018.

- [36] Sauer R, Strahlentherapie und Onkologie: [mit dem Plus im Web ; Zugangscod im Buch], 5. Aufl., Elsevier Urban & Fischer, München, 2010.
- [37] Schaapveld M, Aleman, Berthe MP, van Eggermond AM et al., Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma, *The New England journal of medicine* Bd.373 (2015) S.2499–2511.
- [38] B.J. Schlegel W, Medizinische Physik 2, Medizinische Strahlenphysik, Springer Verlag, Heidelberg, 2002.
- [39] Schmä M, Masterarbeit: Dosisverifikation für IMRT- und mARC-Pläne mittels Filmmessungen und PTW Octavius.
- [40] Schneider U, Modeling the risk of secondary malignancies after radiotherapy, *Genes* Bd.2 (2011) S.1033–1049.
- [41] Schneider U et al., Site-specific dose-response relationships for cancer induction from the combined Japanese A-bomb and Hodgkin cohorts for doses relevant to radiotherapy, *Theoretical biology & medical modelling* Bd.8 (2011) S.27.
- [42] Son K, Kim J S, Lee H, Cho S, Imaging dose of human organs from kV-CBCT in image-guided radiation therapy, *Radiation protection dosimetry* Bd.175 (2017) S.194–200.
- [43] Stiftung deutsche Krebshilfe, Die blauen Ratgeber, Strahlentherapie, Bonn, 2016.
- [44] F.P. Stöver I, Praxismanual Strahlentherapie, Springer, Berlin, 2010.
- [45] Universitätsklinikum Halle (Sale), <https://www.medizin.uni-halle.de/typo3temp/pics/09d7e7c999.jpg>, 2018.
- [46] van Leeuwen F E, Ng, Andrea K, Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment, *Hematology* Bd.2016 (2016) S.323–330.
- [47] Wannemacher M, Wenz F, Debus J, Strahlentherapie, 2. Aufl., 2013.
- [48] (2011, Zugang: September 2015).

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Histologisches Lymphknotenpräparat supraklavikulär bei M. Hodgkin: Lymphknoten mit weitestgehend gestörter Grundarchitektur und teils diffuser, teils interfollikulärer Infiltration mit typischen Hodgkin-Reed- Sternberg-Zellen: mehrkernige Sternberg-Reed-Zellen (grüne Fläche) und einkernigen Hodgkin-Zellen (Pfeile) [1]	16
Abbildung 2.2: Einteilung der Lymphknotenregionen zur Stadienbestimmung [44]	18
Abbildung 2.3: CT-Thorax in axialem Schnitt in Höhe Th 3 nach Kontrastmittelgabe bei M. Hodgkin, V. brachiocephalica dextra im Übergang in die V. cava superior (1), mediastinales Lymphom (2) im oberen, hinteren Mediastinum rechts paratracheal, Trachea (3), A. subclavia sinistra (4), V. brachiocephalica sinistra (5) [1].....	19
Abbildung 2.4: Darstellung von Nieder-LET-Strahlung und Hoch-LET-Strahlung und deren Auswirkung auf den an der Zelle verursachten Schaden [35]	26
Abbildung 2.5: Direkte und indirekte Strahlenwirkung auf die DNA [33].....	28
Abbildung 2.6: Typen der strahleninduzierten DNA-Schäden [47].....	29
Abbildung 2.7: Reparatur von DNA-Einzelstrangschäden mittels Basenexzisionsreparatur [47].....	30
Abbildung 2.8: Variation der zellulären Strahlenempfindlichkeit während des Zellzyklus [47].....	31
Abbildung 2.9: Dosis-Effekt-Kurve von früh- und spät reagierenden Geweben, steiler Verlauf der Schulter für Gewebe mit niedrigem α -/ β -Wert, flacher Verlauf der Schulter für Gewebe mit hohem α -/ β -Wert. [23].....	32
Abbildung 2.10: Zellüberlebenskurve von gesundem Gewebe und von Tumorgewebe bei fraktionierter Bestrahlung [33]	35
Abbildung 2.11: Tiefendosiskurve für Photonen- und Elektronenstrahlung verschiedener Energie in Wasser [33]	41
Abbildung 2.12: Aufbau eines medizinischen Elektronenlinearbeschleunigers [47]	42

Abbildung 2.13: Strahlenfelderzeugendes System bestehend aus Target, Primärkollimator, Ausgleichskörper, Ionisationskammer und Sekundärkollimator [47]	43
Abbildung 2.14: Multi-Leaf-Kollimator (MLC) [48]	44
Abbildung 2.15: Individuelles Bestrahlungsfeld mit Hilfe eines MLC [11].....	44
Abbildung 2.16: Lagerungshilfe Maske zur Fixierung des Kopf-Hals-Bereichs [45]	46
Abbildung 2.17: Lagerungshilfe Vakuummatratze [25]	46
Abbildung 2.18: Lagerungshilfe Lagerungskissen [26]	47
Abbildung 2.19: 3D-konformaler Bestrahlungsplan eines HNO- Karzinoms [39].....	48
Abbildung 2.20: IMRT Bestrahlungsplan eines HNO-Karzinoms [39].....	50
Abbildung 2.21: Vergleich einer 3D-Bestrahlungstechnik mit offenen Feldern (links) und einer IMRT-Technik mit individuellen Intensitätsprofilen (rechts) [47]..	51
Abbildung 2.22: VMAT Bestrahlungsplan (links) im Vergleich zu einem IMRT Bestrahlungsplan (rechts).....	51
Abbildung 2.23: Darstellung der dosisgleichen Punkte zu Isodosen anhand des Planungs-CTs.....	52
Abbildung 2.24: DVH eines Bestrahlungsplans eines M. Hodgkin Patienten, welches den prozentualen Anteil der Organe zeigt, die eine bestimmte Dosis oder mehr enthalten.....	53
Abbildung 2.25: Bildgeführte Strahlentherapie mittels CT: rotierender Beschleuniger auf einer Ring-Gantry (oben); Cone-beam-CT (unten) [33].....	56
Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der Bildgebungsmodalität TBL [18].....	61
Abbildung 3.2: Schematische Darstellung der Bildgebungsmodalität IBL [18].....	62
Abbildung 3.3: Schematische Darstellung der Bildgebungsmodalität mittels kV-Röhre [18]	64
Abbildung 3.4: Vergleich der verschiedenen Verifikationsaufnahmen auf Grundlage der verschiedenen Bildgebungsmodalitäten (6MV, 1MV, 121kV), axiale Aufnahmen von 0° und 90° [29].....	65
Abbildung 3.5: : Vergleich der verschiedenen Verifikationsaufnahmen auf Grundlage der verschiedenen Bildgebungsmodalitäten (6MV, 1MV, 121kV), CBCT-Aufnahmen [12]	66

Abbildung 3.6: Tiefendosiskurve und Strahlprofile der Bildgebungsmodalitäten TBL, IBL und kVision [12]	67
Abbildung 3.7: Schematische Darstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen im Hoch-Dosis-Bereich mit einer linearen (1), plateauförmigen (2) und glockenförmigen (3) Beziehung [34].....	74
Abbildung 3.8: Maske der Risikoberechnung mittels MATLAB[34].....	82
Abbildung 3.9: Workflow der Sekundärrisikoberechnung	84
Abbildung 3.10: Visualisierung der Dosisverteilung und der daraus resultierten Risikoverteilung bei real durchgeführter Bildgebung mittels 3D-Slicer ..	88
Abbildung 4.1: DVH-Werte und Risikoeinschätzung (EAR) für alle Patienten für Lunge links.....	93
Abbildung 4.2: DVH-Werte und Risikoeinschätzung (EAR) für alle Patienten für Lunge rechts	94
Abbildung 4.3: DVH-Werte und Risikoeinschätzung (EAR) für alle Patienten für Mamma links.....	95
Abbildung 4.4: DVH-Werte und Risikoeinschätzung (EAR) für alle Patienten für Mamma rechts	96
Abbildung 4.5: Veränderung der Dosisverteilung der einzelnen Szenarien mit unterschiedlichen Bildgebungsverfahren im koronaren Schnitt am Beispiel des Patienten 6; Angabe der Isodosen in absoluten Werten	97
Abbildung 4.6: Dosis-Volumen-Histogramm aller Szenarien des Patienten 1	99
Abbildung 4.7: Dosis-Volumen-Histogramm aller Szenarien der Patienten 2 (oben) und 3 (unten).....	100
Abbildung 4.8: Dosis-Volumen-Histogramm aller Szenarien des Patienten 5	101
Abbildung 4.9: Dosis-Volumen-Histogramm aller Szenarien der Patienten 4 (oben) und 8 (unten).....	102
Abbildung 4.10: Dosis-Volumen-Histogramm aller Szenarien der Patienten 6 (oben) und 7 (unten).....	104
Abbildung 4.11: Lunge links D_{mean} , $D_{2\%}$, $V_{20\text{Gy}}$, $V_{10\text{Gy}}$, $V_{5\text{Gy}}$, Darstellung als Boxplot: 1)Maximum, 2)oberes Quartil (75% Quartil), 3)Median, 4)unteres Quartil (25% Quartil), 5)Minimum, 2-4) Interquartilabstand.....	109

Abbildung 4.12: Lunge rechts D_{mean} , $D2\%$, $V20\text{Gy}$, $V10\text{Gy}$, $V5\text{Gy}$	110
Abbildung 4.13: Mamma links: D_{mean} , $D2\%$	111
Abbildung 4.14: Mamma rechts: D_{mean} , $D2\%$	112
Abbildung 4.15: Boxplotdiagramme der OED-Werte (oben) und der Risiko(EAR)-Werte (unten) der linken Lunge.....	116
Abbildung 4.16: Boxplotdiagramme der OED-Werte (oben) und der Risiko(EAR)-Werte (unten) der rechten Lunge.....	117
Abbildung 4.17: Boxplotdiagramme der OED-Werte (oben) und der Risiko(EAR)-Werte (unten) der linken Mamma	118
Abbildung 4.18: Boxplotdiagramme der OED-Werte (oben) und der Risiko (EAR)-Werte (unten) der rechten Mamma.....	119
Abbildung 4.19: Darstellung der EAR-Werte der linken Lunge für alle Szenarien und alle Patienten.....	120
Abbildung 4.20: Darstellung der EAR-Werte der rechten Lunge für alle Szenarien und alle Patienten.....	121
Abbildung 4.21: Darstellung der EAR-Werte der linken Mamma für alle Szenarien und alle Patienten.....	121
Abbildung 4.22: Darstellung der EAR-Werte der rechten Mamma für alle Szenarien und alle Patienten.....	122
Abbildung 4.23: Allgemeiner Überblick: zusätzliches Sekundärkrebsrisiko für Lungen- und Mamma-Karzinom (Mittel über alle Patienten), absolute EAR-Abweichung der Mittelwerte im Vergleich zum Originalplan.....	125
Abbildung 4.24: Absolute EAR-Abweichung im Vergleich zum Originalplan der linken Lunge	126
Abbildung 4.25: Absolute EAR-Abweichung im Vergleich zum Originalplan der rechten Lunge	127
Abbildung 4.26: Absolute EAR-Abweichung im Vergleich zum Originalplan der linken Mamma	127
Abbildung 4.27: Absolute EAR-Abweichung im Vergleich zum Originalplan der rechten Mamma	128

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Stadieneinteilung des Morbus Hodgkin (Ann-Arbor-Klassifikation)..... [19]	20
Tabelle 3.1: Detaillierte Auflistung des Patientenkollektivs und Darstellung der originalen Bestrahlungspläne bzgl. Zielvolumen und applizierter Dosis	59
Tabelle 3.2: Individuelle Bildgebung des Patientenkollektivs mit Angabe von Patientenalter, Anzahl der Fraktionen, Gesamtmonitoreinheiten (mAs) der Bestrahlung und Frequenz, Technik und Energie der real durchgeführten Verifikationsaufnahmen.....	69
Tabelle 3.3: Auswahl der verschiedenen täglichen Szenarien inklusive verwendeter Monitoreinheiten (ME bzw. mAs).....	71
Tabelle 3.4: Ergebnisse der Parameter α, β und R der Hodgkin-Daten der entsprechenden Dosis-Wirkungs-Modelle [41]	79
Tabelle 3.5: Auflistung der Planungskriterien der statistisch analysierten Risikoorgane	86
Tabelle 4.1: Übersicht der Mittelwerte \pm Standardabweichung und Spannweite (Minimum – Maximum) der betrachteten Planungskriterien aller sechs Szenarien für die Risikoorgane Lunge und Mamma.....	107
Tabelle 4.2: Übersicht der Mittelwerte \pm Standardabweichung und Spannweite (Minimum – Maximum) der betrachteten Planungskriterien aller sechs Szenarien für die Risikoorgane Parotis, Pharynx und Spinalkanal.....	108
Tabelle 4.3: Übersicht der Mittelwerte \pm Standardabweichung und Spannweite (Minimum – Maximum) der betrachteten OED- und Risiko(EAR)- Werte aller sechs Szenarien für die Risikoorgane Lunge und Mamma sowie Parotis, Pharynx und Spinalkanal.....	113
Tabelle 4.4: EAR-Werte der Lunge links in Fälle pro 10^{-4} PY aller Szenarien der Patienten 1 bis 8.....	122
Tabelle 4.5: EAR-Werte der Lunge rechts in Fälle pro 10^{-4} PY aller Szenarien der Patienten 1 bis 8.....	123

Tabelle 4.6: EAR-Werte der Mamma links in Fälle pro 10^{-4} PY aller Szenarien der Patienten 1 bis 3 und 5	123
Tabelle 4.7: EAR-Werte der Mamma rechts in Fälle pro 10^{-4} PY aller Szenarien der Patienten 1 bis 3 und 5	123
Tabelle 4.8: Absolute Abweichung des zusätzlichen Sekundärkrebsrisikos in Fälle $\times 10^{-4}$ PY – Mittelwerte über alle Patienten (Mittelwert \pm Standardabweichung, Spannweite (Minimum–Maximum) der absoluten Abweichungen)	125
Tabelle 5.1: Darstellung des zusätzlichen Sekundärkrebsrisikos der Risikoorgane Lunge und Mamma bei separater Betrachtung der Bildgebungs-dosis und Berechnung des Risikos anhand eines linearen Modells (Niedrigdosis-Bereich der Bildgebungs-dosis mit anschließender Addition der Risikobeträge mit dem Risiko der Behandlungsdosis); zusätzliches Risiko in Abweichung zum Originalplan ohne Bildgebung in 10^{-4} PY (Mittelwert \pm Standardabweichung, Minimum-Maximum).....	136

Publikation

Dzierma Y, **Mikulla K**, Richter P, Bell K, Melchior P, Nuesken F, Rube C (2018) Imaging dose and secondary cancer risk in image-guided radiotherapy of pediatric patients, *Radiation Oncology*, in Druck

Konferenzbeiträge

Mikulla K, Dzierma Y, Bell K, Melchior P, Licht N, Rube C Auswirkungen der Bildgebungs-dosis auf das Sekundärkrebsrisiko bei bildgeführter Strahlentherapie von Kindern mit M. Hodgkin, Posterpräsentation auf der DEGRO-Jahrestagung in Berlin 2017

Danksagung

Dieses letzte Kapitel möchte ich dazu nutzen, all denen zu danken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben.

- ❖ Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Christian Rube für die Möglichkeit, die ersten Schritte in der wissenschaftlichen Forschung an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie getätigt zu haben und dabei die Grundlage für den Beginn meiner medizinisch-klinischen Laufbahn gelegt zu haben.
- ❖ Ein großer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. rer. nat. Yvonne Dzierma für die hervorragende Betreuung und die gute Zusammenarbeit, die jeder Zeit und in vollem Maße möglich war.
- ❖ Ein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. rer. med. Katharina Speicher, die mir mit Rat und Tat zur Seite stand, mir viele fachliche Details vermittelte und in dieser prägenden Zeit zu einer guten Freundin wurde. Danke dafür.
- ❖ Auch möchte ich Herrn Dr. med. Patrick Melchior für die Ratschläge auf diesem medizinischen Gebiet und Herrn Dr. rer. nat. Frank Nüsken für die vielen fachlichen Ratschläge, Diskussionen und Anregungen für ein optimales Ergebnis danken, sowie Herrn Patrick Richter (M.Sc.) für die Grundlage meines Projektes.
- ❖ Der größte Dank gilt allerdings meinen Eltern Karin und Matthias Mikulla, die mich immer bedingungslos unterstützen. Ihr öffnet mir Türen, gebt mir Chancen und habt mich zu dem gemacht, was ich heute bin. Meine Dankbarkeit dafür ist kaum in Worte zu fassen.
- ❖ Auch meinem Bruder Christoph Mikulla möchte ich einen ebenso bedeutenden Dank aussprechen, für die nie endende Unterstützung, Gespräche, Ratschläge, Diskussionen, für den besten Bruder der Welt. Auf dass es für immer so bleiben mag.

