

**Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie  
der Technischen Universität  
München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktorin: Prof. Dr. Stephanie E. Combs)**

**Die Rolle der täglichen bildgeführten Strahlentherapie durch  
Megavolt–Computertomographie im Kopf– und Hals-Bereich:  
Die tatsächlich applizierte Bestrahlungsdosis am Rückenmark**

**Nandana Aswathanarayana**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Hans Geinitz
2. Prof. Dr. Stephanie E. Combs

Die Dissertation wurde am 18.06.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 14.05.2019 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	3
1.1	Kopf – Hals – Tumore.....	3
1.1.1	Definition .....	3
1.1.2	Prävalenz und Ätiologie .....	3
1.1.3	Symptomatik und Diagnostik.....	4
1.1.4	Allgemeine Therapie .....	5
1.1.5	Tumorstadien.....	7
1.1.6	Prognose.....	9
1.2	Anatomie und Physiologie des Rückenmarks.....	11
1.3	Strahlentherapie .....	14
1.3.1	Grundlagen .....	14
1.3.2	Allgemeine Bestrahlungsplanung .....	15
1.3.3	Kombinationsmöglichkeiten.....	18
1.3.4	Tomotherapy .....	19
1.3.5	Adaptive Strahlentherapie .....	23
1.3.6	Definition der verschiedenen Planungsbereiche .....	24
1.4	Mögliche Folgen der Strahlentherapie am Rückenmark.....	24
1.4.1	Definition der Myelopathie .....	25
1.4.2	Symptomatik und Diagnostik.....	26
1.4.3	Nötige Dosismenge .....	26
1.4.4	Therapie.....	28
2	Zielsetzung der Arbeit .....	29
3	Material und Methoden .....	30
3.1	Patientendaten .....	30
3.2	Bestrahlungsplanung .....	31
3.3	Bestrahlungsdurchführung.....	31
3.4	Beurteilung der Setup–Ungenauigkeiten und Dosisabweichungen im Rückenmark.....	33
4	Statistische Analyse.....	37
5	Ergebnisse .....	37
6	Diskussion .....	44
7	Schlussfolgerung .....	50
8	Zusammenfassung.....	52
9	Literaturverzeichnis.....	54
10	Anhang .....	59
11	Danksagung.....	61
12	Eidesstattliche Erklärung.....	62

# **1 Einleitung**

## **1.1 Kopf-Hals-Tumore**

### **1.1.1 Definition**

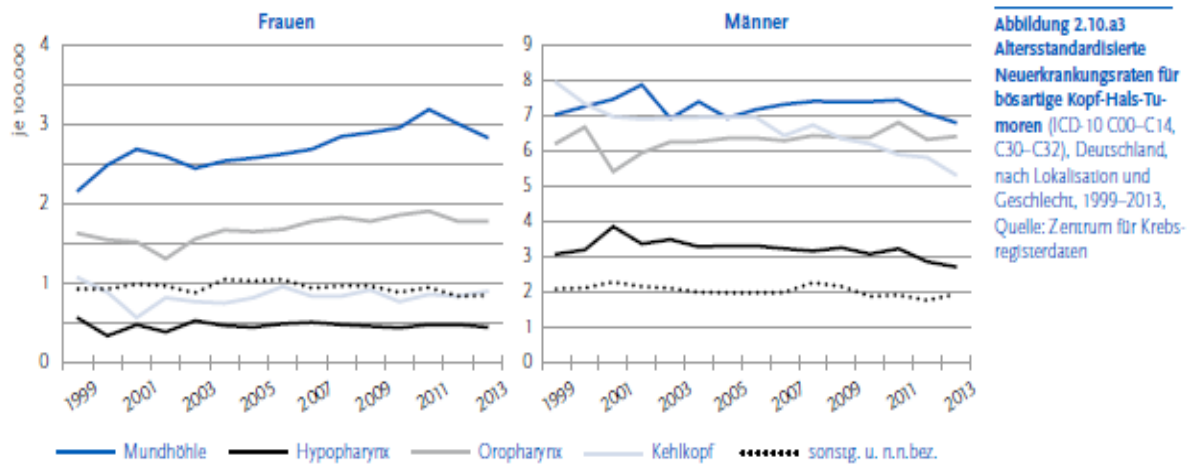
Als Kopf-Hals-Tumore bezeichnet man eine Gruppe maligner Raumforderungen, die sich im Kopf- und Halsbereich befinden. Dazu gehören unter anderem Mundhöhlenkarzinome, Pharynx- und Larynxkarzinome, Karzinome der Nase und ihrer Nebenhöhlen sowie Karzinome der Schilddrüse.

Zum größten Teil handelt es sich dabei um Plattenepithelkarzinome, seltener sind Adenokarzinome oder auch Sarkome.

### **1.1.2 Prävalenz und Ätiologie**

Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes ist die häufigste Krebsart unter den Kopf-Hals-Tumoren das Larynxkarzinom. Männer sind weitaus häufiger betroffen als Frauen (Abb. 2). 2013 erkrankten etwa 13.000 Männer und 4.500 Frauen an einem Kopf-Hals-Tumor in Deutschland. Das Robert-Koch-Institut rechnet bis 2020 mit einer Zunahme der Inzidenz. Abbildung 1 zeigt die Inzidenzen der verschiedenen Tumore in den Jahren 1999–2013. Die 5-Jahres-Prävalenz liegt bei etwa 41.000 männlichen und 15.000 weiblichen Patienten in Deutschland, während das Erkrankungsalter bei den männlichen Patienten bei 63,8 Jahren, bei den weiblichen Patienten im Schnitt bei 66,2 Jahren liegt (Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2016).

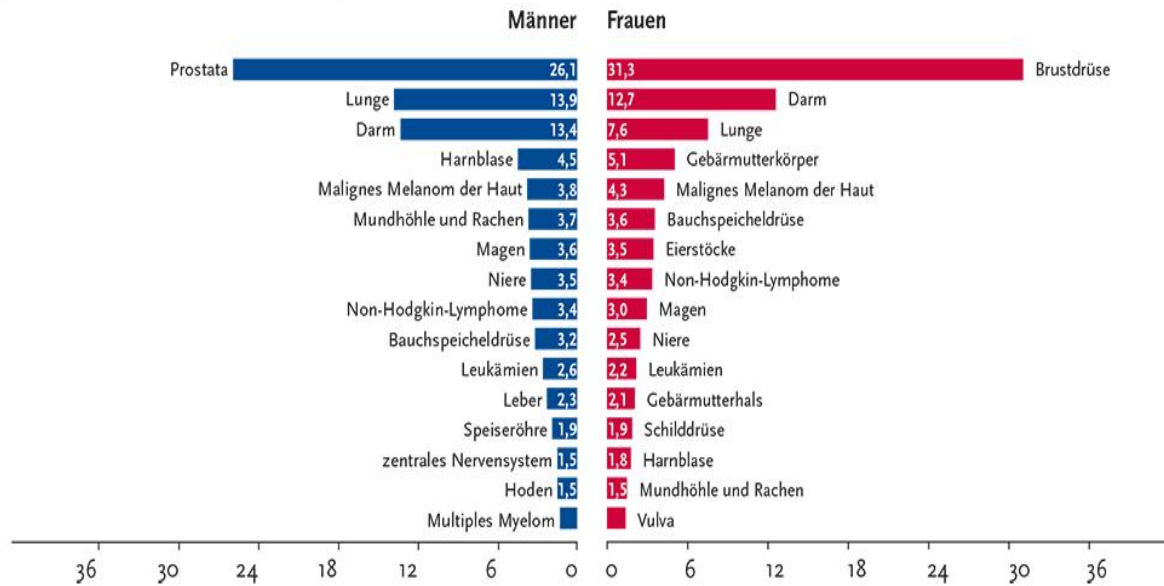
Die häufigste Ursache eines Kopf-Hals-Tumors stellt das Rauchen dar, gefolgt von Alkoholabusus, viralen Infektionen (HPV), Umweltschadstoffen (Asbest, aromatische Kohlenwasserstoffe, Chrom, etc.) und schlechter Mundhygiene (Rettig and D'Souza 2015). Die Kombination von Rauchen und Alkoholabusus erhöht das Risiko, ein Mundhöhlenkarzinom zu entwickeln, um den Faktor 2,5 (Grün 2011).



**Abbildung 1:** Altersstandardisierte Neuerkrankungen für bösartige Kopf – Hals – Tumoren in Deutschland 1999 – 2013 (Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2016).

### 1.1.3 Symptomatik und Diagnostik

Je nach Lage der Tumoren zeigt sich auch eine unterschiedliche Symptomatik. Bei Mundhöhlenkarzinomen zum Beispiel kommt es zu nicht heilenden Mundgeschwüren, Dysphagie, Odynophagie, Gewichtsverlust und Blutungen. Bei Raumforderungen im Bereich des Kehlkopfes variieren die Symptome bezüglich der genauen Lage. Patienten mit Tumoren im Glottisbereich klagen anfangs möglicherweise über chronische Heiserkeit, während im späteren Verlauf zusätzlich Dysphagie, chronischer Husten und Hämoptysen hinzukommen. Auf Grund ihrer unspezifischen Symptome (Atemwegsobstruktion, tastbare Lymphknoten), werden supraglottische Tumore oft erst viel später als glottische Tumore entdeckt (Grün 2011).



**Abbildung 2:**Prozentualer Anteil der häufigsten Lokalisationen bei allen Tumorneuerkrankungen in Deutschland 2010; Angaben in Prozent (Krebsregisterdaten 2013)

Bei der Diagnostik und dem genauen Staging der Tumore spielt die Bildgebung (Röntgen, CT, MRT, PET) eine entscheidende Rolle, da sich vor allem die Ausdehnung des Primärtumors und etwaige Metastasen gut darstellen lassen.

### 1.1.4 Allgemeine Therapie

Die genaue Lokalisation und Ausdehnung des Tumors entscheidet über das Therapieverfahren. Die Operation im Kopf–Hals–Bereich ist durch die Nähe des Tumors zu Nachbarorganen und durch die postoperativ entstehenden zum Teil ausgeprägten Defekte oft erschwert. Zudem muss auch die postoperative Lebensqualität des Patienten mit in Betracht gezogen werden. Sehr häufig kommt daher die Strahlentherapie zum Einsatz, bei Vorliegen von Metastasen oft auch eine Systemtherapie. Mittlerweile gibt es auch vielversprechende Ansätze im Bereich der Antikörpertherapie. Die Entscheidungsfindung einer für den individuellen Patienten bestmögliche Therapie sollte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz stattfinden.

In Bezug auf Mundhöhlenkarzinome gibt es eine Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) und der Deutschen Krebshilfe, die aktuell überarbeitet wird. Hier ist die Operation auf Grund der zugänglichen Lokalisation die bevorzugte Therapie, vorausgesetzt, dass tumorfreie Resektionsränder erreicht werden können und die postoperative Lebensqualität des Patienten nicht zu sehr eingeschränkt wird (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 3)(Onkologie 11/2012). Dies ist durch

transorale Roboterchirurgie mittlerweile gut möglich. Bezüglich der Lymphknotenausräumung bei diesem Karzinom gibt es momentan nur eine Empfehlung Grad A: sind keine pathologischen Lymphknoten (cN0) nachweisbar, sollte unabhängig von der Größe und Ausdehnung des Tumors eine elektive Ausräumung erfolgen (Onkologie 11/2012).

Beim Nasopharynxkarzinom ist laut den ESMO – Leitlinien von 2012 eine definitive Strahlentherapie Therapie der Wahl (Chan, Grégoire et al. 2012). Stadium I–Patienten (also T1 N0 M0) werden ausschließlich mit einer Bestrahlung behandelt, während Patienten im Stadium III, IVA und IVB mit einer Radiochemotherapie behandelt werden (Stadium III beginnt bei T1 N2 M0. Stadium IVB entspricht T1-4 N3 M0. Ab IVC liegen Fernmetastasen vor). Die Empfehlung für die Gesamtdosis liegt bei 70 Gy, es besteht allerdings ein Konsensus, dass tägliche Einzeldosen von > 2 Gy vermieden werden sollten (Chan, Grégoire et al. 2012).

Bei Karzinomen anderer Genese im Kopf-Hals-Bereich wird initial dann eine definitive Radiochemotherapie empfohlen, wenn die Patienten zwar im Sinne der Tumorgröße operabel wären, die Verstümmelung durch die Operation aber zu immens wäre oder es andere limitierende Faktoren gibt, die die Prognose eingrenzen (z.B. relevante Komorbiditäten, Karnofsky-Score). Eine Alternative zur definitiven Radiochemotherapie ist die Kombination einer Strahlentherapie mit einer Antikörpertherapie, z.B. mit Cetuximab (monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1).

Die Strahlentherapie wird oft auch als zusätzlicher Faktor nach einer Operation eingesetzt, zum Beispiel bei Patienten im Stadium III und IV (adjuvante Bestrahlung). Bei den Patienten, bei denen eine R0 – Resektion nicht möglich ist, ist eine postoperative Radiochemotherapie auf Platinbasis zu empfehlen (Gregoire, Lefebvre et al. 2010). Zusätzliche Kriterien für eine adjuvante Bestrahlung oder Radiochemotherapie sind die Ausdehnung des Primärtumors (T3 / T4), Gefäßinfiltration, perineurale Invasion und / oder Lymphknotenbefall (Onkologie 11/2012).

Wichtig ist, dass die adjuvante Strahlentherapie frühzeitig erfolgt (Empfehlungsgrad B, LoE 2++) (Onkologie 11/2012, Ang, Trotti et al. 2001).

Bei Patienten mit lokoregionärem Rezidiv müssen eine Bestrahlung und / oder eine erneute Operation in Betracht gezogen werden. Eine sinnvolle, nicht entstellende Operation ist auf Grund der Lage oft erschwert, vor allem, wenn in dem gleichen Bereich schon einmal operiert wurde. Daher ist eine definitive Strahlentherapie auch eine geeignete Therapiemöglichkeit.. Bei den meisten Patienten wird jedoch eine Chemotherapie angewandt (z.B. Cetuximab plus Cisplatin oder Carboplatin plus 5-FU) (Gregoire, Lefebvre et al. 2010).

Bei Patienten, die sich in einer hochpalliativen Situation befinden (sehr schlechter Allgemeinzustand, viele Komorbiditäten, multiple Fernmetastasen) sollten Maßnahmen im Sinne eines „best supportive care“ ergriffen werden. Hier ist das Ziel eine Symptomlinderung und, soweit möglich, die Aufrechterhaltung einer gewissen Lebensqualität. Eine Bestrahlung kann dann z.B. bei ossären

Metastasen erfolgen, die frakturgefährdend sind oder große Schmerzen bereiten (Onkologie 11/2012). Eine andere Situation, die häufig zu tragen kommt, ist die Kompression der V. cava superior mit konsekutiver oberer Einflusstauung. In diesem Fall kann auch eine Notfallbestrahlung durchgeführt werden (Sautter-Bihl 2015).

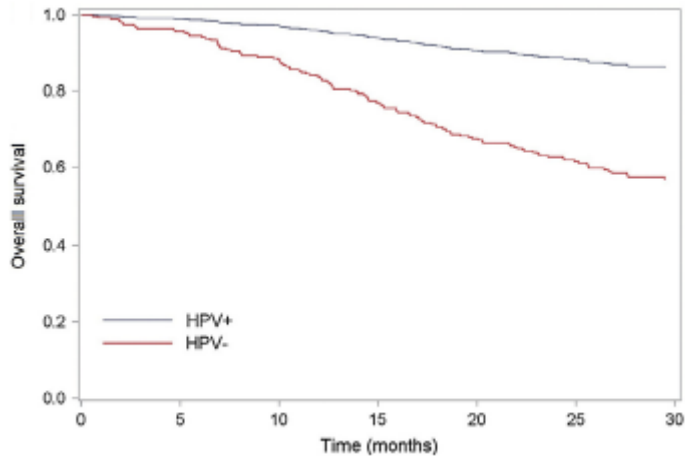
### **1.1.5 Tumorstadien**

Zur Entscheidungsfindung in Bezug auf die bestmögliche Therapie wird das TNM–Staging System genutzt, welches die Größe des Tumors (T), die Anzahl der befallenen Lymphknoten (N), und eventuelle Fernmetastasen (M) in Betracht zieht. Die UICC (Union Internationale Contre le Cancer) übernahm das von Denoix entwickelte TNM–System 1950 und auch das AJCC (American Joint Committee on Cancer) richtet sich danach. Das erste Staging erfolgt auf Grund der klinischen Untersuchung und Bildgebung (cTNM). Das postoperative Staging wird durch die Histopathologie des entnommenen Gewebes mit dem pTNM genauer klassifiziert. Bei der WHO (World Health Organisation) werden dabei lokal begrenzte Tumoren (Stadien I oder II) von fortgeschrittenen Tumoren (Stadien III oder IV) unterschieden (Grün et al., 2011). Erweitern lässt sich die Klassifikation zusätzlich durch die Beurteilung befallener Lymphgefäße (L), befallener Venen (V), sowie durch Berücksichtigung vorangegangener Behandlungen (y) und dem Differenzierungsgrad der Tumorzellen, dem Grading (G1= gut differenziert bis G4= schlecht differenziert). Zusätzlich werden histopathologisch nach operativer Therapie die Resektionsränder beurteilt: R0 = tumorfreie Resektionsränder, R1 = makroskopisch kein Tumornachweis, jedoch mikroskopisch Anteile am Resektionsrand, R2 = makroskopisch sichtbare Tumoranteile.

Am Beispiel des HPV – positiven Oropharynxkarzinoms sind die aktuellen TNM–und UICC–Stadien in der Tabelle 1 aufgeführt. Die 8. Auflage der TNM–Klassifikation unterscheidet sich von der 7. Auflage unter anderem bezüglich der Änderungen der T–und N–Unterteilungen im Bereich der Nasopharynxkarzinome, Mundhöhlen – Plattenepithelkarzinome und CUP – Tumore. Zusätzlich wird bei den Oropharynxkarzinomen jetzt auch die Infektion mit HPV 16 (Humanes Papillomavirus 16) einbezogen (HPV-positive und –negative Karzinome) und auch die Weichgewebssarkome werden nun mit aufgeführt(Huang and O’Sullivan 2017).

Dies ist insofern wichtig, da Patienten, die HPV-positiv sind, oft eine bessere Überlebenschancen haben, als Patienten, die HPV-negativ sind. Vermutet werden weniger ausgeprägte genetische Veränderungen bei den Patienten, die HPV-positiv sind, sowie besseres Ansprechen auf Radiochemotherapien. Diesbezüglich wurde 2017 eine große französische multizentrische Studie veröffentlicht, die 354 Patienten einschloss, wovon 253 Patienten HPV-negativ

waren (s. Abb. 3). Die Studie konnte bestätigen, dass die Überlebensrate bei HPV-positiven Patienten besser ist. Allerdings fanden sich im Verhältnis deutlich weniger HPV-positive Patienten als –negative Patienten (Lacau St Guily, Rousseau et al. 2017).



**Abbildung 3:** Überlebensrate HPV-positiver und –negativer Patienten über 30 Monate nach Abschluss der Therapie bei Oropharynxkarzinompatienten (Lacau St Guily, Rousseau et al. 2017)

	Klinische Stadien			Pathologische Stadien		
	T	N	M	T	N	M
Stadium I	T1, T2	N0:keine regionalen LK N1: ipsilaterale LK	M0	T1, T2	N0 N1: 1-4 LKs	M0
Stadium II	T1, T2	N2: bilaterale oder kontralaterale LK	M0	T1, T2	N2: ≥ 5LKs	M0
	T3	N0: keine regionalen LK N1: ipsilaterale LK N2: bilaterale oder kontralaterale LK	M0	T3, T4	N0 N1: 1-4 LKs	M0
Stadium III	T4	Jedes N	M0	T3, T4	N2: ≥ 5LKs	M0
	Jedes T	N3: >6cm				
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes T	Jedes N	M1

LK: Lymphknoten

**Tabelle 1:** Klinische und pathologische TNM–Stadien des HPV–positiven Oropharynxkarzinoms (Huang and O’Sullivan 2017)



Die TNM-Klassifikation wird immer wieder mit Hilfe von kontinuierlichen Evaluationen geprüft und gegebenenfalls verbessert oder ergänzt.

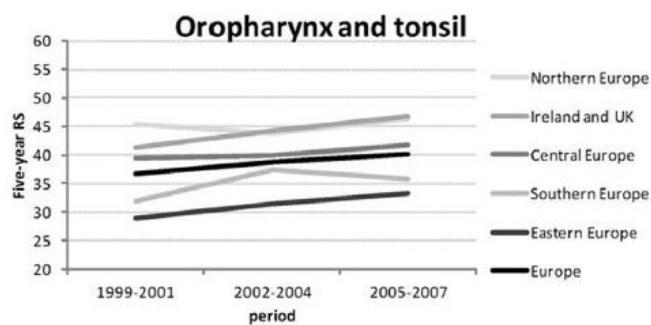
Die genauen Staging-Einteilungen unterscheiden sich je nach Lokalisation des Primärtumors (Mundhöhle, Larynx, Pharynx, Nase, Nasennebenhöhle, Drüsen).

### **1.1.6 Prognose**

Laut der EUROCARE-5-Studie, die 2015 im European Journal of Cancer veröffentlicht wurde, beträgt die 5-Jahres-relative Überlebensrate in Europa bei Larynxkarzinomen 59 %, bei Tumoren des Hypopharynx nur 25 %. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Larynxkarzinom blieb stabil, während bei allen anderen Karzinomen im Kopf- und Halsbereich sich die Rate verbesserte. Abgesehen vom Nasopharynxkarzinom waren die Steigerungen auch statistisch signifikant (s. Abb. 2, anhand des Oropharynx- und Tonsillenkarzinoms). Frauen hatten, außer im Fall des Larynxkarzinoms, die höhere Überlebensrate im Vergleich zu Männern (Gatta, Botta et al. 2015).

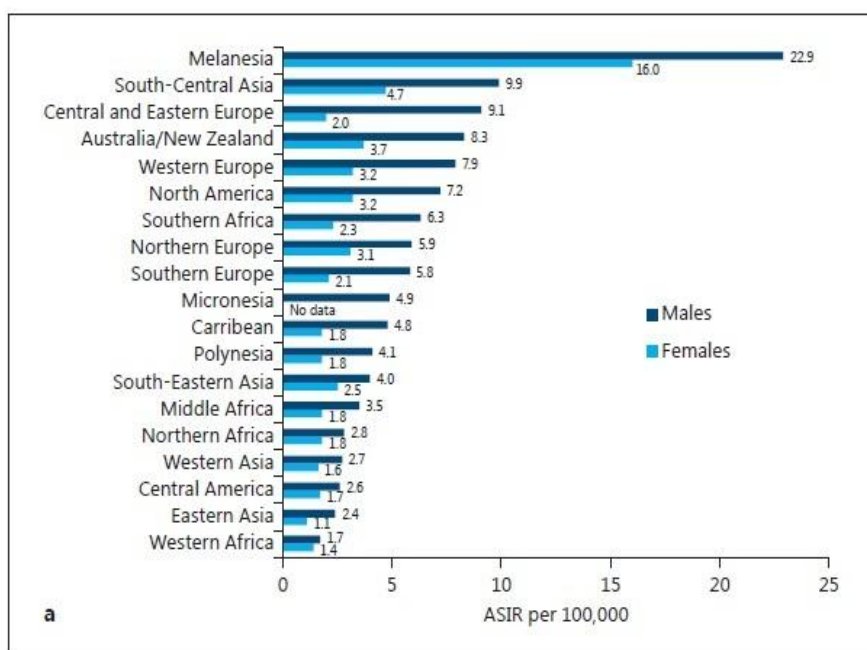
Zudem erschien 2016 die Studie von Gupta et. al., in der weltweite Daten bezüglich der altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten (ASIR / ASMR) hinsichtlich der Kopf- und Halstumore untersucht wurden. Verwendet wurden die Zahlen von GLOBOCAN 2012, der WHO und der Cancer Incidence in Five Continents. Hier stellte sich heraus, dass vor allem in den Entwicklungsländern die Mortalitätsrate sehr hoch ist. In Melanesien gibt es die höchste ASIR bezüglich Lippen-, Mundhöhlen-, Pharynx- und Larynxkarzinomen, danach folgen Zentral- und Osteuropa sowie Südostasien. Auch die höchste ASMR findet sich in Melanesien (Gupta, Johnson et al. 2016). In vielen Regionen Frankreichs gibt es die höchste ASIR bezüglich des Oropharynxkarzinoms männlicher Patienten, danach folgen Deutschland und Brasilien. Bei Frauen hingegen scheint die Inzidenz in Australien am höchsten zu sein.

Zusätzlich gab die Gruppe einen Ausblick auf die Prävalenz der verschiedenen Kopf-Hals-Tumore im Jahr 2030. Sie errechneten, dass die Larynxkarzinome eine Zunahme von fast 70% in Entwicklungsländern haben werden, während die Zunahme in den Industriestaaten „nur“ auf etwa 20% berechnet wird. Auch bei den anderen Arten der Kopf-Hals-Tumore ist ein signifikanter Unterschied zwischen Entwicklungsländern und Industriestaaten zu verzeichnen. Dies hat sicherlich auch etwas mit dem sich rapide verändernden Lebensstil in den Entwicklungsländern zu tun (vermehrter Alkoholkonsum, Tabak- und Drogenkonsum) (Gupta, Johnson et al. 2016). Die hohen Mortalitätsraten lassen sich zum Teil auch durch die unterschiedlich aufgebauten Gesundheitssysteme erklären. In den meisten Ländern müssen die Behandlungen privat finanziert werden, so dass für den Großteil der betroffenen Patienten keine ausreichende Versorgung zur Verfügung steht.

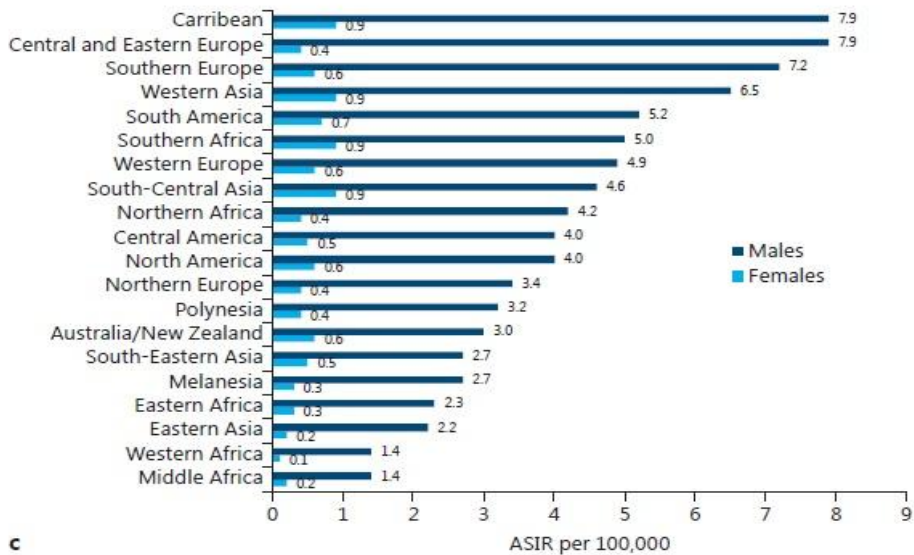


	1999-2001	2002-2004	2005-2007	p-value <sup>a</sup>
Northern Europe	45.4	43.8	46.2	0.390
Ireland and UK	41.4	44.2	46.7	0.005
Central Europe	39.5	39.9	41.8	0.172
Southern Europe	32.0	37.3	35.8	0.108
Eastern Europe	28.9	31.5	33.4	0.056
Europe	36.7	38.8	40.1	0.006

**Abbildung 4:** Zeitlicher Verlauf relatives Überleben („relative survival“, Five-years RS) in verschiedenen Regionen Europas beim Oropharynx – und Tonsillenkarzinom zwischen 1999 und 2007. Bezüglich des p – Wertes wurden die Zeiträume 1999-2001 und 2005-2007 verglichen (Gatta, Botta et al. 2015).



**Abbildung 5:** ASIR für Lippen- und Mundhöhlenkarzinome unterteilt nach Geschlecht (0 bis 75 Jahre). Quelle: GLOBOCAN 2012 (Gupta, Johnson et al. 2016). ASIR: altersstandardisierte Inzidenzrate

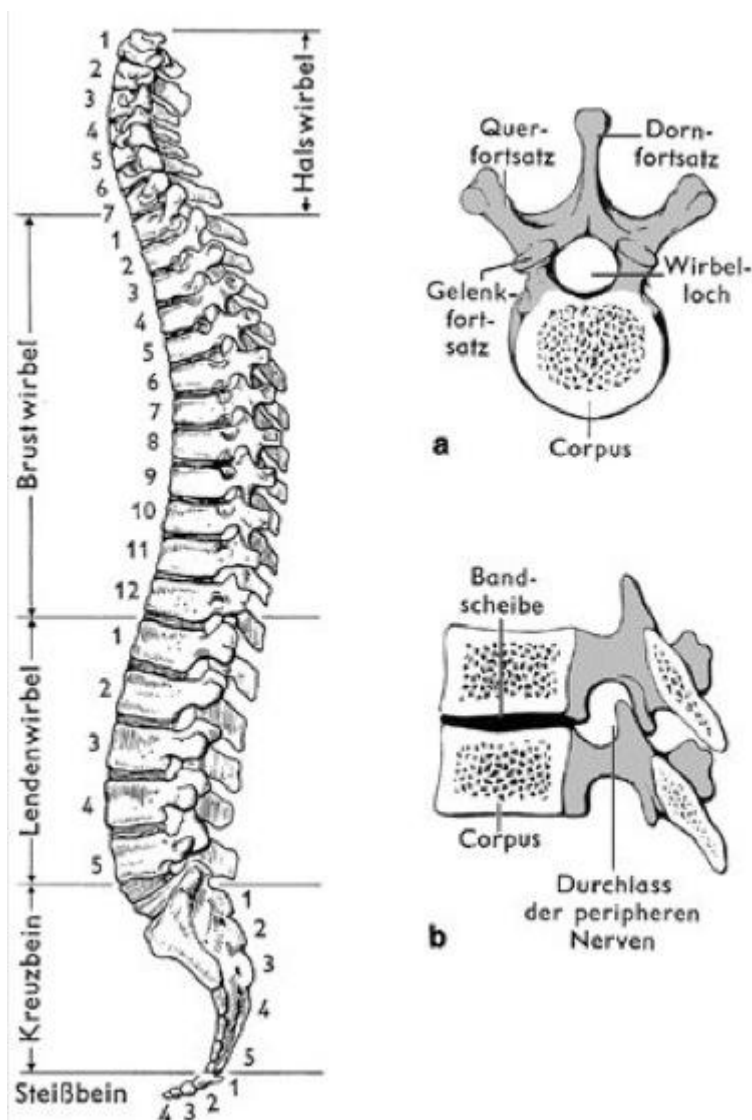


**Abbildung 6:** ASIR für Larynxkarzinome unterteilt nach Geschlecht (0 bis 75 Jahre). Quelle: GLOBOCAN 2012 (Gupta, Johnson et al. 2016). ASIR: *altersstandardisierte Inzidenzrate*

## 1.2 Anatomie und Physiologie des Rückenmarks

Der Verlauf des menschlichen Rückenmarks lässt sich in fünf verschiedene Teile gliedern: zervikales, thorakales, lumbales, sakrales und kokzygeales Rückenmark. Es beginnt am Foramen magnum und endet beim erwachsenen Menschen ungefähr auf Höhe des ersten oder zweiten Lendenwirbels (bei Geburt liegt das Ende des Rückenmarks noch ungefähr auf Höhe des zweiten oder dritten Lendenwirbels). Unterhalb des Sakralmarks laufen die Rückenmarkssegmente spitz zusammen und bilden den Conus medullaris, der nach seiner Form benannt ist und das Ende des Rückenmarks bildet (Abb. 7). Die Pia mater, die dem Rückenmark direkt anliegt, verläuft weiter als Filum terminale bis zum rudimentären kokzygealen Abschnitt, der aus nur einem Segment besteht. Die Cauda equina, oder auch „Pferdeschwanz“, besteht aus den lumbalen und sakralen Wurzeln, die nach dem Austritt aus den Zwischenwirbellöchern weiter kaudal wandern. Der Durchmesser beträgt etwa ein cm. Das Rückenmark selbst gliedert sich in eine graue und eine weiße Substanz. Seitlich treten motorische und sensorische Wurzeln der Spinalnerven über die Zwischenwirbellöcher aus dem Wirbelkanal aus und sind somit den entsprechenden Wirbeln zugeordnet. An zwei Stellen bilden sich bei der Entwicklung des Rückenmarks Verdickungen, die Intumeszenzen genannt werden. Zum einen die Intumescentia cervicalis, aus der die Arme nerven abgehen (Segmente C3–Th3), und zum anderen die Intumescentia lumbosacralis (Segmente Th12–Co1), aus der die Beinerven austreten.

Das Rückenmark besteht aus 31 Abschnitten: acht zervikale (C), 12 thorakale (Th), fünf lumbale (L), fünf sakrale (S) Spinalnerven sowie einen kokzygealen (Co) Spinalnerv, der aber eher ein Rudiment darstellt. Diese entstehen in den jeweiligen Zwischenwirbellöchern aus zwei Wurzeln, den Radices posteriores und den Radices anteriores. Die Spinalnerven sind nach ihrer Austrittshöhe benannt. C1-7 treten jeweils oberhalb ihres Halswirbels aus, während C8 zwischen dem 7. Halswirbel und dem 1. Brustwirbel austritt. Die restlichen Spinalnerven treten alle unterhalb ihrer jeweiligen Wirbel aus. Die Radices sind im Halsbereich sehr kurz, ungefähr ein bis zwei cm lang, während diejenigen im Sakralbereich im Verhältnis dazu sehr lang sind (20–25 cm). Die oben genannte Cauda equina bezeichnet einen Bereich, in dem die Radices eng aneinander liegen (L2-Co0).



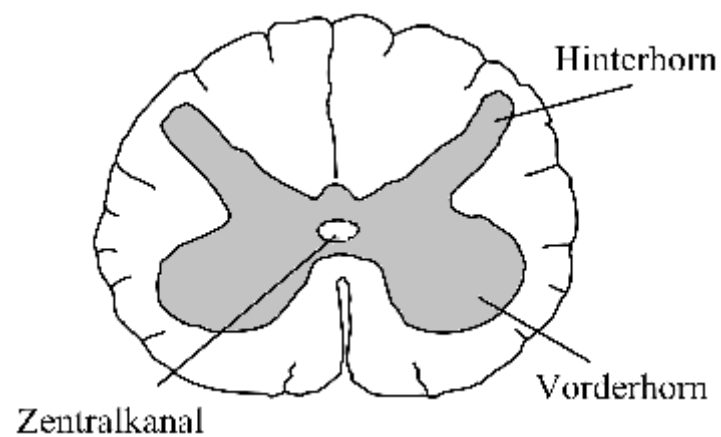
**Abbildung 7:** Menschliche Wirbelsäule, a: Querschnitt eines Wirbels, b: Längsschnitt eines Wirbels (www.spektrum.de; Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Copyright 2001)

Die dorsalen Äste von C1-4 liegen unterhalb des Occiput. C1 und C2 innervieren mitunter die Nackenmuskulatur, während Äste des C3–C5 den N. phrenicus bilden und somit für die Innervation des Zwerchfells verantwortlich sind.

Graue Substanz enthält Nervenzellkörper und ist besonders in den Intumeszenzen ausgedehnt. Gegliedert ist die graue Substanz in eine vordere motorische, also efferente Hälfte, und in eine hintere sensorische, also afferente Hälfte (Abb. 8). Die weiße Substanz enthält die motorischen und sensorischen Axone der jeweiligen Neuronen, zusätzlich verläuft die A. spinalis anterior hindurch. Zudem nimmt ihr Umfang von kaudal nach kranial zu, da sich im Verlauf immer mehr sensorische Nervenbahnen anlagern. Durch diesen Aufbau erfährt der Mensch bei Schädigungen des zervikalen Teils des Myelons, also des Rückenmarks, weitaus größere Ausfälle als bei Schädigungen des lumbalen Teils (Lippert 2006).

Eine Läsion oberhalb C5 führt meistens zum sofortigen Tod, da hierdurch die Steuerung der Zwerchfell, –sowie der Interkostalmuskulatur aufgehoben wird (Nn. Phrenici, C3-C5). Überlebende sind dauerhaft beatmungspflichtig. Zum Teil können diese auch mit einer Atemmuskelstimulation (Schrittmacher) versorgt werden. Auch bei einer Verletzung unterhalb C5 kann es durch Beeinträchtigung der Interkostalmuskulatur zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen.

Bei einem totalen Querschnitt auf Höhe der Halswirbelsäule kommt es zu einer spastischen Tetraparese. Unterhalb der Läsion kommt es dann zu einem kompletten Sensibilitätsverlust. Die Patienten leiden unter Blasenentleerungsstörungen (de Assis Aquino Gondim 2015).



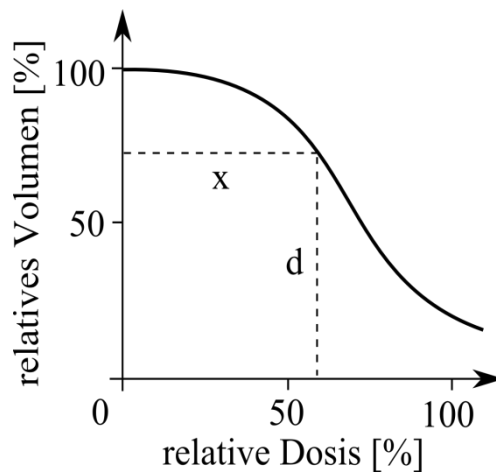
**Abbildung 8:** Darstellung eines Rückenmarksquerschnitts auf Höhe C4

## 1.3 Strahlentherapie

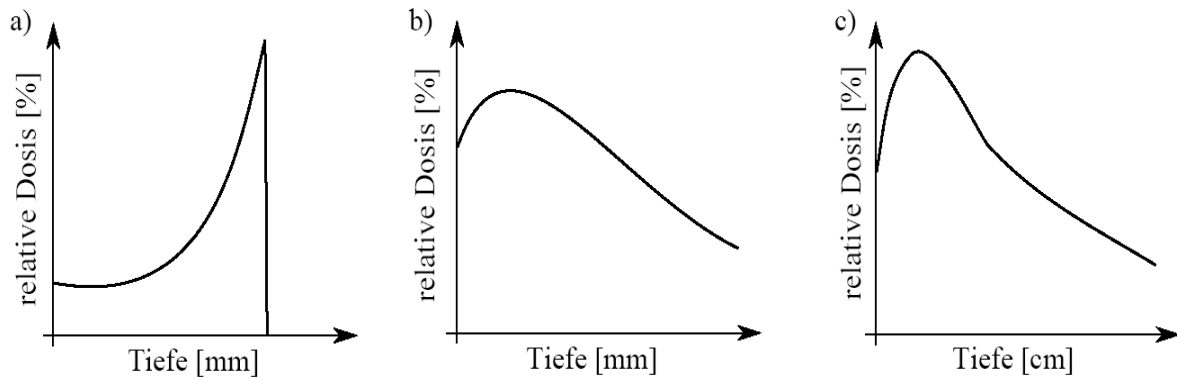
### 1.3.1 Grundlagen

Im Grunde genommen besteht die Bestrahlungsplanung aus einem medizinischen und einem physikalischen Teil. Der Mediziner definiert das Zielvolumen (Planning target volume, PTV), muss also bestimmen, was bestrahlt wird, und macht genaue Angaben bezüglich der notwendigen Dosis im Zielvolumen. Zudem werden die Risikoorgane („Organs at Risk“, OAR) mit in Betracht gezogen und die Dosismenge verschrieben. Als Risikoorgane werden Organe in der Umgebung des Tumors bezeichnet, die durch die Bestrahlung Schaden nehmen können. Risikoorgane im Kopf – Hals – Bereich sind zum Beispiel das Rückenmark, Speicheldrüsen, Innenohr, Kehlkopf, Kiefer und die Augen.

Der Physiker wiederum bestimmt die Einstrahlwinkel und berechnet die genaue Dosisverteilung. Wie tief die Strahlung in das Gewebe eindringt, hängt sowohl von der Energie als auch von der Strahlungsart ab (Abb. 9 und 10).



**Abbildung 9:** Das Dosis-Volumen-Histogramm beschreibt, wie viel Prozent des Volumens (x) einen Anteil der Dosis erhalten (d).



**Abbildung 10:** Bild a) veranschaulicht die Reichweite und die Dosisverteilung von Protonen, Bild b) die Reichweite und Dosisverteilung von Elektronen und Bild c) die Reichweite und Dosisverteilung von Photonen. Standard ist die Anwendung von Photonen bei tiefer liegenden Tumoren. Diese Art der Bestrahlung wird am häufigsten angewendet. Elektronen werden bei oberflächennahen Tumoren und Protonen bei strahlenresistenten oder pädiatrischen Tumoren verwendet. Neutronen, die hier nicht dargestellt sind, werden nur sehr selten verwendet, z.B. bei oberflächennahen adenoidzystischen Karzinomen und Hautmetastasen.

Die Dosis, die appliziert wird, wird in Gray angegeben (Energiedosis). Ein Gray ist definiert als die absorbierte Energie (Joule) pro Masseneinheit (kg). Ein Gray entspricht 100 Rad (die ehemalige Maßeinheit). Die Energiedosis kann aber nicht direkt gemessen werden, da die applizierte Energiemenge im Gewebe zu klein ist. Stattdessen wird die Ionendosis aus der Luft (Coulomb pro Kilogramm, C/kg) berechnet, die dann später in die Energiedosis umgerechnet wird (Karstens et al., 2010).

### 1.3.2 Allgemeine Bestrahlungsplanung

Falls für den Patienten eine Bestrahlung in Frage kommt, wird dies in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen. Dann wird der Patient für die definitive oder adjuvante Strahlentherapie einbestellt. Vor Beginn der eigentlichen Bestrahlung werden als erstes die korrekte Lagerung und das Bestrahlungsfenster festgelegt und die Hautmarkierungen bzw. die Markierungen auf der Bestrahlungsmaske aufgezeichnet (Abb. 12). Diese Markierungen bleiben für die Dauer der Bestrahlung bestehen. Sie dienen als Referenzpunkte während der Bestrahlung. Im Allgemeinen wird zwischen internen und externen Referenzpunkten unterschieden. Interne Referenzpunkte sind anatomische Auffälligkeiten, wie zum Beispiel knöcherne Strukturen oder Hohlräume. Meistens gibt es mehrere interne Referenzpunkte. Externe Referenzpunkte sind die zum Beispiel oben beschriebenen Hautmarkierungen. Unter anderem können hier auch Tätowierungen als Referenzpunkt dienen.

Das korrekte und einheitliche Vorgehen wurde von der ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) festgelegt. Als Vorgabe wurde 1993 der ICRU-Report 50 vorgelegt, der den Report 29 von 1978 ersetzte. Ziel dieses Reports war die Einhaltung von Richtlinien, reproduzierbare, konstante Multi-Center-Studien, sowie die Definition einer gemeinsamen „Sprache“ zur Erleichterung des Informationsaustausches (ICRU 1993, Purdy 2004). Der ICRU 62 wurde als Ergänzung zum ICRU 50 1999 herausgegeben (ICRU 1999, Purdy 2004). Hier werden die Fortschritte in der Medizintechnik berücksichtigt und neue Erkenntnisse mit einbezogen.

Im ICRU 50 wurden zudem die Ziel- und Planungsvolumina definiert und vereinheitlicht. Der makroskopisch sichtbare Tumor wird im Sinne der Bestrahlungsplanung als GTV (Gross Tumor Volume) bezeichnet. Unterteilt werden kann GTV in GTV nodal (Lymphknoten), GTV M (Metastasen) und GTV primary (Primärtumor). Zu betonen ist hier aber, dass immer der *makroskopisch* sicht- oder tastbare Teil des Tumors gemeint ist.

Als CTV (Clinical Target Volume) ist das GTV plus mikroskopische Tumoranteile gemeint. Hier wird das Potential des Tumors zur Ausbreitung berücksichtigt. Das PTV (Planning Target Volume) beschreibt den Bereich der bestrahlt wird, um jegliche Fehler oder Ungenauigkeiten in der Bestrahlungsplanung und in der Applikation der Bestrahlungsfractionen zu beheben und sicher zu stellen, dass im CTV-Bereich die korrekte Dosismenge ankommt. Diese können zum Beispiel durch Atembewegungen, durch veränderte Organgröße (Blasenfüllung), durch Änderungen in der Feldgröße oder Einstrahlrichtung oder durch Bewegungen des Patienten entstehen. Es wird also auch gesundes Gewebe bestrahlt.

Im ICRU 62 wurden drei weitere Bestrahlungsvolumina definiert. Zum einen gibt es hier das SM (Setup Margin), welches durch die Ungenauigkeiten in der Patientenlagerung in Bezug auf das Bestrahlungsfeld definiert wird. Das SM lässt sich durch Immobilisierung des Patienten oder durch Stabilisierung der Geräte verbessern. Im Weiteren ist hier natürlich auch die Erfahrung des Personals zu nennen, weshalb es zum Teil von Zentrum zu Zentrum erhebliche Unterschiede bezüglich des SM gibt.

Zum anderen gibt es noch das IM (Internal Margin), das jedoch sehr schwer zu kontrollieren ist. Es beschreibt Veränderungen im CTV im Verhältnis zu anatomischen Bezugspunkten (Blasenfüllung, Magenfüllung, Inspiration, Expiration).

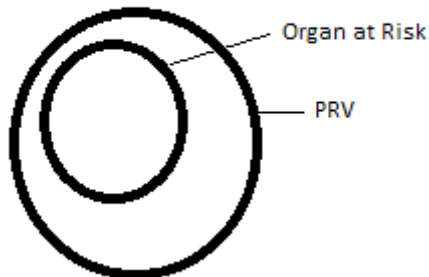
Zuletzt gibt es noch das ITV (Internal Target Volume), das CTV und IM zusammenfasst.

Zusätzlich wird im ICRU 62 noch das PRV (Planning Organ at Risk Volume) aufgeführt (Abb. 11). Das PRV hat die gleiche Funktion für das Risikoorgan wie das PTV für das CTV (Purdy 2004, Frenzel 2006).

Die OARs werden in beiden Reporten in verschiedene Klassen unterteilt. Klasse I-OARs sind die Organe, deren Schädigung größtmögliche Komplikationen nach sich ziehen können. Schädigung von Klasse II-Organen rufen eine milde bis moderate Erkrankung hervor. Klasse III-Organen erleiden durch



die Bestrahlung allenfalls leichte Schäden und erholen sich auch oft wieder vollständig davon(Frenzel 2006).



**Abbildung 11:** Organ at Risk (OAR) und PRV (Planning Organ at Risk Volume)(Frenzel 2006)



**Abbildung 12:** gelagerter Patient mit Maske und entsprechenden Markierungen im Sinne externer Referenzpunkte.

Zur Definition der oben erwähnten Bestrahlungsvolumina wird die nötige Bildgebung durchgeführt, und zwar mit einem CT, welches das komplette zu bestrahlende Areal sowie die OARs abbildet. Auf den CT-Bildern werden das Zielvolumen und die jeweiligen Risikoorgane unter Berücksichtigung der Tumorausbreitung (makro- /mikroskopisch), Organbeweglichkeit (z.B. durch Atmungsverschiebung) und Lagerungsungenauigkeiten konturiert.

Abschließend wird die Dosisverteilung berechnet. Bei der Ersteinstellung werden dann die Bestrahlungsparameter, die Lagerung inklusive der Markierungen und die Bestrahlungsfelder durch Kontrollaufnahmen bestätigt (Röntgen, Conebeam-CT) und gegebenenfalls korrigiert.

Bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich wird hauptsächlich zwischen Schädelbasis und oberer Thoraxapertur bestrahlt. Da sich innerhalb Schädel und Thorax auf engem Raum mehrere empfindliche Strukturen befinden, auf die während einer Bestrahlung Rücksicht genommen werden muss, ist die Genauigkeit der Therapie von besonderer Bedeutung.

Die Bestrahlungen finden täglich an Werktagen statt, die Dauer einer Sitzung beträgt täglich je nach Größe des Bestrahlungsgebietes ungefähr 10-20 Minuten.

### **1.3.3 Kombinationsmöglichkeiten**

Moderne Formen der Strahlentherapie sollten eine hohe Konformität der Strahlen an den Tumorbereich gewährleisten und das Risiko einer zu hohen Normalgewebsbelastung vermindern.

Dies lässt sich durch Ergänzung anderer Arten der Bildgebung in der Planung verwirklichen, im Kopf-Hals-Bereich z.B. durch eine Kernspintomographie (MRT) zur Zielvolumenbestimmung. In anderen Bereichen ist dafür auch die Verwendung einer funktionellen Positronen-Emissions-Tomographie (PET) möglich. Sinn und Zweck ist es, das Zielvolumen besser definieren zu können, dadurch ist es möglich, umliegendes gesundes Gewebe zu schonen und die Dosis genauer zu applizieren.

Seit den neunziger Jahren gibt es die Therapieform der intensitätsmodulierten Strahlentherapie („intensity-modulated radiotherapy“, IMRT), durch die Strahlenfelder in kleinere Felder unterteilt werden, womit ein steilerer Dosisabfall zum gesunden Gewebe ermöglicht wird. Die IMRT wird oft durch die bildgeführte Strahlentherapie („image-guided radiotherapy“, IGRT) ergänzt, die eine tägliche Kontrollbildgebung erforderlich macht, und somit die Reproduzierbarkeit der Behandlung erhöht, was die Sicherheit während der Bestrahlung gewährleisten soll. Diese kann mittels CT, aber auch mit konventionellen Röntgenaufnahmen (mit oder ohne implantierten Markern), Ultraschall oder mittels implantierten Transpondern erfolgen. Am Klinikum rechts der Isar der TU München geschieht dies unter anderem mit der TomoTherapy HiART (TomoTherapy Inc., Madison, WI). Es ist ein Gerät, das durch Kombination eines CTs und eines Linearbeschleunigers die IGRT in der gleichen Sitzung ermöglicht.

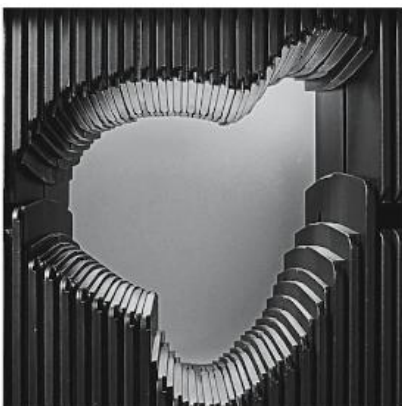
Chan, Grégoire et al. veröffentlichten 2012 eine Studie, in der sie die notwendige tägliche Bestrahlungsdosis untersucht hatten. Sie kamen zum Schluss, dass die tägliche Bestrahlungsdosis nicht mehr als zwei Gy betragen sollte, um Folgeschäden, vor allem neurologischer Art, zu vermeiden. Die optimale Gesamtdosis im Kopf- und Hals-Bereich um den makroskopischen Tumor zu eradizieren, beträgt 70 Gy (also etwa 1,8 – 2,0 Gy an fünf Tagen / Woche für etwa sieben Wochen). Zur Behandlung von Gewebe mit erhöhtem Risiko eines Tumorbefalls sind 50 – 60 Gy oder 46 – 60 Gy nötig (Chan, Grégoire et al. 2012). Ein simultan-integrierter Boost (SIB) ist eine effektive Bestrahlungsmethode. Bei dieser Art der Bestrahlung wird der makroskopisch sichtbare Tumor mit

einer höheren Einzeldosis bestrahlt, während das umliegende Gewebe gleichzeitig mit niedrigerer Dosis bestrahlt werden kann. Jedoch kommt es weiterhin auf Grund der höheren Einzeldosis zu toxischen Schäden in Bereichen des umliegenden Gewebes (Orlandi, Palazzi et al. 2010). Diese lassen sich durch umsichtigere Verfahren mittlerweile besser kontrollieren und schwerwiegende Komplikationen können zum großen Teil vermieden werden (Lin, Huang et al. 2018).

### 1.3.4 Tomotherapy

Wie der Name „Tomotherapy“ schon sagt, wird spiralförmig bestrahlt („tomos“: griechisch für Scheibe). Das Gerät besteht, aus einem Linearbeschleuniger und aus einem CT. Der Linearbeschleuniger enthält einen Multilamellenkollimator, durch den sich der Strahlengang individuell begrenzen lässt. Mit dem Kollimator kann der Strahl durch Positionierung der Lamellen gezielt als ein bestimmtes Bestrahlungsfeld abgegeben werden oder es lassen sich für die IMRT (siehe unten) ein oder mehrere Teilstrahlen bilden (s. Abb. 13). Ein Multilamellenkollimator besteht aus mehreren Lamellenpaaren. Die Lamellenpaare können unabhängig voneinander in verschiedene Positionen gebracht werden, dadurch ist eine dem Tumervolumen angepasste Bestrahlung möglich.

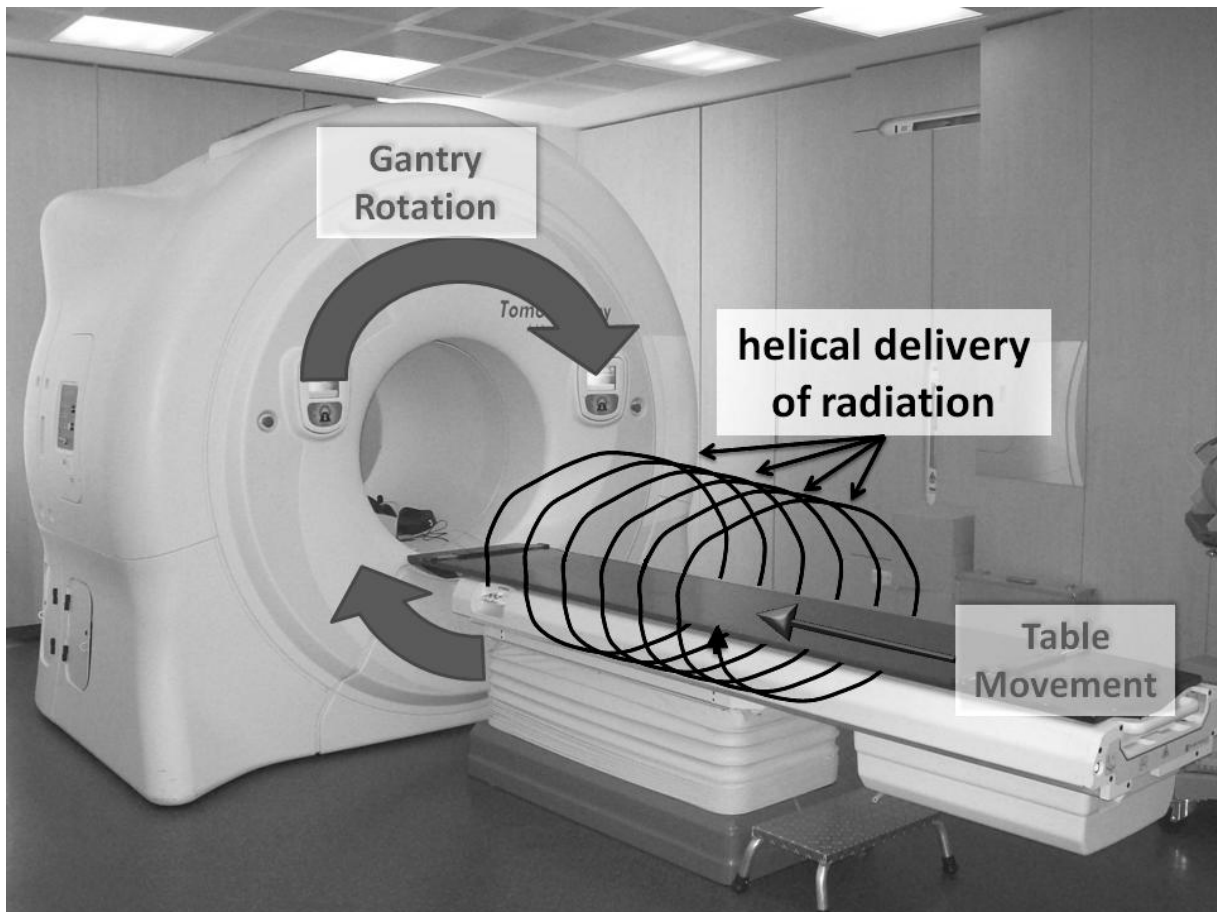
Bei einem gut zu erreichenden Bestrahlungsgebiet kann man theoretisch mittels Stehfeld bestrahlen. Das bedeutet der Beschleuniger und der Patient werden für die Sitzung in die benötigte Position gebracht und während der Behandlung nicht mehr bewegt. Benutzt man eine Bogenbestrahlung, bewegen sich die Lamellen während der Bestrahlung um den Patienten herum. Hier lässt sich noch zwischen einer konformalen Bogenbestrahlung (conformal arc) sowie einer dynamischen konformalen Bogenbestrahlung (dynamic conformal arc) unterscheiden. Bei der dynamischen Bestrahlung werden während der Bestrahlung zusätzlich die Positionen der Lamellen verändert.



**Abbildung 13:** Multilamellenkollimator [(Kramme 2007)Fa. Varian Medical Systems/ Palo Alto, USA]

Im Falle der IMRT wird der Multilamellenkollimator dazu verwendet, eine anfangs inhomogene Strahlenverteilung im Bestrahlungsgebiet zu erzielen, um das den Tumor umgebende gesunde Gewebe weitmöglichst zu schonen. Bei dem „Sliding-Window“-Verfahren wird fortwährend aus einer Gantryposition bestrahlt, während die Lamellen sich kontinuierlich bewegen und ihre Position verändern um die notwendigen Teilstrahlen zu formen. Bei dem „step-and-shoot“-Prinzip wird der Gantry in eine Position gebracht. Die Position der Lamellen wird eingestellt, es wird ein Teilstrahl abgegeben und die Position der Lamellen verändert. Nachdem alle Teilstrahlen des Gantrysegments abgegeben wurden, wird der Gantry in die nächste Position gefahren (Kramme 2007).

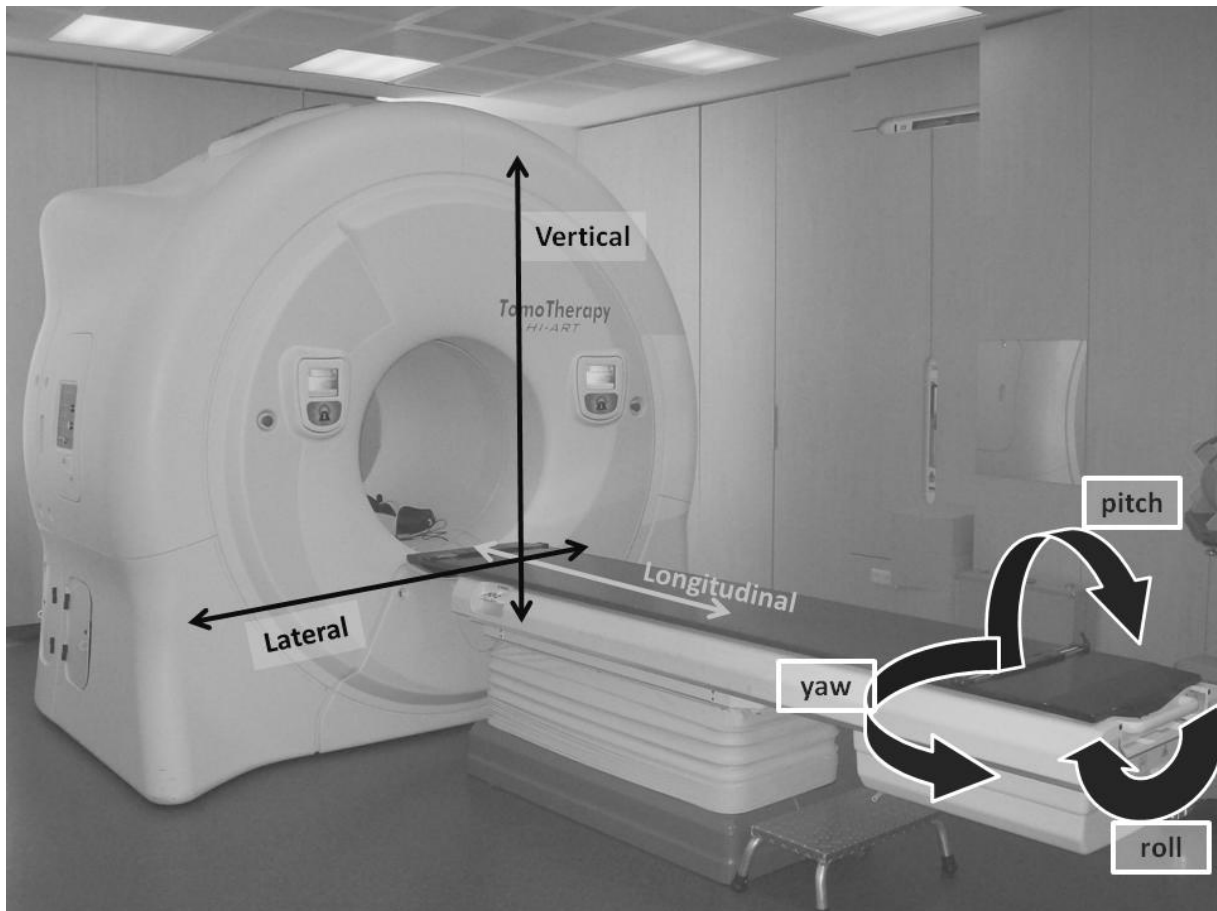
Die volumenmodulierte Strahlentherapie (VMAT; RapidArc®, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) ist eine Form der Bestrahlung, bei der es möglich ist, die Gantry um 360° fortwährend rotieren zu lassen. Gleichzeitig verändern die Lamellen je nach Bedarf ihre Positionen während durchgehend gestrahlt wird. Dadurch ist eine schnellere Bestrahlung möglich. Die Geschwindigkeit der Rotation lässt sich verändern (Verbakel, Cuijpers et al. 2009). Der Hauptunterschied zur helikalen Tomotherapie ist, dass die Bestrahlungsvolumina in wenigen Umrundungen in einer Ebene abgegeben werden. Bei der Tomotherapie hingegen werden die Teilstrahlen abgegeben, während sich gleichzeitig der Tisch des Patienten bewegt, es also mehrere Ebenen gibt (helikale Bestrahlung). Der Schlitz der Primärblenden lässt sich auf eine Breite von 0,5 – 5cm einstellen (Van Dyk 2001). Die Teilstrahlen lassen sich durch „Vanes“ erzeugen (schaufelförmige Blätter, die durch Druck ausgefahren werden können), die die eingestellte Breite der Primärblenden verkleinern können. Die gesamte Breite des fächerförmigen Strahls, der auf den Patienten projiziert werden kann, beträgt 40 cm (Van Dyk 2001).



**Abbildung 14:** Tomotherapy-Gerät (TomoTherapy Inc., Madison, WI). Aufgezeichnet ist die Möglichkeit der helikalen Bestrahlung mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie. Der Ring Gantry rotiert um den Lagerungstisch, die fächerförmige Bestrahlung kann kontinuierlich aus allen Winkeln heraus um den Patienten herum appliziert werden (Lecchi, Fossati et al. 2008). Einzeichnung von Duma MN.

Im Gerät ist ein CT integriert, erlaubt also eine bildgeführte Strahlentherapie. Indem sie ein CT vor der Bestrahlungsdurchführung erstellen (Bildführung), versichern sich Strahlentherapeuten, dass der Patient zur Bestrahlung richtig ausgerichtet ist (Setup-Korrekturen). Das Megavoltage-CT (MVCT) – Bild der Tomotherapy wird analog zu einem helikalen CT-Scan vervollständigt. Es gibt 3 Varianten ein MVCT zu fahren: „coarse“, „normal“ oder „fine“. Diese entsprechen verschiedenen Schnittdicken (sechs mm, vier mm, zwei mm), die je nach Tumorart- und -lokalisierung ausgewählt werden. Nach der Erstellung und Rekonstruktion des MVCT-Bildes wird es mit einem Kilovoltage (kV)-CT zusammen registriert um notwendige Korrekturen in der Lagerung des Patienten, die die laterale, longitudinale, vertikale und roll-Richtung betreffen, festzustellen (Abb. 15). Das kVCT dient in dem Fall als Vorlage. Zur automatischen Fusion kann der Algorithmus bezüglich der Knochenanatomie, der Knochen- und Weichgewebe-Anatomie oder der Vollbilderfassung ausgewählt werden. Das System erlaubt die Anwendung manueller Änderungen bezüglich des Setups nach der automatischen Fusion. Ein

automatisches und manuelles Tisch - Verfahren zur angegebenen Position nach Fusion des CTs wird vor jeder Behandlung durchgeführt. (Hayat, 2007).



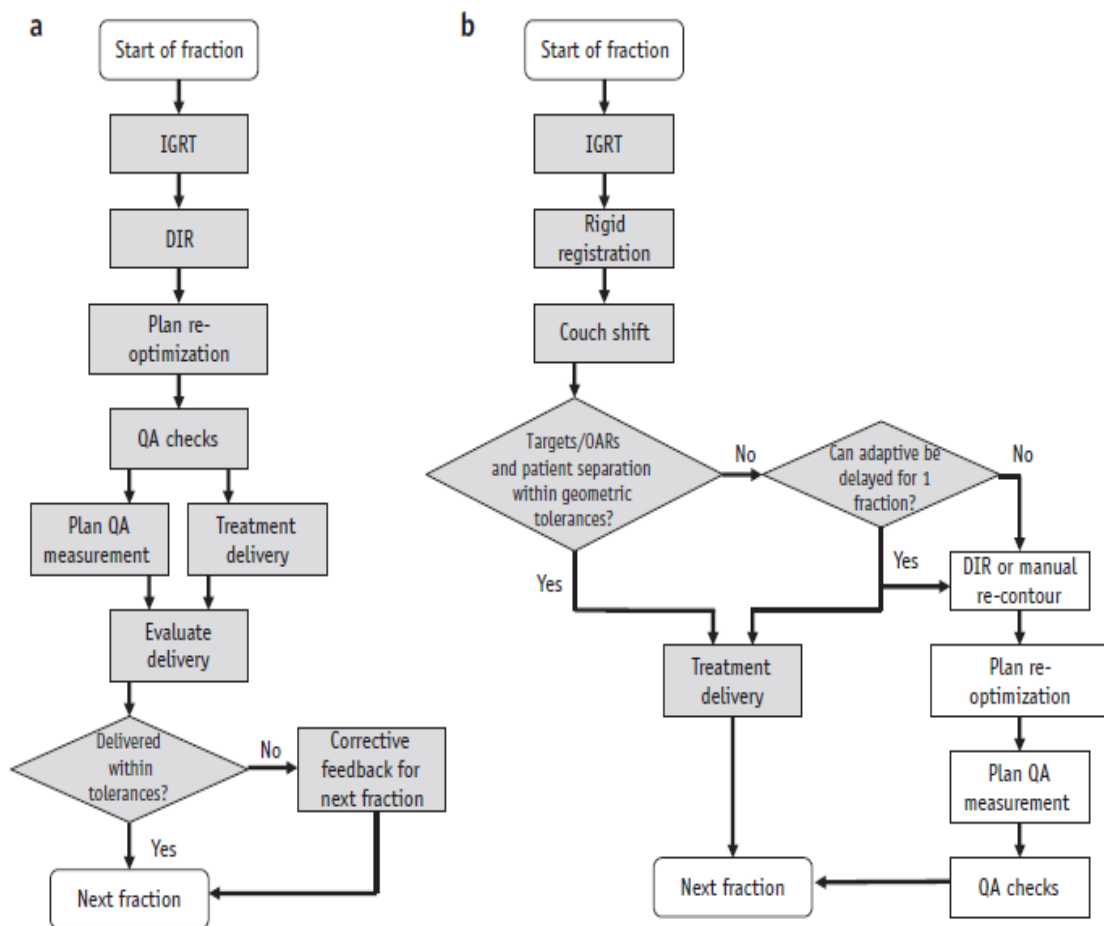
**Abbildung 15:** Translation-(lateral, longitudinal und vertikal) und Rotation-(roll, pitch, yaw) Setup Angaben am Beispiel der Tomotherapy. Die Angaben der Shifts werden mit Plus oder Minus vor den absoluten Werten protokolliert. Einzeichnung der verschiedenen Ausrichtungen von Duma MN. Tomotherapy Gerät am Klinikum rechts der Isar.

Lateral: (+) – links, (-) – rechts; longitudinal: (+) – kranial, (-) – kaudal; vertikal: (+) – anterior, (-) – posterior; roll: (+) – im Uhrzeigersinn, (-) – gegen den Uhrzeigersinn.

Gleichzeitig kann man größere Veränderungen in der Morphologie, wie zum Beispiel durch Gewebeverlust im Nacken- oder Wangenbereich durch Gewichtsabnahme, Gewebezunahme im Bestrahlungsbereich durch Entzündung, oder eine veränderte Haltung im Vergleich zur vorhergehenden Bestrahlung, evaluieren.

### 1.3.5 Adaptive Strahlentherapie

Bezüglich der gegebenenfalls vorzunehmenden Korrekturen gibt es den Begriff der „adaptiven Strahlentherapie“ (Welsh, Lock et al. 2006, Schwartz, Garden et al. 2012, Lim-Reinders, Keller et al. 2017). Dieser definiert die Anpassung der Bestrahlungsfelder an die Veränderungen des Körpers während den Sitzungen (Gewichtsabnahme, Schwellung des Bestrahlungsgebietes, veränderte Blasenfüllung,...). Die Veränderungen werden über die vielfältigen bildgebenden Methoden dargestellt (CT, Ultraschall, Röntgen, etc...). Es gibt zwei Möglichkeiten, die adaptive Strahlentherapie durchzuführen: „online“ und „offline“. Offline heißt, dass die Korrekturen und die ggf. notwendige Erstellung eines neuen Plans zwischen zwei Behandlungstagen berechnet werden. Online heißt dagegen, dass die Korrekturen erfolgen, während der Patient „aufliegt“ (Abb. 16). Die Korrekturen erfolgen, indem das Planungsvolumen (PTV) und die OARs mit dem PRV immer wieder rekonturiert werden.



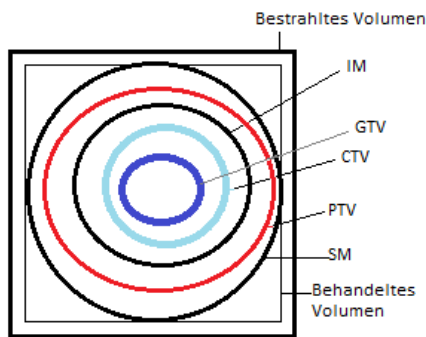
**Abbildung 16:** Grafik a stellt die „online“ adaptive Strahlentherapie dar, Grafik b stellt die „offline“ Version dar. Die grau hinterlegten Anteile bedeuten, dass der Patient in dem Moment aufliegt. QA: quality assurance. DIR: deformable image registration (Lim-Reinders, Keller et al. 2017)

### 1.3.6 Definition der verschiedenen Planungsbereiche

Wie im Kapitel 1.3.2. beschrieben, werden neben dem makroskopischen Tumor mehrere Sicherheitssäume definiert. Diese sind in der folgenden Tabelle nochmals aufgeführt und in der darauffolgenden Abbildung bildlich dargestellt (Tab. 3 und Abb. 17).

GTV (Gross tumor volume)	Makroskopisch (auch in der Bildgebung) sichtbare Ausdehnung des Tumors
CTV (Clinical target volume)	Erfasst GTV mit oder ohne mikroskopische Besiedelungen; Muss bei der Bestrahlung abgedeckt werden
PTV (Planning target volume)	Sicherheitssaum unter Berücksichtigung von Ungenauigkeiten und Bewegungen; umfasst CTV
ITV (Internal Target Volume)	Umfasst CTV und das Internal Margin (Sicherheitssaum des CTV in Bezug auf anatomische Bezugspunkte)

**Tabelle 3:** Zielvolumina und deren Abkürzung sowie Definition(ICRU 1999)



**Abbildung 17:** Volumenbegriffe bildlich dargestellt. Das klinische Zielvolumen entspricht dem CTV, das Tumolvolumen dem GTV und das Planungsvolumen dem PTV. (ICRU 1999)

### 1.4 Mögliche Folgen der Strahlentherapie am Rückenmark

Durch die Bestrahlung kann es im Rückenmark zu zellulären Schäden kommen. Am schnellsten treten die Schäden bei den Zellen auf, die eine hohe Proliferationsrate haben. Besonders empfindlich sind die Zellen in der Phase der Zellteilung. Sollten die Schäden nicht behebbar sein, ist die Folge, dass die Zelle sich nicht mehr teilen kann. Der Bestandteil der Zelle, der als erstes auf die absorbierte Strahlung reagiert, ist der Zellkern. Durch die niedrigen Bindungsstärken kommt es schnell zu irreversiblen Defekten in der DNA, so dass es zu einem Zelltod kommen kann. Zusätzlich kann das intrazelluläre Wasser mit den Strahlen interagieren und sich so zersetzen. Dadurch kann es zur Bildung von toxischem Wasserstoffperoxid kommen. Daher spielt auch der Sauerstoffgehalt in der



Zelle eine wichtige Rolle. Gut oxygenierte Zellen sprechen sensibler auf die Bestrahlung an als schlechter oxygenierte.

Die ersten Schäden können je nach Proliferationsstatus und je nach Zellzyklus innerhalb von Sekunden auftreten. Im Laufe von Minuten bis Stunden folgen DNA-Schäden und soweit möglich, deren Reparatur. Stunden bis Tage später kommt es bei letalen Zellschäden auf Grund von Enzymdefekten zu den ersten Zelltoden. Da je nach Zellart unterschiedliche Dosierungen benötigt werden, ist es wichtig, die 4 R der Strahlenbiologie zu beachten (*Reparatur* subletaler / letaler Schäden, *Repopulierung* zwischen den einzelnen Fraktionen, *Redistribution* innerhalb des Zellzyklus, *Reoxygenierung*)(Richter 2002).

### **1.4.1 Definition der Myelopathie**

Eine strahlenbedingte Myelopathie wird im Allgemeinen als eine Verletzung des Rückenmarks durch ionisierende Strahlen definiert. Laut der Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0 wird die Myelopathie als eine Myelitis zweiten oder höheren Grades definiert (NIH 2016). Also wird eine Myelopathie diagnostiziert, wenn motorische Defizite, Parästhesien, Taubheitsgefühle, Schmerzen, und/oder Funktionsverluste auftreten (Kirkpatrick, van der Kogel et al. 2010). Im Kopf- und Halsbereich entsteht gewöhnlicher weise eine Nekrose der weißen Substanz (Okada and Okeda 2001). Okada und Okeda beschreiben in ihrer Veröffentlichung makroskopische Schäden wie Hämorrhagien oder zystische Veränderungen im Zentrum der bestrahlten weißen Substanz an Hand histologischer Präparate von bestrahlten Ratten. Die betroffenen Rückenmarkssegmente seien verhärtet gewesen und die Meningen verdickt. Histopathologisch werden die Läsionen in zwei Subtypen aufgeteilt: vaskuläre Läsionen und Läsionen der weißen Substanz. Okada und Okeda beschreiben wie es im Bereich der weißen Substanz nach und nach zu einem Verlust der Myelinfasern kommt, zuerst bei einzelnen Nervenfasern, danach bei Bündeln. Im Verlauf kommt es zu Vernarbung, Thrombosierung, Verflüssigung und zu hämorrhagischer Nekrose. Im Bereich der Gefäße kommt es zunächst zu Veränderungen der Gefäßstruktur, Bildung von Teleangiektasien, Ödembildung, Vaskulitiden, Thrombenbildung und zuletzt zu Hämorrhagien. Die klinische Stadieneinteilung ist in Tabelle 4 aufgeführt.

	Stadien				
	I	II	III	IV	V
<b>Myelitis</b>	Asymptomatisch, beginnende Symptomatik:  Babinski, Lhermitte	Beginnende Schwäche  und/oder  Sensibilitätsstörungen	Deutliche Schwäche  und/oder  Sensibilitätsstörungen	Lebensbedrohlich;  Notfalltherapien  indiziert	Tod

**Tabelle 4:** Schweregrade der Myelitis ("Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0)

## 1.4.2 Symptomatik und Diagnostik

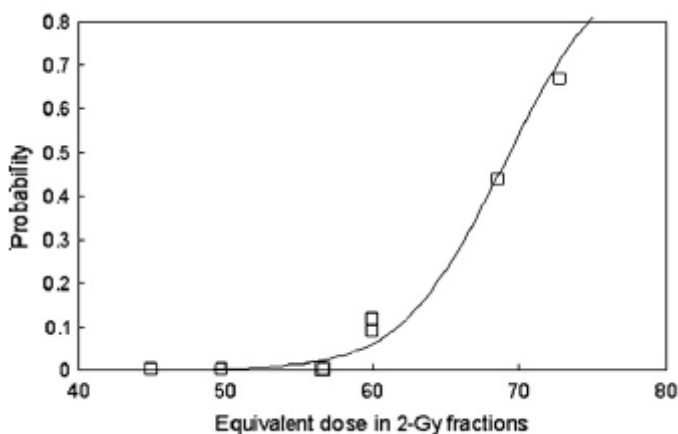
Strahlenschäden werden ihrem Auftreten nach in akute (während der Bestrahlung), subakute (Wochen/Monate nach der Bestrahlung), und verspätet auftretende Schäden aufgeteilt. Die am häufigsten auftretenden sind die transiente Myelopathie, die sich normalerweise innerhalb eines halben Jahres entwickelt, und die chronisch progressive Myelopathie. Andere pathologische Erscheinungen wie Hämorrhagien oder akute Lähmungen sind eher selten.

Das charakteristische Symptom einer transienten Myelopathie ist das Lhermitte-Zeichen. Es manifestiert sich während der Nackenbeugung als unangenehmes „stromschlagartiges“ Gefühl, das die Wirbelsäule entlang schießt. Allerdings sollte man vor der Diagnose des Lhermitte-Zeichens andere Differentialdiagnosen wie Komprimierung des Rückenmarks, Vitamin B12-Mangel oder zum Beispiel eine durch Cisplatin geförderte Neurotoxizität in Betracht ziehen.

## 1.4.3 Nötige Dosismenge

Die Wahrscheinlichkeit einer strahlungsinduzierten Myelopathie im Bereich des zervikalen Rückenmarks wurde 1990 auf < 0,5% bei einer Gesamtdosis von 45-50 Gy mit einer täglichen Dosis von 1,8–2 Gy geschätzt (Marcus and Million 1990). Die Grenzdosis wurde mittels einer Taskforce 1991 auf 50 Gy festgesetzt (Emami, Lyman et al. 1991). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass zum damaligen Zeitpunkt die dreidimensionale Planung noch nicht Standard war. 2010 wurde im International Journal of Radiation, Oncology, Biology and Physics die QUANTEC-Studie veröffentlicht (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic). Bentzen et al. hatten in dieser Analyse viele Studien mit den Zielen untersucht, eine Zusammenfassung über den aktuellen Wissensstand herauszugeben, für die Praxis einen ungefähren Leitfaden herauszugeben, anhand dessen eine Toxizitätseinschätzung zu treffen sein könnte und relevante zukünftige Forschungsthemen zu empfehlen. (Bentzen, Constine et al. 2010). Zum Einen empfahlen sie, die physiologischen Faktoren und Komorbiditäten und ihren Einfluss auf Strahlentoxizität zu untersuchen. Zum anderen empfahlen

sie, an Methoden zu arbeiten, die die tatsächlich applizierte Dosis pro Patient nach fraktionierter Bestrahlung aufzeichnen würden. Parallel wurden in der Ausgabe des Journals mehrere Studien veröffentlicht, die die Dosisgrenzen an verschiedenen Organen untersucht hatten. Am menschlichen Rückenmark wurde das Risiko, eine Myelopathie zu entwickeln, auf  $< 1\%$  bzw.  $< 10\%$  geschätzt. Die Einzeldosen wurden hier mit 1,8 bzw. 2 Gy angegeben mit einer Gesamtdosis von 54 bzw. 61 Gy (Kirkpatrick, van der Kogel et al. 2010). Die Studie fasste damals drei Szenarien ins Auge: zum einen die Erstbestrahlung des ganzen Rückenmarks, zum anderen die erneute Bestrahlung des gesamten Rückenmarks und als drittes Szenario die Bestrahlung eines bestimmten Teils des Rückenmarks mittels hoher Dosis pro Fraktion bei stereotaktischer Chirurgie. Bei der „de-novo-„Bestrahlung stellte sich heraus, dass Dosen von 2 Gy/d mit einer Gesamtdosis von 50 Gy zu einem Myelopathierisiko von 0,2 % führen. Bei einer Gesamtdosis von 60 Gy sind es 6 % und bei einer ungefähren Gesamtdosis von 69 Gy schon 50 % (s. Abb. 18). Bei Ratten wurde keine Schädigung der grauen Substanz bei Dosen bis zu 80 Gy festgestellt (Kirkpatrick, van der Kogel et al. 2010).



**Abbildung 18:** Wahrscheinlichkeit, eine Myelopathie im Bereich des zervikalen Rückenmarks abhängig von der Gesamtdosis zu entwickeln (Kirkpatrick, van der Kogel et al. 2010)

Andere Tierstudien zeigten, dass das unausgereifte Rückenmark (Jungtiere) eine kürzere Latenzzeit hat und anfälliger für strahleninduzierte Komplikationen ist (Ruifrok, Kleiboer et al. 1992, Ruifrok, Kleiboer et al. 1992, Ang, Price et al. 1993, Ruifrok, Stephens et al. 1994).

Ang et al. zum Beispiel bestrahlten die Brust- und Halswirbelsäulen von Rhesusaffen mit zuerst 44 Gy. Nach ein bis zwei Jahren erfolgte eine erneute Bestrahlung mit 57 Gy oder 66 Gy nach zwei bis drei Jahren. Die Endpunkte der Studie waren Schwäche der unteren Extremitäten oder Gleichgewichtsstörungen zweieinhalb Jahre nach der Bestrahlung. Bei vieren der 45 Tiere wurden Endpunkte beobachtet.

Ruifrok bestrahlte Ratten, die eine Woche alt waren und zeigte, dass die Dosis, bei der 50 % der Ratten Symptome zeigten (ED50), bei 19,5 Gy lag (ED50 bei ausgewachsenen Ratten: 21,5 Gy).

In einer Studie von 2011 beschäftigten sich Mul et. al mit 437 Patienten, die alle im Rahmen von Kopf- und Hals-Tumoren entweder primär oder adjuvant bestrahlt worden waren. 17 der 437 entwickelten ein Lhermitte-Syndrom bei einer medianen Maximaldosis von 48,7 Gy, die mediane Dauer bis zum Abklingen der Symptomatik betrug sechs Monate. Zudem wird beschrieben, dass jüngere Patienten häufiger von Lhermitte betroffen waren. Bei niedriger Dosierung (unter 45 Gy) in einem größeren Bereich sowie höherer Dosierung (über 50 Gy) in kleinerem Bereich trat Lhermitte häufiger auf. Patienten, die häufiger bestrahlt wurden (zweimal täglich) hatten auch ein höheres Risiko (12 der 17 Patienten) (Mul, Jong et al. 2011).

Über die genaue Anzahl an Gray, die nicht überschritten werden dürfen, gibt es also noch keine definitive Übereinstimmung. Schlussfolgern lässt sich allerdings, dass das Risiko, Strahlenschäden zu entwickeln, bei jüngeren Patienten, und bei Patienten, die mit Einzeldosen von > 2 Gy bestrahlt wurden, deutlich höher liegt als bei den restlichen Patienten.

#### **1.4.4 Therapie**

Eine gezielte Therapie der transienten Myelopathie gibt es nicht, hier hilft bisher nur abwarten. Normalerweise verschwinden die Symptome innerhalb eines Jahres. Bei subjektiv starkem Unwohlsein der Patienten ist eine symptomatische Therapie natürlich indiziert.

Die verzögert eintretende Myelopathie beruht im Grunde genommen auf einer chronisch progressiven Myelopathie. Bei diesem Krankheitsbild hat sich bisher kein Therapieansatz durchsetzen können. Mul et. al beschreiben bei einem Patienten mit Lhermitte einen Therapieversuch mit systemischer Cortisongabe, dieser musste jedoch auf Grund von Nebenwirkungen abgebrochen werden (Mul, Jong et al. 2011).

Zudem muss erwähnt werden, dass höhergradige Myelopathien beim Menschen bisher kaum beobachtet wurden und hauptsächlich bei Mäusen in verschiedenen Studien auftraten (Ruifrok, Stephens et al. 1994).

## 2 Zielsetzung der Arbeit

Bisher gab es keine systematischen Studien, die die eigentlich applizierte Dosis, die am Myelon ankommt, untersucht haben. Zudem zeigten einige andere Studien, dass bei unterschiedlich verteilter Dosis die Myelontoleranz durch die Bestrahlung benachbarter Organstrukturen und Gewebe stark beeinträchtigt wird (Bijl, van Luijk et al. 2006).

Zusätzlich bestätigten Tierstudien die unterschiedliche Strahlensensibilität zwischen dem zentralen und dem lateralen Rückenmark. Die weiße Substanz des lateralen Rückenmarks ist sensibler als die weiße Substanz des zentralen Rückenmarks. Die graue Substanz erscheint allgemein sehr strahlenresistent (Kirkpatrick, van der Kogel et al. 2010). Zum Beispiel berichten Kirkpatrick et al. in ihrer Arbeit von Studien, in denen bei Versuchen mit Ratten eine Schädigung der grauen Substanz bei Dosen bis zu 80 Gy nicht nachgewiesen werden konnten (Bijl, van Luijk et al. 2002, Bijl, van Luijk et al. 2005). Einbezogen wurden in diesen Fällen eine konventionelle, fraktionierte „de novo“ – Bestrahlung, eine erneute Bestrahlung jeweils des ganzen Rückenmarks sowie eine teilweise Bestrahlung des Rückenmarks mittels hochdosierter, bzw. fraktionierter stereotaktischer Radiochirurgie.

Um diese Studienergebnisse in Zusammenhang mit den Gefahren der Bestrahlung am menschlichen zervikalen Rückenmark zu bringen, müssen wir die genaue Dosisverteilung am zervikalen Rückenmark bei Patienten kennen.

Folglich war das Ziel dieser Studie, die Veränderungen der eigentlich applizierten Dosis am Myelon während der täglich bildgeführten Bestrahlung zu quantifizieren und zudem die Dosis am Myelon zu lokalisieren.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientendaten

Retrospektiv wählten wir 20 Patienten mit Kopf–Hals-Tumoren, die zwischen 2007 und 2009 mit helikaler Tomotherapie behandelt wurden. Darunter befanden sich 14 Männer und 6 Frauen. Bei Erstdiagnose waren die Patienten zwischen 43 und 69 Jahren alt, im Durchschnitt betrug das Patientenalter 49,75 Jahre. 10 der Patienten bekamen eine adjuvante Bestrahlung, die anderen 10 unterzogen sich einer definitiven Radiotherapie. 16 der 20 Patienten erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie (Chemotherapie mit Cisplatin und 5–Fluoruracil). Drei der Patienten erwiesen sich als Epstein–Barr–Virus–positiv. Keiner der Patienten hatte Fernmetastasen.

Tabelle 5 zeigt das Alter, das Geschlecht, die Lokalisation der Tumoren sowie das jeweilige Staging und Grading an.

Patient Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Tumorregion	T	N	M	Grading
1	M	49	Tonsillen	pT1	pN1	cM0	3
2	M	43	Tonsillen	pT1b	pN2b	cM0	2
3	M	45	Tonsillen	pT3	pN1	cM0	3
4	F	50	Parotis	pT2	pN2b	cM0	3
5	M	48	Tonsillen	pT3	pN2c	cM0	2
6	F	44	Pharynx	pT2	pN2b	cM0	3
7	M	43	Kieferwinkel	pT3	pN1	cM0	2
8	M	63	Tonsillen	pT2a	pN2a	cM0	3
9	M	64	Pharynx	pT2	pN1	cM0	2
10	M	45	Pharynx	pT2	pN2a	cM0	3
11	F	43	Nasopharynx	cT4	cN2c	cM0	2
12	M	47	Kieferwinkel	cT2b	cN1	cM0	3
13	F	48	Nasopharynx	cT2a	cN1	cM0	3
14	M	45	Nasopharynx	cT2	cN2c	cM0	2
15	F	44	Nasopharynx	cT3	pN2b	cM0	3
16	M	49	Nasopharynx	cT4b	cNx	cM0	2
17	F	48	Nasopharynx	rcTx	rcN1	cM0	3
18	M	69	Nasopharynx	cT4	cN2c	cM0	3
19	M	60	Nasopharynx	cT2b	cN2	cM0	4
20	M	48	Nasopharynx	cT4	cN0	cM0	3

**Tabelle 5:** Patientencharakteristika; M=männlich, F=weiblich

## 3.2 Bestrahlungsplanung

Von den Patienten wurde vor der ersten Bestrahlung ein Planungs-kVCT (PCT) mit der axialen Schnittbreite von drei mm angefertigt (Siemens Somatom, Siemens Inc., Erlangen, Deutschland).

Eine aus zwei Schichten bestehende thermoplastische Kopfmaske (BrainLAB AG, München-Riem, Deutschland) wurde zur Immobilisation der Patienten verwendet. Diese wird für jeden Patienten einzeln zu Beginn der Therapie angepasst (Hadley, Kelly et al. 2005). Die Konturierung der PTV und der OARs wurden mit Hilfe des Oncentra MasterPlan-Systems (Nucletron B. V. Veenendaal, Niederlande) und mit dem iPlan Net-System (BrainLAB AG, München-Riem, Deutschland) durchgeführt.

Die Bestrahlung fand an fünf aufeinander folgenden Tagen unter der Woche statt, sechs bis sieben Wochen lang. Die tägliche Einzeldosis betrug 1,8–3 Gy.

## 3.3 Bestrahlungsdurchführung

Das Planungsvolumen umfasste bei allen Patienten die primäre Tumorregion sowie die bilateralen Lymphabflusswege, einschließlich der supraklavikulären Lymphknoten. Der Hauptplan betrug bei fast allen Patienten (17 von 20 Patienten) 50 Gy (Tabelle 6). In allen Fällen (adjuvante und definitive Bestrahlung) wurde eine zusätzliche „Boost“-Bestrahlung angewendet.

Als „Shrinking field“-Technik wird die Version der Strahlentherapie beschrieben, bei der im Laufe der Bestrahlung eine höhere Strahlendosis auf ein kleineres Bestrahlungsfeld appliziert wird, um so gezielter Tumorgewebe zu treffen und gesundes Gewebe zu schonen.

Es wurden gezielt der Tumor und befallene Lymphknoten bestrahlt. Bei den postoperativ bestrahlten Patienten betrug die Gesamtdosis dadurch am Ende 64 Gy, bei den definitiv bestrahlten 70 Gy. Aus der Gruppe der definitiv bestrahlten Patienten wurden zwei mit einem sogenannten „Simultan integriertem Boost“ (SIB) behandelt. Dies bedeutet, dass während der Bestrahlung gezielt eine Dosisinhomogenität herbeigeführt wird. Der Tumor und die betroffenen Lymphknoten werden mit einer höheren Dosis bestrahlt (PTVboost). In diesem Fall heißt das, dass die Tumorregion und die infiltrierten Lymphknoten mit 2,12 Gy bestrahlt wurden, wodurch sich die Bestrahlungsdosis auf 70 Gy summierte. Gleichzeitig wurden die beidseitigen Lymphknoten mit 1,8 Gy pro Bestrahlungstag behandelt, wodurch deren Gesamtdosis 59,4 Gy betrug (PTVelective). Einer der zwanzig Patienten

musste palliativ behandelt werden, seine Einzeldosis betrug 3 Gy, die Gesamtdosis 48 Gy. Die anderen Patienten wurden standardmäßig mit 2 Gy pro Bestrahlungstag behandelt.

Pat.-Nr.	Alter	Lokalisation	Staging	Def./adj.	PTV GD/ED [Gy]	PTV Fraktionen	BTV GD kumulativ/ED
1	49	Tonsillen	cT1 pN1 M0	adjuvant	50/2	25	60/2
2	43	Tonsillen	cT2p N2b cM0	adjuvant	50/2	25	64/2
3	45	Tonsillen	cT2 pN1 M0	adjuvant	50/2	25	64/2
4	50	Parotis	pT2 pN2b cM0	adjuvant	50/2	25	66/2
5	48	Tonsillen	pT3 pN2c cM0	adjuvant	50/2	25	64/2
6	44	Pharynx	pT2m pN2b cM0	adjuvant	50/2	25	64/2
7	43	Kieferwinkel	pT3 pN1 cM0	adjuvant	50/2	25	64/2
8	63	Tonsillen	pT2a pN2a cM0	adjuvant	50/2	25	64/2
9	64	Pharynx	pT2 pN1 cM0	adjuvant	50/2	25	64/2
10	45	Pharynx	pT2 pN2a cM0	adjuvant	50/2	25	60/66/2
11	43	Pharynx	cT4 cN2c cM0	definitiv	52/2	26	60/2
12	47	Kieferwinkel	cT2b cN1 cM0	definitiv	50/2	25	70/2
13	48	Pharynx	cT2a cN1 cM0	definitiv	50/2	25	70/2
14	45	Pharynx	cT2 cN2c cM0	definitiv	50/2	25	70/2
15	44	Pharynx	cT3 pN2b cM0	definitiv	54-60/1,93-2,14	28	SIB
16	49	Pharynx	cT4b cNx cM0	definitiv	50/2	25	70/2
17	48	Pharynx	cT1 rcN1 cM0	definitiv	50/2	25	70/2
18	69	Pharynx	cT4 cN2c cM0	definitiv	48/3	16	24/.4
19	60	Pharynx	cT2b cN2 cM0	definitiv	50/2	25	70/2
20	48	Pharynx	cT4 cN0 cM0	definitiv	70-66,6-59,4/2,12-2-1,8	33	SIB

**Tabelle 6:** Angabe der Patienten mit jeweiligem Staging (TNM), Planungsvolumen (PTV) mit Gesamt- und Einzeldosis (GD/ED) und Boost-Volumen (BTV) mit Gesamt- und Einzeldosis (GD/ED). SIB: Simultan-integrierter Boost.

Da das Rückenmark auf dem Planungs-kVCT nicht sichtbar ist, wurde der Durasack umrandet, sozusagen als „visuelle Grenze“ für das Rückenmark. Zusätzlich wurde ein fünf mm großer Ring als Puffer um das Rückenmark herum zur Planung der Behandlung angelegt. Die maximale Dosisgrenze für das Rückenmark wurde auf 35 Gy festgelegt (Dmax), die Dmax für das Rückenmark plus der fünf mm Puffer auf 45 Gy.

Anhand des Weichgewebes und der Knochenstrukturen wurden die täglich durchgeführten MVCTs vor jeder Bestrahlungsfraction jeweils mit dem kVCT fusioniert.

Nach automatischer Fusion wurde die Lagerung noch einmal manuell kontrolliert und gegebenenfalls durch manuelle Rekonturierung korrigiert.



Am Klinikum rechts der Isar wurde die manuelle Korrektur zum Zeitpunkt der Studie zunächst für das PTV derjenigen CT – Schichten durchgeführt, die Priorität hatten. Damit sind zum Beispiel Bereiche gemeint, die den SIB erhalten. Dann wurden die Risikoorgane fusioniert. Setupfehler im Bereich der oberen, mittleren und unteren Halswirbelsäule wurden ausgeglichen. Zur Erhaltung aller Qualitätsstandards, wurde vorher festgelegt, auf welcher Ebene die Fusion ausgeführt werden sollte – axial, sagittal, oder koronar – und an welchem bestimmten Abschnitt der Halswirbelsäule man sich orientieren würde. Am rechts der Isar wird die Fusionierung auf allen drei Ebenen durchgeführt. Zusätzlich wird nicht nur ein Abschnitt der Halswirbelsäule angepasst, sondern, um die Qualität der Therapie zu verbessern, mindestens zwei Abschnitte.

### **3.4 Beurteilung der Setup–Ungenauigkeiten und Dosisabweichungen im Rückenmark**

Ziel dieser Arbeit war es, Unterschiede zwischen dIGRT und non-IGRT anhand von Setup-Fehlern und Dosisabweichungen aufzuzeigen. Die Setup–Ungenauigkeiten wurden an Hand der lateralen, longitudinalen, vertikalen Ausrichtungen sowie der Rollausrichtung berechnet. Die Dosisabweichungen wurden manuell anhand der MVCTs jedes Patienten einzeln nachvollzogen. Im Anschluss wurden Unterschiede in der Lokalisation und der Häufigkeit dargestellt.

Die Werte der Setup–Ungenauigkeiten bezüglich der lateralen (x), longitudinalen (y), vertikalen (z) und Roll–Ausrichtungen wurden täglich notiert. Um einen dreidimensionalen Vektor bezüglich dieser Fehler aufstellen zu können, verwendeten wir folgende Formel:

$$V = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$$

Die Setup-Werte jedes Bestrahlungstages wurden also für jeden Patienten notiert und tabellarisch dokumentiert.

Zur Feststellung von Dosisabweichungen wurden die vorliegenden MVCT-Bilder jedes Patienten verwendet.

Zur Vermeidung von Analysefehlern und zur Verringerung der Komplexität dieser Untersuchung wurde nur jede zweite Fraktion der insgesamt 25 Fraktionen für die Analyse mit einbezogen und

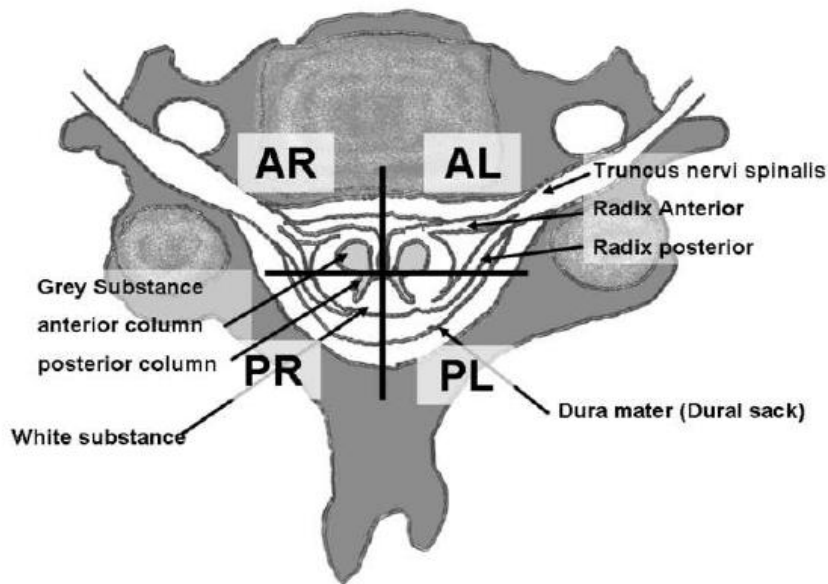
diejenigen mit geraden Zahlen (2, 4, 6,...24) ausgewählt. Es gab zwei Szenarien: das tägliche IGRT- und das „non-IGRT“-Szenario, also die Lagerung der Patienten ohne IGRT (Kontrolle der Position nur mittels der externen Referenzpunkte, in diesem Fall den Markierungen auf der Maske).

Für die einzelnen Szenarien wurde das Rückenmark auf jedem zweiten MVCT (jeweils 236 MVCTs) mit Hilfe der PlannedAdaptive®-Software (TomoTherapy Inc., Madison, WI, USA) rekonturiert. Die Software generiert automatisch eine Kopie des ursprünglichen Strukturensatzes des Planungs-kVCT und passt das Setup an die vorher durchgeführten Korrekturen an. Das Rückenmark wurde also durch die manuelle Anpassung der Kopien der ursprünglichen Rückenmarkskontur definiert. Desweiteren wurde das Planungs-CT mit der ursprünglichen Kontur als Orientierungshilfe benutzt. Nachdem die Rekonturierung fertig gestellt war, wurde die eigentliche Dosis mit Hilfe der gleichen Software erneut berechnet. Somit erhielten wir Daten zur Erstellung eines Dosis-Volumen-Histogramms des neu konturierten Rückenmarks. Wie die Dosis des MVCTs berechnet wird, wurde bereits beschrieben (Welsh, Lock et al. 2006). Die Dosis pro MVCT betrug 0,01 Gy und wurde mittels zwei verschiedenen Phantomen gemessen (Octavius, PTW, Deutschland; Cheese Phantom, TomoTherapy). Die MVCT-Dosis floss allerdings nicht in die Berechnung mit ein. Das plan-Dmax betrug 35 Gy.

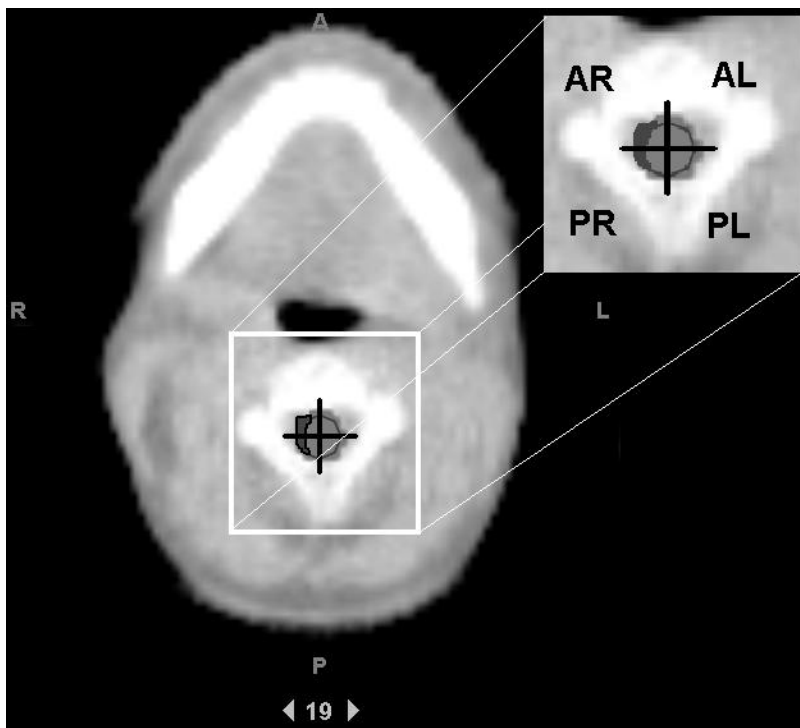
Die eigentlich applizierte maximale Dosis („actual delivered Dmax“, a-Dmax) wurde pro MVCT und pro Szenario eigens für die dazugehörigen Fraktionen erarbeitet (2, 4, 6, etc.). Die a-Dmax (applizierte Dmax) ist definiert als die Dosis, die tatsächlich am Rückenmark „ankommt“. Diese kann der geplanten Dmax entsprechen, aber auch höher oder niedriger sein.

Für diejenigen Fraktionen, in denen a-Dmax höher war als die plan-Dmax wurde anhand der Isodosis eine Begrenzung, die den Bereich umgab, in dem  $\geq 100\%$  der plan-Dmax aufgetroffen waren, erstellt. Eine zweite Begrenzung entsprach dem Bereich in dem  $\geq 95\%$  der plan-Dmax auftrafen (siehe auch Abb. 20). Bezogen auf diese Strukturen konnte beurteilt werden, in wie vielen CT-Schnitten eine höhere Dosis zu messen war und welche Teile des Rückenmarks (Abb. 14) eine höhere Dosis als die plan-Dmax erhielten. Zweitens konnte das Volumen des Rückenmarkanteils beurteilt werden, welcher eine höhere Dosis als geplant erhielt.

Um die Messung und Zuordnung strukturierter zu gestalten, wurde das Rückenmark in 4 Quadranten eingeteilt: anterior right (vorne rechts), posterior right (hinten rechts), anterior left (vorne links) und posterior left (hinten links) (Abb.19). Gemessen wurden zuerst die Bereiche in denen  $\geq 95\%$  der Dmax vom Planungs-CT erreicht wurden, immer in Abhängigkeit zur geplanten Maximaldosis (Dmax). Danach wurde das Gleiche mit den Bereichen, in denen  $\geq 100\%$  des Planungssets erreicht wurden, wiederholt.



**Abbildung 19:** Zeichnung eines zervikalen Wirbelkörpers mit Abgängen der Vorder- und Hinterwurzeln und Darstellung des Durasacks zur Veranschaulichung des Konturierungsvorgangs. AR: anterior right (vorne rechts), AL: anterior left (vorne links), PR: posterior right (hinten rechts), PL: posterior left (hinten links) (Duma, Schuster, Aswathanarayana et al., 2013)

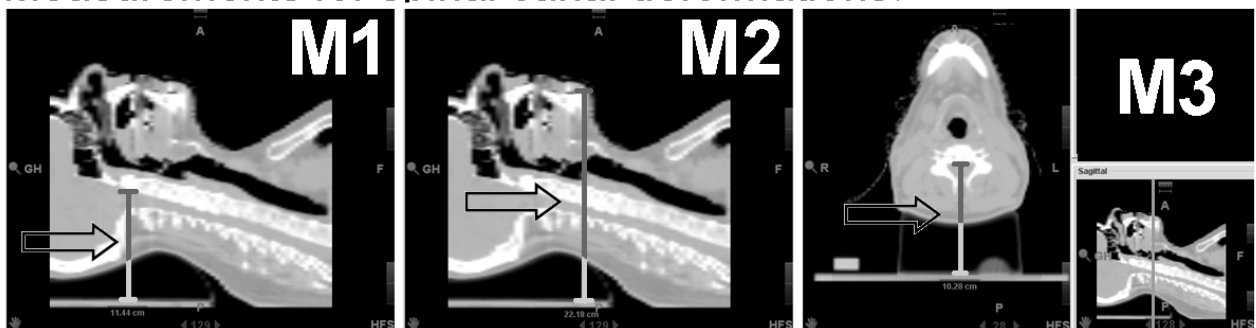


**Abbildung 20 :** Beispiel für die kreisförmige Konturierung des Myelons und die Einteilung in 4 Quadranten im MVCT (Schicht 19). Der dunkelgraue Bereich im rechten oberen und unteren Quadranten entspricht der Isodosie die den Bereich umfasst, der  $\geq 100\%$  der maximalen Planungsdosis erhält. Die gleiche Auswertung wurde für alle CT-Schichten für jeden Patienten durchgeführt. Des Weiteren wurde diese Auswertung für die Isodosie die den Bereich umfasst, der  $\geq 95\%$  der Maximaldosis erhält, durchgeführt. AR: vorne rechts (anterior right), AL: vorne links (anterior left), PR: hinten rechts (posterior right), PL: hinten links (posterior left) (Duma, Kampfer, Schuster, Aswathanarayana et al., 2012)

Um die Unterschiede in der Lagerung sowie die Weichteilveränderungen quantifizieren zu können, wurden sechs Messungen durchgeführt.

Zuerst wurde im sagittalen Schnittbild der Längenabstand (in cm) vom Dens axis (HWK 2) zum Tisch (Abb. 21, M1) gemessen. Dann wurde der Abstand zwischen dem untersten Teil der Mandibula und dem Tisch gemessen, auch in cm (M2). In der axialen Schicht erfolgte die Längenmessung zwischen Oberkante Tisch und dem Wirbelkörper, der im sagittalen Schnitt die stärkste Krümmung im Halsbereich aufwies (M3). Diese drei Messungen sollten die Krümmung des Rückenmarks veranschaulichen. Nach diesem Schritt wurde die Breite des Halses gemessen, und zwar indem die beiden Processi articulares des Wirbels als Fixpunkte festgelegt wurden (M4). Danach wurde noch der Abstand zwischen dem Mittelpunkt zwischen beiden Procc. spinosi und Occiput sowie Dens axis und Occiput gemessen (M5 und M6). Mit Hilfe der letzten zwei Messungen konnten Weichteilveränderungen im Kopfbereich dargestellt werden( siehe Abb. 21). Die Ergebnisse diesbezüglich wurden von Duma et al. ausgeführt (Duma, Schuster et al. 2013).

### Measurements for spinal canal deformations:



### Measurements for soft tissue changes:



**Abbildung 21:** Messungen zur Beurteilung von Weichteilveränderungen und Formänderungen des Spinalkanals.

Die ersten drei Messungen zeigen jeweils die Entfernungen des Behandlungstisches zum posterioren Teil des Dens axis (M1), zur Mandibula (M2), und zum Halswirbelkörper C4 (M3). Um Veränderungen im Weichteilgewebe darstellen zu können, wurden weitere drei Werte gemessen: Der Querdurchmesser des Kopfes mit den Procc. articulares als Führungslinie (M4); eine vertikale Linie durch den mittleren Abschnitt des Proc. Spinosis im gleichen CT-Schnittbild (M5) und eine vertikale Linie vom Dens axis jeweils zum Occiput(M6). (Duma, Schuster, Aswathanarayana et al., 2013)

## 4 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mittels der SPSS Software Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) für Windows (Microsoft, Redmond, WA) durchgeführt. Alle statistischen Tests waren zweiseitig, ein  $p$ -Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet. Eine Berichtigung auf alpha-Fehler-Ebene wurde im Verlauf mehrerer Tests während der Datenanalyse im Sinne einer Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Bei der Auswertung des systematischen Fehlers der Patienten-Einstellungen wurden die Setuprichtungen mit einbezogen. Sowohl die gesamten absoluten Werte in jede Richtung als auch die dreidimensionalen Setup-Fehler wurden bewertet.

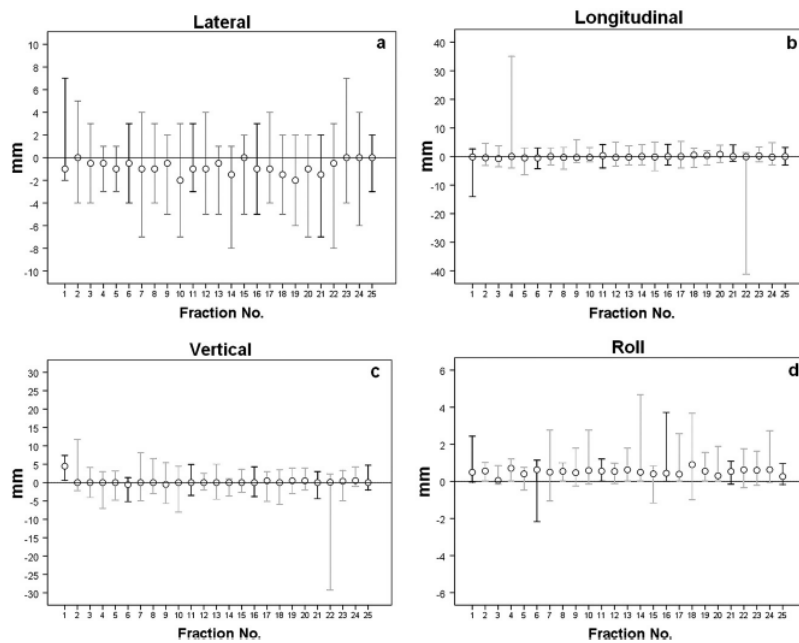
Zur Sicherstellung der repräsentativen Fähigkeit und der Vergleichbarkeit der analysierten Fraktionen (diejenigen mit den geraden Zahlen 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24) im Vergleich zu den übrig gebliebenen Fraktionen (diejenigen mit den ungeraden Zahlen 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 23, 25) wurden die durchschnittlichen Unterschiede der Setup-Fehler mit 95 %-igem Konfidenzintervall von der allgemeinen Schätzungsgleichung angegeben. Das Vorgehen der allgemeinen Schätzungsgleichung spiegelt die Struktur wiederholter Daten und berücksichtigt Korrelationen von Messungen mit gleichem Thema.

## 5 Ergebnisse

Die systematischen Setup-Fehler der untersuchten Ausrichtungen in Bezug zur 0-Position sind in Tabelle 7 aufgeführt. In dieser Berechnung sind alle Fraktionen enthalten (sowohl die mit geraden Zahlen als auch die mit ungeraden). Zusätzlich ist in Abbildung 22 noch eine grafische Darstellung zu sehen. Tabelle 8 gibt die Berechnung für die systematischen Setup-Fehler der geraden Fraktionen an (also die Fehler für jede Ausrichtung in Plus- und Minusebene, siehe nächster Absatz). Tabelle 9 zeigt zusätzlich die absoluten Setupfehler an, also die Fehler für alle Ausrichtungen, unabhängig von der einzelnen Ebene (Zahlen von Schuster, T., MSc., Institute of Medical Statistics and Epidemiology, TU München).

Die genauere Betrachtung der Setup-Fehler zeigte fast keine statistisch signifikanten Unterschiede zur 0-Position in Bezug auf die Ausrichtungen. Der durchschnittliche Unterschied bei der longitudinalen Ausrichtung betrug 0.13 mm, das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) lag im Bereich von  $-0.57$ – $+0.84$ ,  $p = 0.714$ . Das Minuszeichen bedeutet hier die Verschiebung nach kaudal, das Pluszeichen bedeutet nach kranial. Bei der vertikalen Ausrichtung betrug der durchschnittliche Unterschied 0.36 mm, das 95 %-KI lag zwischen  $-0.41$ – $+1.14$ ,  $p = 0.359$ . Hier steht das Minuszeichen

für die posteriore Verschiebung, das Pluszeichen für die anteriore Verschiebung. In der Analyse der lateralen Setup-Fehler ergab sich ein durchschnittlicher Unterschied von -0.75mm, das 95 %-KI lag im Bereich von -0.65+0.50,  $p = 0.8000$ . Das Minuszeichen steht hier für die Rechtsverschiebung, das Plus für die Linksverschiebung (Abb. 15).



**Abbildung 22:** Systematische Setupfehler

Richtung	Mittlere Abweichung	95 %-KI
Lateral	-0.75	-0.65; +0.51
Longitudinal	0.13	-0.57; +0.84
Vertikal	0.36	-0.41; +1.14
Roll	0.85	0.23; 1.47

**Tabelle 7:** Systematische Setupfehler

Richtung	Mittlere Abweichung	95 %-KI
Lateral	-0.077	-0.81; +0.66
Longitudinal	-0.269	-1.27; +0.73
Vertikal	0.261	-0.74; +1.27

**Tabelle 8:** Systematische Setupfehler der geraden Fraktionen

Richtung	Mittlerer Fehler	95 %-KI
Lateral	1.9 mm	1.6-2.3
Longitudinal	2.3 mm	1.8-2.8
Vertikal	2.2 mm	1.6-2.7
Roll	1.1°	0.4-1.9
3D - Vektor	4.5 mm	3.8-5.3

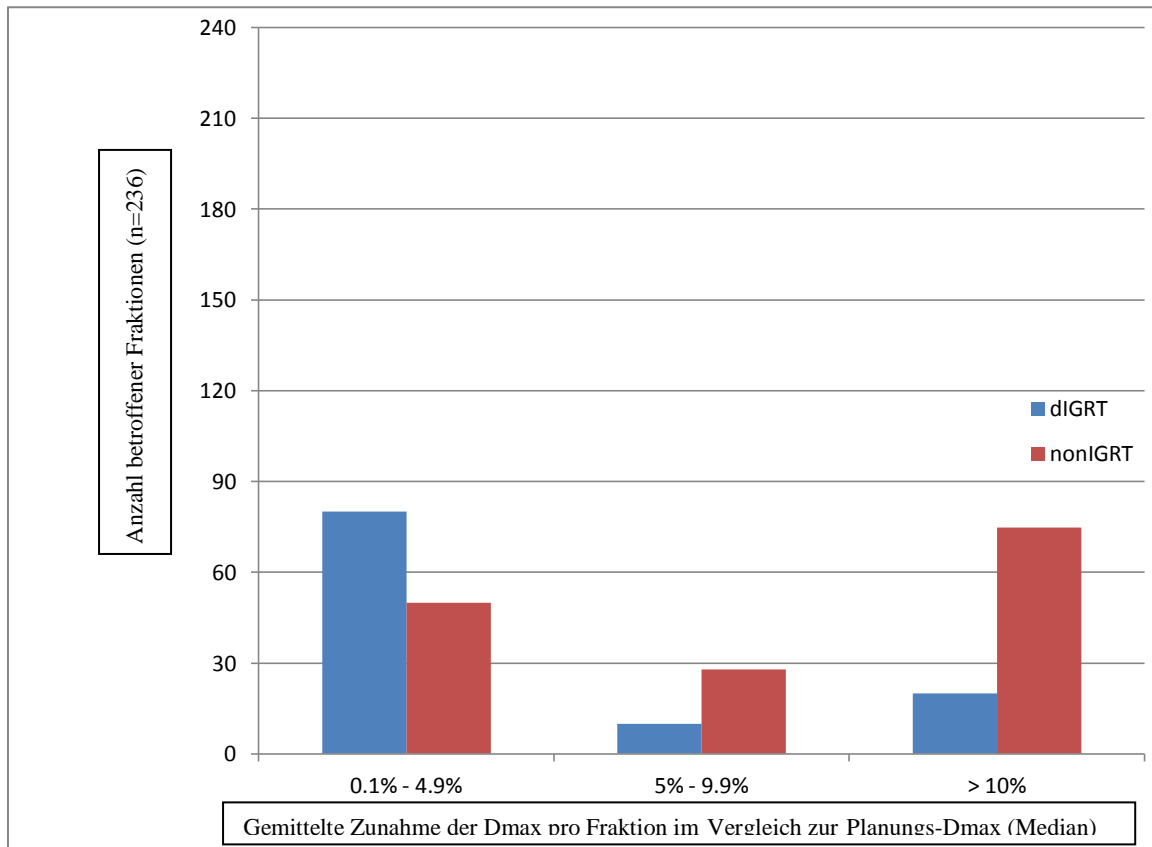
**Tabelle 9:** Absolute Setupfehler der Abweichungen, unabhängig von der jeweiligen Plus – oder Minusebene

Einen systematischen Unterschied zur 0-Position ergab sich allerdings bei der Roll-Drehung. Dort lag der durchschnittliche Unterschied bei 0.85°, das 95 %-KI lag im Bereich von 0.23–1.47,  $p = 0.007$ .

Um auszuschließen, dass es zu falschen Schlussfolgerungen kommen würde, da nur die geraden Fraktionen in die Rechnung mit eingeschlossen wurden, führten wir noch einen Vergleich zwischen den Setup-Fehlern der untersuchten Fraktionen (also der geraden) und der nicht untersuchten Fraktionen (also der ungeraden) durch. Hier zeigte sich, dass es keine signifikanten Unterschiede in den Ausrichtungen gab: longitudinal  $p = 0.241$ , vertikal  $p = 0.737$ , lateral  $p = 0.793$ , roll  $p = 0.288$ . Damit konnten wir nachweisen, dass die untersuchten Fraktionen in Bezug auf die Genauigkeit der Einstellungen repräsentativ für die gesamte Behandlung sind.

Die insgesamt durchschnittlichen Unterschiede  $\pm$  Standardabweichung (SD) in den a-Dmax pro Patient normalisiert zur Planungs-Dmax betragen bei täglicher IGRT (dIGRT) 1.2 %  $\pm$  7.8 % und bei nicht durchgeführter IGRT (non-IGRT) 5.6 %  $\pm$  11.8 %.

51 % der untersuchten dIGRT Fraktionen (95 %-KI zwischen 34–67) und 63 % der untersuchten non-IGRT Fraktionen (95 %-KI zwischen 48–76) erhielten eine höhere tatsächliche Dosis (a-Dmax: actual delivered dose) als mit der Planungs-Dmax vorgesehen war. Bei diesen Fraktionen betrug die gemittelte Zunahme der Dmax pro Fraktion (der Median) im Vergleich zur Planungs-Dmax 3.3 % bei den dIGRT (Bereich zwischen 0.1 % und 44.3 %) und 9.5 % bei den non-IGRT (Bereich zwischen 0.2 % und 74.8 %). Das Ausmaß der Zunahme ist in Abbildung 23 nochmals grafisch dargestellt.



**Abbildung 23:** Die a-Dmax ist höher als die geplante Dmax. Die y-Achse entspricht der Anzahl der tatsächlich betroffenen Fraktionen (n= 236).

Beobachtet wurde eine häufigere Beteiligung der zwei vorderen Quadranten im Vergleich zu den beiden hinteren. Zudem konnten wir im Vergleich zum non-IGRT-Szenario eine deutlich niedrigere Abweichung des dIGRT-Szenarios nachweisen. Zusätzlich gab es Patienten, bei denen es gehäuft in vereinzelt Bereichen (bestimmte Bestrahlungshöhe) zu einer zu hohen Dmax kam, vor allem im Bereich der Halswirbelsäule. Andere Bereiche wiederum erhielten weniger als eigentlich geplant. Dies lässt sich zum Teil auch durch Weichteilveränderungen und dadurch bedingter Lagerungsänderungen erklären (Abb. 28 im Anhang). In Tabelle 10 sind an Hand der analysierten Fraktionen sowohl die Zu- als auch Abnahmen der erhaltenen Dosis im Vergleich zur plan-Dmax in Prozentangaben aufgeführt. Sieben der 20 Patienten erhielten in den meisten der analysierten Fraktionen eine niedrigere Dmax als geplant. Gemittelt betrug diese Abnahme (mit

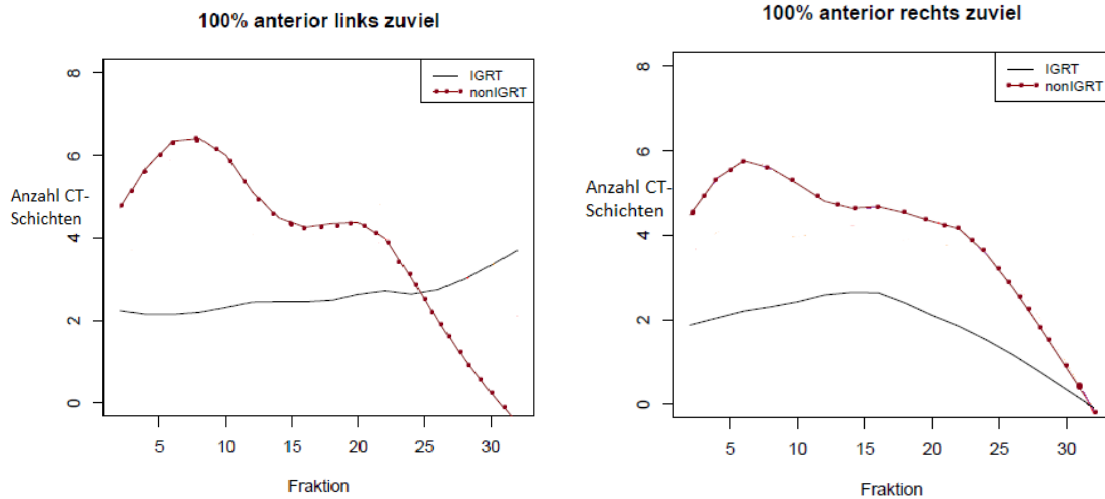


Standardabweichung)  $4 \% \pm 4$ . Acht Patienten hatten eine zu hohe a-Dmax in den meisten Fraktionen, die gemittelte Zunahme betrug  $6.5 \% \pm 9.8 \%$ . Bei den restlichen fünf Patienten zeigte sich eine gleichmäßigere Verteilung: in einer Hälfte der analysierten Fraktionen kam es zu einer Zunahme, in der anderen zu einer Abnahme. Bei dreien von diesen fünf Patienten waren keine relevanten Veränderungen zu messen ( $< 1 \%$ ).

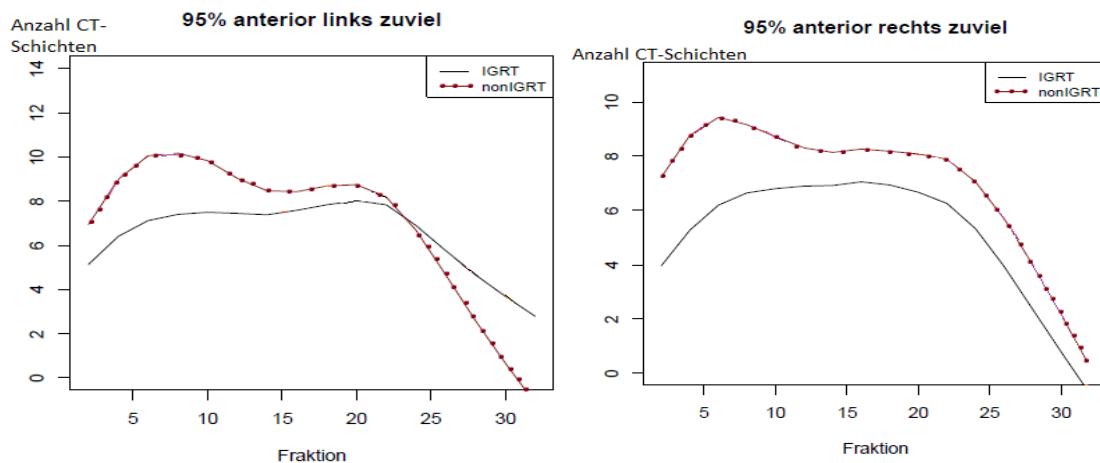
In Abbildung 24 und 25 sowie 29 im Anhang sind nochmals die Unterschiede bezüglich beider Szenarien aufgeführt, was die Dosisverteilung in den verschiedenen Fraktionen angeht. Auch hier wurde zwischen  $\geq 100 \%$  der Planungs-Dmax und  $\geq 95 \%$  unterschieden und das in Abhängigkeit zur räumlichen Einteilung (anteriore und posteriore Quadranten, links und rechts). Grafisch lassen sich diese Unterschiede sehr gut darstellen, vor allem im  $\geq 100 \%$ -Bereich. Die in Abbildung 18 dargestellten Grafiken beziehen sich auf die Quadranten anterior links und anterior rechts, die in Abbildung 19 stellen die  $\geq 95 \%$ -Bereiche in den anterioren Quadranten dar. Bei beiden zeichnet sich deutlich ab, dass es im non-IGRT-Szenario gehäuft zu einer zu hohen a-Dmax kommt.

Veränderung im Vergleich zum Planungs – CT [%]	Fraktionen, die von einer Dosiszunahme betroffen waren [%]	Fraktionen, die von einer geringeren Dosis betroffen waren [%]
<5	35	39
5 – 9,9	6	6
10 – 20	4	4
>20	6	0
Insgesamt	51	49

**Tabelle 10:** Verteilung der a-Dmax in %, je nach zu hoher oder zu niedriger Dosis im Vergleich zur plan-Dmax in den analysierten Fraktionen



**Abbildung 24:** Darstellung der Dosisverteilung in beiden vorderen Quadranten. In der x-Achse sind die jeweiligen Fraktionen aufgezeichnet, in der y-Achse der Median der Anzahl der CT-Schichten, bei denen sich eine höhere a-Dmax im Vergleich zum Planungs-Dmax zeigte. Die gepunktete Linie veranschaulicht die Verteilung bei einem non-IGRT-Szenario. Es wird deutlich, dass bei diesem Szenario die Dmax auffallend höher ausfällt.

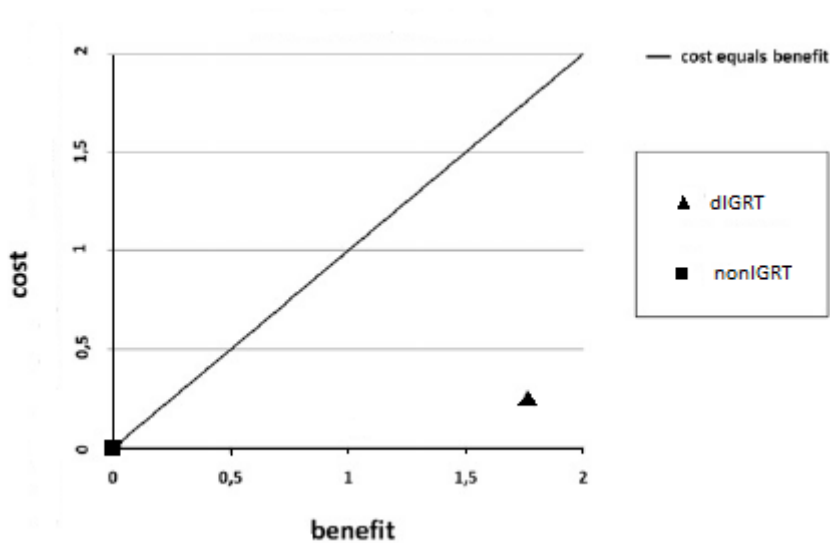


**Abbildung 25:** Darstellung der Dosisverteilung in beiden vorderen Quadranten, speziell die Bereiche, in denen  $\geq 95\%$  der maximalen Dosis eintreffen. In der x-Achse sind die jeweiligen Fraktionen aufgezeichnet, in der y-Achse der Median der Anzahl der CT-Schichten. Die gepunktete Linie stellt auch hier das non-IGRT-Szenario dar.

Der Myelonbereich, der eine höhere Dosis erhielt als mit der Planungs-Dmax vorausberechnet, wurde in  $\text{cm}^3$  angegeben. Das mittlere Myelonvolumen betrug im dIGRT-Szenario  $0.02 \text{ cm}^3$  (Bereich zwischen  $0.01\text{--}1.68 \text{ cm}^3$ ) und  $0.22 \text{ cm}^3$  für das non-IGRT-Szenario (Bereich zwischen  $0.01\text{--}8.47 \text{ cm}^3$ ).

Unterschiede in der erhaltenen Dosis, betroffene Volumina und betroffene CT-Schichten zwischen dem dIGRT-Szenario und dem non-IGRT-Szenario waren statistisch signifikant. Eine Kosten-Nutzen-Evaluation, die die Gesamtdosis aller MVCTs ins Verhältnis zu der Dosis setzt, die am Rückenmark

ankommt, ist in Abbildung 26 dargestellt. Um diese zu berechnen, wurde die geplante Dmax des Rückenmarks auf 40 Gy in 25 Fraktionen festgelegt. Die kalkulierte Dosis von 0.01 Gy für jedes MVCT-Bild wurde auch mit einbezogen. Diese Rechnung zeigt, dass der Nutzen die Kosten aufwiegt.



**Abbildung 26:** Kosten–Nutzen–Analyse von dIGRT im Vergleich zu non–IGRT. Die y-Achse beschreibt die Kosten, also die Dosis aller MVCTs in Gy. Die x-Achse stellt den Nutzen bei 25 Fraktionen dar, also die durchschnittliche Dosis in Gy, die in Bezug auf das Rückenmark „eingespart“ wird. Im Vergleich spart das dIGRT–Szenario im Schnitt 1.76 Gy ein. Die Berechnung lautet wie folgt: Das höher–als–geplante Dmax des nonIGRTs (5.6 %) minus der höher–als–geplanten Dmax des dIGRTs (1.2 %):  $2.24 \text{ Gy} - 0.48 \text{ Gy} = 1.76 \text{ Gy}$ . Der Kosten eines MVCT–Bilds im „coarse“-Modus beträgt 0.01 Gy (dIGRT = 0.25 Gy).

## 6 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war die Quantifizierung der eigentlich applizierten Dosis am Rückenmark während der täglichen bildgeführten Strahlentherapien.

Die Größenordnung des dreidimensionalen Vektors und die Größenordnung der Setup-Fehler in den translationalen und rotationalen Richtungen die in unserer Studie gemessen wurden, fanden sich in ähnlicher Weise auch in anderen, früher durchgeführten Studien, die sich mit der Tomotherapy befassten. Diese hatten allerdings andere Zielsetzungen, die Auswirkungen auf das Rückenmark waren nicht gezielt untersucht worden (Gilbeau, Octave-Prignot et al. 2001, Johansen, Bertelsen et al. 2008).

Ein systematischer Fehler im Uhrzeigersinn zeigte sich im Rollbereich ( $< 1^\circ$ ). Bei den Fehlern, die die translationalen Verschiebungen betrafen, konnte keine Systematik festgestellt werden.

Was den Fehler im Rollbereich betrifft, so kann man dies zum einen durch die rundliche Schädelform im okzipitalen Bereich sowie durch die Beweglichkeit im atlanto-okzipitalen Bereich erklären, die minimale Bewegungen trotz einer guten Fixierung in der Maske möglich machen. Zudem könnte dieser mit Hilfe der Prozedur erklärt werden, die bei jedem Patienten für den Setup durchgeführt wird: die Lagerung wird von einem technischen Assistenten manuell eingestellt, in dem dieser die Maske am Patienten zuerst auf der rechten und dann auf der linken Seite befestigt. Auch hier können immer wieder kleinste Fehler stattfinden (Duma, Kampf et al. 2012).

Bezüglich der Setup-Fehler (also der translationalen und der Rollbereich-Fehler) fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den analysierten und nicht analysierten Fraktionen. Auf Grund dessen lässt sich schlussfolgern, dass die vorgestellten Ergebnisse eine gute Schätzung von der Bedeutung eines Setups in Bezug zur tatsächlich applizierten Dosis am Rückenmark darstellen.

Zudem stellten wir fest, dass das gemittelte Volumen des betroffenen Rückenmarks, das eine zu hohe Dosis erhielt, unter täglicher IGRT-Führung wesentlich kleiner war, als das unter einem non-IGRT-Szenario. Hier erhöhte sich das Volumen um auf das bis zu 30-fache (Abb. 24, 25, 29). Diese Steigerung betraf im dIGRT-Szenario hauptsächlich den peripheren Teil des Durasacks, was sich im axialen Schnittbild gut einsehen ließ (Abb. 20). Im non-IGRT-Szenario war das Rückenmark zum Teil bis zur Hälfte im axialen Schnittbild betroffen.

Da der Durasack bei unseren Konturierungen das Rückenmark eingrenzte, kann man also davon ausgehen, dass die zu hohe Dosis im dIGRT-Szenario „nur“ die Vorderwurzeln und Teile der weißen Substanz schädigen würde. Im non-IGRT-Szenario würde zudem auch die graue Substanz beeinflusst werden.

Im non-IGRT-Szenario waren etwa 2/3 der Fraktionen von einer Dosiserhöhung betroffen. Die gemittelte Zunahme dieser Fraktionen (Dmax/Fraktion verglichen mit der plan-Dmax) betrug 9,5 % (0,2-74,8 %).

Bei täglicher Bildführung waren 51 % der analysierten Fraktionen von einer Zunahme betroffen. Durchschnittlich kam es im Vergleich zur plan-Dmax zu einer 6,79 %-igen Zunahme.

Eine Abnahme war im Bereich der täglichen Bildführung bei 49 % zu verzeichnen, durchschnittlich kam es hier im Vergleich zu einer 3,70 %-igen Abnahme (Tab. 10). Prozentuale Abnahmen im non-IGRT-Szenario wurden nicht ausgerechnet.

Wären diese Veränderungen auf alle Patienten einigermaßen gleichmäßig verteilt, wären die Ergebnisse klinisch nicht wirklich von Bedeutung. Dies war jedoch nicht der Fall. Bei 15 der 20 Patienten kam es zu eindeutigen Veränderungen in Form einer entweder zu hohen oder niedrigen a – Dmax im Vergleich zur plan – Dmax.

Allerdings ist nicht nur die durchschnittliche Dosisveränderung relevant. Auffallend ist, dass auch Bereiche gemessen wurden, in denen es trotz täglicher bildgeführter Strahlentherapie eine Erhöhung von > 10 % gab. Dass die vorderen Quadranten des Rückenmarks stärker von einer höheren Dosis betroffen waren als die beiden hinteren Quadranten, war eine weitere Auffälligkeit in der Studie.

Zum einen liegt dies natürlich daran, dass das PTV bei Kopf-Hals-Tumoren im vorderen Bereich des Körpers gelegen ist. Eine weitere mögliche Erklärung könnte sich durch die unwillkürlichen, minimalen Lageänderungen der Patienten ergeben, wodurch sich die durchgeführten MVCTs nicht immer perfekt mit den Planungs-CTs fusionieren lassen. Da die automatisch durchgeführte Fusion immer manuell nachkorrigiert wird, findet sich hier zusätzlich eine subjektive Komponente.

Zum Zeitpunkt unserer Datenerfassung gab es nur eine einzige Studie, die sich mit dem Thema der tatsächlich applizierten Dosis am Rückenmark bei täglicher bildgeführter Strahlentherapie oder ohne tägliche Bildführung befasst hatte und dabei auch die jeweils aktuelle Behandlungslagerung mit einbezogen hatte (Han, Chen et al. 2008). Weitere, zeitlich später durchgeführte Studien, beschäftigen sich in den meisten Fällen damit, wie man allgemein die Therapie im Kopf-Hals-Bereich optimieren kann (bessere Planung, Reduzierung des PTV, flexiblere Software...). Die Gruppe um Stoiber et al. beschäftigte sich zum Beispiel mit den häufigen manuellen Korrekturen im Bereich der Konturierungen im Kopf-Hals-Bereich. Eine Verbesserung wäre hier zum Beispiel, Software zu entwickeln, die auf kleine Veränderungen besser reagieren kann (Stoiber, Bougatf et al. 2017). Die Gruppe um Piotrowski in Polen analysierte zwar, auf welcher Höhe des zervikalen Rückenmarks die höchste Bestrahlungsdosis im Rahmen einer helikalen Tomotherapie bei Oropharynxkarzinom appliziert wurde (C1-Th1), allerdings nicht die einzelnen Anteile des Rückenmarks (Piotrowski, Kaźmierska et al. 2013). Betroffen waren C1-C2.

Die oben genannte Studiengruppe um Han et al., die sich auch mit der tatsächlich applizierten Dosis am Rückenmark beschäftigte, untersuchte die Dmax am Rückenmark von fünf Patienten mit Tumoren im nasopharyngealen Bereich, die alle mit helikaler Tomotherapie behandelt wurden (Han, Chen et al. 2008). Jeder Patient bekam eine tägliche bildgeführte Strahlentherapie mittels MVCT. Bei diesen Patienten wurden jeweils 18 Fraktionen betrachtet, das Rückenmark in jedem betreffenden MVCT konturiert. Die durchschnittliche Dmax ohne tägliche Bildführung (in unserer Studie mit „non-IGRT“ betitelt) erhöhte sich für die Behandlungen um 7,6 % im Vergleich zur durchschnittlichen Dmax mit täglichen Einstellungskorrekturen (in unserer Studie mit „IGRT“ oder „dIGRT“ betitelt). Allerdings verglichen die Autoren nicht die Werte von IGRT oder non-IGRT mit denen der Planungs-CTs. Daher ließen sich bei dieser Studie keine Schlussfolgerungen bezüglich der erwarteten Dmax( also der maximalen Dosis, die bei der anfänglichen Planung von einem Strahlentherapeuten für den jeweiligen Patienten akzeptiert wurde) und der tatsächlichen Dmax, also der a-Dmax, ziehen.

Die bildgeführte Strahlentherapie wird bezüglich der Hochdosisbestrahlungen oder Wiederbestrahlungen im Kopf-und Halsbereich als sicher angesehen (Chopra et al., 2006; Miah et al., 2012; Montejo et al., 2011). Allerdings gibt es bisher keine systematischen Daten über die eigentliche Dosis am Rückenmark, da alle klinischen Studien, die sich mit der bildgeführten Strahlentherapie befassten, das Rückenmark nicht in die Analyse mit einbezogen (Hunter et al., 2013). Hunter et al. zum Beispiel versuchten, über den Speichelfluss aus den Parotisdrüsen Aussagen über die applizierte Dosis zu treffen, und kamen zu dem Schluss, dass die adaptive Bestrahlung nicht zu einer deutlichen Verbesserung der weiterhin möglichen Speichelproduktion führt.

Kraan et al. konzentrierten sich auf die Intensitätsmodulierte Protonentherapie (Intensity-modulated Proton Therapy, IMPT). Die Therapie erfolgte mittels SIB und es wurden 3700 Simulationen durchgeführt, die Setup, Reichweite und anatomische Varianten mit einbezogen. Die Studiengruppe konnte zeigen, dass es zwischen geplanter und applizierter Dosis zu bedeutenden Unterschieden kommen kann und sprach sich für die Durchführung von CTs während der Behandlung aus um Planungsfehler zu vermeiden und auch, falls notwendig, die adaptive Bestrahlung in Betracht zu ziehen. Die einzelnen OARs wurden zwar benannt, jedoch wird nicht genauer auf diese eingegangen (Kraan et al., 2013).

Gilbeau et al. konzentrierten sich auf Setup-Unterschiede in Bezug auf verschiedene Fixierungsmasken (3-Punkt -, 4-Punkt -, oder 5-Punkt-Fixierungsmasken) und bezogen sich nicht nur auf Kopf-und Hals-Tumore, sondern auch auf Hirntumore. Im Kopf-und Halsbereich zeigten sich keine signifikanten Setup-Abweichungen, unabhängig davon, welche Maske verwendet worden war (Gilbeau, Octave-Prignot et al. 2001).

Johansen et al. untersuchten Setup-Fehler in Bezug auf Gewichtsverlust und BMI (Body Mass Index) bei Kopf- und Hals-Tumorpatienten, sowie Patienten mit Lungenkarzinomen. Eine Zunahme der Fehler im zeitlichen Verlauf (spätere Fraktionen) konnte gemessen werden, der spezifische Grund war jedoch nicht genau definierbar. Einen Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und Setup-Fehlern fand die Gruppe um Johansen nicht (Johansen, Bertelsen et al. 2008).

Erst Cheng konnte 2016 eine Korrelation zwischen Setup-Fehlern und Gewichtsverlust nachweisen. Er zeigte, dass es bei Patienten mit einer Gewichtsabnahme von  $> 5\%$  und kleinen PTVs eher zu Setup-Fehlern vor allem in der anterior-posterior-Richtung kam (Cheng 2016).

Beim SIB werden, wie bereits beschrieben, der Tumor und die umliegenden Bereiche gleichzeitig bestrahlt, die Anzahl der Fraktionen ändert sich nicht. Das kann allerdings in einzelnen Fraktionen zu einer zu hohen Dosisabgabe führen, die dann toxische Schäden nach sich ziehen kann. Wenn die Dosierung zum Schutz der umliegenden Regionen allerdings niedriger angesetzt wird, kann es sein, dass der Boosteffekt (Bestrahlung des Tumors mit einer höheren Strahlendosis) verloren geht (Wu, Manning et al. 2000, Studer, Huguenin et al. 2006).

In der Studie von Miyazaki et al. wurde auf diese Problematik eingegangen (Miyazaki, Nishiyama et al. 2016). Hier wurden die Unterschiede zwischen SIB, SEQ-SIB und Zwei-Phasen-IMRT untersucht.

Unterteilt wurden die Bestrahlungseinheiten standardmäßig in einen PTVboost und einen PTVelective. Das PTVboost umfasst das Tumolvolumen zusammen mit einem Sicherheitsrand. Das PTVelective bezieht andere Regionen (z.B. Lymphknotenregionen) mit ein, die gefährdet sind, vom Tumor befallen zu werden. Beim SEQ-SIB (sequential-SIB) wurde ein zusätzlicher PTVboost mit derselben Dosierung pro Fraktion wie im ersten Plan durchgeführt, jedoch mit weniger Fraktionen. Der PTVelective wurde im ersten Plan sowohl beim SEQ-SIB als auch beim Zwei-Phasen-IMRT mit der gleichen Gesamtdosis bestrahlt (50 Gy in 25 Fraktionen, also mit einer Einzeldosis von 2 Gy pro Fraktion). Bei der SIB-Variante wurde der PTVelective mit 54 Gy in 30 Fraktionen bestrahlt (1,8 Gy pro Fraktion).

Für das PTVboost wurde die Dosis beim SEQ-SIB mit 2,2 Gy pro Fraktion festgelegt, im Falle des Zwei-Phasen-IMRT legte man sich auf 2 Gy pro Fraktion fest. Im ersten Plan des PTVboost kam es daher zu einer Dosis von 55 Gy (25 Fraktionen) beim SEQ-SIB und zu einer Dosis von 50 Gy beim Zwei-Phasen-IMRT. Im zweiten Plan wurde mit einer Dosis von 20 Gy in 10 Fraktionen beim Zwei-Phasen-IMRT bestrahlt und mit 11 Gy in 5 Fraktionen beim SEQ-SIB. Damit betrug die Gesamtdosis beim Zwei-Phasen-IMRT 70 Gy, beim SEQ-SIB 66 Gy im PTVboost. Der PTVboost der SIB-Variante betrug 66 Gy in 30 Fraktionen. Die Dosisgrenze für das Rückenmark wurde auf  $\leq 45$  Gy festgelegt.

Im Falle des Zwei-Phasen-IMRT konnte eine höhere Dmax am Rückenmark ( $43,9 \text{ Gy} \pm 1,0$ ) im Vergleich zum SEQ-SIB ( $40,3 \text{ Gy} \pm 1,8$ ) gemessen werden. Beim SIB waren  $42,1 \text{ Gy} \pm 1,5$  zu messen. Die hohe Dosis im Zwei-Phasen-IMRT beruht sicherlich auf der hohen Gesamtdosis im PTVboost (70

Gy) und der Inhomogenität der Bestrahlung. Obwohl beim SEQ-SIB eine ausgeprägtere Inhomogenität der Bestrahlung bestand als beim SIB, fiel die Dmax am Rückenmark deutlich niedriger aus (Miyazaki, Nishiyama et al. 2016). Eine Begründung für diese Abweichung ist möglicherweise, dass die Änderung des Bestrahlungsplans beim SEQ-SIB zu einer räumlichen Verschiebung des Dmax im Bereich des Rückenmarks geführt hat. Eine dezidierte Schlussfolgerung fand sich nicht.

Präklinische Daten zeigen, dass bei inhomogener Dosisverteilung–z.B. bei einer IMRT–das Rückenmark deutlich von der Bestrahlung des umgebenden Gewebes beeinflusst wird und es so zu höherer Neurotoxizität kommen kann.

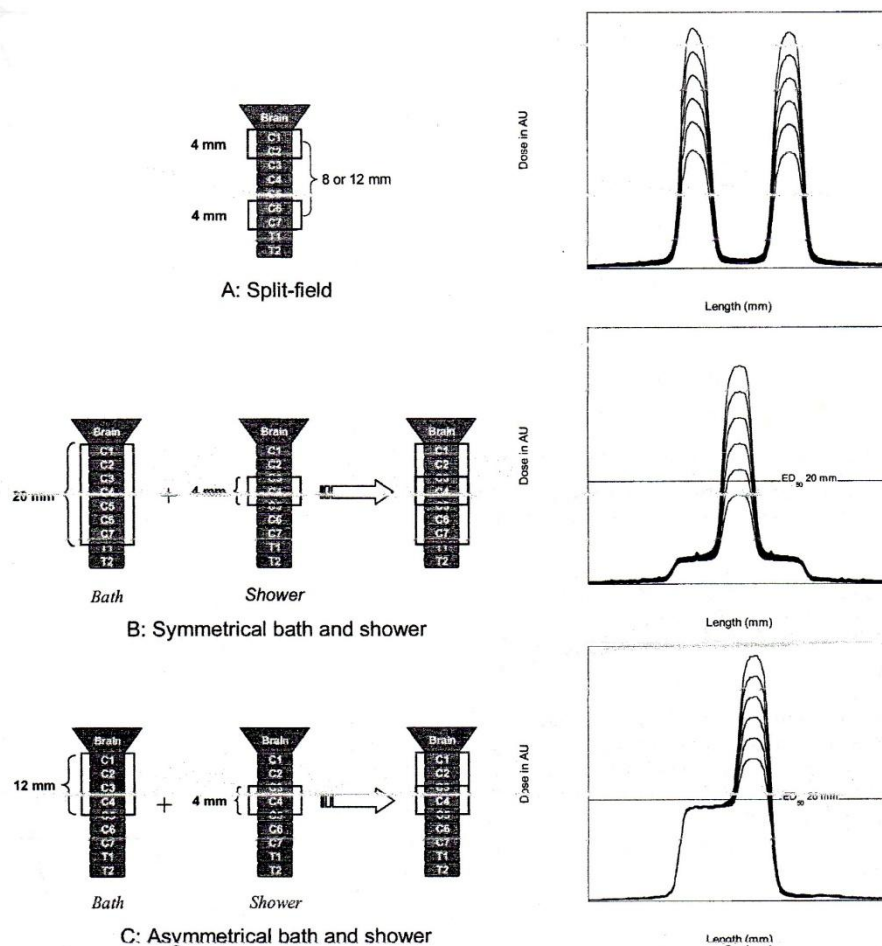
Dies wurde in den „bath and shower experiments“ untersucht (Bijl, van Luijk et al. 2003, Bijl, van Luijk et al. 2006). Das Ziel dieser Studien war, herauszufinden, wie sich eine ungleichmäßige Dosisverteilung auf das zervikale Rückenmark von Ratten auswirkt. Es gab zwei Gruppen. Zum einen eine „split-field“-Gruppe, in der ober- und unterhalb von C4 zwei jeweils vier mm-lange Abschnitte bestrahlt wurden. In der zweiten Gruppe ging es darum, ein großes Volumen mit relativ niedrigen Dosen zu bestrahlen („bath“) sowie ein kleines Volumen mit hohen Dosen zu bestrahlen („shower“). Eine weitere Unterteilung dieser „bath and shower“-Gruppe erfolgte in asymmetrisch und symmetrisch (Abb. 27).

Als Endpunkt wurden die zuerst zu beobachtenden Lähmungserscheinungen der Vorder- und Hinterbeine der Ratten gewählt.

Histologisch zeigte sich, dass bei den Ratten mit Lähmungserscheinungen ein diffuser Zelltod innerhalb der weißen Substanz im Bereich der „shower“-Bestrahlung stattgefunden hatte. Die Gebiete mit niedrig bestrahlter Dosis zeigten keine histologischen Veränderungen.

2006 konnten Bijl et al. zusätzlich nachweisen, dass bei einer Protonenbestrahlung die Toleranz des Rückenmarks bezüglich hoher Dosen in kleinen Volumina (shower) stark von der niedrigdosierte Bestrahlung des umgebenden Gewebes abhängt. Am größten war der Effekt bei einem kleinen „shower“-Bereich von zwei mm (Bijl, van Luijk et al. 2006).





**Abbildung 27:** Grafische Darstellung der „bath-and-shower“-experiments von Bijl et al. (Bijl, van Luijk et al. 2003)

Es wurde bereits in anderen Studien (Tierversuchen) nachgewiesen, dass die weiße Substanz sensibler auf Bestrahlung als die graue Substanz reagiert (van Luijk, Bijl et al. 2001, Medin, Foster et al. 2011). In der Studie von Medin et al. 2011 wurden Minipigs untersucht. Auch hier wurden als Endpunkt motorische Defizite der Schweine festgelegt. Danach erfolgte eine histologische Untersuchung des zervikalen Rückenmarks. Bestrahlt wurde der Bereich von Mitte C4 bis Mitte C7. Zentrum des Bestrahlungsfeldes war anders als bei Bijl et al. 2003/2006 (C4) C6.

14 der 26 Schweine entwickelten motorische Defizite auf der bestrahlten Seite. 11 Schweine zeigten keinerlei Symptome. Histologisch zeigte sich ein Zelltod im Bereich der weißen Substanz. Nur bei einem Schwein, das mit 36 Gy bestrahlt wurde, kam es zusätzlich zu vaskulären Läsionen, die bis in die graue Substanz reichten.

Für die alltägliche Praxis heißt dies letztendlich, dass trotz ausgefeilter technischer Fortschritte eine „menschliche“ Überprüfung der Lagerung und Einstellungen notwendig ist, da es immer wieder zu Fehlern kommt. Die Folge-Strahlenschäden lassen sich mitunter erst Monate-Jahre später feststellen, so dass eine Fehlerkette nur schwer nachvollzogen werden kann. Bisher gibt es auch

keine präklinischen oder klinischen Daten, die das Vorkommen des höheren Dosisanteils im vorderen Abschnitt des Rückenmarks und mögliche Therapieoptionen detaillierter untersuchen.

Diese Auffälligkeit gilt es auch in unserer Klinik zu beachten. Ob dies durch Lagerung verhindert werden kann oder ob dies tatsächlich allein der anatomischen Nähe zum Bestrahlungsgebiet zu zuschreiben ist, wird sich noch herausstellen. Dann muss allerdings die Größe des Bestrahlungsfeldes, analog zu einem „shrinking field“ deutlich abgeändert werden.

Die Aussagekraft dieser Arbeit ist sicherlich durch die geringe Patientenzahl eingeschränkt. Allerdings war es trotz der geringen Zahl an Patienten möglich, Tendenzen darzustellen. Um die klinisch fassbaren Folgen der Dosisabweichungen zu dokumentieren, hätte man auch zusätzlich die Patienten zu einem Follow-Up einbestellen können.

Die MVCTs wurden auf einem bestimmten Halswirbelsäulen-Abschnitt analysiert, ob es in den weiter kranial oder kaudal liegenden Bereichen zu möglicherweise gravierenderen Abweichungen kommt, kann mit den vorliegenden Daten nicht bestimmt werden.

Es lassen sich aber nun gewisse Rückschlüsse auf die Führung der Bestrahlung und der Folgen für das Rückenmark ziehen.

## **7 Schlussfolgerung**

In dieser Studie konnte aufgezeigt werden, dass es ohne die Durchführung täglicher Bildgebung vor Bestrahlung zu deutlich höheren a-Dmax im Bereich des Rückenmarks kommt, als eigentlich mittels der plan-Dmax kalkuliert wurde. Zwar kommt es auch trotz täglicher Bildführung zu Abweichungen der a-Dmax im Vergleich zur plan-Dmax, jedoch lässt sich die a-Dmax deutlich reduzieren.

Schubert et al. wiesen bereits 2009 nach, dass im Allgemeinen Fehler im Setup mittels täglicher Bildgebung bei Patienten unabhängig von der Tumorlokalisierung insgesamt reduziert werden können (Schubert, Westerly et al. 2009).

Trotz mehrfacher Korrekturen kommt es weiterhin zu Setupfehlern, zum Beispiel durch die unwillkürlichen Bewegungen des Patienten oder durch die Veränderungen des Körpers (Schwellungen, Gewichtsabnahme...). Zudem kann es durch die letzten manuell durchgeführten Korrekturen immer wieder zu kleinen Fehlern kommen, die jeweils Untersucher-abhängig sind. Diese sollten sich jedoch durch gute und regelmäßige Schulungen sowie Standardisierung vermeiden oder auf insignifikante Abweichungen reduzieren lassen.

Bezüglich der möglichen Rückenmarksschädigungen gibt es mittlerweile viele Tierstudien, aber nur wenige retrospektive Studien, die Strahlenschäden am Menschen und insbesondere am menschlichen Rückenmark untersuchen. Da man seit langem versucht das Dosismaximum am Myelon von 50 Gy nicht zu überschreiten (Emami, Lyman et al. 1991), gibt es glücklicherweise auch insgesamt wenig Patienten, die von diesen Schäden tatsächlich betroffen sind.

Es sollte jedoch weiterhin Priorität sein, die  $a$ -Dmax im Bereich der OARs und in diesem Fall, des Rückenmarks, so hoch wie nötig und so gering wie möglich zu halten. Eine gute Therapieoption, wie wir hier deutlich zeigen konnten, ist die dIGRT-Variante. Natürlich muss weiter untersucht werden, ob dies bei jeder Bestrahlungsform und Tumorkalisation in dieser Art notwendig ist oder ob man nicht auch in manchen Fällen die tägliche Bildführung auf ein- oder zweimal pro Woche reduzieren kann, da sonst doch ein gewisser organisatorischer und personeller Aufwand besteht. Ob dies prinzipiell möglich ist, wurde von Duma et al. 2012 untersucht (Duma, Kampfer et al. 2012). Zu diesem Zeitpunkt gab es jedoch weiterhin deutliche Unterschiede mit Zunahme der Ungenauigkeiten bei Reduzierung der Bildführung.

Zudem kommt es auch trotz der täglichen IGRT weiterhin zu erhöhten Dosisabgaben. Wie wir nachweisen konnten, scheint es aber Patienten zu geben, bei denen es an sich zu erhöhten oder zu niedrigeren Dosisabgaben in bestimmten Fraktionen kommt. Daher sollte man vor allem bei Patienten, die eine hohe Strahlungs-dosis benötigen, die ggf. die Toleranz-dosis des Rückenmarks überschreiten könnte, an eine tägliche IGRT denken (z.B. Plattenepithelkarzinome, Weichteilkarzinome, Sarkome). Dies könnte dann auch die Myelotoxizität umliegender Rückenmarksabschnitte positiv beeinflussen (siehe auch „bath and shower“-experiments von Bijl et al.).

Die Strahlentherapie entwickelt sich rasch weiter und es wird sich zeigen, inwiefern die IGRT weiterentwickelt wird und ob die Risikoorgane in Zukunft besser geschützt werden können. Möglicherweise lassen sich Langzeitschäden in den kommen Jahren vollständig vermeiden.

## 8 Zusammenfassung

Diese Dissertation befasste sich mit der retrospektiven Datenanalyse von 20 Kopf-Hals-Tumor-Patienten. Von besonderem Interesse war die tatsächlich applizierte Bestrahlungsdosis am Rückenmark unter täglich bildgeführter Strahlentherapie (IGRT) bzw. ohne tägliche Bildführung (non-IGRT). Zudem stellte sich die Frage nach der Ursache: würden sich signifikante Fehler im Setup, also in der Bestrahlungsplanung, zeigen?

Zur Verminderung der Fehleranfälligkeit und Komplexität wurde nur jede 2. Fraktion analysiert, mittels eines Vergleiches konnte aber gezeigt werden, dass es keinen relevanten Unterschied zwischen den analysierten und nicht analysierten Fraktionen gab und die Messungen dementsprechend als repräsentativ gewertet werden konnten.

Die MVCT-Bilder jeder zweiten Fraktion wurden pro Patient manuell mit den kVCT-Planungsbildern verglichen und mit Hilfe der PlannedAdaptive®-Software (TomoTherapy Inc. Madison, WI, USA) fusioniert. Dadurch ließ sich die tatsächlich applizierte Dosis am Rückenmark sowohl quantifizieren als auch lokalisieren. Zudem konnten Unterschiede im Setup (Planung vs. tatsächliche Ausrichtung) berechnet werden.

Bezüglich des Setups kam es nur im Roll-Bereich zu einem statistisch signifikanten Unterschied, im Bereich der lateralen, longitudinalen und vertikalen Ausrichtungen zeigten sich keine relevanten Fehler. Die Ungenauigkeiten im Roll-Bereich lassen sich zum Einen durch minimale Veränderungen durch die Lagerung erklären (Fixierung der Maske, unwillkürliche minimale Bewegungen des Patienten, etc.), zum Anderen durch Veränderungen im Weichteilgewebe.

In Bezug auf die applizierte Dosis am Rückenmark konnten signifikante Unterschiede der IGRT im Vergleich zur non-IGRT nachgewiesen werden. Zwar kam es bei beiden Versionen häufig zu einer zu hohen oder zu niedrigen applizierten Dosis, jedoch traten diese bei der non-IGRT wesentlich häufiger und extremer auf.

Interessanterweise konnten bei drei Patienten gar keine relevanten Veränderungen nachgewiesen werden, während es bei sieben Patienten zu einer zu niedrigen Dosisapplikation gekommen war. Die tatsächlich applizierte Dosis scheint also auch patientenabhängig zu sein.

Zudem kamen vor allem in den vorderen Bereichen des Rückenmarks eine zu hohe oder zu niedrige Dmax an, die posterioren Bereiche blieben weitestgehend verschont, was sicherlich auch an der Lage der Tumore im vorderen Kopfbereich liegt.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Patienten sicherlich von einer täglich bildgeführten Strahlentherapie im Vergleich zu einer Bestrahlung ohne tägliche Bildführung profitieren, da hier

ausgeprägte Dosisschwankungen durch ständige Korrektur eher vermieden werden können. Allerdings muss auch in diesem Bereich noch einiges verbessert werden, da es trotz ständig durchgeführter Korrekturen weiterhin zu Unterschieden bezüglich Planung und tatsächlicher Applikation kommt.

## 9 Literaturverzeichnis

Ang, K. K., R. E. Price, L. C. Stephens, G. L. Jiang, Y. Feng, T. E. Schultheiss and L. J. Peters (1993). "The tolerance of primate spinal cord to re-irradiation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **25**(3): 459-464.

Ang, K. K., A. Trotti, B. W. Brown, A. S. Garden, R. L. Foote, W. H. Morrison, F. B. Geara, D. W. Klotch, H. Goepfert and L. J. Peters (2001). "Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **51**(3): 571-578.

Bentzen, S. M., L. S. Constine, J. O. Deasy, A. Eisbruch, A. Jackson, L. B. Marks, R. K. Ten Haken and E. D. Yorke (2010). "Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues." International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics **76**(3, Supplement): S3-S9.

Bijl, H. P., P. van Luijk, R. P. Coppes, J. M. Schippers, A. W. Konings and A. J. van der Kogel (2002). "Dose-volume effects in the rat cervical spinal cord after proton irradiation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **52**(1): 205-211.

Bijl, H. P., P. van Luijk, R. P. Coppes, J. M. Schippers, A. W. Konings and A. J. van der Kogel (2003). "Unexpected changes of rat cervical spinal cord tolerance caused by inhomogeneous dose distributions." Int J Radiat Oncol Biol Phys **57**(1): 274-281.

Bijl, H. P., P. van Luijk, R. P. Coppes, J. M. Schippers, A. W. Konings and A. J. van Der Kogel (2005). "Regional differences in radiosensitivity across the rat cervical spinal cord." Int J Radiat Oncol Biol Phys **61**(2): 543-551.

Bijl, H. P., P. van Luijk, R. P. Coppes, J. M. Schippers, A. W. Konings and A. J. van der Kogel (2006). "Influence of adjacent low-dose fields on tolerance to high doses of protons in rat cervical spinal cord." Int J Radiat Oncol Biol Phys **64**(4): 1204-1210.

Chan, A. T. C., V. Grégoire, J.-L. Lefebvre, L. Licitra, E. P. Hui, S. F. Leung, E. Felip and o. b. o. t. E. E. E. G. W. Group (2012). "Nasopharyngeal cancer: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Annals of Oncology **23**(suppl 7): vii83-vii85.

Cheng, J. C.-H. (2016). "The Ratio of Weight Loss to Planning Target Volume Significantly Impacts Setup Errors in Nasopharyngeal Cancer Patients Undergoing Helical Tomotherapy with Daily MVCT." Radiology and Oncology **50**(4).

de Assis Aquino Gondim, F., MD, MSc, PhD, FAAN. (2015, 10.08.2015). "Spinal Cord, Topographical and Functional Anatomy." from <http://emedicine.medscape.com/article/1148570-overview#showall>.

Duma, M. N., S. Kampfer, T. Schuster, N. Aswathanarayana, L.-S. Fromm, M. Molls, N. Andratschke and H. Geinitz (2012). "Do We Need Daily Image-Guided Radiotherapy by Megavoltage Computed Tomography in Head and Neck Helical Tomotherapy? The Actual Delivered Dose to the Spinal Cord." International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics **84**(1): 283-288.

Duma, M. N., T. Schuster, N. Aswathanarayana, L.-S. Fromm, M. Molls, H. Geinitz and S. Kampfer (2013). "Localization and quantification of the delivered dose to the spinal cord." Strahlentherapie und Onkologie **189**(12): 1026-1031.

Emami, B., J. Lyman, A. Brown, L. Cola, M. Goitein, J. E. Munzenrider, B. Shank, L. J. Solin and M. Wesson (1991). "Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation." International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics **21**(1): 109-122.

Frenzel, T. (2006). Zielvolumendefinitionen gemäß der ICRU Reporte 50 und 62. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Radiologie, Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie.

Gatta, G., L. Botta, M. J. Sánchez, L. A. Anderson, D. Pierannunzio and L. Licitra (2015). "Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study." European Journal of Cancer **51**(15): 2130-2143.

Gilbeau, L., M. Octave-Prignot, T. Loncol, L. Renard, P. Scalliet and V. Gregoire (2001). "Comparison of setup accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors." Radiother Oncol **58**(2): 155-162.

Gregoire, V., J. L. Lefebvre, L. Licitra, E. Felip and E.-E.-E. G. W. Group (2010). "Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol **21 Suppl 5**: v184-186.

Grün, P., Lunatschek, C., Bermüller, C. (2011, 04/2015). "Kopf-Hals-Tumoren." Retrieved 01/09/2013, 2013, from <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/zentren/cccu/home/fuer-patienten-und-angehoerige/krebsbehandlung/krebs-spezifisch/kopf-hals-tumoren.html>

Gupta, B., N. W. Johnson and N. Kumar (2016). "Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge." Oncology **91**(1): 13-23.

Hadley, S. W., R. Kelly and K. Lam (2005). "Effects of immobilization mask material on surface dose." J Appl Clin Med Phys **6**(1): 1-7.

Han, C., Y. J. Chen, A. Liu, T. E. Schultheiss and J. Y. Wong (2008). "Actual dose variation of parotid glands and spinal cord for nasopharyngeal cancer patients during radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **70**(4): 1256-1262.

Huang, S. H. and B. O'Sullivan (2017). "Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer." Current Treatment Options in Oncology **18**(7): 40.

ICRU (1993). ICRU Report 50.

ICRU (1999). ICRU 62.

Johansen, J., A. Bertelsen, C. R. Hansen, J. Westberg, O. Hansen and C. Brink (2008). "Set-up errors in patients undergoing image guided radiation treatment. Relationship to body mass index and weight loss." Acta Oncol **47**(7): 1454-1458.

Kirkpatrick, J. P., A. J. van der Kogel and T. E. Schultheiss (2010). "Radiation dose-volume effects in the spinal cord." Int J Radiat Oncol Biol Phys **76**(3 Suppl): S42-49.

Kramme, R. (2007). Medizintechnik. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Kramme, R.

Krebsregisterdaten, Z. f. (2013). Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010. [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de), Robert Koch Institut.

Lacau St Guily, J., A. Rousseau, B. Baujat, S. Périé, P. Schultz, B. Barry, X. Dufour, O. Malard, J.-L. Pretet, C. Clavel, P. Birembaut and S. Franceschi (2017). "Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France: The multicentric Papillophar study." Oral Oncology **67**: 29-36.

Lecchi, M., P. Fossati, F. Elisei, R. Orecchia and G. Lucignani (2008). Current concepts on imaging in radiotherapy.

Lim-Reinders, S., B. M. Keller, S. Al-Ward, A. Sahgal and A. Kim (2017). "Online Adaptive Radiation Therapy." International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics **99**(4): 994-1003.

Lin, Y.-H., T.-L. Huang, C.-Y. Chien, H.-C. Chen, H.-C. Hsu, E.-Y. Huang, C.-J. Wang, Y.-J. Huang, Y.-M. Wang, C.-C. Huang, S.-Y. Chou, K.-C. Liao and F.-M. Fang (2018). "Pretreatment prognostic factors of survival and late toxicities for patients with nasopharyngeal carcinoma treated by simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy." Radiation Oncology (London, England) **13**: 45.

Lippert, H. P. D. m. D. p., Ed. (2006). Lehrbuch Anatomie. Urban&Fischer Verlag, Elsevier GmbH, München.

Marcus, R. B., Jr. and R. R. Million (1990). "The incidence of myelitis after irradiation of the cervical spinal cord." Int J Radiat Oncol Biol Phys **19**(1): 3-8.

Medin, P. M., R. D. Foster, A. J. van der Kogel, J. W. Sayre, W. H. McBride and T. D. Solberg (2011). "Spinal cord tolerance to single-fraction partial-volume irradiation: a swine model." Int J Radiat Oncol Biol Phys **79**(1): 226-232.

Miyazaki, M., K. Nishiyama, Y. Ueda, S. Ohira, K. Tsujii, M. Isono, A. Masaoka and T. Teshima (2016). "Preliminary analysis of the sequential simultaneous integrated boost technique for intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers." J Radiat Res.

Mul, V. E. M., J. M. A. Jong, L. H. P. Murrer, P. L. A. Ende, R. M. A. Houben, M. Lacko, P. Lambin and B. G. Baumert (2011). "Lhermitte sign and myelopathy after irradiation of the cervical spinal cord in radiotherapy treatment of head and neck cancer." Strahlentherapie und Onkologie **188**(1): 71-76.

NIH, N. C. I. (2016, 14.11.2016). "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0." from [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40).

Okada, S. and R. Okeda (2001). "Pathology of radiation myelopathy." Neuropathology **21**(4): 247-265.

Onkologie, L. (11/2012). Mundhöhlenkarzinom  
"Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms", AWMF



DKG

Deutsche Krebshilfe. **Version 2.0.**

Orlandi, E., M. Palazzi, E. Pignoli, C. Fallai, A. Giostra and P. Olmi (2010). "Radiobiological basis and clinical results of the simultaneous integrated boost (SIB) in intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: A review." Critical Reviews in Oncology/Hematology **73**(2): 111-125.

Piotrowski, T., J. Kaźmierska, A. Sokołowski, M. Skórska, A. Jodda, A. Ryczkowski, W. Cholewiński and B. Bąk (2013). "Impact of the spinal cord position uncertainty on the dose received during head and neck helical tomotherapy." Journal of Medical Imaging & Radiation Oncology **57**(4): 503-511.

Purdy, J. A. (2004). "Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions." Seminars in Radiation Oncology **14**(1): 27-40.

Rettig, E. M. and G. D'Souza (2015). "Epidemiology of Head and Neck Cancer." Surgical Oncology Clinics **24**(3): 379-396.

Richter, E., Feyerabend T. (2002). Grundlagen der Strahlentherapie, Springer Verlag Berlin Heidelberg

Ruifrok, A. C., B. J. Kleiboer and A. J. van der Kogel (1992). "Radiation tolerance and fractionation sensitivity of the developing rat cervical spinal cord." Int J Radiat Oncol Biol Phys **24**(3): 505-510.

Ruifrok, A. C., B. J. Kleiboer and A. J. van der Kogel (1992). "Reirradiation tolerance of the immature rat spinal cord." Radiother Oncol **23**(4): 249-256.

Ruifrok, A. C., L. C. Stephens and A. J. van der Kogel (1994). "Radiation response of the rat cervical spinal cord after irradiation at different ages: tolerance, latency and pathology." Int J Radiat Oncol Biol Phys **29**(1): 73-79.

Sautter-Bihl, P. D. m. M.-L. (2015, 09/2015). "Obere Einflusstauung." Retrieved 21/08/2015, 2015, from <http://www.klinikum-karlsruhe.com/medizin/medizinische-kliniken/klinik-fuer-radioonkologie-und-strahlentherapie/informationen-fuer-aerzte/obere-einflusstauung.html>

Schubert, L. K., D. C. Westerly, W. A. Tome, M. P. Mehta, E. T. Soisson, T. R. Mackie, M. A. Ritter, D. Khuntia, P. M. Harari and B. R. Paliwal (2009). "A comprehensive assessment by tumor site of patient setup using daily MVCT imaging from more than 3,800 helical tomotherapy treatments." Int J Radiat Oncol Biol Phys **73**(4): 1260-1269.

Schwartz, D. L., A. S. Garden, J. Thomas, Y. Chen, Y. Zhang, J. Lewin, M. S. Chambers and L. Dong (2012). "Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **83**(3): 986-993.

Stoiber, E. M., N. Bougatf, H. Teske, C. Bierstedt, D. Oetzel, J. Debus, R. Bendl and K. Giske (2017). "Analyzing human decisions in IGRT of head-and-neck cancer patients to teach image registration algorithms what experts know." Radiation Oncology **12**(1): 104.

Studer, G., P. U. Huguenin, J. B. Davis, G. Kunz, U. M. Lutolf and C. Glanzmann (2006). "IMRT using simultaneously integrated boost (SIB) in head and neck cancer patients." Radiat Oncol **1**: 7.

Van Dyk, J., Kron, T., Bauman, G., Bautista, J. (2001). Tomotherapy: A "Revolution" in Radiation Therapy, London Regional Cancer Center and University of Western Ontario.

van Luijk, P., H. P. Bijl, R. P. Coppes, A. J. van der Kogel, A. W. Konings, J. A. Pikkemaat and J. M. Schippers (2001). "Techniques for precision irradiation of the lateral half of the rat cervical spinal cord using 150 MeV protons [corrected]." Phys Med Biol **46**(11): 2857-2871.

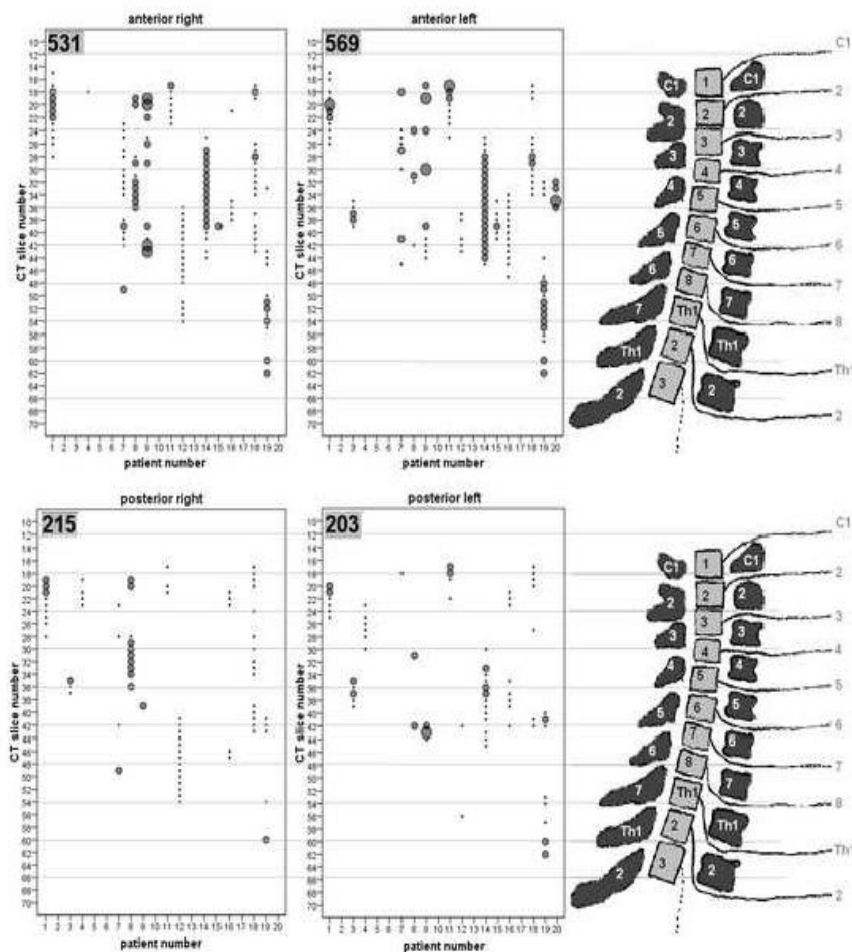
Verbakel, W. F. A. R., J. P. Cuijpers, D. Hoffmans, M. Bieker, B. J. Slotman and S. Senan (2009). "Volumetric Intensity-Modulated Arc Therapy Vs. Conventional IMRT in Head-and-Neck Cancer: A Comparative Planning and Dosimetric Study." International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics **74**(1): 252-259.

Welsh, J. S., M. Lock, P. M. Harari, W. A. Tome, J. Fowler, T. R. Mackie, M. Ritter, J. Kapatoes, L. Forrest, R. Chappell, B. Paliwal and M. P. Mehta (2006). "Clinical implementation of adaptive helical tomotherapy: a unique approach to image-guided intensity modulated radiotherapy." Technol Cancer Res Treat **5**(5): 465-479.

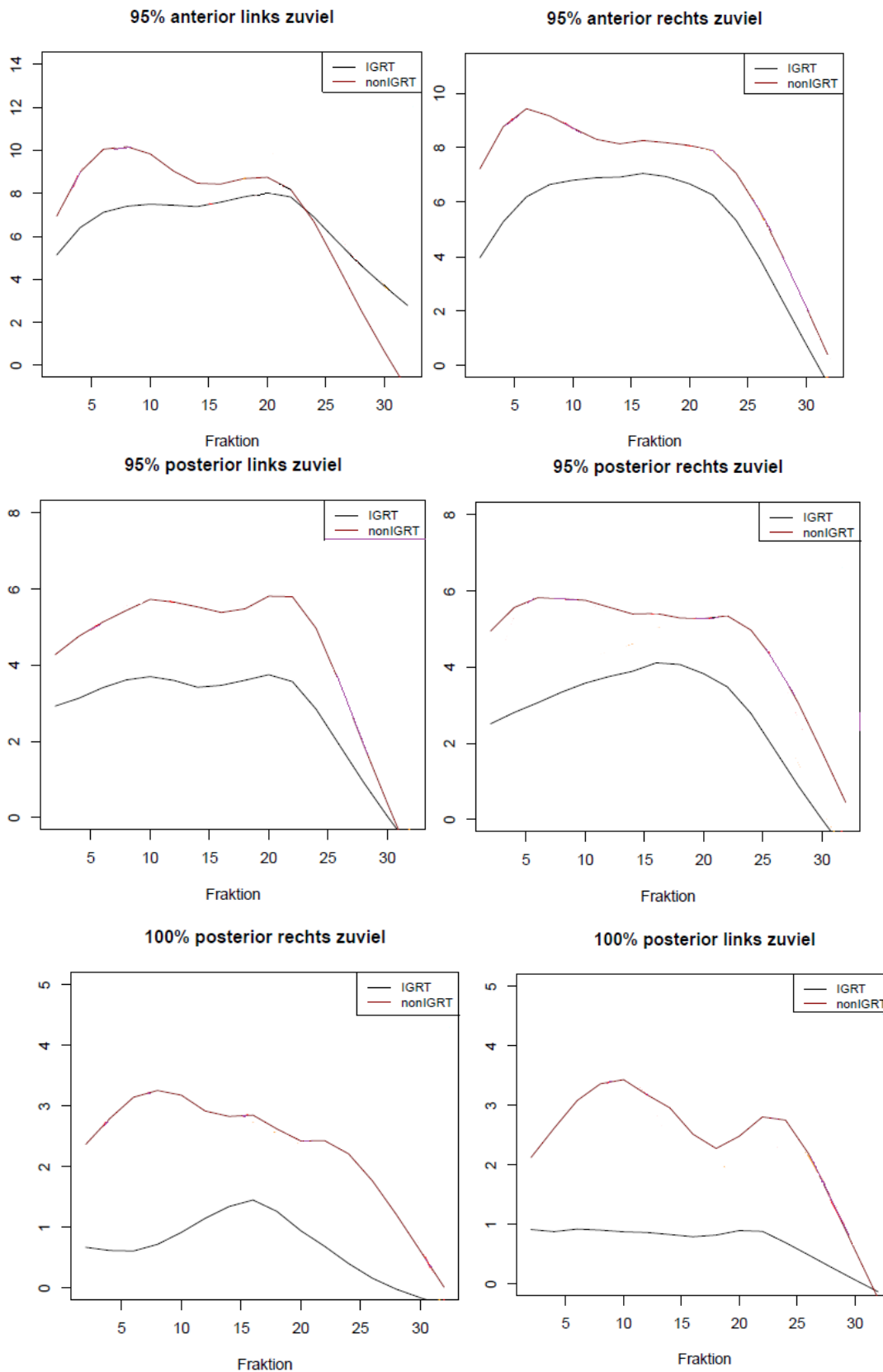
Wu, Q., M. Manning, R. Schmidt-Ullrich and R. Mohan (2000). "The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study." Int J Radiat Oncol Biol Phys **46**(1): 195-205.

Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), G. d. e. K. i. D. e. V. (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Kapitel 2: Epidemiologie von Krebserkrankungen, Robert - Koch - Institut: 42-45.

## 10 Anhang



**Abbildung 28:** Verteilung der a-Dmax bezüglich der betroffenen Quadranten des Rückenmarks. Die y-Achse entspricht den jeweiligen CT-Bildern in der Reihenfolge der Nummerierung (1 = erstes Schnittbild). Bei den meisten Patienten lag C1, also der erste Halswirbel, auf der Höhe des CT-Schnittbildes  $12 \pm 3$ , während Th1, also der erste thorakale Wirbel, auf CT-Schnittbildhöhe  $54 \pm 3$  lag. Die x-Achse entspricht den Zahlen, die den Patienten zugeordnet wurden. Die grauen Rechtecke stellen das tatsächliche Vorkommen einer höher als geplanten a-Dmax für alle Patienten pro Quadrant dar. Die Blasen entsprechen den jeweils betroffenen CT-Schnittbildern. Die größten Blasen, entsprechen den CT-Schnitten, die von jeder hohen Dosis betroffen waren. Die zweitgrößten entsprechen denen, die in über 50 % der Fälle betroffen waren, während die kleinsten in weniger als 50 % der Fälle betroffen waren (Duma, Schuster et al. 2013).



**Abbildung 29:** Darstellung der a-Dmax jeweils für das IGRT- und non-IGRT-Szenario in allen Quadranten. 95 % bedeuten 95 % und mehr des Planungs-Dmax, 100 % bedeuten 100 % und mehr. Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Szenarien. Siehe auch Abb. 16 und 17.

## **11 Danksagung**

Nach Jahren mit Phasen intensiver Arbeit möchte ich mich hiermit bei allen bedanken, die mich bei der Entwicklung und Fertigstellung dieser Dissertation tatkräftig unterstützt haben. An erster Stelle meine Betreuerin, PD Dr.med. Dr.medic. Duma, die mich immer wieder herausgefordert hat. Auch meinem Doktorvater, Prim. Univ.-Prof. Dr. Geinitz, der mich bei den letzten Schritten besonders unterstützt hat, gilt besonderer Dank.

Diese Doktorarbeit widme ich meiner Familie und auch meinen Freunden, die mir in den letzten Jahren immer wieder Mut zugesprochen und mich unterstützt haben. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

## **12 Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der ausgewiesenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Sämtliche Stellen, die dem Wortlaut nach anderen gedruckten oder im Internet verfügbaren Werken entnommen sind, habe ich durch genaue Quellenangaben kenntlich gemacht.

Ingolstadt, 06.05.2018

Nandana Aswathanarayana