



**RADIOLOGISCHE
ALLIANZ**

Radiologie · Nuklearmedizin · Strahlentherapie



**Hochschule für Angewandte
Wissenschaften Hamburg**
Hamburg University of Applied Sciences

**Retrospektive Planungsstudie
zur Strahlentherapie des Mammakarzinoms
mit simultan integriertem Boost: 3D-konformale
versus kombinierte IMRT- und VMAT-Technik**

Bachelorarbeit

Im Fachbereich Medizintechnik

vorgelegt von

Vincent Jöst

Hamburg, 12. Februar 2014

Erstgutachter: Prof. Dr. Friedrich Ueberle

Zweitgutachter: M.Sc. Matthias Kretschmer

Danksagung

Hiermit möchte ich einen großen Dank an die gesamte Abteilung der Strahlentherapie der Radiologischen Allianz aussprechen, die mich nicht nur fachlich stets unterstützt sondern auch für viel schöne Momente und eine gute Stimmung gesorgt hat. Ein besonderer Dank geht auch an Matthias Kretschmer für die großartige Betreuung meiner Abschlussarbeit.

Meinen Kollegen im UKE und im Besonderen Ilse König danke ich für die Unterstützung und die Bereitstellung von 4D-CT-Daten.

Herrn Professor Ueberle danke ich im Besonderen für die fachliche Unterstützung seitens der Hochschule für Angewandte Wissenschaften in Hamburg.

Zum Abschluss meines Studiums möchte ich mich bei meiner Familie und vor allem bei meinen Eltern für das Ermöglichen und die Unterstützung bedanken, die ich zu jeder Zeit meines Studiums genießen konnte.

Auch bei Alina möchte ich mich für die Unterstützung und Geduld, vor allem in den unruhigen Zeiten der Klausuren und der Abschlussarbeit, bedanken.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben. Alle Textstellen, Abbildungen und Tabellen, die aus Veröffentlichungen entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht.

Hamburg, den

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	I
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	II
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS	VI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
1 EINLEITUNG	1
2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN	3
2.1 ENTSTEHUNG DER STRAHLENTHERAPIE	3
2.2 PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN	4
2.3 DOSISWIRKUNG UND STRAHLENBIOLOGIE	6
2.4 GRUNDLAGEN DER RADIOONKOLOGIE	7
2.4.1 <i>Volumendefinition & Zielvolumenkonzept</i>	9
2.4.2 <i>3D-konformale Bestrahlung</i>	10
2.4.3 <i>Intensitätsmodulierte Strahlentherapie - IMRT</i>	10
2.4.4 <i>Volumen Intensitätsmodulierte Arc Therapie - VMAT</i>	13
2.4.5 <i>Qualitätssicherung</i>	14
2.5 EPIDEMIOLOGIE DES MAMMAKARZINOMS	15
2.5.1 <i>Anatomie der weiblichen Brust</i>	15
2.5.2 <i>Indikation gemäß Leitlinien</i>	15
2.5.3 <i>Risikoorgane</i>	16
3 MATERIAL & METHODE	17
3.1 MATERIAL	17
3.1.1 <i>Computertomographie</i>	17
3.1.2 <i>Treatment Planning System: Eclipse</i>	17
3.1.3 <i>Linearbeschleuniger Truebeam STx</i>	17
3.2 STUDIENDESIGN	18
3.2.1 <i>Patientenkollektiv & Auswahlkriterien</i>	18
3.2.2 <i>Konturierung</i>	18
3.2.3 <i>Vorstudie</i>	19
3.2.4 <i>Planungskriterien</i>	20
3.3 KONVENTIONELLE UND DYNAMISCHE BESTRAHLUNGSPLANUNG	22
3.3.1 <i>Konventionelle 3D-konformale Planung</i>	22
3.3.2 <i>Hybrid-Planung</i>	23
3.4 DVH-ANALYSE UND STATISTISCHE TESTS	26
	III

3.5	PLANVERIFIKATION	27
4	ERGEBNISSE	29
4.1	VORSTUDIE	29
4.2	ZIELVOLUMEN	29
4.3	RISIKOORGANE	32
4.4	TECHNISCHE PARAMETER	37
4.5	ATEMBEWEGLICHKEIT & AUSWIRKUNG	40
5	DISKUSSION	42
6	LITERATURVERZEICHNIS	51

Abbildungsverzeichnis

Bild 2.1: Schematische Darstellung des Compton-Effekts	5
Bild 2.2: DVH für einen Bestrahlungsplan des Mammakarzinoms im SIB-Konzept.....	8
Bild 2.3: Darstellung der Dosisverteilung im Körper des Patienten	9
Bild 2.4: Darstellung der Fluenzmodulation einer Einstrahlrichtung	12
Bild 2.5: Darstellung einer konventionellen- sowie intensitätsmodulierten Dosisverteilung ...	13
Bild 2.6: Darstellung der Anatomie der weiblichen Brust.....	15
Bild 3.1: Darstellung des Planungs-CTs sowie des 3D-Modells im TPS	19
Bild 3.2: Beams Eye View (BEV) der medialen Mamma- und SIB-Tangente	22
Bild 3.3: Darstellung der Einstrahlrichtungen eines 3D-CRT Plans	23
Bild 3.4: Messaufbau und exemplarisches Beispiel der dosimetrischen Messergebnisse.....	28
Bild 4.1: Darstellung der Dosisverteilungen derselben CT-Schicht für beide Techniken	31
Bild 4.2: Vergleich typischer DVHs beider Planungstechniken.....	32
Bild 4.3: Häufigkeitsverteilung der mittleren Herzbelastung für n = 20 Patienten	34
Bild 4.4: Häufigkeitsverteilung der mittleren Herzbelastung des linksseitigen Mammakarzinoms	34
Bild 4.5: Darstellung des Wertes V_{5Gy} für die Struktur NT in Abhängigkeit des Volumens.....	36
Bild 4.6: Niedrigdosisbelastung der ipsilateralen Lunge für beide Techniken.....	36
Bild 4.7: Boxplot der abgestrahlten Monitorunits beider Techniken.....	38
Bild 4.8: Boxplot der mittleren Behandlungszeit beider Techniken.....	39
Bild 4.9: Boxplot der Werte des γ -Kriteriums ($\gamma < 1$) der Hybrid-Pläne.....	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Toleranzdosen der OAR gemäß RTOG	21
Tabelle 3.2: Initiale Optimierungsvorgaben für die inverse IMRT-Planung.....	24
Tabelle 4.1: Darstellung der ausgewerteten PTV Parameter	30
Tabelle 4.2: Resultate für die Risikoorgane und das Normalgewebe	33
Tabelle 4.3: Darstellung der technischen Parameter der Bestrahlung	37

Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	3D Conformal Radiation Therapy
BET	Brusterhaltende Therapie
CI	Conformity Index
CT	Computertomographie
DD	dose-difference
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
DTA	distance-to-agreement
DIBH	Deep inspiration breath hold
FFF	flattening-filter-free
Gy	Gray
HI	Homogeneity Index
HU	Hounsfield Units
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
Linac	Linear Accelerator
MU	Monitor Units
MLC	Multi-Leaf-Collimator
NT	Normal Tissue
OAR	Organ at Risk
PTV	Planning target volume
SIB	Simultan integrierter Boost
SSD	source-surface-distance
TPS	Treatment Planning System
TT	Treatment Time
TNM	tumor-nodes-metastases
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy

1 Einleitung

Gemäß den Studien des Zentrums für Krebsregisterdaten ist Brustkrebs in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau. Im Jahr 2010 lag die geschätzte Zahl der in Deutschland an Brustkrebs neuerkrankten Frauen bei ca. 70.340. Für das Jahr 2014 prognostiziert die aktualisierte Studie eine Steigerung der Neuerkrankungen auf ca. 75.200 Fälle pro Jahr. Der Anstieg der Neuerkrankungen ist unter anderem auf verbesserte Screening- und Vorsorgemaßnahmen sowie den fortschreitenden demographischen Wandel zurückzuführen. Doch auch das Gesamtüberleben hat sich in den letzten Jahren durch bessere Therapieverfahren erhöht [1]. Nach Empfehlung der aktuellen Leitlinie ist das Vorgehen bei einer nicht fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung die primäre Tumorsektion mit anschließender adjuvanter Strahlentherapie zur Senkung des Lokalrezidivrisikos [2].

Im Bereich der Strahlentherapie wird häufig die 3D-CRT (engl., 3D Conformal Radiation Therapy) als klinisch etabliertes Verfahren für die Behandlung von Brustkrebs angewandt. Um die Behandlungsdauer der Strahlentherapie zu verkürzen, wird in den letzten Jahren vermehrt das sogenannte SIB-Konzept (simultan integrierter Boost) angewandt, dem ein normofraktioniertes Schema zu Grunde liegt. Eine Forschungsgruppe aus der Universitätsmedizin Göttingen konnte zeigen, dass das SIB-Konzept im Vergleich zur konventionellen sequentiellen Methode in Bezug auf die biologische Wirksamkeit und die Vermeidung von Nebenwirkungen von Vorteil ist [3]. Auch die Fachgesellschaft DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) rät seit Anfang 2013 vermehrt zur Nutzung dieses Boost-Verfahrens [4]. Bei anderen Indikationen halten neuentwickelte Therapieverfahren wie die VMAT (engl., Volumetric Modulated Arc Therapy) Einzug in die klinische Routine. Die VMAT kann im Vergleich zur 3D-CRT die Dosisverteilung im Zielvolumen konformaler gestalten und gleichzeitig die Risikoorgane besser schonen [5], [6], [7]. Der Nachteil der VMAT ist eine vergleichsweise hohe Niedrigdosisbelastung der durchstrahlten Gebiete, die der 3D-CRT und klassischen IMRT (engl., Intensity Modulated Radiation Therapy) unterlegen ist. Trotz einiger VMAT-Studien und ersten positiven Ergebnissen mit der VMAT für die Brustbestrahlung konnte sich diese Technik in der klinischen Routine, unter anderem wegen des Nachteils der hohen Niedrigdosisbelastung, nicht durchsetzen. In dieser Studie soll nun eine neue Technik evaluiert werden, die das tangentielle Beam-Setup der klassischen 3D-CRT beibehält und die Feld-in-Feld-Technik durch eine invers geplante IMRT-Technik (2-Felder) ersetzt. Der SIB soll dabei in Form eines VMAT-Bogens realisiert werden. Es soll untersucht werden, ob die hier vorgestellte Hybrid-Technik die Risikoorgane besser schonen und gleichzeitig die Niedrigdosisbelastung durch das klassische Beam-Setup in einem tolerierbaren Rahmen halten kann. Weiterhin ist die elementare Frage dieser Studie, ob die Niedrigdosisbelastung durch Verwendung der

Hybrid-Technik wesentlich höher ist als die der 3D-CRT und ob mit den neuen Bestrahlungstechniken bessere Ergebnisse in der Dosiskonformität im Zielvolumen erzielt werden können. Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Darby et al. zeigt die Notwendigkeit auf, die mittlere Herzdosis so gering wie möglich zu halten, um kardiale Nebenwirkungen bei der Bestrahlung der Brust zu vermeiden [8]. Die Kombination aus SIB und Hypofraktionierung ist Gegenstand aktueller Forschung und könnte die Behandlungszeit weiter verkürzen. Dingemans et al. konnten in einer kürzlich veröffentlichten Phase-II-Studie eine gute Verträglichkeit der hypofraktionierten Nachbestrahlung des Mammakarzinoms mit SIB beobachten (n = 151) [9]. In diesem Zusammenhang ist eine Phase-II-Anschlussstudie der ARO (Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie) geplant, in der die Akuttoxizität bei hypofraktionierter SIB-Bestrahlung untersucht werden soll. Die neue Hybrid-Technik könnte auch in diesem Konzept dazu beitragen, die Risikoorgane bei höheren Einzeldosen besser zu schonen.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Entstehung der Strahlentherapie

Ende des 19. Jahrhunderts entdeckte Wilhelm Conrad Röntgen die Röntgenstrahlung und somit auch die Grundlage der modernen Strahlentherapie. Mit der umgehend aufgenommenen Röntgenaufnahme einer Hand war das diagnostische Potential der neuen Entdeckungen belegt. Es dauerte nicht lange bis auch die therapeutischen Möglichkeiten erkannt und vor allem in der Dermatologie und Gynäkologie genutzt wurden. Dies begründet sich auf die anfangs ungefilterte und weiche Röntgenstrahlung, die ohne Hilfsmittel und strahlenbiologischer Kenntnisse eingesetzt wurde und somit zu Haarausfall, verbrannter Haut und Hautstörungen führte. Große technische Entwicklungen in den Anfängen des 20. Jahrhunderts, wie beispielsweise die Filterung und Aufhärtung der Strahlung und die Entwicklung der Glühkathodenröhre, brachten vor allem die Teletherapie (griechisch: fern), bei der die Strahlenquelle nicht in unmittelbarer Nähe zu der behandelnden Struktur stehen muss, voran.

Der Durchbruch der Strahlenbehandlung erfolgte mit der Entwicklung der Beschleuniger, wobei die anfänglich verwendeten Betatrons in den 1970er Jahren durch die stabileren Linearbeschleuniger abgelöst wurden. Auch die Brachytherapie (griechisch: kurz, nah), die durch den Kontakt der Strahlenquelle mit der zu behandelnden Struktur charakterisiert ist, wurde schnell weiterentwickelt und mündete in der Entwicklung moderner Afterloading-Geräte, die vor allem den Strahlenschutz für Anwender verbesserte. Die anfänglichen strahlenbiologischen Kenntnisse und Forschungen befassten sich mit der fraktionierten Bestrahlung und weiteten sich bis zu der Kombination von Strahlenbehandlung und Chemotherapie aus. Mit Fraktionierung ist die Aufteilung der Gesamtdosis in einzelne zeitlich getrennte Fraktionen gemeint. Hierbei werden verschiedene Zellmechanismen genutzt um eine optimale Schonung des Normalgewebes im Vergleich zu den Tumorzellen zu erreichen. Die erstmalige Vorstellung der postoperativen Bestrahlung eines Mammakarzinoms erfolgte 1926 durch Otto Jüngling. Die Anfänge der Bestrahlungsplanung zeichneten sich durch die Anwendung von Isodosen (Darstellung von Punkten mit gleicher Dosis auf einer Linie) und die Darstellung von zweidimensionalen Dosisverteilungen sowie die Verwendung von Mehrfeldtechniken aus. Die Weiterentwicklung der Bestrahlungsplanung und der interdisziplinären Arbeitsweise von Medizinern, Ingenieuren und Physikern hat zu einer stetig besser werdenden Qualität der Bestrahlung und Reduktion der Nebenwirkungen geführt und gipfelte zuletzt in der modernen perkutanen Bestrahlung mittels Linearbeschleuniger. Durch die Kollimation und Anpassung der Strahlenfelder an die Tumorform, zunächst durch Bleiblenen und Keilfilter und später durch die Entwicklung von

Multileaf-Kollimatoren (engl., Multileaf Collimator kurz MLC) für komplexere und konvex geformte Zielvolumen, etablierte sich die 3D-konformale Strahlentherapie zu einem klinischen Standardverfahren [10].

2.2 Physikalische Grundlagen

Die Wechselwirkung der Strahlung mit Materie wurde weiter erforscht und verstanden und kann heute durch verschiedene Modelle berechnet und vorhergesagt werden. In der Strahlentherapie wird ionisierende Strahlung, meist in Form von Photonen und Elektronen und seltener in Form von Protonen oder schweren Ionen, verwendet. Ionisierende Strahlung wird in direkt- und indirekt ionisierende Strahlung unterteilt. Photonen gehören zu der indirekt ionisierend Strahlung und übertragen einen Teil oder ihre gesamte Energie zunächst auf ein Hüllenelektron, welches dann wiederum durch Stoßwechselwirkungen andere Atome ionisieren kann. Das elektromagnetische Spektrum beinhaltet die gesamte Photonenstrahlung und beschreibt unter anderem das sichtbare Licht, die UV-Strahlung und auch die Röntgen-Strahlung. Röntgen-Strahlung entsteht außerhalb des Atomkerns. Trifft die Röntgen-Strahlung auf Materie, so wird ihre Intensität durch verschiedene Absorptions- und Streuprozesse geschwächt. Zu diesem Effekt tragen fünf Wechselwirkungsprozesse zwischen Photonen und Materie bei, die in Abhängigkeit von der Strahlungsenergie auftreten: Photoeffekt, Compton-Effekt, Paarbildung, klassische Streuung und die Kernreaktion. Die in der heutigen Strahlentherapie mittels Linac (engl., Linear Accelerator) verwendeten Photonen weisen Energien im Bereich von 6 bis 21 MV auf. Da der Compton-Effekt in dem hier verwendeten Energiebereich von besonderer Bedeutung ist, soll im Weiteren nur auf diesen Prozess eingegangen werden. Bei dem Compton-Effekt schlägt ein einfallendes Photon ein Elektron (im Weiteren Sekundärelektron genannt) aus der Hülle eines Atoms der durchdrungenen Materie (Ionisation) und wird unter Verlust eines Teils seiner Energie in eine andere Richtung abgelenkt (gestreut).

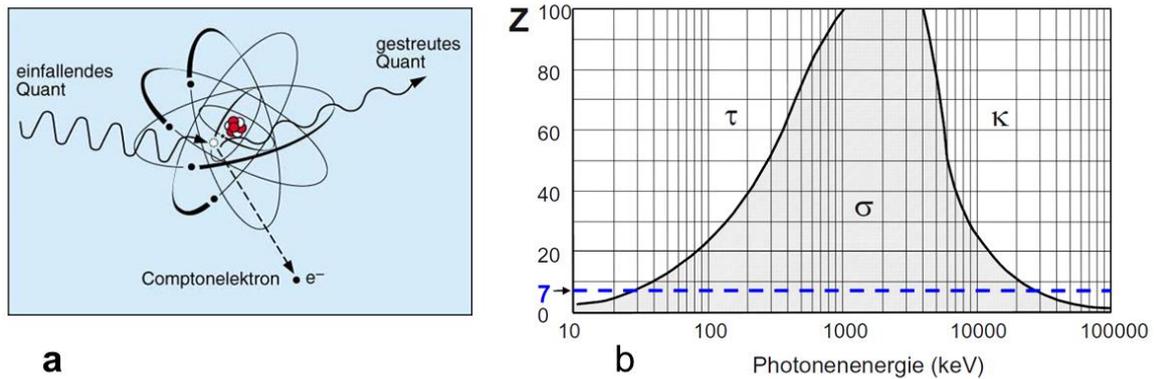


Bild 2.1: Schematische Darstellung des Compton-Effekts

a) Die Darstellung zeigt schematisch den Ablauf des Compton-Effekts. Ein einfallendes Photon überträgt einen Teil seiner Energie an ein Hüllenelektron und erfährt daraufhin eine Richtungsänderung. Das Atom wird bei diesem Vorgang ionisiert b) zeigt die Wahrscheinlichkeit mit der ein gewisser Wechselwirkungsprozess, in Abhängigkeit der Energie und der Ordnungszahl Z des Absorbers, stattfindet. In diesem Energiebereich unterscheidet man die Bereiche für den Photoeffekt τ , den Compton-Effekt σ und den Paarbildungseffekt κ . Die blau gestrichelte Linie stellt mit einer Ordnungszahl von sieben ein Material dar welches äquivalent zu Gewebe- und Phantommaterialien ist. (Quelle a: <http://www.kernfragen.de/img/kernfragen/lexikon/iklex-c02.jpg>. Quelle b: [11])

Der Wechselwirkungskoeffizient σ_c beschreibt mit welcher Wahrscheinlichkeit der Compton-Effekt auftritt. σ_c wird durch den zweistufigen Ablauf des Compton-Effekts sowohl in einen Koeffizienten σ_{tr} für die Übertragung der Energie des Photons auf das Hüllenelektron als auch in einen Koeffizienten σ_{streu} für die Streuung des einfallenden Photons aufgeteilt.

$$\sigma_c = \sigma_{tr} + \sigma_{streu} \quad (2.1)$$

Die Sekundärelektronen bewegen sich vorzugsweise in Einstrahlrichtung und tragen durch Übertragung ihrer kinetischen Energie an umliegende Atome, zum Dosisbeitrag bei. Die Photonen und Sekundärelektronen verursachen eine Dosisüberlagerung, wodurch sich das Dosismaximum in die Tiefe des Gewebes verschiebt und bei 6 MV Photonenstrahlung, die in dieser Studie verwendet wurde, ca. 15 mm beträgt. Dies wird auch Aufbaueffekt genannt. Erhöht man die verwendete Energie, so verlagert sich auch das Dosismaximum in größere Tiefen. Dies ist der Grund weshalb es mit Photonenstrahlung nicht möglich ist, eine vollkommene Dosisaufsättigung direkt unter der Hautoberfläche zu erreichen. Der Schwächungskoeffizient für Photonen wird in Abhängigkeit des Absorbermaterials durch Addition der Wahrscheinlichkeiten der zuvor genannten Wechselwirkungsprozesse ermittelt.

Die Wahrscheinlichkeiten werden hierbei durch die jeweiligen Koeffizienten der Wechselwirkungsprozesse angegeben. Vereinfacht stellt sich die Formel wie folgt dar:

$$\mu = \tau + \sigma_c + \kappa_{paar} \quad (2.2)$$

Wobei die Wahrscheinlichkeit für einen Photoeffekt durch den Photoabsorptionskoeffizienten τ , für den Compton-Effekt durch σ_c und für den Paarbildungseffekt durch κ_{paar} beschrieben wird. In Bild 2.1 ist zu erkennen, dass der Paarbildungseffekt bei Energien bis ca. 10 MeV eine untergeordnete Rolle spielt.

Durch Wechselwirkungen mit Materie wird die Intensität der Photonenstrahlung exponentiell geschwächt:

$$I(d) = I_0 * e^{-\mu d} \quad (2.3)$$

Wobei d die Schichtdicke des Absorbermaterials und μ der lineare Schwächungskoeffizient ist. μ hängt sowohl von der Dichte und dem atomaren Aufbau des Absorbermaterials als auch von der Energie der eintreffenden Strahlung ab. Die Anfangsintensität I_0 einer Photonenstrahlung wird in Abhängigkeit der Schichtdicke des Absorbermaterials sowie des linearen Schwächungskoeffizienten auf den Wert $I(d)$ reduziert [11].

2.3 Dosiswirkung und Strahlenbiologie

So wie die Strahlung durch das Absorbermaterial beeinflusst wird, so wird auch das bestrahlte Material durch den Energietransfer der Strahlung beeinflusst. Die Auswirkungen der Strahlung auf die Materie werden unter anderem durch die Begriffe der Ionendosis und Energiedosis beschrieben.

Die Ionendosis beschreibt die Anzahl der Ionen, die durch Bestrahlung in einer bestimmten Masse eines Materials erzeugt wurden:

$$D_I = \frac{dQ}{dm} \quad (2.4)$$

Wobei dQ die Anzahl der durch Bestrahlung erzeugten Ionen in der Masse dm des bestrahlten Materials ist. Physikalisch kann die Ionendosis bspw. durch eine Ionisationskammer, in der die Anzahl der erzeugten Ionen eines gewissen Luftvolumens gemessen wird, ermittelt werden.

Die Energiedosis ist die mittlere von einem Material mit einer gewissen Masse dm absorbierte Energie dE :

$$D_E = \frac{dE}{dm} \quad (2.5)$$

Die Energiedosis D_E ist abhängig vom durchstrahlten Absorbermaterial und ist eine wichtige Größe in der Dosimetrie. Die SI-Einheit, in der die Energiedosis beschrieben wird, ist das Gray (Gy).

Die Wirkung der ionisierenden Strahlung auf biologisches Gewebe kann in zwei wesentliche Prozesse unterteilt werden. Zum einen werden durch die Übertragung von Energie auf Materie Atome und Moleküle angeregt und ionisiert. Dies wird direkte Strahlenwirkung genannt und geschieht vor allem durch die erzeugten Sekundärelektronen. Zum anderen werden sekundäre chemische und biochemische Prozesse hervorgerufen. Durch die Radiolyse des Wassers werden bspw. Moleküle im Gewebe verändert und Wasserradikale erzeugt. Bei indirekten Strahlenwirkungen reagieren bspw. die erzeugten Wasserradikale mit Molekülen und so auch mit der DNA des Gewebes. Die Wirkungen auf Zellbestandteile durch direkte und indirekte Strahlenwirkung lassen sich unter anderem wie folgt zusammenfassen: Einzel- sowie Doppelstrangbrüche der DNA, Crosslinks zwischen den beiden DNA-Strängen, Basenschaden und sog. Bulky-Lesions [11].

2.4 Grundlagen der Radioonkologie

Das Ziel einer jeden Strahlenbehandlung ist es, die Tumorzellen zu zerstören und gleichzeitig das gesunde Gewebe bestmöglich zu schonen. Grundlage der modernen Strahlentherapie bildet mehrheitlich eine Computertomographie (CT), die nach Eingrenzung des zu bestrahlenden Bereichs akquiriert wird. Auf Grundlage der oben beschriebenen Röntgenabsorption werden den verschiedenen Strukturen im Körper sogenannte „Hounsfield Units“ (HU) zugeordnet und in Grauwerte am Monitor dargestellt. Die Bildgebung liefert einige Vorteile in der Bestrahlung, wie unter anderem die genaue Kenntnis über die Lokalisation des Zielvolumens, eine Lagerungskontrolle am Beschleuniger oder die Möglichkeit auf Grundlage der HU eine computergestützte Dosisberechnung im Planungsprogramm (Treatment Planning System, kurz TPS) durchzuführen. Das TPS nutzt die Informationen der HU-Verteilung, um die physikalischen Effekte der Photonenstrahlung auf das Gewebe vorherzusagen und quantitativ in Form von Isodosenlinien auf den einzelnen CT-Schichten oder qualitativ in sogenannten Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) darzustellen.

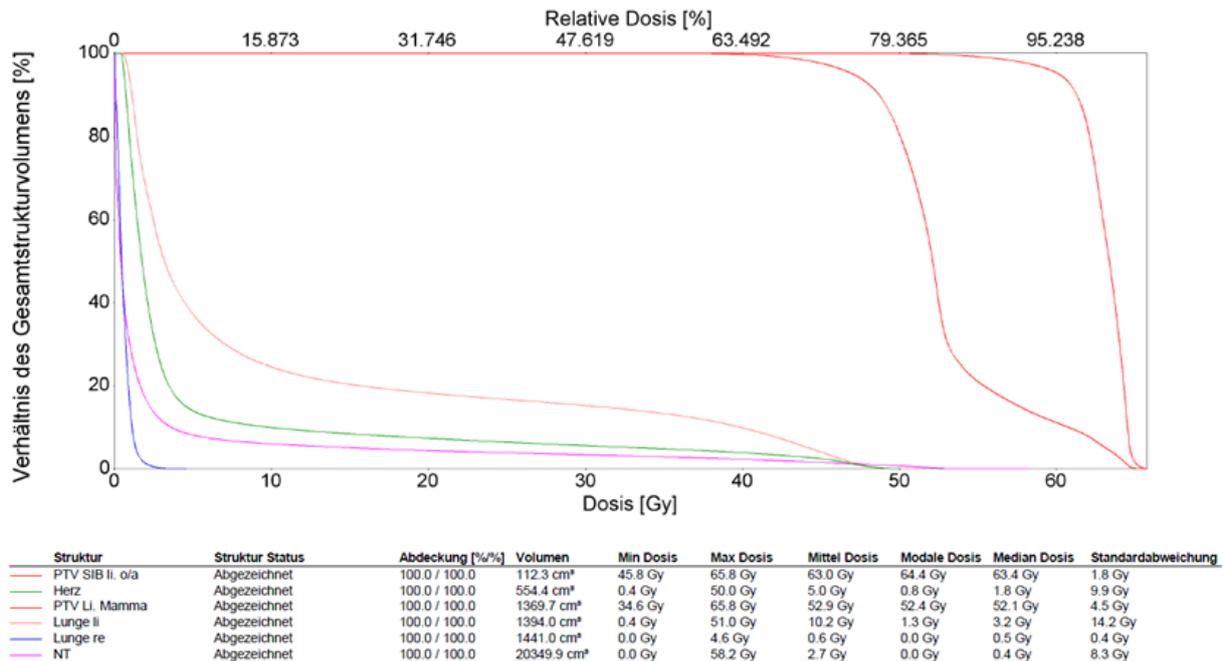


Bild 2.2: DVH für einen Bestrahlungsplan des Mammakarzinoms im SIB-Konzept

Auf diesem Bild ist ein typisches DVH einer Mammaplanung mit SIB dargestellt. Die PTVs Mamma und SIB sind in Rot dargestellt, die ipsilaterale Lunge in Rosa, das Herz in Grün und die kontralaterale Lunge in Blau. Die Dosisbeschränkung der ipsilateralen Lunge liegt bei 20 % des Volumens und 20 Gy. Je steiler die Kurven der PTVs abfallen, desto größer ist der Dosisgradient und desto besser wird die Dosis auf dieses Volumen beschränkt. Die verschriebenen Dosen in diesem Beispiel sind 51 Gy auf das PTV Mamma und 63 Gy auf das PTV SIB.

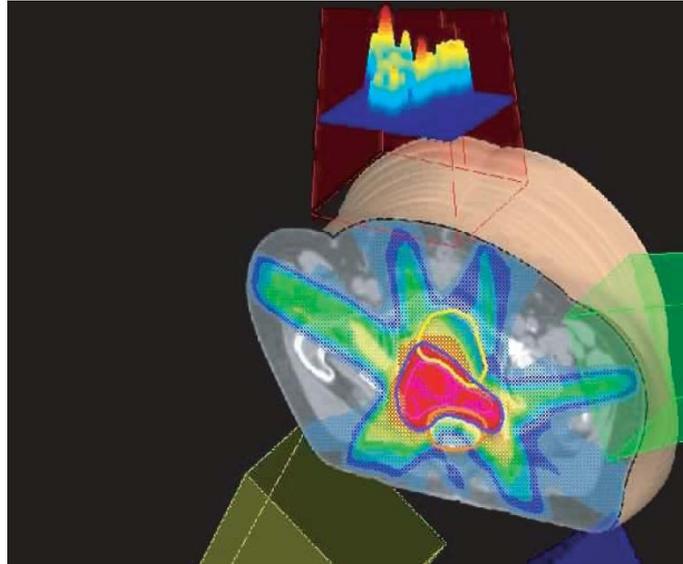


Bild 2.3: Darstellung der Dosisverteilung im Körper des Patienten

Das Bild zeigt die dreidimensionale Dosisverteilung durch Fluenzmodulation sowie die summierte Dosiswirkung verschiedener Einstrahlrichtungen in Form von Isodosenlinien einer CT-Schicht (Quelle: © Karolinska Institutet (KI), Schweden)

2.4.1 Volumendefinition & Zielvolumenkonzept

Damit die berechnete Dosis quantitativ beurteilt und dokumentiert werden kann, müssen für die Bestrahlungsplanung verschiedene Bereiche und Organe auf den einzelnen Schichten der Bildstudie konturiert werden. Im Allgemeinen werden die interessierenden Strukturen „Volume of Interest“ (VOI) genannt. Es gibt eine klare Terminologie bei der Konturierung von VOIs in der Radioonkologie, die von der „International Commission on Radiation Units and Measurements“ (ICRU) vorgegeben wird und sich unter anderem wie folgt darstellt:

- Gross tumor volume (GTV)
- Clinical target volume (CTV)
- Planning target volume (PTV)
- Internal target volume (ITV)
- Organ at risk (OAR)

Das GTV ist der Bereich, bei dem mit Hilfe von verschiedenen bildgebenden Systemen, Tumorzellen festgestellt wurden und der zur Klassifizierung des Tumors gemäß TNM-System herangezogen wird. Das TNM-System dient der Beschreibung der örtlichen Ausbreitung, des Befalls von Lymphknoten und des Vorhandenseins von Fernmetastasen in Bezug auf den vorhandenen Tumor. Das CTV stellt dagegen den Bereich dar, bei dem lediglich der Verdacht auf Tumorbefall besteht. Die OAR sind Risikoorgane, die entweder direkt im Bestrahlungsbereich liegen und/oder die Verschreibung beeinflussen und deswegen besonders zu schonen sind. Sowohl das CTV als auch die OAR basieren auf medizinischen Entscheidungskriterien. Die Gemeinsamkeit dieser drei Strukturen ist im Wesentlichen, dass sie auf einer physiologischen bzw. anatomischen Grundlage basieren.

Sowohl das PTV als auch das ITV sind im Gegenteil dazu Strukturen, die sicherstellen sollen, dass die korrekte Dosis auf das GTV bzw. CTV appliziert und die bestehenden Restriktionen eingehalten werden. Das PTV wird bspw. aus dem CTV erstellt, indem diesem ein Sicherheitssaum von einigen Millimetern in alle Raumrichtungen hinzugefügt wird. Dadurch soll sichergestellt werden, dass trotz möglicher Ungenauigkeiten wie beispielsweise Organbewegungen, Positionierungsungenauigkeiten oder mechanische Ungenauigkeiten das CTV mit der vollen Dosis bestrahlt wird. Im Fall einer postoperativen Bestrahlung und der Annahme, dass das komplette Tumorgewebe entfernt wurde (R0-Resektion), gibt es kein kennzeichnendes GTV sondern nur das CTV [12].

2.4.2 3D-konformale Bestrahlung

Die Grundlage der 3D-konformalen Strahlentherapie liegt wie in ihrem Namen beschrieben in einer dreidimensionalen Darstellung des Patienten und dem Wunsch eine hohe Zieldosis, in Form einer umhüllenden Zielisodose, auf das Zielvolumen zu verabreichen. Hierbei wird oft das von der ICRU Report Nr. 83 empfohlene Planungsziel angewendet, das Zielvolumen mit mindestens 95 % und maximal mit 107 % der verschriebenen Dosis zu bestrahlen [12]. Mit Hilfe der Bildgebung werden Bestrahlungspläne berechnet, bei denen der Patient aus unterschiedlichen Richtungen, von der sich um den Patienten drehenden Gantry des Linearbeschleunigers, bestrahlt wird. Meist schneiden sich alle Strahlfelder in einem Punkt (monoisozentrisch), welcher geometrisch das Zentrum der Rotationsachse des Linearbeschleunigers darstellt. Jeder individuelle Strahl trägt dabei zu der Dosisaufsättigung im Zielvolumen bis zum Erreichen der Zieldosis im PTV bei. Mit weiteren Beams aus den Haupteinstrahlrichtungen können sogenannte „Hot- oder Cold-Spots“, also Bereiche im Zielvolumen, die entweder über- oder unterdosiert sind, ausgeglichen werden. Dies ist durch den Multi-Leaf-Collimator möglich, der aus mehreren Bleilamellen besteht und die Strahlung über bestimmten Bereichen ausblockt [13]. Diese Erweiterung der 3D-CRT-Bestrahlungsplanung wird auch Vorwärtsplanung oder Feld-in-Feld-Technik genannt. Eine simple Form der intensitätsmodulierten Strahlentherapie ist hierbei möglich, wenn die Fluenz der unterschiedlichen Einstrahlrichtungen durch Überlagerung mehrerer Feldformen einer Einstrahlrichtung beeinflusst und moduliert wird. In der modernen Strahlentherapie ist die 3D-CRT das Standardverfahren der klinischen Routine.

2.4.3 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie - IMRT

Die IMRT ist gekennzeichnet durch das Verabreichen der Strahlung durch nicht uniforme Strahlungsfelder, was insbesondere für komplexe Zielvolumen, die konkav geformt sind, vorteilhaft ist. Speziell wenn Risikoorgane in unmittelbarer Nähe zum Zielvolumen oder sogar in dessen Konkavität liegen, gelingt es der IMRT im Vergleich mit der vorwärtsgeplanten

3D-CRT besser, die Risikoorgane zu schonen und das PTV konformal zu erfassen. Grundsätzlich werden bei der IMRT viele verschiedene Bestrahlungsfelder aus unterschiedlichen Einstrahlwinkeln verwendet, wobei die Fluenz jedes einzelnen Feldes so verändert wird, dass die gewünschte Dosisverteilung erreicht wird (siehe Bild 2.5). Die optimalen Fluenzen werden mit Hilfe des Computers und mathematischen Algorithmen unter anderem auf Grundlage einer gewünschten Dosis im Zielvolumen und gewissen Dosisbeschränkungen in den Risikoorganen berechnet. Dies wird auch inverse Bestrahlungsplanung genannt.

Für die inverse Planung werden die Bestrahlungsfelder in einzelne Elemente unterteilt und auf einem Gitter angeordnet, wie es schematisch in Bild 2.4 dargestellt ist. Zu Beginn einer jeden inversen Bestrahlungsplanung wird eine gewünschte Dosis D für das Zielvolumen festgelegt. Die Zielfunktion F ist eine Funktion der Dosis in jedem Voxel und gibt den Unterschied zwischen der momentanen (D_I) und gewünschten Dosis (D_p) an. Die Dosis ist wiederum eine Funktion der Feldfluenzen. Meist werden für die Formulierung der Zielfunktion quadratische Gleichungen verwendet, die in vereinfachter Weise für ein PTV und ein OAR wie folgt dargestellt werden können:

$$F(\vec{\omega}) = \underbrace{\frac{1}{N_{Ziel}} \sum_i^{N_{Ziel}} p_{ui} [D_p - D_I(\vec{\omega})]^2}_{a} + \underbrace{\frac{1}{N_{OAR}} \sum_k^{N_{OAR}} p_{oi} [D_I(\vec{\omega}) - D_p]^2}_{b} \quad (2.6)$$

$$\text{Mit } D_I(\vec{\omega}) = \sum_j^{Feld\text{elemente}} \omega_j D_{Ij} \quad (2.7)$$

$$\text{und } [x] = 0 \text{ für } x < 0, [x] = x \text{ für } x \geq 0$$

In diesen Funktionen stellt $\vec{\omega}$ den Wichtungsfaktor der Strahlenelemente dar, D_{Ij} ist die Dosis im Voxel i und abhängig von der Wichtung der einzelnen Elemente j , N_x ist die Anzahl der Voxel im Volumen x . p_{ui} und p_{oi} sind jeweils die Straffaktoren für Unter- bzw. Überdosierung des Voxels i und sollen die Zielfunktion beeinflussen, wenn die vorgegebenen Dosisgrenzen verletzt werden. Term a von Funktion (2.6) beschreibt den Einfluss der PTV-Dosis auf die Zielfunktion. Ist die Dosis nicht in den gewünschten Grenzen, so erhöht sich die Zielfunktion um einen gewissen Anteil. Term b von Funktion (2.6) beschreibt den Einfluss der Dosis der Risikoorgane auf die Zielfunktion. Je geringer dieser Term ist, desto weniger wird zu der Zielfunktion addiert. Versucht man also, Term b so gering wie möglich und gleichzeitig Term a in den zuvor gewählten Dosisgrenzen zu halten, so erreicht man ein Minimum der Zielfunktion. In die Zielfunktion fließen auch DVH-Beschränkungen und technische Parameter ein wie beispielsweise die x - und y -Glättung, die den Zusammenhalt der Leaves

kontrolliert. $F(\bar{\omega})$ ist beschränkt auf positive Werte von ω_j da es keine Möglichkeit gibt negative Fluenzen zu erzeugen.

Das globale Minimum der Zielfunktion gilt es nun mit geeigneten mathematischen Werkzeugen zu finden. Hierbei werden stochastische und deterministische Algorithmen unterschieden. Die meisten Optimierungsalgorithmen arbeiten iterativ und wählen bei jedem Iterationsschritt eine Richtung und Schrittlänge. Das Gradientenverfahren ist ein Beispiel für einen deterministischen Algorithmus, wobei dieser Ähnlichkeit mit dem Newton-Näherungsverfahren besitzt. Der Algorithmus nähert die Zielfunktion bei jedem Iterationsschritt einer quadratischen Funktion an. Das Minimum dieser quadratischen Funktion beschreibt jeweils den nächsten Startwert. Dies wird solange fortgesetzt, bis entweder die maximale Zahl der Iterationsschritte oder ein Abbruchkriterium erreicht wurde. Voraussetzung hierfür ist die mathematische Formulierung einer Zielfunktion die abgeleitet werden kann.

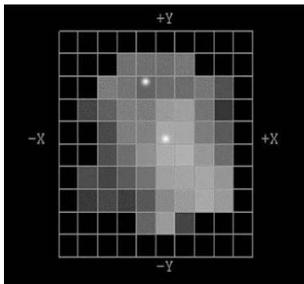


Bild 2.4: Darstellung der Fluenzmodulation einer Einstrahlrichtung

Dargestellt ist ein IMRT-Bestrahlungsfeld aus Sicht der Gantry. Das Feld ist durch ein Gitter in verschiedene Zellen aufgeteilt. Je heller der Grauwert einer Zelle ist, desto höher ist die Fluenz die über dieses Zellelement verabreicht wird. (Quelle: <http://www.jacmp.org/index.php/jacmp/article/view-File/1966/817/12559>)

In dem hier genutzten TPS werden die berechneten Fluenzen unter Berücksichtigung der physikalischen und mechanischen Eigenschaften des verwendeten MLC in Bewegungsmuster des dynamischen MLC (DMLC) umgerechnet. Anschließend wird die aktuelle Fluenz pro Feld durch einen Dosisberechnungsalgorithmus (hier AAA) berechnet und durch Addition als dreidimensionale Dosisverteilung dargestellt. Ein anderer Ansatz ist die Berechnung der optimalen Fluenz unter gleichzeitiger Berücksichtigung der oben genannten Maschinenparameter (Direct aperture optimization), auf den in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden soll. Alle Techniken haben die Gemeinsamkeit, dass sie am Ende abstrahlbare und fluenzmodulierte Leafsequenz liefern [14], [15].

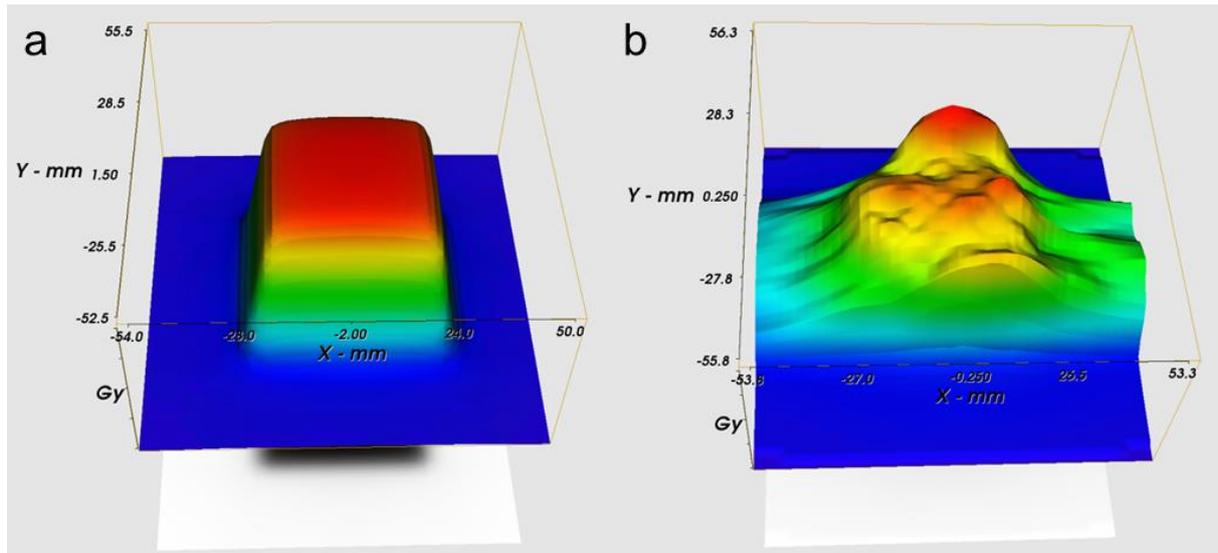


Bild 2.5: Darstellung einer konventionellen- sowie intensitätsmodulierten Dosisverteilung

a) Dargestellt ist eine gleichmäßige Dosisverteilung für ein offenes Feld b) zeigt ein IMRT-Bestrahlungsfeld. Die Dosis wird durch die inverse Bestrahlungsplanung an das Zielvolumen des Patienten angepasst (moduliert).

Die durch den Computer berechneten und fluenzmodulierten Felder können auf unterschiedliche Art und Weise am Linac realisiert werden. Zu nennen sind hier die Step and Shoot Technik, bei der der Linac jeweils aus einer Einstrahlrichtung mehrere Feldformen abstrahlt und die Bestrahlung während der Leaf- und Gantrybewegung ausgeschaltet wird. Eine weitere Technik ist die sogenannte Sliding Window IMRT, bei der während der Leafbewegung die Strahlung eingeschaltet ist und somit eine dynamische Abfolge der unterschiedlichen Feldformen jeder Einstrahlrichtung möglich ist. Auch bei der Sliding Window IMRT ist die Strahlung während der Gantrybewegung ausgeschaltet.

2.4.4 Volumen Intensitätsmodulierte Arc Therapie - VMAT

Mit Hilfe der inversen Bestrahlungsplanung sind komplexere Bestrahlungstechniken wie zum Beispiel die IMRT möglich geworden. Ein Prostata-IMRT-Plan besteht üblicherweise aus sieben bis neun Bestrahlungsfeldern, die äquidistant und koplanar über den Körper des Patienten verteilt sind und unter Einhaltung fester Einstrahlwinkel bestrahlt werden. Für neun Bestrahlungsfelder würde sich so ein Winkelabstand von 40° zwischen den einzelnen Feldern ergeben. Erhöht man nun die Feldanzahl auf 72, so beträgt der Winkelabstand zwischen den Feldern 5° . Das Grundprinzip der VMAT ist die Überführung eines statischen IMRT- in einen dynamischen Bestrahlungsplan, bei dem die Dosis in einem Umlauf der Gantry appliziert werden soll. Hierbei können in der Regel 72 bis 360 Einstrahlrichtungen für eine komplette Rotation gewählt und als sogenannte Kontrollpunkte beschrieben werden. In der VMAT-Optimierung des hier verwendeten TPS werden die Leafpositionen des MLC und die Dosis pro Winkel für eine gewisse Anzahl an Kontrollpunkten eines Arc-Feldes iterativ berechnet bis die Dosiszielvorgaben optimal erfüllt sind. Das Treatment Machine Control

System bestimmt, wie die Dosisrate und Gantrygeschwindigkeit moduliert werden müssen, um die Kontrollpunktsequenz abstrahlen zu können. Abschließend wird mittels Dosisberechnungsalgorithmus eine Volumendosis berechnet. Bei der VMAT bewegen sich die Leaves kontinuierlich (DMLC) und fahren verschiedene Feldformen an, während sich gleichzeitig die Gantry um den Patienten bewegt. Durch die kontinuierliche Gantrybewegung bei eingeschalteter Strahlung wird diese Technik auch als Rotationsbestrahlung bezeichnet. Sowohl die neu dazugewonnenen Freiheitsgrade als auch die Möglichkeit die Dosisrate während der Gantrybewegung zu variieren, bietet dem Algorithmus weitere Möglichkeiten in der Dosisoptimierung. Die Dauer der Behandlung wird durch die VMAT meist verkürzt. Weitere Informationen sind der Literatur zu entnehmen [16].

2.4.5 Qualitätssicherung

Für die IMRT und VMAT müssen komplexere Qualitätssicherungsmethoden durchgeführt werden. Unter anderem müssen die berechneten und gemessenen Dosisverteilungen von Bestrahlungsplänen mit Hilfe einer geeigneten Software verglichen werden. Dies geschieht meist auf der Grundlage der Theorie von Low et al., bei der zwei unterschiedliche Evaluierungsmethoden kombiniert werden. In Bereichen mit einem niedrigen Dosisgradienten werden die Dosen direkt mit einer gewissen Toleranz, zwischen gemessener und berechneter Dosis, verglichen (dose-difference, kurz DD). Dies kann jedoch in Bereichen mit sehr hohen Dosisgradienten, bspw. durch geringe räumliche Fehler, zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Für solche Bereiche wird die Methode „distance-to-agreement“ (DTA) angewendet. Die DTA beschreibt den Abstand eines gemessenen Datenpunkts zum räumlich nächsten Punkt in der berechneten Dosisverteilung, der denselben Dosiswert enthält. Beide Methoden vervollständigen sich gegenseitig und können durch die Anwendung eines pass-fail Kriteriums zur Evaluierung zweier Dosisverteilungen genutzt werden. Jeder gemessene Punkt wird hierbei daraufhin geprüft, ob er die Toleranzen beider Kriterien einhält (bspw. 3 % DD und 3 mm DTA). Ein numerischer Qualitätsindex, hier das γ -Kriterium genannt, hebt die Unterschiede zwischen der Berechnung und der Messung relativ zu den Toleranzen hervor. Bei der Berechnung des γ -Index der dreidimensionalen Dosisverteilung werden die beiden Kriterien DTA und DD nicht nur in der jeweiligen gemessenen Ebene sondern auch in den drei Raumrichtungen berücksichtigt. Weitere Informationen sind der Arbeit von Low et al. zu entnehmen [17]. Die Details zu den in dieser Studie verwendeten Messeinstellungen sind in Kapitel 3.5 enthalten.

2.5 Epidemiologie des Mammakarzinoms

2.5.1 Anatomie der weiblichen Brust

Die weibliche Brust (medizinisch Mamma) gehört zu den sekundären Geschlechtsteilen der Frau und besteht im Wesentlichen aus Drüsengewebe, welches von einem Polster von Fettgewebe umgeben und gestützt wird. Zahlreiche Blutgefäße sowie sogenannte Milchgänge (Ductus lactiferi) durchziehen die Brust. Die Blutgefäße dienen in erster Linie der Versorgung mit Hormonen und Nährstoffen, die Milchgänge verbinden die Drüsenläppchen (Lobuli glandulae mammae) mit der Brustwarze und sorgen dafür, dass Muttermilch transportiert wird. Bedingt durch einen wechselnden Hormonspiegel und den Einfluss von Östrogen und Gestagen können sich im Laufe der Zeit Veränderungen im Brustgewebe bilden. Bindegewebe und Zysten können Knoten bilden, die auch fibrozystische Brustveränderungen genannt werden und Ausgangspunkt von Krebserkrankungen sein können [18].

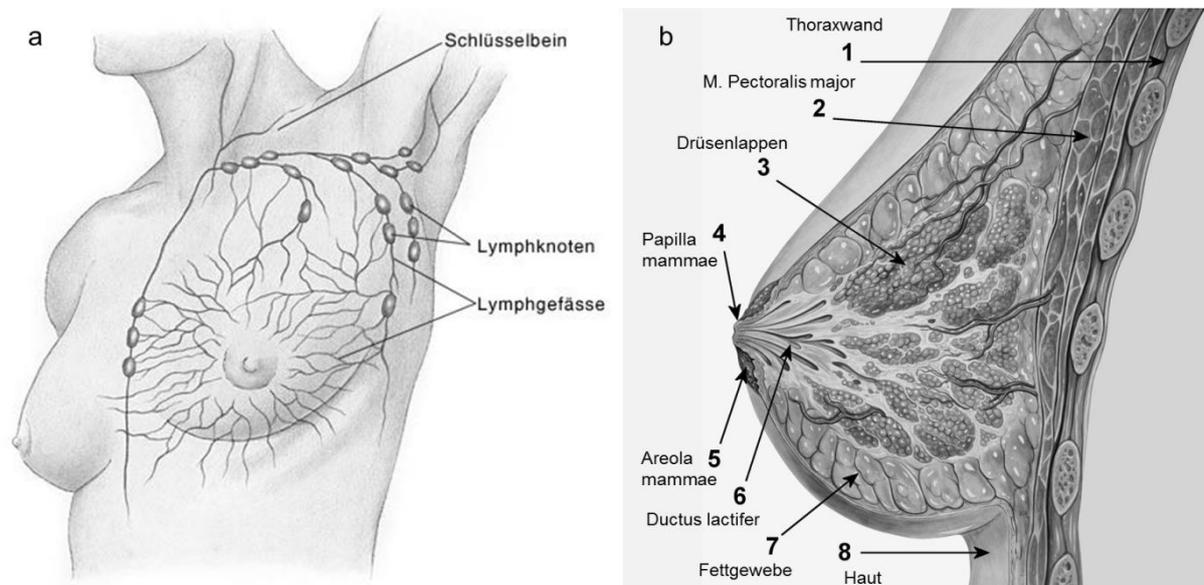


Bild 2.6: Darstellung der Anatomie der weiblichen Brust

a) Dargestellt ist eine Übersicht über die Lymphgefäße- und Knoten und ihrem Verlauf im Bereich der Mamma b) zeigt die Anatomie der weiblichen Brust mit den wichtigsten Strukturen in Zusammenhang mit der Bestrahlung der Mamma (Quelle a: http://www.eesom.com/bilderpool/brust/pop_Brustkrebs-Lymphat-Abflusswege.jpg. Quelle b: Patrick J. Lynch Creative Commons Attribution 2.5 License)

2.5.2 Indikation gemäß Leitlinien

Das Vorgehen bei der Diagnose Brustkrebs ist in der interdisziplinären S3-Leitlinie für Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, herausgegeben von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebshilfe, beschrieben. Grundlage dieser Leitlinie sind wissenschaftliche Erkenntnisse, die darauf schließen lassen, dass eine

brusterhaltende Operation mit anschließender Bestrahlung des Brustvolumens das Lokalrezidivrisiko ebenso senkt, wie es bei einer Mastektomie, bei der die gesamte Brust operativ entfernt wird, der Fall ist. Das Vorgehen gemäß S3-Leitlinie sieht für Patienten im Rahmen einer brusterhaltenden Therapie (BET) eine der Operation folgende Bestrahlung der betroffenen Brust, einschließlich angrenzender Thoraxwand, mit einer Dosis von ca. 50 Gy bei konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8 bis 2,0 Gy/Woche) vor. Weiterhin wird eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) auf den Bereich des primären Tumors mit einer zusätzlichen Dosis von (10 bis) 16 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8 bis 2,0 Gy/Woche) empfohlen. Die Boost-Bestrahlung kann auf unterschiedliche Weise appliziert werden. In Form einer intraoperativen Strahlentherapie (IORT), sequentiell nach der Bestrahlung des gesamten Brustvolumens oder entgegen der aktuellen Leitlinie, parallel zu der Bestrahlung des vollen Brustvolumens. Die parallele Bestrahlung von Mamma und Boost wird in der klinischen Routine oft angewendet und in diesem Zuge auch simultan integrierter Boost genannt [2], [19]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass höhere Einzeldosen für die Bestrahlung des SIB verwendet werden, um einen äquivalenten Dosisseffekt zu erzielen.

2.5.3 Risikoorgane

Bei der Bestrahlung der Mamma sind vor allem die ipsilaterale Lunge und das Herz als Risikoorgane zu betrachten, da sich diese in direkter Nähe zum PTV befinden. Durch die in der klinischen Routine etablierte tangentielle Bestrahlung der Mamma besteht überwiegend für das Herz und die Lungen ein erhöhtes Risiko der Strahlenbelastung. Um die Nebenwirkungen der Risikoorgane zu beschreiben und so gering wie möglich zu halten, gibt es gewisse Toleranzdosen, die für die jeweiligen Organe eingehalten werden sollten. Auch die gegenseitige Brust sollte geschont werden um keine Sekundärtumore durch Niedrigdosis hervorzurufen [12].

3 Material & Methode

3.1 Material

3.1.1 Computertomographie

Alle zugrunde liegenden Bildstudien wurden mit einem Siemens SOMATOM Definition AS 20 Computertomographen (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) aufgenommen. Die Patientinnen werden hierbei in Rückenlage mit erhobenen Armen auf einem Wingboard positioniert. Um sicherzustellen, dass der gesamte Thorax samt Sicherheitssaum abgebildet wird, sollte der Scanbereich kranial durch die Mandibula und kaudal durch den oberen Bereich des Abdomens eingegrenzt werden. Anschließend folgt ein CT-Scan dieses Bereichs mit CARE DOSE 4D (Dosismodulation), 120 kV, variable effektive mA und 2 mm Schichtdicke. Alle Scans wurden in freier Atemphase und ohne jegliche Atemkommandos akquiriert. Im Anschluss wurde im Rahmen der „virtuellen Simulation“ ein Isozentrum der Bestrahlungsplanung im TPS festgelegt und mittels Lasersystem auf den Körper des Patienten projiziert und markiert.

3.1.2 Treatment Planning System: Eclipse

Als Onkologie Informationssystem wurde ARIA (Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA, V.11) genutzt, in welchem alle klinischen und administrativen Aufgaben bearbeitet werden. Darin enthalten ist das TPS Eclipse (V.11), in welches alle Bildstudien importiert wurden. Im TPS finden unter anderem die Konturierung der Risikoorgane sowie die Bestrahlungsplanung zusammen mit der Dosisberechnung statt. Alle Dosisberechnungen wurden mit dem Algorithmus „Anisotropic Analytical Algorithm“ (AAA) der Version 11.0.31 durchgeführt.

3.1.3 Linearbeschleuniger Truebeam STx

Alle Bestrahlungspläne wurden für den medizinischen Linearbeschleuniger Truebeam STx (Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA, Version 1.6) erstellt. In der hier verwendeten Konstellation wurde ausschließlich eine nominelle Photonenenergie von 6 MV mit einer Dosisleistung von 600 MU/min genutzt. Der Truebeam ist mit einem HD Millennium MLC ausgestattet, welcher aus zwei opponierenden Bänken mit beweglichen Wolfram Leaves besteht. Jede Bank ist mit jeweils 60 Leaves ausgestattet, sodass der gesamte MLC über 120 Leaves verfügt. Die Positionen des MLC können statisch oder dynamisch sein. Der

HD MLC ist im Vergleich zu der gewöhnlichen Variante speziell für die stereotaktische Strahlentherapie bestimmt und verfügt aus diesem Grund über ein eingeschränktes Gesamtfeld von maximal 22 cm x 40 cm. Das Leafmuster zeichnet sich durch 32 quarter leaves (jeweils 2,5 mm breit im Isozentrum) in einer 8 cm langen, zentralen Region aus, die von jeweils 14 half leaves (jeweils 5 mm breit im Isozentrum) in den peripheren Bereichen eingerahmt werden.

3.2 Studiendesign

3.2.1 Patientenkollektiv & Auswahlkriterien

Für diese retrospektive Studie wurden ausschließlich Daten von 20 Patientinnen ausgewählt, die in der Radiologischen Allianz bestrahlt wurden. Bei allen Patientinnen wurde histopathologisch ein invasives Mammakarzinom im Tumorstadium T1-T3 (TNM-Klassifikation) nachgewiesen und es bestand laut Leitlinie die Indikation zur Nachbestrahlung im Rahmen einer BET. Im Rahmen der Studie wurden die CT-Daten von zehn Patientinnen mit linksseitigem bzw. rechtsseitigem Mammakarzinom konsekutiv aus dem klinischen Betrieb entnommen, bis die gewünschte Patientenanzahl erreicht wurde. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit einem PTV, welches sich über eine längere Strecke als 22 cm in kraniokaudaler Richtung erstreckt und somit die Gerätelimitation bezüglich der Feldgröße überschreitet. Ebenso wurden Patientinnen exkludiert, bei denen durch positiven Befall von regionären Lymphknoten eine zusätzliche Bestrahlung der supraklavikulären und axillären Lymphabflusswege oder auch der parasternalen Lymphknoten indiziert wäre sowie Patientinnen, die eine Fernmetastasierung aufwiesen [2].

3.2.2 Konturierung

Bei allen Patienten wurde die Außenkontur entlang des Körpers automatisch vom TPS erstellt. Anschließend wurde von ärztlicher Seite das CTV Mamma sowie das CTV SIB, gemäß den Leitlinien der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), eingezeichnet und die dazugehörigen PTVs mit einem Sicherheitssaum von 5 mm erstellt [21]. Um die Lokalisation des Tumorbettes zu markieren werden während der brusterhaltenden Operation subkutan mehrere metallische Clips an der Operationsstelle angebracht, welche im Planungs-CT sichtbar sind. Frühere Studien haben gezeigt, dass Dosisberechnungsalgorithmen die benötigte Dosis an Gewebegrenzen mit großem Dichteunterschied (bspw. Luft zu Hautoberfläche oder Normalgewebe zu Lunge) unterschätzen [22]. Fischer et al. konnten jedoch zeigen, dass die Dosis im Aufbaubereich mit Eclipse in Kombination mit AAA mit einer Genauigkeit von 5 % berechnet werden kann [20]. Um diesen Effekt zu verringern und damit bessere Ergebnisse in der Optimierung der Dosisberechnung zu erreichen, wurde

darauf geachtet, dass alle PTVs einen Abstand von 2 mm zur Außenkontur durch sogenanntes „Cropping“ aufweisen. Dadurch wird die direkte Gewebegrenze zwischen PTV Mamma und der umgebenden Luft vermieden. Vom Planer selbst wurde die kontra- sowie ipsilaterale Lunge, das Herz und die Hilfsstruktur NT (engl., Normal Tissue) eingezeichnet. Das Herz wurde gemäß der Studie von Feng et al. eingezeichnet. Hierbei wurde darauf geachtet, dass das ganze Herzvolumen ab der Herzbasis, bis zu der Einmündung der Aorta ascendens in den Vorhof, erfasst wurde [23]. Die Struktur NT stellt die Körperaußenkontur des Patienten abzüglich des PTV Mamma mit einem zusätzlichen Abstand von 0,5 cm dar und dient in dieser Studie als Äquivalent für das umliegende Normalgewebe des PTV Mamma. NT erlaubt Aussagen über die Niedridosisbelastung des Normalgewebes.

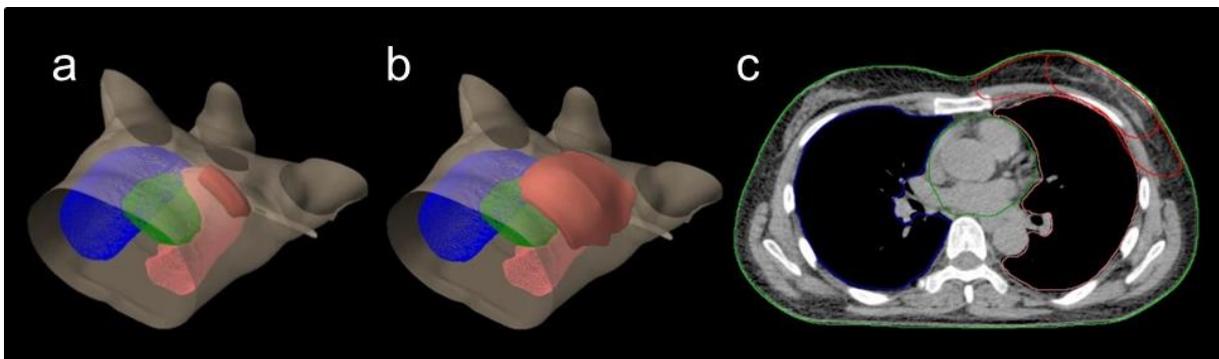


Bild 3.1: Darstellung des Planungs-CTs sowie des 3D-Modells im TPS

(a) Dargestellt ist das dreidimensionale Patientenmodell im TPS, welches aus der CT-Bildserie erstellt wurde. In pink und blau sind jeweils ipsilaterale- sowie kontralaterale Lunge, in grün das Herz und in rot das PTV SIB zu sehen. (b) In dieser Ansicht ist zusätzlich das gesamte Volumen des PTV Mamma zu sehen, welches das PTV SIB einschließt. (c) zeigt eine Schicht der CT-Bildserie, auf der im TPS die Risikoorgane und die PTVs konturiert wurden.

3.2.3 Vorstudie

Im Rahmen einer Vorstudie wurden verschiedene Aspekte bezüglich der Durchführbarkeit der Hybrid-Technik eruiert. Es wurde geprüft, ob und wie eine technische Umsetzung der Hybrid-Technik möglich ist. Unter diesem Aspekt wurden testweise zwei zuvor berechnete Teilpläne (Mamma und SIB) in Eclipse zu einem Gesamtbestrahlungsplan zusammengeführt, um eine Automation am Beschleuniger und somit eine kürzere Behandlungszeit zu ermöglichen. Hierzu wurde das VMAT Segment in den Mammaplan kopiert, wodurch der zusätzliche SIB-Plan entfällt. Nach erneuter Berechnung der zuvor diskret ermittelten Dosisverteilungen, mit voreingestellten Monitorunits (MU), ergab sich ein Summenplan, der sich äquivalent zu beiden Teilplänen verhielt. Durch die Vorstudie konnte weiterhin Erfahrung mit der Sliding Window IMRT-Technik gesammelt und bestmögliche Einstellungen der verschiedenen Optimierungsparameter ermittelt werden. Verschiedene Planungstechniken und Strategien wurden evaluiert und geprüft, die in Kapitel 3.3.2 ausführlich beschrieben werden. Für den Winkelbereich des VMAT-Feldes wurden

verschiedene Einstellungen getestet, wobei sich ein Winkelbereich von ca. 180° als vorteilhaft gezeigt hat, um eine homogene Dosisverteilung im Zielvolumen zu erreichen. Weiterhin wurden verschiedene Ansätze der IMRT- und VMAT-Optimierung getestet und Standardparameter zur initialen Dosisoptimierung herausgearbeitet. Durch die freundliche Unterstützung von Ilse König und Tobias Gauer aus der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) konnte exemplarisch, anhand von zwei zur Verfügung gestellten 4D-CTs von zufällig ausgewählten weiblichen Patienten, die Robustheit der Hybrid-Technik gegenüber der Atembeweglichkeit des Patienten studiert werden.

3.2.4 Planungskriterien

Die vorliegende Studie ist so aufgebaut, dass beide Planarten (konventionell und hybrid) direkt miteinander verglichen werden können. Alle Pläne werden mit demselben TPS (Eclipse) erstellt. Das Isozentrum, die Berechnungsmatrix, die Optimierungsziele und die Dosisverschreibung sind identisch. Es wird einheitlich eine Einzeldosis von 1,7 Gy pro Fraktion auf das PTV Mamma und 2,1 Gy pro Fraktion auf das PTV SIB verschrieben. Die Gesamtdosis beträgt bei 30 Fraktionen (5 Fraktionen pro Woche) 51 Gy für das PTV Mamma und 63 Gy für das PTV SIB. Primäres Ziel der Planung soll die volle Erfassung des PTV sein, was bedeutet, dass mindestens 95 % des PTV mehr als 90 % der verschriebenen Dosis erhalten sollen. Es wird angestrebt, die Dosisverteilung im PTV, in Anlehnung an die ICRU Report Nr. 83, auf einen $D_{2\%}$ -Wert von maximal 107 % der jeweils verschriebenen Dosis zu beschränken [12]. Auf Grund der Tatsache, dass in dieser Studie nur eine Energie von 6 MV verwendet wird, werden in gewissem Maße Bereiche toleriert, die das Dosismaximum übersteigen, wenn dies nötig ist um die Abdeckung des PTV mit Dosis sicherzustellen. Diese Bereiche sollen jedoch so klein wie möglich gehalten werden und nicht mehr als 110 % der verschriebenen Dosis erreichen. Bei der Erstellung der Bestrahlungspläne wird der MLC an das jeweilige PTV (Mamma oder SIB) mit einem Sicherheitssaum von jeweils 0,7 cm und 0,4 cm angepasst. Der Sicherheitssaum des PTV SIB kann geringer gewählt werden, da die jeweiligen Felder die Dosis in diesem Bereich nur aufsättigen sollen und durch die zu Grunde liegende Dosisverteilung am PTV Mamma von einer ausreichend hohen Dosis im Grenzbereich des SIB ausgegangen werden kann. Um der Atembewegung des Patienten entgegenzuwirken und somit sicherzustellen, dass das PTV auch bei Hebung und Senkung des Brustkorbes erfasst und mit der vorgeschriebenen Dosis bestrahlt wird, wird die sogenannte „Skinflash-Technik“ verwendet. Hierbei wird der MLC beider PTVs über den Übergang von Körperaußenkontur zur Luft aufgezogen. Da es nicht möglich ist, die Skinflash-Technik für VMAT anzuwenden, soll diese wenn möglich senkrecht zu der Atembewegung des Patienten ausgerichtet werden, um mögliche

Ungenauigkeiten aufgrund der Atembewegung zu minimieren. Grundlegende Einstellungen des konventionellen Plans wie bspw. Tangentenwinkel für das PTV Mamma sollen im Hybrid-Plan übernommen werden. Zusätzlich wird in den Hybrid-Plänen die Kollimatorstellung so an das PTV Mamma angepasst, dass sich eine tangentielle Ausrichtung zur ipsilateralen Lunge und eine optimale Erfassung des PTV ergibt. Im Gegenteil dazu wird der Kollimatorwinkel der konventionellen Planung auf den Wert 0° festgelegt, da dies die repräsentative Einstellung im klinischen Betrieb ist. Für das VMAT-Segment hat sich, wie bereits in der Vorstudie beschrieben, ein Winkelbereich von ca. 180° bewährt, wodurch man eine gute Dosisabdeckung sowie Homogenität im PTV SIB erzielen kann. Da die akzeptierten Toleranzdosen von verschiedenen Faktoren und unter anderem dem jeweiligen klinischen Szenario abhängen, gibt es keine einheitlichen und klaren bzw. konsistenten Dosisvolumenbeschränkungen der OAR. Aus diesem Grund wurden Werte, die in der Literatur angegeben sind und in der klinischen Routine verwendet werden, angewendet. Beispielsweise die Vorgabe für die ipsilaterale Lunge $V_{20\text{Gy}} < 20\%$ (das Volumen der ipsilateralen Lunge, welches mit einer Dosis von 20 Gy belastet wird, sollte unter 20 % liegen). Im Folgenden sind die Werte gemäß RTOG dokumentiert und sollten wenn möglich eingehalten werden, um die Wahrscheinlichkeit von möglichen Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten [24]:

Tabelle 3.1: Toleranzdosen der OAR gemäß RTOG

Dargestellt ist eine Übersicht über die empfohlenen Toleranzdosen der Risikoorgane bei der Bestrahlung der Brust gemäß RTOG. Es werden verschiedene Dosis- und Volumenvorgaben gemacht, die bei der Bestrahlungsplanung unter Einhaltung des primären Planungsziels berücksichtigt werden sollten.

OAR	Dosisbeschränkung
Herz	$D_{\text{mean}} < 4 \text{ Gy}$ $V_{25\text{Gy}} < 5 \%$ $V_{10\text{Gy}} < 30 \%$
ipsilaterale Lunge	$V_{20\text{Gy}} < 20 \%$ $V_{10\text{Gy}} < 35 \%$ $V_{5\text{Gy}} < 50 \%$
kontralaterale Lunge	$V_{5\text{Gy}} < 10\%$

3.3 Konventionelle und dynamische Bestrahlungsplanung

3.3.1 Konventionelle 3D-konformale Planung

Als klinisch etabliertes Verfahren findet die 3D-konformale Strahlentherapie bei vielen Indikationen Verwendung und bildet gegenwärtig den Goldstandard in der Bestrahlung der Brust. Zu Beginn der Therapieplanung werden zwei sich gegenüberliegende tangentielle Bestrahlungsfelder angelegt, ein mediales sowie ein laterales Feld. Durch dreidimensionale Darstellung des PTV und der Lungen wird für diese Felder ein optimaler Einstrahlwinkel festgelegt. Dabei muss beachtet werden, dass das gesamte PTV voll erfasst aber gleichzeitig versucht wird, den Anteil der ipsilateralen Lunge der sich im Strahlenfeld befindet, so gering wie möglich zu halten. Bei der Einstellung der Winkel muss zusätzlich die Belastung der gegenseitigen Mamma vermieden werden und es sollte versucht werden, einen Kompromiss zwischen der Lungenbelastung ipsilateral und der Aussparung der kontralateralen Mamma zu finden. In dieser Studie ist die volle Erfassung des PTV bei größtmöglicher Schonung der Lunge das primäre Ziel. Die Belastung der Gegenseite steht dabei in dieser Planungsstudie nicht im Fokus.

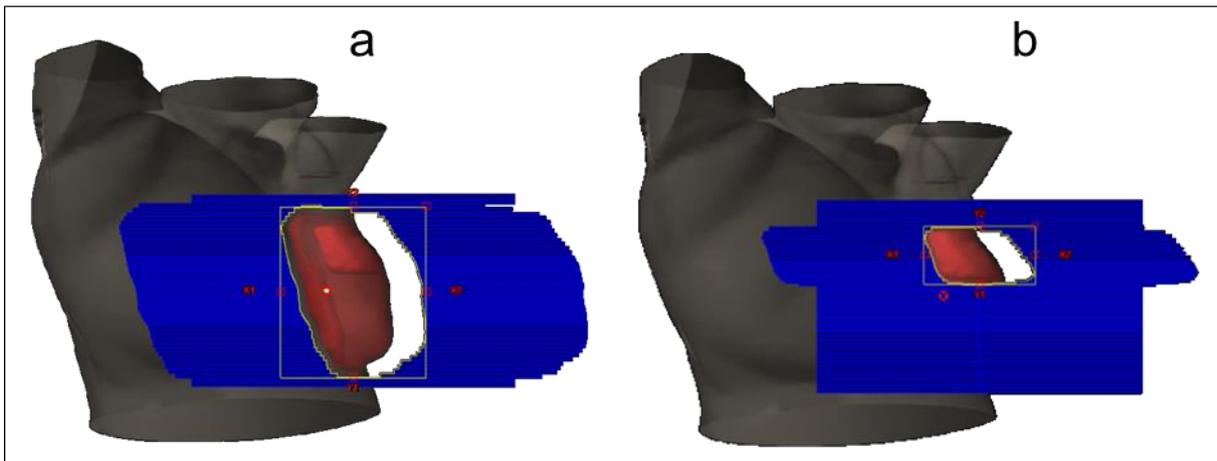


Bild 3.2: Beams Eye View (BEV) der medialen Mamma- und SIB-Tangente

(a) Dargestellt ist die Sicht aus medialer Einstrahlrichtung auf das PTV Mamma und PTV SIB. In Gelb sind die Backup-Blenden, in Blau der MLC des Linearbeschleunigers dargestellt. Man kann den Sicherheitssaum des MLC um das PTV und die Anwendung der Skinflash-Technik erkennen. (b) Die Leaves des SIB-Feldes weisen einen kleineren Sicherheitssaum auf. Auch hier wurde die Skinflash-Technik angewendet.

Die Dosis wird für diese beiden Felder auf Grundlage eines selbst gewählten Referenzpunktes im PTV Mamma berechnet. Die Gewichtung der beiden Haupttangente wird so angepasst, dass sich eine gleichmäßige Dosisverteilung im Zielvolumen ergibt und sich die Hotspots ggf. symmetrisch entlang der Tangentenwinkel verteilen. Als nächstes werden aus beiden Richtungen mehrere Kompensationsfelder, unter Einhaltung der jeweiligen Einstrahlrichtung, erstellt und der MLC dieser Felder über der auftretenden Überdosierung zugezogen, um diese Bereiche gezielt auszublocken. In manchen Fällen ist

es nötig weitere Felder zur Aufsättigung der Dosis im PTV zu erstellen und auf Bereiche die unterdosiert sind „zuzuschneiden“. Wenn die Dosis im Zielvolumen homogen verteilt und im Bereich von 95 % bis 107 % der verschriebenen Dosis sowie das primäre Planungsziel erreicht ist, wird der SIB geplant. Für diesen werden in der Regel drei Felder verwendet, ein mediales, ventrales sowie laterales. Diese drei Felder sollen der Aufsättigung der Dosis im Bereich des ehemaligen Tumorbettes dienen. Das Gewichtungsverhältnis der drei Felder wird so eingestellt, dass eine homogene und konforme Dosisverteilung im Zielvolumen erreicht wird. Das ventrale Feld liegt ungefähr in einem Winkel von 90° zum medialen Feld, um nicht das gesamte Volumen der Brust mit einer zu hohen Dosis zu bestrahlen und um mögliche Hotspots in den Schnittbereichen der Felder zu verhindern. Um den Dosisgradienten zwischen PTV Mamma und PTV SIB so steil wie möglich zu gestalten, wird nach vollendeter Planung der SIB-Felder eine Anpassung der Mamma-Felder vorgenommen um eventuell auftretende Überdosierungen, hervorgerufen durch die SIB-Felder, auszugleichen. Primäres Ziel ist auch bei der Planung des SIB die volle Erfassung des PTV bei Schonung der umliegenden Mamma und der Risikoorgane. Eine Schonung der kontralateralen Mamma konnte in dieser Studie nicht berücksichtigt werden, da – bei Kürzung der Bestrahlungsfelder – das primäre Studienziel der vollen PTV-Dosisabdeckung in Konflikt mit der Schonung der Gegenseite stehen würde. Im klinischen Betrieb ist individuell zu entscheiden, ob die Schonung der gegenseitig liegenden Mamma unter bestimmten Umständen der PTV-Abdeckung vorgezogen wird und ob aufgrund der Herzbelastung auf ein ventrales SIB-Feld verzichtet werden muss bzw. dieses so eingestellt wird, dass es das Herz nicht erfasst.

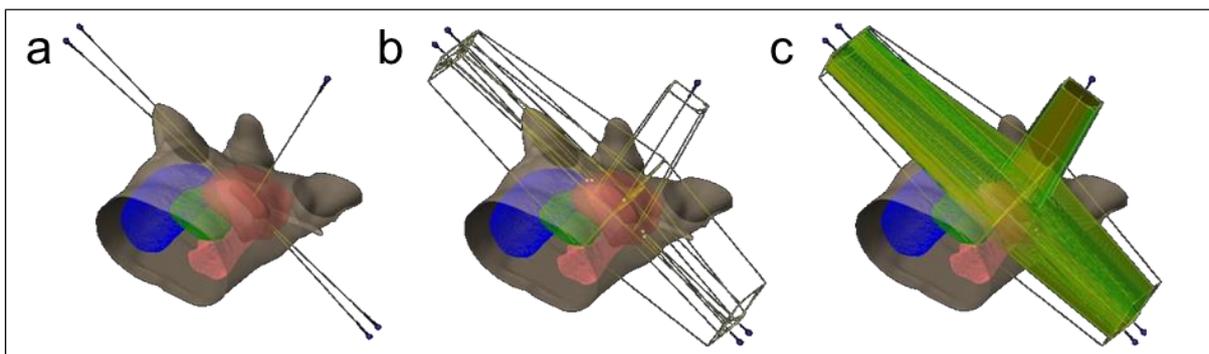


Bild 3.3: Darstellung der Einstrahlrichtungen eines 3D-CRT Plans

(a) Dargestellt sind das dreidimensionale Patientenmodell sowie die Einstrahlwinkel mit Zentralstrahl der Felder. (b) Zusätzlich zu sehen sind nun die verschiedenen Bestrahlungsfelder mit Feldkonturen. (c) Es sind alle Felder des 3D-konformen Plans mit MLC (grün) dargestellt.

3.3.2 Hybrid-Planung

Zu Beginn wird ein Bestrahlungsplan mit zwei Feldern erstellt und die Winkeloptimierung des konventionellen Plans übernommen sowie zusätzlich eine Kollimatordrehung bei den beiden

Haupttangente an das PTV Mamma angewendet, sodass eine optimale Erfassung des Zielvolumens gegeben ist. Auch bei der Hybrid-Planung wird ein Sicherheitssaum von 0,7 cm zum PTV Mamma verwendet. Anschließend wird die inverse Planung in Form einer Dosisoptimierung durchgeführt, bei der ein Optimierungsalgorithmus anhand von verschiedenen Vorgaben versucht, ein globales Minimum der Optimierungsfunktion zu erreichen (siehe Kapitel 2.4.3). Die bei der Dosisoptimierung initial verwendeten Einstellungen und Vorgaben wurden in der zuvor beschriebenen Vorstudie evaluiert und sind in Tabelle 3.2 dargestellt.

Tabelle 3.2: Initiale Optimierungsvorgaben für die inverse IMRT-Planung

In dieser Tabelle sind die beiden Strukturen PTV Mamma und ipsilaterale Lunge mit den dazugehörigen Dosisbeschränkungen für die IMRT-Planung dargestellt.

Struktur	Volumen [%]	Dosis [Gy]	Priorität
Lunge ipsilateral	20	20	50
PTV Mamma	0	51,2	300
	100	49,7	300

Für das umliegende Normalgewebe wird die Einstellung NTO (engl., Normal Tissue Objective) verwendet, welche unter anderem regelt wie stark und in welchem Abstand zum PTV-Rand die Dosis abfallen soll. In dieser Studie werden standardmäßig Werte von 150 für beide Glättungswerte (X-/Y-Glättung) gewählt, um die Anzahl der MU und die Komplexität der Fluenzmodulation zu verringern. Weiterhin werden als Standardparameter eine maximale Zeit von 100 min mit maximal 1000 Iterationsschritten gewählt. Es wurde die Version 11.0.31 des Smart LMC verwendet. Die auf diese Weise errechnete Dosisverteilung ist jedoch noch ungenügend und es müssen Kompromisse bezüglich der Überdosierung eingegangen werden, um das primäre Ziel der Dosisversorgung im PTV Mamma zu erreichen. So wird eine Dosisverteilung erreicht die zwar homogen das komplette PTV umschließt, jedoch auch einen enormen Hotspot in das umliegende Normalgewebe modelliert. Um dies zu verhindern oder im Nachhinein auszugleichen, haben sich mehrere Planungsstrategien aus der Vorstudie bewährt, die im Folgenden kurz erläutert werden sollen:

1. Isodosenlinie in Struktur konvertieren:

Das TPS bietet die Möglichkeit eine bestimmte Isodosenlinie in eine Struktur umzuwandeln. So kann beispielsweise die Isodosenlinie 107 % der verschriebenen Dosis

ausgewählt und dieses Volumen in der Bildstudie markiert werden, welches mit 107 % oder mehr der verschriebenen Dosis versorgt wird. Diese Struktur kann wiederum bei einem zweiten Optimierungsdurchlauf auf eine gewisse Dosis beschränkt werden und so diesen Bereich vor Überdosierung schützen. Unter gewissen Umständen ist es notwendig diesen Schritt iterativ zu wiederholen, bis ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht wird. Bei dieser Strategie kann als Dosisbeschränkung entweder nur eine obere Grenze, wenn der Hochdosisbereich nicht im gewollten Strahlengang liegt, oder ähnliche Grenzen wie die des PTV Mamma, wenn der Hotspot beispielsweise im Zielvolumen selbst liegt, gewählt werden.

2. Hilfsstrukturen

Eine weitere Strategie die sich bewährt hat, ist die Modifikation der Struktur NT, die das komplette Patientenvolumen abzüglich des PTV Mamma darstellt, sodass die Randstrukturen an die Tangentenwinkel angepasst werden. Wenn man diese Struktur anschließend in der Optimierung mit einer sehr hohen oberen Grenze belegt, wird das Normalgewebe geschont während das PTV mit der Zieldosis versorgt wird.

3. Fluenzmodulator

Nach Abschluss der Optimierung kann eine manuelle Fluenzmodulierung vorgenommen werden. Ausgehend von der Dosisverteilung nach erstmaliger Optimierung (die höchstwahrscheinlich Hotspots enthält) kann die Fluenz beider Tangentfelder bearbeitet und so eventuelle Hot- oder Coldspots ausgeglichen werden. Somit kann die fehlende Funktion der IMRT-Optimierung, eine gewisse Feldgewichtung zwischen medialer und lateraler Tangente einzustellen, simuliert werden. Diese Methode bedarf jedoch Erfahrung und ist arbeitsintensiv.

Es ist auch möglich, die verschiedenen Planungsstrategien zu kombinieren.

Nachdem eine erfolgsversprechende Dosisverteilung, möglichst ohne Hotspots, erreicht wurde, wird das sogenannte Skinflash-Werkzeug verwendet. Mit diesem Werkzeug ist es möglich, Fluenz in einem bestimmten Bereich zu modulieren. Mit einer Ausdehnung von ca. 20-30 mm wird nun an der Hautoberfläche entlang Fluenz moduliert, sodass dieser Bereich zusätzlich mit Dosis versorgt wird. Dieser Schritt stellt sicher, dass das Zielvolumen stets im Strahlenfeld liegt, auch wenn der Patient atmet und sich der Brustkorb bewegt. Abschließend wird im Grenzbereich von Körperaußenkontur und Luft erneut die Fluenz geglättet und der Anteil der Fluenz in der Luft homogen gestaltet. Dieser Plan wird kopiert und die IMRT-Felder durch ein VMAT-Feld ersetzt. Bei der Einstellung des VMAT-Segments

hat sich ein Winkelbereich von ungefähr 180° bewährt, um eine homogene und konforme Dosisverteilung im PTV SIB zu erreichen. Wenn es die Geometrie des Patienten erlaubt, sollte der Winkelbereich parallel zur Frontalebene des Patienten liegen, um den Einfluss der Atembewegung zu minimieren. Der Kollimator wird standardmäßig um 30° gedreht. Anschließend wird eine VMAT-Optimierung analog zur IMRT-Optimierung durchgeführt. Wenn beide Pläne zufriedenstellende Ergebnisse liefern, können sie – wie in Kapitel 3.2.3 erwähnt – in einem Plan zusammengeführt werden. Dies geschieht durch Kopieren des VMAT-Feldes in den IMRT-Plan. Anschließend wird die Dosis mit zugrundeliegenden MU berechnet. Dies sind exakt die MU-Werte, die zuvor in den beiden einzelnen Plänen berechnet wurden.

3.4 DVH-Analyse und statistische Tests

Alle Bestrahlungspläne werden auf die mittlere Dosis D_{mean} des PTV SIB normiert, was einer Verschiebung der DVH-Kurve auf der Abszisse (Dosis in Gray) entspricht und einen klar definierten Endpunkt für alle Pläne darstellt. Dies ist wichtig, um die konventionellen- und Hybrid-Bestrahlungspläne miteinander vergleichen zu können. Die Auswertung der Pläne basiert auf verschiedenen Parametern der jeweiligen Dosis-Volumen-Histogramme. Hierbei wird für jeden Plan das Histogramm der kumulierten Dosisvolumen erstellt, welches das relative Volumen von Strukturen anzeigt die eine Dosis erhalten, die größer oder gleich einer bestimmten Vorgabe ist. Da sich alle Bestrahlungspläne auf dieselbe CT-Bildserie beziehen, sind die Strukturen für beide Pläne sowohl in Bezug auf die Lokalisation als auch geometrisch identisch. Um die Niedrigdosisbelastung beurteilen zu können, werden $V_{5\text{Gy}}$ und $V_{10\text{Gy}}$ der konturierten OAR und der Struktur NT sowie die Werte $D_{2\%}$ (die Dosis, die von 2 % des Volumens der Struktur aufgenommen wird), $D_{50\%}$, D_{mean} und organspezifisch verschiedene $V_x\text{Gy}$ -Werte ausgewertet. Für alle PTVs werden die Parameter $D_{98\%}$, $D_{50\%}$ und $D_{2\%}$ sowie $V_{95\%}$ (Volumen, welches mindestens 95 % der verschriebenen Dosis erhält) und $V_{107\%}$ ausgelesen. Die Konformität der Dosisverteilung des SIB-Volumens kann durch das TPS direkt berechnet und als Messwert in die Analyse aufgenommen werden. Der Homogenitäts-Index musste im Vergleich dazu für beide PTVs durch folgende Formel berechnet werden:

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}} \quad (3.1)$$

Je niedriger der Wert HI in Gleichung (3.1) ist, desto homogener verteilt sich die Dosis im betrachteten Bereich [12]. Ein wichtiger technischer Parameter der Bestrahlung ist die Behandlungszeit (TT), welche den Zeitraum beschreibt der benötigt wird um alle Felder

nacheinander anzufahren und abzustrahlen. Alle Pläne werden mittels „Automation“ abgestrahlt, was bedeutet, dass der Anwender vor Beginn der Therapie eine sinnvolle Reihenfolge der Subfelder anlegt und diese anschließend automatisch der Reihe nach abgestrahlt werden. Aus dem TPS werden zusätzlich die für jeden Plan benötigten MU summiert und dokumentiert. Für die konventionellen Pläne werden die mittleren SSD (engl., Source-to-Skin Distance) in cm von den Haupttangentialen ermittelt.

Alle aufgenommenen Messwertpaare werden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung untersucht. Kann von einer Normalverteilung der Werteschaar ausgegangen werden, werden statistische Signifikanzen durch den t-Test ermittelt und ausgearbeitet. Der t-Test liefert als Ergebnis den sogenannten p-Wert, welcher Auskunft darüber gibt, ob sich die Testergebnisse zufällig unterscheiden oder ob ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Eine statistische Signifikanz liegt für p-Werte $< 0,05$ vor. Kann nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden, wird die statistische Auswertung dieser Wertepaare mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, einem parameterfreien statistischen Test, durchgeführt.

3.5 Planverifikation

Die im TPS berechneten Pläne müssen am Linearbeschleuniger überprüft und verifiziert werden. Dies ist bevorzugt mit unabhängigen Messmitteln durchzuführen und wird im Rahmen dieser Studie mit dem Messgerät OCTAVIUS 4D (PTW-Freiburg, Deutschland) durchgeführt. Bei dieser Art der Dosismessung wird ein 2D Ionisationskammerarray (Detektor 729, PTW-Freiburg, Deutschland) in ein motorisiertes, zylindrisches Phantom eingesetzt. Durch ein, an die Gantry des Linearbeschleunigers angebrachtes, Inclinometer, welches die Winkelstellung der Gantry zu jedem Zeitpunkt ausliest, kann das Phantom synchron mit dem Linearbeschleuniger rotiert werden und Messungen über dem kompletten Phantomvolumen aufnehmen. Der Vorteil hierbei ist die stets lotrechte Ausrichtung des Detektors zum Strahlenbündel und eine daraus resultierende winkelnunabhängige Dosismessung. Im weiteren Verlauf wird jeder zweite Hybrid-Plan ($n = 10$) am Linearbeschleuniger Truebeam STx abgestrahlt und zeitgleich eine Messung der Dosisverteilung wie oben beschrieben durchgeführt. Dies wird nur für die Hybrid-Technik durchgeführt, um insbesondere die Kombination aus IMRT und VMAT in einem Plan zu testen. Als End-To-End-Test soll so die Interaktion aller individuellen Komponenten in Summe auf richtige Funktion geprüft werden. Die 3D-CRT stellt ein robustes und klinisch genutztes Standardverfahren dar, weswegen hier aus zeitlichen Gründen auf eine weitere dosimetrische Vermessung dieser Pläne verzichtet wird. Zusätzlich zu der dosimetrischen Messung wird der Parameter TT für alle Pläne (konventionell sowie Hybrid) aufgezeichnet, welcher die benötigte Zeit der Bestrahlung dokumentiert. Anschließend wird eine

Auswertung der gemessenen Dosisverteilungen auf Grundlage der von Low et al. dokumentierten Methode, mit der Software „Verisoft“ (PTW-Freiburg, Deutschland) durchgeführt [17]. Zu den Einstellungen der Gamma-Berechnungen gehören unter anderem ein DTA von 3 mm, eine dose-difference von 3 % (in Bezug zur maximal gemessenen Dosis der gemessenen Schicht). Für einen Schwellenwert von 0,1 Gy wird eine höhere Toleranz von 5 % Dosisdifferenz festgelegt. Um den Einfluss der Streustrahlung auf das Messergebnis zu unterdrücken, wird die Gamma-Berechnung nicht durchgeführt, wenn die Dosiswerte der Referenzmatrix unterhalb von 5 % der maximal gemessenen Dosis liegen. Der Vergleich der Dosispunkte wird für das dreidimensionale Dosisvolumen berechnet und gilt bei einem γ -Wert <1 als bestanden und für $\gamma >1$ als nicht bestanden.

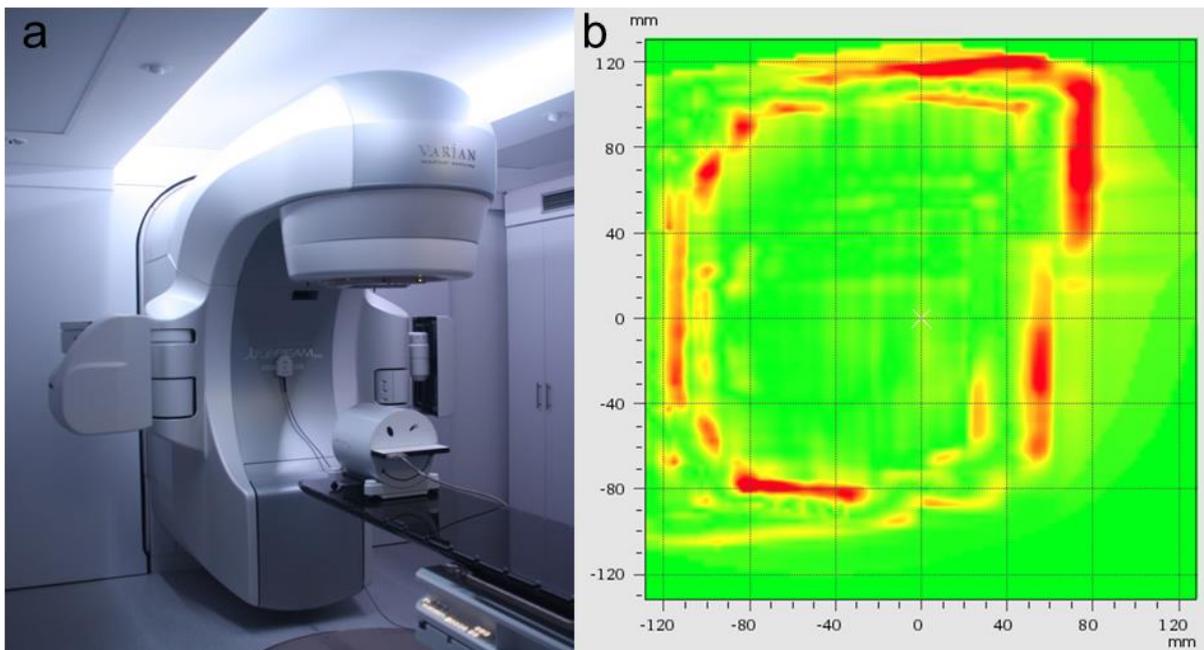


Bild 3.4: Messaufbau und exemplarisches Beispiel der dosimetrischen Messergebnisse

(a) Dargestellt ist der Messaufbau am Linearbeschleuniger mit Octavius 4D Messgerät, (b) exemplarisches Ergebnis des dosimetrischen Vergleichs zwischen berechnetem und abgestrahltem Hybrid- Plan. Der Farbverlauf dieser Verteilung ist von grün ($\gamma = 0$) bis gelb über rot ($\gamma \geq 1$) dargestellt.

4 Ergebnisse

Im Folgenden sind alle Werte, wenn nicht abweichend angegeben, als Mittelwert \pm einfache Standardabweichung dargestellt.

4.1 Vorstudie

In der Vorstudie wurden die technische Umsetzung der Hybrid-Technik und die Anwendung der IMRT- und VMAT-Technik getestet. Unter anderem wurde getestet, ob es möglich ist, zwei Teilpläne zu erstellen und diese anschließend im TPS zu einem monoisozentrischen Gesamtplan zusammenzuführen. Es wurden speziell für das VMAT-Segment verschiedene Winkelbereiche untersucht, wobei sich ein Winkelbereich von ca. 180° für gut geeignet erwies. Des Weiteren wurden verschiedene Planungs- und Optimierungsstrategien untersucht und geeignete Parameter bspw. für die inverse Bestrahlungsplanung ermittelt. In diesem Zusammenhang wurden verschiedene Hilfsstrukturen wie zum Beispiel die Struktur NT als Äquivalent für das umliegende Normalgewebe erstellt und Einstellungen für die Optimierung des Normalgewebes festgelegt. Für das Cropping wurde ein Wert von 2 mm als akzeptabel befunden. Wählt man einen Wert der wesentlich größer ist bspw. 5 mm, so führte dies zu einer geringeren Konformität und höherer Belastung der umliegenden OAR. Für die X- und Y-Glättungsfaktoren haben hohe Werte einen guten Zusammenhalt der Leaves bewirkt und die benötigten MU verringert. Weiterhin wurde eine optimale Drehung des Kollimators evaluiert. Mit dem Fluenceditor wurden Erfahrungen gesammelt und der Funktionsumfang getestet. So konnten nicht nur Hot- und Coldspots durch das Bearbeiten der Fluenz entfernt werden sondern auch die Feldgewichtung nach der IMRT-Optimierung beeinflusst werden. Für die Auswertung der Bestrahlungspläne wurden verschiedene Scripts von Varian getestet. Das DVH-Look-up Script konnte verwendet werden, um beliebige Werte des DVHs für jede Struktur auszulesen.

4.2 Zielvolumen

In Tabelle 4.1 sind alle aufgenommenen DVH-Parameter der beiden PTVs dargestellt. Bei keinem Plan wurde eine höhere Dosis als 107 % der verschriebenen SIB-Dosis von 63 Gy erreicht. Während die 3D-CRT im PTV Mamma einen höheren mittleren Wert der V_{95} erreicht ($p < 0,01$), ist die Hybrid-Technik bezüglich der V_{95} im PTV SIB überlegen ($p < 0,01$). Bis auf zwei konventionelle- und einen Hybrid-Plan, konnte in allen Fällen die primäre Vorgabe von $V_{90\%} > 95\%$ der Dosis erreicht werden. Für beide PTVs konnte der Wert $D_{2\%}$, der äquivalent für die maximale Dosis betrachtet werden kann, für die Hybrid-Pläne verringert werden

($p < 0,01$). Dabei war der Wert für das PTV Mamma um 0,4 Gy kleiner und für das PTV SIB um 0,5 Gy kleiner im Vergleich zwischen der Hybrid-Technik und der 3D-CRT.

Bezüglich der Dosishomogenität HI sind beide Techniken vergleichbar und weisen keine signifikanten Unterschiede auf ($p = 0,078$ für PTV Mamma und $p = 0,012$ für PTV SIB). In Bezug auf den Konformitätsindex CI für das PTV SIB zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,108$). In Bild 4.1 sind exemplarisch die Dosisverteilungen sowie die Differenz der Dosisverteilungen beider Techniken für eine identische CT-Schicht dargestellt. Während die Dosisverteilungen in den PTVs vergleichbar sind, wird bei dem 3D-CRT-Plan mehr Dosis in den Übergang zwischen ipsilateraler Lunge und Herz deponiert (Bereich I) und bei dem Hybrid-Plan das umliegende Normalgewebe stärker mit Niedrigdosis belastet (III). In Bereich II ist deutlich der Dosisbeitrag des ventralen SIB-Feldes zu erkennen. In Bild 4.2 ist ein DVH-Vergleich der beiden Techniken in einer Grafik zu sehen. Die OAR und das PTV sind in verschiedenen Farben und Symbole dargestellt, die 3D-CRT ist durch Vierecke, die Hybrid-Technik durch Dreiecke dargestellt. Bei der Lunge und dem Herz sind deutliche Unterschiede zwischen den Techniken zu erkennen, die Unterschiede in den PTVs sind gering.

Tabelle 4.1: Darstellung der ausgewerteten PTV Parameter

Darstellung aller ermittelter DVH-Parameter jeweils für das PTV Mamma und PTV SIB. Die Werte werden als Mittelwert \pm einfache Standardabweichung aufgelistet. Für das PTV SIB konnte zusätzlich der Wert der Konformität ausgelesen werden (CI).

PTV Mamma							
	V [cm ³]	V ₁₀₇ [%]	V ₉₅ [%]	D ₉₈ [Gy]	D ₂ [Gy]	D ₅₀ [Gy]	HI
3D-CRT	1054 \pm 431	30,4 \pm 8,9	92,6 \pm 2,1	45,1 \pm 1,1	64,8 \pm 0,4	52,7 \pm 0,6	0,4 \pm 0,0
Hybrid	1054 \pm 431	29,1 \pm 7,2	91,5 \pm 1,4	44,3 \pm 1,3	64,4 \pm 0,4	52,5 \pm 0,6	0,4 \pm 0,0
p		0,245	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	0,137	0,078

PTV SIB								
	V [cm ³]	V ₁₀₇ [%]	V ₉₅ [%]	D ₉₈ [Gy]	D ₂ [Gy]	D ₅₀ [Gy]	HI	CI
3D-CRT	112 \pm 54	0,0 \pm 0,0	93,0 \pm 3,1	57,1 \pm 2,2	65,6 \pm 0,6	63,5 \pm 0,3	0,1 \pm 0,0	0,8 \pm 0,2
Hybrid	112 \pm 54	0,0 \pm 0,0	94,3 \pm 3,0	57,1 \pm 2,1	65,1 \pm 0,5	63,5 \pm 0,3	0,1 \pm 0,0	0,7 \pm 0,1
p		0,133	$p < 0,01$	0,653	$p < 0,01$	0,145	0,012	0,108

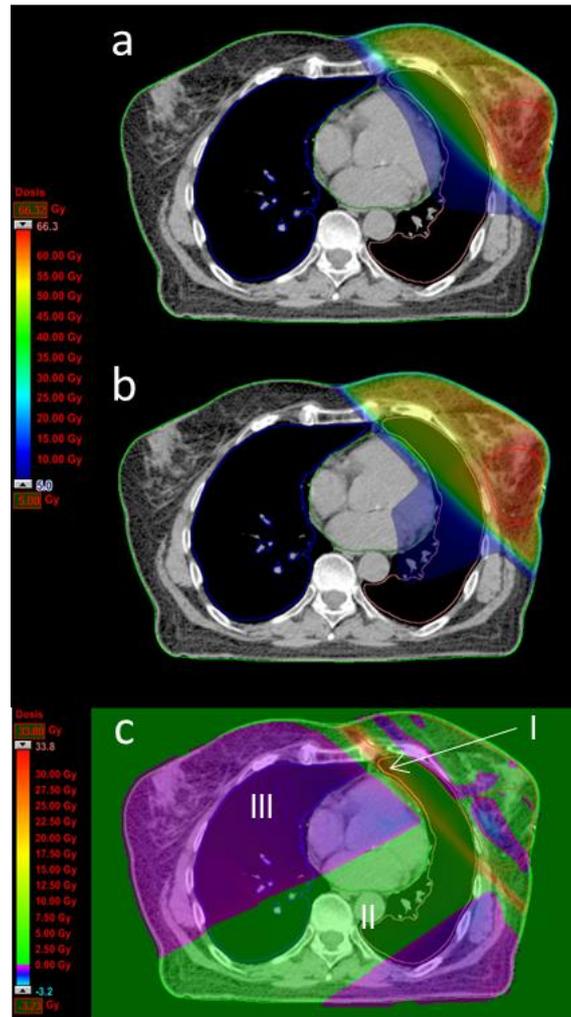


Bild 4.1: Darstellung der Dosisverteilungen derselben CT-Schicht für beide Techniken

(a) Dargestellt ist die typische Dosisverteilung eines Hybrid- sowie eines 3D-konformalen Plans (b), in sogenannter Colourwash-Darstellung. Der Beitrag des ventralen SIB-Feldes ist klar zu erkennen. (c) Stellt die Differenz der Dosisverteilungen zwischen 3D-CRT und Hybrid dar. Der Bereich (I) zeigt die höhere Dosis des 3D-CRT-Plans im Übergangsbereich von Lunge und Herz. (II) Stellt den Bereich dar, der vom 3D-CRT mit höherer Dosis bestrahlt wird, wobei hier deutlich der Beitrag des ventralen Feldes zu erkennen ist. Der Bereich (III) illustriert die höhere Dosis des Hybrid-Plans im umliegenden Gewebe.

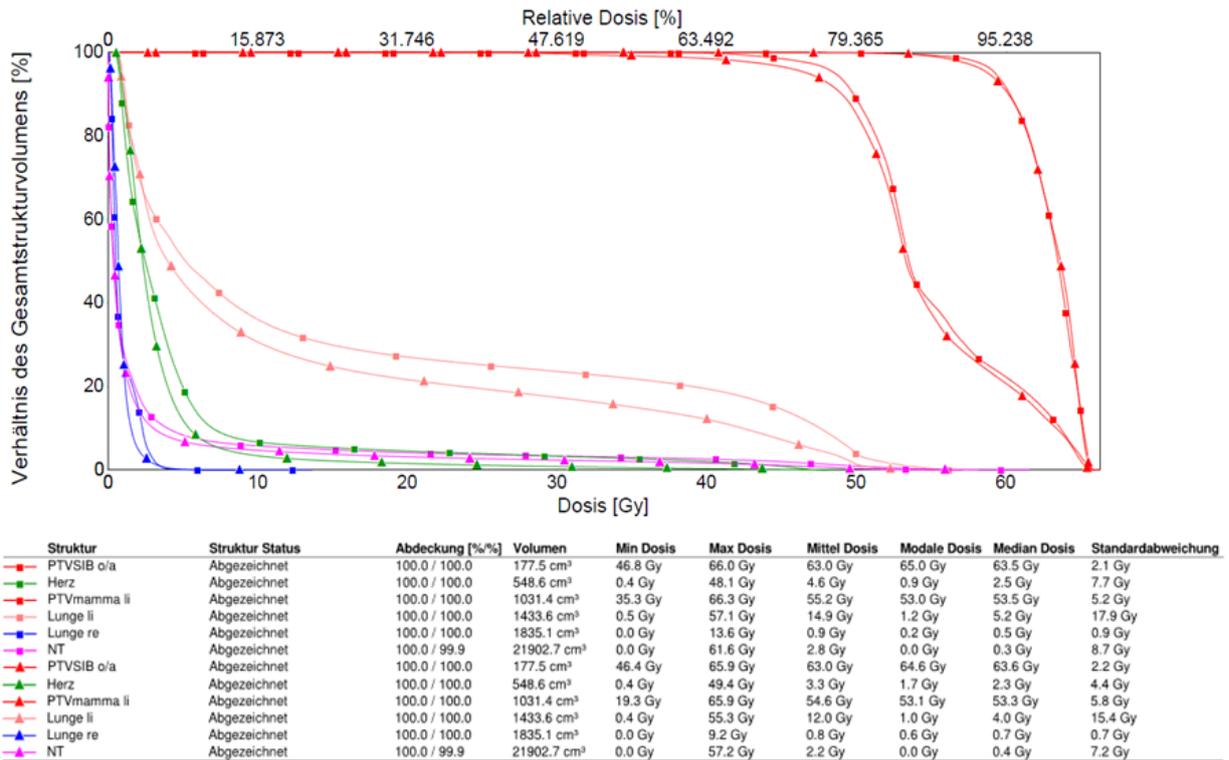


Bild 4.2: Vergleich typischer DVHs beider Planungstechniken

Dargestellt sind typische DVHs beider Planungstechniken in einer Grafik. In den verschiedenen Farben sind die unterschiedlichen OARs und PTVs dargestellt. Die Dreiecke kennzeichnen den 3D-konformalen Plan, die Vierecke symbolisieren den Hybrid-Plan. Vor allem in der Belastung der OAR sind Unterschiede zwischen beiden Planarten zu erkennen.

4.3 Risikoorgane

In Tabelle 4.2 sind alle aufgenommenen Dosisparameter der zu schonenden Risikoorgane dokumentiert. In Bezug auf die Herzbelastung ist die Hybrid-Technik in allen untersuchten Dosisbereichen der 3D-CRT überlegen. Es ergab sich ein Mittelwert über alle Patienten (n = 20) der mittleren Herzdosis von $3,6 \pm 2,5$ Gy für die 3D-CRT und $2,9 \pm 2,1$ Gy für die Hybrid-Technik. Diese Aussage muss jedoch differenzierter betrachtet werden, da diese Werte für linksseitig sowie rechtsseitig bestrahlte Patienten gelten. Die Herzbelastung ist für die Bestrahlung der linken Brust kritischer zu betrachten, da es sich in diesem Fall im Erfassungsbereich der tangentialen Bestrahlung befindet. Um diese Tatsache näher zu betrachten, wurde eine Unterteilung der Patienten in zwei Subgruppen, (a) linksseitige und (b) rechtsseitige Lokalisation durchgeführt. Daraus ergaben sich die Werte für die Gruppe (a) von $5,7 \pm 1,6$ Gy und $4,7 \pm 1,4$ Gy jeweils für die 3D-CRT und die Hybrid-Technik. Bei der Gruppe (b) konnten folgende Werte ermittelt werden: 3D-CRT $1,5 \pm 0,9$ Gy, Hybrid $1,1 \pm 0,6$ Gy. Wie vermutet ist die Belastung des Herzens bei Bestrahlung der linken Brust höher. Mit beiden Techniken kann der von der DEGRO empfohlene Wert der mittleren Herzbelastung von weniger als 3 Gy bei der Bestrahlung von rechtsseitiger Tumorkonformation eingehalten werden [25]. Für die Bestrahlung der linken Brust sind die

Werte für beide Techniken höher, wobei jedoch die Hybrid-Technik das Herz im Mittel mit 1 Gy weniger belastet als die 3D-CRT. In Bild 4.3 sind die Häufigkeiten der mittleren Herzdosis in Abhängigkeit von der Anzahl der Patienten dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Hybrid-Technik in allen Dosisbereichen bessere oder mindestens gleichwertige Ergebnisse liefert. In Bild 4.4 ist dieser Sachverhalt entsprechend für die Patienten mit linksseitiger Tumorlokalisation (Subgruppe a) aufgetragen. Hierbei zeigt sich, dass bei der 3D-CRT 90 % der Patienten mit einer mittleren Herzdosis von 4,4 Gy belastet werden, bei der Hybrid-Technik sind es dagegen nur 60 %.

Tabelle 4.2: Resultate für die Risikoorgane und das Normalgewebe

Die Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm einfacher Standardabweichung. Es wurden organspezifisch verschiedene V_x -Gy Werte ausgewertet. V_{5Gy} erlaubt eine Aussage über die Niedrigdosisbelastung der aufgeführten Organe.

Herz							
	V [cm ³]	D _{mean} [Gy]	D _{median} [Gy]	D ₂ [Gy]	V _{5Gy} [%]	V _{10Gy} [%]	V _{25Gy} [%]
3D-CRT	636 \pm 110	3,6 \pm 2,5	1,7 \pm 1,2	25,4 \pm 20,8	14,7 \pm 12,1	5,2 \pm 5,7	3,3 \pm 3,8
Hybrid	636 \pm 110	2,9 \pm 2,1	1,4 \pm 0,8	22,3 \pm 20,8	8,2 \pm 8,8	4,0 \pm 4,7	2,4 \pm 3,0
p		p < 0,01	0,036	0,022	p < 0,01	0,279	0,626

Lunge ipsilateral							
	V [cm ³]	D _{mean} [Gy]	D _{median} [Gy]	D ₂ [Gy]	V _{5Gy} [%]	V _{10Gy} [%]	V _{20Gy} [%]
3D-CRT	1498 \pm 317	11,9 \pm 1,6	3,7 \pm 1,2	52,1 \pm 1,9	42,8 \pm 6,9	27,6 \pm 3,6	20,2 \pm 3,7
Hybrid	1498 \pm 317	10,5 \pm 1,3	3,2 \pm 0,7	50,7 \pm 3,0	37,3 \pm 4,1	24,1 \pm 3,2	17,8 \pm 3,1
p		p < 0,01	0,013	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01

Lunge kontralateral						
	V [cm ³]	D _{mean} [Gy]	D _{median} [Gy]	D ₂ [Gy]	V _{5Gy} [%]	V _{10Gy} [%]
3D-CRT	1451 \pm 322	0,6 \pm 0,3	0,3 \pm 0,1	2,6 \pm 1,0	0,0 \pm 0,1	0,0 \pm 0,0
Hybrid	1451 \pm 322	0,6 \pm 0,5	0,4 \pm 0,2	1,6 \pm 0,6	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0
p		0,602	0,073	p < 0,01	0,705	0,589

NT						
	V [cm ³]	D _{mean} [Gy]	D _{median} [Gy]	D ₂ [Gy]	V _{5Gy} [%]	V _{10Gy} [%]
3D-CRT	20082 \pm 3693	2,7 \pm 0,4	0,3 \pm 0,1	42,9 \pm 4,4	8,6 \pm 1,1	5,8 \pm 0,8
Hybrid	20082 \pm 3693	2,4 \pm 0,4	0,4 \pm 0,1	37,8 \pm 7,0	7,2 \pm 1,1	5,0 \pm 1,0
p		p < 0,01	0,079	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01

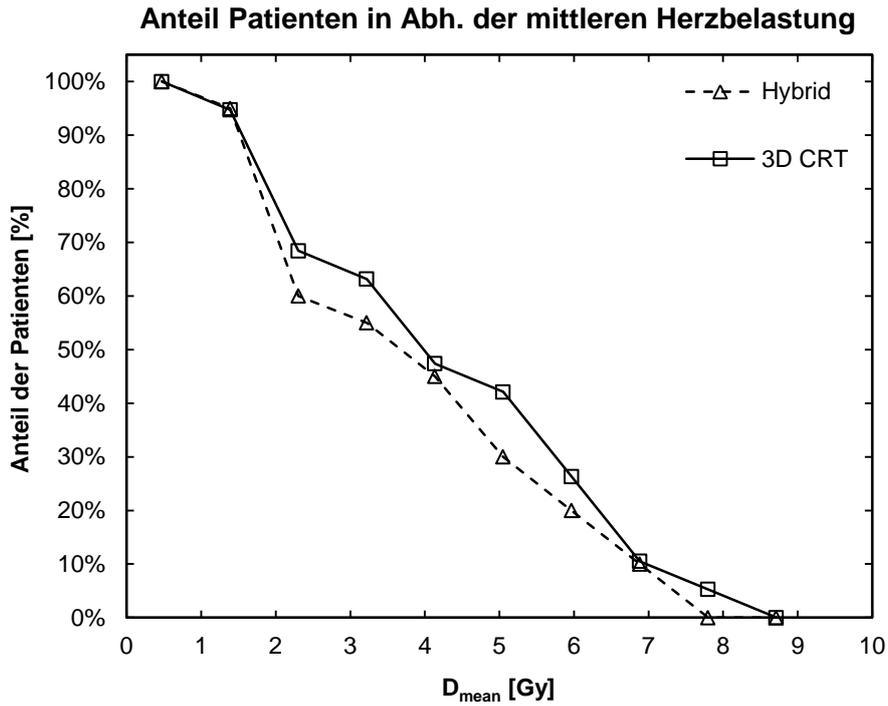


Bild 4.3: Häufigkeitsverteilung der mittleren Herzbelastung für n = 20 Patienten

Dargestellt ist der prozentuale Anteil aller Patienten in Abhängigkeit zu der mittleren Herzdosis. Die Herzbelastung bei der Hybrid-Technik ist bei allen Patienten gleich oder geringer als die der 3D-CRT.

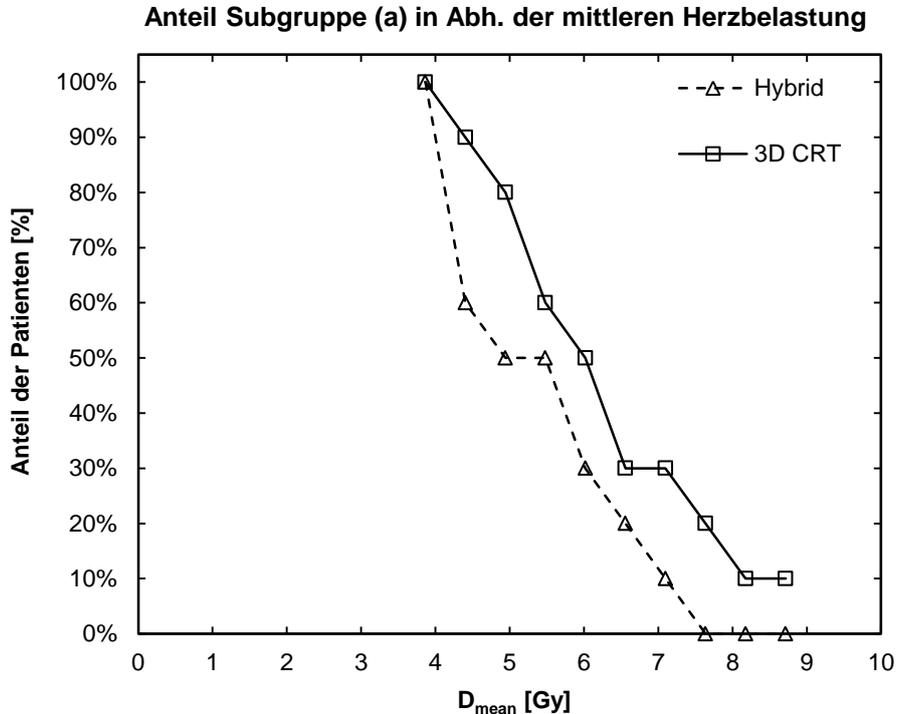


Bild 4.4: Häufigkeitsverteilung der mittleren Herzbelastung des linksseitigen Mammakarzinoms

Das Diagramm zeigt die prozentuale Verteilung der mittleren Herzbelastung für Patienten mit linksseitigem Mammakarzinom (n = 10). Es ist zu erkennen, dass die Hybrid-Technik das Herz in allen Dosisbereichen besser schont.

Der Wert V_{5Gy} ist ein Maß für die Niedrigdosisbelastung der jeweiligen Struktur. Aufgrund des großen Winkelbereichs der VMAT von 180° ist davon auszugehen, dass der Hybrid-Plan ein schlechteres Ergebnis für diesen Parameter, speziell bei der Struktur NT, erzielen wird. Entgegen dieser Erwartungshaltung liegen die Mittelwerte für diesen Parameter und die Struktur NT bei $8,6 \pm 1,1 \%$ für die 3D-CRT und bei $7,2 \pm 1,1 \%$ für die Hybrid-Technik. Das bedeutet, dass die Hybrid-Technik die Dosis besser auf das Zielvolumen begrenzen kann und somit das umliegende Normalgewebe besser schont ($p < 0,01$). Das Verhältnis von Volumen zu V_{5Gy} der Struktur NT ist für beide Techniken in Bild 4.5 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Werte für V_{5Gy} mit zunehmendem Volumen der Struktur linear steigen ($R^2 = 0,21$ und $R^2 = 0,26$) und dass bei der Hybrid-Technik im Mittel 1,41 Volumenprozent weniger Normalgewebe mit 5 Gy bestrahlt werden. Die Auswertung der Lungenbelastung wurde nicht in Untergruppen unterteilt, da es sich hierbei um ein paralleles Organ handelt. Die betrachteten Werte wurden in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation jeweils für ipsilateral und kontralateral gelegene Lunge aufgenommen. Für den V_{5Gy} -Wert der ipsilateralen Lunge ist die Hybrid-Technik gegenüber der 3D-CRT um 5,5 % im Vorteil ($p < 0,01$). In Abhängigkeit vom Volumen des PTV SIB ist die Zunahme des V_{5Gy} -Wertes bei der Hybrid-Technik geringer. Dies stellt sich durch eine geringere Steigung der linearen Trendfunktion in Bild 4.6 (Steigung $m = 0,03$ bei Hybrid, $m = 0,06$ bei 3D-CRT) dar. Im Maximum unterscheiden sich beide Techniken hier um 10 % des Volumens, welches mit 5 Gy belastet wird zugunsten der Hybrid-Technik. Vergleicht man die gewonnenen Messwerte mit den empfohlenen Toleranzdosen der RTOG kommt man zu folgendem Ergebnis [24]: Unter Verwendung der 3D-CRT konnte für 11 von 20 Patienten der Toleranzwert der mittleren Herzdosis (< 4 Gy) eingehalten werden. Für den Wert V_{25Gy} lagen 13 Patienten und für den Wert V_{10Gy} alle Patienten dieser Kohorte innerhalb der Toleranz. Bei der Hybrid-Technik waren es im Vergleich dazu 14 Patienten, deren mittlere Herzbelastung unter 4 Gy lag und 16, die die Toleranz des V_{25Gy} -Wertes einhielten. Ebenso wie für die 3D-CRT waren alle Patienten der Hybridgruppe im Rahmen der V_{10Gy} -Grenze des Herzens. Die Hälfte der 3D-CRT Patienten überschreitet den Wert V_{20Gy} der ipsilateralen Lunge. Im Gegensatz dazu waren es bei der Hybridgruppe vier Patienten. Nur ein Patient der 3D-CRT überschreitet die V_{10Gy} -Vorgabe, bei der Hybrid-Technik dagegen keiner. Fünf Patienten der 3D-CRT und keiner der Hybrid-Gruppe überschritten den V_{5Gy} -Wert der ipsilateralen Lunge. Der Wert V_{5Gy} der kontralateralen Lunge war für alle Patienten gering und es konnte in jedem Fall der Toleranzwert von 10 % eingehalten werden.

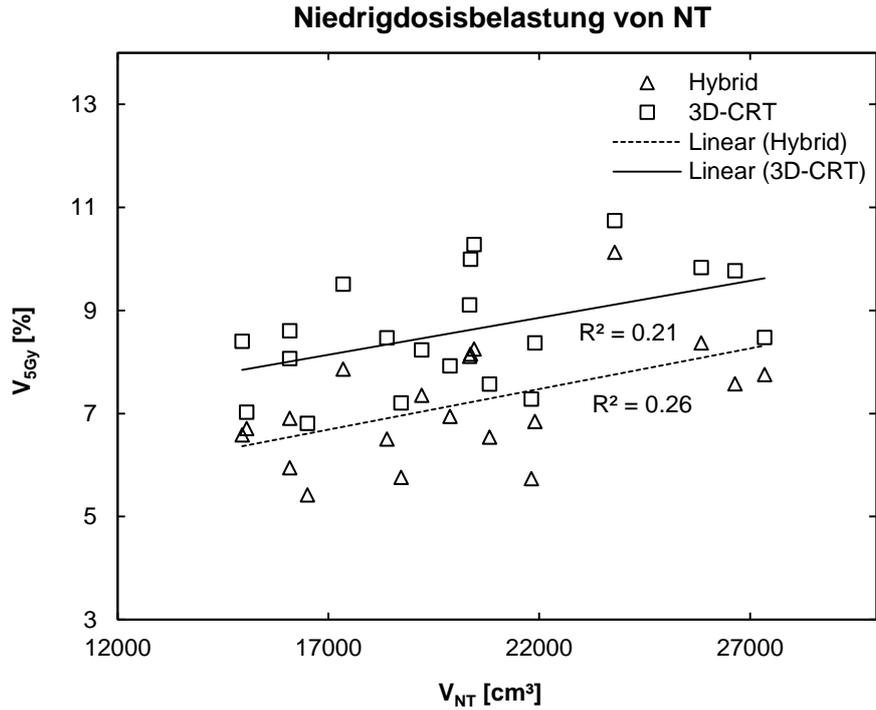


Bild 4.5: Darstellung des Wertes V_{5Gy} für die Struktur NT in Abhängigkeit des Volumens

Das Diagramm zeigt das Volumen des Normalgewebes in Prozent, welches mit einer Dosis von 5 Gy belastet wird. Je geringer dieser Wert ist, desto niedriger ist die Niedrigdosisbelastung des zu schonenden Normalgewebes. Beide Techniken scheinen sich ähnlich zu verhalten. Die Parameter der Hybrid-Technik sind jedoch im Mittelwert um 1,4 Gy geringer als die der 3D-CRT.

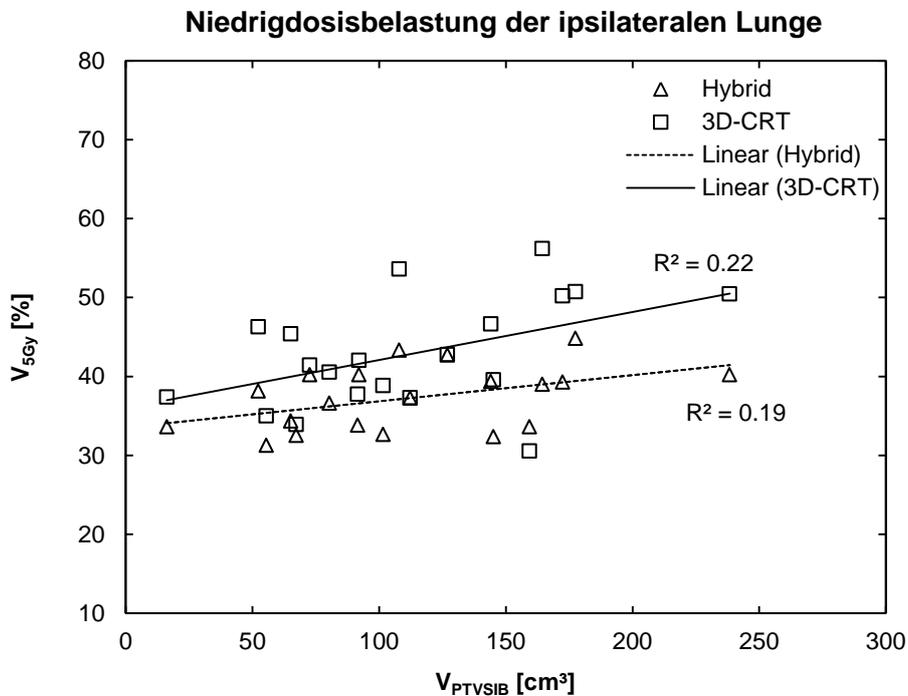


Bild 4.6: Niedrigdosisbelastung der ipsilateralen Lunge für beide Techniken

Das Diagramm stellt die Belastung der ipsilateralen Lunge durch den Niedrigdosisanteil in Abhängigkeit vom jeweiligen SIB Volumen für beide Techniken dar. Es ist zu erkennen, dass die Werte sowie die Steigung der linearen Trendlinie für die Hybrid-Technik geringer sind. Im Maximum beträgt die Differenz zwischen beiden Techniken 10 %.

4.4 Technische Parameter

Wichtige technische Parameter der Bestrahlungspläne sind unter anderem die benötigten MU und die Behandlungszeit, die die technische Umsetzung der Bestrahlung charakterisieren. Beide sind in Tabelle 4.3 für die jeweilige Technik als Mittelwert \pm einfache Standardabweichung dargestellt. Des Weiteren ist die prozentuale Übereinstimmung der berechneten und dosimetrisch gemessenen Dosisverteilungen dem γ -Kriterium unterworfen und abgebildet.

Tabelle 4.3: Darstellung der technischen Parameter der Bestrahlung

Aufgelistet sind für beide Techniken die mittleren MU pro Fraktion, die mittlere Behandlungszeit TT und das Ergebnis der 3D-Gamma Auswertung als Mittelwert \pm einfache Standardabweichung. Zusätzlich wurde der p-Wert des t-Tests für die jeweiligen Wertepaare angegeben.

	Mittlere MU/Fraktion	Mittlere TT [s]	$\gamma < 1$ [%]
3D-CRT	241 \pm 18	84,7 \pm 7,4	
Hybrid	501 \pm 68	92,0 \pm 8,6	95,6 \pm 0,5
p	p < 0,01	p < 0,01	

Sowohl die mittleren MU pro Fraktion, als auch die Werte der mittleren Behandlungszeit weisen mit $p < 0,01$, signifikante Unterschiede auf. Es ist zu erkennen, dass vom System bei der 3D-CRT wesentlich weniger MU benötigt werden, um die geforderte Dosisverteilung zu realisieren. Dies spiegelt sich in einem geringen Wert der mittleren MU pro Fraktion von nur 241 \pm 18 MU wieder. Im Gegenteil dazu benötigt der Linearbeschleuniger bei der dynamischen Hybrid-Technik im Mittelwert mehr als doppelt so viele MU (501 \pm 68). Die hohen Werte der MU bei der Hybrid-Technik sind unter anderem durch die Fluenzmodulation in die umgebende Luft (Skin Flash) und durch die Verwendung der Sliding Window IMRT-Technik zu begründen. In der Literatur wird von erhöhten MU und daraus folgender höherer Integraldosis und Niedrigdosisbelastung bei der IMRT-Technik berichtet [26]. Dies konnte im Rahmen dieser Studie nicht weiter untersucht und bewertet werden. Die gemessenen MU pro Fraktion wurden in Bild 4.7 als Boxplot aufgetragen. Die Daten der Hybrid-Technik sind linksschief verteilt.

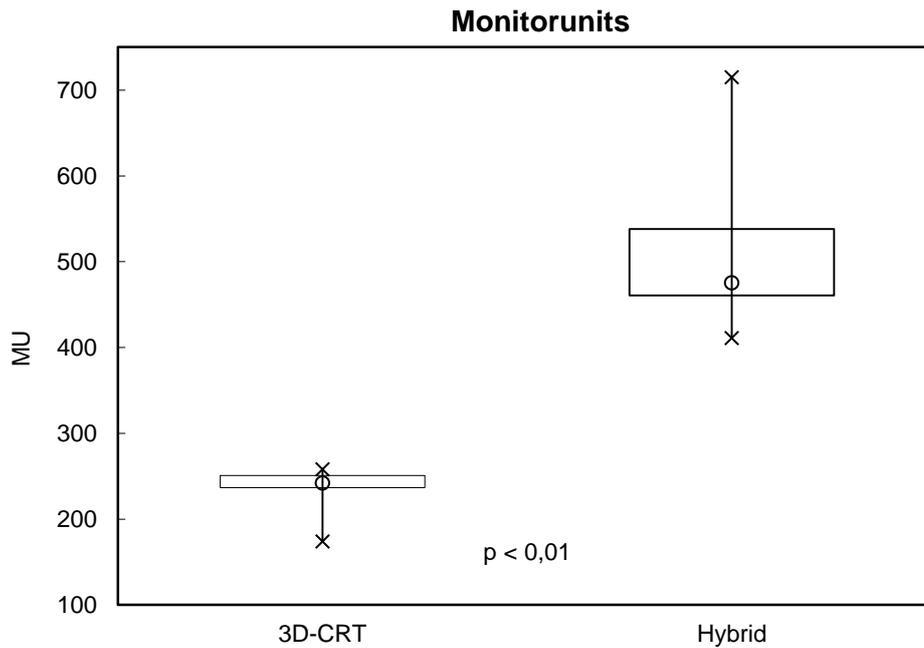


Bild 4.7: Boxplot der abgestrahlten Monitorunits beider Techniken

Dieser Boxplot stellt die benötigten Monitorunits der beiden Techniken graphisch dar. Die rechteckigen Boxen werden jeweils vom 1. und 3. Quartil der Häufigkeitsverteilung nach unten bzw. oben begrenzt. Die Kreuze markieren den minimalen sowie maximalen Wert der Stichproben. Der Kreis kennzeichnet jeweils den Median.

Auch bei der mittleren Behandlungszeit sind die Werte der 3D-CRT geringer als die der Hybrid-Technik. Im Mittel ist die konventionelle Bestrahlungstechnik um 7,3 Sekunden schneller. Das Abstrahlen der VMAT geschah mit einer sehr geringen Dosisleistung. Obwohl nur vergleichsweise wenige MU abgestrahlt werden mussten und die Gantry für die VMAT-Felder mit maximaler Geschwindigkeit (hier 6 °/s) gefahren ist, dauerte es lange diese Felder abzustrahlen. Dies ist durch den hohen Winkelbereich bei verhältnismäßig wenigen MU und der minimalen Dosisleistung zu erklären. Die Werte der Behandlungszeit sind in Bild 4.8 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass beide Datenreihen symmetrisch verteilt sind. Die Hybrid-Technik weist einen extremen Maximalwert auf, der durch ein sehr großes PTV zu begründen ist. In diesem Fall wird der maximale Bewegungsumfang der Leaves überschritten, sodass die Bewegung durch einen sogenannten Carriage-Move in zwei Feldabschnitte unterteilt wird und zwischen diesen Abschnitten die gesamte Leafbank mit Hilfe der Carriage verschoben wird.

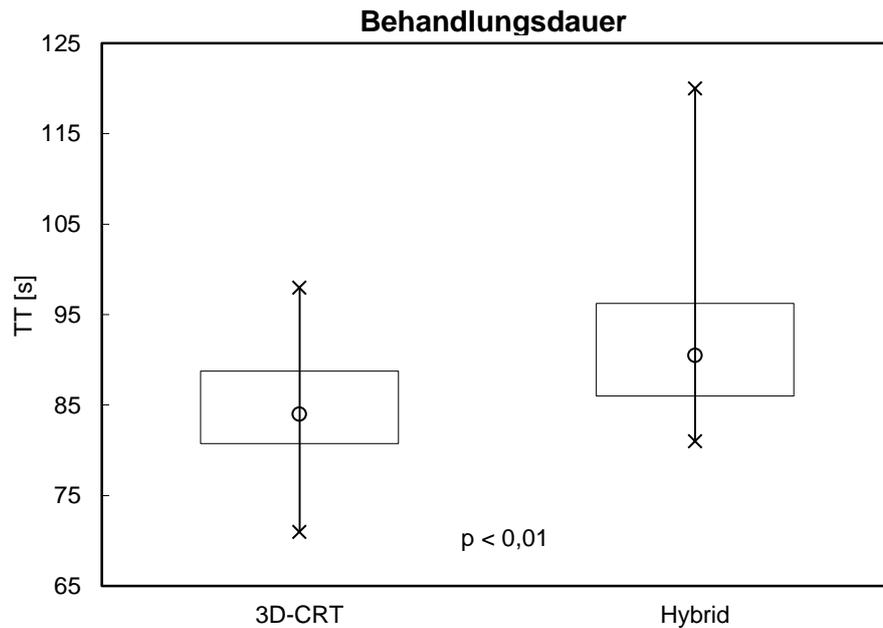


Bild 4.8: Boxplot der mittleren Behandlungzeit beider Techniken

Dargestellt sind jeweils die benötigten Zeiten für die Bestrahlung des gesamten Plans.

Die prozentuale Übereinstimmung der berechneten und gemessenen Pläne beträgt $95,6 \pm 0,5$ %. Dies lässt darauf schließen, dass die im TPS berechneten Dosisverteilungen gut mit den tatsächlich abgestrahlten Dosisverteilungen übereinstimmen. Alle Vorgaben wurden eingehalten und alle gemessenen Hybrid-Pläne erfüllen die klinisch notwendige Übereinstimmung von 90 % in Bezug auf das γ -Kriterium. Diese Werte wurden in Bild 4.9 in einem Boxplot zusammengefasst.

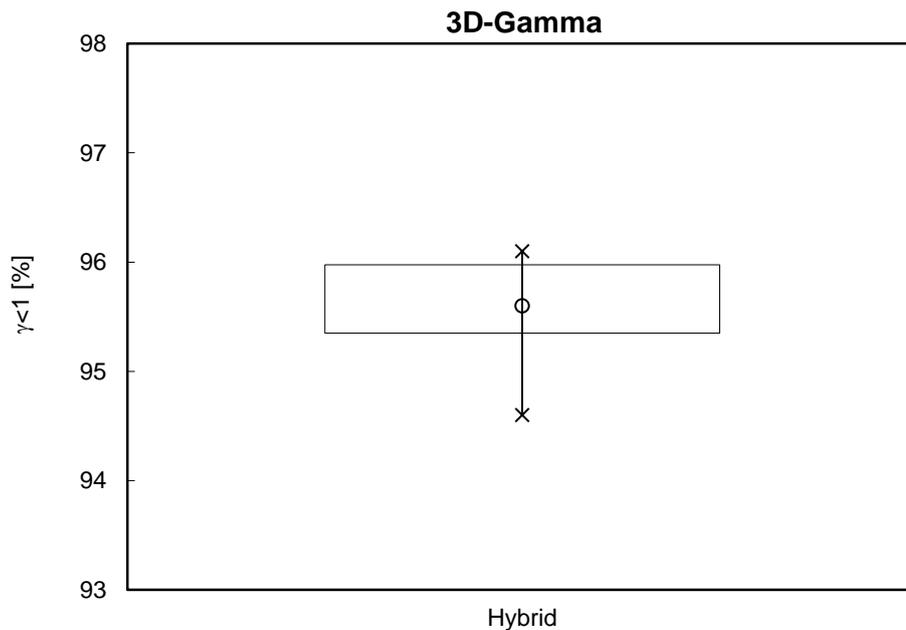


Bild 4.9: Boxplot der Werte des γ -Kriteriums ($\gamma < 1$) der Hybrid-Pläne

Es wurde konsekutiv jeder zweite Hybrid-Plan bezüglich des 3D-Gamma-Wertes dosimetrisch überprüft. Der Boxplot wie viele Voxel der gemessenen Dosisverteilung mit den berechneten des TPS, bei einem γ -Kriterium von 3 % und 3 mm, in Prozent übereinstimmen.

4.5 Atembeweglichkeit & Auswirkung

In dieser Studie wurden keinerlei Atemmanagement-Techniken, wie bspw. respiratory Gating (atemgetriggerte Bestrahlung) oder Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) angewendet und die Planungs-CTs wurden in freier Atemphase aufgenommen. Im Gegenteil dazu wurden die beiden 4D-CT-Datensätze, die der exemplarischen Untersuchung der Atembeweglichkeit von Patienten dienen, mittels Respiratory Gating in freiem Atemzyklus und ohne Konditionierung der Patienten akquiriert. Hierbei wird die Atemphase des Patienten mit einer Infrarotkamera und einem reflektierenden Markerblock, der sich im abdominalen Bereich des Patienten befindet, aufgenommen und der Bewegungsumfang in Wellenform dargestellt. Das RPM-System (Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA) kann entweder phasenbasiertes oder amplitudenbasiertes Gating auflösen. Die vorliegenden 4D-Datensätze wurden phasenabhängig aufgenommen und stellen jeweils mehr als acht Atemphasen des Patienten in unterschiedlichen CT-Bildserien dar. Der Bewegungsumfang der Brustregion und somit auch des PTV Mamma und SIB ist bei Abdominalatmung sehr gering und beträgt in Bezug auf die zwei 4D-Datensätze maximal ca. 35 mm und 27 mm. Um die Auswirkung der Bewegung auf die Bestrahlung zu veranschaulichen, wurde ein Hybrid-Plan bei mittlerer Atemlage berechnet und in zwei weitere CTs mit maximaler Inspiration sowie Expiration kopiert. Anschließend wurde auf allen drei CTs (die Bestandteile des 4D-CTs sind) die OAR- sowie PTV-Strukturen für die Mamma und den Boost erstellt und der jeweiligen

Anatomie und Atemphase angepasst. Als Ergebnis kann ein DVH-Vergleich die Unterschiede der Dosisparameter in den verschiedenen Atemphasen für einen statischen Bestrahlungsplan darstellen. In diesem Zusammenhang konnte festgestellt werden, dass sich die mittleren Herzdosen zwischen maximaler Inspiration und Expiration in freier Atmung jeweils um 0,46 Gy und 0,18 Gy unterscheiden. Auch der Wert $V_{5\text{Gy}}$ des Herzens ist für die Phase der maximalen Inspiration um jeweils 1,64 Gy und 0,63 Gy geringer. Die mittleren Belastungen der ipsilateralen Lunge unterscheiden sich jeweils um 0,32 Gy und 0,18 Gy. In Bezug zu den PTVs unterscheiden sich lediglich die Werte $D_{98\%}$ um jeweils 1,13 Gy und 4,8 Gy.

5 Diskussion

Ziel dieser Planungsstudie war der Vergleich einer neuartigen Hybrid-Technik mit der konventionellen und klinisch etablierten 3D-CRT für die Bestrahlung von Patienten mit invasivem Mammakarzinom im Stadium T1-T3, im SIB-Konzept. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Fernmetastasierungen sowie Patienten, bei denen eine zusätzliche Bestrahlung der supraklavikulären und axillären Lymphabflusswege oder auch der parasternalen Lymphknoten indiziert war. Im Rahmen dieser Studie wurde retrospektiv für 20 Patienten jeweils ein 3D-CRT und ein Hybrid-Plan berechnet und ausgewertet. Die Hybrid-Technik ersetzt hierbei die Konfiguration der tangentialen Stehfelder der 3D-CRT durch Sliding Window IMRT. Die Erfassung des Boostvolumens erfolgt mit Hilfe eines 180° VMAT-Bogens, mit dem Ziel eine bessere Konformität der Dosisverteilung an das Boostvolumen zu erreichen. Die Hypothese ist, dass dies zu einer geringeren Hochdosisbelastung der umliegenden Mamma führt. Durch den Einsatz der dynamischen Bestrahlungstechniken soll die Dosisbelastung der Risikoorgane wie Lunge und Herz, die teilweise im Bereich des konkav geformten Mammazielvolumens liegen, verringert werden. Ein weiteres Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Gesamtbehandlungsdauer pro Fraktion, welche Einfluss auf die intrafraktionelle Bewegung des Patienten hat, sowie die technische Umsetzung der hier vorgestellten Hybrid-Technik. In der Literatur wird vermehrt auf die höhere Niedrigdosisbelastung von Patienten bei Verwendung der IMRT und VMAT hingewiesen und kontrovers diskutiert. Es besteht die Vermutung, dass sich mit steigender Niedrigdosisbelastung die Risiken für die Entstehung von sekundären Malignomen erhöhen [27]. Der Einfluss der VMAT auf die Niedrigdosisbelastung der umliegenden Risikoorgane und des Normalgewebes sollte in dieser Planungsstudie untersucht und mit Werten der Literatur verglichen werden.

Die VMAT wurde in den letzten Jahren vielfach in verschiedenen Studien und für unterschiedliche klinische Stadien bei der Behandlung des Mammakarzinoms untersucht und mit etablierten Techniken verglichen. Unter Einhaltung guter Planqualitäten konnten Vorteile der VMAT gegenüber konventionellen Techniken festgestellt werden [28], [29], [30]. Vor allem die bessere Schonung der Risikoorgane im Mittel- bis Hochdosisbereich bei vergleichbarer PTV-Abdeckung, ist ein Vorteil der VMAT-Technik. Die Gruppe um Popescu berichtet von vergleichbaren Ergebnissen der VMAT- zur IMRT-Technik bei lokoregionärer Bestrahlung der linken Brust einschließlich Mammaria interna [29]. Eine aktuelle Studie von Pasler et al. legt nahe, dass die VMAT-Technik für linksseitige Bestrahlung der Mamma einschließlich supraklavikulärer Lymphknoten bei gleichbleibender Planqualität, eine bessere

Schonung der Risikoorgane und speziell der Herzdosis im Vergleich zur konventionellen IMRT-Technik liefert [28]. Nicolini et al. berichten in einer Studie bezüglich bilateraler Mammabestrahlung von niedrigeren Herzdosen für VMAT-Pläne und dosimetrischen Verbesserungen im Vergleich mit einer IMRT-Technik [30].

Pensold et al. konnten mit einer zu der hier untersuchten Hybrid-Technik ähnlichen Kombination aus statischen und VMAT-Feldern gute Ergebnisse, insbesondere für PTVs in direkter Nähe zur Thoraxwand, erreichen [31].

Die vorliegende Planungsstudie vergleicht Bestrahlungspläne der klinisch etablierten 3D-CRT mit einer Hybrid-Technik bestehend aus IMRT und VMAT. So konnte für das Patientenkollektiv von 20 Patienten festgestellt werden, dass sich beide Techniken in der Zielvolumenabdeckung, Homogenität und Konformität nicht signifikant unterscheiden. Für 37 von 40 Bestrahlungsplänen konnte das primäre Planungsziel ($V_{90\%} > 95\%$) erreicht werden. In keinem der Pläne wurde 107 % der verschriebenen Dosis von 63 Gy auf das SIB Volumen überschritten. Ein Grund dafür, dass in einigen Plänen die Vorgabe $V_{90\%} > 95\%$ der Dosis nicht erreicht werden konnte, liegt neben dem physikalischen Aufbaueffekt daran, dass die PTVs als Sicherheitssaum aus den CTVs erstellt werden und bspw. bei ungenauer Konturierung Überschneidungen mit anderen Konturen wie Lunge oder Herz möglich sind. Des Weiteren war es vor allem bei sehr voluminösen Patienten durch die Einschränkung der Photonenenergie auf ausschließlich 6 MV teilweise schwierig, eine homogene Dosisverteilung zu erreichen. Durch den Einsatz der VMAT in der Hybrid-Technik wurde eine verbesserte Konformität der Hybrid-Pläne in Bezug auf das PTV SIB erwartet. Dies kann durch die ausgewerteten Parameter der Konformität (CI) jedoch nicht bestätigt werden. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Techniken ($p = 0,108$).

Betrachtet man die Niedrigdosisbelastung der ipsilateralen Lunge, des Herzens und des umliegenden Normalgewebes, schneidet die Hybrid-Technik entgegen der Erwartung in allen Bereichen signifikant besser ab. Für das Herz liegt der Wert des V_{5Gy} bei der 3D-CRT bei $14,7 \pm 12,1\%$ und bei der Hybrid-Technik bei $8,2 \pm 8,8\%$. Die V_{5Gy} -Werte der ipsilateralen Lunge sind für 3D-CRT und Hybrid jeweils $42,8 \pm 6,9\%$ und $37,3 \pm 4,1\%$. Auch für das Normalgewebe setzt sich der Trend mit Werten von $8,6 \pm 1,1\%$ für die 3D-CRT und $7,2 \pm 1,1\%$ für die Hybrid-Technik fort (alle $p < 0,001$). Auch bei der Belastung der Risikoorgane oberhalb der Niedrigdosis ist die Hybrid-Technik im Vorteil. Für linksseitige Tumorkonformation kann mit der Hybrid-Technik Dosis im Grenzbereich zwischen ipsilateraler Lunge und Herz gespart werden. In diesem Bereich verläuft der absteigende Ast der linken Koronararterie (LAD), die aufgrund des meist konkav geformten PTVs in vielen Fällen im tangentialen Erfassungsbereich der Bestrahlung liegt. Differenzdosisverteilungen der beiden

Techniken zeigen einen schmalen Hochdosisbereich entlang der Thoraxwand, der meist durch die angrenzenden Teile der Lunge und durch den Bereich der LAD verläuft. Mit der Hybrid-Technik ist es möglich, in diesem kritischen Bereich Dosis zu sparen und trotzdem die gewünschte PTV-Dosisabdeckung zu erreichen. Das ventrale SIB-Feld ist ein wichtiger Bestandteil der 3D-CRT, um eine konformalere SIB-Dosis zu bilden und nicht große Anteile der Mamma mit einer Überdosierung zu belasten. Die Nachteile des ventralen SIB-Feldes der 3D-CRT-Pläne sind in den Differenzdosisverteilungen zu erkennen. Diese können unter anderem die Niedrigdosisbelastung der umliegenden Organe und die Dosis im Herzen erhöhen.

Howell et al. konnten in einer Studie mittels Thermolumineszenzdosimetrie Ungenauigkeiten in der Dosisberechnung außerhalb des Bestrahlungsfeldes, des hier verwendeten TPS (Eclipse), nachweisen. Die Autoren weisen darauf hin, dass Dosen von Arealen, die nicht direkt von einem Bestrahlungsfeld erfasst werden, bei zunehmender Entfernung von dem Bestrahlungsfeld um bis zu 55 % unterschätzt werden können. In Bezug auf diese Studie ist anzunehmen, dass diese Tatsache für beide Bestrahlungstechniken gleichermaßen zutrifft und dass so die Verhältnisse der Werte gleich bleiben. In der vorliegenden Studie ist besonders die Dosisbelastung der kontralateral gelegenen Organe sowie Teile des Herzvolumens als suspekt anzusehen und nicht hinreichend belastbar. Dies gilt insbesondere für die 3D-CRT [32]. Die Herzbelastung ist ein kritischer Parameter bei der Bestrahlung der linken Brust. In dieser Studie konnten wir zeigen, dass die Herzbelastung in allen ermittelten Parametern der Hybrid-Planung geringer ist als die der konventionellen Planung. Die Forschungsgruppe um Darby et al. konnte einen Zusammenhang zwischen mittlerer Herzdosis und anschließenden, erheblichen koronaren Ereignissen bei der Bestrahlung der Mamma nachweisen. In dieser Studie wurden 2168 Frauen in Dänemark und Schweden untersucht, die nach BET bestrahlt wurden. Hierbei zeigte sich, dass die Rate von koronaren Ereignissen wie bspw. Myokardinfarkt, koronare Revaskulierung oder Tod durch ischämische Herzkrankheit linear mit der mittleren Dosis des gesamten Herzvolumens um 7,4 % pro Gray steigt. Es zeigte sich auch, dass die mittlere Dosis des gesamten Herzvolumens ein besserer Indikator für nachfolgende Herzerkrankungen darstellt als die Dosis der LAD, wie weitläufig angenommen. Dieser Zusammenhang verhält sich für Patienten, die zum Zeitpunkt der Bestrahlung unter gewissen Risikofaktoren leiden und Patienten ohne jegliche Risikofaktoren für Herzerkrankungen, ähnlich. Daraus folgt, dass die mittlere Dosis des gesamten Herzens unter 3 Gy liegen sollte [8]. Dies war in der vorliegenden Studie nicht zu erreichen, da das primäre Ziel die volle Dosisabdeckung des PTV Mamma war. Bei einer mittleren Herzdosis von mehr als 3 Gy wäre das Vorgehen in der klinischen Routine das Zuziehen der Leaves in den Aufsättigungs- und Kompensationsfeldern, was auf der einen Seite die Dosis im Herzen verringert aber

gleichzeitig auch Teile des PTV aus dem Strahlungsfeld ausblockt und somit zu einer Unterdosierung führen könnte. Dies ist eine ärztliche Entscheidung, die individuell und in Bezug zu dem klinischen Szenario entweder zugunsten der Dosisabdeckung oder der Schonung des Herzens ausfallen muss. Mit den gegebenen Voraussetzungen dieser Studie, dass die Einstrahlwinkel so gewählt werden sollten, dass eine maximale Erfassung des PTV bei maximaler Lungenschonung erreicht wird, wurde eine teilweise Miterfassung der kontralateral gelegenen Mamma toleriert, wie dies in der klinischen Routine nicht regelhaft der Fall wäre. In einer aktuellen Publikation empfiehlt die RTOG eine Toleranzdosis von 4 Gy mittlerer Herzdosis nicht zu überschreiten [24]. Ebenso beschreibt die DEGRO in einer Pressemitteilung, in Bezug auf die Studie von Darby et al., dass das absolute Risiko kardialer Sterblichkeit bei niedrigen Herzdosen von ca. 3 Gy nur minimal erhöht ist [25]. Unter Verwendung der Hybrid-Technik konnten mehr Bestrahlungspläne mit geringerer mittlerer Herzdosis erstellt werden. Im Detail betrug der Anteil an Bestrahlungsplänen, die eine mittlere Herzdosis von 4,1 Gy aufwiesen, 45 % für die 3D-CRT und 47 % für die Hybrid-Technik. Betrachtet man nur die Untergruppe der linksseitigen Tumorkalisation, so lag die Differenz der Patienten mit einer mittleren Herzdosis von 4,4 Gy bei 30 % zugunsten der Hybrid-Technik. Alle Bestrahlungspläne für Patienten mit rechtsseitiger Lokalisation konnten im Rahmen der empfohlenen Toleranzdosen für das Herz umgesetzt werden.

Verkürzte Behandlungszeiten können den Patientenkomfort steigern und unerwünschte Einflüsse durch intrafraktionelle Bewegung verringern. Die hier untersuchten Techniken unterscheiden sich in Bezug auf die Behandlungszeit zwar statistisch signifikant, sind jedoch mit 7 s Differenz im Mittel, klinisch irrelevant. Die Lage des Isozentrums der Hybrid-Technik beeinflusst die Behandlungszeit erheblich. Ist das Isozentrum nicht zentral sondern peripher in Relation zum Zielvolumen gelegen, so verlängert sich die Wegstrecke einzelner Leaves, wodurch die Begrenzung des MLC überschritten werden kann. In diesen Fällen muss ein Carriage-Move durchgeführt werden, um die Leaves an die extremen Positionen zu verfahren, wodurch sich die Gesamtbestrahlungszeit erhöht.

Das Verhältnis der benötigten Monitorunits (Hybrid zu 3D-CRT) ist um den Faktor 2 höher. In Bezug auf die Körperdosis stellen weniger Monitorunits einen Vorteil dar, da sich mit steigender Zahl die Körperdosis erhöht, was unter anderem durch Streu- und Leckstrahlung durch die aneinander grenzenden Leaves des MLC zu erklären ist [26], [33], [30]. In dieser Studie wurde die Körperdosis mit Hilfe einer Struktur NT untersucht, die den Körper des Patienten, abzüglich der PTVs, für einen Bereich von ca. 20 cm oberhalb und unterhalb des Isozentrums einschließt. Unter Berücksichtigung der vorgenannten Einschränkungen von Howell kann diese Vermutung mit den hier vorliegenden Daten nicht bekräftigt werden. Für die Struktur NT ergaben sich für V_{5Gy} Werte von jeweils $8,6 \pm 1,1$ % und $7,2 \pm 1,1$ % für die

3D-CRT und die Hybrid-Technik ($p < 0,001$). Auch für die mittlere Dosis konnte die Hypothese nicht bestätigt werden. So ergaben sich Werte von $2,7 \pm 0,4$ Gy für die 3D-CRT und $2,4 \pm 0,4$ Gy für die Hybrid-Technik ($p < 0,01$). Mit den zugrundeliegenden Daten kann also nicht davon ausgegangen werden, dass die Körperdosis bei der hier untersuchten Hybrid-Technik im Vergleich zu der konventionellen 3D-CRT erhöht ist. Für die weitere Untersuchung dieses Sachverhaltes sind dosimetrische Messungen mit geeigneten Messmitteln wie bspw. Thermolumineszenzdosimetern nötig. Um die benötigten Monitorunits der IMRT-Komponente so gering wie möglich zu halten, wurde bewusst die tangentielle Anordnung der Bestrahlungsfelder analog der 3D-CRT übernommen und auf weitere Einstrahlrichtungen verzichtet. Zusätzlich wurden während der inversen Optimierung die Werte der x- und y-Glättung so gewählt, dass sich ein großer Abstand zwischen den sich bewegenden Leafbänken einstellt und dadurch große und offene anstelle von kleinen schlitzförmigen Feldformen erstellt wurden. Die Hälfte der Hybrid-Pläne dieser Studie ($n = 10$) wurden mit unabhängigen Messmitteln dosimetrisch überprüft. Hierbei wurde die durch das TPS berechnete- mit der tatsächlich abgestrahlten Dosisverteilung verglichen. Alle untersuchten Hybrid-Pläne entsprachen den zugrunde liegenden klinischen Anforderungen (Übereinstimmung in mehr als 95 % des gemessenen Volumens für $\gamma < 1$). Dies lässt darauf schließen, dass die hier genutzte Kombination aus modulierten Techniken wie IMRT und VMAT als Hybrid-Technik als dosimetrisch robust angenommen werden kann. Dies liegt in guter Übereinstimmung mit den Daten von zuvor genannten Studien, bei denen die Erfüllung der klinischen Anforderungen mit dosimetrischen Messungen nachgewiesen werden konnte [28], [30].

In dieser Studie wurden alle vorliegenden Bildserien in freier Atmung akquiriert. Die Atembewegung der Patienten ist ein wichtiger Effekt, der speziell bei der Brustbestrahlung nicht vernachlässigt werden darf. In der bisherigen klinischen Routine konnte man dieser Problematik entgegenwirken, indem bei der 3D-CRT die zur angrenzenden Luft hin liegenden Leaves um ca. 4 cm aufgezogen werden, sodass die Dosis prinzipiell auch in dieses Gebiet verabreicht wird. So befindet sich die Mamma, falls sich der Brustkorb hebt und senkt, stets im Bestrahlungsfeld. Bei den Hybridplänen wird in der IMRT-Technik mit dem Skinflash-Tool dasselbe Prinzip verfolgt. Zusätzlich wurden kleine schlitzförmige Feldformen mit einer geringen Modulation der tangentialen IMRT-Felder vermieden. Dies verstärkt die Annäherung an die klinisch etablierte 3D-CRT in Feld-in-Feld-Technik. Für das VMAT-Segment gibt es keine implementierte Möglichkeit einen Skinflash zu nutzen. Die exemplarische Untersuchung der Auswirkung der Atembewegung anhand von 4D-CTs bestätigte die Vermutung, dass Patienten, die auf dem Rücken mit erhobenen Armen positioniert werden, eher in Abdominalatmung verfallen. Im Gegenteil dazu steht der

Atmungstyp der Brustatmung, der durch die Bewegung des Thorax gekennzeichnet ist. Die Dosisverteilung in den PTVs in freier Atmung veränderte sich nur gering. Im Gegensatz dazu konnten in der Phase maximaler Inspiration verringerte Dosiswerte für das Herz und die ipsilaterale Lunge festgestellt werden. Dies korreliert mit Ergebnissen von Studien, bei denen mit Hilfe der Deep Inspiration Breathhold-Technik (DIBH) signifikante Dosiseinsparungen im Herz sowie der ipsilateralen Lunge möglich waren. Hayden et al. kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl die mittlere Herzdosis als auch der Wert V_{30} vom Herz wesentlich geringer ist bei der DIBH-Technik im Vergleich zur freien Atemphase [34]. Auch Reardon, welche eine IMRT-Technik in freier Atemphase mit einer DIBH-3D-CRT-Technik verglich, kam zu dem Ergebnis, dass die DIBH-Technik die mittleren Volumen des Herzes, welche bestrahlt werden, in allen Dosisbereichen senken kann [35]. Der große Nachteil der DIBH ist jedoch, dass die Patienten während des Planungs-CTs und am Linac konditioniert werden müssen, eine bestimmte Atemlage einzuhalten. Eine Voraussetzung für die Anwendung der DIBH ist die Fähigkeit des Patienten, die vorgegebenen Atemkommandos durchzuführen und die Luft für einen längeren Zeitraum anzuhalten. Dies kann sowohl für ältere als auch für Patienten mit problematischer Ventilation eine Schwierigkeit darstellen. Der überwiegende Anteil der Publikationen bezüglich der Behandlung des Mammakarzinoms verzichtet auf die Anwendung von Atemmanagementtechniken wie beispielsweise das Gating. Stattdessen wird häufig die Skinflash-Technik angewendet.

Aufgrund des hohen Volumens, das mit Niedrigdosis belastet wird, und der vergleichsweise hohen Dosis der kontralateralen Mamma und Lunge sprechen sich Jin et al., in einer kürzlich veröffentlichten Studie, gegen die Verwendung der VMAT-Technik für die Bestrahlung von linksseitigem Brustkrebs aus [36]. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die gesamte verschriebene Dosis ausschließlich durch VMAT auf das Mammavolumen verabreicht wurde. Nur wenige Studien wurden publiziert, in denen die Behandlung der Mamma im SIB-Konzept mit Hilfe der VMAT umgesetzt wurde. Mit dem Verweis auf notwendige Langzeitstudien konnten Scorsetti et al. zeigen, dass VMAT-Pläne für die Bestrahlung der Brust mit SIB realisierbar sind [37]. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Niedrigdosisbelastung der Risikoorgane und des Normalgewebes in dieser Studie aufgrund der Rotationsbestrahlung erhöht ist. Im Gegenteil zu den beiden zuvor genannten Studien wurde in der vorliegenden Studie bewusst nur die erhöhte Einzeldosis des SIB mit Hilfe der VMAT verabreicht, wobei der Hauptteil der Dosis mit Hilfe der IMRT-Felder appliziert wird. Dies soll nicht nur die Dosisbelastung der Risikoorgane senken, sondern auch die Niedrigdosisbelastung so gering wie möglich halten und die Dosis im SIB-Volumen konformaler gestalten. Werden die Daten der vorliegenden Hybrid-Technik mit den Studienergebnissen von Scorsetti et al., nachfolgend VMAT genannt, verglichen, ergeben sich folgende Unterschiede. In dieser

Phase I-II Studie wurde ausschließlich VMAT verwendet und eine hypofraktionierte Dosis von 40,5 Gy für die Mamma und 48 Gy für den SIB in 15 Fraktionen verschrieben (n = 50). Um beide Studien trotz abweichender Dosisverschreibung vergleichen zu können, wurde eine Normierung auf das hypofraktionierte Dosisschema durchgeführt. Die Normierung wurde hierbei auf 40,5 Gy im PTV Mamma durchgeführt, was zu einer theoretisch erhöhten Enddosis im SIB-Volumen unserer Studie von 50 Gy (Hybrid) im Vergleich zu 48 Gy (VMAT) führte. Der strahlenbiologische Effekt der Hypofraktionierung (15 statt 30 Fraktionen) wurde nicht bewertet. Die mittlere Dosis im Herz beträgt jeweils 5,4 Gy (n=50) und 2,3 Gy (n = 20) für VMAT und Hybrid. Betrachtet man nur linksseitige Tumorlokalisationen, betragen die Werte für die mittlere Herzbelastung für VMAT 6,5 Gy und für Hybrid 3,7 Gy. Für die ipsilaterale Lunge betragen die mittleren Dosen 8,7 Gy für VMAT und 8,3 Gy für die Hybrid-Technik. Das Volumen der ipsilateralen Lunge, welches mit 5 Gy belastet wird, ist im Vergleich VMAT versus Hybrid auf 30 % halbiert. Die kontralaterale Lunge wurde mit einer mittleren Dosis von 2,5 Gy und 0,5 Gy, jeweils für VMAT und Hybrid belastet. Auch für die V_{5Gy} -Werte ergab sich ein Vorteil der Hybrid-Technik von 8,9 %. Das Normalgewebe wies einen Mittelwert von 3,4 Gy für VMAT im Vergleich zu 1,9 Gy für Hybrid auf. In allen verglichenen Werten konnten Vorteile zugunsten der untersuchten Hybrid-Technik festgestellt werden. Dies lässt darauf schließen, dass die hier vorgestellte Hybrid-Technik der ausschließlichen Nutzung der VMAT-Technik bei der Bestrahlung der Mamma mit SIB überlegen ist.

Durch den zeitlich begrenzten Rahmen dieser Planungsstudie gibt es noch immer einige Aspekte der hier vorgestellten Hybrid-Technik, die weiter verbessert werden können. Um die Hybrid-Technik weiter zu beschleunigen, könnte der Winkelbereich der VMAT soweit verringert werden, solange Konformität und Homogenität der Dosisverteilung dadurch nicht maßgeblich verschlechtert werden. Durch die Realisierung der Skinflash-Technik für die VMAT könnten die Aspekte der Atembewegung besser berücksichtigt werden. Weitere Optimierungsstrategien und Hilfsstrukturen könnten den Planungsaufwand verringern und die Dosisverteilung optimieren. So könnte das SIB Volumen schon in der Optimierung des Mammaplans mit weniger Dosis berücksichtigt werden, um einen steileren Dosisgradienten im Gesamtplan und eine höhere Konformität der SIB-Dosis zu erreichen. Dies könnte konkret durch eine Hilfsstruktur realisiert werden, die das Volumen des PTV Mamma abzüglich des PTV SIB besitzt.

Im Rahmen dieser Studie wurden ausschließlich Photonen mit einer nominellen Energie von 6 MV verwendet und Hotspots mussten zeitaufwändig durch mehrfache Anwendung der IMRT-Optimierung ausgeglichen werden. Dadurch erhöhte sich die Planungszeit vielfach um das Doppelte im Vergleich zum konventionellen Vorgehen. $D_{2\%}$ als Ausdruck von Hotspots

konnte zwar durch die Hybrid-Technik sowohl für das PTV Mamma als auch für das Normalgewebe leicht verringert werden, jedoch könnte im klinischen Betrieb die Wahl einer höheren Energie (10 MV) vorteilhaft sein, um Hotspots auszugleichen und eine homogenere Dosisverteilung im PTV zu erzielen. Da sich bei höheren Energien das Dosismaximum in einer größeren Tiefe befindet, lassen sich vor allem große Zielvolumen besser mit Dosis versorgen. Der ausgleichsfilterlose Betrieb medizinischer LINACs (Flattening Filter Free Mode, kurz FFF-Mode) ist gegenwärtig ein viel diskutiertes und aktuelles Forschungsgebiet der Strahlentherapie. Der Ausgleichsfilter hat Auswirkungen auf verschiedene Parameter und Effekte bei der Bestrahlung. So beeinflusst er unter anderem das Strahlenprofil, die Dosisrate, die effektive Strahlenergie sowie die Streuung am Strahlungskopf und die out-of-field-dose. Es wäre denkbar, die Hybrid-Technik mit FFF-Beams zu kombinieren und die Vorteile beider Techniken auszunutzen. Dies wurde in ähnlicher Konstellation durch Subramaniam et al. mit folgendem Ergebnis untersucht: Die Autoren weisen darauf hin, dass die VMAT mit FFF-Beams, bei der Bestrahlung der Thoraxwand von post-mastektomierten Patienten, die Dosis der Risikoorgane im Vergleich zur 3D-CRT und konventionellen VMAT in allen Dosisbereichen weiter reduzieren kann [38].

Auch Scorsetti et al. berichten, dass FFF-Beams zu geringeren peripheren Dosen und geringerer Belastung des Normalgewebes mit Streustrahlung außerhalb des Bestrahlungsfeldes führen und dass gleichzeitig eine höhere Dosisrate und Dosis per Puls erreicht werden kann [39]. Auch in Hinblick auf die aktuell diskutierten hypofraktionierten Schemata bei der Bestrahlung der Brust könnte sich die untersuchte Hybrid-Technik als vorteilhaft erweisen. Um die zeitlichen Vorteile der FFF-Beams zu nutzen und auf eine leichtere Durchführung von Gating- oder DIBH-Techniken anzuwenden, scheint die Kombination aus Hybrid und FFF-Beams erfolgversprechend zu sein.

Abschließend ist zu sagen, dass sowohl durch die dosimetrische Messung von zehn Hybrid-Plänen, als auch durch die Auswertung der 4D-CTs, die eine Aussage über die Auswirkung der freien Atembewegung erlauben, die Durchführbarkeit der Hybrid-Pläne im gesamten Rahmen der Bestrahlung nachgewiesen werden konnte. Eine signifikante Erhöhung der Konformität im SIB-Volumen konnte in dieser Studie mit Hilfe der Hybrid-Technik nicht erreicht werden. Bei vergleichbarer Zielvolumenabdeckung ermöglicht die hier untersuchte Hybrid-Technik eine bessere Schonung der Risikoorgane im Vergleich zur konventionellen 3D-CRT. Bei ähnlicher Behandlungszeit bleibt der Patientenkomfort erhalten und die intrafraktionelle Bewegung wird nicht erhöht. Auch in Bezug auf die Körperdosis konnten in dieser Studie keine Nachteile der Hybrid-Technik festgestellt werden. Entgegen den Erwartungen konnte mit der Hybrid-Technik im Vergleich zur konventionellen

3D-CRT die Niedrigdosisbelastung in allen untersuchten Strukturen und Risikoorganen verringert werden.

6 Literaturverzeichnis

- 1. Gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.:** Krebs in Deutschland 2009/2010. Aktualisierte 9. Ausgabe 2013. [Available online at: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=B1BAE324C7226E4D81258C32, abgerufen am 29.01.2014]].
- 2. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie:** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 2012. page 127-140. [Available online at: http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf, abgerufen am 28.01.2014].
- 3. Vorwerk H, Wagner D, Steenken K, Christiansen H, Wolff H, Hess CF.:** Integrierte simultane Boostbestrahlung beim Mammakarzinom. *DEGRO Poster 2009*. [Available online at: <http://degro.wcenter.de/dav/html/kongress2009/eposter/P080.pdf>, abgerufen am 11.02.2014].
- 4. DEGRO Pressemitteilung:** Brustkrebs: Neue Techniken ermöglichen kürzere Bestrahlungszeiten. *Belin, Mai 2013*. [Available online at: <http://www.degro.org/dav/html/presse/201305Bestrahlungszeiten.pdf>, abgerufen am 29.01.2014].
- 5. Palma D, Vollans E, James K, Nakano S, Moiseenko V, Shaffer R, McKenzie M, Morris J, Otto K.:** Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008. Volume 72(4): page 996-1001.
- 6. Van Gestel D, van Vliet-Vroegindeweij C, Van den Heuvel F, Crijns W, Coelmont A, De Ost B, Holt A, Lamers E, Geussens Y, Nuyts S, Van den Weyngaert D, Van den Wyngaert T, Vermorken JB, Gregoire V.:** RapidArc, SmartArc and TomoHD compared with classical step and shoot and sliding window intensity modulated radiotherapy in an oropharyngeal cancer treatment plan comparison. *Radiat Oncol*. 2013. Volume 8(37).
- 7. Clivio A, Fogliata A, Franzetti-Pellanda A, Nicolini G, Vanetti E, Wyttenbach R, Cozzi L.:** Volumetric-modulated arc radiotherapy for carcinomas of the anal canal: A treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiother Oncol*. 2009. Volume 92(1): page 118-124.
- 8. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P.:** Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013. Volume 368(11): page 987-998.

- 9. Dinges S, Schreiber A, Zimmer J, Boicev A, Andreas P, Winkler C, Klug M, Krockenberger K, Dellas K, Fischer D, Dunst J.:** Hypofraktionierte Nachbestrahlung mit integriertem Boost beim Mammakarzinom: erste Ergebnisse der multizentrischen ARO-2010 – 01-Studie. *Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 2013. 10- A26.
- 10. Bamberg M, Molls M, Sack H.:** Radioonkologie Grundlagen Band 1. *W. Zuckschwerdt Verlag*, 2. Auflage 2009. page 1-8.
- 11. Krieger H.:** Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes. *Teubner Verlag*, 4. Auflage 2012.
- 12. International Commission on Radiation Units and Measurement:** ICRU Report 83. *Journal of the ICRU* 2010, 10(1).
- 13. Leibel S, Phillips T.:** Textbook of Radiation Oncology. *Saunders US Verlag*. 2. Auflage 2004. page 163-166.
- 14. Webb S.:** The physical basis of IMRT and inverse planning. *Br J Radiol.* 2003. Volume 76(910): page 678-689.
- 15. Pflugfelder D, Wilkens JJ, Nill S, Oelfke U.:** A comparison of three optimization algorithms for intensity modulated radiation therapy. *Z Med Phys.* 2008. Volume 18(2): page 111-119.
- 16. Otto K.:** Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys.* 2008. Volume 35(1): page 310-317.
- 17. Low D, Harms W, Mutic S, Purdy J.:** A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys.* 1998. Volume 25(5).
- 18. Deutsche Krebshilfe:** Brust Krebs. *Die blauen Ratgeber* 2011.
- 19. Krauth Dr. M, Koubenec Dr. H.-J.:** Brusterhaltende Operation (BET). [Available online at: http://www.brustkrebs-info.de/patienten-info/index.php?datei=patienten-info/brustkrebs-therapie/op_bet.htm, abgerufen am 13.12.2013].
- 20. Fischbach M, Hälg R, Hartmann M, Besserer J, Gruber G, Schneider U.:** Measurement of skin and target dose in post-mastectomy radiotherapy using 4 and 6 MV photon beams. *Radiat Oncol.* 2013. Volume 8(270).

- 21. White J, Tai A, Arthur D, Buchholz T, MacDonald S, Marks L, Pierce L, Recht A, Rabinovitch R, Taghian A, Vicini F, Woodward W, Allen Li X.:** RTOG Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions. [Available online at: <http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/BreastCancerAtlas.aspx>, abgerufen am 30.12.2013].
- 22. Cilla S, Digesù C, Macchia G, Deodato F, Sallustio G, Piermattei A, Morganti AG.:** Clinical implications of different calculation algorithms in breast radiotherapy: A comparison between pencil beam and collapsed cone convolution. *Phys Med. Jan 2014. pii: S1120-1797 [Epub ahead of print]*.
- 23. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, Hayman JA, Jagsi R, Jolly S, Larouere J, Soriano J, Marsh R, Pierce LJ.:** Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011. *Volume 79(1): page 10-18.*
- 24. Radiation Therapy Oncology Group:** RTOG 1005: A Phase III Trial of Accelerated Whole Breast Irradiation with Hypofractionation plus Concurrent Boost Versus Standard Whole Breast Irradiation plus Sequential Boost for Early-Stage Breast Cancer. [Available online at: www.rtog.org/clinicaltrials/protocoltable/studydetails.aspx?action=openFile&FileID=9366, abgerufen am 28.01.2014].
- 25. Stellungnahme der DEGRO-Organgruppe Mammakarzinom: Kardiale Toxizität nach Strahlentherapie beim Mammakarzinom.** März 2013 [Available online at: <http://www.degro.org/dav/html/download/pdf/201304StellungnahmeOGMamma.pdf>, abgerufen am 11.02.2014] .
- 26. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A.:** Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol.* 2011. *Volume 84(1007): page 967-996.*
- 27. Hall EJ, Wu CS.:** Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003. *Volume 56(1): page 83-88.*
- 28. Pasler M, Georg D, Bartelt S, Lutterbach J.:** Node-positive left-sided breast cancer: does VMAT improve treatment plan quality with respect to IMRT? *Strahlenther Onkol.* 2013. *Volume 189(5): page 380-386.*
- 29. Popescu CC, Olivotto IA, Beckham WA, Ansbacher W, Zavgorodni S, Shaffer R, Wai ES, Otto K.:** Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010. *Volume 76(1): page 287-295.*

- 30. Nicolini G, Clivio A, Fogliata A, Vanetti E, Cozzi L.:** Simultaneous integrated boost radiotherapy for bilateral breast: a treatment planning and dosimetric comparison for volumetric modulated arc and fixed field intensity modulated therapy. *Radiat Oncol.* 2009. Volume 4(27).
- 31. Pensold S, Tümmler H, Theilig B, Schilling P, Merla K, Schreiber A.:** Planungsstudie zur simultan integrierten Boostbestrahlung beim Mammakarzinom. *44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik Septmeber 2013.* page: 150-152 [Available online at: www.dgmp.de/media/document/561/2013-abstractband.pdf, abgerufen am 28.01.2014].
- 32. Howell RM, Scarboro SB, Kry SF, Yaldo DZ.:** Accuracy of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system. *Phys Med Biol.* 2010. Volume 55(23): page 6999-7008.
- 33. Verbakel WF, Cuijpers JP, Hoffmans D, Bieker M, Slotman BJ, Senan S.:** Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head-and-neck cancer: a comparative planning and dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009. Volume 74(1): page 252-259.
- 34. Hayden AJ, Rains M, Tiver K.:** Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012. Volume 56(4): page 464-472.
- 35. Reardon KA, Read PW, Morris MM, Reardon MA, Geesey C, Wijesooriya K.:** A comparative analysis of 3D conformal deep inspiratory-breath hold and free-breathing intensity-modulated radiation therapy for left-sided breast cancer. *Med Dosim.* 2013, Volume 38(2): page 190-195.
- 36. Jin GH, Chen LX, Deng XW, Liu XW, Huang Y, Huang XB.:** A comparative dosimetric study for treating left-sided breast cancer for small breast size using five different radiotherapy techniques: conventional tangential field, filed-in-filed, tangential-IMRT, multi-beam IMRT and VMAT. *Radiat Oncol.* 2013. Volume 8(89).
- 37. Scorsetti M, Alongi F, Fogliata A, Pentimalli S, Navarria P, Lobefalo F, Garcia-Etienne C, Clivio A, Cozzi L, Mancosu P, Nicolini G, Vanetti E, Eboli M, Rossetti C, Rubino A, Sagona A, Arcangeli S, Gatzemeier W, Masci G, Torrasi R, Testori A, Alloisio M.:** Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments. *Radiat Oncol.* 2012. Volume 7(145).
- 38. Subramaniam S, Thirumalaiswamy S, Srinivas C, Gandhi GA, Kathirvel M, Kumar KK, Mallik S, Babaiah M, Pawar Y, Clivio A, Fogliata A, Mancosu P, Nicolini G, Vanetti E, Cozzi L.:** Chest wall radiotherapy with volumetric modulated arcs and the potential role of flattening filter free photon beams. *Strahlenther Onkol.* 2012. Volume 188(6): page 484-491.

- 39. Scorsetti M, Alongi F, Castiglioni S, Clivio A, Fogliata A, Lobefalo F, Mancosu P, Navarra P, Palumbo V, Pellegrini C, Pentimalli S, Reggiori G, Ascolese AM, Roggio A, Arcangeli S, Tozzi A, Vanetti E, Cozzi L.:** Feasibility and early clinical assessment of flattening filter free (FFF) based stereotactic body radiotherapy (SBRT) treatments. *Radiat Oncol.* 2011. Volume 6(113).