

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

Vergleich unterschiedlicher Bestrahlungstechniken am Beispiel des Analkanalkarzinoms
– Planvergleiche im Kontext der technischen Entwicklung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von
Angela Besserer
aus Berlin

Datum der Promotion: 25.10.2013

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Abstrakt	4
2.	Einleitung	7
2.1	Das Analkanalkarzinom	7
2.2	Histologie	8
2.3	Anatomie	8
2.4	Klinik	9
2.5	Diagnostik	10
2.6	Tumorstaging	10
2.7	Therapie	12
2.7.1	Historische Entwicklung	12
2.7.2	Operative Therapie	13
2.7.3	Kombinierte Radiochemotherapie	14
2.7.3.1	Konzept	14
2.7.3.2	Bestrahlungsplanung	15
2.7.3.3	Bestrahlungstechniken	16
2.7.3.4	Nebenwirkungen	20
2.8	Tumornachsorge	21
2.9	Rezidiv-Therapie	22
2.10	Prognose	23
2.11	Zielsetzung der Arbeit	24
3.	Materialien und Methoden	25
3.1	Patienten	25
3.2	Konzept und Planung	26
3.3	Techniken	31
3.3.1	4-Felder-Box-Technik	31
3.3.2	3D-Photonen/Elektronen-Mischtechnik	32
3.3.3	intensitätsmodulierte Bestrahlung mit statischen Feldern (Varian Eclipse®)	33
3.3.4	intensitätsmodulierte Rotationsbestrahlung (RapidArc®)	34
3.3.5	intensitätsmodulierte helikale Rotationstechnik (Tomotherapy®)	35
3.4	Erhobene Parameter	36
3.5	Statistik	38
4.	Ergebnisse	40

4.1	Dosisvergleiche im Planungs-Zielvolumen (PTV)	40
4.1.1	Zielvolumen bis 45 Gy (PTV 45)	40
4.1.1.1	Konformalität (PTV 45)	41
4.1.1.2	Homogenität (PTV 45)	42
4.1.2	Zielvolumen bis 59,4 Gy (PTV 59,4)	43
4.1.2.1	Konformalität (PTV 59,4)	44
4.1.2.2	Homogenität (PTV 59,4)	45
4.1.3	PTV Summe	47
4.2	Blase	47
4.3	Hüftköpfe	50
4.4	Dünndarm	51
4.5	Äußere Genitale	53
4.5	Haut	56
4.6	Dickdarm	59
4.7	Ovar	60
4.8	Hoden	61
5.	Diskussion	62
6.	Zusammenfassung	67
7.	Abkürzungsverzeichnis	68
8.	Literaturverzeichnis	70
9.	Eidesstattliche Versicherung	77
10.	Lebenslauf	79
11.	Vollständige Publikationsliste	80
12.	Danksagung	81

1. Abstrakt

Einleitung:

Planvergleiche unterschiedlicher Bestrahlungstechniken am Beispiel des Analkanalkarzinoms. Untersucht werden soll, ob sich im Verlauf der Entwicklung beziehungsweise durch den Einsatz von neuen Bestrahlungstechniken die konformale Versorgung des Zielvolumens verbessert hat und wie sich im Zuge dessen die Belastung der Risikoorgane darstellt.

Methodik:

Insgesamt 49 Bestrahlungspläne wurden an exemplarischen Planungs-Computertomographien von Patienten mit Analkarzinom mit einer 4-Felder-Box-Technik, einer Photonen/Elektronen Mischtechnik mit Elektronenaufsättigung der Leisten, intensitätsmodulierte Bestrahlung mit statischen Feldern, Bogen- und helikaler Rotationstechnik (RapidArc®, Tomotherapy®) nach identischer Konturierung geplant (Varian Eclipse®, Tomotherapy®) und verglichen. Das Zielvolumen (PTV 45) umfasste die Primärtumorregion und den beidseitigen pelvinen und inguinalen Lymphabfluss mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy in 25 Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy. Anschließend erfolgte ein Boost (PTV 59,4) auf die Primärtumorregion sowie gegebenenfalls befallene Lymphknoten ebenfalls mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy in 8 Fraktionen und damit bis zu einer Gesamtdosis von 59,4 Gy am makroskopischen Tumor. Die Dosisbelastung der Risikoorgane wurde bezogen auf jeweils klinisch relevante Dosisparameter untersucht.

Ergebnis:

In Bezug auf das Zielvolumen (PTV45) wird die Dosiskonformalität durch die intensitätsmodulierten Techniken wesentlich verbessert (Konformalitätsindex: 1,26 vs. 2,6, $p=0,005$, Homogenitätsindex: 1,06). Eine Ausnahme stellt die Mischtechnik dar, die nur einen Homogenitätsindex von 2,05 erreicht. Für die Risikoorgane resultieren durch den Einsatz moderner intensitätsmodulierte Techniken reduzierte Dosisbelastungen. So konnte für die äußeren Genitalien insbesondere das Volumen in Prozent (%) das 40 Gy erhält (V40) von 57% auf 25% ($p=0,007$) gesenkt werden. Die Maximaldosis an den Hüftköpfen reduzierte sich von 52 Gy auf 42,6 Gy ($p=0,005$). Das Blasenvolumen in Prozent (%) das 30 Gy erhielt reduzierte sich von 93,1% auf 68,9% ($p=0,047$), dabei konnte hier die Tomotherapie mit 41,2% ($p=0,005$) besonders gute Ergebnisse erzielen. Die Photonen/Elektronen-Mischtechnik zeigt im Vergleich mit den IMRT-Techniken eine

geringere Dosisbelastung der Haut (Maximaldosis 48,3% gegenüber 52,4%, $p=0,028$) und auch der äußeren Genitalien (V30: 33,2% gegenüber 46,8%, $p=0,021$).

Schlussfolgerung:

IMRT-Techniken resultieren im Vergleich mit 3D-konformalen Techniken bei der Strahlentherapie des Analkarzinoms in einer konformaleren Versorgung des Zielvolumens und reduzierten Belastung der Risikoorgane. Bei der durchgeführten Untersuchung waren keine relevanten Unterschiede zwischen den modernen Bestrahlungstechniken selbst festzustellen. Die untersuchte Photonen/Elektronen-Mischtechnik zeigt bei der Schonung der äußeren Genitalien und der Haut teilweise bessere Ergebnisse. Bei keinem der untersuchten Parameter konnte die 4-Felder-Box-Technik einen Vorteil zeigen.

Abstract

Purpose:

Plan comparisons of different irradiation techniques using the example of anal carcinoma. This is supposed to show whether in the course of the development or with the use of new techniques, the conformal irradiation of the target volume improved and how the new techniques influenced the strain on the organs at risk.

Methods and Materials:

A total of 49 treatment plans, using planning CT's of patients with anal cancer, have been planned and compared with identical contours (Varian Eclipse®, Tomotherapy®) using a 4-field box, a photon / electron mixed beam technique with additional electron dose on the groin, intensity-modulated radiotherapy with static fields, beam and helical rotation technique (RapidArc®, Tomotherapy®). The target volume (PTV 45) included the primary tumor region an the pelvic and inguinal lymph node region on both sides with a single dose of 1,8 Gy in 25 fractions up to a dose of 45 Gy. Afterwards a boost (PTV 59,4) was applied to the primary tumor region and infected lymph nodes consisting of 8 fractions of 1,8 Gy to a dose of 59,4 Gy.

Results:

In relation to the target volume (PTV45), the dose conformality was improved considerably by the intensity-modulated techniques (conformity index: 1.26 vs. 2.6, $p=0,005$, homogeneity index. 1.06). The mixing technique was an exception, achieving

a homogeneity index of only 2.05. For the organs at risk, the use of advanced intensity-modulated techniques resulted in reduced strain. This reduced the volume of the external genitalia receiving 40 Gy (V40) from 57% to 25% ($p=0,007$). The maximum dose at the femoral head was reduced from 52 Gy to 42,6 Gy ($p=0,005$). V30 of the bladder decreased from 93,1% to 68,9% ($p=0,047$). Especially the Tomotherapy yielded very good results with a reduction to 41,2% ($p=0,005$). Compared to the IMRT techniques the photon / electron mixed technique showed a reduced dose to the skin (maximum dose of 48,3% compared to 52,4%, $p=0,028$) and the external genitalia (V30 at 33,2% compared to 46,8%, $p=0,021$).

Conclusion:

IMRT techniques, in comparison with 3-D conformal techniques, result in a more conformal coverage of the target volume and reduced strain on the risk organs during the radiotherapy of anal carcinoma. The study showed no relevant differences between the different modern radiation techniques themselves. In some cases, the photon / electron mixed media showed less strain on the external genitalia and the skin. There were no advantages of the 4-field-box technique in any of the examined parameters.

2. Einleitung

2.1 Das Analkanalkarzinom

Das Analkanalkarzinom ist ein seltener Tumor und macht etwa 1,5% der kolorektalen Tumoren aus. In Deutschland wird die Inzidenz mit 1/100.000 angegeben, wobei die Tendenz steigend ist. So wurde die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr in den USA im Jahr 2000 auf 3400 geschätzt, für das Jahr 2012 wurden bereits 6230 Neuerkrankungen angegeben^{1,2}. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren, Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer³.

Als Risikofaktoren für das Analkanalkarzinom gelten lokale Infektionen mit dem humanen Papilloma-Virus, damit einhergehend analer Geschlechtsverkehr in der Anamnese, Immunsuppression, Infektion mit dem HI-Virus und Nikotinabusus^{4,5}.

Trotz der Seltenheit des Analkanalkarzinoms gewinnt es aufgrund seiner steigenden Inzidenz mehr und mehr an Interesse. Zurückzuführen ist dieser Anstieg am ehesten auf den steigenden Nikotinkonsum sowie das veränderte Sexualverhalten im Laufe der letzten Jahrzehnte⁶.

Therapeutisch galt bis in die 70er Jahre noch die abdomino-perineale Rektumextirpation mit Entfernung des gesamten Sphinkterapparates und Anlage eines künstlichen Darmausganges (Deszendostoma) als Standardtherapie⁷. Seitdem hat sich der Therapiestandard zugunsten einer organerhaltenden und somit funktionserhaltenden Therapie verändert. Heute ist die kombinierte Radiochemotherapie die Methode der Wahl⁸. Mit dieser Therapie werden heute 5-Jahres-Überlebensraten bis 93% erreicht⁹.

Im Verlauf der letzten Jahrzehnte hat es im Bereich der Strahlentherapie große technische Veränderungen gegeben. Durch verschiedene technische Entwicklungen in der Strahlentherapie soll eine immer genauere (konformalere) Versorgung des Zielvolumens möglich sein¹⁰. Das Ziel ist, so die Rate und Ausprägung akuter und später radiogener Nebenwirkungen zu senken.

Die konformalere Versorgung des Zielvolumens im Kontext der technischen Entwicklung soll diese Arbeit aufzeigen.

2.2 Histologie

Die Analkanakarzinome sind von den Analrand- und Analhautkarzinomen zu trennen, die in der Perianalregion lokalisiert sind. Mit nur etwa 15% aller Analkarzinome sind die Analrand- und Analhautkarzinome weniger häufig und werden den Hautkarzinomen zugeordnet. Sie unterscheiden sich in der Histologie, Ätiologie, Therapie und Prognose deutlich vom Analkanakarzinom. Die Therapie ist hier primär operativ.

Histologisch handelt es sich beim Analkanakarzinom in 75% der Fälle um ein Plattenepithelkarzinom. Weitere histologische Typen sind kleinzellige Karzinome, Adenokarzinome sowie undifferenzierte Karzinome (siehe Tabelle1) ¹¹.

Tabelle 1: Histologische Einteilung der Analkarzinome gemäß WHO¹²

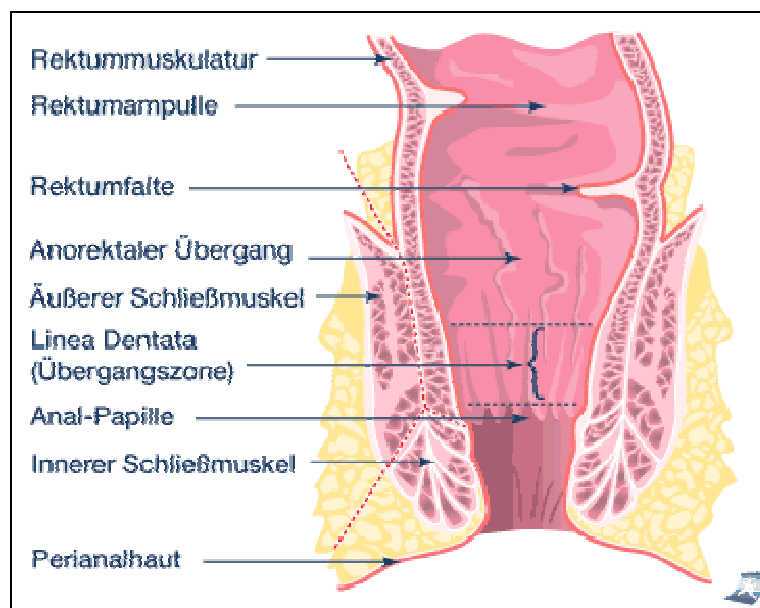
Histologie der Analkarzinome	
Analkanal	Analrand
Plattenepithelkarzinome verhornend	Plattenepithelkarzinom
nicht verhornend	Morbus Bowen
basaloid	verruköses Karzinom
mit muzinösen Mikrozysten	Basaliom (Basalzell-Karzinom)
spindelzellig	Morbus Paget
Adenokarzinom vom rektalen Typ der Analdrüsen in anorektalen Fisteln	Kaposisarkom
kleinzelliges Karzinom	
undifferenziertes Karzinom	

2.3 Anatomie

Anatomisch wird als Analkanal (Canalis analis) der letzte Abschnitt des Gastrointestinaltraktes bezeichnet (Abbildung 1). Er ist circa 4 cm lang und mit

Plattenepithel ausgekleidet, das an der Linea dentata in das Zylinderepithel des Rektums und an der Linea anocutanea in das behaarte Plattenepithel der Perianalhaut übergeht. Die arterielle Blutversorgung des Analkanals erfolgt überwiegend aus der Arteria rectalis inferior. Die nervale Versorgung erfolgt über den Nervus praesacralis sowie die Nervi rectales inferiores und Äste des Nervus pudendus. Um die Öffnung des Anus sind 2 Schließmuskel angeordnet, der Musculus sphinkter ani internus (glatte Muskulatur, unwillkürlich) und der Musculus sphinkter ani externus (quergestreifte Muskulatur, willkürlich). Der Lymphabfluss erfolgt lageabhängig. Aus den oberen Anteilen des Analkanals zieht die Lymphe zu den anorectalen und iliakal internen Lymphknoten. Die Lymphaufnahme aus dem distalen Analkanal erfolgt durch die inguinalen und femoralen Lymphknoten.

Abbildung 1: Anatomie des Analkanals (www.onmeda.de)



2.4 Klinik

Die Symptomatik des Analkanalkarzinoms ist zunächst meist unspezifisch. Beschrieben werden perianaler Juckreiz, Druckgefühl oder Schmerzen beim Stuhlgang, Änderungen der Stuhlgewohnheiten, seltener auch perianale Schleim- oder Blutabgänge. Hinzu kommen allgemeine Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und eventuell Gewichtsverlust¹². Eine Stuhlinkontinenz oder auch ein Stuhlverhalt sowie

Schwellungen, Schmerzen oder Lymphödeme durch Leistenlymphknotenmetastasen sind Symptome von fortgeschrittenen Analkanalkarzinomen.

2.5 Diagnostik

Die Diagnose wird in den meisten Fällen durch eine ausführlichen Anamnese, einer genauen Inspektion und Palpation von Analkanal und inguinalem Lymphabfluss sowie einer Probenentnahme gesichert. Des Weiteren sollte eine Proktoskopie und eine Endosonographie des Analkanals erfolgen¹³. Zur Komplettierung des Stagings gehören ein Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) der Beckenorgane, eine Sonographie des Abdomens und ein Röntgen-Thorax. Bei größeren Tumoren kann eine gynäkologische oder urologische Untersuchung hilfreich sein, um Infiltrationen in die Blase oder die Vagina zu erkennen^{2, 14-16}. So können die Größe des Tumors, die Infiltrationstiefe, regionäre und systemische Ausbreitung und der Lymphknotenstatus möglichst genau bestimmt werden.

Zusätzlich ist nach neuesten Untersuchungen die Durchführung einer Positronen-Emissions-Computertomographie (PET/CT) zur Ausbreitungsdiagnostik und Bestrahlungsplanung empfohlen². Dies folgt aus Arbeiten wie zum Beispiel von Winton et al. aus dem Jahr 2009. Hier konnte gezeigt werden, dass bei 23% der Patienten durch die Ergebnisse eines PET/CTs das zuvor festgelegte Tumorstadium geändert werden musste. Daraus ergaben sich auch therapeutische Konsequenzen wie Veränderungen des geplanten Bestrahlungsvolumens oder auch des initialen Behandlungsplans¹⁷. Auch andere Arbeiten bestätigen die Relevanz des PET/CTs zur Ausbreitungsdiagnostik und Festlegung des Tumorstadiums¹⁸⁻²⁰. Trotz diesen bisher guten Daten zur Sensitivität des PET/CTs ist es noch keine Versorgungsleistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

2.6 Tumorstaging

Die klinische Stadieneinteilung des Analkanalkarzinoms folgt der zuletzt im Jahre 2009 aktualisierten Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der International Union Against Cancer (Tabelle 2)^{21, 22}.

Tabelle 2: TNM-Staging und Stadieneinteilung für das Analkanalkarzinom

T	Primärtumor
Tx	Keine Aussage machbar
T0	Kein Primärtumor feststellbar
T1	Tumor < 2 cm
T2	Tumor > 2 cm; < 5 cm
T3	Tumor > 5 cm
T4	Infiltration in benachbarte Organe
N	Lymphknotenstatus
Nx	Keine Aussage machbar
N0	Keine Lymphknotenmetastasen feststellbar
N1	Perirektale LK-Metastasen
N2	Inguinale und/oder iliakale Lymphknotenmetastasen unilateral
N3	Perirektale und inguinale und/oder beidseits iliakale und/oder beidseits inguinale Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
Mx	Keine Aussage machbar
M0	Keine Fernmetastasen feststellbar
M1	Fernmetastasierung
Stadien	
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
	T3 N0 M0
Stadium IIIA	T1-3 N1 M0
	T4 N0 M0
Stadium IIIB	T4 N1 M0
	alle T N2 M0
	alle T N3 M0
Stadium IV	alle T alle N M1

2.7 Therapie

Aufgrund der Lage des Analkanalkarzinoms in unmittelbarer Nähe der Sphinkter-Muskulatur oder auch durch Infiltration der Sphinkter-Muskulatur ist eine operative Therapie nur sehr selten ohne permanente Kolostomie möglich. Ein Organerhalt ist durch eine Strahlentherapie möglich. Diese geht insbesondere bei älteren Bestrahlungstechniken meist mit starken Hautreaktionen, die auch zu Therapieunterbrechungen führen können, einher. Zudem stellt die Erstellung eines Bestrahlungsplanes aufgrund des komplexen Zielvolumens eine Herausforderung dar²³. Die besondere Anforderung an die moderne radioonkologische Therapie des Analkanalkarzinoms ist es daher Kuration mit Organ- und Funktionserhalt und tolerabler Therapie-Toxizität zu erreichen.

2.7.1 Historische Entwicklung

Bis in die 70er Jahre des 20. Jahrhunderts wurden Karzinome des Analkanals primär radikal operiert (abdomino-perineale Rektumextirpation). Ein Schließmuskelerhalt durch eine organsparende lokale Exzision war dabei in über 90% der Fälle nicht möglich und somit die Anlage eines künstlichen Darmausganges (permanente Kolostomie) notwendig. Historische Angaben über die 5-Jahres-Überlebensraten bei dieser Behandlungsmethode lagen bei 50%^{7, 24, 25}.

1974 wurde von Nigro et al. erstmals die kombinierte Radiochemotherapie vor der Operation beschrieben²⁶⁻²⁸. In dieser Arbeit sollte der Wert einer neoadjuvanten kombinierten Radiochemotherapie zur Reduktion der Lokalrezidivrate untersucht werden. Bei 7 von 12 Patienten wurde überraschend nach abdomino-perinealer Rektumextirpation im postoperativen Präparat kein Tumor mehr nachgewiesen. Alle Patienten, bei denen noch Tumor nachgewiesen werden konnte, hatten initial eine sehr große Tumorausdehnung von >7 cm.

Daraufhin wurde bei 14 weiteren Patienten nach kombinierter Radiochemotherapie gänzlich auf die initial geplante Operation verzichtet und lediglich eine Probeexzision im ehemaligen Tumorbereich durchgeführt. Hier konnte in allen Fällen kein Tumor mehr nachgewiesen werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden in der folgenden Zeit ähnlich große Patientenzahlen mit abdomino-perinealer Rektumextirpation wie mit alleiniger

kombinierter Radiochemotherapie behandelt. Dabei zeigte sich, dass die 5-Jahresüberlebensraten sowie die lokale Kontrolle der beiden Therapieregime gleichwertig waren²⁹.

Daraufhin etablierte sich die kombinierte Radiochemotherapie als organerhaltende und damit funktionserhaltende Methode. Bis heute ist die kombinierte Radiochemotherapie der Therapiestandard in der Primärtherapie des Analkanalkarzinoms⁸. Mit dieser Therapie werden heute 5-Jahres-Überlebensraten bis 93% erreicht⁹. Zusätzlich profitieren die Patienten von dem Erhalt des Schließmuskels und des Rektumreservoirs. Das Kolostomie-freie Überleben liegt bei 85%³⁰.

2.7.2 Operative Therapie

Die klassische Radikaloperation des fortgeschrittenen Analkarzinoms stellt die abdominoperineale Rektumexstirpation mit Anlage eines definitiven Kolostomas als Anus praeter dar. Hier erfolgt, nach abdominaler Präparation bis zum Beckenboden, die Umschneidung des Sphinkters und anschließend die ventrale Abpräparation von der Vaginal- oder der Prostatawand. Die Beckenbodenmuskulatur wird verschlossen und ein endständiges Descendostoma angelegt.

Als primäre Therapiemodalität ist die Radikaloperation heute nicht mehr zu empfehlen, da sie mit einer Lokalrezidivrate von etwa 40 % assoziiert ist und mit einer Minderung der Lebensqualität durch die Kolostoma-Anlage einhergeht²⁵. Die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren wird heute mit 60% angegeben³¹.

Kleine Analkanalkarzinome mit maximal 2 Zentimetern Durchmesser ohne Infiltration in den Schließmuskel und ohne Lymphknotenmetastasen sind auch durch eine lokale sphinktersparende Exzision zu behandeln. Heute werden aber meist auch die kleineren Tumoren mit kombinierter Radiochemotherapie, gegebenenfalls bei sehr kleinen Tumoren auch durch alleinige Strahlentherapie, therapiert^{24, 25, 32, 33}.

Eine temporäre Kolostomie ist bei Patienten mit hochgradig stenosierenden Tumoren angezeigt.

Chirurgische Indikationen finden sich heute eher bei Tumorprogress oder in der Rezidivtherapie³⁴.

2.7.3 Kombinierte Radiochemotherapie

2.7.3.1 Konzept

Im Rahmen von prospektiven Multicenterstudien hat sich das aktuell vorherrschende Therapieregime des Analkanalkarzinoms hinsichtlich des zeitlichen Ablaufs, der Dosierung und der verwendeten Chemotherapie etabliert.

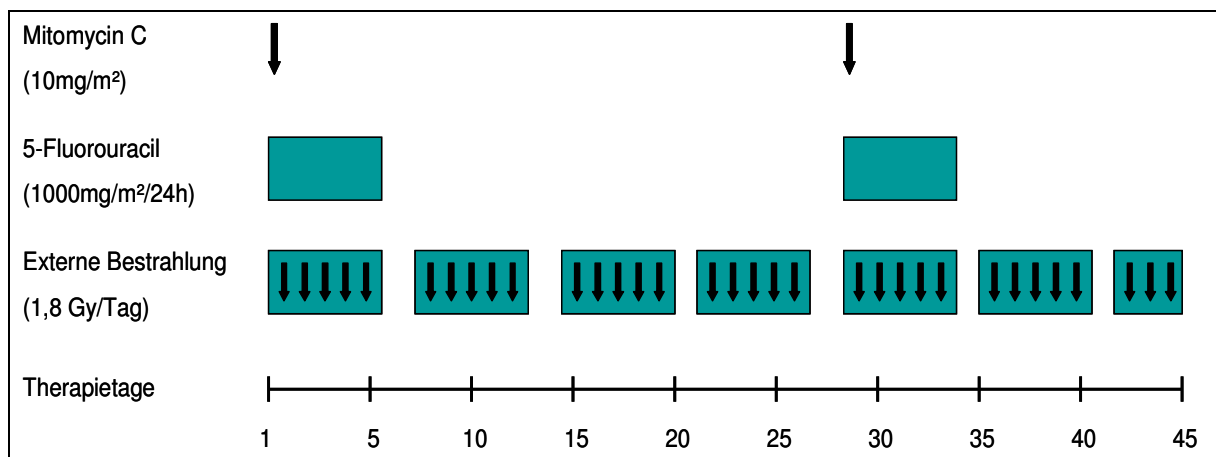
Die Strahlentherapie erfolgt typischerweise perkutan auf der Basis einer dreidimensionalen Bestrahlungsplanung mit ultraharter Röntgenstrahlung eines Linearbeschleunigers. Üblich ist die Bestrahlung der Primärtumorregion, des beidseitigen pelvinen und inguinalen Lymphabflusses konventionell fraktioniert mit einer Einzeldosis von 1,8 – 2 Gray (Gy) bis zu einer Gesamtdosis von 45-50 Gy mit anschließendem Boost auf die Primärtumorregion sowie die befallenen Lymphknoten in gleicher Fraktionierung bis 60 Gy³⁵. Höhere Dosen werden aufgrund des Risikos des Funktionsverlusts der Sphinktermuskulatur durch Fibrosierung kritisch gesehen. Bisher durchgeführte Untersuchungen zeigen zudem keine Verbesserung der lokalen Kontrollrate oder Heilungsrate durch höhere Bestrahlungsdosen³⁶. Früher war aufgrund von ausgeprägten akuten Nebenwirkungen auch ein „Split-Course-Regime“ üblich. Hier wurden nach 3 bis 4 Therapiewochen mehrere Wochen Pause eingelegt um ein Abklingen der Akutreaktionen möglich zu machen³⁷. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die lokoregionären Kontrollraten bei Patienten mit längeren Therapiepausen schlechter waren als bei Patienten mit nur kurzen oder gar keinen Therapiepausen (lokoregionäre Kontrolle nach 5 Jahren 84,5% gegenüber 61,5%, p= 0,03). Daher wurde das Split-Course-Regime wieder verlassen^{37, 38}.

Die simultane Chemotherapie erfolgt während der Strahlentherapie mit 2 Zyklen 5-Fluoruracil (5-FU) und Mitomycin C³⁹⁻⁴³. Dieses Chemotherapie-Konzept erwies sich im Vergleich mit einer platinbasierten Chemotherapie als überlegen. Dies wurde 2008 in einer großen amerikanischen Studie mit 682 Patienten untersucht (RTOG 98-11). Es konnte gezeigt werden, dass eine Chemotherapie mit 5-FU und Cisplatin gegenüber einer Chemotherapie mit 5-FU und Mitomycin das krankheitsfreie Überleben nicht verbessern konnte (60% im Mitomycin-Arm gegenüber 54% im Cisplatin-Arm), die Kolostomie-Rate jedoch signifikant schlechter war (10% gegenüber 19%)⁴⁴. In einer aktuell veröffentlichten Langzeit-Nachbeobachtung zeigt sich auch das krankheitsfreie

Überleben (67,8% gegenüber 57,8%) und das Gesamtüberleben (78,3% gegenüber 70,7%) im Mitomycin-Arm signifikant besser⁴⁵.

Das etablierte Chemotherapie-Protokoll erfolgt daher mit 5-Fluorouracil (5-FU) als 24 Stunden-Dauerinfusion mit 1000 mg/m²-Körperoberfläche/Tag an den Tagen 1 bis 4 und Tag 29 bis 32 und Mitomycin C 10 mg/m²-Körperoberfläche/Tag am Tag 1 und 29 (Abbildung 2).

Abbildung 2: Protokoll zur primären Radiochemotherapie des Analkanalkarzinoms



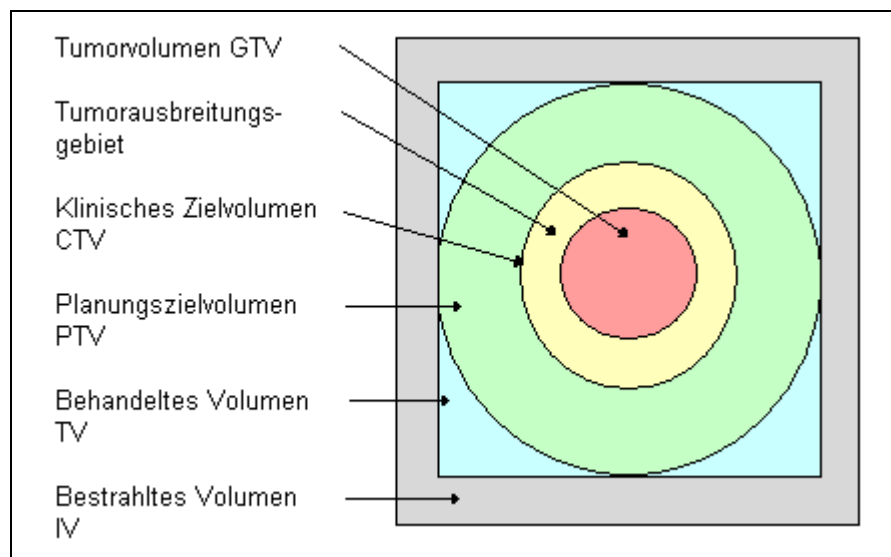
2.7.3.2 Bestrahlungsplanung

Für die individuelle Bestrahlungsplanung wird zunächst ein Planungs-CT angefertigt. Anschließend werden folgende Therapievolumina vom Arzt und Physiker festgelegt (Abbildung 3)⁴⁶⁻⁴⁸:

1. Das Tumolvolumen (GTV, gross tumor volume): Es umfasst den gesamten makroskopischen Tumor, soweit er unter Berücksichtigung aller vorhandener Diagnostik vom Normalgewebe abzugrenzen ist.
2. Das klinische Zielvolumen (CTV, clinical target volume): Es umfasst sowohl den makroskopischen Tumor als auch die vermutete mikroskopische Ausbreitung.
3. Das Planungszielvolumen (PTV, planning target volume): Hier wird ein Sicherheitssaum um das CTV definiert, um alle eventuellen physikalischen, technischen oder medizinischen Ungenauigkeiten auszugleichen.

4. Das behandelte Volumen (TV, treated volume): Es bezeichnet das Volumen, das mit einer therapeutischen Dosis bestrahlt wird. Es wird durch eine Isodose begrenzt und entsteht im Rahmen der Planung.
5. Das bestrahlte Volumen (IV, irradiated volume): So wird das Volumen bezeichnet, das im Rahmen der Bestrahlung eine gerade noch für die Strahlenreaktion von Normalgewebe relevante Dosis erhält.
6. Die Risikoorgane (OAR, organ at risk): So werden Organe bezeichnet, die innerhalb des Bestrahlungsvolumens (IV) liegen und für die ein Risiko für Akut- und Spätfolgen beachtet werden muss.

Abbildung 3: Zielvolumina in der Strahlentherapie



2.7.3.3 Bestrahlungstechniken

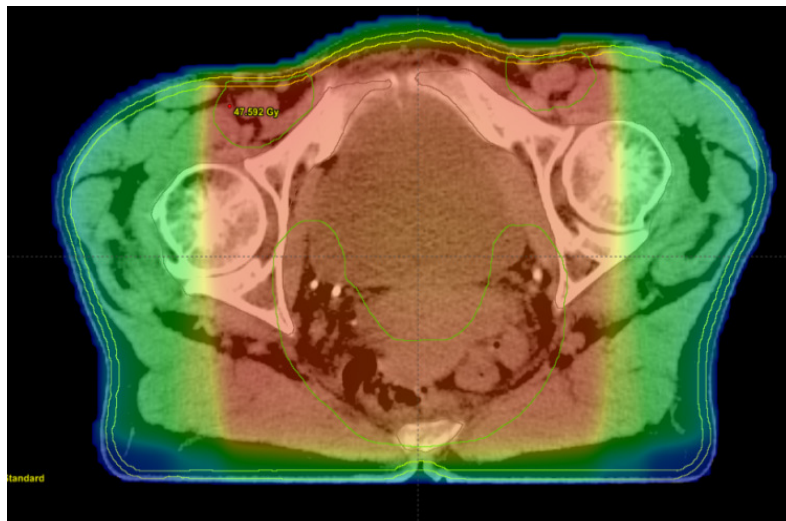
Hinsichtlich der planerisch-technischen Durchführung der Strahlentherapie haben sich in den letzten Jahren neue Möglichkeiten ergeben.

Die dreidimensionale (3D-) konformale Strahlentherapie mittels Linearbeschleuniger ist heute das Standardverfahren zur perkutanen Bestrahlung (Abbildung 4 und 5)⁴⁹. Hier erfolgt die Bestrahlungsplanung anhand eines CT-Datensatzes, der eine Volumenrekonstruktion der gesamten zu bestrahlenden Körperregion erlaubt. In diesem Datensatz werden Zielvolumina und Risikoorgane festgelegt und die Dosisverteilung geplant. Über die Einstrahlwinkel, die Anzahl der Felder, Keilfilter und Kollimatoren kann die Dosisverteilung optimiert werden.

Abbildung 4: Linearbeschleuniger (mit freundlicher Genehmigung durch Varian®)



Abbildung 5: 3D-konformale Strahlentherapie, 4-Felder-Box-Technik



Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) stellt eine Weiterentwicklung der 3D-konformalen Radiotherapie dar. Die Besonderheit der IMRT ist, dass sich während der Bestrahlung die Leafs des Multi-Leaf-Kollimators bewegen und sich so Fluenzen modulieren lassen. Durch Überlagerung von irregulären Teilfeldern (Segmenten), die mit Hilfe von Lamellenblenden (Abbildung 6) erzeugt werden, entstehen so fluenzmodulierte Strahlenfelder. Man unterscheidet hier statische IMRT-Techniken („Step and Shoot“) von dynamischen IMRT-Techniken („Sliding Window“). Bei der

statischen Technik wird die Strahlung während der Einstellung jedes Segments unterbrochen. Bei den dynamischen IMRT-Techniken wird die Feldform unter laufender Strahlung verändert.

Durch die IMRT ist es möglich, irregulär geformte Zielvolumina mit einer entsprechend dem Zielvolumen angepassten Dosis zu versorgen und benachbarte Risikoorgane maximal zu schonen („Dose Painting“, Abbildung 7)^{10, 50}.

Abbildung 6: Multi-Leaf-Kollimator (mit freundlicher Genehmigung durch Varian®)

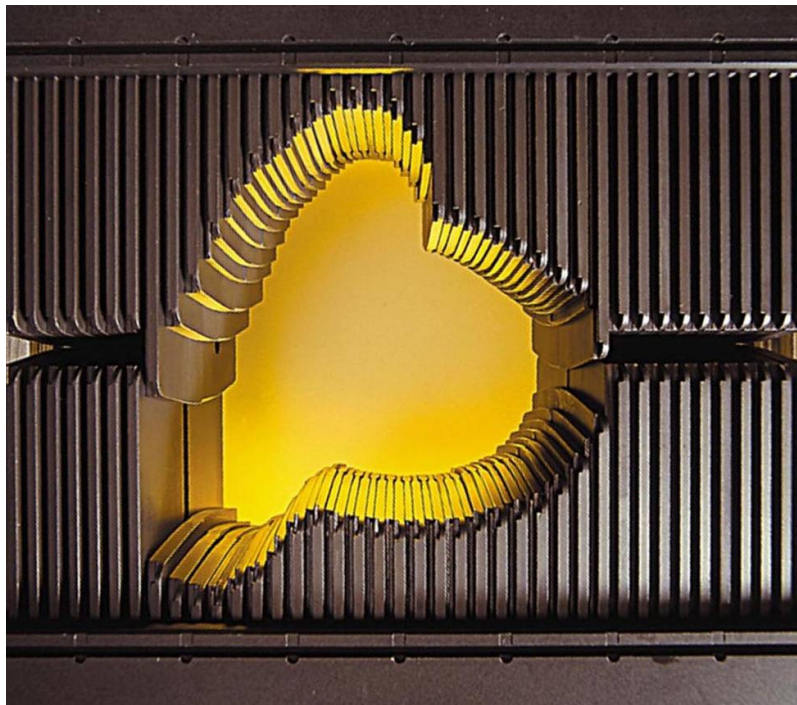
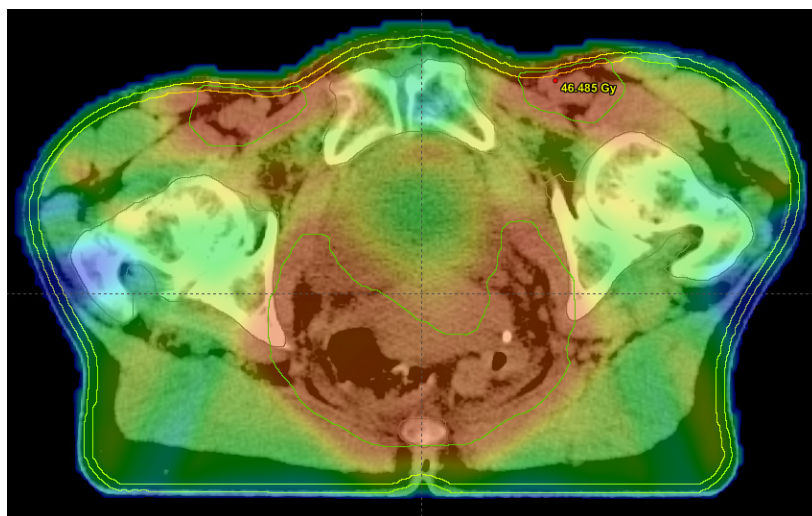


Abbildung 7: IMRT Planung am Analkanalkarzinom



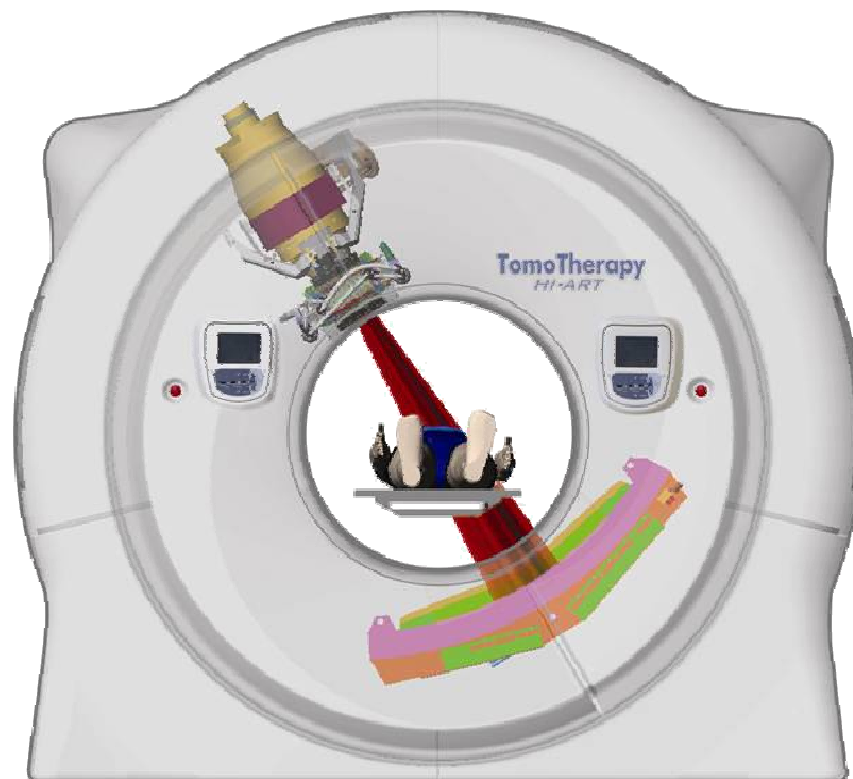
Eine weiterführende Umsetzung der dynamischen IMRT ist die dynamische Rotationsbestrahlung mittels RapidArc®. Hierbei wird nicht nur die Feldform durch Lamellenblenden unter laufender Bestrahlung verändert sondern zusätzlich auch der Einstrahlwinkel. Es werden hier nicht einzelne Felder nacheinander angefahren und abgestrahlt, sondern es erfolgt eine 360° Bogenbestrahlung.

Eine andere Umsetzung dieses Prinzips ist die intensitätsmodulierte helikale Rotationstechnik (Tomotherapy®). Die wesentlichen Unterschiede sind hier die Ring-Gantry und binäre Multi-Leaf-Kollimatoren. Ein Fächerstrahl von 0,5 – 5 cm Breite bewegt sich, durch gleichzeitigen Tischvorschub, auf einer Spiralbahn um das Zielvolumen und erlaubt so ebenfalls hochkonformale Bestrahlungspläne (siehe Abbildung 8 und 9).

Abbildung 8: Tomotherapie-Beschleuniger (mit freundlicher Genehmigung durch Tomotherapy®).



Abbildung 9: Aufbau des Tomotherapie-Geräts (mit freundlicher Genehmigung durch Tomotherapy®).



An manchen Kliniken erfolgt der Boost auf den Primärtumor nicht perkutan sondern in Form einer Brachytherapie im Afterloadingverfahren. Hierbei werden endosonographisch gestützt Hohlnadeln in den Tumor platziert, durch die anschließend eine Strahlenquelle, in den meisten Fällen Iridium192, direkt in den Tumor eingebracht werden kann. So kann durch einen steilen Dosisabfall in Einzelfällen eine bessere Schonung von Blase und Rektum erfolgen. Es kommt jedoch zu einer erheblichen Belastung des Sphinkterapparats, die zu Nekrosen oder späterer Inkontinenz führen können. Daher sollte diese Methode nur an erfahrenen Zentren erfolgen⁵¹⁻⁵³.

2.7.3.4 Nebenwirkungen

Es wird zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen unterschieden. Akute Nebenwirkungen treten innerhalb der ersten 90 Tage auf während sich chronische

Nebenwirkungen nach den ersten 90 Tagen manifestieren. Die akuten Nebenwirkungen der kombinierten Radiochemotherapie sind nicht selten erheblich ausgeprägt. Zu den akuten Nebenwirkungen zählen vor allem die rektale und anale Mukositis sowie die perianale Dermatitis und ein Erythem im Bereich der Leisten. Dies ist zumeist symptomatisch führend und bedarf einer regelmäßigen Supportivtherapie mit Sitzbädern und lokaler Pflege. Des Weiteren treten Zystitiden, Kolpitiden, Diarrhoen und Alopezien auf. Die Rate schwerer Akuttoxizitäten (\geq Grad III) liegt bei 20%^{12, 50, 54, 55}. Hinsichtlich der Chemotherapie treten vor allem Übelkeit, Erbrechen, Mukositiden und Leukozytopenien aber auch Myokardischämien, Angina pectoris und Allergien auf. Zudem ist bei den Einsatz von Mitomycin C nicht selten mit erheblichen Thrombozytopenien zu rechnen. Hier sind regelmäßige Laborkontrollen erforderlich um gegebenenfalls bei gravierenden Hämatotoxizitäten die Dosis im 2. Zyklus Chemotherapie reduzieren zu können. Dies ist etwa in 12% der Fälle notwendig⁵⁶. Bei den chronischen Nebenwirkungen sind vor allem Fistelbildungen, anhaltende Stuhlveränderungen mit Durchfällen sowie selten Harn- und Stuhlinkontinenz zu nennen.

2.8 Tumornachsorge

Im Anschluss an die Therapie sollten regelmäßige Tumornachsorgen erfolgen. Zielsetzung der Nachsorge ist es durch frühzeitiges Erkennen eines lokalen oder lokoregionären Rezidives die kurative Behandlungsmöglichkeit zu erhalten. So kann auch bei ausgedehnten Lokalrezidiven von über 2 cm Größe in 41% eine Heilung erreicht werden, wenn noch kein Lymphknotenbefall oder eine Infiltration in Nachbarorgane vorliegt⁵⁷.

Daher soll durch die Kombination verschiedener Untersuchungen eine möglichst hohe Detektionsrate im frühen Stadium erzielt werden (Tabelle 3). Dem vorangestellt ist die Beurteilung des Erfolges der durchgeführten Therapie. Nicht immer ist hier mit einem unauffälligen Befund zu rechnen. Eine Differenzierung zwischen Karzinom und Narbe ist oft schwierig, wird erst durch die kontinuierliche Beobachtung richtig einschätzbar und muss gegebenenfalls auch histologisch durch eine Feinnadelbiopsie geklärt werden⁵⁸. Um die volle Wirkung der Therapie abzuwarten, sollten diese Nachkontrollen erst circa 6 Wochen nach Therapieende begonnen werden. Neueste Daten zeigen, dass 29% der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch keine vollständige Remission

erreicht haben, diese jedoch circa 20 Wochen nach Therapieende noch erreichen. Es ist daher denkbar, diesen Zeitraum abzuwarten bevor weitere Interventionen in Form einer Salvage-Therapie durchgeführt werden⁵⁹.

Jährliche Kontrollen über das übliche Fünfjahreszeitintervall hinaus, sind sinnvoll⁶⁰. Die meisten lokoregionären Rezidive zeigen sich allerdings innerhalb der ersten 3 Jahre nach Therapie (93%)⁶¹.

Tabelle 3: Nachsorgeuntersuchungen bei Patienten mit Analkarzinom, Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie^{16, 60}

Untersuchung	Wochen*	Monate*								
	6	3	6	9	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Abdomensonographie			+		+	+	+	+	+	+
Rö-Thorax in 2 Ebenen					+			+		+
Rektoskopie, ggf. Endosonographie	+	+	+	+	+	+	+			
MRT oder CT Becken			+		+	+	+			
* Nach Abschluß der Radiochemotherapie										

2.9 Rezidiv-Therapie

Ein persistierender Tumor oder ein lokoregionäres Tumorrezidiv nach einer kombinierten Radiochemotherapie ist heute die vorherrschende Indikation für ein radikal chirurgisches Konzept mittels abdomino-perinealer Rektumextirpation und damit einhergehender permanenter Kolostomie⁶². Ein lokoregionäres Tumorrezidiv tritt bei insgesamt etwa 25-39% der Patienten auf⁶³. Abhängig ist die Rezidivhäufigkeit vom initialen Tumorstadium. So beschreibt Wright et al. 2010 bei 42% der Patienten mit T3 und T4 Tumoren ein lokoregionäres Rezidiv, jedoch nur bei 15% der Patienten mit T1 und T2 Tumoren⁶⁴. Auch wenn die Prognose im Rezidivfall schlechter ist, bietet die Salvage-Operation hier eine kurative Chance. Es werden 5-Jahresüberlebensraten bis zu 44,5% nach abdomino-perinealer Rektumextirpation als Salvage-Konzept beschrieben⁵⁷.

Nicht-chirurgische Möglichkeiten der Behandlung eines Lokalrezidivs oder eines persistierenden Tumors sind noch nicht ausreichend validiert. Es gibt jedoch Ansätze im Individualfall eine erneute Bestrahlung im Sinne einer Re-Bestrahlung durchzuführen⁶⁵. Diese ist gegebenenfalls auch als Brachytherapie in Afterloading Technik möglich. Je nach Allgemeinzustand des Patienten kann die Re-Bestrahlung mit oder ohne simultane Chemotherapie erfolgen. Der Hintergrund ist hier weiterhin der Versuch eine permanente Kolostomie zu vermeiden.

2.10 Prognose

Die Prognose des Analkanalkarzinoms hängt entscheidend von der Größe des Tumors, des Nodal- und Fernmetastasierungs-Status aber auch vom Geschlecht ab. Männer, Patienten mit einer initialen Tumorgöße > 5 cm und Patienten, bei denen ein Lymphknotenbefall vorlag, haben insgesamt eine schlechtere Prognose⁶⁶.

Ein Bericht der National Cancer Data Base gibt im Jahr 2009 ein 5-Jahres-Überleben von 58% über alle Tumorstadien hinweg an. Unterteilt in die Tumorstadien nach AJCC (siehe Tabelle 1) werden für das Stadium I 70%, Stadium II 59%, Stadium III 41% und Stadium IV 19% berichtet⁶⁷.

Das Krankheitsfreie Überleben (5-Jahres-Daten) bei Patienten mit positivem Nodalstatus liegt bei 35%, bei negativem Nodalstatus bei 64%. Am längsten wird es für Patienten mit negativem Nodalstatus und einer initialen Tumorgöße von ≤ 5 cm mit 66% angegeben⁶⁸.

Auch die 5-Jahres-Kolostomierate, die für die Lebensqualität der Patienten eine entscheidende Rolle spielt, ist insbesondere von der initialen Tumorgöße abhängig. Bei Patienten mit einer initialen Tumorgöße von ≤ 5 cm liegt sie bei 9%, bei Patienten mit Tumoren > 5 cm Durchmesser liegt sie bei 19%. Ursachen für die Notwendigkeit einer Kolostoma-Anlage sind persistierende Tumoren oder Rezidiv-Tumoren (circa 80%) oder therapieassoziierte Komplikationen wie Sphinkternekrosen oder Sphinkterdysfunktionen aufgrund von Tumorinvasion/-destruktion (circa 20%)⁶⁸.

2.11 Zielsetzung der Arbeit

Zur Behandlung des Analkanalkarzinoms ist die kombinierte Radiochemotherapie heute Therapiestandard. Beträchtliche Nebenwirkungen und die komplexen Zielvolumina sind die Herausforderungen dieser Therapie. In den vergangenen Jahren haben sich hinsichtlich der technischen Umsetzung der Strahlentherapie mit der Entwicklung neuer Techniken neue Möglichkeiten ergeben.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden unterschiedliche Bestrahlungstechniken bei der Bestrahlung eines Analkarzinoms miteinander verglichen.

Folgende Bestrahlungstechniken wurden untersucht:

- eine 4-Felder-Box-Technik,
- eine 3D-Photonen/Elektronen-Mischtechnik,
- die intensitätsmodulierte Bestrahlung mit statischen Feldern (Varian Eclipse®),
- die intensitätsmodulierte Rotationsbestrahlung (RapidArc®) und
- die intensitätsmodulierte helikale Rotationstechnik (Tomotherapy®).

Untersucht werden soll, wie sich im Verlauf der Entwicklung beziehungsweise durch den Einsatz von modernen Bestrahlungstechniken die konformale Versorgung des Zielvolumens entwickelt hat und wie sich im Zuge dessen die Belastung der Risikoorgane darstellt. Als Hauptfragestellung steht dabei die Konformalität bei der Versorgung des komplexen Beckenvolumens (PTV 45) im Fokus.

Zusätzlich wurde die Homogenität der Dosis-Versorgung des Zielvolumens sowie die Belastung der Risikoorgane hinsichtlich klinisch relevanter Dosisparameter überprüft. So soll eine Aussage darüber getroffen werden, ob die modernen Techniken der Strahlentherapie neben einer konformaleren Versorgung des Zielvolumens auch zu einer relevanten Reduktion der Belastung der Risikoorgane beitragen und ob daraus resultierend eine klinische Reduktion der Nebenwirkungen zu erwarten ist.

3. Materialien und Methoden

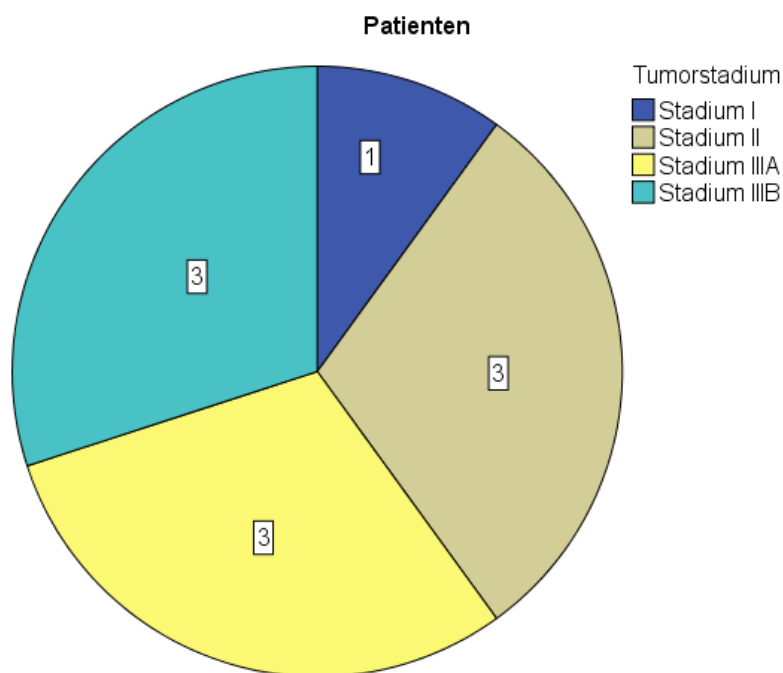
3.1 Patienten

Es wurden exemplarisch 10 Patienten mit Analkanalkarzinom, die in der Strahlentherapie der Charité am Campus Benjamin Franklin wegen eines Analkarzinoms behandelt wurden, ausgewählt und deren CT-Datensätze zur Planung verwendet. 6 Patienten waren weiblich, 4 Patienten männlich. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei $67,1 \pm 8,66$ Jahren. Alle Tumorstadien (T1-4, N1-3, Stadium I-IIIb) waren vertreten (Tabelle 4 und Abbildung 10). Bei allen Patienten war die Diagnose durch Anamnese, digitale rektale Untersuchung und Proktoskopie mit Probenentnahme gesichert worden. Zusätzlich wurde das Tumorstadium durch eine Endosonographie und ein MRT des Beckens festgelegt. Die Planungs-CTs erfolgten an einem 4-Zeiler CT Siemens Somatom® Volume Zoom mit einer Schichtdicke von 5 mm, Schichtkollimierung von 2,5 mm und einem Vorschub/Rotation von 12,5 mm. Alle Planungs-CTs wurden in Rückenlage unter Verwendung von Lagerungshilfen (Knierolle und Fußfixation) von der Oberkante des vierten Lendenwirbelkörpers bis mindestens 3 cm unterhalb des Tuberculum minus gefahren. Zur sichereren Abgrenzung der Vagina ist bei den weiblichen Patientinnen ein schmales luftgefülltes Vaginalröhrchen eingeführt worden.

Tabelle 4: Patientencharakteristika

Patient	Geschlecht	Alter	T-Stadium	N-Stadium
1	männlich	64	1	1
2	weiblich	53	2	1
3	weiblich	70	2	0
4	weiblich	60	1	0
5	weiblich	62	2	0
6	männlich	71	3	3
7	weiblich	86	3	1
8	weiblich	67	4	1
9	männlich	68	1	0
10	männlich	70	2	2

Abbildung 10: Tumorstadien der Patienten nach AJCC (siehe Tab. 1)



3.2 Konzept und Planung

Für die Zielvolumen-Festlegung wurde von dem abteilungsinternen Behandlungs- und Konturierungskonzept der Charité Campus Benjamin Franklin, beruhend auf der aktuellen Literatur sowie den aktuellen Konturierungsempfehlungen der RTOG, ausgegangen²³.

Die Konturierung erfolgte bei allen Patienten durch den gleichen Arzt unter Berücksichtigung sämtlicher vorliegender Diagnostik und nach Fusion des diagnostischen MRT's mit dem Planungs-CT. Anschließend erfolgte eine fachärztliche Gegenkontrolle zur Qualitätssicherung.

Es wurden jeweils das GTV und darauf aufbauend 2 Zielvolumina mit CTV und PTV festgelegt. Das erste Zielvolumen (PTV 45) umfasst die Primärtumorregion und den beidseitigen pelvinen und inguinalen Lymphabfluss mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy. Als Obergrenze des Zielvolumens diente die axiale Schicht in Höhe der Unterkante der Iliosakralfugen. Der inguinale Lymphabfluss wurde bis 1 cm unterhalb des Tuberculum minus konturiert. Wenn ein Befall der inguinalen Lymphknoten vorlag, wurde der Lymphabfluss entlang der iliakal externen Gefäße ipsilateral mit eingeschlossen. Bei einem Befall der iliakalen Lymphknoten wurde die

Oberkante des Zielvolumens in der axialen Schicht in der Höhe der Oberkante des fünften Lendenwirbelkörpers (LWK5) gewählt (Abbildung 11 – 13).

Das PTV des zweiten Zielvolumens (PTV 59,4) umfasst als anschließender Boost die Primärtumorregion sowie gegebenenfalls befallene Lymphknoten in gleicher Fraktionierung bis 14,4 Gy, womit eine Gesamtdosis von 59,4 Gy am makroskopischen Tumor erreicht wird.

Abbildung 11: Konturierung PTV 45

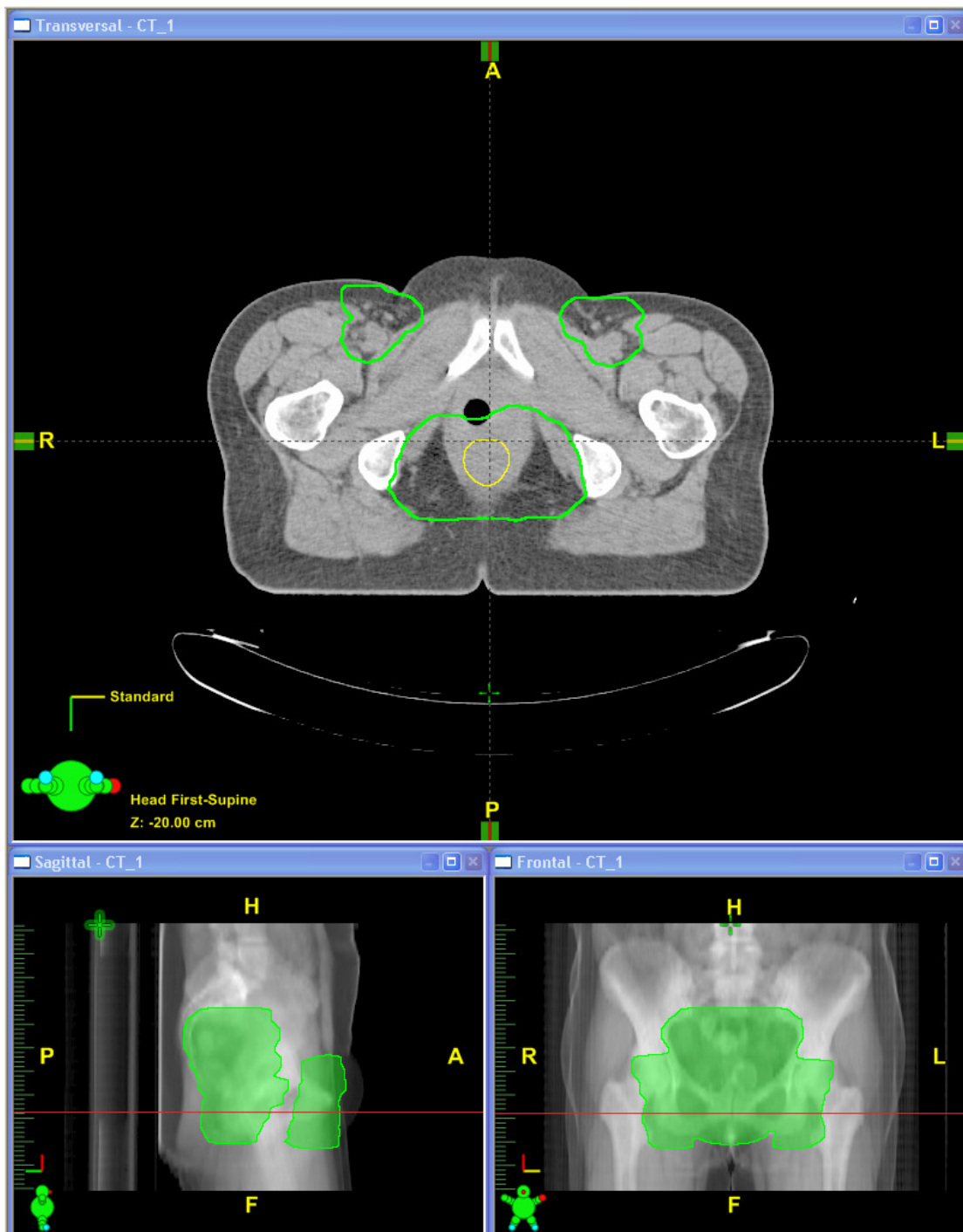
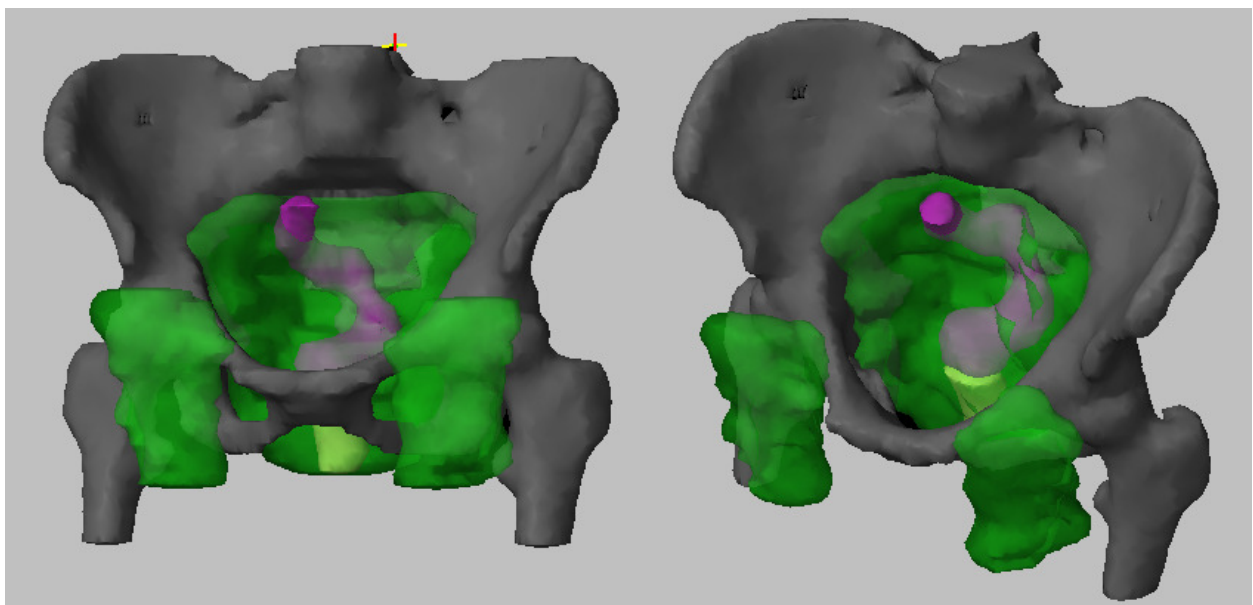


Abbildung 12: Konturierung PTV 45, sagittal



Abbildung 13: 3D Rekonstruktion

Grün: Zielvolumen; Gelb: Analkanal, Pink: Rektum



Als Planungsvorgabe wurde hier entsprechend den Vorgaben der International Commission on Radiation Units (ICRU) definiert, dass die 95% Isodose das Zielvolumen umschließen, die maximale Dosis im Zielvolumen jedoch nicht mehr als 107% betragen soll⁴⁸. Damit ergibt sich als Vorgabe für das PTV45 eine erwünschte Minimaldosis von 42,75 Gy und eine erwünschte Maximaldosis von 48,15 Gy. Für das PTV 59,4 dementsprechend eine Minimaldosis von 13,68 Gy und eine Maximaldosis von 15,408 Gy. Für den Summenplan ergibt sich eine Minimaldosis von 56,43 Gy und eine Maximaldosis von 63,558 Gy.

Als Risikoorgane wurden Blase, Hüftköpfe, Knochen, Haut, Dünndarm, Dickdarm, äußere Genitale und Hoden oder Ovarien konturiert (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Konturierung der Risikoorgane

Bezeichnung	Ausdehnung/Kontur
Hüftköpfe	Hüftköpfe beidseits
Knochen	von der Oberkante des LWK5 bis 2 cm unterhalb des Tuberculum minus
Haut	von der Oberkante des LWK5 bis 2 cm unterhalb des Tuberculum minus, von 0,3 bis 0,6 cm in der Tiefe
Dünndarm	Gesamtes im CT abgebildetes Dünndarm-Volumen
Dickdarm	Gesamtes im CT abgebildetes Dickdarm-Volumen
Äußere Genitale	bei der Frau Vulva und Vagina, beim Mann Penis und Skrotum
Hoden	Gesamtes Skrotum
Ovar	Ovarien beidseits
Blase	Gesamtes Blasenvolumen

Hierbei wurden als Planungsvorgabe die abteilungsinternen Dosis-Volumen-Vorgaben (Dose Constraints) berücksichtigt. Diese beruhen auf den Erhebungen zur Toleranz von Normalgeweben von Emami et al. von 1991 sowie der Aktualisierung im Jahr 2010 durch sorgfältige Durchsicht der seither weiter erhobenen Daten und Publikationen zusammengefasst und publiziert als QUANTEC (englisch: Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) Beilage des International Journal of Radiation Oncology^{69, 70}.

Dementsprechend soll das Dosismaximum (Dmax) der Hüftköpfe 50 Gy nicht überschreiten. Der Volumenanteil der Blase, der 30 Gy erhält soll 70% nicht überschreiten ($V_{30} < 70\%$) und der Volumenanteil der Blase, der 50 Gy erhält soll 50% nicht überschreiten ($V_{50} < 50\%$) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Dosisvorgaben

Risikoorgan	Dosisvorgabe
Hüftköpfe	$D_{max} \leq 50 \text{ Gy}$
Blase	$V_{30} < 70\%$
	$V_{50} < 50\%$

Die Planung erfolgte bei allen Plänen durch den gleichen Medizin-Physik-Experten. Als Planungssoftware wurde Varian Eclipse® beziehungsweise Tomotherapy® verwendet. Hierbei wird ein Primärplan für das PTV 45 und ein Boostplan für das PTV 59,4 erstellt und ein Summen-Dosis-Volumen-Histogramm berechnet. Kontrolliert und abgenommen wurden die Pläne nach dem Vier-Augen-Prinzip zur Qualitätssicherung durch einen zweiten Facharzt für Strahlentherapie.

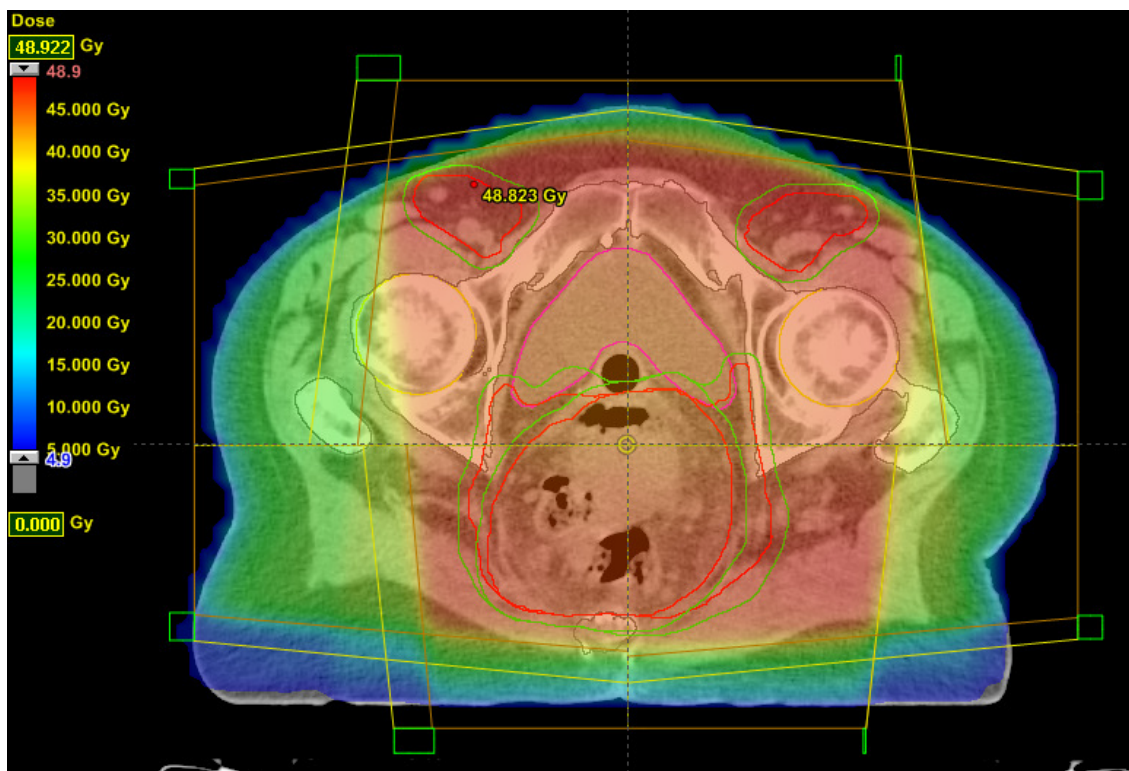
3.3 Techniken

3.3.1 4-Felder-Box-Technik

Für die 4-Felder-Box-Technik erfolgte eine Vorwärts-Planung mit der Planungssoftware Varian Eclipse® (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). Es wurde ein Pencil Beam Rechenalgorithmus verwendet. Dieser berechnet die Dosisverteilung eines dünnen Strahlenbündels längs des Strahlenpfades, der senkrecht auf ein unendlich in der Tiefe ausgedehntes Medium auftrifft durch Integration der Punktspiezfunktion längs des Strahlenpfades⁷¹.

4 Photonenfelder, dorso-ventral und seitlich opponierend (Gantrywinkel 0°, 90°, 180° und 270°), mit annähernd gleicher Feldgewichtung wurden durch Multileafkollimatoren mit einer Leaf-Breite von 0,5 cm an das Zielvolumen angepasst (Abbildung 14). Die gewählte Energie betrug 18 MeV Photonen für das dorsale und die seitlichen Felder. Für das ventrale Feld wurde zur besseren Erfassung der oberflächlichen Leistenregion eine Energie von 6 MeV Photonen gewählt. Von allen 10 Patienten wurde jeweils ein Plan berechnet und ausgewertet.

Abbildung 14: 4-Felder-Box-Technik

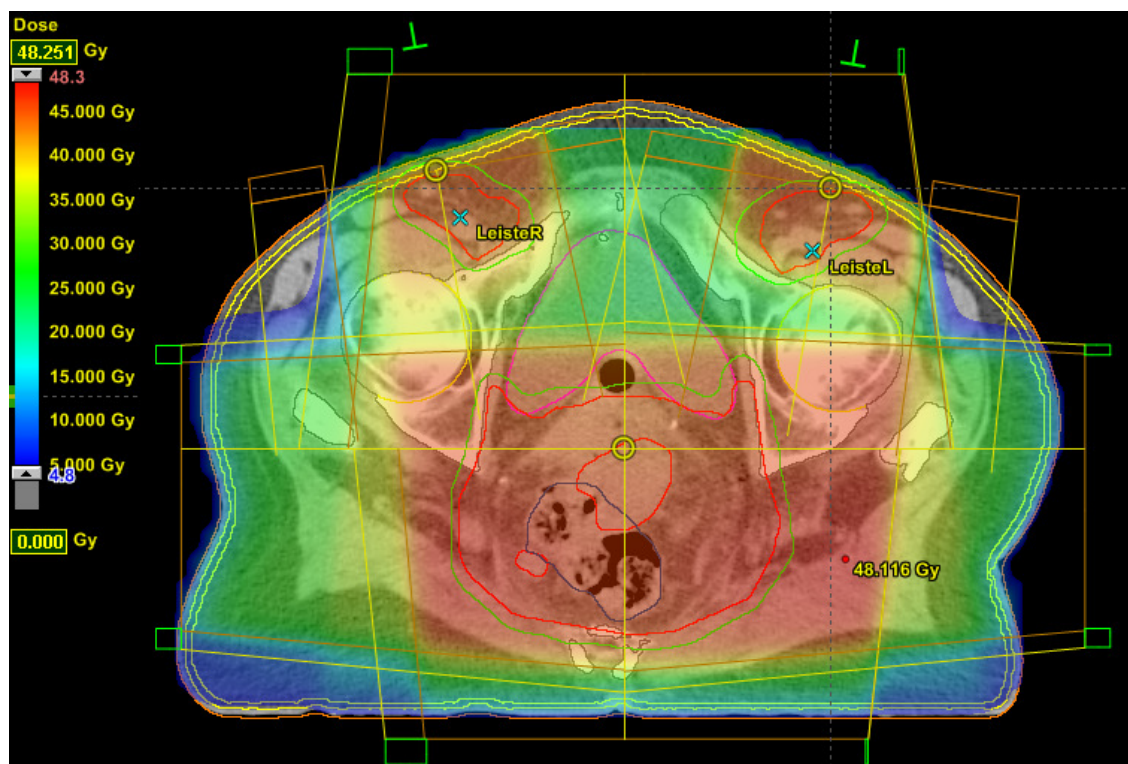


3.3.2 3D-Photonen/Elektronen-Mischtechnik

Auch für die 3D-Photonen/Elektronen-Mischtechnik erfolgte eine Vorwärts-Planung durch die Planungssoftware Varian Eclipse® und ein Pencil Beam Rechenalgorithmus wurde verwendet. Die Feldkonfiguration erfolgt analog zur 4-Felder-Box-Technik. Bei den seitlichen Feldern (Gantrywinkel 90° und 270°) beschränkt sich die Kollimation jedoch auf die Beckenkontur, die Leisten wurden ausgespart. Über zwei zusätzliche ventrale Elektronen-Steh-Felder wurde die dadurch fehlende Dosis in den Leisten kompensiert (Abbildung 15). Die Wahl der Elektronen-Energie und der Tubusgröße erfolgte abhängig von der Größe und Tiefe des konturierten inguinalen Zielvolumens. Die Dosisverteilung der Elektronen-Steh-Felder wurde ebenfalls über Varian Eclipse® in den 3D-Plan eingerechnet.

Bei einem Patienten lag ein inguinaler Lymphknotenbefall vor. Entsprechend den Konturierungsvorgaben wurde der befallene Lymphknoten in das Boostvolumen (PTV 59,4) und der ipsilaterale, iliakal-externe-Lymphabfluss in das PTV 45 eingeschlossen. Hier war über die Photonen/Elektronen-Mischtechnik keine ausreichend den Parametern entsprechende Bestrahlungsplanung möglich. Daher konnten hier nur 9 Pläne gerechnet und ausgewertet werden.

Abbildung 15: Photonen/Elektronen-Mischtechnik



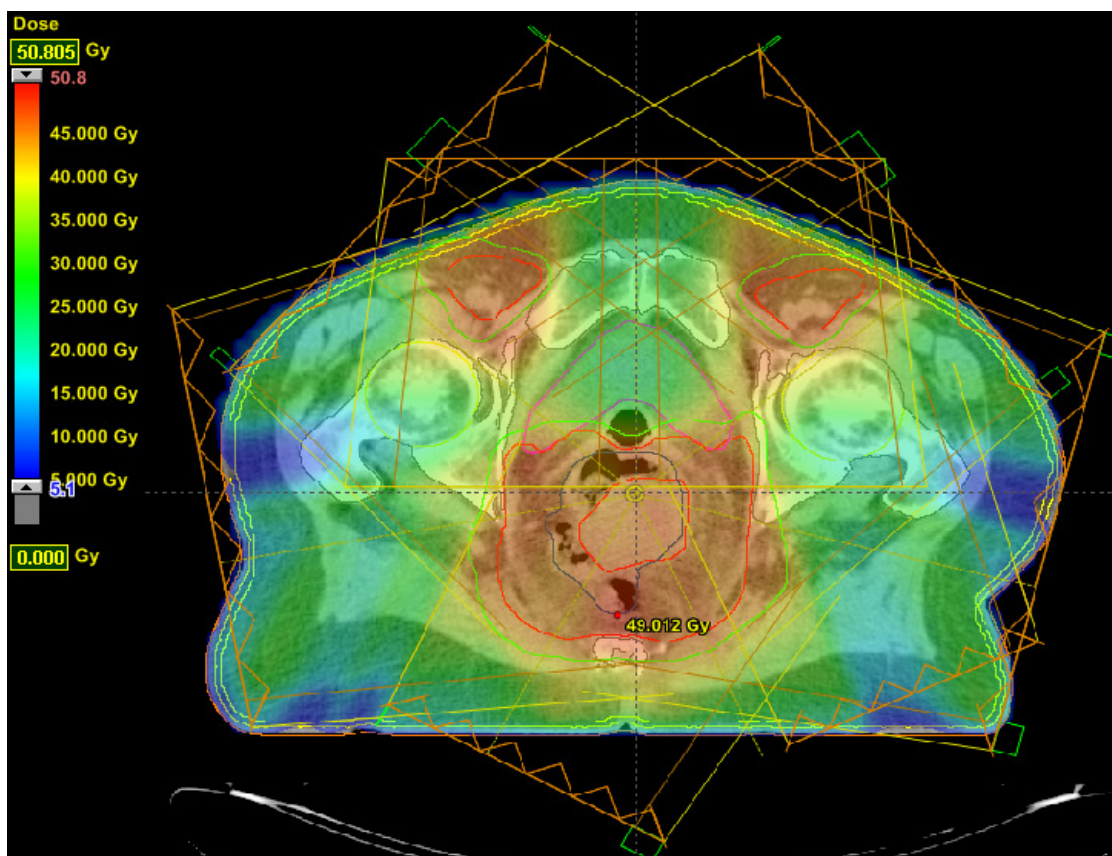
3.3.3 Intensitätsmodulierte Bestrahlung mit statischen Feldern (Varian Eclipse®)

Für die Planung der intensitätsmodulierten Bestrahlung mittels statischen Feldern und dynamischen Leafs erfolgte eine inverse Bestrahlungsplanung durch die Planungssoftware Varian Eclipse®. Es wurde ein Pencil Beam Rechenalgorithmus verwendet.

Bei einem Gantrywinkel von 0° beginnend, wurden 7 äquidistante Felder mit 6 MeV Photonen festgelegt. Die Planung erfolgte mit dynamische Leafs („sliding Window“) einer Breite von 0,5 cm. Zur besseren Nutzung der Leafbewegung wurde zusätzlich mit unterschiedlichen Kollimatordrehungen gearbeitet (Abbildung 16).

Als Optimierungsfunktion wurde eine Zielvolumen-Versorgung gemäß den ICRU Kriterien zwischen 95% und 107% der verschriebenen Dosis angestrebt. Zudem sind die Hüften, die Blase und die Gesamtheit des Normalgewebes berücksichtigt worden. Ziel waren hier die oben aufgeführten abteilungsinternen Dosisvorgaben (siehe Abschnitt 3.2). Von allen 10 Patienten wurde jeweils ein Plan berechnet und ausgewertet.

Abbildung 16: IMRT Planung

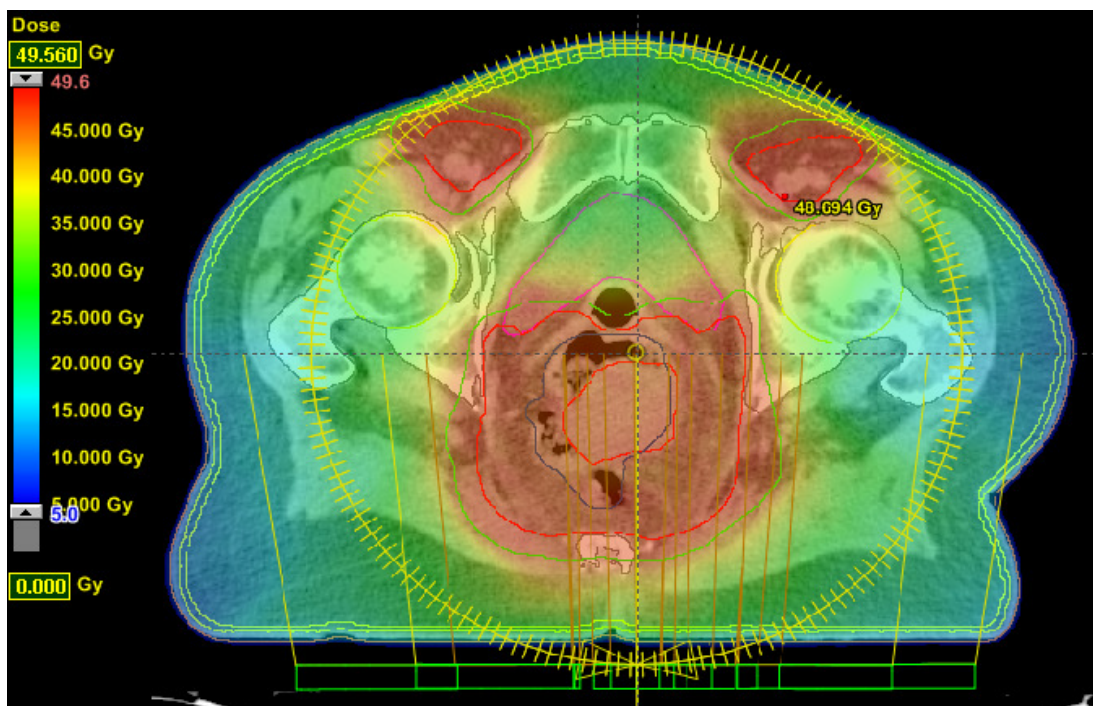


3.3.4 Intensitätsmodulierte Rotationsbestrahlung (RapidArc®)

Die Planung der intensitätsmodulierten Rotationsbestrahlung (RapidArc®) erfolgte ebenfalls durch die Planungssoftware Varian Eclipse®, wobei hier ein Rechenalgorithmus AAA (englisch: anisotropic analytical algorithm; ausgesprochen: „triple A“) verwendet wurde. Dieser Algorithmus ist im Planungssystem Eclipse implementiert und basiert auf einer Überlagerungs- und Faltungsmethode eines Strahlenbündels. Mit Hilfe von 6 unabhängigen (anisotropen) Exponentialfunktionen berücksichtigt die laterale Ausdehnung des Strahlenbündels die Dichteverteilung rechtwinklig zur Strahlenausbreitungsrichtung⁷².

Es wurden 2 Rotations-Bögen mit jeweils 6 MeV Photonen angelegt. Aufgrund der Größe des Zielvolumens wurde der Kollimator gedreht um die Feldbreite optimal ausnutzen zu können. Für Bogen 1 wurde eine Kollimatordrehung von 45° oder 60° gewählt, die Rotation erfolgte von 179,9° bis 180,1°. Für Bogen 2 wurde eine Kollimatordrehung von 315° oder 330° gewählt, die Rotation erfolgte entgegengesetzt, von 180,1° bis 179,9°. Jede Rotation beinhaltete 177 berechnete Kontrollpunkte (Abbildung 17). Die Vorgaben (Constraints) für die Optimierungsfunktion sind analog zur IMRT mit statischen Feldern gewählt worden. Von allen 10 Patienten wurde jeweils ein Plan berechnet und ausgewertet.

Abbildung 17: Rapid Arc Planung

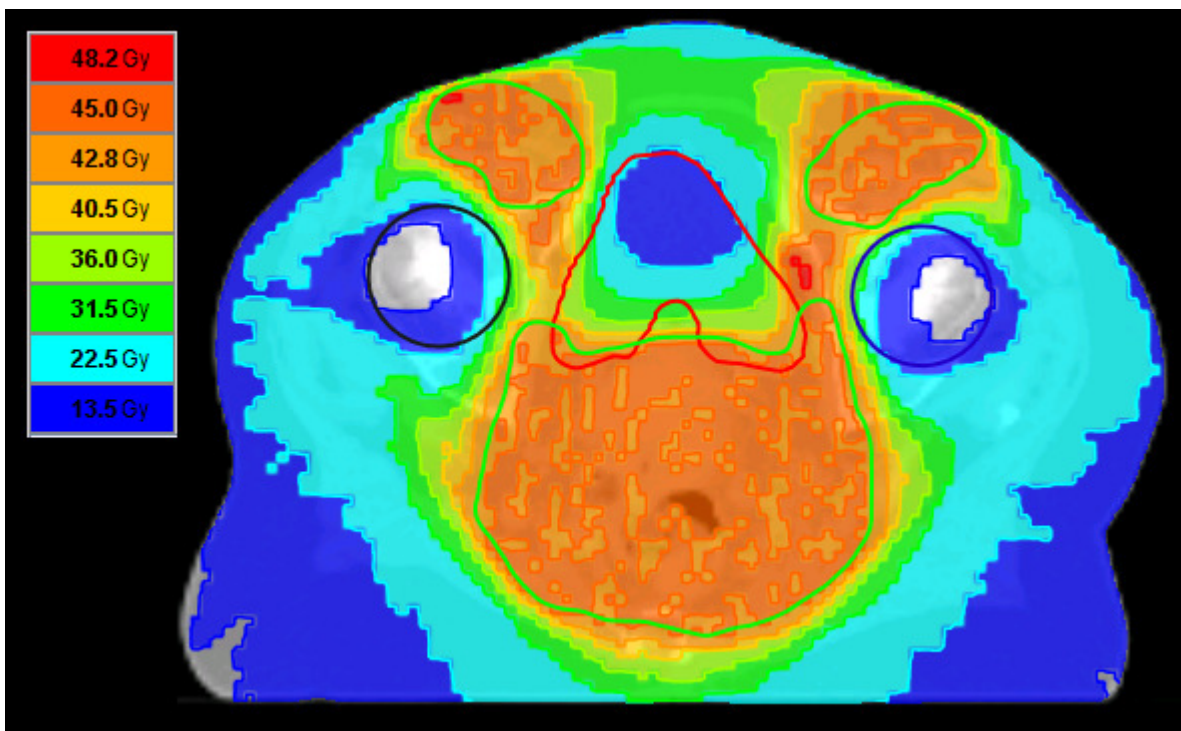


3.3.5 intensitätsmodulierte helikale Rotationstechnik (Tomotherapy®)

Die CT-Datensätze wurden zur Planung der Tomotherapie-Pläne vom Eclipse®-Planungssystem in die Tomotherapie-Workstation übertragen. Hier erfolgte die Planung ebenfalls invers mittels der Planungssoftware Tomotherapy® Hi-Art Version 4.2.1 (TomoTherapy Inc., Madison, WI). Die Bestrahlungspläne wurden für die Feldlänge von 1 cm, einem Pitch von 0,25 und einem Modulationsfaktor von 2 berechnet (Abbildung 18 und 19). Diese Parameter entsprechen den abteilungsinternen Vorgaben zur Optimierung von Behandlungszeit und Zielvolumenerfassung.

Für die Zielvolumina und die Risikoorgane wurden vergleichbare Dosisvorgaben und Optimierungswichtungen wie bei der intensitätsmodulierten Bestrahlung mit statischen Feldern (Varian Eclipse®) und intensitätsmodulierten Rotationsbestrahlung (RapidArc®) verwendet. Von allen 10 Patienten wurde jeweils ein Plan berechnet und ausgewertet.

Abbildung 18: Tomotherapie Planung in Tomotherapy® Hi-Art



3.4 Erhobene Parameter

Zur Auswertung und Vergleich der unterschiedlichen Bestrahlungspläne wurden jeweils für das PTV 45 und das PTV 59,4 die Maximaldosis (D max), die mittlere Dosis (D mean) und die Minimaldosis (D min) erhoben.

Zudem wurden für beide PTVs ein Konformalitätsindex (KI) und ein Homogenitätsindex (HI) berechnet.

Der Konformalitätsindex ist der Quotient aus dem Volumen der 95% Isodose und dem Volumen des PTVs (Konformitätsindex = $V_{95\%}/V_{ptv}$)⁷³.

Der Homogenitätsindex ist der Quotient aus der Dosis, die 5% des Volumens des PTVs erhalten dividiert durch die Dosis, die 95% des Volumens des PTVs erhalten (Homogenitätsindex = $5\% \text{ Dosis} / 95\% \text{ Dosis}$)⁷⁴.

Für beide gilt, dass das Ergebnis umso besser ist, je näher es gegen 1 geht.

Im Summenplan aus Primärplan und Boostplan wird die Maximaldosis des gesamten PTVs erfasst.

Bezüglich der Risikoorgane wurden Parameter zur Bewertung der Dosisbelastung sowie klinisch relevante Größen erhoben.

Für die Hüftköpfe wurde die Maximaldosis dokumentiert. Die Toleranzdosis, bei der bei 5% der bestrahlten Patienten innerhalb von 5 Jahren Nebenwirkungen auftreten, auch Schwellendosis genannt (TD 5/5), wird für den Femurkopf mit 52 Gy angegeben⁶⁹. Ab hier besteht das Risiko einer radiogenen Fraktur oder einer avaskulären Nekrose durch radiogene Knochenveränderungen wie Kapillaruntergänge, Störung der Osteoblastenproliferation und Stoffwechselstörungen im Knochen⁷⁵.

Für die Haut wurden das Volumen in Prozent (%) das 30 Gy erhält (V30), dementsprechend V40 und die maximale Dosis erfasst. Strahlenreaktionen der Haut entstehen zunächst durch die perivaskuläre Invasion von Entzündungszellen, einhergehend mit einer Erhöhung des Blutflusses, wodurch es zu Ödem- und Erythembildung bei gleichzeitiger Epilation kommt. Mit dem Auftreten eines Erythems und einer Epilation ist ab einer normofraktionierten Dosis von 20 Gy zu rechnen. Ab einer Dosis von > 45 Gy treten auch feuchte Epitheliolysen auf. Durch spätere Endothelschädigung der Mikrogefäße kommt es zu Teleangiektasien bei gleichzeitiger Mangeldurchblutung. Daraus resultiert eine subkutane Fibrose und eine Atrophie der Epidermis. Mit dem Auftreten von Teleangiektasien sowie einer Atrophie der Haut ist ab einer normofraktionierten Dosis von circa 50 Gy zu rechnen. Die TD5/5 für

Teleangiektasien bei einem bestrahlten Hautvolumen von circa 100 cm² wird mit 59 Gy angegeben. Ab einer Dosis von > 60 Gy können Hautnekrosen auftreten.

Die TD 5/5 für Nekrosen und Ulzerationen der Haut liegt für 10 cm² bei 70 Gy, für 100 cm² bei 55 Gy^{69, 76}.

Für die äußeren Genitale wurden V20, V30, V40 und die maximale Dosis erfasst. Beim Hoden und dem Ovar wurde die mittlere Dosis protokolliert. Dosen von 4-18 Gy am Ovar führen zu Sterilität durch den Untergang der Oozyten, wobei die Toleranz mit zunehmendem Alter aufgrund der reduzierten Anzahl der Follikel abnimmt. Bei 4-15 Gy kommt es zudem zu einer Schädigung der die Follikel ernährenden Granulosazellen. Die Folge ist eine Follikel-Atrophie mit einer Reduktion der Sexualhormonbildung und somit einer vorzeitigen Menopause. Vulva und Vagina sind im Vergleich zur übrigen Haut strahlenempfindlicher. Dies begründet sich durch die erhöhte mechanische Irritation und Befeuchtung, sowie durch die erhöhte Kontamination mit Bakterien. Zusätzlich kann es durch Östrogenmangel langfristig zu einer veränderten Vaginalflora, Atrophie der Haut und verringerten Durchblutung kommen. Eine Kolpitis tritt ab 30 Gy vermehrt auf. Des Weiteren kommen als seltene Spätnebenwirkungen Ulzerationen, fibrotisch bedingten Veränderungen und Verkürzungen sowie Adhäsionen und Fisteln vor.

Bei der Bestrahlung des Hodens ist ein paradoxer Fraktionierungseffekt bekannt. Anders als bei anderen Organen reagiert der Hoden auf eine Einzeitbestrahlung weniger empfindlich als auf kleinere Einzeldosen. So führt eine Einzeitbestrahlung von 8 Gy zu einer Azoospermie, fraktioniert kommt es bereits ab einer Dosis von circa 1 Gy zu einer vorübergehenden Azoospermie, die ab 2-4 Gy irreversibel sein kann. Ab etwa 12 Gy ist zudem eine reduzierte Testosteronbildung mit daraus resultierender Impotenz und Libidoverlust möglich⁷⁷.

Beim Dünndarm wurde die mittlere Dosis und die maximale Dosis im Volumen dokumentiert. Nebenwirkungen bei Dünndarmbelastung entstehen durch erst entzündliche und später fibrotische Irritationen und Schädigungen der Darmschleimhaut. Die Mukosa ist ein Erneuerungsgewebe mit kurzer Umsatzzeit, so dass es hier rasch zu einem ausgedehnten Zelluntergang mit Epithelhypoplasie kommt. Zusätzlich entstehen Gefäßschäden, an den kleinsten Kapillaren, die zu fibrotischen Umbauprozessen führen. Daraus resultieren Durchfälle, Blutungen und Schmerzen und es besteht das Risiko eines Obstruktionsileus, Ulzerationen, Fistelbildungen oder Perforationen⁷⁸. Die TD 5/5 für 1/3 des Dünndarmvolumens wird mit 50 Gy angegeben

(Emami)⁶⁹. In der Arbeit von Kavanagh et al., die im Jahr 2010 im Rahmen der QUANTEC (englisch: Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) Beilage des International Journal of Radiation veröffentlicht wurde, wird empfohlen, das Volumen, das mehr als 45 Gy erhält möglichst klein zu halten ($< 195 \text{ ccm}$)⁷⁹.

Für den Dickdarm wurde die mittlere Dosis protokolliert. Die TD 5/5 für 1/3 des Dickdarms liegt bei 55 Gy, für das gesamte Organvolumen bei 45 Gy⁶⁹. Die radiogenen Veränderungen sind denen im Dünndarm ähnlich. Die Folge sind auch hier Obstruktion, Perforation, Ulzeration und Fistelbildung⁷⁸.

Bei der Blase wurden V30, V50, mittlere Dosis und maximale Dosis erfasst. Die Ursache von Nebenwirkungen bei Bestrahlung im Bereich der Blase ist zunächst in einer Störung der urothelialen Barrierefunktion zu suchen. In der Folge kommt es zu Kapillarschädigungen und einem fibrotischen Umbau der Blasenwand. Brennen oder Schmerzen beim Wasserlassen und später eine Beeinträchtigung der Speicherkapazität mit imperativem Harndrang und Erhöhung der Miktionsfrequenz resultieren daraus. Zudem besteht eine erhöhte Anfälligkeit für Harnwegsinfektionen. Nekrosen, Perforationen, Inkontinenz und Fistelbildungen sind selten⁸⁰. Durch unterschiedliche Füllungsgrade der Blase während der Bestrahlungszeit ist die genaue Belastung durch das Dosis-Volumen-Histogramm nicht ganz eindeutig. Die TD 5/5 für 2/3 des Organs wird mit 85 Gy angegeben, für das gesamte Organ sind es 65 Gy⁶⁹. In der aktuellen Literatur wird empfohlen, dass nicht mehr als 50% des Organvolumens eine Dosis von 65 Gy oder mehr erhalten sollen⁸¹.

3.5 Statistik

Zur Datenerfassung, statistischen Auswertung und Erstellung graphischer Darstellungen wurden Microsoft Office Excel 2003 und IBM SPSS Statistics Version 20 genutzt. Es werden Mittelwerte und Standardabweichung der erfassten Parameter berichtet.

Durch den Friedmann-Test wurden die Techniken auf einen signifikanten Unterschied hin untersucht. Ergab sich ein signifikanter Unterschied wurde paarweise ein Vergleich durch den Wilcoxon-Test für verbundene nicht normalverteilte Daten durchgeführt. So wurde geprüft wo der Unterschied zu finden war. Das Signifikanzniveau wurde bei $p=0,05$ angenommen.

Um der Gefahr der α -Fehler-Inflation entgegen zu wirken, wurde eine Bonferroni-Adjustierung ($p = 0,05/10 = 0,005$) bei der Hauptfragestellung der Konformalität der Versorgung des Zielvolumens PTV 45 durchgeführt. Hierfür wurde auf den Friedman-Test verzichtet und direkt mittels des Wilcoxon-Tests verglichen.

4. Ergebnisse

4.1 Dosisvergleiche im Planungs-Zielvolumen (PTV)

4.1.1 Zielvolumen bis 45 Gy (PTV 45)

Die mittlere Dosis im PTV 45 betrug $45,2 \pm 0,31$ Gy, $39,2 \pm 2,13$ Gy, $44,6 \pm 0,40$ Gy, $45,7 \pm 0,54$ Gy und $45,0 \pm 0,05$ Gy bei der 4-Felder-Box-Technik, der Mischtechnik, der IMRT, der Rapid Arc Technik und der Tomotherapie (Mittelwerte).

Die mittlere Minimaldosis (D_{\min}) betrug $35,2 \pm 5,97$ Gy bei der 4-Felder-Box-Technik (Box), $17,0 \pm 2,75$ Gy bei der Mischtechnik (Misch), $33,2 \pm 2,74$ Gy bei der IMRT mit statischen Feldern (IMRT), $30,7 \pm 4,72$ Gy bei der Rapid Arc Technik (RA) und $39,9 \pm 1,56$ Gy bei der Tomotherapie (Tomo). Damit ist die Planungsvorgabe aus Abschnitt 2.2 eine Minimaldosis von 42,75 Gy nicht zu unterschreiten bei allen Techniken nicht eingehalten worden. Insbesondere bei der Mischtechnik wird diese

Minimaldosisvorgabe unterschritten. Dies ist in der Technik die Leisten über Elektronen-Stehfelder zu bestrahlen begründet. Aufgrund der begrenzten Eindringtiefe der Elektronen entsteht so in der Tiefe der Leisten eine Unterdosierung im Zielvolumen.

Die Maximaldosis (D_{\max}) lag bei der 4-Felder-Box-Technik bei $48,4 \pm 0,36$ Gy, bei der Mischtechnik bei $47,0 \pm 0,71$ Gy, bei der IMRT bei $47,9 \pm 1,78$ Gy, bei der Rapid Arc Technik bei $49,1 \pm 0,79$ Gy und bei der Tomotherapie bei $49,1 \pm 1,19$ Gy. Die Planungsvorgabe einer Maximaldosis von nicht mehr als 48,15 Gy wurde nur bei der Mischtechnik und der IMRT mit statischen Feldern eingehalten.

Tabelle 7: Übersicht PTV 45

PTV 45	Box		Misch		IMRT		RA		Tomo	
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)
D min	35,2	(5,97)	17,0	(2,75)	33,2	(2,74)	30,7	(4,72)	39,9	(1,56)
D mean	45,2	(0,31)	39,2	(2,13)	44,6	(0,40)	45,7	(0,54)	45,0	(0,05)
D max	48,4	(0,36)	47,0	(0,71)	47,9	(1,78)	49,1	(0,79)	49,1	(1,19)

4.1.1.1 Konformalität (PTV 45)

Der Konformalitätsindex ($KI = V_{95\%}/V_{ptv}$) wurde für beide PTV's getrennt berechnet. Für die Hauptfragestellung wurde das Hauptaugenmerk auf das komplexere Volumen des PTV 45 gelegt. Hinsichtlich des Signifikanzlevels kommt hier die Bonferroni-Adjustierung ($p = 0,05/10 = 0,005$) zum tragen. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht damit für diese Fragestellung bei einem p-Wert $\leq 0,005$.

Der Mittelwert lag bei der 4-Felder-Box-Technik bei $2,60 \pm 0,27$ Gy, bei der Mischtechnik bei $1,51 \pm 0,15$ Gy, bei der IMRT bei $1,23 \pm 0,17$ Gy, bei der Rapid Arc Technik bei $1,34 \pm 0,22$ Gy und bei der Tomotherapie bei $1,20 \pm 0,15$ Gy.

Tabelle 8: Übersicht Konformalität für das PTV 45

PTV 45	Box		Misch		IMRT		RA		Tomo	
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)
KI	2,60	(0,27)	1,51	(0,15)	1,23	(0,17)	1,34	(0,22)	1,20	(0,15)

Der direkte Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,008$),
- mit der IMRT ergab einen signifikanten Unterschied ($p=0,005$),
- mit der Rapid Arc Technik ergab einen signifikanten Unterschied ($p=0,005$)
- und mit der Tomotherapie zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,005$).

Der Vergleich der Mischtechnik

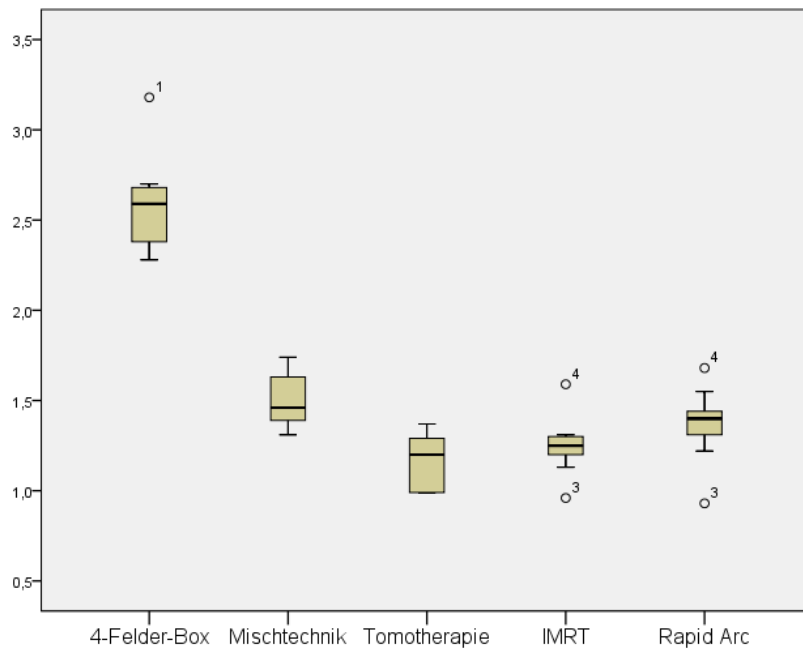
- mit der IMRT zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,011$),
- mit der Rapid Arc Technik ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,173$)
- und auch mit der Tomotherapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,008$).

Der Vergleich der IMRT mit statischen Feldern

- mit der Rapid Arc Technik ergab keinen Unterschied ($p=0,15$),
- und auch mit der Tomotherapie ließ sich kein Unterschied zeigen ($p=0,646$).

Der direkte Vergleich der Tomotherapie mit der Rapid Arc Technik ergab hier ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p=1,03$).

Abbildung 19: Box Plott Konformalität PTV 45



4.1.1.2 Homogenität (PTV 45)

Der Homogenitätsindex (HI=5% Dosis/ 95% Dosis) für das PTV 45 lag im Mittel bei der 4-Felder-Box-Technik bei $1,08 \pm 0,11$, bei der Mischtechnik bei $2,05 \pm 0,13$, bei der IMRT bei $1,05 \pm 0,27$, bei der Rapid Arc Technik bei $1,07 \pm 0,03$ und bei der Tomotherapie bei $1,02 \pm 0,01$.

Der Friedmann-Test zeigte hier einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

Tabelle 9: Übersicht Homogenität im PTV 45

PTV 45	Box		Misch		IMRT		RA		Tomo		p-Wert
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	
HI	1,08	(0,11)	2,05	(0,13)	1,05	(0,27)	1,07	(0,03)	1,02	(0,01)	<0,001

Der direkte Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik zeigte hier einen signifikanten Unterschied ($p=0,008$),
- mit der IMRT zeigte hier ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0,017$),
- mit der Rapid Arc Technik ergibt sich kein Unterschied ($p=0,537$) und
- mit der Tomotherapie ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,005$).

Der Vergleich der Mischtechnik

- mit der IMRT,

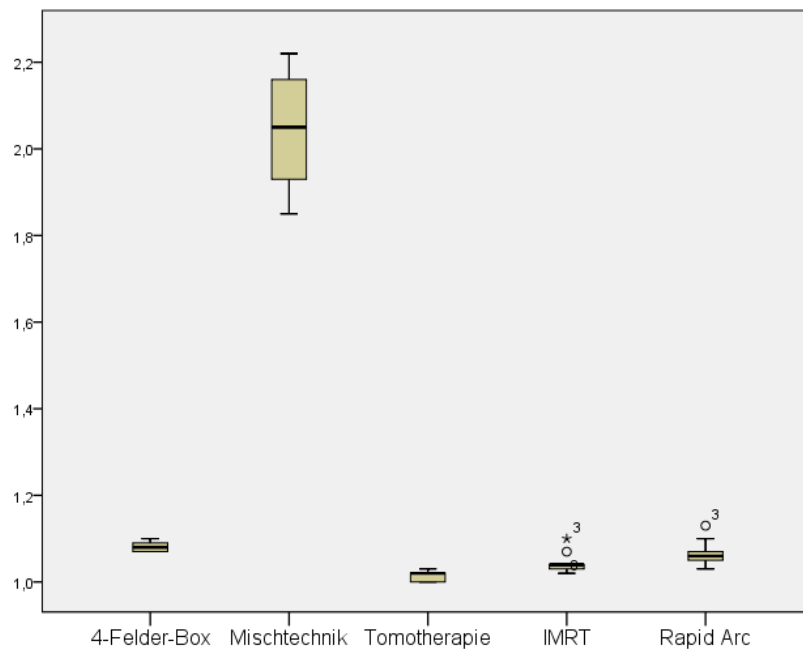
- mit der Rapid Arc Technik und
- mit der Tomotherapie ergab jeweils einen signifikanten Unterschied ($p=0,008$).

Der Vergleich der IMRT

- mit der Rapid Arc Technik ergab einen signifikanten Unterschied ($p=0,013$) und
- mit der Tomotherapie zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0,007$).

Tomotherapie und Rapid Arc Technik wiesen ebenfalls im direkten Vergleich einen signifikanten Unterschied auf ($p=0,008$).

Abbildung 20: Box-Plott Homogenität im PTV 45



4.1.2 Zielvolumen bis 59,4 Gy (PTV 59,4)

Die mittlere Dosis (D_{mean}) im Zielvolumen betrug $14,7 \pm 0,09$ Gy bei der 4-Felder-Box-Technik, $14,7 \pm 0,10$ Gy bei der Mischtechnik, $14,3 \pm 0,24$ Gy bei der IMRT, $14,3 \pm 0,29$ Gy bei der Rapid Arc Technik und $14,4 \pm 0,05$ Gy bei der Tomotherapie (Mittelwerte).

Die mittlere Minimaldosis (D_{min}) im PTV 59,4 lag bei der 4-Felder-Box-Technik bei $11,7 \pm 2,13$ Gy, der Mischtechnik bei $12,0 \pm 1,86$ Gy, der IMRT mit statischen Feldern bei $11,0 \pm 1,92$ Gy, der Rapid Arc Technik bei $10,7 \pm 1,55$ Gy und bei der Tomotherapie bei $12,6 \pm 2,29$ Gy. Hinsichtlich der Planungsvorgabe mit der Minimaldosis 13,68 Gy nicht zu unterschreiten konnten somit alle Techniken nicht ganz erfüllen.

Die mittlere Maximaldosis (D max) lag bei $15,3 \pm 0,13$ Gy sowohl bei der 4-Felder-Box-Technik als auch bei der Mischtechnik, bei $14,9 \pm 0,14$ bei der IMRT, bei $15,2 \pm 0,14$ bei der Rapid Arc Technik und bei $15,6 \pm 1,42$ bei der Tomotherapie. Die Planungsvorgabe von 15,408 Gy als Maximaldosis wurde nur bei der Tomotherapie etwas überschritten.

Tabelle 10: Übersicht PTV 59,4

PTV 59,4	Box		Misch		IMRT		RA		Tomo	
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)
D min	11,7	(2,13)	12,0	(1,86)	11,0	(1,92)	10,7	(1,55)	12,6	(2,29)
D mean	14,7	(0,09)	14,7	(0,10)	14,3	(0,24)	14,3	(0,29)	14,4	(0,05)
D max	15,3	(0,13)	15,3	(0,13)	14,9	(0,14)	15,2	(0,14)	15,6	(1,42)

4.1.2.1 Konformalität (PTV 59,4)

Der Konformalitätsindex ($KI = V95\%/V_{ptv}$) des Zielvolumens bis 59,4 Gy (PTV 59,4) lag im Mittel für die 4-Felder-Box-Technik bei $1,37 \pm 0,04$, für die Mischtechnik bei $1,36 \pm 0,04$, für die IMRT bei $1,00 \pm 0,12$, bei der Rapid Arc Technik bei $0,97 \pm 0,18$ und bei der Tomotherapie bei $1,20 \pm 0,14$. Der Friedman-Test ergab hier einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = < 0,001$).

Tabelle 11: Übersicht Konformalität für das PTV 59,4

PTV 59,4	Box		Misch		IMRT		RA		Tomo		p-Wert
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	
KI	1,37	(0,04)	1,36	(0,04)	1,00	(0,12)	0,97	(0,18)	1,20	(0,14)	<0,001

Im direkten Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=1$),
- mit der IMRT ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,005$),
- mit der Rapid Arc Technik ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p=0,005$)
- und mit der Tomotherapie zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,005$).

Der Vergleich der Mischtechnik

- mit der IMRT zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,008$),
- mit dem Rapid Arc ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p=0,008$)

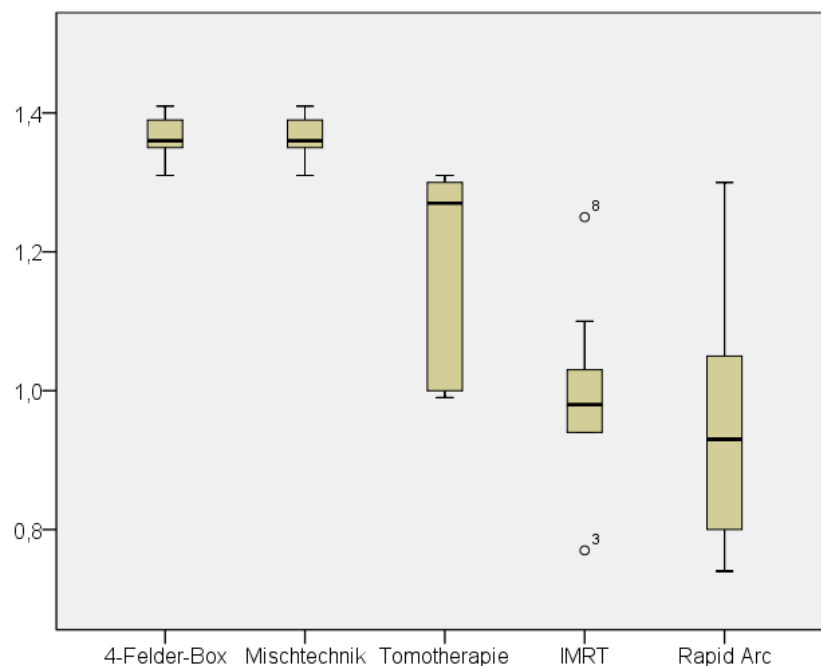
- und auch mit der Tomotherapie zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,008$).

Der Vergleich der IMRT mit statischen Feldern

- mit dem Rapid Arc ergab keinen Unterschied ($p=0,646$),
- mit der Tomotherapie jedoch ließ sich ein Unterschied zeigen ($p=0,028$).

Der direkte Vergleich der Tomotherapie mit dem Rapid Arc ergab hier ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0,005$).

Abbildung 21: Box Plott Konformalität PTV 59,4



4.1.2.2 Homogenität (PTV 59,4)

Der Homogenitätsindex ($HI=5\% \text{ Dosis} / 95\% \text{ Dosis}$) für das Zielvolumen bis 59,4 Gy (PTV 59,4) lag im Mittel bei $1,09 \pm 0,02$ für die 4-Felder-Box-Technik, bei $1,09 \pm 0,03$ für die Mischtechnik, bei $1,06 \pm 0,03$ für die IMRT, bei $1,09 \pm 0,05$ bei der Rapid Arc Technik und bei $1,01 \pm 0,01$ bei der Tomotherapie. Der Friedman-Test ergab hier einen signifikanten Unterschied ($p= <0,001$).

Tabelle 12: Übersicht Homogenität im PTV 59,4

PTV 59,4	Box		Misch		IMRT		RA		Tomo		p-Wert
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	
HI	1,09	(0,02)	1,09	(0,03)	1,06	(0,03)	1,09	(0,05)	1,01	(0,01)	<0,001

Der direkte Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik zeigte hier keinen signifikanten Unterschied ($p=1,000$),
- mit der IMRT zeigte hier einen signifikanten Unterschied ($p=0,020$),
- mit dem Rapid Arc ergab sich kein Unterschied ($p=0,959$) und
- mit der Tomotherapie ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,005$).

Der Vergleich der Mischtechnik

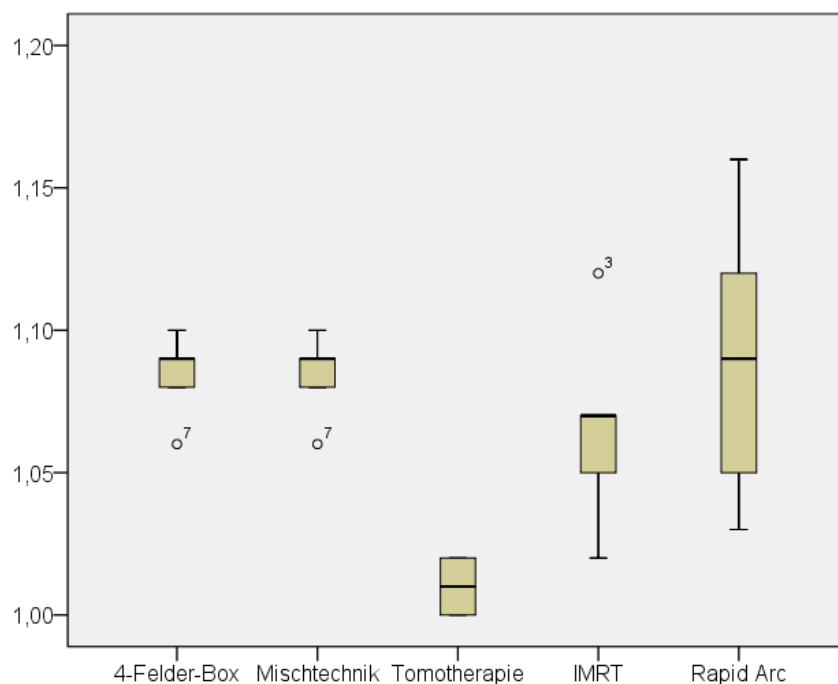
- mit der IMRT ergab einen signifikanten Unterschied ($p=0,035$),
- mit der Rapid Arc Technik zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,634$) und
- mit der Tomotherapie ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,007$).

Der Vergleich der IMRT

- mit dem Rapid Arc ergab einen signifikanten Unterschied ($p=0,024$) und
- mit der Tomotherapie zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0,007$).

Tomotherapie und Rapid Arc wiesen ebenfalls im direkten Vergleich einen signifikanten Unterschied auf ($p=0,005$).

Abbildung 22: Box-Plott Homogenität im PTV 59,4



4.1.3 PTV Summe

Die mittlere Maximaldosis (D max) im Summenplan lag bei der 4-Felder-Box-Technik bei $61,5 \pm 1,08$ Gy, bei der Mischtechnik bei $62,0 \pm 0,58$ Gy, bei der IMRT mit statischen Feldern bei $60,8 \pm 1,78$ Gy, bei der Rapid Arc Technik bei $62,9 \pm 0,89$ Gy und bei der Tomotherapie bei $62,4 \pm 1,92$ Gy. Die in der Planungsvorgabe angegebene Maximaldosis von 63,558 Gy ist damit bei keiner Technik überschritten und die Planungsvorgabe dahingehend erfüllt worden.

Tabelle 13: Übersicht PTV Summe

PTV Summe	Box		Misch		IMRT		RA		Tomo	
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)
D max	61,5	(1,08)	62,0	(0,58)	60,8	(1,78)	62,9	(0,89)	62,4	(1,92)

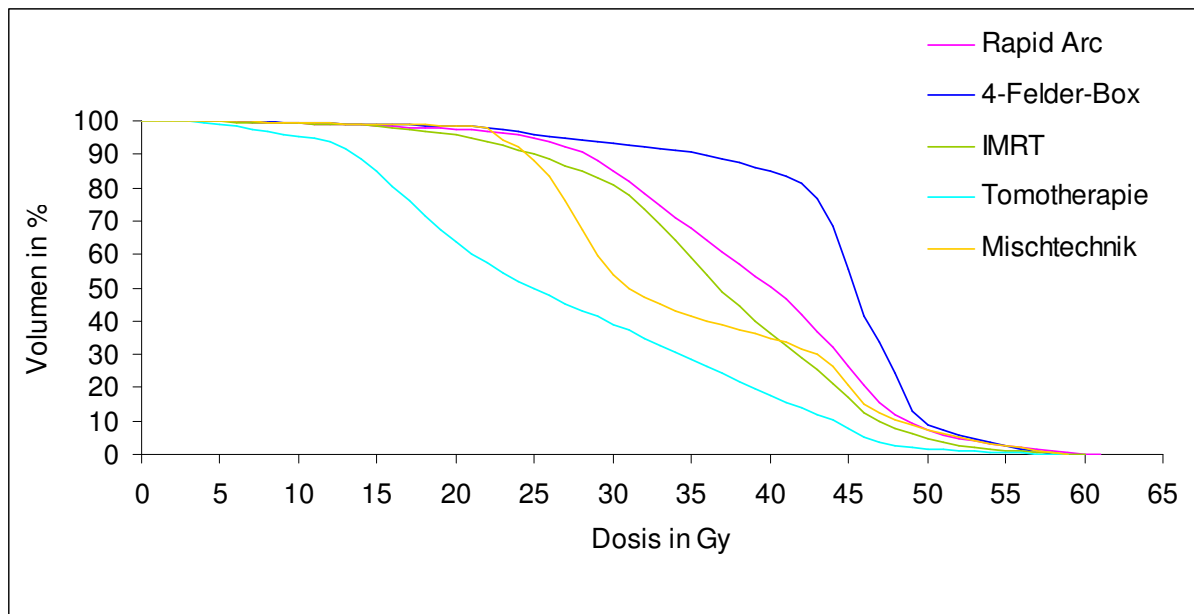
4.2 Blase

Zur Beurteilung der Belastung der Blase wurde das Volumen in Prozent (%), das 30 Gy erhält (V30), dementsprechend V50, die mittlere Dosis (D mean) und die maximale Dosis (D max) erfasst worden. Die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichung sind Tabelle 14 zu entnehmen. Die Abbildung 23 zeigt ein gemitteltes Dosis-Volumen-Histogramm zum graphischen Vergleich der Techniken.

Tabelle 14: Übersicht Blase

Blase	Box		Misch		IMRT		RA		Tomo		p-Wert
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	
V 30	93,1	(9,69)	53,8	(14,69)	80,6	(19,81)	85,0	(16,86)	41,2	(17,34)	<0,001
V 50	7,8	(12,02)	7,2	(10,31)	4,7	(6,67)	7,3	(10,03)	3,4	(7,33)	0,023
D mean	43,7	(4,71)	35,3	(4,05)	36,6	(4,99)	38,9	(5,90)	28,4	(5,57)	<0,001
D max	53,9	(4,79)	54,3	(5,22)	53,4	(6,21)	55,1	(6,28)	53,4	(7,98)	0,057

Abbildung 23: gemitteltetes Summen-Dosis-Volumen-Histogramm Blase



Für V30, V50 und D mean ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit dem Friedman-Test.

Für V30 zeigte der direkte Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik ($p=0,008$),
- mit der IMRT ($p=0,047$),
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,036$) und
- mit der Tomotherapie ($p=0,005$) eine statistisch signifikant geringere Blasenbelastung als bei der 4-Felder-Box-Technik.

Verglich man die Mischtechnik

- mit der IMRT ($p=0,0159$) und
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,008$), ergab sich eine signifikant geringere Belastung bei der Mischtechnik,
- mit der Tomotherapie, zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,066$).

Bei dem Vergleich der IMRT

- mit der Rapid Arc Technik ergab sich kein Unterschied ($p=0,214$),
- mit der Tomotherapie zeigte die Tomotherapie eine signifikant geringere Blasenbelastung ($p=0,005$).

Tomotherapie und Rapid Arc ergaben im direkten Vergleich ebenfalls eine signifikant geringere Blasenbelastung bei der Tomotherapie ($p=0,005$).

Für V50 ergab der direkte Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik ($p=0,499$),
- mit der IMRT ($p=0,123$) und
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,327$) keinen signifikanten Unterschied,
- mit der Tomotherapie zeigte sich eine signifikant geringere Belastung bei der Tomotherapie ($p=0,025$).

Der Vergleich der Mischtechnik

- mit der IMRT ($p=0,176$) und
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,735$) zeigte jeweils keinen Unterschied,
- mit der Tomotherapie ergab sich eine signifikant geringere Belastung bei der Tomotherapie ($p=0,043$).

Der Vergleich der IMRT

- mit der Rapid Arc Technik zeigte hier eine statistisch signifikant geringere Belastung bei der IMRT ($p=0,025$),
- mit der Tomotherapie zeigte keinen statistischen Unterschied ($p=0,237$).

Der Vergleich der Rapid Arc Technik mit der Tomotherapie ergab eine signifikant geringere Belastung bei der Tomotherapie ($p=0,025$).

Für D mean ergab der direkte Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik ($p=0,008$),
- mit der IMRT ($p=0,007$),
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,007$) und
- mit der Tomotherapie ($p=0,005$) jeweils eine statistisch signifikant geringere Blasenbelastung bei allen anderen Techniken.

Der Vergleich der Mischtechnik

- mit der IMRT ($p=0,214$) und
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,051$) ergab jeweils keinen Unterschied,
- mit der Tomotherapie zeigte eine signifikant geringere Belastung bei der Tomotherapie ($p=0,011$).

Der Vergleich der IMRT

- mit der Rapid Arc Technik zeigt eine signifikant geringere Blasenbelastung bei der IMRT Technik ($p=0,005$),

- mit der Tomotherapie zeigt eine signifikant geringere Blasenbelastung bei der Tomotherapie ($p=0,005$).

Der Vergleich der Rapid Arc Technik mit der Tomotherapie ergab ebenfalls eine signifikant geringere mittlere Dosis an der Blase bei der Tomotherapie ($p=0,005$).

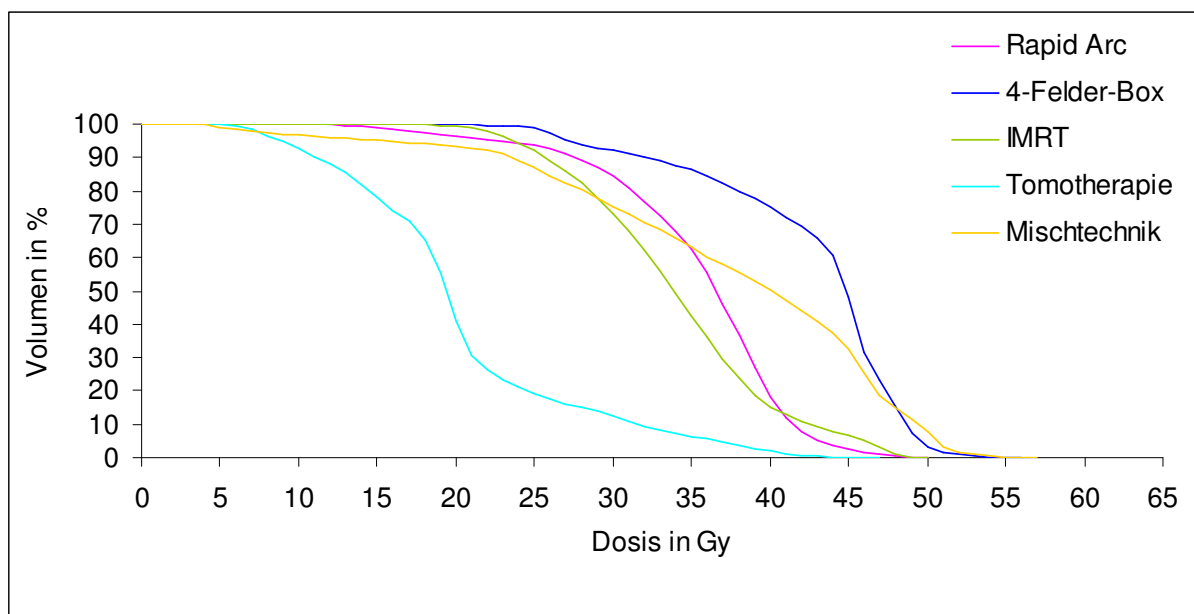
4.3 Hüftköpfe

Die maximale Dosis (D_{max}) an den Hüftköpfen betrug bei der 4-Felder-Box-Technik $52,0 \pm 3,40$ Gy, bei der Mischtechnik $51,9 \pm 3,78$ Gy, bei der IMRT $45,1 \pm 3,26$ Gy, bei der Rapid Arc Technik $45,2 \pm 3,17$ Gy und bei der Tomotherapie $37,4 \pm 6,66$ Gy (siehe auch Tabelle 15). Ein gemitteltetes Dosis-Volumen-Histogramm der Belastung der Hüftköpfe bei den einzelnen untersuchten Techniken zeigt Abbildung 24.

Tabelle 15: Übersicht Hüftköpfe

Hüften	Box		Misch		IMRT		RA		Tomo		p-Wert
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	
D max	52,0	(3,40)	51,9	(3,78)	45,1	(3,26)	45,2	(3,17)	37,4	(6,66)	<0,001

Abbildung 24: gemitteltetes Summen-Dosis-Volumen-Histogramm Hüftköpfe



Der Friedmann-Test zeigte hier einen signifikanten Unterschied.

Der direkte Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik zeigte hier keinen Unterschied ($p=0,139$),
- mit der IMRT ($p=0,005$),
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,005$) und
- mit der Tomotherapie ($p=0,005$) ergab sich eine statistisch signifikant reduzierte maximale Dosisbelastung.

Der dem Vergleich der Mischtechnik

- mit der IMRT ($p=0,008$),
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,008$) und
- mit der Tomotherapie ($p=0,008$) zeigte sich ebenfalls jeweils eine statistisch signifikant reduzierte Belastung.

Der Vergleich der IMRT

- mit der Rapid Arc Technik ergab keinen Unterschied ($p=0,799$),
- mit der Tomotherapie zeigte sich eine signifikant geringere Maximaldosis bei der Tomotherapie ($p=0,005$).

Bei dem Vergleich der Rapid Arc Technik mit der Tomotherapie ergab sich eine ebenfalls eine signifikante Reduktion der Maximaldosis bei der Tomotherapie ($p=0,009$).

Zusammenfassend zeigten hier die neueren Bestrahlungstechniken (IMRT, Rapid Arc und Tomotherapie) eine statistisch signifikant geringere Maximaldosis an den Hüftköpfen als die 4-Felder-Box-Technik und die Mischtechnik. Im Vergleich der neueren Techniken untereinander ergab die Tomotherapie hier nochmals eine signifikant niedrigere Maximaldosis an den Hüftköpfen als IMRT und Rapid Arc Technik.

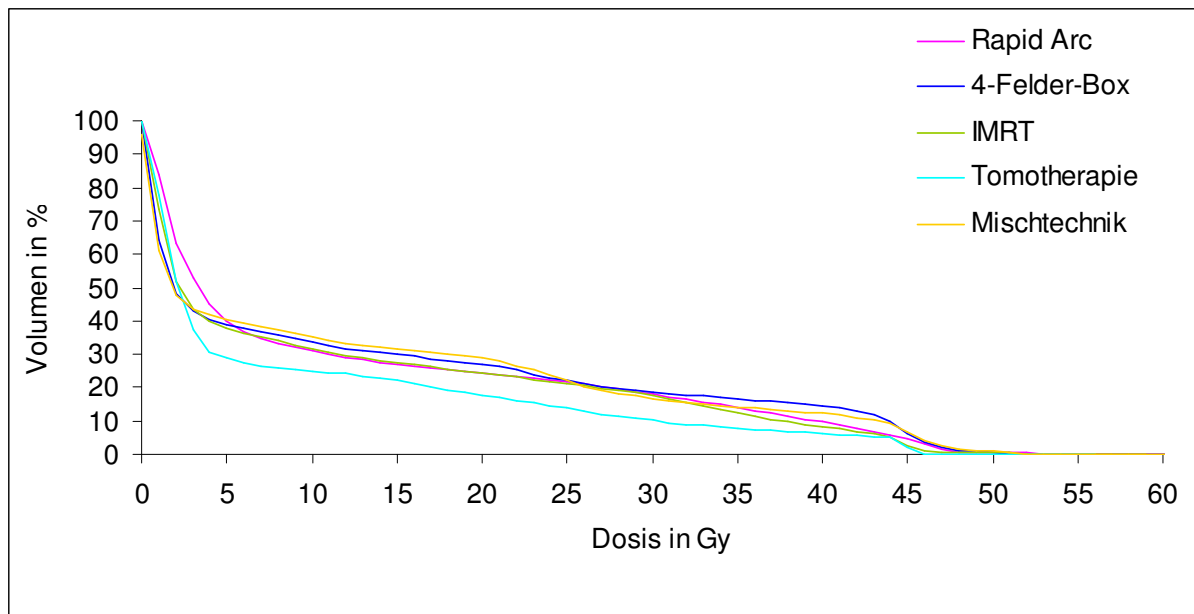
4.4 Dünndarm

Zur Beurteilung der Dosisbelastung des Dünndarms waren die mittlere Dosis (D_{mean}) und die Maximaldosis (D_{max}) erhoben worden. Die entsprechenden Mittelwerte mit Standardabweichung sind der Tabelle 16 zu entnehmen. Zur graphischen Veranschaulichung zeigt Abbildung 25 ein gemitteltetes Dosis-Volumen-Histogramm über alle 10 Patienten der verschiedenen Techniken.

Tabelle 16: Übersicht Dünndarm

Duenn darm	Box		Misch		IMRT		RA		Tomo		p-Wert
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	
D mean	12,1	(8,78)	12,4	(8,41)	11,1	(7,36)	11,6	(7,97)	8,6	(7,07)	0,002
D max	45,5	(14,12)	46,0	(13,03)	44,9	(10,98)	46,5	(11,85)	46,2	(11,09)	0,272

Abbildung 25: gemittelttes Summen-Dosis-Volumen-Histogramm Dünndarm



Für D mean ergab der Friedmann-Test hier einen statistisch signifikanten Unterschied.

Bei dem direkten Vergleich für die mittlere Dosis (D mean) der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik ($p=0,138$),
- mit der IMRT ($p=0,092$) und
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,333$) ergab sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied,
- mit der Tomotherapie zeigte sich eine signifikant geringere Belastung bei der Tomotherapie ($p=0,007$).

Der Vergleich der Mischtechnik

- mit der IMRT ($p=0,515$) und
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,314$) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied,

- mit der Tomotherapie zeigte hier wieder eine signifikant geringere Dosisbelastung des Dünndarms bei der Tomotherapie ($p=0,011$).

Der Vergleich der IMRT

- mit der Rapid Arc Technik ergab keinen Unterschied ($p=0,092$),
- mit der Tomotherapie ergab ebenfalls eine signifikant geringere Dosisbelastung des Dünndarms bei der Tomotherapie ($p=0,017$).

Auch der Vergleich der Rapid Arc Technik mit der Tomotherapie zeigte eine signifikante Reduktion der Dosisbelastung bei der Tomotherapie ($p=0,011$).

Zusammenfassend ergab sich für die Dünndarmbelastung hier eine statistisch signifikant niedrigere mittlere Dosis (D mean) bei der Tomotherapie im Vergleich zu allen anderen untersuchten Techniken. Die anderen Techniken unterscheiden sich statistisch nicht hinsichtlich der Dünndarmbelastung.

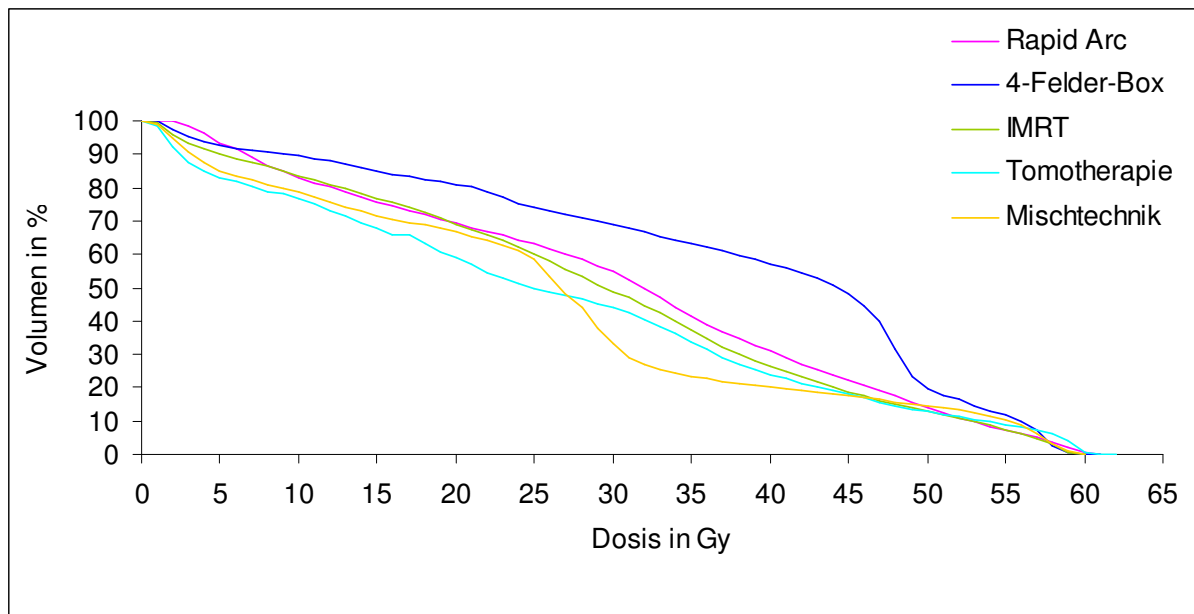
4.5 Äußere Genitale

Für die äußeren Genitale wurden das Volumen in Prozent (%), das 20 Gy erhält (V20), dementsprechend V30 und V40 sowie die maximale Dosisbelastung (D max) erhoben. Die Mittelwerte mit Standardabweichungen sind der Tabelle 17 zu entnehmen. Abbildung 26 zeigt ein gemittelt Dosis-Volumen-Histogramm zur graphischen Veranschaulichung des Verlaufs der Dosiskurven bei den unterschiedlichen Techniken.

Tabelle 17: Übersicht Äußere Genitale

Äußere Genitale	Box		Misch		IMRT		RA		Tomo		p-Wert
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	
V 20	81,0	(18,26)	66,6	(29,65)	69,1	(21,74)	69,2	(22,48)	49,7	(31,10)	0,001
V 30	68,7	(26,02)	33,2	(27,51)	48,9	(25,07)	54,6	(23,54)	37,0	(29,60)	<0,001
V 40	57,0	(28,79)	20,2	(19,52)	26,3	(23,02)	30,9	(26,73)	17,8	(19,14)	<0,001
D max	55,9	(5,28)	54,7	(7,03)	54,8	(7,29)	56,7	(6,45)	56,1	(8,74)	0,040

Abbildung 26: gemitteltetes Summen-Dosis-Volumen-Histogramm Äußere Genitale



Der Friedman-Test zeigte hier bei allen erhobenen Parametern einen statistisch signifikanten Unterschied.

Für V20 ergab der direkte Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik ($p=0,015$),
- mit der IMRT ($p=0,005$),
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,009$) und
- mit der Tomotherapie ($p=0,007$) ergab jeweils eine signifikant geringere Belastung zugunsten aller anderer untersuchter Techniken.

Der Vergleich der Mischtechnik

- mit der IMRT ($p=0,515$) und
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,953$) zeigte hier keinen statistisch signifikanten Unterschied,
- mit der Tomotherapie zeigte eine signifikant geringere Belastung bei der Tomotherapie ($p=0,011$).

Bei dem Vergleich der IMRT

- mit der Rapid Arc Technik zeigte sich kein Unterschied ($p=0,799$),
- mit der Tomotherapie ergab sich eine signifikant reduzierte Belastung bei der Tomotherapie ($p=0,013$).

Der Vergleich der Rapid Arc Technik mit der Tomotherapie zeigte ebenfalls eine statistisch signifikant geringeres Volumen, das 20 Gy erhielt, bei der Tomotherapie ($p=0,028$).

Für V30 zeigte der direkte Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik ($p=0,008$),
- mit der IMRT ($p=0,005$),
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,017$) und
- mit der Tomotherapie ($p=0,005$) eine signifikant geringere Belastung bei allen anderen Techniken.

Bei dem Vergleich der Mischtechnik

- mit der IMRT ($p=0,021$) und
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,008$) ergab sich jeweils eine signifikant geringere Belastung bei der Mischtechnik.
- mit der Tomotherapie zeigte sich keinen Unterschied ($p=0,859$).

Der Vergleich der IMRT

- mit der Rapid Arc Technik ergab ebenfalls keinen Unterschied ($p=0,139$),
- mit der Tomotherapie zeigte die Tomotherapie in statistisch signifikant geringeres Volumen, das 30 Gy erhielt ($p=0,037$).

Bei dem Vergleich der Rapid Arc Technik mit der Tomotherapie zeigte die Tomotherapie ebenfalls eine signifikant geringere Belastung ($p=0,028$).

Für V40 ergab der direkte Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik ($p=0,008$),
- mit der IMRT ($p=0,007$),
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,007$) und
- mit der Tomotherapie ($p=0,005$) jeweils eine signifikant geringere Belastung bei allen anderen Techniken.

Der Vergleich der Mischtechnik

- mit der IMRT ergab keinen Unterschied ($p=0,123$),
- mit der Rapid Arc Technik ergab eine signifikant geringere Belastung bei der Mischtechnik ($p=0,015$),
- mit der Tomotherapie zeigte keinen Unterschied ($p=0,208$).

Der Vergleich der IMRT

- mit der Rapid Arc Technik ergab keinen Unterschied ($p=0,059$).
- mit der Tomotherapie zeigte bei der Tomotherapie eine signifikant geringere Belastung ($p=0,038$).

Bei dem Vergleich der Rapid Arc Technik mit der Tomotherapie zeigte die Tomotherapie eine signifikant geringere Belastung ($p=0,009$).

Für D max ergab der direkte Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik ($p=0,594$),
- mit der IMRT ($p=0,308$),
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,169$) und
- mit der Tomotherapie keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,139$).

Bei dem Vergleich der Mischtechnik

- mit der IMRT ergab sich kein Unterschied ($p=0,260$),
- mit der Rapid Arc Technik zeigte die Mischtechnik eine signifikant geringere Belastung ($p=0,028$)
- mit der Tomotherapie er gab sich kein Unterschied ($p=0,314$).

Der Vergleich der IMRT

- mit der Rapid Arc Technik ergab eine signifikant reduzierte Maximaldosis bei der IMRT ($p=0,007$),
- mit der Tomotherapie zeigte keinen Unterschied ($p=0,074$).

Rapid Arc Technik und Tomotherapie zeigten keinen Unterschied ($p=0,959$).

4.5 Haut

Zur Beurteilung der Hautbelastung wurden das Volumen in Prozent (%), das 30 Gy erhielt (V30), analog V40 und die Maximaldosis (D max) erhoben. Mittelwerte mit Standardabweichung sind der Tabelle 18 zu entnehmen. Abbildung 27 zeigt gemittelte Dosiskurvenverläufe der unterschiedlichen Techniken im Vergleich.

Abbildung 27: gemittelttes Summen-Dosis-Volumen-Histogramm Haut

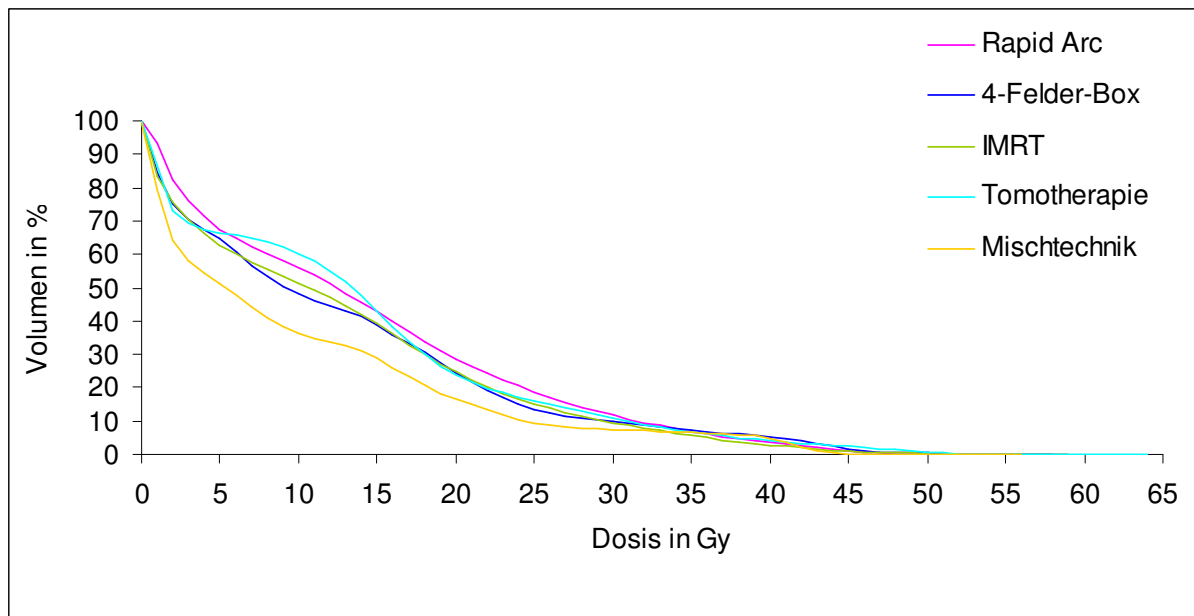


Tabelle 18: Übersicht Haut

Haut	Box		Misch		IMRT		RA		Tomo		p-Wert
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	
V 30	9,9	(3,45)	7,5	(1,43)	9,5	(3,48)	11,7	(4,38)	10,5	(4,59)	0,011
V 40	5,2	(2,93)	4,6	(1,28)	2,8	(1,65)	3,5	(1,95)	4,1	(2,04)	0,009
D max	51,6	(7,15)	48,3	(3,23)	51,6	(3,98)	51,1	(3,44)	54,4	(4,83)	0,009

Der Friedmann-Test ergab hier bei allen erhobenen Parametern einen signifikanten Unterschied.

Für V30 zeigte der direkte Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik ($p=0,051$),
- mit der IMRT ($p=0,959$),
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,114$) und
- mit der Tomotherapie ($p=0,333$) jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Der Vergleich der Mischtechnik

- mit der IMRT zeigte keinen Unterschied ($p=0,110$),
- mit der Rapid Arc Technik ergab eine signifikant geringere Belastung bei der Mischtechnik ($p=0,015$),

- mit der Tomotherapie zeigte hier keinen Unterschied ($p=0,086$).

Bei dem Vergleich der IMRT

- mit der Rapid Arc Technik zeigte sich bei der IMRT eine signifikant reduzierte Belastung ($p=0,041$),
- mit der Tomotherapie ergab sich kein Unterschied ($p=0,241$).

Der Vergleich der Rapid Arc Technik mit der Tomotherapie ergab hier ebenfalls keinen Unterschied ($p=0,241$).

Für V40 ergab der direkte Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik keinen Unterschied ($p=1,000$),
- mit der IMRT ($p=0,005$),
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,028$) und
- mit der Tomotherapie ($p=0,041$) jeweils eine signifikant geringere Belastung bei allen anderen untersuchten Techniken.

Der Vergleich der Mischtechnik

- mit der IMRT zeigte eine signifikant geringere Belastung bei der IMRT ($p=0,028$),
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,314$) und
- mit der Tomotherapie ($p=0,260$) ergab sich hier kein Unterschied.

Bei dem Vergleich der IMRT

- mit der Rapid Arc Technik zeigte sich kein Unterschied ($p=0,139$),
- mit der Tomotherapie ergab sich eine signifikant geringere Belastung bei der IMRT ($p=0,013$).

Der Vergleich der Rapid Arc Technik mit der Tomotherapie erbrachte hier keinen Unterschied ($p=0,508$).

Für die Maximaldosis an der Haut (D_{max}) zeigte der direkte Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik ($p=0,051$),
- mit der IMRT ($p=0,333$),
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,169$) und
- mit der Tomotherapie ($p=0,093$) jeweils keinen Unterschied.

Der Vergleich der Mischtechnik

- mit der IMRT ($p=0,110$) und

- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,110$) ergab sich ebenfalls kein Unterschied,
- mit der Tomotherapie zeigte eine signifikant geringere maximale Belastung bei der Mischtechnik ($p=0,028$).

Der Vergleich der IMRT

- mit der Rapid Arc Technik zeigte keinen Unterschied ($p=0,919$),
- mit der Tomotherapie ergab eine signifikant geringere Belastung bei der IMRT ($p=0,037$).

Rapid Arc Technik verglichen mit der Tomotherapie ergab eine signifikant geringere Maximaldosis an der Haut bei der Rapid Arc Technik ($p=0,022$).

4.6 Dickdarm

Zum Vergleich der untersuchten Techniken hinsichtlich der Dickdarmbelastung ist die mittlere Dosisbelastung des Dickdarms ermittelt worden. Eine Übersicht über die entsprechenden Mittelwerte mit Standardabweichung gibt Tabelle 19.

Der Friedmann-Test ergab hier einen statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 19: Übersicht Dickdarm

Dickdarm	Box		Misch		IMRT		RA		Tomo		p-Wert
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	
D mean	15,5	(11,39)	16,9	(11,58)	15,0	(10,38)	15,5	(10,75)	13,1	(12,98)	0,011

Bei dem direkten Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik zeigte sich eine signifikant geringere Belastung bei der 4-Felder-Box-Technik ($p=0,013$),
- mit der IMRT ($p=0,139$),
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,575$) und
- mit der Tomotherapie ($p=0,093$) ergab sich kein Unterschied.

Der Vergleich der Mischtechnik

- mit der IMRT zeigte eine signifikant geringere Belastung bei der IMRT ($p=0,028$),
- mit der Rapid Arc Technik ergab sich kein Unterschied ($p=0,678$) und
- mit der Tomotherapie ergab sich eine signifikant geringere Belastung bei der Tomotherapie ($p=0,012$).

Der Vergleich der IMRT

- mit der Rapid Arc Technik zeigte eine signifikant geringere Belastung des Dickdarms bei der IMRT ($p=0,038$),
- mit der Tomotherapie ergab keinen Unterschied ($p=0,445$).

Der Vergleich der Rapid Arc Technik mit der Tomotherapie ergab ebenfalls keinen Unterschied ($p=0,093$).

4.7 Ovar

Zur Beurteilung der Dosisbelastung am Ovar wurde die mittlere Dosis am Ovar (D mean) ermittelt. Tabelle 20 zeigt eine Übersicht der erhobenen Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Der Friedmann-Test ergab hier einen signifikanten Unterschied.

Tabelle 20: Übersicht Ovar

Ovar	Box		Misch		IMRT		RA		Tomo		p-Wert
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	
D mean	48,8	(5,72)	49,5	(5,75)	48,1	(5,91)	49,2	(5,66)	47,8	(4,91)	0,009

Der direkte Vergleich der 4-Felder-Box-Technik

- mit der Mischtechnik zeigte eine signifikant niedrigere mittlere Dosisbelastung bei der 4-Felder-Box-Technik ($p=0,028$),
- mit der IMRT ($p=0,249$),
- mit der Rapid Arc Technik ($p=0,463$) und
- mit der Tomotherapie ($p=0,249$) zeigte jeweils keinen signifikanten Unterschied.

Der Vergleich der Mischtechnik

- mit der IMRT ergab eine signifikant geringere Dosis bei der IMRT ($p=0,028$),
- mit der Rapid Arc Technik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,600$),
- mit der Tomotherapie ergab eine signifikant geringere Belastung bei der Tomotherapie ($p=0,046$).

Der Vergleich der IMRT

- mit der Rapid Arc Technik zeigt eine signifikant geringere Belastung bei der IMRT ($p=0,028$),
- mit der Tomotherapie zeigte keinen Unterschied ($p=0,463$).

Der Vergleich der Rapid Arc Technik mit der Tomotherapie ergibt eine signifikant geringere Dosisbelastung bei der Tomotherapie ($p=0,028$).

4.8 Hoden

Die mittlere Dosis (D mean) sowie die maximale Dosis (D max) im Mittel mit Standardabweichung ist der Tabelle 21 zu entnehmen. Der Friedmann-Test ergab hier für beide erhobenen Parameter keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Bestrahlungstechniken.

Tabelle 21: Übersicht Hoden

Hoden	Box		Misch		IMRT		RA		Tomo		p-Wert
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	
D mean	23,3	(13,62)	10,7	(6,05)	14,9	(8,74)	14,9	(8,72)	12,6	(12,05)	0,126
D max	50,2	(7,58)	39,9	(7,93)	43,1	(10,97)	44,6	(12,99)	39,3	(14,73)	0,139

5. Diskussion

Die weltweit etablierte Standardtherapie des Analkanal-Karzinoms ist die kombinierte Radiochemotherapie. Zur Planung der Strahlentherapie wird hierbei für jeden Patienten ein individueller Bestrahlungsplan erstellt. Bei der Beurteilung eines Bestrahlungsplanes werden immer mehrere Parameter berücksichtigt. Das Ziel ist immer eine möglichst konformale und homogene dosimetrische Versorgung des Zielvolumens und gleichzeitig die möglichst geringe Belastung der Risikoorgane. Vom Erreichen dieses Ziels hängt sowohl der Therapieerfolg als auch die klinische Verträglichkeit der Therapie ab.

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob die Versorgung des Zielvolumens und die Schonung der Risikoorgane durch den Einsatz neuerer Bestrahlungstechniken besser erreicht werden kann und ein eventuell klinisch relevanter Vorteil für die behandelten Patienten zu erwarten ist.

Im Hinblick auf die Versorgung des Zielvolumens bis 45 Gy (PTV 45) konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zur 4-Felder-Box-Technik, die bisher als Technikstandard galt, die neueren Bestrahlungstechniken IMRT, Rapid Arc Technik und Tomotherapie eine signifikant konformalere Versorgung des Zielvolumens ermöglichen, während sich diese untereinander nicht relevant unterscheiden. Die Photonen-Elektronen-Mischtechnik stellt einen Zwischenschritt dar.

Zur Beurteilung der Versorgung des Zielvolumens spielt neben der Konformalität auch die Homogenität eine große Rolle. In diesem Punkt zeigte die Untersuchung, dass die Mischtechnik erwartungsgemäß am schlechtesten abschneidet. Es zeigt sich ein großer Unterschied zu den anderen hier untersuchten Techniken. Die Begründung dafür ist in der Technik selbst zu suchen. Wie in Abschnitt 4.1.1 ausgeführt, kommt es zu einer Unterdosierung im Zielvolumen in der Tiefe der Leisten durch die begrenzte Eindringtiefe der Elektronen. Dies ist durch den Photonen-Anteil der ventro-dorsalen Gegenfelder nicht zu kompensieren. Eine Kompensation dieser Unterdosierung durch die Wahl einer höheren Elektronenenergie mit entsprechend höherer Eindringtiefe ist nur begrenzt möglich, da sich hierbei Überdosierungen in den oberflächlichen Bereichen ergeben. Eine mittlere Minimaldosis von 17 Gy (37,8%) musste daher bei der Verwendung dieser Technik akzeptiert werden.

Ähnliche Schlussfolgerungen lassen die Ergebnisse hinsichtlich des Zielvolumens bis 59,4 Gy (PTV 59,4) zu. Auch hier ist eine Verbesserung der Konformalität insbesondere bei den neuen Bestrahlungstechniken im Vergleich zu 4-Felder-Box und Mischtechnik zu verzeichnen während die anderen Unterschiede hier zu vernachlässigen sind. Die homogene Versorgung des Zielvolumens ist hier durch alle Techniken gleichermaßen gut.

Wie initial angenommen, bestätigt sich in dieser Untersuchung der Vorteil der neueren Bestrahlungstechniken hinsichtlich der Versorgung des Zielvolumens, insbesondere bezogen auf das komplexere Volumen zur Becken- und Inguinal-Bestrahlung bis 45 Gy (PTV 45).

Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer Untersuchungen. So konnte zum Beispiel Stieler et al. 2009 bei einem Vergleich der 4-Felder-Box mit der IMRT und der Volumen Intensitätsmodulierte Arc Therapie (VMAT, Elekta®) am Beispiel des Analkanal-Karzinoms ebenfalls eine deutliche Verbesserung des Konformalitätsindex (4-Felder-Box KI ~2, IMRT und VMAT KI ~1,3) zeigen⁸².

Was die Belastung der Risikoorgane angeht, kann zwischen wahrscheinlich klinisch relevanten und nur statistisch nachweisbaren veränderten Belastungen unterschieden werden. So zeigt etwa die mittlere Dosis am Ovar oder auch am Dickdarm zwischen den Techniken zwar signifikant unterschiedliche Werte, dennoch liegen diese so dicht beieinander in einem Dosisbereich, dass hier nicht von klinisch relevanten Unterschieden für die Patienten ausgegangen werden kann.

Auch hinsichtlich der mittleren Dünndarmbelastung kann in dieser Untersuchung nur die Tomotherapie einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber den anderen Bestrahlungstechniken zeigen. Dabei ist anzumerken, dass die erhobenen Werte über alle Techniken eng beieinander liegen, zwischen 8,6 Gy bei der Tomotherapie und 12,4 Gy bei der Mischtechnik, so dass nicht sicher ein klinisch relevanter Unterschied aus einer gering besseren Schonung des Dünndarms durch die Tomotherapie abgeleitet werden kann.

Anders ist es aber bei den äußeren Genitalen. Die Maximaldosis liegt bei allen untersuchten Techniken in einem ähnlichen Bereich (54,7 Gy – 56,7 Gy). Die anderen Parameter V20, V30 und V40 zeigen jedoch eine deutlich geringere Belastung zu

Gunsten der neueren Bestrahlungstechniken. Ab einer Dosis von 30 Gy ist mit einer ansteigenden Ausprägung von Kolpitis zu rechnen und damit steigt auch das Risiko für langfristige vaginale fibrotische Veränderungen und Verklebungen. Daher ist bei einer Verbesserung der Schonung der Genitalien durchaus mit einer klinisch relevanten Reduktion der Toxizität für die Patienten zu rechnen. Eine Schonung der Genitalien ist bereits mit anderen Techniken versucht worden. So untersuchte Bui et al. 2009 eine Möglichkeit über eine Mehrfelder Technik im Vergleich zu einer konventionellen 4-Felder-Box-Technik eine bessere Schonung der Genitalien möglich zu machen. Durch den Einsatz einer Mehrfelder Technik konnte in dieser Arbeit die mittlere Dosisbelastung an den Genitalien von 28,3 Gy auf 13,7 Gy reduziert werden⁸³. Milano et al. konnten 2005 bei einem Vergleich einer AP-PA-Technik mit der IMRT ebenfalls eine deutliche Reduktion der Belastung der Genitalien, der Blase und des Dünndarms durch die IMRT Technik zeigen. In dieser Studie wurden auch klinische Daten erhoben, wobei durch die IMRT-Technik bei keinem Patienten feuchte Desquamationen im Genitalbereich auftraten und keine Grad 3 Toxizitäten an der Blase oder dem Gastrointestinaltrakt zu verzeichnen waren⁵⁰. In der hier vorliegenden Untersuchung zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den verglichenen neuen Bestrahlungstechniken, bis auf einen leichten Vorteil zugunsten der Tomotherapie.

Ähnlich stellen sich die hier erhobenen Daten bezüglich der Blasenbelastung dar. Auch hier unterscheidet sich die erreichte Maximaldosis an der Blase bei den einzelnen Techniken nicht untereinander. Betrachtet man jedoch V30, V50 und die mittlere Dosis an der Blase zeigt sich ein deutlicher Vorteil mit einer reduzierten Blasenbelastung bei den neuen Bestrahlungstechniken. Die Tomotherapie sticht hier mit besonders guten Ergebnissen heraus. Auch die Mischtechnik kann hier Vorteile im Vergleich zur 4-Felder-Box-Technik zeigen.

Auch bei der Betrachtung der Maximaldosis an den Hüftköpfen zeigen die modernen Bestrahlungstechniken in dieser Untersuchung eine statistisch signifikant geringere Dosis als bei 4-Felder-Box- und Mischtechnik. Die besten Ergebnisse werden bei der Tomotherapie erzielt. Hier ist besonders entscheidend, dass die neuen Bestrahlungstechniken alle unterhalb der geforderten 50 Gy als Maximaldosis für die Hüftköpfe bleiben konnten, während dies bei 4-Felder-Box- und Mischtechnik nicht

gelang. Wie in Abschnitt 3.4 beschrieben liegt die TD 5/5 für die Hüftköpfe bei 52 Gy, so dass das Einhalten dieser Vorgabe durchaus für die Patienten klinisch relevant sein könnte.

In der aktuellen Literatur finden sich diese positiven Ergebnisse der IMRT, der Rapid Arc Technik und der Tomotherapie bei der Bestrahlung des Analkanalkarzinoms bestätigt. 2009 zeigten zum Beispiel Clivio et al. Planungsergebnisse von IMRT und Rapid Arc Technik bei der Therapie des Analkanalkarzinoms. Wie auch hier wurden dabei sehr gute Ergebnisse bezüglich der Konformalität am Zielvolumen und der Schonung an den Risikoorganen, insbesondere Blase, Hüftköpfe, äußere Genitale und Dünndarm, erzielt. Ein klinischer Benefit für die Patienten wurde angenommen und sollte weiter untersucht werden⁸⁴.

Andere Untersuchungen konnten bereits auch gute klinische Ergebnisse zeigen. So berichtete Pepek et al. 2010, dass durch die IMRT die Dosis an den Risikoorganen und damit die akuten Toxizitätsraten im Vergleich zu historischen Daten deutlich senken kann. Dies führte neben einer besseren Therapieverträglichkeit auch zu weniger toxizitätsbedingten Therapieunterbrechungen⁸⁵. Diese Ergebnisse bestätigte Bazan et al. 2011 mit einem Vergleich zwischen konventioneller Strahlentherapie und der IMRT Bestrahlung. Auch in dieser Untersuchung kam es zu weniger Therapieunterbrechungen (88% in der konventionell bestrahlten Gruppe gegenüber 34,5% in der IMRT Gruppe) und weniger nicht hämatologischen Toxizitäten > Grad 2 (88% in der konventionell bestrahlten Gruppe gegenüber 34,5% in der IMRT Gruppe)⁸⁶. Eine Reduktion insbesondere von gastrointestinalen Nebenwirkungen durch den Einsatz der IMRT im Vergleich zur konventionellen Planung konnte auch Kachnic et al. 2012 zeigen⁸⁷.

Insgesamt zeigen die modernen Bestrahlungstechniken eine Verbesserung der konformalen Versorgung des Zielvolumens bei gleichbleibend guter Homogenität und eine Reduktion der Dosis an den Risikoorganen, wobei dadurch auch klinisch eine Reduktion der Nebenwirkungen zu erwarten ist. Die neuen Bestrahlungstechniken untereinander scheinen dabei weitgehend gleichwertig zu sein, wobei eventuell die Tomotherapie nach den hier erhobenen Daten in einzelnen Teilbereichen eine bessere Schonung erlauben könnte. Kritisch anzumerken ist, dass die Dosisparameter, die zur inversen Planung bei den neuen Bestrahlungstechniken genutzt worden sind, für alle Patienten gleich gewählt worden sind, um die hier erhobenen Daten vergleichbar zu

halten. Hier ist jedoch bei diesen Techniken eine individuelle Optimierung und Anpassung für jeden einzelnen Patienten durchaus möglich. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass sowohl IMRT, als auch Rapid Arc Technik und Tomotherapie im Individualfall auch noch bessere Ergebnisse erzielen könnten. Unter diesem Gesichtspunkt relativieren sich die kleinen Unterschiede der modernen Bestrahlungstechniken untereinander, die in dieser Untersuchung festgestellt wurden. In einer Arbeit von Joseph et al. aus dem Jahr 2008 zeigte dementsprechend ein Vergleich der Tomotherapie mit der IMRT hinsichtlich Zielvolumenversorgung und Risikoorganschonung gleichwertige Ergebnisse⁸⁸. Die Mischtechnik kann in einzelnen Teilbereichen gute Ergebnisse erzielen. Die 4-Felder-Box kann bei keinem hier untersuchten Parameter einen Vorteil zeigen.

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden erstmals fünf Bestrahlungstechniken miteinander verglichen, die die technische Entwicklung in der Strahlentherapie am Beispiel des Analkarzinoms der letzten beiden Jahrzehnte reflektieren. Bisherige Veröffentlichungen haben Vergleiche von zumeist zwei, gelegentlich drei Techniken mit deren Unterschieden und Gemeinsamkeiten beschrieben.

Die hier ausgeführten dosimetrischen Vergleiche am Beispiel des Analkarzinoms, basierend auf zehn identischen und realen Patienten CT-Datensätzen, zeigten mehrere statistisch signifikante Vorteile der modernen intensitätsmodellierten Bestrahlungstechniken (IMRT) im Vergleich zu konventionellen 3D-Bestrahlungstechniken von denen auch auf relevante klinische Vorteile für die Patienten geschlossen werden muss.

Dies betrifft bei den intensitätsmodellierten Techniken zum einen die statistisch signifikant bessere Konformalität in der Versorgung des Zielvolumens (Konformitätsindex 1,26 vs. 2,6, $p=0,005$), zum anderen eine geringere Dosisbelastung der Risikoorgane. Besonders hervor zu heben ist hierbei die bessere Schonung der äußeren Genitalien. Hier konnte durch den Einsatz von intensitätsmodulierten Bestrahlungstechniken das Volumen in Prozent (%) das eine Gesamtdosis von 40 Gy oder mehr erhielt (V40) von 57% auf 25% ($p=0,007$) gesenkt werden. An den Hüftköpfen resultiert eine statistisch signifikant niedrigere Maximaldosis (42,6 Gy vs. 52 Gy, $p=0,005$). Im Vergleich zu den konventionellen Bestrahlungstechniken lag V30 hier im Mittel mit 93,1% deutlich höher als unter Verwendung der IMRT-Techniken mit 68,9% ($p=0,047$).

Relevante Unterschiede der modernen intensitätsmodellierten Bestrahlungstechniken (IMRT, Rapid Arc Technik, Tomotherapie) untereinander konnten in dieser Arbeit nicht festgestellt werden.

In der Zusammenschau der hier erhobenen Daten sowie der aktuellen Literatur ist der Einsatz moderner intensitätsmodellierter Bestrahlungstechniken für die Behandlung des Analkanalkarzinoms zu empfehlen und konventionellen 3D-Bestrahlungstechniken, wie zum Beispiel einer 4-Felder-Box-Technik oder Mischtechnik vorzuziehen.

7. Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
Box	4-Felder-Box-Technik
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume - das klinische Zielvolumen
Dmax	Maximaldosis
Dmean	mittlere Dosis
Dmin	Minimaldosis
GTV	gross tumor volume - das Tumolvolumen
HI	Homogenitätsindex
ICRU	International Commission on Radiation Units
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IV	irradiated volume - das bestrahlte Volumen
KI	Konformalitätsindex
LWK	Lendenwirbelkörper
MeV	Megaelektronenvolt
Misch	Photonen/Elektronen-Mischtechnik
MRT	Magnetresonanztomographie
OAR	organ at risk - die Risikoorgane
PET/CT	Positronen-Emissions-Computertomographie
PTV	planning target volume - das Planungszielvolumen
PTV 45	erstes Zielvolumen, umfasst die Primärtumorregion und den beidseitigen pelvinen und inguinalen Lymphabfluss, bei Befall der inguinalen Lymphknoten wurde der Lymphabfluss entlang der iliakal externen Gefäße ipsilateral mit erfasst
PTV 59,4	zweites Zielvolumen, umfasst als anschließender Boost die Primärtumorregion sowie gegebenenfalls befallene Lymphknoten
RA	Rapid Arc Technik
Rö	Röntgen
TD 5/5	Toleranzdosis, bei der bei 5% der bestrahlten Patienten innerhalb von 5 Jahren Nebenwirkungen auftreten, auch Schwellendosis genannt
Tomo	Tomotherapie

TV	treated volume - das behandelte Volumen
V20	das Volumen in Prozent (%), das 20 Gy erhält
V30	das Volumen in Prozent (%), das 30 Gy erhält
V40	das Volumen in Prozent (%), das 40 Gy erhält
V50	das Volumen in Prozent (%), das 50 Gy erhält
3D	dreidimensional
5-FU	5-Fluoruracil

8. Literaturverzeichnis

1. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;342(11):792-800.
2. Benson AB, III, Arnoletti JP, Bekaii-Saab T et al. Anal Carcinoma, Version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(4):449-454.
3. Schmieder A. Analkarzinom. *Onkologie 2010/11 Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie*. 15 ed. W. Zuckschwerdt Verlag München; 2010:82-85.
4. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987;317(16):973-977.
5. Ramamoorthy S, Luo L, Luo E, Carethers JM. Tobacco smoking and risk of recurrence for squamous cell cancer of the anus. *Cancer Detect Prev* 2008;32(2):116-120.
6. Maggard MA, Beanes SR, Ko CY. Anal canal cancer: a population-based reappraisal. *Dis Colon Rectum* 2003;46(11):1517-1523.
7. Eby LS, Sullivan ES. Current concepts of local excision of epidermoid carcinoma of the anus. *Dis Colon Rectum* 1969;12(5):332-337.
8. Dunst J, Reichard U, Wolf N, Sauer R. Funktionserhaltende Therapie des Analkarzinoms durch simultane Radio-Chemotherapie. *DMW* , 1201-1205. 1987. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.
Ref Type: Magazine Article
9. Cummings BJ. The place of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the anal canal. *Cancer Treat Rev* 1982;9(2):125-147.
10. Chen YJ, Liu A, Tsai PT et al. Organ sparing by conformal avoidance intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: dosimetric evaluation of coverage of pelvis and inguinal/femoral nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):274-281.
11. Fenger C, Frisch M, Jass JJ, Williams GT, Hilden J. Anal cancer subtype reproducibility study. *Virchows Arch* 2000;436(3):229-233.
12. Grabenbauer GG, Hohenberger W, Belka C. Analkanal. In: Bamberg M, Molls M, Sack H, editors. *Radioonkologie Klinik*. 2 ed. W. Zuckschwerdt Verlag München Wien New York; 2009:435-452.
13. Magdeburg B, Fried M, Meyenberger C. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis, staging, and follow-up of anal carcinomas. *Endoscopy* 1999;31(5):359-364.

14. Heitland W, Budach V. Analkarzinom. In: Michael Gnant, Peter M.Schlag, editors. *Chirurgische Onkologie - Strategien und Standards für die Praxis*. Wien: Springer Wien NewYork; 2008:343-350.
15. Coerper S, Belka C, et al. Analkarzinom. In: Südwestdeutsches Tumorzentrum CCCTübingen, editor. *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge - Kolonkarzinom Rektumkarzinom Analkarzinom*. 3 ed. 2009:65-74.
16. Junginger T. Analkarzinom - Interdisziplinäre Leitlinien. *coloproctology* 2000;22(6):231-235.
17. Winton E, Heriot AG, Ng M et al. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging, management and outcome of anal cancer. *Br J Cancer* 2009;100(5):693-700.
18. Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA et al. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):720-725.
19. Sveistrup J, Loft A, Berthelsen AK, Henriksen BM, Nielsen MB, Engelholm SA. Positron emission tomography/computed tomography in the staging and treatment of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):134-141.
20. Mistrangelo M, Pelosi E, Bello M et al. Role of positron emission tomography-computed tomography in the management of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):66-72.
21. Ryan DP, Mayer RJ. Anal carcinoma: histology, staging, epidemiology, treatment. *Curr Opin Oncol* 2000;12(4):345-352.
22. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours (UICC International Union Against Cancer)*. 7 ed. John Wiley & Sons; 2009.
23. Myerson RJ, Garofalo MC, El N, I et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):824-830.
24. Pintor MP, Northover JM, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg* 1989;76(8):806-810.
25. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ et al. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984;54(1):114-125.
26. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B, Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. 1974. *Dis Colon Rectum* 1993;36(7):709-711.
27. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983;51(10):1826-1829.

28. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Buroker T, Bradley GT, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1981;24(2):73-75.
29. Myerson RJ, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the anus. *Cancer* 1997;80(4):805-815.
30. Grabenbauer GG, Kessler H, Matzel KE, Sauer R, Hohenberger W, Schneider IH. Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in squamous-cell carcinoma of the anal region: long-term results of 101 patients. *Dis Colon Rectum* 2005;48(9):1742-1751.
31. Lefevre JH, Corte H, Tiret E et al. Abdominoperineal Resection for Squamous Cell Anal Carcinoma: Survival and Risk Factors for Recurrence. *Ann Surg Oncol* 2012.
32. Martenson JA, Jr., Gunderson LL. External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer* 1993;71(5):1736-1740.
33. Papillon J. Radiation therapy in the conservative management of cancers of the low rectum and anal canal. *Int J Colorectal Dis* 1986;1(4):251-255.
34. Mappes HJ. [Are there still surgical indications in therapy of anal carcinoma?]. *Zentralbl Chir* 2000;125(4):365-369.
35. Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DA et al. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Eur J Cancer* 2003;39(1):45-51.
36. Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gerard JP et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1941-1948.
37. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R et al. "Mind the gap"--the impact of variations in the duration of the treatment gap and overall treatment time in the first UK Anal Cancer Trial (ACT I). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1488-1494.
38. Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3):675-680.
39. UKCCCR. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996;348(9034):1049-1054.
40. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European

Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2040-2049.

41. John M, Pajak T, Flam M et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am* 1996;2(4):205-211.
42. Flam M, John M, Pajak TF et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14(9):2527-2539.
43. Grabenbauer GG. Concomitant radiochemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of anal cancer: results of a randomized phase III study. *Strahlenther Onkol* 1998;174(2):108-109.
44. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(16):1914-1921.
45. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA et al. Long-Term Update of US GI Intergroup RTOG 98-11 Phase III trial for Anal Carcinoma: Survival, Relapse, and Colostomy Failure With Concurrent Chemoradiation Involving Fluorouracil/Mitomycin Versus Fluorouracil/Cisplatin. *J Clin Oncol* 2012.
46. Sauer R. *Strahlentherapie und Onkologie*. 5. Auflage ed. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2009.
47. ICRU. Geometric Terms, and Dose and Dose-Volume Definitions. *Journal of the ICRU* 2007;7(2):83-94.
48. ICRU. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU Report 50 1993.
49. Vuong T, Kopek N, Ducruet T et al. Conformal therapy improves the therapeutic index of patients with anal canal cancer treated with combined chemotherapy and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(5):1394-1400.
50. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, Rash C, Heimann R, Chmura SJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(2):354-361.
51. Hwang JM, Rao AR, Cosmatos HA et al. Treatment of T3 and T4 anal carcinoma with combined chemoradiation and interstitial ¹⁹²Ir implantation: a 10-year experience. *Brachytherapy* 2004;3(2):95-100.
52. Saarilahti K, Arponen P, Vaalavirta L, Tenhunen M. The effect of intensity-modulated radiotherapy and high dose rate brachytherapy on acute and late radiotherapy-related adverse events following chemoradiotherapy of anal cancer. *Radiother Oncol* 2008;87(3):383-390.

53. Zimmermann F. Radio- und Radiochemotherapie des Analkarzinoms. *Der Onkologe* 13, 1000-1009. 17-10-2007. Springer Medizin Verlag.
Ref Type: Magazine Article
54. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):153-158.
55. Grabenbauer GG, Schneider IH, Gall FP, Sauer R. Epidermoid carcinoma of the anal canal: treatment by combined radiation and chemotherapy. *Radiother Oncol* 1993;27(1):59-62.
56. Grabenbauer GG, Sauer R. Die Radiochemotherapie des Analkanalkarzinoms. *Der Onkologe* 8, 588-599. 2002.
Ref Type: Magazine Article
57. Allal AS, Laurencet FM, Reymond MA, Kurtz JM, Marti MC. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer* 1999;86(3):405-409.
58. Raestrup H, Kratt T, Mannke K. Die Nachsorge des Analkarzinoms. *Der Onkologe* 8, 600-605. 2002. Springer Medizin Verlag .
Ref Type: Magazine Article
59. Glynne-Jones R. Optimum time to assess complete clinical response (CR) following chemoradiation (CRT) using mitomycin (MMC) or cisplatin (CisP), with or without maintenance CisP/5FU in squamous cell carcinoma of the anus: Results of ACT II. *J.Clin.Oncol.* 30[supplement]. 2012.
Ref Type: Abstract
60. Bussen D. Nachsorge bei Analkarzinom: Was ist wichtig, was ist überflüssig? *Der Onkologe* 11, 1017-1021. 3-10-2007. Springer Medizin Verlag .
Ref Type: Magazine Article
61. Sebag-Montefiore D. The pattern and timing of disease recurrence in squamous cancer of the anus: Mature results from the NCRI ACT II trial. *J.Clin.Oncol.* 30[supplement]. 2012.
Ref Type: Abstract
62. Cummings BJ. Current management of anal canal cancer. *Semin Oncol* 2005;32(6 Suppl 9):S123-S128.
63. Glynne-Jones R, Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1290-1301.
64. Wright JL, Patil SM, Temple LK, Minsky BD, Saltz LB, Goodman KA. Squamous cell carcinoma of the anal canal: patterns and predictors of failure and implications for intensity-modulated radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(4):1064-1072.

65. Longo WE, Vernava AM, III, Wade TP, Coplin MA, Virgo KS, Johnson FE. Recurrent squamous cell carcinoma of the anal canal. Predictors of initial treatment failure and results of salvage therapy. *Ann Surg* 1994;220(1):40-49.
66. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: the intergroup trial (RTOG 98-11). *Cancer* 2010;116(17):4007-4013.
67. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Rock CE, Stewart AK, Ko CY, Halverson A. Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Dis Colon Rectum* 2009;52(4):624-631.
68. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1116-1121.
69. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109-122.
70. QUANTEC. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2010; 76(3):S1-S160.
71. Ahnesjö A, Andreo P, Brahme A. Calculation and application of point spread functions for treatment planning with high energy photon beams. *Acta Oncol* 1987;26(1):49-56.
72. Fogliata A, Vanetti E, Albers D et al. On the dosimetric behaviour of photon dose calculation algorithms in the presence of simple geometric heterogeneities: comparison with Monte Carlo calculations. *Phys Med Biol* 2007;52(5):1363-1385.
73. Knoos T, Kristensen I, Nilsson P. Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: radiation conformity index. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1169-1176.
74. Wang X, Zhang X, Dong L et al. Effectiveness of noncoplanar IMRT planning using a parallelized multiresolution beam angle optimization method for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(2):594-601.
75. Seegenschmiedt M, Dörr W. Knochen und Gelenke. In: Dörr W, Zimmermann J, Seegenschmiedt M, editors. *Nebenwirkungen in der Radioonkologie - Klinisches Kompendium*. Urban und Vogel; 2000:211-228.
76. Budach W, Zimmermann J. Haut. In: Dörr W, Zimmermann J, Seegenschmiedt M, editors. *Nebenwirkungen in der Radioonkologie - Klinisches Kompendium*. Urban und Vogel; 2000:114-129.
77. Fraunholz I, Döker R. Geschlechtsorgane. In: Dörr W, Zimmermann J, Seegenschmiedt M, editors. *Nebenwirkungen in der Radioonkologie - Klinisches Kompendium*. Urban und Vogel; 2000:199-210.

78. Zimmermann F, Kummermehr J. Darm und Rektum. In: Dörr W, Zimmermann J, Seegenschmiedt M, editors. Nebenwirkungen in der Radioonkologie - Klinisches Kompendium. Urban und Vogel; 2000:149-156.
79. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S101-S107.
80. Wiegel T, Dörr W, Hanfmann B. Niere und harnableitende Organe. In: Dörr W, Zimmermann J, Seegenschmiedt M, editors. Nebenwirkungen in der Radioonkologie - Klinisches Kompendium. Urban und Vogel; 2000:191-198.
81. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S116-S122.
82. Stieler F, Wolff D, Lohr F et al. A fast radiotherapy paradigm for anal cancer with volumetric modulated arc therapy (VMAT). *Radiat Oncol* 2009;4:48.
83. Bui T, Harvey J, Brown E, Scott M, Haines T, Davidson K. Conformal external beam radiotherapy in the treatment of anal canal carcinoma: a retrospective study of a genital organ sparing technique. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2009;53(4):396-404.
84. Clivio A, Fogliata A, Franzetti-Pellanda A et al. Volumetric-modulated arc radiotherapy for carcinomas of the anal canal: A treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiother Oncol* 2009;92(1):118-124.
85. Pepek JM, Willett CG, Wu QJ, Yoo S, Clough RW, Czito BG. Intensity-modulated radiation therapy for anal malignancies: a preliminary toxicity and disease outcomes analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(5):1413-1419.
86. Bazan JG, Hara W, Hsu A et al. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 2011;117(15):3342-3351.
87. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ et al. RTOG 0529: A Phase 2 Evaluation of Dose-Painted Intensity Modulated Radiation Therapy in Combination With 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for the Reduction of Acute Morbidity in Carcinoma of the Anal Canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012.
88. Joseph KJ, Syme A, Small C et al. A treatment planning study comparing helical tomotherapy with intensity-modulated radiotherapy for the treatment of anal cancer. *Radiother Oncol* 2010;94(1):60-66.

9. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Angela Besserer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich unterschiedlicher Bestrahlungstechniken am Beispiel des Analkanalkarzinoms – Planvergleiche im Kontext der technischen Entwicklung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Angela Besserer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Besserer A., Marquardt A., Moser L., Hinkelbein W., „Bestrahlungstechniken beim Anal-Karzinom – Planvergleiche von Bestrahlungstechniken im Kontext der technischen Entwicklung“, Strahlentherapie und Onkologie, 06/2010

Beitrag im Einzelnen:

Erhebung und Auswertung der Daten sowie beteiligt am Verfassen des Abstrakts und der Gestaltung des Posters

Unterschrift der Doktorandin

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11. Vollständige Publikationsliste

Publikation 1:

Besserer A., Marquardt A., Moser L., Hinkelbein W., „Bestrahlungstechniken beim Anal-Karzinom – Planvergleiche von Bestrahlungstechniken im Kontext der technischen Entwicklung“, Strahlentherapie und Onkologie, 06/2010

Publikation 2:

Besserer A., Moser L., Hinkelbein W., „Auswertung von Patienten mit Anal-Ca nach Radiatio in IMRT Technik – Toxizitäts- und Rezidiv-Analyse“, Strahlentherapie und Onkologie, 06/2011

Publikation 3:

Besserer A., Sauerzapfe A., Gollrad J., Chiantera V., Vercellino G.F., Schneider A., Hinkelbein W., Moser L., „Karzinom der Zervix uteri – definitive kombinierte Radiochemotherapie, Retrospektive unizentrische Toxizitäts- und Rezidivanalyse“, Strahlentherapie und Onkologie, 06/2012

12. Danksagung

Zunächst bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. W. Hinkelbein, dem Direktor der Klinik und Hochschulambulanz für Radioonkologie und Strahlentherapie des Benjamin-Franklin-Klinikums, Charité Berlin, nicht nur für die Möglichkeit meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen, sondern auch in seiner Klinik eine Ausbildung zur Strahlentherapeutin zu erhalten.

Zudem danke ich ganz besonders meinem Betreuer Herrn Dr. med. Moser, dessen Anleitung und Betreuung die Grundlage für meine Arbeit dargestellt und dessen Unterstützung mich während der ganzen Arbeit begleitet hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei dem Physik-Team der Klinik und Hochschulambulanz für Radioonkologie und Strahlentherapie des Benjamin-Franklin-Klinikums für ihre stets freundliche Unterstützung in so vielen kleinen wie auch großen Dingen recht herzlich bedanken.

Meiner Familie, insbesondere meinem Mann, und meinen Freunden danke ich für die geduldige und tatkräftige Unterstützung meiner Arbeit.