

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

DISSERTATION

Implementierung innovativer Techniken – helikale Bestrahlung
(TomoTherapie®), roboterassistierte Radiochirurgie (CyberKnife®)
und volumetrische Arc-Therapie (Rapid Arc®) – in die
radioonkologische Therapie zur Anwendung bei Ganzkörper-/
Knochenmarkbestrahlung und lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Oliver Neumann

aus Bautzen

Datum der Promotion: 27.02.2015

Inhaltsangabe

Abstract	3
1 Einleitung	5
2 Zielstellung	6
3 Methoden	6
3.1 Zervixkarzinom	6
3.1.1 Definition von Vergleichsgruppen	7
3.1.2 Planung der CyberKnife-Therapie.....	7
3.1.3 Konturierung, Fraktionierung und Dosierung	7
3.1.4 Therapieplanung und Durchführung.....	8
3.1.5 Datenanalyse.....	9
3.2 TBI	9
3.2.1 Patientenpositionierung und Therapieplanung	10
3.2.2 Konturierung, Fraktionierung und Dosierung	10
3.2.3 Therapie	11
3.2.4 Qualitätssicherung	11
4 Ergebnisse	12
4.1 Zervixkarzinom	12
4.1.1 Dosis-Volumen-Parameter im Zielvolumen.....	12
4.1.2 Dosis-Volumen-Parameter der Risikoorgane	13
4.2 TBI	14
4.2.1 Dosis-Volumen-Parameter	14
4.2.2 Therapieablauf	16
4.2.3 Erschließung der HT für die TBI.....	16
5 Diskussion	17
5.1 Roboterassistierte Radiochirurgie des Zervixkarzinoms.....	17
5.2 HT-TBI.....	18
5.3 Zusammenfassung	19
Literaturverzeichnis	20
Eidesstattliche Versicherung	23
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	26
Lebenslauf	52
Publikationsliste	57
Danksagung	58

Abstract

Einleitung: Am Beispiel des Zervixkarzinoms und der Leukämie wird die Entwicklung neuer Konzepte auf der Basis innovativer radioonkologischer Therapien dargestellt. Ziel ist, die therapeutische Breite etablierter Therapieverfahren mittels neuer Technologien wie des CyberKnife® (CK) und der helikalen TomoTherapy® (HT) zu verbessern.

Methode: Zervixkarzinom: Elf Patientinnen erhielten eine primäre Radiochemotherapie. Zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie erfolgte statt der Brachytherapie (BT) eine CK-Behandlung. Die Basis der vorliegenden Untersuchung umfasst Planvergleiche: CK-Methoden, RRS70 und RRS25 (70% oder 25% tumorenhüllende Isodose entspricht 30 Gy Gesamtdosis), wurden intraindividuell mit BT-geplanten (BT_{RRS}) und mit abgestrahlten Referenz-Standard-Plänen (BT_{ref}) verglichen und GEC-ESTRO-Standardvorgaben gegenübergestellt. Leukämie: Zehn Kinder bzw. Jugendliche erhielten eine HT-Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation, TBI). In systematischen parametrischen Planungsstudien wurden optimale Sätze von Steuerungsparametern gesucht, welche klinische Anforderungen an Dosisverteilungen unter erträglichen Bestrahlungszeiten erlauben. Des Weiteren waren Fragen nach Unterdosierung, Lagerungs- und Bewegungsunsicherheiten, maximaler Patientengröße und Qualitätssicherung zu beantworten. Hierfür wurden Verfahrensweisen entwickelt und mittels Phantomexperimenten evaluiert.

Ergebnisse: Zervixkarzinom: Die CK-Radiochirurgie wurde in die kleinvolumige, hochkonformale Behandlung von Zervixkarzinomen als BT-Emulation, eingeführt. RRS70 zeigte eine klinisch akzeptable Methode mit besserer Risikoorganschonung und höherer Konformität, aber nicht der besseren Normalgewebsschonung als die BT. Leukämie: Die HT-TBI konnte in die klinische Routine implementiert werden. Die Zielvolumenvorgab $D_{95\%} > 11,4$ Gy wurde für alle zehn Patienten eingehalten. Die Lungenschonung $D_{mean} < 10$ Gy konnte mit vernachlässigbaren Abweichungen eingehalten werden. Optimale Bestrahlungsparameter/-verfahren, wurden gefunden.

Diskussion: Zwei neue, sehr unterschiedliche Technologien wurden bezüglich verschiedener onkologischer Erkrankungen evaluiert. Für die CK Zervixkarzinom BT-Emulation werden Langzeitbeobachtungen notwendig sein, um die Methode als onkologisch mindestens gleichwertige und ggf. schonendere Methode neben der BT zu etablieren. Die HT-TBI liefert eine valide Alternative zur konventionellen beschleunigergestützten TBI. Sie bietet die Möglichkeit für eine selektive Organschonung und kann so Spätnebenwirkungen reduzieren helfen.

Abstract

Introduction: using cervical cancer and leukemia as an example, the development of new treatment concepts based on innovative radio-oncological therapies are discussed here. The goal is to improve on the therapeutic spectrum of established therapeutical procedures using newer technologies such as the CyberKnife® (CK) and the helical TomoTherapy® (HT).

Methods: cervical cancer: eleven patients were treated with primary radiochemotherapy. In addition to percutaneous radiation therapy, CK-treatment was carried out instead of the Brachytherapy (BT). The basis of the current study encompasses a treatment-plan-comparison: CK-methods, RRS70 and RRS25 (70% or 25% tumor-enveloping isodose is equal to a total dose of 30 Gy) with BT were planned on an intra-individual basis (BT_{RRS}), compared to exposed reference-standard-plans (BT_{ref}) and aligned with GEC-ESTRO standard guidelines. Leukemia: ten children or juveniles received HT total body irradiation (TBI). Systematic, parametric planning-studies were used to establish the optimal control parameters with which the clinical demands for dose-distribution within tolerable exposure times were achieved. Further questions regarding under-dosing, positioning- and movement-uncertainties, maximal patient size and quality assurance were investigated. To this end, procedures were established and evaluated using phantom experiments.

Results: cervical cancer: the CK-radiosurgery was introduced into the small-volume, highly conformal treatment of cervical cancer as a BT emulation. RRS70 showed a clinically acceptable method with better sparing of high-risk organs and higher conformity, but without better sparing of normal tissue as compared to BT. Leukemia: the HIT-TBI could be implemented in the normal clinical routine. The target volume $D_{95\%} > 11.4$ Gy was achieved for all ten patients. Pulmonary sparing $D_{mean} < 10$ Gy could be attained with insignificant deviations from the target values. Optimal irradiation and procedural parameters were found.

Conclusions: two new, different technologies were evaluated with regard to two separate oncological diseases. Regarding CK cervical cancer BT-emulation, long-term studies will be necessary to establish the method as being comparable oncologically to and possibly kinder than BT. HT-TBI delivers a valid alternative to conventional, acceleration-supported TBI: it offers the possibility for selective organ sparing and can help to reduce late-onset complications.

1 Einleitung

Am Beispiel zweier sehr unterschiedlicher Erkrankungen, des Zervixkarzinoms als Prototyp einer primär lokalen Erkrankung und der Leukämie als Prototyp einer Systemerkrankung, soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Entwicklung neuer Konzepte auf der Basis innovativer radioonkologischer Therapien dargestellt werden.

Das Karzinom des Gebärmutterhalses stellt weltweit eines der häufigsten Malignome der Frau dar. Trotz Einführung der HPV-Impfung wird weltweit eine Zunahme der Inzidenz erwartet. Standardtherapie für die lokal fortgeschrittenen Karzinome stellt die Radiochemotherapie dar [1]. Sie besteht aus einer Bestrahlung des Tumors und der Lymphabflusswege im Becken +/- der Paraaortalregion. Für die darüber hinaus notwendige lokale Dosiserhöhung im Bereich des Zervixtumors war und ist die BT Therapiestandard [2]. Aufgrund der Dosisverteilung um eine Punktquelle weist die BT Schwächen bei irregulär konfigurierten Tumoren auf. Für die Radiotherapie der Zervixkarzinome besteht ein Zusammenhang zwischen Dosis und Effekt, d. h. lokaler Kontrolle [3]. Nach wie vor ist die kombinierte Radiochemotherapie mit gravierenden Nebenwirkungen verbunden, die es weiter zu senken gilt [4]. Darüber hinaus ist die lokale und lokoregionäre Kontrolle zu verbessern [5]. Auch hier bieten innovative Techniken neue Möglichkeiten, wie für den Vergleich der BT mit der CK-Technologie exemplarisch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden soll [6, 7, 8, 9, 10].

Die Stammzelltransplantation ist integraler Bestandteil der Therapiekonzepte in der Behandlung akuter Leukämien und anderer hämatologischer Erkrankungen. Die Ganzkörperbestrahlung (TBI, total body irradiation) hat das Ziel, erkrankte Zellen im Knochenmark zu vernichten und somit das „Engraftment“ gesunden Spendermarks zu erleichtern sowie das Risiko für eine sog. Graft-versus-Host-Erkrankung zu senken. Seit Anwendung der Knochenmarktransplantation nimmt die TBI einen festen Stellenwert in der Therapie ein. Die fraktionierte Therapie mit Einzeldosen von je 2 Gy bis 12 Gy wird allgemein als Standard akzeptiert und ist in vielen Zentren im Einsatz [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. Die Technik mittels sog. Translationsliege ließ bisher nur eine homogene Therapie des gesamten Körpers als Zielvolumen zu. Lediglich die Lungen wurden mittels aufgelegter Absorber einer etwas geringeren Dosis von 8 – 10 Gy exponiert, um pulmonale Toxizitäten zu senken. Durch die zur Verfügung stehenden neuen radioonkologischen Techniken wurde es theoretisch möglich, selektive Organdosen zu definieren und/oder die Dosis im Knochenmark zu eskalieren, abhängig vom persönlichen Risikoprofil des Patienten [18].

2 Zielstellung

Ziel dieses Vorhabens ist eine Verbesserung der Bestrahlung von Zervixkarzinomen und von Ganzkörpern (TBI) mittels omnidirektionaler (CK) und rotationsmodulierter Bestrahlungstechniken (HT). Basierend auf diesen modernen Verfahren sollen Methoden für die beiden Behandlungsschwerpunkte unserer Klinik entwickelt werden.

Ziel der perkutanen Bestrahlung von Zervixkarzinomen ist eine gute Modellierung der komplexen Dosisverteilung hinsichtlich Konformität, Abdeckung und Homogenität für das Hauptzielvolumen als auch für die simultane Aufsättigung der Parametrien. Andererseits soll der Dosisabfall zu den Risikoorganen (Organ at Risk, OAR) wie Rektum, Sigmoid, Harnblase und Darm hin maximiert werden. Eine Hauptaufgabe dieser Studien liegt in einem zweiten Schritt, der die Erschließung der omnidirektionalen Bestrahlungstechnik (CK) zur Dosisaufsättigung im Tumorbett zur Aufgabe hat und eine optimierte Alternative zur intrakavitären intensitätsmodulierten BT (IMBT) bieten könnte.

Bei der TBI/TMI (total marrow irradiation) soll uns diese Methode in die Lage versetzen, bei ansonsten homogener Dosisabdeckung eine definierte Dosisunterdrückung in einigen ausgewählten Risikoorganen und eine ebenfalls definierte Dosisescalation im Knochenmark vorzunehmen.

3 Methoden

3.1 Zervixkarzinom

Elf Patientinnen (35 Jahre bis 69 Jahre alt) mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom der FIGO-Stadien IIB (n = 8) und IIIB (n = 2) erhielten, im Rahmen einer klinischen Untersuchung, für die positive Voten der Ethikkommission und des Bundesamtes für Strahlenschutz eingeholt wurden, eine primäre Radiochemotherapie. Zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie erfolgte statt der BT eine Therapie CK-Behandlung. Die Basis der vorliegenden Untersuchung bilden Planvergleiche der CK-Technik mit der Magnetresonanztomographie (MRT)-geplanten BT.

3.1.1 Definition von Vergleichsgruppen

Neben der als Standard angesehenen und nicht veränderten perkutanen Strahlentherapie, die für jede Patientin mit Hilfe moderner Techniken durchgeführt wurde, erfolgte die Dosisaufsättigung für die beschriebenen Patientinnen mit Hilfe des CK. Eine international im Bereich der Radiochirurgie übliche Dosisverschreibung ist die Verschreibung auf die 70%-Isodose, die im hiesigen Fall den Rand des Tumors mit der verschriebenen Dosis von 6 Gy pro Fraktion einhüllt, aber im Tumor selbst Inhomogenitäten und Dosispitzen von bis zu 8,58 Gy pro Fraktion zulässt (RRS70). Da aufgrund der punktförmigen Strahlenquelle in der BT im Tumor selbst viel höhere Dosispitzen entstehen, wurde eine zweite Dosisverschreibung, die der 25 % umschließenden Isodose, der RRS70 und der BT gegenübergestellt. Diese RRS25 lässt höhere „Hot spots“ im Tumor zu und ist damit der BT ähnlicher. Die beiden genannten Subgruppen RRS70 und RRS25 wurden intraindividuell mit einer MRT-geplanten BT (BT_{RRS}) verglichen. Zusätzlich erfolgte der Vergleich mit einem Referenzkollektiv, welches Standard-MRT-Pläne von 38 Patientinnen unserer Klinik enthielt (BT_{ref}), sodass insgesamt vier Subgruppen existierten.

3.1.2 Planung der CyberKnife-Therapie

Drei Wochen nach Beginn der EBRT (external beam radiation therapy) erfolgte die Planung für die Radiochirurgie. Dazu wurden jeder Patientin im Rahmen einer gynäkologischen Untersuchung, zur Beurteilung des Therapieansprechens, drei 1 mm breite und 5 mm lange Marker (Mick[®] gold markers; mps-Medical Physics Solutions, Melle, Germany) transvaginal in den Tumor bzw. das peritumoröse Gewebe implantiert. Eine Narkose oder örtliche Betäubung ist dazu nicht notwendig. Mindestens drei Tage danach erfolgten eine Planungs-CT (2-mm-Schichten) und eine Planungs-MRT. Beide bildgebenden Verfahren wurden in Therapieposition (Rückenlage, entleerter Enddarm, entleerte Blase) der Patientin unter Verwendung spezieller Lagerungsmaterialien durchgeführt.

3.1.3 Konturierung, Fraktionierung und Dosierung

Die Festlegung der Konturen für die Risikoorgane erfolgte mit Hilfe der fusionierten CT- und MRT-Aufnahmen. Grundlage der Fusion waren knöcherne Strukturen und die implantierten Goldmarker. Das Zielvolumen war definiert als die gesamte Zervix unter Einschluss des makroskopisch sichtbaren Resttumors in der T2-gewichteten MRT. Durch die Präzision des

CK und eine Dosis-Mittelung über fünf Fraktionen a 6 Gy im Intervall von 72 h bis 30 Gy bestand die Möglichkeit, in Analogie zur BT auf eine zusätzliche Margin zu verzichten. Die Risikoorgane wurden entsprechend der GEC-ESTRO-Empfehlungen definiert [2, 19]. Für die Abschätzung des Risikos für Spättoxizitäten wurden jeweils die nominellen Einzeldosen entsprechend dem linear-quadratischen Modell nach Empfehlungen [2] berechnet, (Tab. 1).

Tab. 1: Übersicht über nominelle und biologisch äquivalente Dosen für Tumor und Normalgewebe.

Volumen	Nominale Dosis	Biologisch äquivalente Dosis, EQD2 (Gy), (Tumor: $\alpha/\beta = 10$)	Biologisch äquivalente Dosis, EQD2 (Gy), (Normalgewebe: $\alpha/\beta = 3$)
EBRT: PTV_A	1.8 Gy – 50.4 Gy	49.56 Gy	48.38 Gy
EBRT: PTV_B	2.12 Gy – 59.36 Gy	59.95 Gy	60.78 Gy
Brachytherapie	6 Gy – 30 Gy	40 Gy	54 Gy
EBRT(PTV_A) + BT	80.4 Gy	89.56 Gy	—

Für die Kalkulation wurde ein α/β -Wert = 10 für Tumorgewebe sowie ein α/β -Wert = 3 für Normalgewebe angenommen. Im Tumor wurde damit eine EQD2 von knapp 90 Gy erreicht. Als Beschränkungen für die HT- oder VMAT-EBRT galten für Dünndarm: V45 < 20 %; V20 < 40 %; $D_{\text{mean}} < 30$ Gy, für Rektum: V40 < 70 %; V50 < 50 %, für Blase: V30 < 60 %; V50 < 30 % und für die Hüftköpfe: $D_{\text{mean}} < 40$ Gy. Für die Boost-Planung der Bestrahlungen im Bereich der Zervix, die Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind, bildeten die Empfehlungen der GEC-ESTRO die Grundlage [2, 19, 20, 21]. Dabei wurden insbesondere Subvolumina der Organwände, die bestimmte Dosen erhielten ($D_{0.1cc}$, D_{2cc} und D_{5cc}), berücksichtigt und analysiert.

3.1.4 Therapieplanung und Durchführung

Alle Therapieplanungen erfolgten unter bereits laufender EBRT kurz vor Beginn der Boostbestrahlung. Für die radiochirurgischen Behandlungen kam eine Software der Firma Accuray (Multiplan[®], Version 4.5) zum Einsatz. Durch eine inverse Planung konnte eine optimale Dosisverteilung mit guter Zielvolumenabdeckung und maximaler Schonung der Risikoorgane erzielt werden. Um die Lagerungsgenauigkeit zu optimieren, wurde ein sog. “Xsight[®] Spine setup plan” generiert, der zur Vorausrichtung der Lendenwirbelsäule der Patientin in drei Rotationsachsen und drei Translationsrichtungen dient. Erst danach wurde der eigentliche Bestrahlungsplan geladen und abermals in drei Translationsrichtungen korrigiert. Für BT_{ref} und BT_{RRS} wurden Ring-Stift-Applikatoren der Firma Varian verwendet. Die Planungen erfolgten am Planungssystem (BrachyVision[®], Version 10.0) der Firma Varian.

3.1.5 Datenanalyse

Die Evaluation der Pläne erfolgte qualitativ unter Berücksichtigung der Dosisverteilung und Konformität sowie quantitativ auf der Basis von DVH-Parametern des Zielvolumens und der OARs. Tab. 2 zeigt die erhobenen Parameter.

Tab. 2: Verwendete Parameter für den Planvergleich

Parameter	bezogen auf	Erläuterung
V100%	Zielvolumen	Volumen in %, das mit 100 % der verschriebenen Dosis abgedeckt wird
V90%	Zielvolumen	Volumen in %, das mit 90 % der verschriebenen Dosis abgedeckt wird
D90%	Zielvolumen	Minimale Dosis, die 90 % des Zielvolumens umschließt
D100%	Zielvolumen	Minimale Dosis, die 100 % des Zielvolumens umschließt
Dmax	Zielvolumen	Maximale Dosis im Zielvolumen
Dmean	Zielvolumen	Mittlere Dosis im Zielvolumen
CN	Zielvolumen	Dosis Anpassungs Index an das Zielvolumen nach van't Riet [22]
D_{0.1cc}	Blasen-, Rektum-, Sigmawand	Maximale Dosis in einem Subvolumen von 0.1cc in einer 2 mm Wand von Rektum, Sigma oder Blase
D_{2cc}	Blasen-, Rektum-, Sigmawand	Maximale Dosis in einem Subvolumen von 2 cc in einer 2 mm Wand von Rektum, Sigma oder Blase
D_{5cc}	Blasen-, Rektum-, Sigmawand	Maximale Dosis in einem Subvolumen von 5 cc in einer 2 mm Wand von Rektum, Sigma oder Blase
CGI	Normalgewebe	Index für den Dosisabfall vom Zielvolumen zum Normalgewebe nach Wagner [23]

Aufgrund der räumlich begrenzten MRTs wurde für die Beurteilung der Belastung des Normalgewebes nicht die Integraldosis, sondern der konformale Gradienten Index (CGI) (siehe Tab. 2) verwendet. Er ermittelt den mittleren Dosisgradienten für unmittelbare Regionen nahe dem Zielgebiet. Die erfassten Dosen der Organwände und der Zielgebiete wurden jeweils zur Abschätzung von zu erwartenden Spättoxizitäten und zur Sicherstellung der Tumorkontrolle in biologisch äquivalente Dosen (EQD2, siehe Tab. 1) umgerechnet und zu den vorangegangenen HT- oder VMAT-EBRT Werten addiert.

3.2 TBI

Zehn Kinder bzw. Jugendliche erhielten im Rahmen ihrer Therapie bei akuten Leukämien bzw. Rezidiven eine HT-TBI. Tab. 3 gibt einen Überblick über die behandelten Patienten, deren Alter bei Erstdiagnose, ihre Diagnose, Risikofaktoren, eventuelle Vor-Therapien und Körpergröße.

Tab. 3: Patientencharakteristika. ALL: akute lymphatische Leukämie; AML: akute myeloische Leukämie; CML: chronisch myeloische Leukämie. Risikofaktoren: BCR-ABL; Non-response d 28 der Induktion; Biphänotypische Leukämie. 3 Patienten mit Vor-Bestrahlung; GH = Ganzhirn

Patient	Alter (bei Diagnose)	Diagnose	Risikofaktoren	Vor-Bestrahlung	Körperlänge (cm)
1	8	ALL	BCR-ABL ⁺	/	154
2	4	ALL	BCR-ABL ⁺	/	110
3	18	ALL	Non-response d 28 der Induktion	/	180
4	22	AML in CML	M-BCR-ABL ⁺	/	180
5	18	ALL Rezidiv	/	/	172
6	7	ALL Rezidiv	Biphänotypische Leukämie	/	130
7	13	ALL 2. Rezidiv	/	12 Gy GH*; 24 Gy Skrotum	164
8	14	ALL Rezidiv	/	/	172
9	9	ALL Rezidiv	/	12 Gy GH*	158
10	12	ALL Rezidiv	/	18 Gy GH*	152

3.2.1 Patientenpositionierung und Therapieplanung

Alle Patienten wurden mit speziellen Lagerungshilfen immobilisiert. Es wurden Ganzkörper-Planungs-CTs in Rückenlage, Kopf voraus von 5-mm-Schichtdicke erstellt. Betrug die Körperlänge mehr als 145 cm, wurde eine weitere CT in Rückenlage, Füße voraus erstellt. Für die spätere Lokalisation wurden Marker am Körper (Kopf, Thorax/Abdomen, Oberschenkel, Knie) angebracht.

3.2.2 Konturierung, Fraktionierung und Dosierung

Für die Konturierung der TBI wurde das Therapieplanungssystem (TPS), Version 8.8 (Varian Medical Systems Inc.) verwendet. Zielgebiet (PTV1) war der gesamte Körper mit Ausnahme der um 5 – 10 mm verkleinerten Lungenkontur. Die Lunge sollte geschont werden, ohne die Thoraxwand durch In- und Expiration zu unterdosieren. Um eine homogenere Dosisverteilung zu erreichen, wurde das PTV1 um 2 mm nach innen verkleinert. Um Unterdosierungen durch Dosisaufbaueffekt, Patientenbewegung und Lagerungsungenauigkeiten an der Körperoberfläche entgegenzuwirken, wurde ein 1-cm-Luftsaum um den Körper konturiert und ebenfalls als Zielvolumen (PTV2) definiert. Es wurden sechs Fraktionen a 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 12 Gy verschrieben. Die Dosis sollte zweimal täglich an drei aufeinanderfolgenden Tagen im Intervall von mindestens acht Stunden verabreicht werden. Dabei sollten 95 % des PTV1-Volumens mindestens 95 % der verschriebenen Dosis erhalten. Die mittlere Lungendosis sollte $D_{\text{mean}} = 10$ Gy nicht überschreiten und $D_{\text{min}} = 8$ Gy nicht unterschreiten. Die Bestrahlungsplanung wurde auf der TPS (Hi-Art[®], Tomotherapy[®] Inc.)

durchgeführt. Verwendete Planungsparameter (Vorschub (Pitch), Feldbreite, MF) wurden im Rahmen dieser Arbeit bezüglich Dosisinhomogenität und Bestrahlungszeit optimiert (Tab. 4).

Tab. 4: Planungsparameter der Ganzkörperbestrahlung mittels Tomotherapie. ED = Einzeldosis (Gy); GD = Gesamtdosis (Gy); Fx = Anzahl der Fraktionen.

Pat.	ED	Fx	GD	Pitch	Pitch (Beine)	MF	MF (Beine)	Feldbreite	Zeit
1	2	6	12	0.43	/	1.5	/	5	1236s
2	2	6	12	0.43	/	1.3	/	5	815s
3	2	6	12	0.43	0.43	2.1	1.1	5	1812s
4	2	6	12	0.3	0.43	2	1.3	5	1791s
5	2	6	12	0.3	0.43	2	1.1	5	1851s
6	2	6	12	0.45	/	1.22	/	5	916s
7	2	6	12	0.35	0.4	2	1.1	5	1738s
8	2	6	12	0.3	0.4	2	1.1	5	1723s
9	2	6	12	0.3	0.4	2	1.1	5	1649s
10	2	6	12	0.4	0.4	2	2	5	2374s

3.2.3 Therapie

Patienten bis Körpergröße 145 cm wurden in Rückenlage, Kopf voraus durch Abstrahlen des erstellten Bestrahlungsplans behandelt. Bei größeren Patienten kam eine zweite Bestrahlung hinzu, welche in Rückenlage, Füße voraus verabreicht wurde. Megavoltage-CTs von prädefinierten Körperregionen dienten zur Patientenpositionierung. Die Dosisoptimierung des Anschlussbereiches der beiden Zielgebiete und der Patientenoberfläche war Inhalt dieser Arbeit. Trotz Rotationsbestrahlung sollten Über- noch Unterdosierungen vermieden werden. Hierzu wurden parametrische Planungsstudien sowie Experimente am Phantom durchgeführt.

3.2.4 Qualitätssicherung

Sowohl patienten- als auch maschinenbezogene Qualitätssicherungsmaßnahmen wurden durchgeführt. Durch ein sog. Cheese-Phantom erfolgte die Kontrolle der Dosisapplikation an der Maschine. Die Dosis am Patienten wurde während der Therapie mittels Thermolumineszenzdetektoren (TLDs) überwacht und dokumentiert (Abb. 1).

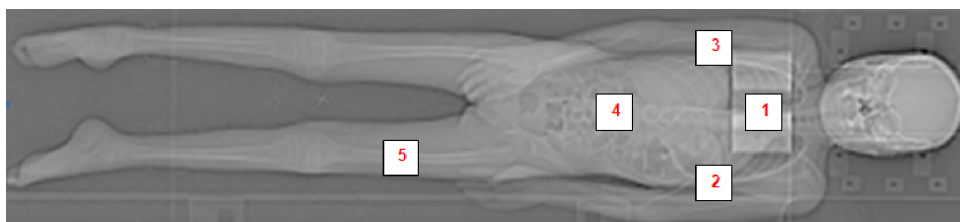


Abb. 1: Standardposition der TLDs: Sternum (1); Axilla rechts (2); Axilla links (3); Abdomen (4); Kranialer rechter Oberschenkel (5).

4 Ergebnisse

4.1 Zervixkarzinom

Alle Patientinnen erhielten eine vollständige Behandlung (RRS70 geplant). Eine typische Dosisverteilung für die angewandte Verschreibung RRS70 und im intraindividuellen Vergleich für die BT_{RRS} ist in Abb. 2 dargestellt.

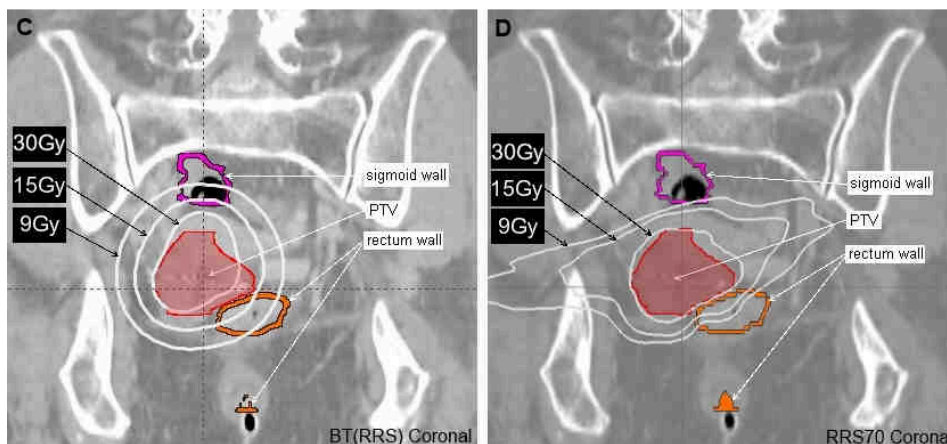


Abb. 2: Vergleich der Dosisverteilung für die Boostbestrahlung mit den untersuchten Techniken: RRS70 und BT_{RRS} coronal. Isodosenlinien zeigen von innen nach außen 30 Gy (verschriebene Dosis), 15 Gy und 9 Gy.

4.1.1 Dosis-Volumen-Parameter im Zielvolumen

Tab. 5: Erfasste Parameter für die Dosisverschreibung RRS70, intraindividuell verglichen mit RRS25 und BT_{RRS} sowie mit der Referenzgruppe BT_{ref} . CN = Conformity Number, CGI = Conformity Gradient Index. Alle Dosen sind nominelle Dosen in Gy.

Parameter für die Modelle:	RRS70	RRS25	$BT(RRS)$	$BT(ref)$
V100 (% ± SD)	97,1 ± 2,7	100 ± 0	80,6 ± 6,4	90,9 ± 8,9
V90 (% ± SD)	99,4 ± 0,8	100 ± 0	85,4 ± 7,6	94,4 ± 7,3
D90 (Gy ± SD)	31,8 ± 0,8	69,5 ± 13,1	25,7 ± 2,6	32 ± 5,6
D100 (Gy ± SD)	24,3 ± 3,7	47 ± 11,9	14,3 ± 2,9	18,9 ± 5
Dmax (Gy ± SD)	42,9 ± 0	120 ± 0	421,7 ± 171,7	819,3 ± 1401,1
Dmean (Gy ± SD)	36 ± 0,7	86,7 ± 9,8	66,6 ± 10,2	77,1 ± 11,9
CN	0,73 ± 0,08	0,21 ± 0,08	0,49 ± 0,18	0,57 ± 0,1
CGI	27,9 ± 15,9	-54,1 ± 28,9	50,7 ± 18,4	42,3 ± 12,7

Tab. 5 zeigt aus DVHs extrahierte Parameter. Mit V90 von über 99 % ergaben sich exzellente Zielvolumen-Abdeckungen für RRS70 als auch RRS25, mit deutlich höheren Min- und Maximaldosen (D90, D100 und Dmax) für die letztgenannte Dosisverschreibung. Diese Therapievorteile sollten aber durch die extrem schlechte Konformität bei RRS25 mehr als aufgehoben sein. Hier zeichnet sich RRS70 durch den höchsten CN-Index [22] als überlegene Methode aus. Im Niedrigdosisbereich kann aufgrund der äußeren Einstrahlung die

omnidirektionale Bestrahlungstechnik nicht mit der BT konkurrieren. Der CGI-Index [23] zeigt die beste Normalgewebsschonung für BT_{RRS} gefolgt von BT_{ref} (Tab. 5).

4.1.2 Dosis-Volumen-Parameter der Risikoorgane

Für die OARs Rektum, Sigma und Blase bestehen Zusammenhänge bezüglich der applizierten Dosis und der zu erwartenden Rate und Schwere bleibender Nebenwirkungen. Obwohl eine große individuelle Schwankungsbreite vorliegt, werden die Dosen in den Subvolumina 0,1 cc, 2 cc und 5 cc der Rektum-, Sigma- und Blasenwand zur Beurteilung von Plänen herangezogen [20, 21].

Tab. 6: EQD2 für EBRT und jede der untersuchten Boost-Techniken. Summen-EQD2 (Gy) in Subvolumina der Rektum-, Sigma- und Blasenwand in Korrelation zu den zu erwartenden Spätnebenwirkungen [20, 21].

EQD2 (Gy) der OARs und PTV (Boost + EBT) für verschiedene Techniken					Wahrscheinlichkeit für G2-G4 Nebenwirkungen in Korrelation zur EQD2 (Gy)		
Subvolumen	RRS70	RRS25	BT(RRS)	BT(ref)	5 %	10 %	20 %
Rektumwand ($\alpha/\beta=3$)							
D 0.1cc	105,8±10,5	249,8±94,7	99,9±15,6	108,3±46,4	83	132	186
D 2.0cc	71,4±7,6	112,2±15,6	70,6±6,4	76±17,4	67(30-79)	78(66-110)	90(78-171)
D 5.0cc	56,3±4,7	75,7±16,1	58,6±5,7	63,8±13,6	NA	NA	NA
Sigmawand ($\alpha/\beta=3$)							
D 0.1cc	95,5±21,7	201,1±104,4	90,1±17,4	88,2±17,2	NA	NA	NA
D 2.0cc	67,3±10,4	102,7±27,6	68,3±8,2	70,5±12,4	NA	NA	NA
D 5.0cc	56±6,8	73,8±15,6	58,8±6,5	63,6±14,8	NA	NA	NA
Blasenwand ($\alpha/\beta=3$)							
D 0.1cc	108,9±13	268±87,8	123,6±36,7	137,9±46,5	61	178	305
D 2.0cc	83,9±10,3	172,7±45,8	79,4±13,9	101,2±26,1	70(0-95)	10(29-137)	134(110-371)
D 5.0cc	69,1±9,2	118,5±33,8	61,6±8,3	81,8±16,4	NA	NA	NA

Die beste Korrelation zwischen Dosis und Effekt (Spätnebenwirkungen) bietet die 2-cc-Subvolumen-Dosis der Rektumwand [21]. RRS70, BT_{RRS} und BT_{ref} zeigen hier ähnlich gute Ergebnisse korrespondierend mit einem Risiko von 5 – 10% für 2 – 4 Grad Spätnebenwirkungen, wohingegen RRS25 mit einem Risiko von 20 % einen schlechteren Wert offenbart. Wie vermutet sind die erfassten Dosen für die Sigma-Subvolumina ähnlich denen des Rektums. Die Blasenschonung ist bei RRS70 und BT_{RRS} mit einem Spätnebenwirkungsrisiko von 5 – 10% gleich gut. Erstaunlicherweise zeigt BT_{ref} etwas schlechtere Ergebnisse, was wahrscheinlich an der 4-mal höheren Patientenzahl liegt und somit eher negativ für BT insgesamt zu werten ist. Mit einem Risiko von ca. 20 % ergibt auch hier RRS25 die schlechteste Dosisverschreibungsvariante (Tab. 6). Die angestrebte hohe Dosis im Zielvolumen (in Anlehnung an BT) und die ebenfalls angestrebte vergleichbar gute

Risikoorganschonung gehen im Planungsprozess zu Lasten der Konformität. In Abb. 5 ist der Zusammenhang dargestellt. Idealerweise sollte eine niedrige Dosis in den Subvolumina der Risikoorgane erreicht werden (y-Achse unten). Mit der RRS25-Verordnung, mit relativ hoher Maximaldosis (Hot-Spots im Tumor), war dies nicht möglich; inakzeptable hohe Organdosen würden hier zu chronischen Spätfolgen führen. RRS70 erreicht eine Schonung der Risikoorgane, welche der BT-Variante gleich oder sogar besser ist und außerdem eine überlegene Konformität bietet (x-Achse rechts). Dieser Zusammenhang ließ sich für alle Organe belegen (Abb. 3).

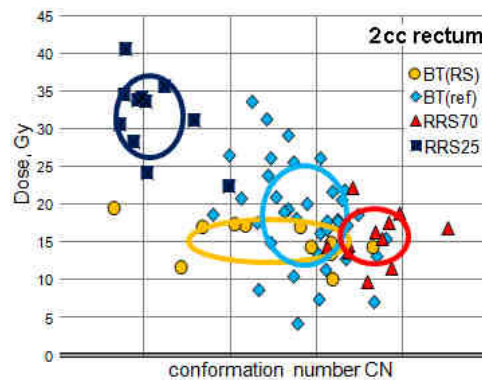


Abb. 3: Zusammenhang zwischen nomineller Risikoorgan-Dosis der Subvolumina und der Konformität im Zielvolumen; Beispiel oben: Subvolumina D2cc des rectums (Rektumwand); conformation number = Konformität

4.2 TBI

4.2.1 Dosis-Volumen-Parameter

Die erreichten Dosen für das Zielvolumen und für die Lungen sind in Tab. 7 dargestellt. Die Vorgabe, dass mindestens 95 % des Zielvolumens mehr als 95 % der verschriebenen Dosis (12 Gy) bekommen sollten, konnte für alle 10 Patienten eingehalten werden (Abb. 4). Mit Ausnahme von zwei Patienten, welche leicht über der geforderten Lungen-Schonung ($D_{\text{mean}} < 10\text{Gy}$) lagen, wurden auch hier die Zielvorgaben erreicht (Tab. 7).

Tab. 7: DVH-Parameter

No.	PTV1 kranial D95 (Gy)	PTV1 kaudal D95 (Gy)	PTV1 kranial D _{mean} (Gy)	PTV1 kaudal D _{mean} (Gy)	PTV1 kranial D5 (Gy)	PTV1 kaudal D5 (Gy)	Lunge links D _{mean} (Gy)	Lunge rechts D _{mean} (Gy)
1	11,70	/	11,92	/	12,30	/	7,72	7,55
2	11,80	/	12,02	/	12,30	/	8,19	8,00
3	11,70	11,60	12,11	12,11	12,40	12,70	9,14	9,04
4	11,80	11,80	11,93	12,02	12,30	12,20	9,01	9,06
5	11,80	11,80	11,98	12,10	12,30	12,70	9,18	8,94
6	11,60	/	12,06	/	12,70	/	9,63	9,82
7	11,60	11,50	12,10	12,08	12,80	13,30	10,36	10,06
8	11,70	11,70	12,08	12,17	12,60	12,90	9,98	10,12
9	11,80	11,70	12,20	12,14	13,50	13,00	9,71	9,72
10	11,70	11,80	12,00	12,00	12,80	13,00	9,80	10,20
Min.	11,60	11,50	11,92	12,02	12,30	12,20	7,72	7,55
Max.	11,80	11,80	12,20	12,17	13,50	13,30	10,36	10,12
Mittel	11,72	11,70	12,04	12,09	12,60	12,83	9,27	9,25

Die Übereinstimmung von geplanter und applizierter Dosis wurde mit TLD-Messungen überprüft (Tab. 8). Die Messwerte zeigten zufriedenstellende Werte mit klinisch akzeptablen Abweichungen von der Verschreibung. Einige Messungen ergaben unbrauchbare Ergebnisse. Der rechte Oberschenkelmesspunkt markiert den Feldanschluss der beiden Teilzielvolumina bei Patienten größer 145 cm. Eine leichte Überdosierung schien hier klinisch akzeptabler als eine Unterdosierung und ist somit gewollt.

Tab. 8: TLD-Messwerte in Gy. Exemplarisch sind hier die Daten der jeweils ersten Fraktion der Patienten gezeigt. OS = Oberschenkel.

Pat.	Sternum	Axilla rechts	Axilla links	Abdomen	OS rechts
1	1,95	2,09	/	1,81	/
2	/	2,18	2,13	1,91	2,01
3	2,06	2,03	1,90	2,05	3,29
4	2,05	1,97	1,93	/	/
5	1,99	2,03	1,88	2,05	2,33
6	/	2,04	2,03	1,94	2,10
7	1,92	1,87	1,96	1,97	2,86
8	2,2	1,89	2,38	2,36	2,29
9	2,29	2,29	2,86	2,28	2,59
10	2,10	2,05	2,04	1,99	3,14

4.2.2 Therapieablauf

Die Zeit im Behandlungsraum überschritt die eigentliche Behandlungszeit um ein Vielfaches. Dies war durch Lagerung und Positionierung, Kontrolle mittels MV-CT, Korrektur der Abweichungen, Verzögerung durch Anästhesie, Maschinenausfälle (meistens mit Problemen des multi-leaf-collimator (MLC)), Bestrahlungsunterbrechungen etc. bedingt. Zu den erwarteten Akutnebenwirkungen gehörten Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen in Verbindung mit der verabreichten Chemotherapie. Im Ganzen war die radiogene Toxizität mild und akzeptabel. Grad 1/2 Nebenwirkungen beklagten alle Patienten, hingegen traten keinerlei Grad 3/4 Toxizität auf. Nach einer Nachbeobachtung von 1 – 15 Monaten waren acht der zehn Patienten in Remission ohne weitere radiogene Spätnebenwirkungen. Ein Patient starb direkt nach der Transplantation an einer bakteriellen Sepsis, ein zweiter, drei Monate nach Transplantation in Folge einer Graft-versus-Host-Erkrankung.

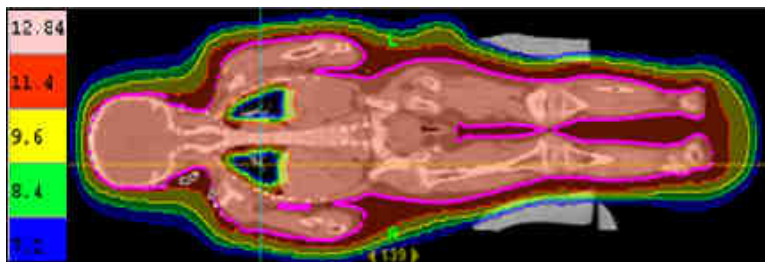


Abb. 4: Dosisverteilung. Frontale Schicht mit der entsprechenden Dosisverteilung: Die 95%ige Isodose (11,4 Gy, rot) umschließt den gesamten Körper mit Ausnahme der Lungen, welche durch Schonung nur mit 10 Gy mittlerer Dosis belastet wurde.

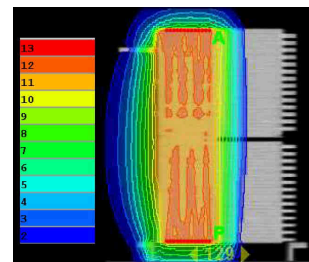


Abb. 5: Dosisabfall in Gy im Cheese-Phantom, die roten Punkte, oben und unten, zeigen die Länge des Zielgebietes; die roten Schlieren geben den Dosis-Gewinde-Effekt wieder.

4.2.3 Erschließung der HT für die TBI

Optimale Steuerungsparameter

Vergleiche der Pläne von Phantom mit repräsentativen Patienten zeigten eine patientenindividuelle, geometrische Abhängigkeit in Bezug auf ein MF-Bestrahlungszeit-Optimum. Während beim Phantom das Optimum sehr klar bei einem MF = 1.5 gefunden wurde, ist bei Patienten durchaus bei MF = 2 eine wesentliche Verbesserung der Dosisverteilung auf Kosten einer ca. 25%ig höheren Bestrahlungsdauer zu diskutieren. Ein niedriger Pitch von wenigstens 0,3 wurde benötigt, um im Zielgebiet äußere, rotierende Unter- und Überdosierungen zu minimieren (Abb. 5). Dabei sollten bei den Patienten zumutbare Bestrahlungszeiten von 30 min nicht überschritten werden.

Aufbaueffekt und Lagerungsunsicherheiten

Die Ergebnisse zeigen, dass es bis zu 2 mm unter der Haut generell zur Unterdosierung kommt. Fehlpositionierungen des Patienten von 1cm führen zu einem 20%igen Dosisabfall in bis zu 0,6 cm Tiefe. Um den Einfluss von Hotspots unter der Haut auf die Homogenität des PTVs zu vermeiden, wurde das Zielgebiet in einen Hauptbereich und einen Randbereich aufgeteilt. Weitere Vorteile brachte uns die Einführung eines virtuellen Bolus in der Luft um den Patienten, welcher ebenfalls als Zielgebiet definiert wurde. Lagerungsfehler und geometrische Veränderungen konnten somit minimiert werden.

Zusammensetzung der Teilpläne

Bei einer Spaltweite von 6,5 cm zwischen den geteilten Zielvolumina erhielten wir einen nahezu homogenen Dosisübergang. Direkt unter der Haut im Bereich der Schnittstelle wurden Dosisabbrüche auf ca. 80 % erkannt. Je nach Länge des oberen PTVs endet die erste Bestrahlung mit unterschiedlichem Gantry-Einstrahlwinkel, was Diskontinuitäten in der Dosisverteilung hervorruft. Aufgrund dieser Tatsachen wurde sich für eine Spaltweite von 4 cm im Oberschenkelbereich entschieden. Die zu erwartende Überdosierung ist im Gegensatz zur Unterdosierung aufgrund fehlender OARs unbedenklich.

5 Diskussion

5.1 Roboterassistierte Radiochirurgie des Zervixkarzinoms

Die BT als Boostbestrahlung ist bisher unverzichtbarer Bestandteil der primären Radiochemotherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen [1]. Die MRT-basierte Variante konnte die Therapie deutlich individualisieren und hat wichtige Daten zur Korrelation von Dosis und Nebenwirkungen geliefert [2, 19, 20, 19]. Mit der Verfügbarkeit neuer Techniken stellt sich die Frage nach dem Sinn ihrer Anwendung für bestimmte Indikationen. Hintergrund der vorliegenden Arbeit war es zu evaluieren, ob die robotergestützte Radiochirurgie eine valide Alternative zur BT darstellt. Des Weiteren sollte untersucht werden, welche Dosisverschreibung in der Radiochirurgie bezüglich Tumordosis und Risikoorgane akzeptabel ist. Dazu liegen bisher in der Literatur keine Daten vor. Als Referenz dienten zum einen das Kollektiv der mit identischer Fraktionierung und Dosierung mittels MRT-BT behandelten

Patientinnen der Klinik und ein intraindividueller Vergleich mit weiteren BT-Plänen. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Emulation der intrakavitären IMBT zur Zervixkarzinombestrahlung nur eingeschränkt möglich ist. Grund dafür ist die extreme Dosis Inhomogenität, die durch eine ins Ziel eingebrachte Strahlenquelle erreicht werden kann. Für alle in dieser Studie betrachteten perkutanen Bestrahlungsmethoden ist diese Grenze durch zu hohe Kollateralschäden am gesunden Gewebe nicht ansatzweise in Sichtweite. Trotzdem konnten für Abdeckung, Konformität und Schonung der OARs bessere, wesentlich bessere oder vergleichbare Ergebnisse erzielt werden. In der Literatur sind diese Parameter aber genau jene, welche zu einer hohen Tumorkontrolle und einer niedrigen Toxizität in OARs führen [24, 25]. Hingegen scheint die Wichtigkeit der Dosisinhomogenität, gegeben durch ein Dosismaximum über 500 Gy im Boost-Zielvolumen, eher ein Gerücht zu sein (es existiert keine mir bekannte Veröffentlichung). Entscheidend für die Beurteilung des neuen radiochirurgischen Zervixkarzinom-Therapieverfahrens werden die onkologischen Ergebnisse sein. Sie müssen sich mit den Ergebnissen der MRT-basierten BT messen können. Bisher haben perkutane Bestrahlungstechniken als BT-Ersatz zu erhöhten Rezidivraten geführt [6, 7, 7]. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die für die Tumoreradikation notwendigen biologisch äquivalenten Dosen mit den verwendeten Techniken nicht eingestrahlt werden konnten. Langzeitergebnisse der roboterassistierten Bestrahlung liegen bisher nicht vor [10].

5.2 HT-TBI

Die TBI trägt für ausgewählte Indikationen, wie die vorliegende Arbeit zeigt, zum interdisziplinären Gesamtkonzept bei. Je besser die Aussichten auf eine langfristige Heilung einer Erkrankung werden, umso mehr rücken gerade bei jungen Patientinnen und Patienten Fragen der Lebensqualität und therapiebedingte Nebenwirkungen in den Vordergrund. Mit der HT steht eine innovative Technik zur Verfügung, die es erlaubt, individuelle Organdosen zu definieren. Herkömmliche LINAC (linear accelerator) -basierte Techniken bieten bis auf eine Lungenschonung mit externen Absorbern keine Möglichkeit der Therapieindividualisierung. Ziel der Arbeit war es, die HT in die klinische Routine zu implementieren, die Planungswege zu optimieren und den Weg für den nächsten Schritt, die Therapieindividualisierung, zu ebnen. Die Arbeit konnte zeigen, dass die TBI sicher und verlässlich durchführbar ist. Therapiebedingte Nebenwirkungen fielen bis jetzt mild und akzeptabel aus. Die beschriebenen Unterbrechungen der Behandlung sind mittlerweile durch ein größeres

Upgrade der Maschine auf ein Minimum reduziert worden. Das Problem der Patienten-Oberflächen-Unterdosierung konnte durch einen eingeführten “virtuellen Flab”, also die Ausweitung des PTVs um einen Zentimeter über die eigentliche Körperoberfläche hinaus, akzeptabel gelöst werden. Wir konnten durch TLD-Messungen zeigen, dass die verschriebene Dosis mit der applizierten Dosis gut übereinstimmt. Für das Problem der Bestrahlung größerer Patienten wurde durch die Teilung des Zielgebietes eine brauchbare Lösung gefunden. Für die Zukunft wäre eine technologische Verbesserung, welche ein Patienten-Größenlimit abschafft und somit eine Zielvolumen-Teilung überflüssig macht, sehr wünschenswert. Behandlungszeit und Dosisverteilung würden sich noch verbessern. Die Langzeitnebenwirkungen der TBI bezüglich Augen (Katarakt), Lunge, Nieren und Hormonsystem sind u. U. gravierend und begleiten die Patienten ein Leben lang [14, 15, 14, 15, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32]. Hier können auf der Basis der jetzt etablierten Therapie interdisziplinäre Konzepte entwickelt werden, die durch Absenkung selektiver Organdosen und/oder Dosisescalation im Knochenmark bei Patienten mit höherem Rezidivrisiko die Therapieergebnisse weiter verbessern [11].

5.3 Zusammenfassung

Zwei neue, sehr unterschiedliche Technologien wurden bezüglich verschiedener onkologischer Erkrankungen evaluiert. Die Radiochirurgie wurde in ein neues Behandlungsfeld, die kleinvolumige hochkonformale Behandlung von Zervixkarzinomen als BT-Emulation, eingeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Dosisverschreibung auf die 70%-Isodose einen klinisch gangbaren Weg mit der Möglichkeit der besseren Risikoorganschonung und höheren Konformität als die bisherige BT darstellt. Langzeitbeobachtungen werden notwendig sein, um die Methode als onkologisch mindestens gleichwertige und ggf. schonendere Methode neben der BT zu etablieren.

Die HT konnte sicher in die klinische Routine implementiert werden und ergibt eine valide Alternative zur konventionellen beschleunigergestützten TBI. Sie bietet die Möglichkeit für eine selektive Organschonung und kann so Spätnebenwirkungen reduzieren helfen.

Literaturverzeichnis

- [1] C. VALE und A. JAKOBSEN *Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials* Journal of Clinical Oncology 2008;26:5802–5812
- [2] R. PÖTTER, Ch. HAIE-MEDER, E. Van LIMBERGEN et al. *Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology* Radiotherapy and Oncology 2006;78:67–77
- [3] J. C. A. DIMOPOULOS, R. PÖTTER, S. LANG et al. *Dose–effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy* Radiotherapy and Oncology 2009;93:311–315
- [4] J. M. KIRWAN, P. SYMONDS, J. A. GREEN et al. *A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer* Radiotherapy and Oncology 2003;68:217–226
- [5] J. A. GREEN, J. M. KIRWAN, J. F. TIERNEY et al. *Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis* The Lancet 2001;358:781–786
- [6] L. H. BARRACLOUGH, R. SWINDELL, J. E. LIVSEY, R. D. HUNTER und S. E. DAVIDSON *External Beam Boost for Cancer of the Cervix Uteri When Intracavitary Therapy Cannot Be Performed* International Journal of Radiation Oncology*Biophysics 2008;71:772–778
- [7] R. A. SETHI, G. JOZSEF, D. GREW et al. *Is there a role for an external beam boost in cervical cancer radiotherapy?* Frontiers in Oncology 2013;3:1–6
- [8] S. JORCANO, M. MOLLA, L. ESCUDE et al. *Hypofractionated Extracranial Stereotactic Radiotherapy Boost For Gynecologic Tumors: A Promising Alternative To High-Dose Rate Brachytherapy* Technology in cancer research & treatment 2010;9:509–514
- [9] B. TEH, H. ISHIYAMA, T. MATHEWS et al. *Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for genitourinary malignancies.* Discovery medicine 2010;10:255–262
- [10] J. A. HAAS, M. R. WITTEN, O. CLANCEY, K. EPISCOPIA, D. ACCORDINO, E. CHALAS *CyberKnife Boost for Patients with Cervical Cancer Unable to Undergo Brachytherapy* Frontiers in Oncology 2012;2:1–5
- [11] C. E. HILL-KAYSER, J. P. PLASTARAS, Z. TOCHNER, E. GLATSTEIN *TBI during BM and SCT: review of the past, discussion of the present and consideration of future directions* Bone Marrow Transplantation 2011;46:475–484
- [12] R. A. CLIFT, C. D. BUCKNER, F. R. APPELBAUM, K. M. SULLIVAN, R. STORB, E. D. THOMAS *Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial of Two Irradiation Regimens for Patients Receiving Allogeneic Marrow Transplants During First Remission of Acute Myeloid Leukemia* Blood 1998;92:1455–1456

- [13] T. D. WITTE, B. AWWAD, J. BOEZEMAN et al. *Role of allogenic bone marrow transplantation in adolescent or adult patients with acute lymphoblastic leukaemia or lymphoblastic lymphoma in first remission* Bone marrow transplantation 1994;14:767–774
- [14] P. JADOUL, J. DONNEZ *How does bone marrow transplantation affect ovarian function and fertility?* Current opinion in obstetrics & gynecology 2012;24:164–171
- [15] H. B. KAL, V. KEMPEN-HARTEVELD und M. LOES *Renal dysfunction after total body irradiation: Dose–effect relationship* International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics 2006;65:1228–1232
- [16] Ch. R. KELSEY, M. E. HORWITZ, J. P. CHINO et al. *Severe Pulmonary Toxicity After Myeloablative Conditioning Using Total Body Irradiation: An Assessment of Risk Factors* International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics 2011;81:812–818
- [17] P. POMMIER, M. P. SUNYACH, C. PASTEURIS, D. FRAPPAZ, Ch. CARRIE *Second Cancer After Total-body Irradiation (TBI) in Childhood* Strahlentherapie und Onkologie 2009;185:13–16
- [18] R. CORVÒ, M. ZEVEVERINO, S. VAGGE et al. *Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant* Radiotherapy and Oncology 2011;98:382–386
- [19] J. C. A. DIMOPOULOS, P. PETROW, K. TANDERUP et al. *Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy* Radiotherapy and Oncology 2012;103:113–122
- [20] P. GEORG, S. LANG, J. C. A. DIMOPOULOS et al. *Dose–Volume Histogram Parameters and Late Side Effects in Magnetic Resonance Image–Guided Adaptive Cervical Cancer Brachytherapy* International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics 2011;79:356–362
- [21] P. GEORG, R. PÖTTER, D. GEORG et al. *Dose Effect Relationship for Late Side Effects of the Rectum and Urinary Bladder in Magnetic Resonance Image-Guided Adaptive Cervix Cancer Brachytherapy* International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics 2012;82:653–657
- [22] A. VAN’T RIET, A. C. MAK, M. A. MOERLAND, L. H. ELDERS, W. VAN DER ZEE *A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate* International journal of radiation oncology, biology, physics 1997;37:731–736
- [23] Th. H. WAGNER, F. J. BOVA, W. A. FRIEDMAN, J. M. BUATTI, L. G. BOUCHET, S. L. MEEKS *A simple and reliable index for scoring rival stereotactic radiosurgery plans* International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics 2003;57:1141–1149
- [24] W. A. TOMÉ und J. F. FOWLER *On cold spots in tumor subvolumes* Medical Physics 2002;29:1590–1598
- [25] W. A. TOMÉ und J. F. FOWLER *Selective boosting of tumor subvolumes* International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics 2000;48:593–599

- [26] A. TICHELLI, S. BHATIA, G. SOCIÉ *Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation* British Journal of Haematology 2008;142:11–26
- [27] K. L. SYRJALA, S. DIKMEN, Sh. L. LANGER, S. ROTH-ROEMER, J. R. ABRAMS *Neuropsychologic changes from before transplantation to 1 year in patients receiving myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant* Blood 2004;104:3386–3392
- [28] N. SALOOJA, R. SZYDLO, G. SOCIE et al. *Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey* The Lancet 2001;358:271–276
- [29] K. RADHAKRISHNAN, J. BISHOP, Zh. JIN et al. *Risk Factors Associated with Liver Injury and Impact of Liver Injury on Transplantation-Related Mortality in Pediatric Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation* Biology of Blood and Marrow Transplantation 2013;19:912–917
- [30] S. PHIPPS, S. N. RAI, W.-H. LEUNG, Sh. LENSING und M. DUNAVANT *Cognitive and Academic Consequences of Stem-Cell Transplantation in Children* Journal of Clinical Oncology 2008;26:2027–2033
- [31] A. W. LOREN, E. CHOW, D. A. JACOBSON et al. *Pregnancy after Hematopoietic Cell Transplantation: A Report from the Late Effects Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* Biology of Blood and Marrow Transplantation 2011;17:157–166
- [32] S. KERSTING, L. F. VERDONCK *Stem Cell Transplantation Nephropathy: A Report of Six Cases* Biology of Blood and Marrow Transplantation 2007;13:638–643

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Oliver Neumann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Implementierung innovativer Techniken – helikale Bestrahlung (TomoTherapie®), roboterassistierte Radiochirurgie (CyberKnife®) und volumetrische Arc-Therapie (Rapid Arc®) – in die radioonkologische Therapie zur Anwendung bei Ganzkörper-/ Knochenmarkbestrahlung und lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom 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 den ausgewählten Publikationen 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 den erfolgten Publikationen

Oliver Neumann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

O. NEUMANN, A. KLUGE, OLGA LYUBINA, W. WLODARCZYK, U. JAHN, CH. KÖHLER, V. BUDACH, M. KUFELD, S. MARNITZ *Robotic radiosurgery as an alternative to brachytherapy for cervical cancer patients* Strahlenther Onkol Accepted: 30. Jan. 2014

Impact Faktor: 4,16

Anteil: 70 % – 90 %

Beitrag im Einzelnen: Planung der Publikation (S. Marnitz, M. Kufeld, W. Wlodarczyk), Fertigung der Vergleichspläne, Entwicklung von Steuerungsparametern für die CK-Planung (A. Kluge), Suche nach speziellen Auswertemechanismen für extrem unterschiedliche Technologien, Aufnahme von Vergleichsparametern (O. Lyubina), Auswertung und Visualisierung der Planungsergebnisse, Vergleichsstudie zur Abschätzung der Tumorkontrolle der unterschiedlichen Bestrahlungsmethoden.

Publikation 2:

S. MARNITZ, C. KÖHLER, V. BUDACH., O. NEUMANN, A. KLUGE, W. WLODARCZYK, U. JAHN, B. GEBAUER, M. KUFELD *Brachytherapy-emulating robotic radiosurgery in patients with cervical carcinoma* Radiation Oncology 2013;8:109

Impact Faktor: 2,11

Anteil: 20 % – 40 %

Beitrag im Einzelnen: Erstellung von Vergleichsplänen, Aufnahme von Vergleichsparametern, Auswertung und Visualisierung der Planungsergebnisse.

Publikation 3:

A. GRUEN, W. EBELL, W. WLODARCZYK, O. NEUMANN, J. S. KUEHL, C. STROMBERGER, V. BUDACH, S. MARNITZ *Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation* Radiation Oncology 2013;8:92

Impact Faktor: 2,11

Anteil: 40 % – 60 %

Beitrag im Einzelnen: Vorausgehende Machbarkeitsstudie, Entwicklung und Planung verschiedenster Messreihen für Phantomexperimente, Durchführung der Messungen, Auswertung und Visualisierung der Messergebnisse, Durchführung von systematischen, parametrischen Planungsstudien zur Findung von Steuerungsparametern sowie eines Strahlungszeitoptimums. Entwicklung einer Qualitätssicherung (W. Wlodarczyk).

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Eingereichte Publikationen:

Publikation 1: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-014-0614-4>

Publikation 2: <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-8-109>

Publikation 3: <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-8-92>

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

Publikationsliste

Eingereicht zur Publikationspromotion

O. NEUMANN, A. KLUGE, O. LYBINA, W. WLODARCZYK, U. JAHN, Ch. KÖHLER, V. BUDACH, M. KUFELD, S. MARNITZ *Robotic radiosurgery as an alternative to brachytherapy for cervical cancer patients* Strahlenther Onkol Accepted: 30. Jan. 2014

S. MARNITZ, C. KÖHLER, V. BUDACH., O. NEUMANN, A. KLUGE, W. WLODARCZYK, U. JAHN, B. GEBAUER, M. KUFELD *Brachytherapy-emulating robotic radiosurgery in patients with cervical carcinoma* Radiation Oncology 2013;8:109

A. GRUEN, W. EBELL, W. WLODARCZYK, O. NEUMANN, J. S. KUEHL, C. STROMBERGER, V. BUDACH, S. MARNITZ *Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation* Radiation Oncology 2013;8:92

Weitere Publikationen

A. CLIVIO, A. KLUGE, L. COZZI, Ch. KÖHLER, O. NEUMANN, E. VANETTI, W. WLODARCZYK, S. MARNITZ *Intensity Modulated Proton Beam Radiation for Brachytherapy in Patients With Cervical Carcinoma* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87:897-903

S. MARNITZ, A. ZICH, P. MARTUS, V. BUDACH, U. JAHN, O. NEUMANN, R. ARNOLD *Long-term results of total body irradiation in adults with acute lymphoblastic leukemia* Strahlenther Onkol Accepted: Accepted: 9. Dez. 2013

Danksagung

Als Erstes möchte ich mich bei Frau Prof. Marnitz bedanken. Sie war es, die mir den Promotionskeim in den Kopf gesetzt hat und danach konsequent den gesamten Wachstumsprozess vorangetrieben hat.

Weiterhin möchte ich mich bei dem Forscher Herrn Dr. Wlodarczyk bedanken, der wirklich großen Anteil am wissenschaftlichen Gesamtvolumen der Arbeit hat. Nervig war allerdings der immer wiederkehrende Satz: „Ist ja eigentlich schon alles fertig!“

Meinem Chef Dr. Jahn möchte ich danken für den Platz und die Spielräume, die er mir trotz Personaldürre eingeräumt hat. Sie bilden die Basis für jegliche wissenschaftliche Arbeit. Ich danke der Physikerin Frau Anne Kluge, der wahrscheinlich gewandtesten CyberKnife-Anwenderin weltweit, für fruchtbare, ideenreiche Diskussionen. Sie führte mich in diese faszinierende Technik ein und stand mir auch später zur Seite.

Von Olga Lyubina und Felix Böckelmann gab es kräftige Unterstützung beim Auswerten von Daten. Danke!

Besonderer Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie CVK. Ohne deren Hilfe wäre die Umsetzung dieser Arbeit im klinischen Alltag nicht möglich gewesen.

Meiner ganzen Familie in Bautzen, die mich in meinem Tun und Machen (egal ob aus ihrer Sicht sinnvoll oder nicht) immer nur bestätigen, gilt auch mein Dank.

Am meisten möchte ich mich aber bei meiner eigenen kleinen Familie bedanken. Ohne Zweifel hatten sie am meisten unter meiner akademischen Ausbildung zu leiden und schenken mir trotz alledem eine nicht versiegende Lebensfreude.