

Aus
Charité Centrum für Tumormedizin (CC14)
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c Volker Budach

Habilitationsschrift

Bild-geführte hochpräzise Radiotherapie in der Behandlung von soliden Tumoren

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Strahlentherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Harun Badakhshi
geboren am 15.02.1970 in Kabul

Eingereicht: Dezember 2013

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter/in: Frau Prof. Dr. med. Cordula Petersen
2. Gutachter/in: Herr Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN	3
1. EINLEITUNG	4
1.1. GRUNDPRÄMISSEN DER KLINISCHEN RADIOONKOLOGIE	6
1.2. KONVENTIONELLE RADIOTHERAPIE.....	6
1.3. INNOVATIONEN DER BILD-GEFÜHRTEN HOCHPRÄZISEN RADIOTHERAPIE	6
1.3.1. <i>Stereotaktische Radiotherapie</i>	7
1.3.2. <i>Intensitätsmodulierte Radiotherapie</i>	8
2. EIGENE ARBEITEN	10
2.1. INTRAFRAKTIONELLE VARIATIONEN BEI DER BILDGEFÜHRTEN STEREOTAKTISCHER RADIOCHIRURGIE INTRAKRANIELLER LÄSIONEN	10
2.2. HÄUFIGKEIT VON BILD-FÜHRUNGSPROZEDUREN BEI BILDGEFÜHRTER STEREOTAKTISCHER RADIOCHIRURGIE BEI PATIENTEN MIT KRANIELLEN LÄSIONEN	11
2.3. THERAPIEERGEBNISSE DER BILDGEFÜHRTER STEREOTAKTISCHER RADIOCHIRURGIE PATIENTEN MIT VESTIBULARIS-SCHWANNOMEN	12
2.4. ROLLE VON 68GA-DOTATOC-PET IN DER BILDGEFÜHRTE STEREOTAKTISCHEN RADIOTHERAPIE FÜR DIE BEHANDLUNG VON MENINGIOMEN DER SCHÄDELBASIS	13
2.5. ADJUVANTE INTENSITÄTSMODULIERTE RADIOTHERAPIE BEIM LOKAL FORTGESCHRITTENEN MAGENKARZINOM.....	14
EINE PROSPEKTIVE MACHBARKEITSSTUDIE.....	
2.6. BILDGEFÜHRTE VOLUMETRISCH MODULIERTE RADIOTHERAPIE FÜR DAS MAMMAKARZINOM IM VERGLEICH ZU KONVENTIONELLER UND INTENSITÄTSMODULIERTER RADIOTHERAPIE	15
3. DISKUSSION	16
3.1. STEREOTAKTISCHE RADIOTHERAPIE	18
3.2. INTENSITÄTSMODULIERTE RADIOTHERAPIE.....	23
4. ZUSAMMENFASSUNG	26
5. LITERATUR	27

Abkürzungen

IGRT	image-guided radiotherapy für bildgeführte Radiotherapie
3D	dreidimensional
SRS	stereotactic radiosurgery für stereotaktische Radiochirurgie
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
FSRT	fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
Gy	Gray: Maßeinheit für die Energie bei der Strahlentherapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
⁶⁸ Ga-DOTATOC	(DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3))octreotid: ein Nuklid
CTC	Common Toxicity Criteria (dt. Allgemeine Toxizitätskriterien)
3 D CRT	3 D conformale Radiotherapie
VMAT	volumetric modulated arc therapy: eine Technik der Radiotherapie
RapidArc	Ein spezielles VMAT-Verfahren
ExacTrac	Ein spezielles Image-Guidance-Instrument
HN	Hirnnerv

1. Einleitung

Tumorerkrankungen stellen wegen ihrer Inzidenz und der hohen Mortalität eine der dringlichsten Herausforderungen der Medizin dar (1). Als Disziplin gehört die Radioonkologie neben internistischer Onkologie und der Chirurgie zu den Hauptprotagonisten der klinischen Onkologie.

Radiotherapie hat in den vergangenen Dekaden als Methode zur Behandlung von malignen soliden Tumoren eine entscheidende Rolle gespielt (2). Eine große Gruppe maligner und benigner Tumoren sprechen auf die Radiotherapie an, so dass die Radiotherapie für die vielen Tumoren als definitive Therapie fungieren kann. Dies gilt für Prostatakarzinom (3), Lungenkarzinom (4), Analkarzinom (5), Zervixkarzinom (6), sowie Kopf-Hals-Tumoren (7). Der onkologische Paradigmenwechsel hinsichtlich „Organerhalt“ und/oder „Funktionserhalt“ hat sich als ein geeignetes Feld der klinischen Forschung für die Radiotherapie und Radiochemotherapie erwiesen. Das ist derzeit für das Larynxkarzinom (8) und das Harnblasenkarzinom (9) am weitesten erforscht. Im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte ist der Einsatz von Radiotherapie, meistens kombiniert mit einer Chemotherapie, als neoadjuvante Therapie ein Standard. Dies gilt heute für das Rektumkarzinom (10) und das Ösophaguskarzinom (11) als gesichert. Die Evidenzlage für den Stellenwert der Radiotherapie in der adjuvanten Situation gilt für das Mammakarzinom (12), Magenkarzinom (13) und Glioblastoma multiforme (14) als gut.

Die Radiotherapie hat sich in der lokalen Kontrolle von benignen Tumoren ebenfalls als aktiv erwiesen. Hierbei ist vor allem von der Effektivität und Sicherheit bei den kraniellen Raumforderungen zu berichten. Es ist Apriori anzumerken, dass die Evidenzlage hierbei deutlich schlechter ist, als bei den malignen soliden Tumoren. Prospektive, randomisierte Studien, so wie es bei Rektumkarzinom, Ösophaguskarzinom oder Mammakarzinom gibt, fehlen bei den benignen Raumforderungen. Supratentorielle Meningiome sprechen gut auf die Radiotherapie an (15), wobei es hier an validen Daten fehlt. Benigne Schädelbasisläsionen wie Vestibularis-Schwannome (16) und Hypophysenadenome (17) sind ebenfalls Radiosensibel. Hier gilt die gleiche Einschränkung bezüglich des Evidenzlevels der publizierten Daten (18). Unsere Gruppe hat hierzu eigene Ergebnisse veröffentlicht, die später in Bezug auf die angewandte Technik der bild-geführten stereotaktischen Radiotherapie diskutiert werden.

Die Radiotherapie hat vor allem in der letzten Dekade enorme Transformationen hinsichtlich technologischer Entwicklungen erfahren, die fundamental die Art und Weise der Applikation der Bestrahlung im Sinne der Planung und Ausführung und zugleich die Bedingungen der Indikationsstellung im Sinn von Gewährleistung der Sicherheit für Patienten und Effektivität der Therapie beeinflusst haben.

Die technologischen Innovationen suchen und finden ihren Weg in die universitäre klinische Praxis. Allein die Tatsache der technischen Neuheit auf einem hohen Niveau ist dennoch kein ausreichender Grund zum Einsatz der Verfahren bei Patienten. Genau hier besteht die Notwendigkeit der gründlichen und sehr detaillierten Überprüfung der „neuen“ Optionen auf dem klinischen Feld und beim Patienten.

Die bild-geführte Radiotherapie, oder „image-guided radiotherapy“, im Folgenden als IGRT abgekürzt, ist eine der avancierten Technologien der Onkologie mit kurzfristig und mittelfristig starkem Einfluss auf die gegenwärtige klinische Praxis in den akademischen Institutionen, was zugleich mit einem hohen Forschungsbedarf einhergeht (19-25).

Die IGRT ist, vorerst, ein Sammelbegriff für jene Technologien, die im Prozess der hochpräzisen Radiotherapie auf der Basis der prätherapeutisch erzeugten Bilder und der dazugehörigen Datensätze und Koordinaten (sog. „preplanning“ und „on board“ imaging) und den instantan generierten Bildern während der Therapie, eine hohe Genauigkeit der Lokalisation der Tumorregion und der Positionierung des Patienten ermöglichen. In diesem Kontext wird es möglich *vor* und *nach* jeder Fraktion (interfraktionell) und *während* jeder Fraktion (intrafraktionell) mittels IGRT die Position einer Zielläsion – eines soliden Tumors –, mit höchster Genauigkeit hinsichtlich Topographie, Begrenzung und Bewegung zu bestimmen und zu ändern. Dies kann bei Bedarf mit Hilfe eines geeigneten implantierten oder externen Markers – Messmarken kleinster Größe wie „fiducials“, „clips“, „seeds“ –, mit hoher Präzision, modifiziert und reproduziert werden

Die offenen Fragen der Forschung, mit denen wir uns konfrontiert sehen, schließen sowohl die technische Machbarkeit, grundsätzliche Sicherheit, allgemeine logistische Ausführbarkeit als auch die therapeutische Wirksamkeit ein. Hierbei geht es nicht um eine temporäre technologische „Welle“ von Innovationen, wie avanciert sie auch sein mag, die einen Markt bedienen; sondern um grundsätzliche Transformationen einer technologiebasierten onkologischen Disziplin in ihrer Praxis und in ihren Konzepten. Technologien, die in diesen experimentellen Zusammenhängen untersucht und im klinischen Kontext analysiert werden müssen und letztendlich veröffentlicht wurden, ziehen strategische Veränderung in den therapeutischen Indikationen nach sich (26-36).

Vor dem Hintergrund der Dialektik von Technologie und Strategie wird in dieser Schrift, die sich als eine kumulative Habilitation präsentiert, versucht ein kohärentes Bild vom Stand des Wissens zu diesem Thema in Kombination mit eigenen Publikationen zu erstellen und die offenen und kritischen Fragen zu erörtern.

1.1. Grundprämissen der klinischen Radioonkologie

Die Radiotherapie wird derzeit im klinischen Kontext bei mehr als der Hälfte aller Patienten mit soliden Tumoren eingesetzt, diese Tatsache ist systematisch untersucht (37). Zwei Grundprämissen prägen die ärztliche Handlung der Radioonkologen: Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie. Zum ersten Punkt ist festzustellen, dass die Dosis als physikalische Quantität eine enorm wichtige Rolle in den radiotherapeutischen Konzepten spielt (38-44). Der zweite Punkt ist im Sinne der Protektion der Patienten vor vermeidbaren Komplikationen und unerwünschten Nebenwirkungen und damit zur Bewahrung einer den Umständen entsprechend guten Lebensqualität ein genau so wichtiges Anliegen (45-52).

1.2. Konventionelle Radiotherapie

Die kurativ intendierte Radiotherapie zielt auf eine hohe Tumorkontrolle mit vertretbaren Nebenwirkungen und Komplikationen ab. Dies erfordert die Gabe einer der Tumorbiologie entsprechenden und damit zur Lokalkontrolle ausreichenden Dosis im Zielvolumen, dem Tumor, während die applizierte Dosis im benachbarten gesunden Gewebe, den sog. Risikoorganen, begrenzt werden muss. Ein 3D-Plan wird dann mittels geeigneter Software mit entsprechender Feldkonfiguration errechnet und die Feldanzahl den Gegebenheiten der Tumorform und Tumorlokalisierung angepasst. Ziel ist die Erreichung der maximalen Dosis am Tumor und zugleich die maximale Schonung der benachbarten gesunden anatomischen Strukturen.

1.3. Innovationen der bild-geführten hochpräzisen Radiotherapie

Für eine onkologisch erfolgreiche Therapie ist neben der effektiven und adäquaten Dosisverschreibung und Dosisverteilung eine hochpräzise, quantitativ messbare, modifizierbare und reproduzierbare Positionierung des Patienten und damit des Tumors und seiner unmittelbaren Umgebung relativ zum Therapiestrahл unbedingte Voraussetzung.

Die Prozeduren der Planung und die Workflows der Radiotherapie erfuhren eine tiefgreifende Veränderung in den vergangenen Jahren (22, 53, 54). Die Entwicklungen für IGRT-Technologien wie stereotaktische Radiotherapie / Radiochirurgie, oder stereotactic radiosurgery (SRS), und intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) haben relativ kurze Zeitperioden beansprucht. Die größten Vorteile beider Technologien sind die höhere Konformation der Dosisverteilung sowie deutlich steilere Dosisgradienten.

Beide Punkte ermöglichen, konzeptuelle Änderungen wie kleinere Sicherheitssäume um die Zielläsion und damit kleinere zu bestrahlende Volumina und damit (vorerst potenziell) geringere Toxizität und höhere Effektivität zu erreichen. Vor dem Hintergrund der technologischen Möglichkeiten, der komplexen onkologischen Konzepte und enormen Besserung der Bildgebung ergeben sich hinsichtlich therapeutischer Strategien viele neue Fragen:

- > Was sind die Implikationen der physiologischen Bewegung der tumortragenden Organe?
- > Wie beeinflusst die geometrische Tumorform die Dosisverteilung?
- > Variabilität der Patientenlagerung von Fraktion zu Fraktion, oder die sog. interfraktionelle Variabilität und deren Einfluss auf die Qualität der Dosisberechnung und Therapieapplikation?
- > Variabilität der Patientenlagerung während einer Fraktion und deren Einfluss auf Applikation der Therapie und Sicherheitssäume um die Zielläsion?

Unsere Arbeitsgruppe hat sich mit den obigen grundsätzlichen Fragen neuerer Technologien der Radiotherapie in mehrfacher Hinsicht beschäftigt. Wobei einige Forschungsergebnisse bereits publiziert wurden (55-61).

Die in den folgenden Kapiteln präsentierten Originalarbeiten der Arbeitsgruppe mit Erstautorenschaft von Harun Badakhshi haben sich genauso kritisch mit den Nachteilen, Risiken und potenziellen Problemen der neuen Technologien beschäftigt (62-66).

Es gibt keinen definitiven Konsens in Bezug auf die Namensgebung für die emporsteigenden Technologien. Der Einsatz und Benutzung aller neuen Bildgebungsmethoden mit unmittelbarer Involvierung im Prozess der Planung, Ausführung und Monitoring einer Radiotherapie wird als IGRT verstanden (55-66). IGRT bezieht sich auf die reguläre häufige Anwendung planarer und volumetrischer Bildgebung *vor* und *während* einer Radiotherapiesitzung unter Anwendung von Software für Registrierung der aktuellen Bildgebung mit den errechneten geplanten Bilddatensätzen, um diese in einem cartesianischen Koordinatenraum (x, y, z) an den aktuellen Zustand anpassen zu können (22).

Im Folgenden werden einige aktuelle IGRT-Techniken kurz geschildert und selektiv auf einige Ergebnisse eingegangen.

1.3.1. Stereotaktische Radiotherapie

Die stereotaktische Radiochirurgie, oder stereotactic radiosurgery (SRS), beinhaltet die Gabe von hochkonvergenter Bestrahlung in ein bis zu fünf Fraktionen. Eine fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT) beschreibt die Applikation von mehreren Fraktionen (>5), die sowohl

hypofraktioniert, d.h. in hoher Einzeldosis (2,2 – 5 Gy) als auch normofraktioniert (1,8-2 Gy) gegeben wird.

Bei der klassischen SRS handelt es sich um eine ablative Methode. Im Rahmen der Forschung in unserer Arbeitsgruppe wurden einige sehr konkrete bis dato offene Fragestellungen der SRS untersucht und veröffentlicht (56, 62-64, 67). Im folgenden Kapitel wird die Publikation präsentiert und zusammenfassend wiedergegeben.

Das Verfahren wird insbesondere bei intrakraniellen Läsionen wie Hirnmetastasen (68), oder häufiger bei Vestibularis-Schwannomen (Akustikusneurinomen) (69-71) und Meningeomen (34, 72, 73) und seltener bei arterio-venösen Malformationen (74, 75) und Hypophysenadenomen (76, 77) eingesetzt. Die Indikationen für SRS haben sich in den vergangenen Jahren auf extrakranielle Indikationen erweitert (78-80).

Offene Fragen der Stereotaxie:

- > Die Genauigkeit der der Definition einer Zielläsion
- > Die Genauigkeit der Handhabung der Bewegung der Zielläsion bzw. des tumortragenden Organs
- > Kriterien der Qualitätssicherung
- > Rolle der Bildgebung, inklusive molekularer Bildtechnologien (PET/CT mit verschiedenen Tracern)
- > Klinische Wirksamkeit
- > Klinische Sicherheit

Unsere in dieser Schrift erörterten Originalarbeiten beschäftigen sich in sehr konkreter Art und Weise mit diesen Fragen einerseits für kraniellen Läsionen (56, 62-64, 67).

1.3.2. Intensitätsmodulierte Radiotherapie

Als eine technologische Konsequenz der 3D conformalen Radiotherapie ist die IMRT eine Bereicherung der technischen Optionen in der Radioonkologie. Bild-geführte IMRT wird derzeit bei vielen Erkrankungen eingesetzt. Weit verbreitet ist die Indikation in der Behandlung des Prostatakarzinoms (81-87), Kopf-Hals-Bereichs (51, 88, 89), Zervixkarzinoms (48, 90-92), proportional weniger aber dennoch oft wird die IMRT beim Lungenkarzinom (93), Gliomen (94) und Mammakarzinom (95, 96) eingesetzt.

Aktuelle Daten über den Einsatz von IMRT beim Magenkarzinom werfen eher Fragen auf, die klinisch dennoch relevant sind (97, 98).

Offene Fragen der IMRT:

- > Die Genauigkeit der Segmentierung in kritischen topographischen Regionen wie Oberbauch
- > Exaktheit der Berechnung der Dosisverteilung in gesunden Organen um die Zielläsion
- > Integraldosis im gesamten Körper und das Risiko von Sekundärmalignomen
- > Rolle der neuen Bildgebungsmodalitäten wie PET (4D PET/CT, PET/MRT)
- > Klinische Wirksamkeit
- > Klinische Sicherheit

Unsere in dieser Schrift erörterten Originalarbeiten beziehen sich in sehr konkreter Art und Weise mit diesen Fragen in zwei eloquenten Regionen: Oberbauch und Brust, die wegen der Topographie und Proximität der benachbarten gesunden Organe, also Lunge und Herz beim Mammakarzinom und Nieren, Leber, Darm, Pankreas, Milz beim Magenkarzinom, von enormer klinischer Bedeutung sind (65, 66).

2. Eigene Arbeiten

2.1. Intrafraktionelle Variationen bei der bildgeführten stereotaktischer Radiochirurgie intrakranieller Läsionen

Badakhshi H., Barelkowski T., Wust P., Budach V., Boehmer D., Graf R.

Cancer/Radiothérapie, 2013, 17(7): 664-667.

Doi: 10.1016/j.canrad.2013.05.011

Die Studie untersucht die Quantität der intrafraktionellen Bewegung der Patienten mit intrakraniellen Läsionen, die in einem rahmenlosen Fixiersystem einer Linac-basierten Radiochirurgie unter Anwendung des Image-Guidance-Systems ExacTrac unterzogen wurden. Im klinischen Kontext, ist dies ein Ersatzparameter für Sicherheit der Applikation der SRS.

Wenige Studien haben in der Vergangenheit eine Quantifizierung der intrafraktionellen Bewegung unter diesen konkreten Konditionen in Bezug auf Dosis und Gesamtszenario untersucht.

Diese parametrische Analyse wurde unter homogenen Bedingungen durchgeführt, die durch konsistente technische und dosimetrische Eckdaten gewährleistet wurde. Die Kohorte bestand aus 190 Patienten. Alle Patienten wurden einer sog. Einzeit-Radiochirurgie unterzogen. Gemessen wurden in 269 Sitzungen ca. 698 Tischrotationen und die jeweiligen Korrekturen.

Es konnte gezeigt werden, dass die On-board-Messung der Tischdrehungen von hoher Relevanz für die Qualität der Lagerung, Bestimmung von Sicherheitssäumen und Sicherheit der Therapie ist. Ein Vergleich mit der Literatur zeigt tendenziell ähnliche Ergebnisse.

2.2. Häufigkeit von Bildführungsprozeduren bei bildgeführter stereotaktischer Radiochirurgie bei Patienten mit kraniellen Läsionen

Badakhshi H., Kaul D., Wust P., Wiener E., Buadch V., Graf R.

Anticancer Research, 10 / 2013, 4639-4643, 33 (10)

0250-7005/2013

Die Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen den Sicherheitssäumen und der Häufigkeit und dem Zeitpunkt von Bildführungsprozeduren bei Patienten mit kraniellen Läsionen, die in einem rahmenlosen Fixiersystem bei einer Linac-basierten Radiochirurgie unter Anwendung des Image-Guidance-Systems ExacTrac behandelt wurden.

Wenige Studien haben in der Vergangenheit eine Quantifizierung der verschiedenen Konzepte für die Sicherheitssäume unter diesen konkreten Konditionen untersucht.

Es wurden insgesamt 1710 Messungen durchgeführt, dies schloss 269 Messungen, 967 Messungen während und 474 korrektiven Maßnahmen ein. Zwei Formen von Bildführungsprozeduren wurden verglichen: „pre beam“ und „pre fraction“. Für die erste Gruppe konnte ein Sicherheitssaum von 0,8 mm in allen drei Koordinaten bestimmt werden. In der zweiten Gruppe waren die notwendigen Sicherheitssäume bedeutend größer: 1,6-1,9 mm (Tabelle III).

Die Ergebnisse zeigten, dass es einen Zusammenhang zwischen Sicherheitssäumen und Häufigkeit gibt und dass man bei alleiniger „Pre-fraction-Verifikation“ ein größerer Saum (2 mm) notwendig sein wird.

Die geringere Frequenz von Bildführungsprozeduren kann durch größeren Saum kompensiert werden.

2.3. Therapieergebnisse der bildgeführten stereotaktischer Radiochirurgie Patienten mit Vestibularis-Schwannomen

Badakhshi H., Graf R., Böhmer D., Synowitz M., Wiener E., Budach V.

Journal of Radiation Research. 8 / 2013

Doi: 10.1093/jrr/rrt101

Diese Studie analysiert das klinische Ergebnis hinsichtlich lokaler Kontrolle und Hirnnervenfunktionen bei 190 Patienten, die sich einer bildgeführten stereotaktischen Radiochirurgie unterzogen haben. Alle Patienten haben in einem homogenen Studiendesign die identische Dosis von 13.5 Gy (80% Isodose umschließend) erhalten. Alle Patienten hatten eine Läsion von 2 cm und kleiner.

Die lokale Kontrolle war 88 %. Dieses Ergebnis ist den chirurgischen Studiendaten gleich, damit konnte anhand eigener Daten gezeigt werden, dass die SRS eine effektive Alternative zur Mikrochirurgie sein kann. Die sekundären Endpunkte waren gut, da es keine Toxizität Grad-II und schlechter gab. Die Details der Hirnnervenfunktionen zeigen ebenfalls gute Daten.

Die stereotaktische Radiochirurgie ist eine effektive und sichere Option für Patienten mit einem kleinem Vestibularis-Schwannomen.

2.4. Rolle von ^{68}Ga -DOTATOC-PET in der bildgeführte stereotaktischen Radiotherapie für die Behandlung von Meningiomen der Schädelbasis

Graf R., Plotkin M., Steffen IG., Wurm R., Wust P., Brenner W., Budach V., **Badakhshi H**

Head Face Medicine, 1 / 2012, 8:1.

Doi: 10.1186/1746-160X-8-1

Diese klinische Studie befasst sich mit der möglichen Rolle molekularer Bildgebung, der Positronenemissionstomographie oder PET, im Kontext der stereotaktischen Therapie von Meningiomen der Schädelbasis.

Hierzu wurde ein neuer Tracer, nämlich ^{68}Ga -DOTATOC, eingesetzt, der gerade in der Schädelbasis, also dort, wo sowohl CT als auch MRT Limitationen in der Bildgebung erweisen, vielversprechend zu sein scheint.

Die Studie schloss 50 Patienten ein, bei denen 56 Läsionen in der Schädelbasis einer bildgeführten stereotaktischen Therapie unterzogen wurden.

Es konnte gezeigt werden, dass die ^{68}Ga -DOTATOC –PET in einigen relevanten Lokalisationen der Schädelbasis im Unterschied zu CT und MRT bessere Ergebnisse liefert und damit die Definition der Zielläsion, im Besonderen derjenigen mit transossären Infiltration, verbessert. Dies ist ein Erkenntnisgewinn über die potenziellen Vorteile des neuen Tracers.

2.5. Adjuvante intensitätsmodulierte Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom.

Eine prospektive Machbarkeitsstudie.

Badakhshi H., Gruen A., Graf R., Boehmer D., Budach V.

Gastric Cancer. 10/ 2013

DOI 10.1007/s10120-013-0310-6

Diese prospektive Phase-II Studie handelt vom Einsatz der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) in Kombination mit dem Chemotherapeutikum 5FU beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom nach einer D2-Gastrektomie. Der primäre Endpunkt der war die technische und medizinische Machbarkeit. In der Studie wurden 25 Fälle eingeschlossen, die beim Magenkarzinom, die wegen des hohen Risikos für Lokalrezidive eine Indikation für eine adjuvante regionale Radiotherapie erhielten. Bei allen Fällen wurde eine bildgeführte IMRT geplant und komplett ausgeführt. Es wurden sowohl klinische als dosimetrische Parameter gemessen und interpretiert.

Die Studie zeigt, dass in einem prospektiven Szenario die IMRT im Oberbauch nicht nur machbar ist und mit sehr tolerabler Toxizität einhergeht, sondern auch effektiv zu sein scheint. Es gab keinen Fall mit Grad-IV-Toxizität (nach CTC). Klinische Grad-III-Toxizität war bei 4 % (Nausea) und 8 % (Diarrhoe) festzustellen. Die hämatologische Grad-III-Toxizität war ausgeprägter, was bei der Gabe von Chemotherapie keine Überraschung darstellt und zu managen war. Keine Therapieabbrüche waren zu verzeichnen.

2.6. Bildgeführte volumetrisch modulierte Radiotherapie für das Mammakarzinom im Vergleich zu konventioneller und intensitätsmodulierter Radiotherapie

Badakhshi H., Kaul D., Nadobny J., Wille B., Sehouli J., Budach B.

British Journal of Radiology, 11 / 20113, 86(1032): 20130515.

Doi: 10.1259/bjr.20130515

Diese parametrische Analyse wurde bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Stadium I und II (nach UICC) in der adjuvanten Situation durchgeführt. Die adjuvante Radiotherapie ist nach brusterhaltender Operation der Standard.

Nach der Implementierung von volumetrisch modulierter Radiotherapie (VMAT oder RapidArc) in unserer Klinik und deren Einsatz für andere Entitäten wurde die Frage nach dem Effekt für das Mammakarzinom diskutiert.

Es wurde für jede Patientin ein Plan jeweils in 3D conformalen Radiotherapie (3D CRT), in intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) und der neuen volumetrisch modulierten Arc Therapie (VMAT) angefertigt. Alle relevanten dosimetrischen Parameter und Indizes wurden pro Plan und pro Fall gemessen und verglichen.

Die Ergebnisse zeigen, dass ein detaillierter parametrischer Planvergleich zwischen den drei vorhandenen Modalitäten, nämlich der 3D conformalen, intensitätsmodulierten und der neuen volumetrisch modulierten Radiotherapie zugunsten der IMRT ausfiel.

Die neue Methode der VMAT (RapidArc) hat sich in diesem konkreten Zusammenhang nicht als bessere Methode erwiesen.

3. Diskussion

Die 3D konformale Radiotherapie hat seit den 1990er Jahren durch Verbreitung der computergestützten Planungssysteme und der Verbesserung der Beschleunigertechnologie die der Zielläsion konformen Dosisverteilung ermöglicht (19). Die neuesten Technologien der Radiotherapie, beispielsweise die stereotaktische Radiotherapie / Radiochirurgie, oder stereotactic radiosurgery (SRS), oder die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) stiegen in der vergangenen Dekade aus der Domäne der computergestützten Planung und verbesserten Beschleuniger empor und änderten bei ihrer Implementierung die Möglichkeiten der radiotherapeutischen Onkologie, dies gilt sowohl für SRS (48, 68, 69, 78, 99-103) als auch für IMRT (86, 90, 104-110).

Unsere in dieser Schrift erörterten Forschungsergebnisse wurden in zwei Bereiche eingeteilt. Zum Ersten wurden einige konkrete Fragen in Bezug auf stereotaktische Radiochirurgie /Radiotherapie für kraniellen Läsionen untersucht:

1. Intrafraktionelle Variation der translationalen und rotationalen Beweglichkeit bei SRS Sitzungen mit kraniellen Läsionen (64).
Es handelt sich hier um eine parametrische Analyse zum Thema Präzision, Variabilität und Aufstellung von SRS.
2. Rolle der Sicherheitssäume bei SRS von kraniellen Läsionen (63).
Es handelt sich um eine parametrische Analyse zum Thema Präzision, Variabilität und Definition von Sicherheitssäumen um die Zielläsion bei SRS.
3. Wirksamkeit der SRS bei Vestibularis-Schwannomen: lokale Kontrolle und funktionelles Outcome bei sog. Einzeit-SRS (67).
Es handelt sich um eine klinische Analyse zum Thema Wirksamkeit und Sicherheit von SRS.
4. Rolle der molekularen Bildgebung am Beispiel von ^{68}Ga -DOTATOC in Ergänzung zu MRT und CT bei der Applikation von fraktionierter stereotaktischer Radiotherapie bei Meningiomen (56).
Es handelt sich um eine parametrische und klinische Analyse zum Thema Mehrwert von molekularer Bildgebung bei FSRT von kraniellen Läsionen.

Zum Zweiten wurden einige konkrete Fragen in Bezug auf adjuvant applizierte IMRT beim Magenkarzinom und Mammakarzinom untersucht:

1. Adjuvante IMRT in Kombination mit Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom nach einer Gastrektomie beim Vorliegen von Hochrisikofaktoren. Es handelt sich um eine klinische Analyse zum Thema Sicherheit und Toxizität von adjuvant applizierter IMRT (65).
2. Adjuvante IMRT beim Mammakarzinom im Stadium I und II. Ein Vergleich der IMRT mit konventioneller 3D conformaler und volumetrisch modulierter Arc Radiotherapie (66). Es handelt sich um eine parametrische Analyse zum Thema Präzision, Dosisverteilung im Tumor und Risikoorganen und Variabilität von IMRT im Vergleich zu zwei anderen Techniken.

3.1. Stereotaktische Radiotherapie

3.1.1. Intrafraktionelle Variation der Beweglichkeit in SRS Sitzungen mit kraniellen

Läsionen:

Die vorgelegte Arbeit untersuchte die Bewegung des Kopfes des Patienten in einem nicht-invasiven rahmenlosen Maskensystem und der Benutzung des Image-Guidance-Systems „ExtacTrac“. Alle Fälle erhielten eine Einzeit-SRS mit einer Dosis von 12 bis 26 Gy, die 80%-Isodose umschließend. Es wurde bei 269 SRS-Sitzungen bei 190 Patienten gemessen. Im Mittel gab es pro Sitzung 2,6 Tischpositionen. Insgesamt wurden 698 Tischrotationen durchgeführt. Die erste Abweichung der Tischrotation wurde jeweils registriert. Die durchschnittliche Proportion der intrafraktionellen Bewegung bei mehr als 1, 2 und 3 mm war jeweils 12% für links-rechts, 3% für superior-inferior und 1% für anterior-posteriore Richtung. Der intrafraktionelle Rotationsfehler war im Durchschnitt 0,8 für links-rechts, 0,8 für superior-inferior und 0,7 mm für anterior-posteriore Richtung. Der reguläre Sicherheitssaum betrug 1mm.

Die Frage nach Präzision der Therapieapplikation von hohen Einzeldosen mit dem nicht-invasiven rahmenlosen Maskensystem und der Benutzung des Image-Guidance-Systems „ExtacTrac“ bei Patienten mit kraniellen Läsionen war der Grund für die Untersuchung, denn in diesem Dosisbereich (im Mittel 20 Gy) ist die Genauigkeit und damit die Sicherheit eine kritische Größe, die bis dato für dieses System nicht en Detail untersucht waren. Alleinige Bildgebung *vor* und *nach* der Therapie ist bei diesem Verfahren nicht ein optimales Mittel zur Gewährleistung der Präzision, denn die Therapie dauert im Durchschnitt 15 Minuten. Ramakrishna et al zeigten, dass in ihrer Untersuchungsgruppe eine Abweichung von 0,5 mm zu messen war (111). Die Arbeitsgruppe um Verbakel und Kollegen haben unter ähnlichen Konditionen bei 43 Patienten und 79 Fraktionen eine translationale Abweichung von 0,2 mm gezeigt (112). Ähnlich zu unseren Daten berichteten Linthout und Kollegen über Standardabweichungen um 0,7 für links-rechts, 0,7 für superior-inferior und 1,2 mm für anterior-posteriore Richtung bei 385 SRS-Sitzungen, wobei sich hier das Maskensystem von dem von uns benutzten System unterschieden hat. Minniti et al zeigten in ihrer Studie eine Isozentrum-Abweichung von 1,2 mm für links-rechts, 0,2 mm anterior-posteriore und 0,4 mm für superior-inferiore Dimension (113).

Summe: Die Daten zeigen trotz ihrer Unterschiede, dass die On-board-Messung der Tischdrehungen von hoher Relevanz für die Qualität der Lagerung, Bestimmung von Sicherheitssäumen und Sicherheit der Therapie ist.

3.1.2. Rolle der Sicherheitssäume bei SRS von kraniellen Läsionen:

Die Studie berichtet über insgesamt 1710 Messungen, die bei kraniellen Läsionen durchgeführt wurden. Dies schloss 269 Messungen, 967 Messungen während der Therapie und 474 korrektiven Maßnahmen. Alle Patienten wurden in einem rahmenlosen Fixiersystem bei einer Linac-basierten Radiochirurgie unter Anwendung des Image-Guidance-Systems „ExacTrac“ behandelt.

Die Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen den Sicherheitssäumen, der Häufigkeit und dem Zeitpunkt von Bildführungsprozeduren. Zwei Formen von Bildführungsprozeduren wurden verglichen: „pre beam“ und „pre fraction“. Für die erste Gruppe konnte ein Sicherheitssaum von 0,8 mm in allen drei Koordinaten bestimmt werden. In der zweiten Gruppe wären die notwendigen Sicherheitssäume bedeutend größer: 1,6-1,9 mm (Tabelle III). Die Ergebnisse zeigten, dass es einen Zusammenhang zwischen Sicherheitssäumen und Häufigkeit gibt und dass man bei alleiniger „Pre-fraction-Verifikation“ ein größerer Saum (2 mm) notwendig sein wird. Die geringere Frequenz von Bildführungsprozeduren kann durch einen größeren Saum kompensiert werden. Ein wichtiges Konzept zur Bestimmung von Sicherheitssäumen stammt von Van Herk et al (114). Obwohl dieses Konzept auf der Radiobiologie der Fraktionierung der 3D konformalen Radiotherapie beruht, ist es doch relevant. Geveart et al haben folgende Säume empfohlen: 1,4 für links-rechts, 2,4 für superior-inferiore und 2,0 mm anterior-posteriore Richtung. Dies bezog sich auf Kopf-Hals-Maske ohne intrafraktionelle Bildführungsprozeduren. Diese Werte sind mit unseren Messungen (1,9 mm, 1,9 mm, 1,6 mm) vergleichbar.

Summe: Diese parametrische Analyse konnte zeigen, dass bei adäquatem Versuchsaufbau und Vorliegen der technischen Infrastruktur, die Möglichkeit von exakten Messungen der Abweichungen und „Fehlern“ während einer SRS-Sitzung besteht. Die Ergebnisse zeigten, dass ein größerer Saum um die Zielläsion eine geringere Frequenz von Bildführungsprozeduren kompensieren oder rechtfertigen kann.

3.1.3. Wirksamkeit der linac-basierten bildgeführten Einzeit-SRS bei kleinen Vestibularis-Schwannomen:

Vestibularis-Schwannome (früher: Akustikusneurinome) sind wegen der unmittelbaren anatomischen Nähe zum Nervus Vestibulochochlearis (HN VIII), von dessen vestibularen Anteil sie stammen, zum Nervus Fasialis (HN VII) und Nervus Trigeminus (HN V) Ursache für Schwindel, Gehörreduktion- oder verlust sowie Ausfälle von Fasialis oder Trigeminus. Obwohl benigne von Natur aus, tragen sie zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität der Patienten bei.

Die klinische Bedeutung besteht darin, dass die Vestibularis-Schwannome sich in einem engen ossären Raum (Meatus acusticus internus) befinden und somit durch Kompression Symptome verursachen oder durch extrameatale Anteile benachbarte Hirnstrukturen affizieren können. Die potenziellen Risiken der Mikrochirurgie in diesen topographischen Lokalisationen sind ein Problem. Die linac-basierten SRS könnte eine nicht-invasive Alternative zur Operation sein.

Der primäre Endpunkt der klinischen Studie war die lokale Tumorkontrolle. Sekundäre Endpunkte waren die frühe und späte Toxizität, als funktionelles Outcome bei den relevanten Hirnnerven (V, VII, VIII). Diese Studie analysiert das klinische Ergebnis hinsichtlich von den genannten Endpunkten bei 190 Patienten, die sich einer stereotaktischen Radiochirurgie unterzogen haben. Alle Patienten haben in einem homogenen Studiendesign die identische Dosis von 13.5 Gy (80% Isodose umschließend) erhalten. Die Tumoren waren in allen Fällen kleiner als 2 cm. Mediane Nachsorgezeit betrug 40 Monate. Die Patienten wurden unter homogenen Konditionen behandelt: eine Klinik, eine Dosis, ein Konzept. Nach aktueller Lage der Literatur gehört diese Studie mit linac-basierter SRS zu den drei Studien mit den höchsten Patientenzahlen. Die lokale Kontrolle war 88 %. Das Ergebnis ähnelt den Daten anderer Studien mit linac-basierter SRS. Es ist wichtig anzumerken, dass die meisten Daten in der Forschung aus den Studien stammen, die eine GammaKnife-SRS angewendet haben. Der Vergleich der Ergebnisse wurde mit den publizierten Daten jener Studien mit linac-basierter SRS vorgenommen, da es jedoch einige grundsätzliche Unterschiede zu GammaKnife gibt und dies nicht nur wegen der Konstruktion der Maschine und der Infrastruktur der Ausführung. Die Arbeitsgruppe von Friedman veröffentlichte Daten über 390 Fälle, eine Studie, die quantitativ mit großem Abstand zu den anderen Datensätzen steht (115). Der zweitgrößte Datensatz, jenseits von unseren Daten, stammt von Foote und Kollegen (116). In der Tabelle 1 werden die Ergebnisse zusammengefasst und aktualisiert.

Tabelle 1. Literatur zur Linac-basierten Radiochirurgie im Vergleich

Study	N	Dose in Gy	Control rate in %
Suh	29	-	94 @ 5 y
Foote	149	14	87 @ 5 y
Spiegelmann	48	14	98
Okunaga	46	14	100 @ 5 y
Loos	65	13	95
Combs	26	13	91
Rutten	26	12	95 @ 5 y
Friedman	390	13	90 @ 5 y
Hsu	75	-	92 @ 5 y
Anderson	48	12,5	97 @ 5 y
Badakhshi	190	13.5	88 @ 3 y

SRS ist eine effektive Alternative zur Mikrochirurgie. Aktuell gilt es von zwei neuen Publikationen zu berichten, die sich metaanalytisch mit den vorliegenden Daten beschäftigen. Wolbers und Kollegen haben sich systematisch die publizierten Daten in Bezug auf das Studiendesign angeschaut. Sie fanden heraus, dass es keine randomisierten Studien gibt. Sechs Studien zum Vergleich von SRS und Mikrochirurgie lagen vor. Alle haben kleinere Läsionen (< 3 cm) eingeschlossen, so wie unsere Studie. Vier Studien konnten alle Kriterien der Selektion der Analyse erreichen. In allen diesen vier Studien schien die SRS der Mikrochirurgie hinsichtlich Machbarkeit, Toxizität und Mortalität überlegen zu sein. Dies wurde explizit in Bezug auf Gehörerhalt und Faszialisfunktion und vor allem auf die Lebensqualität herausgefunden (117). Eine zweite aktuelle Publikation von Maniakas und Kollegen untersucht in einer Metaanalyse den Effekt der SRS im Vergleich zu Mikrochirurgie bei Patienten mit einer Nachsorgezeit von mindestens fünf Jahre (118). Das Ergebnis ist eindeutig zugunsten der SRS: ein längerer Gehörerhalt ($p < 0.001$).

Summe: Die Daten zeigen, dass die SRS eine sichere und effektive Option in der Behandlung von kleinen Vestibularis-Schwannomen ist. Ein randomisierter Vergleich zur Mikrochirurgie ist, nicht unbedingt ein Imperativ. Im Sinne von „Comparative Effectiveness Research“ kann man annehmen, dass es sich um zwei äquivalente Methoden handelt, die anderen Regeln unterworfen sind. Die Selektionskriterien müssten besser und klarer definiert sein. Patienten sollten über diese Tatsachen adäquat aufgeklärt werden und anschließend selbst entscheiden.

3.1.4. Rolle der molekularen Bildgebung am Beispiel von ⁶⁸Ga-DOTATOC- PET in Ergänzung zur MRT und CT bei der Planung und Applikation von stereotaktischer Radiotherapie bei Meningiomen der Schädelbasis:

Diese klinische Studie befasst sich mit der möglichen Rolle molekularer Bildgebung, der Positronenemissionstomographie oder PET im Kontext der stereotaktischen Therapie von Meningiomen der Schädelbasis.

Die klinische Bedeutung besteht darin, dass die Meningiome der Schädelbasis mit ossärer Infiltration in den infrakraniellen Raum eine hohe Neigung zu lokalen Rezidiven haben. Die Limitierung der „konventionellen“ Bildgebung wie CT und MRT in diesen topographischen Lokalisationen ist ein Problem. Dies war die Motivation für die Studie.

Hierzu haben wir einen neuen Tracer ⁶⁸Ga-DOTATOC eingesetzt, der gerade in der Schädelbasis, also dort, wo sowohl CT als auch MRT Limitationen in der Bildgebung erweisen, vielversprechend zu sein scheint. Alle Läsionen zeigten eine Tracer-Aufnahme, was den Tracer für weitere Analysen interessant macht. Der schon bekannte Unterschied der Qualität der Genauigkeit der Bildgebung in der Schädelbasis zwischen MRT und CT bestätigte sich ebenfalls in unseren Messungen. Die Volumina (in Mittel, als median) waren bei CT/MRT und PET fast identisch. Dies ist ein Erkenntnisgewinn über die potenziellen Vorteile des neuen Tracers. Aktuell ist die Zahl der Studien zu diesem Thema immer noch residual. Die Arbeitsgruppe Henze et al haben mehrfach die Thematik analysiert und konnten nachweisen, dass Meningiome den Tracer aufnehmen und dass diese einen Effekt auf die Präzision der Definition der Zielläsion haben können (119, 120) . Ähnliche Hinweise kamen von Milker-Zabel und Kollegen (121). In unserer Institution arbeiten mehrere Arbeitsgruppe zu dem Thema, die die Tendenz bestätigen (122). Der Koautor der Studie, Dr. Reinhold Graf, hat kürzlich eine neue Analyse zum Thema publiziert (61). Es wurde bei 45 Patienten mit Schädelbasis-Meningiomen demonstriert, dass alle Läsionen den Tracer aufnehmen, so wie auch in unserer Arbeit. Das mittlere Volumen der Zielläsion war bei MRT/CT 21 cm³, und bei PET 25 cm³. Der neue Tracer der PET trägt mit einem zusätzlichen Volumen von 1,5 cm³ zu dem Gesamtvolumen der Zielläsion bei (16% ± 34% of the GTV common). Die Addition von ⁶⁸Ga-DOTATOC ändert in 10 % der Fälle das Zielläsion-Volumen beim aller 67% aller Meningiomen.

Summe: Die klinischen Daten zeigen, dass der neue Tracer ⁶⁸Ga-DOTATOC in Rahmen einer PET-Untersuchung bei Meningiomen der Schädelbasis aktiv sind. Diese Aufnahme des Tracers kann im klinischen Kontext in der Behandlung von Meningiomen mittels stereotaktischer Radiotherapie / Radiochirurgie von hohem Nutzen sein.

3.2. Intensitätsmodulierte Radiotherapie

3.2.1. Adjuvante intensitätsmodulierte Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom. Eine prospektive Machbarkeitsstudie:

Diese prospektive Phase-II Studie handelt vom Einsatz der intensitätsmodulierten Radiotherapie in Kombination mit dem Chemotherapeutikum 5FU beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom nach einer D2-Gastrektomie. Der primäre Endpunkt war die technische und medizinische Machbarkeit. Wir analysierten in der Studie 25 Fälle. Der definitive Stellenwert der Radiotherapie beim Magenkarzinom ist umstritten. Die Datenlage ist klar, aber die „pattern of care“ in diesem Stadium der Erkrankung unterscheiden sich. In USA und Asien ist die primäre Gastrektomie und D2-Lymphadenektomie und anschließende adjuvante Therapie, in der Regel eine kombinierte simultane Radiochemotherapie, der Standard (123). In diesem Kontext gibt es eine große Varianz zwischen USA / Südamerika und Asien. Während in Japan die Fachgesellschaften zur Radiotherapie eher ablehnend gegenüber stehen, wird in USA und Südamerika die adjuvante Radiotherapie in Kombination mit Chemotherapie appliziert. Um so interessanter, dass das Journal, in dem diese Studie veröffentlicht wurde, das „Gastric Cancer“, das offizielle Organ der „Japanese Gastric Cancer Association“ ist. Das zeigt, dass das Thema doch Interesse geweckt hat, der lange Reviewprozess des Manuskriptes bezeugte dies. In Korea und China ist der Standard ähnlich wie in den USA (97, 124, 125) . In Deutschland wird nach der Publikation von MAGIC-Studie seit einigen Jahren nur die perioperative Therapie mit Chemotherapie durchgeführt (126).

Die Radiotherapie wird verbessert, wenn sie in adjuvanter Situation appliziert wird, das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben um 20% (13).

Die klinische Bedeutung des Themas besteht darin, dass die Frage der Indikation sowohl in der Charité-Tumorkonferenz als auch in anderen Gremien in Deutschland mit den vermeintlichen Schwierigkeiten hinsichtlich Machbarkeit der Radiotherapie diskutiert wird und eine eher ablehnende Haltung besteht. Die Limitationen der „konventionellen“ Radiotherapie waren bekannt und die IMRT-Studie wurde initiiert, um die berechtigte Frage der Machbarkeit, Sicherheit und auch der Wirksamkeit in einem prospektiven Design zu überprüfen.

Die Therapie bestand aus einer Kombination von IMRT und einer radiosensibilisierender Chemotherapie.

Die Ergebnisse der Studie zeigten die technische und medizinische Machbarkeit der adjuvanten IMRT beim Magenkarzinom im Stadium II-III. Zusätzlich konnte die Sicherheit der Methode in Bezug auf die Toxizität demonstriert werden.

Die Daten sind im Einklang mit den neueren Publikationen. Zhu und Kollegen berichteten über die Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Studie (124). Sie verglichen die Applikation adjuvanter alleiniger Chemotherapie (450 mg pro m² 5FU) mit einer sequenziellen Chemotherapie (450 mg pro m² 5FU) gefolgt von 45 Gy IMRT. Beiden Armen war eine Gastrektomie mit einer D2-Lymphadenektomie voran gegangen. Ernsthafte Symptome (Toxizität Grad IV) traten nicht auf. Unsere Studie zeigte die gleich gute Toleranz. Grad III-Toxizität trat in einigen Fällen auf: Nausea Grad III trat in 5 Fällen auf (2.7%), Emesis Grad III in 3 Fällen (1.6%) und Diarrhoe Grad III ebenfalls nur in 3 Fällen (1.6%). Das Spektrum der Toxizität war unseren Daten ähnlich. Die IMRT (+ Chemotherapie) ist tolerabel. Das onkologische Outcome war wie folgt: medianes Gesamtüberleben betrug 58 Monate (48 Monate in Chemo-Arm). Hazard Ratio für Mortalität war HR 1.24 (95% confidence interval, 0.94–1.65; P = 0.122). IMRT mit einer längeren rezidivfreien Überlebens assoziiert (36 Monate vs. 50 Monate). Hazard Ratio für Rezidivierung war 1.35 (95% confidence interval, 1.03–1.78; P = 0.029). Sowohl die Dosis der IMRT als auch die Technik war mit der von uns angewandten Technik identisch. In unserer Studie wurde die 5FU als kontinuierliche Infusion mittels einer Baxterpumpe gegeben. Die robusten Daten zeigen nicht nur die Machbarkeit der IMRT sondern auch die exzellente onkologische Wirksamkeit. Eine kürzlich publizierte Studie aus Deutschland demonstrierte die Anwendung der adjuvanten IMRT in der Routineversorgung mit guten Ergebnissen (127). Das mediane Gesamtüberleben 43 Monate (p=0,0602). Das aktuarische 5-Jahres-OS lag bei 47%. Zum Tode führten vorwiegend Fernmetastasen außerhalb des Bestrahlungsfelds. Das mediane krankheitsspezifische Überleben 35 Monate. Das aktuarische 5-Jahres- krankheitsspezifisches Überleben lag bei 44%. Andere aktuelle Daten betätigen unsere Ergebnisse (125). Die IMRT kann ebenfalls neoadjuvant vor einer Gastrektomie gegeben werden. Sie kann zu einer pathologisch kompletten Remission in 20% führen (128).

Summe: IMRT in Kombination mit Chemotherapie ist beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom nach einer D2-Gastrektomie machbar und sicher. Die Toxizität war tolerabel. Die Wirksamkeit ist kürzlich in externen Phase-III-Studien nachgewiesen (97, 124, 125).

3.2.2. Bildgeführte volumetrisch modulierte Arc Therapie für das Mammakarzinom im Vergleich zu konventioneller und intensitätsmodulierter Radiotherapie. Eine Planvergleichstudie:

Diese parametrische Analyse wurde bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Stadium I und II (nach UICC) in der adjuvanten Situation durchgeführt. Die adjuvante Radiotherapie ist nach brusterhaltender Operation Standard. Nach der Implementierung von Hardware und Software für die Ausführung von volumetrisch modulierter Radiotherapie (VMAT oder RapidArc) in unserer Klinik und deren Einsatz für andere Entitäten wurde die Frage nach dem Effekt derselben für das Mammakarzinom diskutiert. Die Radioonkologie ist eine technisch affine Disziplin, so die Radioonkologen. Die Rasanz der Entwicklungen der letzten Dekade übt einen gewissen Druck auf die Kliniker aus, bei jeder „Neuigkeit“ dabei sein zu müssen. Den Rest macht der Markt. Es besteht aber zugleich das Risiko, dass es bei geringer Sorgfalt in der Wahl der „neuen“ therapeutischen Optionen zu klinischen Fehlentscheidungen kommen könnte. Deswegen wurde eine Studie zur Überprüfung der Rolle der „neuen“ Methode der VMAT aufgesetzt, bei der VMAT mit IMRT und der konventionellen 3D CRT verglichen werden sollte, bevor es Teil unserer klinischen Routine wird.

Die klinische Bedeutung des Themas besteht darin, dass VMAT und IMRT zwar theoretisch den gleichen Prinzipien und Annahmen der Dosisberechnung gehorchen, in der Praxis aber doch Unterschiede aufweisen. Es handelt sich also um einen direkten Vergleich mit exakt definierten dosimetrischen Parametern. Das Ziel war, das Risiko der jeweiligen Methode für die benachbarten gesunden Strukturen wie das Herz, Lungen, Ösophagus und Rückenmark genau zu berechnen und kritisch zu hinterfragen.

Die Ergebnisse zeigten, dass das „Neue“ nicht immer besser ist, sondern dass die IMRT in allen relevanten Punkten ein besseres Profil aufweist. Unsere Hypothese der Äquivalenz von VMAT konnte nicht bestätigt werden. Die Datenlage zu dem Thema ist immer noch limitiert. Eine aktuelle Studie zum Planvergleich von Jin und Kollegen verglich fünf aktuelle Methoden miteinander: 1) 3D CRT, Feld-in-Feld-Technik, tangentielle IMRT, Mehrfeld-IMRT und VMAT (129). Die Analyse bestätigte die Ergebnisse unserer Studie über die Superiorität der IMRT gegenüber VMAT. Die wenigen vorliegenden anderen Studien zeigen tendenziell ähnliche Daten (130).

Summe: IMRT ist in der adjuvanten Situation im Gegensatz zu VMAT, vor allem für die linksseitigen Mammakarzinome, die Methode der Wahl, wenn die Indikation gegeben ist.

4. Zusammenfassung

Die klinische Radioonkologie erfährt seit einigen Jahren rapide und fortwährende Fortschritte der Technologie. Auf der Seite der Hardware scheint es eine hohe Competition und Innovation zu geben, dessen Ende momentan nicht absehbar ist. In einer Dekade sind mehrere vom Grund auf innovative Beschleunigermodelle und mittel- und kleinvolumige Geräte präsentiert: Novalis, TomoTherapy, Cybernife, Clinac, Trilogy, TrueBeam, Synergy, Leksell GammKnive, sowie Intrabeam, und viele andere. Seitens der Software, Algorithmen und Rechenleistung sind die Entwicklungen ebenfalls ohne historischen Vergleich. Diese explizit radiotherapeutischen Optionen werden vorangetrieben durch die ständigen Transformationen der Bildgebungstechnologien (MRT, CT, und vor allem PET). Die Synergie der beiden Domänen beherbergt enorme Potenziale für die Onkologie in Richtungen von 4 dimensional Systemen der Bildgebung und der Therapie, die die bekannten Limitationen der jetzigen Standard-Radiotherapie überwinden könnten: Bewegung der Zielläsionen und der tumortragenden Organe oder Unterschiede der Ortsauflösung der CT, MRT, PET und andere Verfahren, die in Kombination kompensiert werden könnten.

Die Themen heutiger klinischer Radioonkologie sind eng verschränkt mit dem Begriff der „Präzision“. Unter allen klinischen Umständen muss die Präzision messbar, optimierbar, reproduzierbar und beeinflussbar sein. Die Präzision inkludiert die *Planung* inklusive aller Bildgebungsmethoden, Planungssoftware, Pretests; sowie die *Ausführung* inklusive der Lagerung, Monitoring einerseits und Strahlenarrangements und Sicherheit andererseits. Bildgeführte hochpräzise Radiotherapie erfasst zunehmend weitere Bereiche der (radio)onkologischen Therapie. Eine kritische Evaluation neuer technologischer Optionen ist unbedingt notwendig, um sie zu richtiger Indikation für den richtigen Patienten einzusetzen. IGRT, im erweiterten Sinn, ist ein Schritt in die richtige Richtung.

Die in dieser Schrift erörterten Messungen, Prüfungen und Analysen sind ein Beitrag zum Verständnis konkreter Probleme der Präzision im klinischen Alltag und zugleich ein konzeptueller Faktor.

Technologie allein ist weder ein Zweck für sich noch die einzige Treibkraft medizinischer Handlung.

Das Ziel bleibt die qualitative Verbesserung der Therapie und deren Resultate für unsere Patienten. Im Sinne einer patienten-orientierten Medizin sollen die neuen Modalitäten der Radiotherapie ihren Beitrag dazu leisten.

5. Literatur

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013;63(1):11-30.
2. Thariat J, Hannoun-Levi JM, Sun Myint A, Vuong T, Gerard JP. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nature reviews Clinical oncology*. 2013;10(1):52-60.
3. Koontz BF, Lee WR. Radiation therapy for prostate cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2013;22(3):483-94.
4. De Ruyscher D, Belderbos J, Reymen B, van Elmpt W, van Baardwijk A, Wanders R, et al. State of the art radiation therapy for lung cancer 2012: a glimpse of the future. *Clinical lung cancer*. 2013;14(2):89-95.
5. Lim F, Glynn-Jones R. Chemotherapy/chemoradiation in anal cancer: a systematic review. *Cancer treatment reviews*. 2011;37(7):520-32.
6. Markman M. Chemoradiation in the management of cervix cancer: current status and future directions. *Oncology*. 2013;84(4):246-50.
7. Cabrera AR, Yoo DS, Brizel DM. Contemporary radiotherapy in head and neck cancer: balancing chance for cure with risk for complication. *Surgical oncology clinics of North America*. 2013;22(3):579-98.
8. Nakayama M, Laccourreye O, Holsinger FC, Okamoto M, Hayakawa K. Functional organ preservation for laryngeal cancer: past, present and future. *Japanese journal of clinical oncology*. 2012;42(3):155-60.
9. Smith ZL, Christodouleas JP, Keefe SM, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of the literature and a practical approach to therapy. *BJU international*. 2013;112(1):13-25.
10. De Caluwe L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2:CD006041.
11. Fokas E, Weiss C, Rodel C. The role of radiotherapy in the multimodal management of esophageal cancer. *Digestive diseases*. 2013;31(1):30-7.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
13. Ohri N, Garg MK, Aparo S, Kaubisch A, Tome W, Kennedy TJ, et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;86(2):330-5.
14. Becker KP, Yu J. Status quo--standard-of-care medical and radiation therapy for glioblastoma. *Cancer journal*. 2012;18(1):12-9.
15. Pechlivanis I, Wawrzyniak S, Engelhardt M, Schmieder K. Evidence level in the treatment of meningioma with focus on the comparison between surgery versus radiotherapy. A review. *Journal of neurosurgical sciences*. 2011;55(4):319-28.
16. Kondziolka D, Mousavi SH, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. The newly diagnosed vestibular schwannoma: radiosurgery, resection, or observation? *Neurosurgical focus*. 2012;33(3):E8.
17. Kajiwaru K, Saito K, Yoshikawa K, Ideguchi M, Nomura S, Fujii M, et al. Stereotactic radiosurgery/radiotherapy for pituitary adenomas: a review of recent literature. *Neurologia medico-chirurgica*. 2010;50(9):749-55.
18. Conley GS, Hirsch BE. Stereotactic radiation treatment of vestibular schwannoma: indications, limitations, and outcomes. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2010;18(5):351-6.
19. Kim J, Meyer JL, Dawson LA. Image guidance and the new practice of radiotherapy: what to know and use from a decade of investigation. *Frontiers of radiation therapy and oncology*. 2011;43:196-216.
20. Wu VW, Law MY, Star-Lack J, Cheung FW, Ling CC. Technologies of image guidance and the development of advanced linear accelerator systems for radiotherapy. *Frontiers of radiation therapy and oncology*. 2011;43:132-64.
21. Timmerman R, Heinzerling J, Abdulrahman R, Choy H, Meyer JL. Stereotactic body radiation therapy for thoracic cancers: recommendations for patient selection, setup and therapy. *Frontiers of radiation therapy and oncology*. 2011;43:395-411.
22. Purdy JA. Advances in the planning and delivery of radiotherapy: new expectations, new standards of care. *Frontiers of radiation therapy and oncology*. 2011;43:1-28.
23. Khrizman P, Small W, Jr., Dawson L, Benson AB, 3rd. The use of stereotactic body radiation therapy in gastrointestinal malignancies in locally advanced and metastatic settings. *Clinical colorectal cancer*. 2010;9(3):136-43.
24. Timmerman R, Bastasch M, Saha D, Abdulrahman R, Hittson W, Story M. Optimizing dose and fractionation for stereotactic body radiation therapy. Normal tissue and tumor control effects with large dose per fraction. *Frontiers of radiation therapy and oncology*. 2007;40:352-65.
25. Swaminath A, Dawson LA. Image-guided radiotherapy strategies in upper gastrointestinal malignancies. *Frontiers of radiation therapy and oncology*. 2011;43:315-30.
26. Yu CX, Li XA, Ma L, Chen D, Naqvi S, Shepard D, et al. Clinical implementation of intensity-modulated arc

- therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;53(2):453-63.
27. Bourland JD, Shaw EG. The evolving role of biological imaging in stereotactic radiosurgery. *Technology in cancer research & treatment*. 2003;2(2):135-9.
 28. Sperduto PW. A review of stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases. *Technology in cancer research & treatment*. 2003;2(2):105-10.
 29. Hasegawa T, Fujitani S, Katsumata S, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: analysis of 317 patients followed more than 5 years. *Neurosurgery*. 2005;57(2):257-65; discussion -65.
 30. Kajiwara K, Saito K, Yoshikawa K, Kato S, Akimura T, Nomura S, et al. Image-guided stereotactic radiosurgery with the CyberKnife for pituitary adenomas. *Minimally invasive neurosurgery : MIN*. 2005;48(2):91-6.
 31. Steffey-Stacy EC. Frameless, image-guided stereotactic radiosurgery. *Seminars in oncology nursing*. 2006;22(4):221-32.
 32. Abdelaziz OS, Kandil A, El-Assaal S, Abdelaziz A, Rostom Y, Rashed Y. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery of intracranial meningiomas: results of the first 5 years of clinical practice. *Neurosurgical review*. 2011;34(1):87-99.
 33. King C. Stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: current results of a phase II trial. *Frontiers of radiation therapy and oncology*. 2011;43:428-37.
 34. Kondziolka D, Flickinger JC, Dade Lunsford L. Clinical research in stereotactic radiosurgery: lessons learned from over 10,000 cases. *Neurological research*. 2011;33(8):792-802.
 35. Kosaki K, Ecker S, Habermehl D, Rieken S, Jakel O, Herfarth K, et al. Comparison of intensity modulated radiotherapy (IMRT) with intensity modulated particle therapy (IMPT) using fixed beams or an ion gantry for the treatment of patients with skull base meningiomas. *Radiation oncology*. 2012;7:44.
 36. Toledano I, Graff P, Serre A, Boisselier P, Bensadoun RJ, Ortholan C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: results of the prospective study GORTEC 2004-03. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;103(1):57-62.
 37. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005;104(6):1129-37.
 38. Chen JC, Girvigian MR. Stereotactic radiosurgery: instrumentation and theoretical aspects-part 1. *The Permanente journal*. 2005;9(4):23-6.
 39. Kagan AR, Schulz RJ. Intensity-modulated radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: a point of view. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;62(2):454-9.
 40. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Niranjan A. Emerging indications in stereotactic radiosurgery. *Clinical neurosurgery*. 2005;52:229-33.
 41. Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD. Dose selection in stereotactic radiosurgery. *Progress in neurological surgery*. 2007;20:28-42.
 42. Fua TF, Corry J, Milner AD, Cramb J, Walsham SF, Peters LJ. Intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: clinical correlation of dose to the pharyngo-esophageal axis and dysphagia. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;67(4):976-81.
 43. Balagamwala EH, Chao ST, Suh JH. Principles of radiobiology of stereotactic radiosurgery and clinical applications in the central nervous system. *Technology in cancer research & treatment*. 2012;11(1):3-13.
 44. Govaert SL, Troost EG, Schuurbijs OC, de Geus-Oei LF, Termeer A, Span PN, et al. Treatment outcome and toxicity of intensity-modulated (chemo) radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer patients. *Radiation oncology*. 2012;7:150.
 45. van Gysen KL, Kneebone AB, Guo L, Vaux KJ, Lazzaro EM, Eade TN. Health-related quality of life using intensity-modulated radiation therapy for post-prostatectomy radiotherapy. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2013;57(1):89-96.
 46. van der Laan HP, van de Water TA, van Herpt HE, Christianen ME, Bijl HP, Korevaar EW, et al. The potential of intensity-modulated proton radiotherapy to reduce swallowing dysfunction in the treatment of head and neck cancer: A planning comparative study. *Acta oncologica*. 2013;52(3):561-9.
 47. Uytterlinde W, Belderbos J, Baas C, van Werkhoven E, Knegeijs J, Baas P, et al. Prediction of acute toxicity grade ≥ 3 in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer receiving intensity modulated radiotherapy and concurrent low-dose Cisplatin. *Clinical lung cancer*. 2013;14(5):541-8.
 48. Treece SJ, Mukesh M, Rimmer YL, Tudor SJ, Dean JC, Benson RJ, et al. The value of image-guided intensity-modulated radiotherapy in challenging clinical settings. *The British journal of radiology*. 2013;86(1021):20120278.
 49. Tao CJ, Liu X, Tang LL, Mao YP, Chen L, Li WF, et al. Long-term outcome and late toxicities of simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy in pediatric and adolescent nasopharyngeal carcinoma. *Chinese journal of cancer*. 2013;32(10):525-32.
 50. Tan W, Han G, Wei S, Hu D. Sparing functional anatomical structures during intensity-modulated radiotherapy: an old problem, a new solution. *Future oncology*. 2013.
 51. Rathod S, Gupta T, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar A, Agarwal J. Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): evidence from a prospective randomized study. *Oral oncology*. 2013;49(6):634-42.

52. Luther N, Kondziolka D, Kano H, Mousavi SH, Flickinger JC, Lunsford LD. Motor function after stereotactic radiosurgery for brain metastases in the region of the motor cortex. *Journal of neurosurgery*. 2013;119(3):683-8.
53. Purdy JA, Harms WB, Matthews JW, Drzymala R, Emami B, Simpson JR, et al. Advances in 3-dimensional radiation treatment planning systems: room-view display with real time interactivity. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1993;27(4):933-44.
54. Purdy JA, Wong JW, Harms WB, Emami B, Matthews JW. State of the art of high energy photon treatment planning. *Frontiers of radiation therapy and oncology*. 1987;21:4-24.
55. Graf R, Wust P, Budach V, Boehmer D. Potentials of on-line repositioning based on implanted fiducial markers and electronic portal imaging in prostate cancer radiotherapy. *Radiation oncology*. 2009;4:13.
56. Graf R, Plotkin M, Steffen IG, Wurm R, Wust P, Brenner W, et al. Magnetic resonance imaging, computed tomography, and 68Ga-DOTATOC positron emission tomography for imaging skull base meningiomas with intracranial extension treated with stereotactic radiotherapy--a case series. *Head & face medicine*. 2012;8:1.
57. Graf R, Plotkin M, Nyuyki F, Wust P, Wurm R, Budach V, et al. Contribution of (18)F-Fluoro-ethyl-tyrosine Positron Emission Tomography to Target Volume Delineation in Stereotactic Radiotherapy of Malignant Cranial Base Tumours: First Clinical Experience. *International journal of molecular imaging*. 2012;2012:412585.
58. Graf R, Boehmer D, Nadobny J, Budach V, Wust P. Appropriate patient instructions can reduce prostate motion. *Radiation oncology*. 2012;7:125.
59. Graf R, Boehmer D, Budach V, Wust P. Interfraction rotation of the prostate as evaluated by kilovoltage X-ray fiducial marker imaging in intensity-modulated radiotherapy of localized prostate cancer. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists*. 2012;37(4):396-400.
60. Graf R, Boehmer D, Budach V, Wust P. Residual translational and rotational errors after kV X-ray image-guided correction of prostate location using implanted fiducials. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2010;186(10):544-50.
61. Graf R, Nyuyki F, Steffen IG, Michel R, Fahdt D, Wust P, et al. Contribution of 68Ga-DOTATOC PET/CT to target volume delineation of skull base meningiomas treated with stereotactic radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;85(1):68-73.
62. Badakhshi H, Wust P, Budach V, Graf R. Image-guided radiotherapy with implanted markers and kilovoltage imaging and 6-dimensional position corrections for intrafractional motion of the prostate. *Anticancer research*. 2013;33(9):4117-21.
63. Badakhshi H, Kaul D, Wust P, Wiener E, Budach V, Graf R. Image-guided stereotactic radiosurgery for cranial lesions: large margins compensate for reduced image guidance frequency. *Anticancer research*. 2013;33(10):4639-43.
64. Badakhshi H, Barelkowski T, Wust P, Budach V, Boehmer D, Graf R. Intrafraction variations in linac-based image-guided radiosurgery of intracranial lesions. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2013;17(7):664-7.
65. Badakhshi H, Gruen A, Graf R, Boehmer D, Budach V. Image-guided intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced gastric cancer: a clinical feasibility study. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2013.
66. Badakhshi H, Kaul D, Nadobny J, Wille B, Sehoul J, Budach V. Image-guided volumetric modulated arc therapy for breast cancer: a feasibility study and plan comparison with three-dimensional conformal and intensity-modulated radiotherapy. *The British journal of radiology*. 2013;86(1032):20130515.
67. Badakhshi H, Graf R, Boehmer D, Synowitz M, Wiener E, Budach V. Results for local control and functional outcome after linac-based image-guided stereotactic radiosurgery in 190 patients with vestibular schwannoma. *Journal of radiation research*. 2013.
68. Serizawa T, Higuchi Y, Nagano O. Stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Neurosurgery clinics of North America*. 2013;24(4):597-603.
69. Seung SK, Larson DA, Galvin JM, Mehta MP, Potters L, Schultz CJ, et al. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Radiosurgery (SRS). *American journal of clinical oncology*. 2013;36(3):310-5.
70. Puataweepong P, Dhanachai M, Dangprasert S, Narkwong L, Sitathanee C, Sawangsilpa T, et al. Linac-based stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas: comparative observations of 139 patients treated at a single institution. *Journal of radiation research*. 2013.
71. Pollock BE. Intracranial stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery clinics of North America*. 2013;24(4):xiii.
72. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ. Stereotactic radiosurgery of intracranial meningiomas. *Neurosurgery clinics of North America*. 2013;24(4):499-507.
73. Kondziolka D, Madhok R, Lunsford LD, Mathieu D, Martin JJ, Niranjana A, et al. Stereotactic radiosurgery for convexity meningiomas. *Journal of neurosurgery*. 2009;111(3):458-63.
74. Niranjana A, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery guideline for the management of patients with intracranial arteriovenous malformations. *Progress in neurological surgery*. 2013;27:130-40.
75. Nagy G, Kemeny AA. Stereotactic radiosurgery of intracranial cavernous malformations. *Neurosurgery clinics of North America*. 2013;24(4):575-89.
76. Kondziolka D. Editorial: Cushing's disease and stereotactic radiosurgery. *Journal of neurosurgery*. 2013.

77. Castinetti F, Nagai M, Morange I, Dufour H, Caron P, Chanson P, et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(9):3400-7.
78. Solda F, Lodge M, Ashley S, Whittington A, Goldstraw P, Brada M. Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; Systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiation oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013.
79. Boda-Heggemann J, Dinter D, Weiss C, Frauenfeld A, Siebenlist K, Attenberger U, et al. Hypofractionated image-guided breath-hold SABR (stereotactic ablative body radiotherapy) of liver metastases--clinical results. *Radiation oncology*. 2012;7:92.
80. Badakhshi H, Grun A, Stromberger C, Budach V, Boehmer D. Oligometastases: the new paradigm and options for radiotherapy. A critical review. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2013;189(5):357-62.
81. Schild SE, Keole SR, Foote RL. Re: Proton vs intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(10):748.
82. Riou O, Laliberte B, Azria D, Menkarios C, Llacer Moscardo C, Dubois JB, et al. Implementing intensity modulated radiotherapy to the prostate bed: dosimetric study and early clinical results. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists*. 2013;38(2):117-21.
83. Peterson JL, Buskirk SJ, Heckman MG, Diehl NN, Bernard JR, Jr., Tzou KS, et al. Image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: Dose constraints for the anterior rectal wall to minimize rectal toxicity. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists*. 2013.
84. Luo HC, Cheng HH, Lin GS, Fu ZC, Li DS. Intensity-modulated radiotherapy combined with endocrine therapy for intermediate and advanced prostate cancer: long-term outcome of Chinese patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2013;14(8):4711-5.
85. Lilleby W, Stensvold A, Dahl AA. Intensity-modulated radiotherapy to the pelvis and androgen deprivation in men with locally advanced prostate cancer: a study of adverse effects and their relation to quality of life. *The Prostate*. 2013;73(10):1038-47.
86. Chua B, Min M, Wood M, Edwards S, Hoffmann M, Greenham S, et al. Implementation of an image guided intensity-modulated protocol for post-prostatectomy radiotherapy: planning data and acute toxicity outcomes. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2013;57(4):482-9.
87. Rodrigues G. Is intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer ready for prime-time? *The Canadian journal of urology*. 2012;19(4):6381-2.
88. Nuyts S, Lambrecht M, Duprez F, Daisne JF, Van Gestel D, Van den Weyngaert D, et al. Reduction of the dose to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma, a randomized clinical trial using intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Dosimetrical analysis and effect on acute toxicity*. *Radiation oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013.
89. Franceschini D, Paiar F, Meattini I, Agresti B, Pasquetti EM, Greto D, et al. Simultaneous integrated boost-intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer. *The Laryngoscope*. 2013.
90. Marnitz S, Kohler C, Burova E, Wlodarczyk W, Jahn U, Grun A, et al. Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost after laparoscopic staging in patients with cervical cancer: analysis of feasibility and early toxicity. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(2):e137-43.
91. Marnitz S, Kohler C, Rauer A, Schneider A, Budach V, Tsunoda A, et al. Patterns of care in patients with cervical cancer 2012 : Results of a survey among German radiotherapy departments and out-patient health care centers. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2013.
92. Tharavichitkul E, Wanwilairat S, Chakrabandhu S, Klunklin P, Onchan W, Tippanya D, et al. Image-guided brachytherapy (IGBT) combined with whole pelvic intensity-modulated radiotherapy (WP-IMRT) for locally advanced cervical cancer: a prospective study from Chiang Mai University Hospital, Thailand. *Journal of contemporary brachytherapy*. 2013;5(1):10-6.
93. Bezjak A, Rumble RB, Rodrigues G, Hope A, Warde P, Members of the IIEP. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of lung cancer. *Clinical oncology*. 2012;24(7):508-20.
94. Panet-Raymond V, Souhami L, Roberge D, Kavan P, Shakibnia L, Muanza T, et al. Accelerated hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide for patients with glioblastoma multiforme: a safety and efficacy analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;73(2):473-8.
95. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson C, Dorling L, et al. Randomized Controlled Trial of Intensity-Modulated Radiotherapy for Early Breast Cancer: 5-Year Results Confirm Superior Overall Cosmesis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013.
96. Keller LM, Sopka DM, Li T, Klayton T, Li J, Anderson PR, et al. Five-year results of whole breast intensity modulated radiation therapy for the treatment of early stage breast cancer: the Fox Chase Cancer Center experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(4):881-7.
97. Yu C, Yu R, Zhu W, Song Y, Li T. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2012;138(2):255-9.

98. Knab B, Rash C, Farrey K, Jani AB. Intensity-modulated radiotherapy for neoadjuvant treatment of gastric cancer. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists*. 2006;31(4):292-7.
99. Song CW, Cho LC, Yuan J, Dusenbery KE, Griffin RJ, Levitt SH. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy/stereotactic radiosurgery and the linear-quadratic model. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;87(1):18-9.
100. Klironomos G, Bernstein M. Salvage stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Expert review of neurotherapeutics*. 2013;13(11):1285-95.
101. Kim DH, Schultheiss TE, Radany EH, Badie B, Pezner RD. Clinical outcomes of patients treated with a second course of stereotactic radiosurgery for locally or regionally recurrent brain metastases after prior stereotactic radiosurgery. *Journal of neuro-oncology*. 2013;115(1):37-43.
102. Yianni J, Dinca EB, Rowe J, Radatz M, Kemeny AA. Stereotactic radiosurgery for trigeminal schwannomas. *Acta neurochirurgica*. 2012;154(2):277-83.
103. Yianni J, Rowe J, Khandanpour N, Nagy G, Hoggard N, Radatz M, et al. Stereotactic radiosurgery for pineal tumours. *British journal of neurosurgery*. 2012;26(3):361-6.
104. Chen BA, Yu Y, Daly ME, Farwell DG, Benedict S, Purdy JA. Long-term experience with reduced planning target volume margins for patients treated by intensity-modulated radiotherapy with daily image-guidance for head and neck cancer. *Head & neck*. 2013.
105. Tuan JK, Ha TC, Ong WS, Siow TR, Tham IW, Ng WL, et al. Outcomes of intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer using an empty bladder protocol. *Clinical oncology*. 2012;24(9):e137-9.
106. Ost P, Cozzarini C, Bossi A, De Meerleer G. Salvage radiotherapy: a plea for dose-escalation with intensity-modulated radiotherapy. *European journal of cancer*. 2012;48(9):1415-6; author reply 4.
107. O'Sullivan B, Rumble RB, Warde P, Members of the IIEP. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Clinical oncology*. 2012;24(7):474-87.
108. Ng M, Leong T, Chander S, Chu J, Kneebone A, Carroll S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(5):1455-62.
109. Kuang WL, Zhou Q, Shen LF. Outcomes and prognostic factors of conformal radiotherapy versus intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2012;14(10):783-90.
110. Hartford AC, Galvin JM, Beyer DC, Eichler TJ, Ibbott GS, Kavanagh B, et al. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for Intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT). *American journal of clinical oncology*. 2012;35(6):612-7.
111. Ramakrishna N, Rosca F, Friesen S, Tezcanli E, Zygmanski P, Hacker F. A clinical comparison of patient setup and intra-fraction motion using frame-based radiosurgery versus a frameless image-guided radiosurgery system for intracranial lesions. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010;95(1):109-15.
112. Verbakel WF, Lagerwaard FJ, Verduin AJ, Heukelom S, Slotman BJ, Cuijpers JP. The accuracy of frameless stereotactic intracranial radiosurgery. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010;97(3):390-4.
113. Minniti G, Scaringi C, Clarke E, Valeriani M, Osti M, Enrici RM. Frameless linac-based stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases: analysis of patient repositioning using a mask fixation system and clinical outcomes. *Radiation oncology*. 2011;6:158.
114. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;47(4):1121-35.
115. Friedman WA, Bradshaw P, Myers A, Bova FJ. Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannomas. *Journal of neurosurgery*. 2006;105(5):657-61.
116. Foote KD, Friedman WA, Buatti JM, Meeks SL, Bova FJ, Kubilis PS. Analysis of risk factors associated with radiosurgery for vestibular schwannoma. *Journal of neurosurgery*. 2001;95(3):440-9.
117. Wolbers JG, Dallenga AH, Mendez Romero A, van Linge A. What intervention is best practice for vestibular schwannomas? A systematic review of controlled studies. *BMJ open*. 2013;3(2).
118. Maniakas A, Saliba I. Microsurgery versus stereotactic radiation for small vestibular schwannomas: a meta-analysis of patients with more than 5 years' follow-up. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2012;33(9):1611-20.
119. Henze M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Milker-Zabel S, Schuhmacher J, Strauss LG, Doll J, et al. Characterization of ⁶⁸Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide kinetics in patients with meningiomas. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005;46(5):763-9.
120. Henze M, Schuhmacher J, Hipp P, Kowalski J, Becker DW, Doll J, et al. PET imaging of somatostatin receptors using [⁶⁸Ga]DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients with meningiomas. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2001;42(7):1053-6.
121. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Henze M, Huber P, Schulz-Ertner D, Hoess A, et al. Improved target volume

- definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [68Ga]-DOTATOC-PET. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;65(1):222-7.
122. Nyuyki F, Plotkin M, Graf R, Michel R, Steffen I, Denecke T, et al. Potential impact of (68)Ga-DOTATOC PET/CT on stereotactic radiotherapy planning of meningiomas. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(2):310-8.
123. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *The New England journal of medicine*. 2001;345(10):725-30.
124. Zhu WG, Xua DF, Pu J, Zong CD, Li T, Tao GZ, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;104(3):361-6.
125. Li P, Sheng LM, Deng QH, Zhu Y, Liu LY, Liu P, et al. Treatment of high-risk gastric cancer postoperatively using intensity-modulated radiotherapy: a single-institution experience. *Hepato-gastroenterology*. 2012;59(113):159-63.
126. Cunningham D, Oliveira J, Group EGW. Gastric cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19 Suppl 2:ii23-4.
127. Boda-Heggemann J, Weiss C, Schneider V, Hofheinz RD, Haneder S, Michaely H, et al. Adjuvant IMRT/XELOX radiochemotherapy improves long-term overall- and disease-free survival in advanced gastric cancer. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2013;189(5):417-23.
128. Chakravarty T, Crane CH, Ajani JA, Mansfield PF, Briere TM, Beddar AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(2):581-6.
129. Jin GH, Chen LX, Deng XW, Liu XW, Huang Y, Huang XB. A comparative dosimetric study for treating left-sided breast cancer for small breast size using five different radiotherapy techniques: conventional tangential field, filed-in-filed, tangential-IMRT, multi-beam IMRT and VMAT. *Radiation oncology*. 2013;8:89.
130. Pasler M, Georg D, Bartelt S, Lutterbach J. Node-positive left-sided breast cancer: does VMAT improve treatment plan quality with respect to IMRT? *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2013;189(5):380-6.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift