

Aus der Klinik für Strahlentherapie, Radioonkologie und Nuklearmedizin  
Vivantes Klinikum Neukölln  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**INTRA- UND INTEROBSERVER-VARIABILITÄT DER ZIELVOLUMINA DER  
BESTRAHLUNGSPLANUNG BEI TUMOREN VON KOPF UND HALS**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

Turna Köçer  
aus Varto/Türkei

Gutachter: 1.Priv.-Doz. Dr.med. U. Höller

2. Prof. Dr. med. S. Höcht

3.Priv.Doiz. Dr. med. B. Röper

Datum der Promotion: 16.05.2010

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	EINFÜHRUNG .....	2
1.1.1	<i>Malignome von Kopf und Hals</i> .....	2
1.1.1.1	Ätiologie und Risikofaktoren.....	3
1.1.1.2	Staging.....	4
1.1.1.3	Therapiekonzepte.....	5
1.1.2	<i>Strahlentherapie der Kopf-Hals-Tumoren</i> .....	6
1.1.2.1	Methoden .....	6
1.1.2.2	Klinische Resultate .....	7
1.1.2.3	Planungsmethoden.....	7
1.2	FRAGESTELLUNG DER ARBEIT .....	11
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>13</b>
2.1	PATIENTEN .....	13
2.2	PROCEDERE DER BESTRAHLUNGSPLANUNG.....	13
2.2.1	<i>Standard-Bestrahlungsfelder</i> .....	13
2.2.2	<i>3 D-Planung</i> .....	17
2.3	EVALUATION .....	17
2.4	DATENAUSWERTUNG UND STATISTIK.....	19
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>20</b>
3.1	PATIENTENDATEN UND ANAMNESE.....	20
3.2	TUMORVOLUMEN (GROSS TUMOR VOLUME, GTV).....	22
3.3	KLINISCHES ZIELVOLUMEN (CLINICAL TARGET VOLUME, CTV).....	24
3.3.1	<i>Interindividuelle Variabilität des Zielvolumens</i> .....	24
3.3.2	<i>Qualitative Unterschiede bei der Konturierung des klinischen Zielvolumens</i> .....	27
3.3.2.1	Retropharyngealraum dorso-cranial .....	27
3.3.2.2	Anteriore Kontur in Level III.....	28
3.3.2.3	Laterale und kaudale Kontur in Level IV und V (supraklavikuläre Region).....	29
3.4	INTRAINDIVIDUELLE BEURTEILUNG DES PLANUNGSZIELVOLUMENS (PLANNED TARGET VOLUME, PTV) .....	30
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>32</b>
4.1	INTER-OBSERVER-VARIABILITÄT DER ZIELVOLUMENBESTIMMUNG.....	32
4.1.1	<i>Gross tumor volume (GTV)</i> .....	33
4.1.2	<i>Clinical tumor volume (CTV)</i> .....	34
4.2	INTRAINDIVIDUELLE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN STANDARD- UND 3 D-PLANUNG.....	35
4.3	STANDARD- VS. 3 D-PLANUNG .....	37

4.4	SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	38
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>39</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>49</b>
7.1	STADIENEINTEILUNG DER KOPF-HALS-TUMOREN .....	49
7.2	VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN .....	54
7.3	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	55
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>57</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>58</b>
<b>10</b>	<b>EIDESTÄTTLICHE ERKLÄRUNG.....</b>	<b>59</b>

## 1 Einleitung und Problemstellung

Malignome von Kopf und Hals sind Tumoren, die in aller Regel von den Schleimhäuten der oberen Atemwege, der Mundhöhle bzw. der Nasennebenhöhlen ausgehen. Sie werden häufig erst spät, d. h. im lokal fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die primäre Strahlentherapie unter kurativer oder palliativer Indikation stellt einen der wesentlichen Teile der meist multimodalen Therapiekonzepte dar; durch das Vorhandensein zahlreicher strahlensensibler Strukturen im Therapiegebiet (v. a. Schleimhäute, Speicheldrüsen) ist dabei der Kompromiss zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit der Strahlentherapie oft nicht leicht zu erzielen.

Ein wichtiger und unabhängiger Prädiktor des Ansprechens eines Tumors auf die Strahlentherapie ist – auch unabhängig vom klinischen Stadium – dessen Volumen (DUBBEN et al. 1998); die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Tumorkontrolle sinkt exponentiell mit steigendem Volumen ab. Dabei kann das Volumen eines Tumors bei gleichem pT-Stadium um eine Faktor bis zu 100 variieren; damit ist das Tumolvolumen zusätzlich zum Stadium auch ein maßgebliches Kriterium für die Planung der Bestrahlung. Wird diese unter kurativer Intention durchgeführt, dann ist im gesamten Tumolvolumen eine suffizient tumorizide Strahlendosis im für den Tumor relevanten Dosis-Wirkungsbereich anzustreben (ROSENTHAL und BLANCO 2005); gleichzeitig gilt es dabei aber, die im Bereich von Kopf und Hals besonders zahlreichen Risikoorgane, die zudem oft in enger räumlicher Nachbarschaft zum Tumor lokalisiert sind, zu schonen.

Da die Prognose der lokal fortgeschrittenen Stadien ungünstig ist, wird intensiv nach technischen Möglichkeiten gesucht, das „therapeutische Fenster“ zu optimieren, d. h. die Strahlendosis im Bereich der tumorösen Veränderungen zu erhöhen und gleichzeitig die Schonung nicht betroffener, strahlensensibler Strukturen zu verbessern. Dies kann mit Bestrahlungsplanung aufgrund dreidimensionaler Daten erreicht werden.

Das Ziel der 3D-Planung ist es, den Übergang von Tumor- zu gesundem Gewebe möglichst passgenau durch einen Übergang von tumorizider zu gewebeschonender – idealerweise wäre dies eine Nulldosis – Strahlendosis ‚abzubilden‘.

Durch die Einführung und routinemäßige Anwendung der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung und der konformierenden Bestrahlungstechniken sind die Möglichkeiten der Strahlentherapie der Malignome von Kopf und Hals bedeutend verbessert worden (HEVEZI 2003); insbesondere reduziert diese die Toxizität durch eine bessere Schonung der besonders empfindlichen

Schleimhäute von Oropharynx und Ösophagus sowie der Speicheldrüsen (PARLIAMENT et al. 2004, PORTALURI et al. 2006, SAIBISHKUMAR et al. 2007).

Im Unterschied zu der konventionellen Bestrahlungsplanung mit Standardfeldern werden bei der computergestützten dreidimensionalen Planung ein klinisches (CTV) und ein Planungs-Zielvolumen (PTV) festgelegt, die die Konfiguration des Bestrahlungsfeldes bestimmen. Dieses komplexere Verfahren impliziert – trotz vorhandener Leitlinien eine stärkere Abhängigkeit der Ergebnisse vom Untersucher (interindividuelle Variabilität); zusätzlich können Abweichungen zwischen Standard- und 3D-Planung durch den gleichen Untersucher (intraindividuelle Variabilität) auftreten. Beide Formen der Abweichung werden in der vorliegenden Arbeit untersucht.

## 1.1 Einführung

### 1.1.1 Malignome von Kopf und Hals

Der Begriff „Kopf-Hals-Tumoren“ umfasst eine heterogene Gruppe bösartiger Tumoren – in der deutlichen Mehrzahl Plattenepithelkarzinome (SCCHN) unterschiedlicher Differenzierung – im Bereich von Mund, Nase, Rachen und Hals. Diese Tumoren sind – bei erheblichen regionalen Unterschieden – insgesamt relativ häufig: Die Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen der Lippe, Mundhöhle und des Pharynx liegt zwischen 1,8 (Frauen in Japan) und 47 (Männer in Malaysia) pro 100.000/Jahr; in Westeuropa liegt die Inzidenz bei 3,2/100.000/Jahr für Frauen und 16,6/100.000/Jahr für Männer (LOCKHART et al. 1998, REICHART 2001). In den USA traten im Jahr 2007 45.660 Neuerkrankungen und 11.210 Todesfälle auf (JEMAL et al. 2007). In Deutschland verstarben im Jahr 2006 insgesamt 4734 Menschen an Tumoren von Kopf und Hals, davon 1111 (23,5 %) Frauen; dies machte 2,18 % der malignombedingten bzw. 0,58 % aller Todesfälle aus (STATISTISCHES BUNDESAMT 2008). International wurde in den letzten 2 Jahrzehnten ein leichter Rückgang der Inzidenz berichtet (RIES et al. 2008); in Deutschland war innerhalb der letzten Jahre die Gesamtzahl relativ konstant, wobei sich allerdings eine – am ehesten durch das häufigere Rauchen bedingte – Zunahme des Anteils der Frauen abzeichnet.

Kopf-Hals-Tumoren werden oft erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert: Nach der aktuellen amerikanischen SEER-Statistik (RIES et al. 2008) befinden sich etwa zwei Drittel der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen Stadium (klinisches Stadium III oder IV [vgl. Tabelle 8, Seite 53], meist aufgrund von Lymphknotenmetastasen). Zudem wachsen Kopf-Hals-Tumoren häufig aggressiv, so dass die Prognose insgesamt eher ungünstig ist. Eine zentrale Rolle bei der Behandlung spielt die Strahlentherapie; aufgrund der engen räumlichen Beziehung zu sensiblen Geweben, insbesondere Schleimhäute, Speicheldrüsen und Myelon, ist das Erzielen einer ausreichenden Wirksamkeit bei akzeptabler Toxizität für nicht erkrankte Nachbargewebe schwierig, was technischen Modifikationen der Bestrahlung wie der dreidimensionalen Planung (GRÉGOIRE et al. 2003a) oder der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (LEE und LE 2008) bei diesen Tumoren eine besondere Bedeutung verleiht.

#### *1.1.1.1 Ätiologie und Risikofaktoren*

Die Ursachen für die Entstehung der Kopf-Hals-Tumoren sind nicht in allen Details geklärt; man muss nach heutigem Erkenntnisstand unter anderem auch von einer genetischen Prädisposition ausgehen (STURGIS und WEI 2002, SUAREZ et al. 2006, BÁEZ 2008). Aus der geographisch sehr unterschiedlichen Tumorfrequenz ergibt sich aber, dass Umweltfaktoren eine wichtige pathogenetische Rolle bei der Krebsentstehung spielen.

Zu den auslösenden Faktoren zählen vor allem exogene Noxen wie das Rauchen und der Alkoholkonsum (BLOT et al. 1988, TUYNS et al. 1988, PERKINS und PERKINS 2001, TALAMINI et al. 2002, ARGIRIS und ENG 2003, VINEIS et al. 2004): Raucher erkranken im Vergleich zu Nichtrauchern bis zu sechsmal häufiger an bösartigen Neubildungen von Mund und Rachen, und in Kombination mit Alkohol erhöht sich das Risiko weiter dramatisch (MOORE 1971, MARSHALL et al. 1992, ARGIRIS und ENG 2003, HASHIBE et al. 2006, ALDINGTON et al. 2008, PELUCCHI et al. 2008).

Weitere evidenzbasierte Risikofaktoren sind chronisch-mechanische Reizungen und Entzündungen in der Mundhöhle, z. B. durch schlecht sitzende Zahnprothesen oder scharfkantige Füllungen sowie eine vernachlässigte Mundhygiene (MAIER et al. 1991, SAWYER und WOOD 1993). Für einen Teil der regionalen Risikounterschiede dürfte das Kauen von Betelnussextrakten verantwortlich sein (WARNAKULASURIYA 2002, PROIA et al. 2006); der Konsum von Cannabis galt lange ebenfalls als gesicherter Risikofaktor, seine Bedeutung ist heute allerdings umstritten (ALDINGTON et al. 2008).

Des Weiteren konnten Viren, wie das humane Papilloma-Virus (HPV) oder das Epstein-Barr-

Virus (EBV) als ätiologisch bedeutend für die Karzinomentstehung nachgewiesen werden (SMITH et al. 1998, KAMEL et al. 2003, KLEIST et al. 2004). Besonders die Prävalenz eines HPV-Nachweises bei Karzinomen von Kopf und Hals ist sehr hoch (ARGIRIS et al. 2008), so dass ein HPV-Nachweis – wie in jüngster Zeit auch für das Zervixkarzinom diskutiert – möglicherweise als Screening-Verfahren zur Früherkennung von Risikopatienten in Frage kommen könnte. Derzeit ist dies aber noch nicht praktikabel, da die Frequenz eines HPV-Nachweises in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation und dem Nachweisverfahren stark variiert (TERMINE et al. 2008).

Weiter von Bedeutung sind berufsbedingte Faktoren wie das Arbeiten ohne Schutzvorrichtungen in der Farben- und Lackindustrie, das Inhalieren von Holzstäuben bei Tischlern und eine Exposition gegenüber Steinkohlenteer oder Teerdestillaten (SHANGINA et al. 2006, GILLISON 2007).

Protektiv gegenüber der Entwicklung von SCCHN wirkt sich der häufige Verzehr von Obst und frischem Gemüse aus, was überwiegend auf den antioxidativen Effekt der Vitamine A und C zurückgeführt wird (PAVIA et al. 2006).

#### *1.1.1.2 Staging*

Die Stadieneinteilung ist naturgemäß bei einer so heterogenen Gruppe von Tumoren, wie sie die Malignome von Kopf und Hals darstellen, nicht unkompliziert; sie erfordert eine Adaptation des TNM-Systems – besonders der T-Stadien – an die spezifischen Erfordernisse dieser Tumorgruppe. Die TNM-Stadieneinteilung der Kopf-Hals-Malignome erfolgt meist nach den Kriterien des AJCC (PATEL und SHAH 2005) und ist im Anhang der Arbeit dargestellt [Tabelle 6]).

Neben der Tatsache der Lymphknotenmetastasierung als solcher hat auch die Lokalisation der Lymphknotenmetastasen einen erheblichen prognostischen Einfluss; diese wird in so genannte Levels (I-VII) eingeteilt, wobei die Prognose mit steigender Anzahl tumorbefallener Lymphknoten ungünstiger wird (Abbildung 1). Bislang haben diese Level in die klinische Stadieneinteilung noch keinen Eingang gefunden, sie werden separat beurteilt und vermerkt (PATEL und SHAH 2005).

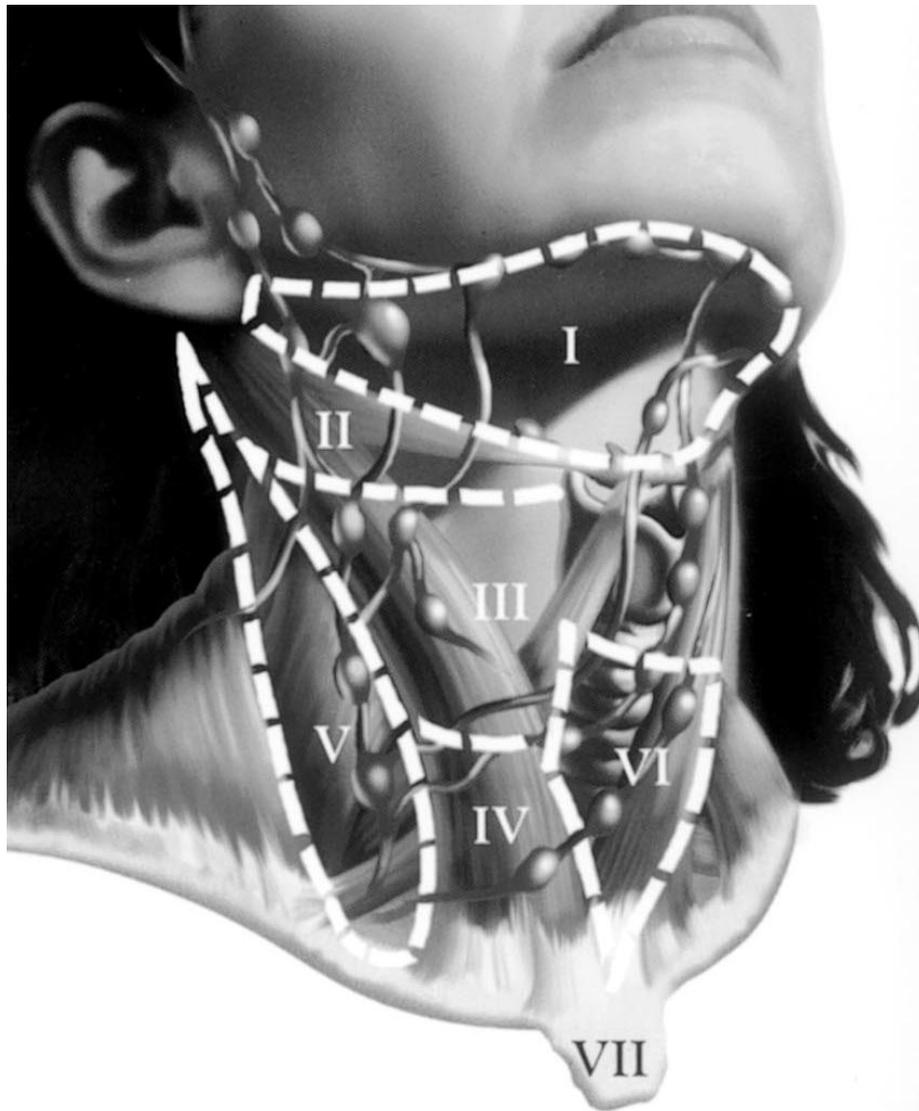


Abbildung 1: Level der Lymphknotenmetastasierung (ROBBINS et al. 2002)

### 1.1.1.3 Therapiekonzepte

Die Behandlung der Kopf-Hals-Tumoren ist aufgrund ihrer morphologischen Heterogenität und der häufig bereits erfolgten Lymphknotenmetastasierung multimodal, und es kommen alle Modalitäten der onkologischen Therapie – also Operation, Strahlen- und/oder Chemotherapie – zur Anwendung. Die Indikationen für die einzelnen Therapiekonzepte ergeben sich sowohl aus der Lokalisation als auch aus dem Stadium des Tumors; auch bei morphologisch an sich kurablen Geschwülsten kann sich aus der anatomischen Situation eine Kontraindikation für ein radikales chirurgisches oder strahlentherapeutisches Vorgehen ergeben (ARGIRIS et al. 2008):

- **Operation:** Die Operation kann in allen Stadien der SCCHN zur Anwendung kommen; je nach dem Stadium ist ihre Intention entweder kurativ (Stadien I und II) oder – im Sinne einer Reduktion der Tumormasse – palliativ. In frühen Stadien wird der Operation dabei gegenüber der an sich gleich wirksamen Strahlentherapie wegen der Vermeidung strahleninduzierter Nebenwirkungen der Vorzug gegeben. Die Einführung mikrochirurgischer Techniken der Resektion und Rekonstruktion hat in entsprechend ausgestatteten Zentren in den letzten Jahren zu einer zunehmenden Bedeutung der Operation auch bei Tumoren der lokal fortgeschrittenen Stadien geführt.
- **Chemotherapie:** Die Chemotherapie hat sich in den letzten Jahren von einer rein palliativen Maßnahme zu einer wichtigen Komponente der Therapie lokal fortgeschrittener Formen entwickelt (COHEN et al. 2004) und zeigte in letzter Zeit insbesondere in Kombination mit der Bestrahlung vielversprechende Ergebnisse (LORCH et al. 2008, BURRI und LEE 2009).
- **Strahlentherapie:** Trotz unbestreitbarer Fortschritte in der operativen und systemischen Behandlung der SCCHN stellt die kurative oder adjuvante Strahlentherapie auch heute den zentralen Bestandteil der meisten therapeutischen Konzepte dar. Für einige Tumormformen (etwa von Glottis, Zungengrund oder Tonsillen) lassen sich mit Radio-Monotherapie hohe Tumorkontrollraten erzielen, und bei den meisten anderen ist die Bestrahlung ein wichtiger Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzepts. Fortschritte in der Strahlenapplikation selbst, aber besonders auch in der prätherapeutischen Bildgebung und Bestrahlungsplanung, haben die Anwendung der Strahlentherapie in den letzten Dekaden revolutioniert und ermöglichen eine früher undenkbare Wirksamkeit bei akzeptabler Toxizität. In den weitaus meisten Fällen ist die primäre Strahlentherapie heute Behandlungsmethode der Wahl (Näheres dazu siehe 1.1.2, Seite 6ff).

## 1.1.2 Strahlentherapie der Kopf-Hals-Tumoren

### 1.1.2.1 *Methoden*

Die Strahlentherapie der SCCHN wird typischerweise in täglichen Fraktionen von 1,8-2,0 Gy an 5 Tagen in der Woche mit einer Gesamtdosis von 70 Gy in 7 Wochen verabreicht (FOWLER 2008).

Längere Unterbrechungen zwischen den Bestrahlungsintervallen oder eine größere Verzögerung des Bestrahlungsbeginns nach Operation sind unerwünscht, da es durch Repopulation der Tumorzellen zu häufigeren Rezidiven kommt (SUWINSKI et al. 2003, BESE et al. 2007); um die Balance zwischen Wirksamkeit und Toxizität zu verbessern, wurden auch Modifikationen der Fraktionierung (Hyperfraktionierung oder akzelerierte Hyperfraktionierung [STADLER et al. 2006]) sowie neue Verfahren wie die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) angewendet (LEE und LE 2008, LEE und TEREZAKIS 2008).

Eine weitere Modifikation ist die Kombination der Strahlentherapie mit der Chemotherapie (ARGIRIS et al. 2008, LANGER 2008).

### *1.1.2.2 Klinische Resultate*

Die Resultate der Strahlentherapie sind sehr stark stadienabhängig; während in den klinischen Stadien I und II beim überwiegenden Teil der Patienten komplette Remissionen erzielt werden (ARGIRIS et al. 2008), ist die Prognose bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien heute immer noch begrenzt; allerdings wurden durch zunehmend aggressivere kombinierte Behandlungsmethoden in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt, und die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren liegt nach solchen Behandlungen bei 40-50 % (LORCH et al. 2008, POSNER und VERMORKEN 2008, BURRI und LEE 2009).

Die Nebenwirkung, die die Lebensqualität der Patienten nach Strahlentherapie am stärksten und nachhaltigsten beeinträchtigt, ist die Xerostomie infolge einer strahlenbedingten Schädigung der Funktion der Speicheldrüsen (BRAAM et al. 2007).

### *1.1.2.3 Planungsmethoden*

Die Strahlentherapie beinhaltet neben der Möglichkeit, eine Tumorerkrankung zu heilen, immer auch die Gefahr schwerwiegender Schädigungen an gesundem Gewebe.

Grundsätzliche Ziele der Bestrahlungsplanung sind:

- Niedrige Dosis außerhalb des Zielvolumens; diese sollte gesunde Gewebe in Struktur und Funktion möglichst wenig beeinträchtigen.

- Hoher Dosisgradient zu kritischen Normalgeweben: Idealerweise würde die „letzte“ Tumorzelle noch die volle Wirkdosis erhalten, die benachbarte gesunde Zelle aber keinerlei Strahlung; dieser Zustand ist in der Realität naturgemäß nicht vollkommen zu erreichen, wird aber in Form eines möglichst steilen Dosisabfalls am Rand des Bestrahlungsfeldes angestrebt.
- Homogene, tumorizide Dosis im Zielvolumen.

Die Genauigkeit der Strahlentherapie ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Es wurden Anstrengungen unternommen, die Herkunft von (maschinen- und/oder patientenbezogenen) Ungenauigkeiten zu verstehen und ihren jeweiligen Einfluss zu beurteilen. Daraus entstand eine Empfehlung der ICRU (1993), die sich mit der Minimierung dieser Effekte beschäftigt und hierfür verschiedene Sicherheitssäume des Zielvolumens definiert (Tabelle 1):

- Makroskopisches Tumolvolumen, GTV (gross tumor volume): Das GTV ist die tast- und sichtbare Ausdehnung der bösartigen Neubildung. Es bezieht nicht nur den in den bildgebenden Verfahren (CT, MRT, etc.) ermittelten Primärtumorbereich ein, sondern auch Lymphknotenmetastasen.
- Klinisches Zielvolumen, CTV (clinical target volume): Das CTV kennzeichnet das GTV und mikroskopische Ausläufer des Tumors sowie Regionen der wahrscheinlichen subklinischen Ausdehnung, die zusätzlich behandelt werden müssen, aber nicht mit den diagnostischen Techniken erkennbar sind. Somit beinhaltet das CTV das rein anatomische Tumolvolumen, das bestrahlt werden muss, um eine lokale Kontrolle über den Tumor zu bekommen.
- Planungszielvolumen, PTV (planning target volume): Das PTV ist eine rein geometrische Erweiterung des CTV; es wird notwendig, um geometrische Ungenauigkeiten wie Organverschiebung oder Patientenpositionierung, aber auch Ungenauigkeiten in der Dosisapplikation, mit einzuschließen. Bei jeder neuen Positionierung der fraktionierten Therapie am Bestrahlungsgerät muss sich das CTV im PTV befinden.

Der grundsätzliche Unterschied zwischen CTV und PTV sind die unterschiedlich definierten Koordinatensysteme. Während das CTV in Koordinaten der Bildgebung – z. B. der CT-Aufnahmen – angegeben ist, bezieht sich das PTV auf das Raumkoordinatensystem und somit auf ein zu bestrahlendes Volumen im Bestrahlungsraum. Die maximale Ausdehnung des PTV kann, um in jeder Situation das CTV einzuschließen, zur Überdosierung im gesunden Gewebe führen, oder es werden strahlensensitiven Organen zu hohe Strahlendosen verabreicht. Durch die daraus resultierenden möglichen Nebenwirkungen wurde von der ICRU eine weitere Größe definiert, die so genannten Risikoorgane OAR („organs at risk“). OARs sind Organe, die eine sig-

nifikante Antwort in Form von Nebenwirkungen auf eine Überdosierung aufweisen. Sie können durch ihre Nähe zu dem PTV die Bestrahlungsplanung beeinflussen, da sie nicht dessen maximale Ausbreitung erlauben.

Tabelle 1: Definition der Zielvolumina (ICRU 1993)

Name	Abkürzung	Definition
Gross tumor volume	GTV	Gesamte tastbare, in der Bildgebung sichtbare und/oder anders demonstrierbare Ausdehnung und Lokalisation der malignen Neubildung
Clinical target volume	CTV	Ein Gewebsvolumen, das ein GTV und/oder subklinische mikroskopische Absiedlungen erfasst; dieses Volumen muss in der Bestrahlung abgedeckt werden, um eine Heilung zu erreichen.
Internal target volume	ITV	CTV unter Einbeziehung des durch Organbewegungen abgedeckten Bereichs
Planning target volume	PTV	Geometrisches Konstrukt, das den Nettoeffekt aller möglichen geometrischen Variationen und Ungenauigkeiten berücksichtigt, um eine suffiziente Strahlendosis im CTV sicherzustellen
Treated volume	TV	Das Volumen, das von einer Isodosen-Oberfläche eingeschlossen wird, die vom Radioonkologen unter Berücksichtigung des Behandlungsziels festgelegt wird
Irradiated volume	IRV	Das Gewebsvolumen, das eine im Vergleich zur normalen Gewebstoleranz signifikante Strahlendosis erhält
Organs at risk	OAR	Normale Gewebeteile, deren Strahlensensibilität die Bestrahlungsplanung und/oder applizierte Dosis signifikant beeinflussen kann

Die herkömmliche „zweidimensionale“ Bestrahlungsplanung orientiert sich an knöchernen Landmarken mit Standardeinstellungen, wobei die Übertragung der CT-Informationen subjektiv und gedanklich erfolgt. Einem gänzlich anderen Prinzip folgt die 3-dimensional konformale Strahlentherapie, bei dem die zu behandelnde Körperregion in den Überschneidungsbereich der

Achsen mehrerer Strahlen platziert wird, die aus unterschiedlichen Richtungen einwirken (Isozentrum), und durch individuell geformte Bleibenden oder Anpassung der beschleunigerseitig vorhandenen Blenden des Multileafkollimators (MLC) der Zielkontur angepasst sind (ICRU 1993).

Zur Vermeidung intolerabler Nebenwirkungen wird eine geplante Strahlentherapie am Computer simuliert, und die Berechnungsergebnisse werden vom Strahlentherapeuten beurteilt. Hierbei müssen die verschiedenen Bereiche der Bestrahlungsplanung eine einheitlich hohe Qualität aufweisen und exakt aufeinander abgestimmt sein.

An jedem Punkt der Bestrahlungsplanung ist das Verfahren kritisch zu hinterfragen. Erscheint die Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen größer als der Nutzen der geplanten Strahlentherapie, müssen die Bestrahlungsparameter modifiziert werden; gegebenenfalls sind Kombinationsverfahren (zum Beispiel vorherige Operation oder Chemotherapie) oder ein komplett anderes Behandlungskonzept der alleinigen Strahlentherapie vorzuziehen.

Durch die Einführung und routinemäßige Anwendung der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung und der konformalen Bestrahlungstechniken sind die Möglichkeiten der Strahlentherapie vieler Tumorformen bedeutend verbessert worden; insbesondere reduziert diese die Toxizität durch eine bessere Schonung von Risikoorganen. Vorliegende Ergebnisse bei der Behandlung der Malignome von Kopf und Hals deuten gleichzeitig bei erhöhter Gesamtdosis der Strahlentherapie auf höhere Kontrollraten hin (TUBIANA und ESCHWÈGE 2000).

Bei der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung wird die Dosisverteilung räumlich unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Strahlenabsorption verschiedener Körpergewebe berechnet, und zwar mit individueller Anpassung der Feldkonturen an die Form des Zielvolumens (MCSHAN et al. 1990, VIJAYAKUMAR et al. 1992); zusätzlich besteht die Möglichkeit der nicht-koplanaren Bestrahlung, bei der die Ausrichtung der Strahlenfelder von der horizontalen Ebene abweichen kann (GRAHAM et al. 1994).

Die konformale Bestrahlungsplanung umfasst zum Erreichen der optimalen Dosisverteilung im gesunden und kranken Gewebe die folgenden Schritte:

- Immobilisation und Lagerung des Patienten
- Bildgebung (CT)
- Erfassen der Patientenanatomie
- Segmentierung der bestrahlungsrelevanten Objekte
- Definition des zu bestrahlenden Zielvolumens und der Risikoorgane

- Wahl der Bestrahlungsfelder (Einstrahl-Richtung, Größe, Energie)
- Wahl der Feldform
- Berechnung der Dosisverteilung (3 D-Dosis)
- Wiederholung der Punkte 3. bis 5. zur Planoptimierung
- Evaluierung der Dosisverteilung (Dosis-Volumen-Histogramme [DVH], Wahrscheinlichkeit von suffizienter Tumorkontrolle [TCP] und Nebenwirkungen [NTCP])
- Vorbereitung der Bestrahlung
- gegebenenfalls Simulation des Bestrahlungsplans anhand digital rekonstruierter Radiogramme und Markierung der Koordinaten am Patienten

Bei der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung ist eine wesentlich größere Datenmenge zu verarbeiten, die in erster Linie bei der Eingabe der Konturen aller strahlentherapeutisch relevanten Objekte („volumes of interest“, VOI), aber auch bei der Berechnung und der Beurteilung der Pläne mit einem deutlich höheren Aufwand verbunden ist. Während die VOI-Definition durch spezielle Segmentationsverfahren erleichtert wird und die Planberechnung weitgehend automatisiert abläuft, ist für die exakte Beurteilung (Evaluation) eines dreidimensionalen Bestrahlungsplanes das gesamte Datenvolumen vom Strahlentherapeuten zu untersuchen und zu beurteilen.

## 1.2 Fragestellung der Arbeit

Beim Wechsel von der herkömmlichen zweidimensionalen zur computergestützten 3 D-Planung kann sich die Bestrahlung wesentlich dadurch ändern, dass ein klinisches (CTV) und ein Planungs-Zielvolumen (PTV) im Planungs-CT definiert werden und die Feldkonfiguration bestimmen. Dabei gibt es prinzipiell zwei unterschiedliche Quellen der Variabilität: Zum einen kann trotz Anwendung von Leitlinien und Konsensusempfehlungen das Tumolvolumen von mehreren Untersuchern unterschiedlich konturiert werden (*interindividueller* Variabilität), zum anderen treten Abweichungen zwischen dem Planungsvolumen nach zwei- bzw. dreidimensionaler Planung durch den gleichen Untersucher auf (*intraindividuelle* Variabilität).

Daher wurden die interindividuelle Variabilität bei der CTV-Konturierung bei Verwendung schriftlicher Richtlinien sowie die intraindividuelle Variabilität der PTV-Definition (Standard-

felder versus 3 D-Felder) für Tumoren von Kopf und Hals untersucht. Zielgrößen der Untersuchung waren

- die interindividuelle CTV-Variabilität bei Verwendung der Konsensusrichtlinien von DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG (GRÉGOIRE et al 2003b), die für spezielle Situationen mit klinikinternen Leitlinien ergänzt wurden, sowie
- die intraindividuelle Variabilität der PTV-Definition (Standardfelder versus 3 D-Felder).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

In die Untersuchung wurden neun Patienten mit inoperablen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches einbezogen, bei denen zwischen Oktober und Dezember 2004 am Vivantes Klinikum Neukölln eine Strahlentherapie durchgeführt wurde. Dabei wurde eine Dreifelder-Technik (lateral opponierende plus anteriores Halbfeld) zur kurativen Therapie untersucht.

Zur Auswertung standen CT-Bilder und –Befunde in diagnostischer Qualität sowie sämtliche klinischen Untersuchungsbefunde, insbesondere HNO-ärztlicher Befund, der Patienten zur Verfügung.

### **2.2 Procedere der Bestrahlungsplanung**

Sämtliche Planungsschritte wurden durch zwei voneinander unabhängige, erfahrene Radioonkologinnen anhand der Konsensusleitlinien von DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG (GRÉGOIRE et al 2003b) vorgenommen.

#### **2.2.1 Standard-Bestrahlungsfelder**

Zunächst erfolgte das Einzeichnen der Standardfelder in Simulationsfilme, die bei der ursprünglichen Behandlung angefertigt worden waren, aber keine Multi-Leaf-Collimator- (MLC-) Kontu-

ren enthielten. Dabei kamen zwei lateral opponierende Felder für Primärtumor und obere Halslymphknoten sowie ein anschließendes anteriores Halbfeld für die unteren Hals- und supraklavikulären Lymphknoten zur Anwendung. Die Felder wurden entsprechend der Empfehlungen aktueller Lehrbücher (u. a. ANG und GARDEN 2002) festgelegt.

Die Konturen wurden manuell in die aus der Sicht der Strahlenquelle (beam's eye view) betrachteten Felder übertragen und die MLC-Lamellen entsprechend angepasst.

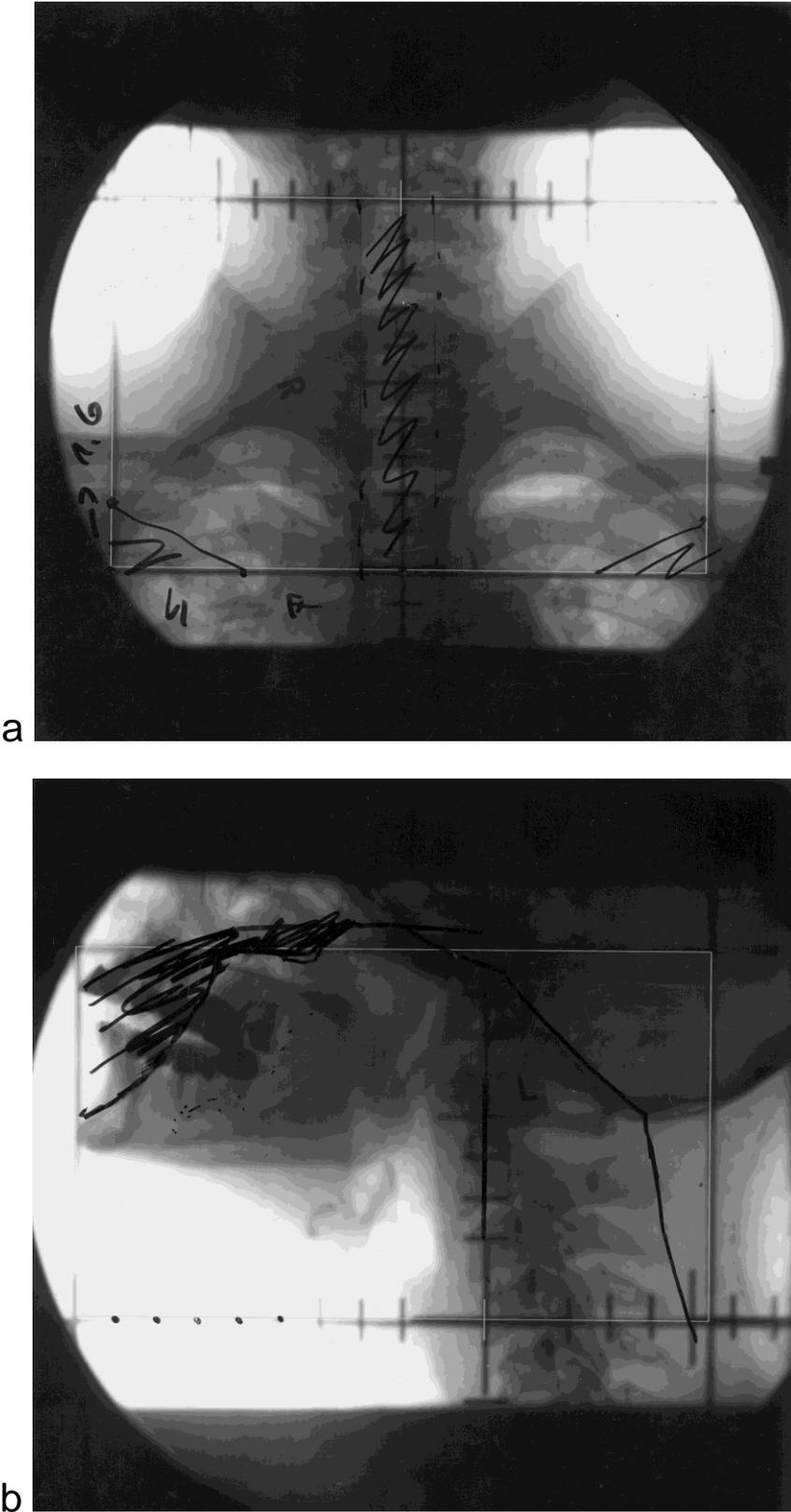


Abbildung 2: Konturierung von Patient BT durch Untersucher 1. a: anterioposteriore Aufnahme, b: laterale Aufnahme.

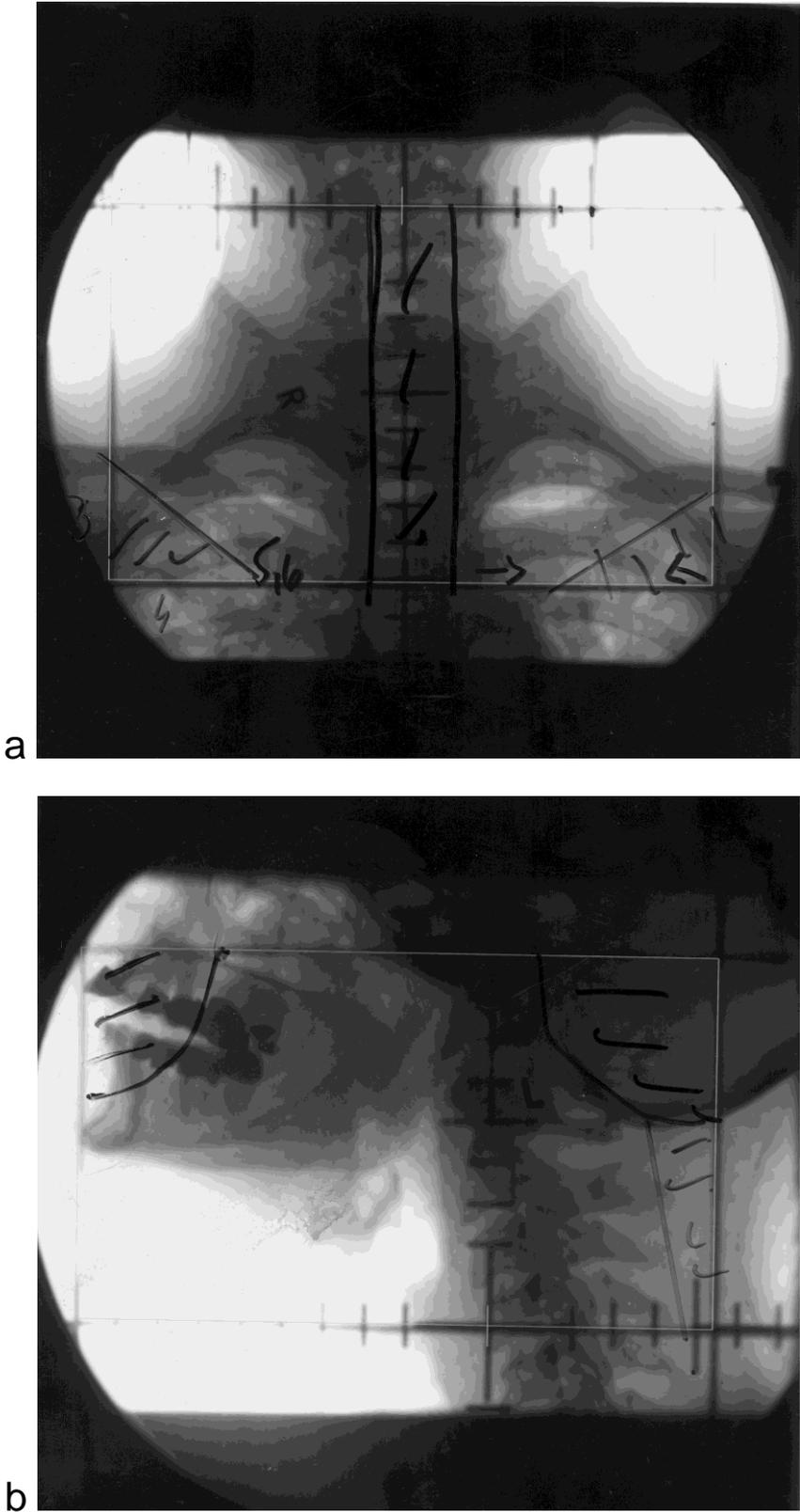


Abbildung 3: Konturierung von Patient BT durch Untersucher 2. a: anterioposteriore Aufnahme, b: laterale Aufnahme.

### 2.2.2 3 D-Planung

Nach dem Entwurf der Standardfelder wurden die MLC-Konturen der Standardfelder in den Röntgenbildern mit einem Lineal manuell vermessen – von der Wirbelsäule bis zum Feldrand – und die Bilddaten in ein 3 D-Bestrahlungsplanungssystem (Helax<sup>®</sup> TMS, MDS Nordion, Uppsala, Schweden) übertragen. Die beiden Untersucherinnen konturierten unabhängig voneinander das clinical target volume (CTV) und das planning target volume (PTV). Das PTV umschließt das CTV mit einem Sicherheitssaum, der in der vorliegenden Untersuchung mit 5 mm gewählt wurde.

Das CTV (Primärtumor + 2 cm, alle zervikalen und supraklavikulären Lymphknoten [ipsi- und ggf. kontralateral]) wurde anhand des Klinik-Therapiekonzeptes im Planungsrechner konturiert; die Konturierung der Halslymphknoten erfolgte in Anlehnung an die Konsensusempfehlungen von DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC und RTOG (GRÉGOIRE et al. 2003b).

Diese wurden für die Behandlung lokal fortgeschrittener Tumoren in einer klinikintern standardisierten Weise wie folgt modifiziert:

- Die nuchalen Lymphknoten, d. h. der Raum zwischen der Occiputkalotte des *Os occipitale* und dem 2. Halswirbelknochen, wurden ins CTV einbezogen.
- Die dorsale Begrenzung des Level V wurde am posterioren Aspekt des *Processus spinosus* festgelegt, um einen Streifen subkutanen Weichgewebes an der posterioren Halskontur von der Bestrahlung auszusparen.

Die Richtlinien wurden zwischen den beteiligten Radioonkologen zunächst diskutiert, und das Tumor-Gesamtvolumen (GTV) sowie das PTV wurden an einem Patienten gemeinsam festgelegt, bevor unabhängig die Befunde der 9 in die Untersuchung einbezogenen Patienten konturiert wurden. Die vom jeweils anderen Untersucher eingezeichneten Konturen waren den Radioonkologen zu keinem Zeitpunkt der Studie ersichtlich.

## 2.3 Evaluation

Die vom Untersucher 1 bzw. 2 bestimmten klinischen Zielvolumina (CTV1 bzw. CTV2) wurden quantitativ und qualitativ verglichen. Das Volumen, das sowohl CTV1 als auch CTV2 umfasste

(„Umfassendes Volumen“, siehe Abbildung 4) sowie das Volumen, das von beiden Untersuchern einbezogen worden war („Gemeinsames Volumen“, siehe Abbildung 4) wurde manuell konturiert und ein Konformitätsindex (Quotient aus gemeinsamem und umfassendem Volumen [KNÖÖS et al. 1998]) sowie der Anteil jedes Untersuchers am gemeinsamen Volumen berechnet.

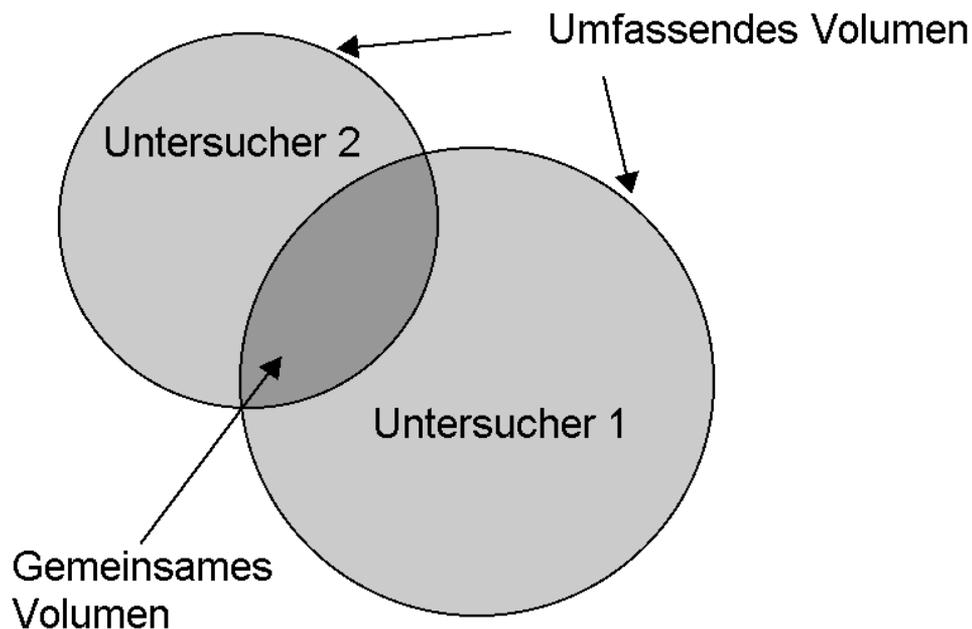


Abbildung 4: Definition der Begriffe „Gemeinsames Volumen“ und „Umfassendes Volumen“ für den Fall von 2 Untersuchern.

Die Größe der verschiedenen Volumina wurde dafür auf einer Intervallskala (in  $\text{cm}^3$ ) gemessen und durch die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung charakterisiert. Zur Untersuchung der interindividuellen Variabilität der Volumenbestimmung wurden folgende Größen benutzt:

- Gemeinsames Volumen ( $\text{cm}^3$ ): Das ist das Gewebenvolumen, das von *beiden* Untersuchern als Volumen klassifiziert wurde.
- Umfassendes Volumen ( $\text{cm}^3$ ): Das ist das Gewebenvolumen, das von *mindestens einem* der beiden Untersucher als Tumolvolumen klassifiziert wurde.
- Konformitätsindex (%): Quotient aus gemeinsamem und umfassendem Tumolvolumen. Der Konformitätsindex liegt zwischen 0 und 100 %. Je größer der Konformitätsindex, desto besser die Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchern.

- Anteil jedes Untersuchers am gemeinsamen Volumen (%): Der Anteil liegt zwischen 0 und 100 %. Je größer der Anteil, desto zuverlässiger ist die Volumenbestimmung des Untersuchers.
- Absolutwert der Differenz zwischen den Volumenbestimmungen beider Untersucher (cm<sup>3</sup>): Je größer die Differenz zwischen den Volumenbestimmungen beider Untersucher, desto weniger zuverlässig ist die Volumenbestimmung für den untersuchten Tumor.

Zur Beurteilung der geometrischen Unterschiede wurden für beide Untersucher das PTV und das korrespondierende Standardfeld visuell verglichen. Standardfelder umfassen *per definitionem* das PTV und einen Saum von ca. 5-7 mm für eine Abdeckung des PTV mit voller Dosis, d. h. das Standardfeld des Untersuchers musste das PTV großzügig und vollständig umfassen. Unterschiede in diesem Punkt implizieren intraindividuelle Variationen in der PTV-Konturierung. Die Konfiguration der Standardfelder und der korrespondierenden Felder der dreidimensionalen Planung in den konturierten CTVs wurden verglichen.

## 2.4 Datenauswertung und Statistik

Die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen zwei Variablen (zum Beispiel Tumolvolumen Untersucher 1 und Untersucher 2) erfolgte durch Berechnung des Korrelationskoeffizienten und der zugehörigen Irrtumswahrscheinlichkeit. Unterschiede zwischen abhängigen Variablen wurden durch den Wilcoxon-Test für Paardifferenzen auf statistische Signifikanz geprüft (RASCH et al. 1998, SACHS 2002).

Die Messwerte wurden in eine EXCEL-Datei eingetragen, dort wurden die beschriebenen Kenngrößen berechnet und der gesamte Datensatz für die statistische Auswertung in das Format des verwendeten Statistikprogramms STATISTICA (STATSOFT, 2002) übertragen.

Als statistisch signifikant wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten  $p < 0,05$  gewertet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientendaten und Anamnese

In die vorliegende Studie wurden Daten von 9 Patienten mit einem inoperablen Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich einbezogen. Es handelte sich um 4 weibliche und 5 männliche Patienten (Abbildung 5) im Alter zwischen 46 und 70 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von  $56,1 \pm 7,0$  Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

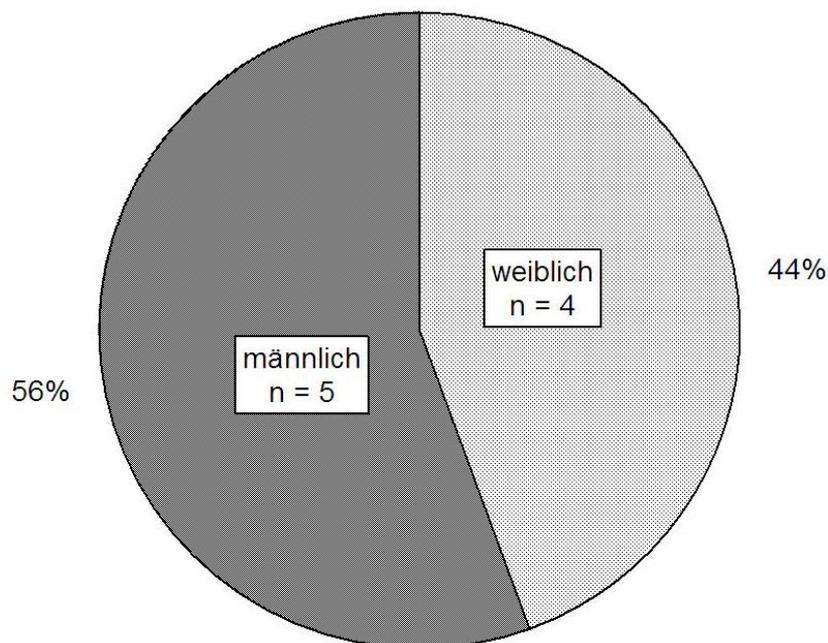


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung von Frauen und Männern in der untersuchten Stichprobe.

Tabelle 2 zeigt Angaben zu den persönlichen Daten, zur Tumorlokalisation und Tumorklassifikation aller 9 Patienten.

Tabelle 2: Persönliche Charakteristika und klinische Angaben.

	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Lokalisation</b>	<b>T</b>	<b>N</b>
<b>Patient 1</b>	weiblich	70	Oropharynx, Nasopharynx	3	3
<b>Patient 2</b>	männlich	57	Oropharynx	2	3
<b>Patient 3</b>	weiblich	50	Oropharynx, rechts	4	1
<b>Patient 4</b>	männlich	46	Mundboden	4	2
<b>Patient 5</b>	männlich	56	Oropharynx	3	3
<b>Patient 6</b>	männlich	63	Zungengrund	4	2
<b>Patient 7</b>	weiblich	57	Mundhöhle, Oropharynx	4	1
<b>Patient 8</b>	männlich	53	Tonsillen	3	3
<b>Patient 9</b>	weiblich	53	Oropharynx (weicher Gaumen, Ovula, links)	2	0
<b>Mittelwert</b>		56			

Die Tumorgrößen wurden nach der TNM klassifiziert (Tabelle 3). Die häufigste Kombination von Tumorgröße und Lymphknotenbefall war T3N3 (3 Patienten), gefolgt von T4N1 und T4N2 (je 2 Patienten).

Tabelle 3: Gegenüberstellung des T- und N-Stadiums der TNM-Klassifikation.

<b>T</b>	<b>N</b>				<b>Zeile</b>
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Gesamtzahl der Patienten</b>
<b>2</b>	1	-	-	1	2
<b>3</b>	-	-	-	3	3
<b>4</b>	-	2	2	-	4
<b>Alle Patienten</b>	1	2	2	4	9

Ein Patient (Nummer 2) war bereits chirurgisch vorbehandelt. Bei diesem Patienten war eine komplette Neck-dissection links sowie eine supraomohyoidale Neck-dissection rechts (Resektion der submentalen und submandibulären Lymphknotengruppen sowie der oberen und mittleren Jugularisgruppe) zur Ausräumung eines Tumoreinbruchs in die linke *A. carotis interna* sowie eine breitflächige Infiltration des *M. sternocleidomastoideus* durch das Lymphknotenkonglomerat durchgeführt worden, das vorhandene Tonsillenkarzinom wurde wegen der schwierigen OP-Bedingungen nicht reseziert.

Bei den übrigen Patienten waren ausschließlich Probeexzisionen vorgenommen worden, um die klinische Diagnose histologisch abzusichern.

### 3.2 Tumolvolumen (gross tumor volume, GTV)

Das GTV war von beiden Bewertern für 7 der 9 Patienten bestimmt worden. Die Ergebnisse der Messungen enthält Tabelle 4. Arzt 1 ermittelte das Volumen im Mittel mit  $35,6 \pm 31,6 \text{ cm}^3$  (Spannweite 4 bis  $92 \text{ cm}^3$ ). Arzt 2 ermittelte das GTV im Mittel zu  $34,1 \pm 26,8 \text{ cm}^3$  (Spannweite 9 bis  $78 \text{ cm}^3$ ). Abbildung 6 zeigt die Gegenüberstellung der GTV-Messungen beider Ärzte. In einem Fall (Patient 3) war das von beiden Untersuchern bestimmte Volumen annähernd gleich. Bei 3 Patienten ermittelte Arzt 1 niedrigere Volumina als Arzt 2 und bei 3 weiteren Patienten größere Volumina als Arzt 2. Das von beiden Ärzten gemeinsam als Tumolvolumen identifizierte Gewebenvolumen betrug im Mittel  $19,9 \pm 25,6 \text{ cm}^3$ , das von mindestens einem der beiden Ärzte als GTV konturierte Gebiet umfasste im Mittel ein Volumen von  $45,3 \pm 31,3 \text{ cm}^3$ . Der Konformitätsindex ergab sich hier im Mittel zu  $34,2 \pm 22,7 \%$  (Spannweite 3,0 bis 72,0 %; Tabelle 4).

Der Anteil am von beiden Untersuchern gemeinsam als GTV klassifizierten Volumen war bei Arzt 1 mit durchschnittlich  $53,2 \pm 31,2 \%$  (3,7 bis 78,3 %) höher als bei Arzt 2 mit durchschnittlich  $42,6 \pm 27,3 \%$  (9,1 bis 92,3 %).

Die absolute Differenz der Volumenbestimmung zwischen beiden Untersuchern betrug im Mittel  $9,1 \pm 6,1 \text{ cm}^3$  (1 bis  $16 \text{ cm}^3$ ). Sie lag damit bei etwa 45,7 % des gemeinsamen Volumens und 20,0 % des umfassenden Volumens beider Ärzte. Das gemeinsame Volumen betrug im Mittel 34,2 % des umfassenden Volumens.

Der Vergleich der Volumendaten beider Untersucher ohne Berücksichtigung der anatomischen Lokalisation ergab einen Korrelationskoeffizienten zwischen den Daten der Ärzte 1 und 2 von  $r = 0,93$ . Dieser Zusammenhang war statistisch signifikant ( $p = 0,0019$ ).

Tabelle 4: Tumorvolumen (gross tumor volume, GTV, in  $\text{cm}^3$ ) bestimmt durch Arzt 1 und Arzt 2, gemeinsames Volumen, umfassendes Volumen. Konformitäts-Index als Anteil des gemeinsamen Volumens am umfassenden Volumen, Anteile von Arzt 1 bzw. Arzt 2 am gemeinsamen Volumen und absolute Differenz zwischen den Messungen von Arzt 1 und Arzt 2.

[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]
Patient	GTV (Arzt 1)	GTV (Arzt 2)	GTV gemeinsam	GTV umfassend	Konf.-Index	Anteil Arzt 1	Anteil Arzt 2	Absolute Differenz
	$\text{cm}^3$	$\text{cm}^3$	$\text{cm}^3$	$\text{cm}^3$	%	%	%	$\text{cm}^3$
1								
2	4	9	3	10	30,0%	75,0%	33,3%	5
3	24	23	4	33	12,1%	16,7%	17,4%	1
4	9	15	7	18	38,8%	77,8%	46,7%	6
5	28	44	20	55	36,4%	71,4%	45,5%	16
6	92	78	72	100	72,0%	78,3%	92,3%	14
7	65	59	32	68	47,1%	49,2%	54,2%	6
8								
9	27	11	1	33	3,0%	3,7%	9,1%	16
<b>Mittelwert</b>	<b>35,6</b>	<b>34,1</b>	<b>19,9</b>	<b>45,3</b>	<b>34,2%</b>	<b>53,2%</b>	<b>42,6%</b>	<b>9,1</b>
<b>Standardabweichung</b>	<b>31,7</b>	<b>26,8</b>	<b>25,6</b>	<b>31,3</b>	<b>22,7%</b>	<b>31,2%</b>	<b>27,3%</b>	<b>6,1</b>

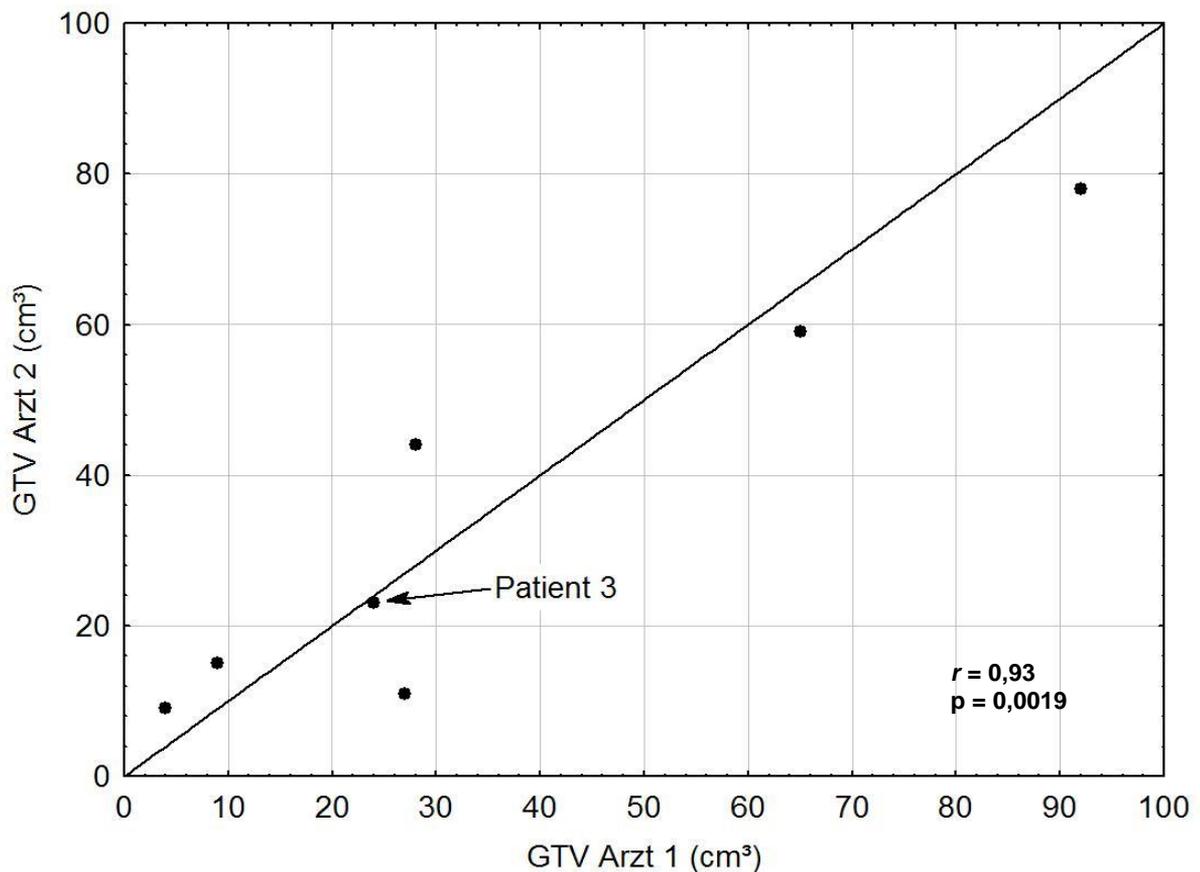


Abbildung 6: Gegenüberstellung des gemessenen Tumolvolumens (gross tumor volume, GTV, in  $\text{cm}^3$ ) für Arzt 1 und Arzt 2. Für Punkte auf der durchgezogenen Linie (Patient 3) stimmen die Größen beider Volumina überein, unabhängig von der anatomischen Übereinstimmung.

### 3.3 Klinisches Zielvolumen (clinical target volume, CTV)

#### 3.3.1 Interindividuelle Variabilität des Zielvolumens

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der Messungen des klinischen Zielvolumens (CTV). Für Arzt 1 variierte das Volumen zwischen 467 und 751  $\text{cm}^3$ . Es betrug im Mittel  $619 \pm 112 \text{ cm}^3$ . Arzt 2 ermittelte das CTV im Mittel zu  $782 \pm 212 \text{ cm}^3$  (Spannweite 530 bis 1116  $\text{cm}^3$ ). Abbildung 7

zeigt die Gegenüberstellung der CTV-Messungen beider Ärzte. Daraus geht hervor, dass Arzt 1 in 8 von 9 Fällen niedrigere Volumina bestimmte als Arzt 2. Lediglich für den Patienten 9 war das von Arzt 2 ermittelte Tumolvolumen kleiner als das von Arzt 1. Das von beiden Ärzten gemeinsam als Tumolvolumen identifizierte CTV betrug im Mittel  $545 \pm 126 \text{ cm}^3$ , das von mindestens einem der beiden Ärzte als Tumolvolumen konturierte Gebiet umfasste im Mittel ein Volumen von  $849 \pm 199 \text{ cm}^3$ . Der Konformitätsindex lag im Mittel bei  $64,3 \pm 3,6 \%$ . Er schwankte bei den 9 untersuchten Fällen in einem relativ engen Rahmen zwischen 59,0 und 68,2 % (Tabelle 5).

Der Anteil des von beiden Untersuchern gemeinsam als CTV klassifizierten Volumens war bei Arzt 1 mit durchschnittlich  $88,2 \pm 11,6 \%$  (59,2 bis 99,6 %) höher als bei Arzt 2 mit durchschnittlich  $70,6 \pm 5,6 \%$  (62,7 bis 79,6 %). Auffällig ist hierbei die deutlich geringere Variabilität dieser Abweichung bei Arzt 2: Bei diesem variierte die Differenz nur zwischen 62,7 (Patient 5) und 79,6 % (Patient 9), während die Spanne bei Arzt 1 zwischen 59,2 (Patient 9) und 99,6 % (Patient 6) lag.

Tabelle 5: Klinisches Tumolvolumen ( $\text{cm}^3$ ) bestimmt durch Arzt 1 und Arzt 2, gemeinsames Volumen, umfassendes Volumen. Konformitäts-Index als Anteil des gemeinsamen Volumens am umfassenden Volumen, Anteile von Arzt 1 und Arzt 2 am gemeinsamen Volumen und absolute Differenz zwischen den Messungen von Arzt 1 und Arzt 2.

[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]
Patient	CTV (Arzt 1)	CTV (Arzt 2)	CTV gemeinsam	CTV umfassend	Konf.-Index	Anteil Arzt 1	Anteil Arzt 2	Absolute Differenz
	$\text{cm}^3$	$\text{cm}^3$	$\text{cm}^3$	$\text{cm}^3$	%	%	%	$\text{cm}^3$
1	656	880	633	930	68,1	96,5	71,9	224
2	537	690	478	781	61,2	89,0	69,3	153
3	472	530	417	611	68,2	88,3	78,7	58
4	467	610	424	654	64,8	90,8	69,5	143
5	666	960	602	1021	59,0	90,4	62,7	294
6	751	1116	748	1175	63,7	99,6	67,0	365
7	560	732	483	805	60,0	86,3	66,0	172
8	739	983	692	1022	67,7	93,6	70,4	244
9	719	535	426	641	66,5	59,2	79,6	184
<b>Mittelwert</b>	<b>619</b>	<b>782</b>	<b>545</b>	<b>849</b>	<b>64,3</b>	<b>88,2</b>	<b>70,6</b>	<b>204</b>
<b>Standardabweichung</b>	<b>112</b>	<b>212</b>	<b>126</b>	<b>199</b>	<b>3,6</b>	<b>11,6</b>	<b>5,6</b>	<b>90</b>

Die absolute Differenz der Volumenbestimmung zwischen beiden Untersuchern betrug im Mittel  $204 \pm 90 \text{ cm}^3$  (58 bis  $365 \text{ cm}^3$ ). Sie lag damit bei etwa 37,5 % des gemeinsamen Volumens und 24,0 % des umfassenden Volumens beider Ärzte.

Der Vergleich der Größe der Volumina beider Untersucher ohne Berücksichtigung der anatomischen Lokalisation ergab einen Korrelationskoeffizienten von  $R = 0,68$ . Dieser Zusammenhang war knapp statistisch signifikant ( $p = 0,043$ ; Abbildung 7).

Arzt 2 konturierte das CTV fast durchgehend deutlich größer als Arzt 1; Ausnahme war lediglich Patient 9, bei dem das von Arzt 2 ermittelte CTV um etwa  $200 \text{ cm}^3$  niedriger lag.

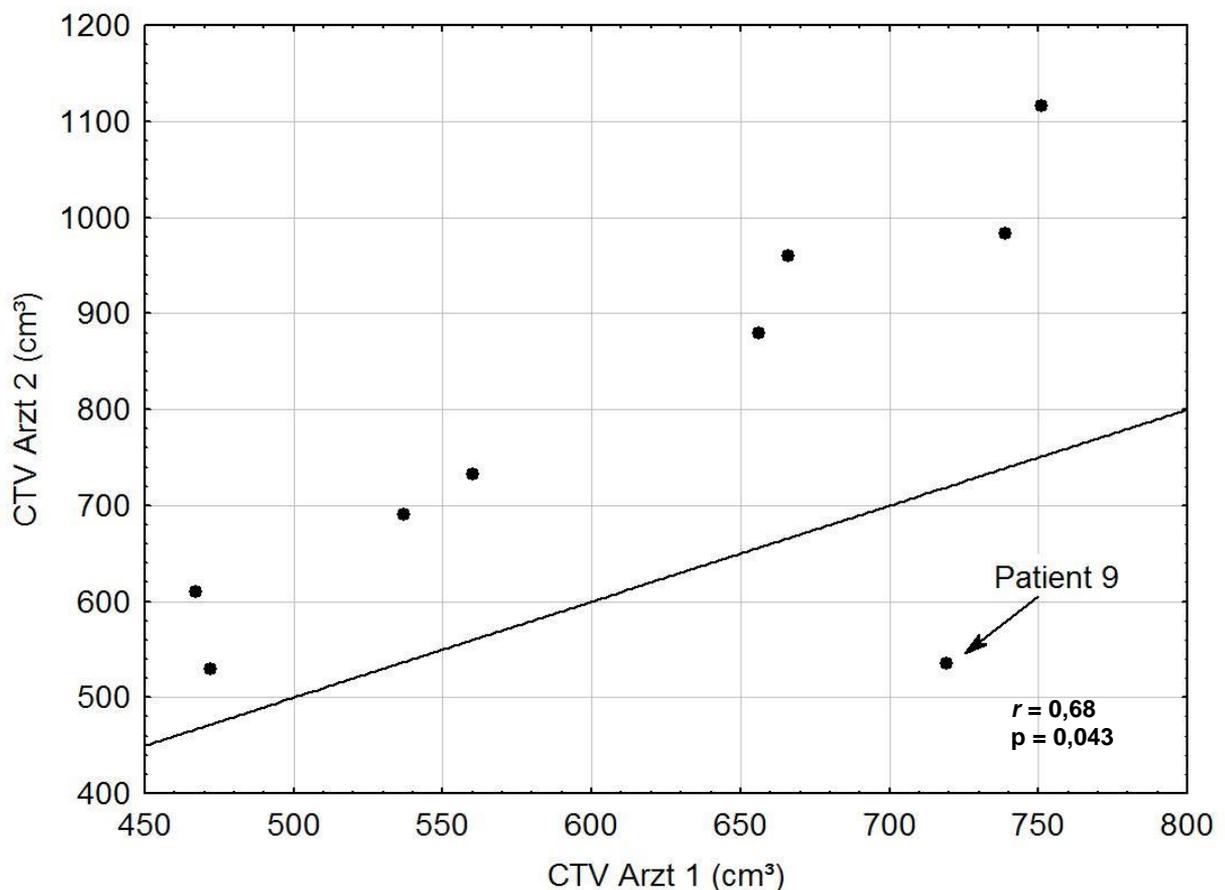


Abbildung 7: Gegenüberstellung des gemessenen klinischen Tumolvolumens (CTV) für Arzt 1 und Arzt 2. Für Punkte auf der durchgezogenen Linie stimmen die Größen beider Volumina überein, unabhängig von der anatomischen Übereinstimmung.

Ohne den „Ausreißerwert“ von Patient 9 war die Korrelation des CTV von Arzt 1 und 2 mit  $r = 0,98$  ( $p < 0,0001$ ) deutlich höher.

### 3.3.2 Qualitative Unterschiede bei der Konturierung des klinischen Zielvolumens

Bei qualitativen Auswertung der Konturierung des klinischen Zielvolumens ergaben sich zwischen Arzt 1 und Arzt 2 systematische Unterschiede. Diese Unterschiede betrafen insbesondere die Konturierung der Lymphknoten. Unterschiede in diesem Bereich waren für den überwiegenden Teil der Unterschiede in den klinischen Zielvolumina verantwortlich.

#### 3.3.2.1 *Retropharyngealraum dorso-cranial*

Bei 8 Patienten reichte das CTV bei Arzt 2 bis zum knöchernen Boden des Sphenoidalraumes. Demgegenüber konturierte Arzt 1 bis zur Schleimhaut des Nasopharynx. Dabei wurde lateral die Schädelbasis bis zum *Canalis caroticus* eingeschlossen, im Gegensatz zum Einschluss des *M. longus capitis* bei Arzt 2. Ein Beispiel der systematischen Abweichung ist in Abbildung 8 dargestellt.



Abbildung 8: Systematische Abweichung der Konturierung des klinischen Zielvolumens (CTV) für Arzt 1 (schwarze Kontur) und Arzt 2 (weiße Kontur) im Retropharyngealraum.

### 3.3.2.2 Anteriore Kontur in Level III

In Level III umfasste die anteriore Konturierung durch Arzt 2 bei 4 Patienten auch die paralaryngealen Strukturen, insbesondere den *M. sternohyoideus*. Arzt 1 zog die Kontur hier nur bis zur dorsalen Begrenzung des Muskels. Ein Beispiel illustriert Abbildung 9.

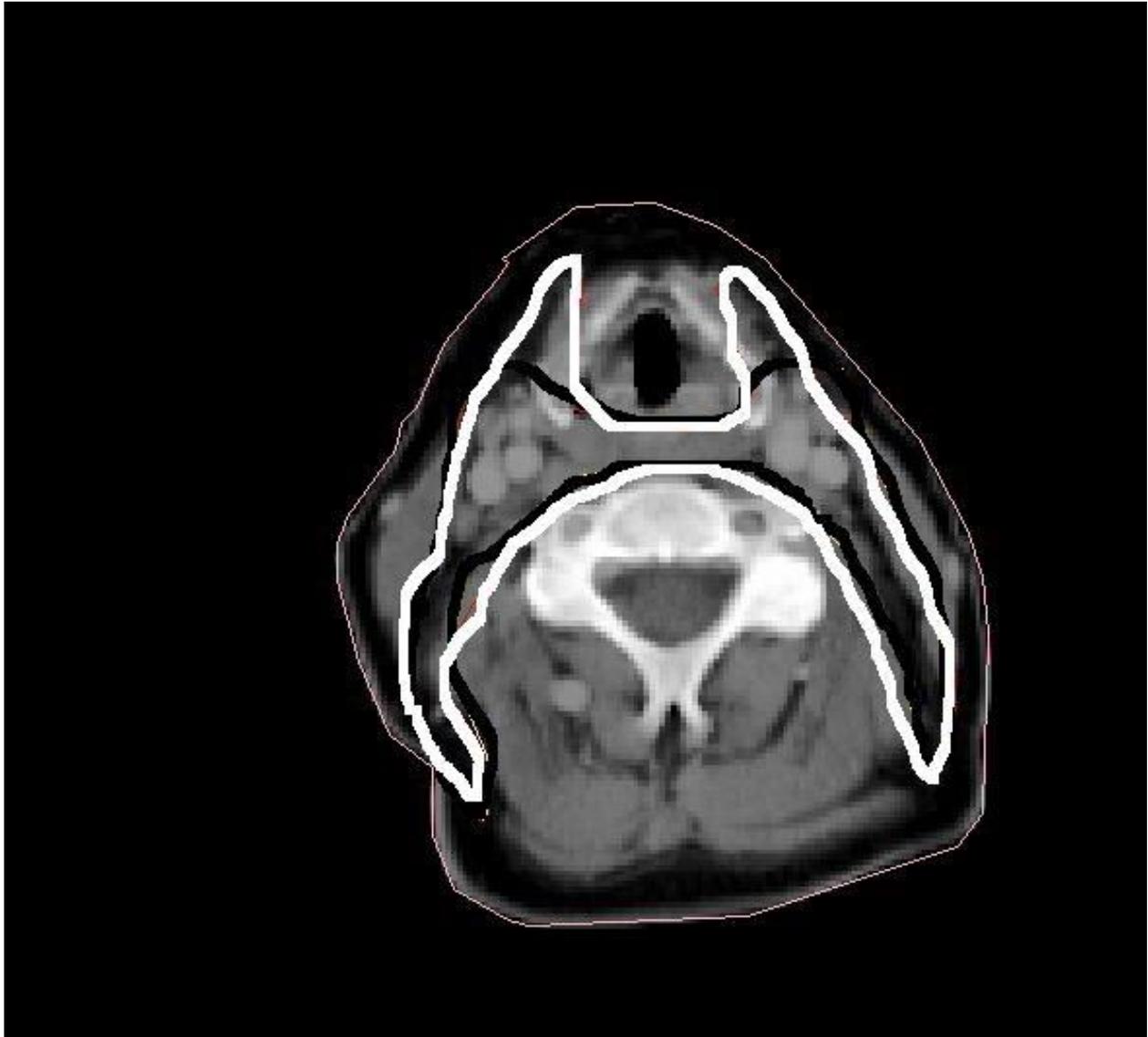


Abbildung 9: Systematische Abweichung der Konturierung des klinischen Zielvolumens (CTV) für Arzt 1 (schwarze Kontur) und Arzt 2 (weiße Kontur) im Level III.

### 3.3.2.3 Laterale und kaudale Kontur in Level IV und V (supraklavikuläre Region)

In Level IV und V wichen die dorso-lateralen und die kaudalen Begrenzungen des CTV bei 4 Patienten bei beiden Ärzten voneinander ab. Arzt 2 zog die Kontur überwiegend so, dass das gesamte dorsale Fettgewebe vor der Wirbelsäule eingeschlossen war. Die kaudale Kontur lag dabei im Bereich der oberen Kante des Sternoklavikulargelenks. Arzt 1 folgte in diesem Bereich stärker den in den Guidelines vorgegebenen Beschreibungen. Die Guidelines geben an, dass die Kontur dorsal auf die antero-laterale Begrenzung des *M. trapezius* und kaudal 2 cm kranial von

der kranialen Begrenzung des Sternoklavikulargelenkes gezogen werden soll. Beispiele für die Abweichungen demonstriert Abbildung 10.

Die Konturziehung wurde mit beiden Ärzten gemeinsam diskutiert. Dabei stellten beide Ärzte bei jeweils 4 Patienten kleinere Fehler in der eigenen Konturierung fest, die sie retrospektiv korrigieren würden.

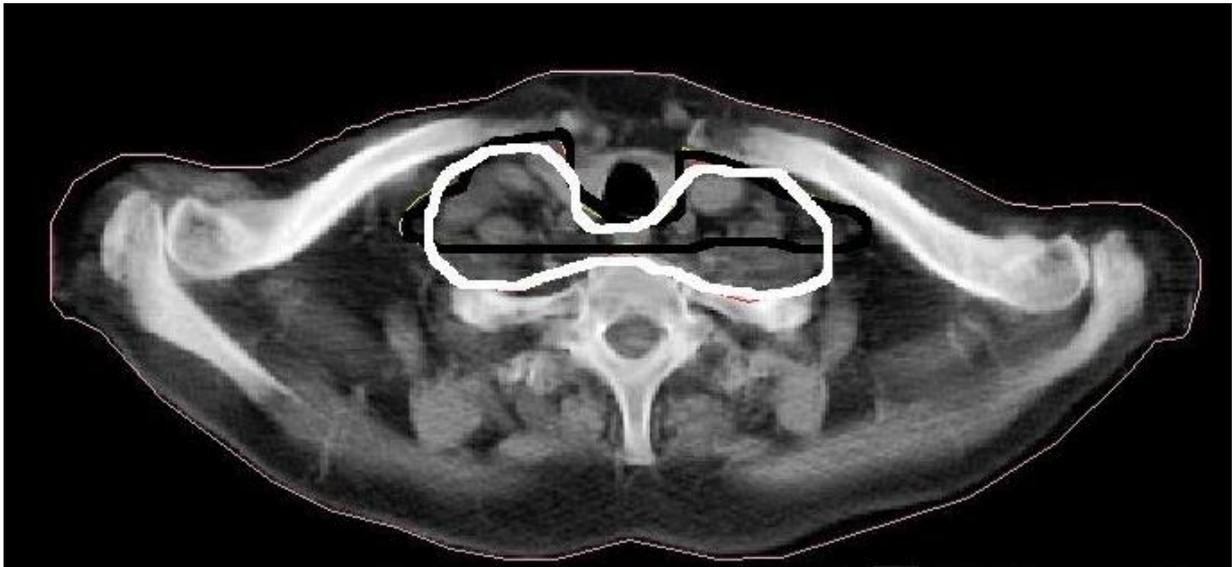


Abbildung 10: Systematische Abweichung der Konturierung des klinischen Zielvolumens (CTV) für Arzt 1 (schwarze Kontur) und Arzt 2 (weiße Kontur) im Level IV.

### 3.4 Intraindividuelle Beurteilung des Planungszielvolumens (planned target volume, PTV)

Das Standardfeld war – verglichen mit dem konturierten PTV lateral aus der Sicht der Strahlenquelle (beam's eye view) – tendenziell zu klein (und zwar um 0,5 bis 1,0 cm). Das Standardfeld war für Arzt 1 bei allen Patienten und für Arzt 2 bei 4 der 9 Patienten (davon bei zwei Patienten nur sehr knapp) inadäquat. Die gravierendsten Abweichungen waren:

- In der Konturierung beider Ärzte erfasste das laterale Feld bei jeweils 3 Patienten das GTV oder den 2 cm umfassenden Sicherheitssaum nicht.

- Ebenfalls bei beiden Ärzten enthielt das Standardfeld bei jeweils 2 Patienten keine zusätzlichen 5-7 mm für die volle Dosis im PTV.

Zusätzlich war bei 4 (Arzt 1) bzw. 2 Patienten (Arzt 2) das ap-Feld im Vergleich mit dem konturierten PTV kaudal zu lang.

Bezüglich der Lymphknotenregionen grenzte die Feldapertur zum Teil Level V aus oder war sehr nah an Level V. Dies betraf 6 (Arzt 1) bzw. 7 Patienten (Arzt 2). Die retropharyngealen Lymphknoten waren zum Teil nicht erfasst, und zwar bei 2 Patienten von Arzt 1 und einem Patienten von Arzt 2. Die größten Unterschiede fanden sich in den supraklavikulären Feldern. Hier waren die Standardfelder 1 bis 3 cm länger als die konturierten PTV. Diese Abweichung wurde bei 6 Patienten von Arzt 1 und 5 Patienten von Arzt 2 gesehen.

Insgesamt stimmten die Standardfelder bei Arzt 2 etwas besser mit dem konturierten PTV des jeweiligen Patienten überein als die Standardfelder von Arzt 1.

## 4 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung verfolgte zwei Fragestellungen, die sich aus dem Wechsel von Standardfeldern zu konformaler 3 D-geplanter Feldkonfiguration ergeben:

- Die Inter-Observer-Variabilität der Konturierung und Volumenbestimmung
- Unterschiede zwischen Standard- und 3 D-Planung

### 4.1 Inter-Observer-Variabilität der Zielvolumenbestimmung

Zunächst wirft der Übergang von der Bestrahlungsplanung anhand von Standardfeldern zur virtuellen Simulation bzw. 3 D-Planung das Problem der Volumenkonturierung auf. In der Literatur werden – unabhängig vom bestrahlten Organsystem – deutliche Diskrepanzen zwischen traditionellen und computergestützten dreidimensionalen Planungssystemen beschrieben. Im Allgemeinen werden dabei den 3 D-Planungssystemen Vorteile attestiert (HERON et al. 2003, BEDNARUK-MLYNSKI et al. 2008, WILLIAMSON et al. 2008). Grundsätzlich ist beim Wechsel von der herkömmlichen 2 D- zur computergestützten 3 D-Planung zu bedenken, dass zwei verschiedene Volumina (CTV und PTV) definiert und konturiert werden, wobei die Ergebnisse aus zwei unterschiedlichen Gründen variieren können: Einerseits aufgrund von methodenbedingter Abweichungen zwischen 2 D- und 3 D-Planung und andererseits aufgrund von Unterschieden der Konturierung durch zwei Untersucher trotz der Anwendung von Leitlinien und Konsensusempfehlungen; speziell die letztgenannte Varianzquelle kann dabei Aufschluss darüber geben, wie die Leitlinienvorschläge für Kopf-Hals-Tumoren mit Lymphknotenmetastasen umgesetzt werden. Als eine der hauptsächlichen „Fehlerquellen“ gilt dabei der – auch in computergestützten Planungssystemen eine zentrale Bedeutung besitzende – Untersucher, was sich unter anderem in teilweise erheblichen interindividuellen Unterschieden in der Tumorkonturierung bei gleichen Ausgangsparametern Ausdruck verschafft (WU et al. 2005).

Aufgrund dieser Variabilität wird die Verwendung von schriftlichen Konturierungsanweisungen – soweit vorhanden – bei der Bestrahlungsplanung empfohlen; in der vorliegenden Untersuchung kamen für den Halsbereich die zum Zeitpunkt der Untersuchung maßgeblichen Konsensusempfehlungen (GRÉGOIRE et al. 2003b) sowie einrichtungsinterne Anweisungen zur

Anwendung. Diese Richtlinien sind allerdings für den nodal negativen, nicht operierten Hals entworfen worden, weshalb sie bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen entsprechend angepasst werden mussten; für diese Anpassung enthalten sie aber – bislang noch nicht systematisch klinisch validierte – Vorschläge.

In der Literatur berichtete Rezidivanalysen legen dabei Modifikationen der o. g. Vorschläge nahe: So fanden DAWSON et al. (2000) die Mehrzahl lokaler Rezidive nach Strahlentherapie von SCCHN „in-field“, d. h. in dem Bereich, der bei der Planung als Hochrisikozone eingestuft worden war, und forderten als Konsequenz Dosis-Eskalationsstudien; aus einer ähnlichen Beobachtung leiteten CHAO et al. (2003) die Vermutung ab, dass einige Tumoren relativ strahlenresistente Subvolumina (z. B. infolge einer Hypoxie) beinhalten. Auch BUSSELS et al. (2004) sahen Rezidive ausschließlich bei Tumoren, die ganz (in 15 von 20 Fällen) oder mindestens teilweise im Hochdosisbereich gelegen hatten. EISBRUCH et al. (2004) fanden Rezidive in kontralateralen Lymphknoten, die bei der Untersuchung zur Bestrahlungsplanung klinisch und in der Bildgebung unauffällig gewesen waren, offensichtlich aber bereits subklinische Metastasen enthalten hatten; ähnliche Befunde beschrieben auch CANNON und LEE (2008).

In Anlehnung an die Vorschläge von GRÉGOIRE et al. (2003b) und als Konsequenz der genannten Beobachtungen wurde das Protokoll von GRÉGOIRE et al. (2003b) so ausgedehnt, dass es bei nodal positiven Patienten einen 1 cm breiten Saum um alle Lymphknoten mit einem Durchmesser von mehr als 1,5 cm in der kurzen Achse, das Gewebe bis zur Schädelbasis und die *Fossa jugularis* umfasste; dies betraf in der vorliegenden Studie 8 von 9 Patienten. Wenn die nuchalen Lymphknoten nicht befallen sind, sieht das einrichtungsinterne Protokoll der Klinik das dorsale Begrenzen des Bestrahlungsfeldes auf die Begrenzung des *Processus spinosus* vor; durch das Aussparen eines Weichteilstreifens soll der Entwicklung einer Fibrose und von Lymphödemen, die die Halsbeweglichkeit massiv einschränken können, vorgebeugt werden.

#### 4.1.1 Gross tumor volume (GTV)

Zunächst waren in der vorliegenden Studie bei der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung erhebliche, nicht systematische (arbiträre) Inter-Oberserver-Abweichungen der Bestimmung des **GTV** offensichtlich. Inwieweit diese Abweichungen durch die Verwendung von MRT oder Methoden der „funktionellen Bildgebung“ (d. h. etwa der PET) statt des CT als Planungsgrundlage reduziert werden können, muss in Ermangelung eigener entsprechender Untersuchungen offen bleiben; vorliegende Studien zum Bronchialkarzinom zu dieser Frage allerdings zeigen zwar

eine Verbesserung an, aber nicht um die für die Korrektur der Unterschiede in der vorliegenden Studie erforderlichen Größenordnungen (z. B. CALDWELL et al. 2001, CIERNIK et al. 2003, BRADLEY et al. 2004, KIM und TOMÉ 2008). Gleichzeitig erscheint diese Abweichung klinisch am bedeutsamsten, da sie die Erfüllung der hauptsächlichlichen Ziele der Bestrahlungsplanung erheblich kompromittiert: Optimale Tumorkontrolle durch vollständige Feldabdeckung bei gleichzeitig möglichst geringer Schleimhauttoxizität.

#### 4.1.2 Clinical tumor volume (CTV)

Im Unterschied zum GTV zeigte das klinische Zielvolumen (*CTV*) zwar weniger deutlich ausgeprägte, aber dafür systematische Unterschiede zwischen den beiden beteiligten Untersuchern. Einer der beiden Radioonkologen konturierte typischerweise kleinere Volumina und zwar besonders

- im retropharyngealen Raum (Einbeziehung der mukosalen vs. knöchernen Strukturen) sowie
- in der supraklavikulären Region (Exklusion der dorsalen Fettgewebsschichten).
- Zusätzlich wurden systematische Abweichungen in der dorsalen Begrenzung des Levels IV gesehen.

Zumindest die beiden letzten Abweichungen können als Tendenz zur Adhärenz an die Standardfelder interpretiert werden, d. h. möglicherweise nahm der genannte Untersucher – bewusst oder unbewusst – bei der 3 D-Konturierung eine Transposition der üblichen Standard-Planungsfelder in Volumina vor.

Insgesamt lag der Konformitätsindex für die Bestimmung des CTV – überwiegend bedingt durch die Konturierung der Lymphknoten, weniger durch die des Primärtumors – bei durchschnittlich lediglich 0,64 (0,58-0,68); eine direkte Vergleichbarkeit dieses Werts mit Angaben in der Literatur ist aufgrund der unterschiedlichen Anwendung (z. B. FEUVRET et al. 2006) nicht möglich. Die Tatsache, dass im Durchschnitt lediglich zwei Drittel des umfassenden Tumorumfanges von beiden Untersuchern in die Konturierung des gemeinsamen Volumens einbezogen waren – oder, anders ausgedrückt, bei einem Drittel des gemeinsamen Tumorumfanges ein Dissens zwischen beiden Untersuchern bestand –, spricht aber für eine erhebliche Unschärfe in den

Kriterien und/oder deren Anwendung. Grundsätzlich sind dabei drei Komponenten der Unschärfe denkbar:

- Ungenaue *Definition* der Volumina;
- ungenügende *Qualität der Bildgebung* für die definitionsgerechte Konturierung;
- ungenügende Kenntnis oder *interindividuell unterschiedliche Umsetzung* der Leitlinien.

In letzter Konsequenz kann aufgrund der limitierten Datenbasis der vorliegenden Untersuchung nicht entschieden werden, welche Komponente(n) für die hier beobachteten Abweichungen verantwortlich sind, aber der letzte Punkt dürfte keine maßgebliche Rolle spielen, da beide an der Studie beteiligten Untersucher natürlich mit den Leitlinienempfehlungen vertraut waren und sich um deren konsequente Umsetzung bemühten. Dennoch wurden die Leitlinien im Einzelnen deutlich unterschiedlich interpretiert und umgesetzt.

In diesem Zusammenhang spielt die Genauigkeit der Bildgebung eine große Rolle. In Bezug auf die exakte Abgrenzung von Weichteilstrukturen gegeneinander kann das CT im Vergleich zum MRT begrenzt sein. Vergleichende Untersuchungen sind für Kopf-Hals-Tumoren der Autorin nicht bekannt.

Es kommt daher unbedingt darauf an, Leitlinien ständig zu „pflegen“ und an die diagnostischen Eigenschaften der – allgemein verfügbaren – Bildgebung anzupassen.

## 4.2 Intraindividuelle Unterschiede zwischen Standard- und 3 D-Planung

Das Standard-Planungsfeld sollte dem dreidimensionalen Feld entsprechen, wenn der konturierende Radioonkologe seinen eigenen Prinzipien für die Bestimmung des angestrebten Volumens folgt und die Regeln der knöchernen Orientierungspunkte der Standardplanung der tatsächlichen Weichgewebsanatomie entsprechen. Das letztere Kriterium kann in anderen Bestrahlungsgebieten relativ kompliziert sein: Dies zeigten z. B. KIM et al. (1997) für das Zervixkarzinom, SULTANEM et al. (2000) für supraklavikuläre Lymphknoten, HONG et al. (2004) für Leistenlymphknoten oder HEIN et al. (2005) für intraorbitale Tumoren. Im Gegensatz zu diesen Regionen sollte die Kohärenz zwischen knöcherner und Weichgewebsanatomie bei Tumoren von Kopf und Hals verhältnismäßig unproblematisch sein; nach Auffassung von SANGUINETI et al.

(2001) allerdings sind knöcherne Landmarken auch bei der konformalen Bestrahlungsplanung an Kopf und Hals nur bedingt hilfreich.

In der vorliegenden Studie tendierten beide Untersucher dazu, das Volumen des Primärtumors zu unterschätzen, bzw. – genauer gesagt – die erwünschte Sicherheitszone in der Standardplanung im Vergleich mit der CT-gesteuerten Planung (die wir hier als Goldstandard ansehen) zu missachten. Interessanterweise konturierte Untersucher 2 im Vergleich zu Untersucher 1 größere Volumina, aber gleich große Standard-Planungsfelder, was im Resultat zu zu engen Sicherheitszonen führte. Dies zeigt untersucherabhängige Unterschiede in der Volumendefinition und weist darauf hin, dass CT-gesteuerte dreidimensionale Volumina von den Standard-Planungsfeldern abweichen können, selbst wenn beide vom selben Untersucher nach denselben schriftlichen Vorgaben konturiert werden.

Die intraindividuellen Unterschiede waren quantitativ durchaus bedeutend, allerdings weit weniger ausgeprägt als in einer ca. 10 Jahre alten Untersuchung von LOGUE et al. (1998) an Patienten mit pT3-Blasenkarzinomen, wo teilweise Unterschiede bis zu einem Mehrfachen des Volumens eines Untersuchers beobachtet wurden.

Offensichtlich gibt es systematische, aus der Fachrichtung des Untersuchers resultierende, Einflüsse darauf, wie ein bestimmter Untersucher unter identischen technischen Voraussetzungen das Tumolvolumen konturiert: GIRAUD et al. (2002) zeigten bei der konformalen Planung, dass Radiologen die Zielvolumina systematisch kleiner konturierten und weniger Probleme mit schwierig zu differenzierenden Bereichen hatten als Radioonkologen.

Als Ursachen für interindividuelle Differenzen bei der konformalen Konturierung von Bestrahlungsvolumina nennen JEANNERET-SOZZI et al. (2006) für Kopf-Hals- sowie Prostata Tumoren:

- Eine unterschiedliche Kenntnis und/oder Auslegung der ICRU-Volumendefinitionen (vgl. Tabelle 1, Seite 9);
- eine unterschiedliche Auslegung der wahrscheinlichen mikroskopischen Tumorausdehnung, die in das CTV eingeht;
- Schwierigkeiten bei der GTV-Identifikation;
- Unterschiede im Konturierungskonzept sowie
- eine Inkohärenz zwischen der Theorie (d. h. den erkannten Grenzen) und der Praxis (d. h. den tatsächlich konturierten Grenzen).

Deutliche Abweichungen des CTV finden sich auch in Untersuchungen zur IMRT (MARTIN et al. 2007); die technisch-methodischen Aspekte der Planung unterscheiden sich hier nicht fundamental.

Diese deutlichen interindividuellen Unterschiede lassen sich – auch nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung – auf der hier verwendeten Grundlage von Leitlinien und Bildgebung offensichtlich (noch) nicht ausreichend vollständig eliminieren.

In der vorliegenden Untersuchung erwies sich das geplante Zielvolumen (*PTV*) im Standardfeld als tendenziell zu klein, und zwar um immerhin 0,5 bis 1,0 cm verglichen mit dem konturierten PTV. Die Unterschätzung des PTV im Standard-Planungsfeld gegenüber der dreidimensionalen CT-gesteuerten Planung wurde auch in der Literatur häufig beschrieben (z. B. SULTANEM et al. 2000, HEIN et al. 2005, MARTIN et al. 2005), was der Diskussion der Frage nach dem „wahren“ zu bestrahlenden Volumen weitere Aktualität und Dringlichkeit verleiht.

Der Beitrag der vorliegenden Studie zu dieser Diskussion muss im Hinblick auf die angewendete Methodik in einigen Punkten mit Zurückhaltung betrachtet werden. Zunächst mussten die Standard-Bestrahlungsfelder manuell in das 3 D-Planungssystem übertragen werden, so dass sich Ungenauigkeiten ergeben können. Der – visuell angestellte – Vergleich der PTVs beider Methoden ist eher als qualitativ denn als eigentlich quantitativ zu betrachten. Zudem ist die Untersuchung eine reine Planungsstudie und kein Vergleich realer Bestrahlungspläne mit Betrachtung des klinischen Ausgangs.

### **4.3 Standard- vs. 3 D-Planung**

In der vorliegenden Studie zeigte der Übergang von der Standard- zur 3 D-Planung eine erhebliche und klinisch durchaus relevante Verbesserung der Genauigkeit; dabei zeigte sich insgesamt, aber nicht ohne Ausnahmen, dass die anhand knöcherner Landmarken gewählten Standardfelder das erwünschte Gewebe zur Bestrahlung unvollständig abdeckten. Während die laterale Tumorausdehnung mit Sicherheitssaum sowie die nuchalen Lymphknoten bei der konformalen Planung besser abgedeckt waren, reichten die Standardfelder supraklavikulär zu weit nach kaudal, was eine unnötige Toxizität mit sich bringen würde.

Die Genauigkeit der Planung wird also durch die 3 D-Planung grundsätzlich verbessert, allerdings um den Preis der „Einführung“ einer ausgeprägten Untersucherabhängigkeit. Die Einführung der konformalen Planungstechniken muss dabei unter den zwei Hauptaspekten des therapeutischen Benefits und der Toxizität der Behandlung betrachtet werden.

Eine verbesserte Wirksamkeit der konformal geplanten Strahlentherapie zeigen eine ganze Reihe von Untersuchungen (z. B. TUBIANA und ESCHWÈGE 2000, ROSENTHAL und BLANCO 2005).

Ein weiteres Argument für die 3 D-Planung ist die Reduzierung von Nebenwirkungen, die von einigen Autoren berichtet wird (z. B. KUHN et al. 2006); es gibt in der Literatur keine Hinweise darauf, dass die oben beschriebenen besseren Kontrollraten mit ausgeprägteren Nebenwirkungen einhergehen würden (z. B. KEARVELL et al. 2004).

#### **4.4 Schlussfolgerungen**

Insgesamt zeigt die vorliegende Untersuchung, dass trotz eines initialen Konsensusprozesses und des Vorliegens internationaler und klinikinterner Leitlinien die beteiligten Radioonkologen die vorhandenen Vorgaben – bewusst oder unbewusst – deutlich unterschiedlich interpretierten.

Diese Untersuchung zeigt, dass trotz stringenter leitlinienorientierter Vorgehensweise systematische *und* arbiträre interindividuelle Unterschiede in der Konturierung von Zielvolumen (gross tumor volume [GTV] clinical tumor volume [CTV]) auftreten können. Dies steht im Einklang mit der Literatur und wird auch für andere Tumorlokalisationen so gesehen (z. B. WELTENS et al. 2001, VAN DE STEENE et al. 2002, WU et al. 2005).

Konsensusempfehlungen zur weiteren Optimierung der Strahlentherapie sind derzeit in Arbeit (WILLIAMSON et al. 2008), was die „Unvollkommenheit“ der momentan verfügbaren Planungsalgorithmen bestätigt; dies darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass die klinischen Vorteile der konformalen Bestrahlungsplanung bereits heute – trotz der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen methodischen Schwächen – evident sind.

## 5 Zusammenfassung

In der Strahlentherapie von Malignomen von Kopf und Hals spielt die optimale Behandlungsplanung eine besondere Rolle, da ein Kompromiss zwischen aggressiver tumorizider Bestrahlung und Schonung tumorfreier, strahlensensibler Gewebe oft schwierig zu erzielen ist. Deutliche Fortschritte verspricht in diesem Zusammenhang die konformale dreidimensionale Bestrahlungsplanung, die auf der computergestützten Definition der Zielvolumina aufgrund von CT-Planungsdaten basiert. In der vorliegenden Untersuchung wurden mögliche interindividuelle Unterschiede bei der 3 D-Konturierung sowie intraindividuelle Unterschiede beim Übergang von der 2 D- zur 3 D-Planung untersucht.

In die Untersuchung wurden neun Patienten mit inoperablen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches einbezogen, bei denen zwischen Oktober und Dezember 2004 am Vivantes Klinikum Neukölln eine Strahlentherapie durchgeführt wurde. Bei allen Patienten wurde von zwei voneinander unabhängigen Radioonkologen ein Bestrahlungsplan nach der Standard-Dreifelder-Technik sowie mit einem 3 D-Bestrahlungsplanungssystem (Helax<sup>®</sup> TMS) nach vorliegenden Konsensusempfehlungen und klinikinternen Richtlinien erstellt. Untersucht wurden interindividuelle Unterschiede der beiden Untersucher sowie intraindividuelle Unterschiede zwischen den beiden Planungsverfahren im Hinblick auf das Tumolvolumen (GTV), das klinische Zielvolumen (CTV) und das Planungszielvolumen (PTV).

Die interindividuellen Abweichungen waren dabei nicht unerheblich: Der Konformitätsindex für das GTV betrug 34,2 %, die absolute Differenz der GTV-Bestimmung zwischen beiden Untersuchern betrug im Mittel  $9,1 \pm 6,1 \text{ cm}^3$ , d. h. etwa 45,7 % des gemeinsamen Volumens und 20,0 % des umfassenden Volumens beider Ärzte.

Das CTV war bei Ermittlung eines Untersuchers systematisch und deutlich höher als die des anderen, der Unterschied zwischen beiden Untersuchern betrug hier im Mittel  $204 \pm 90 \text{ cm}^3$ , d. h. 37,5 % des gemeinsamen Volumens und 24,0 % des umfassenden Volumens. Der Konformitätsindex für das CTV lag mit 64,3 % allerdings höher als beim GTV.

Die visuelle Auswertung der Standardfelder von der 2 D- zur 3 D-Planung zeigte, dass das Standardfeld im Vergleich zum 3 D-geplanten Zielvolumen (PTV) in supraklavikulärer Richtung deutlich überextendierte war, während sich bei der Abdeckung nuchaler Lymphknoten und der lateralen Tumoranteile deutliche Defizite ergaben. Dies weist auf Vorteile der konformalen Planung hin; es zeigten sich dabei allerdings auch hier deutliche Abweichungen zwischen beiden Untersuchern.

Insgesamt ist das Potential der dreidimensionalen Planung evident, in der praktischen Umsetzung gibt es aber vor allem in Bezug auf die Inter-Observer-Variabilität noch Raum für Verbesserungen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Aldington S, Harwood M, Cox B, et al. Cannabis use and cancer of the head and neck: Case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:374-80.
- Ang KK, Garden AS. Radiotherapy for head and neck cancers - indications and techniques. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002.
- Argiris A, Eng C. Epidemiology, staging, and screening of head and neck cancer. *Cancer Treat Res* 2003;114:15-60.
- Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008;371:1695-709.
- Báez A. Genetic and environmental factors in head and neck cancer genesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2008;26:174-200.
- Bednaruk-Mlynski E, Senkus-Konefka E, Szewczyk P, Badzio A, Jassem J. Parallel-opposed fields versus four fields, and two-versus three-dimensional radiotherapy planning in thin patients with gynecological malignancies. *Neoplasma* 2008;55:151-7.
- Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:654-61.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988;48:3282-7.
- Braam PM, Roesink JM, Raaijmakers CPJ, Busschers WB, Terhaard CHJ. Quality of life and salivary output in patients with head-and-neck cancer five years after radiotherapy. *Radiat Oncol* 2007;2:3-10.
- Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:78-86.
- Burri RJ, Lee NY. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:293-302.

- Bussels B, Maes A, Hermans R, Nuyts S, Weltens C, van den Bogaert W. Recurrences after conformal parotid-sparing radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2004;72:119-27.
- Caldwell CB, Mah K, Ung YC, et al. Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: The impact of <sup>18</sup>FDG-hybrid pet fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:923-31.
- Cannon DM, Lee NY. Recurrence in region of spared parotid gland after definitive intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:660-5.
- Cohen EE, Lingen MW, Vokes EE. The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1743-52.
- Dubben HH, Thames HD, Beck-Bornholdt HP. Tumor volume: a basic and specific response predictor in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998;47:167-74.
- Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, et al. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: Implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:28-42.
- Feuvret L, Noel G, Mazeron JJ, Bey P. Conformity index: A review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:333-42.
- Fowler JF. Optimum overall times II: Extended modelling for head and neck radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:113-26.
- Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck* 2007;29:779-92.
- Graham MV, Matthews JW, Harms WB sr, Emami B, Glazer HS, Purdy JA. Three-dimensional radiation treatment planning study for patients with carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1105-17.
- Grégoire V, Daisne JF, Geets X, Levendag P. Selection and delineation of target volumes in head and neck tumors: Beyond ICRU definition. *Rays* 2003a;28:217-24.

- Grégoire V, Levendag P, Ang KK, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003b;69:227-36.
- Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, et al. Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:696-703.
- Hein PA, Gladstone DJ, Bellerive MR, Hug EB. Importance of protocol target definition on the ability to spare normal tissue: An IMRT and 3D-CRT planning comparison for intraorbital tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1540-8.
- Hong L, Alektiar KM, Hunt M, Venkatraman E, Leibel SA. Intensity-modulated radiotherapy for soft tissue sarcoma of the thigh. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:752-9.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU 50. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda: ICRU, 1993.
- Jeanneret-Sozzi W, Moeckli R, Valley JF, Zouhair A, Ozsahin EM, Mirimanoff RO. The reasons for discrepancies in target volume delineation: A SASRO study on head-and-neck and prostate cancers. *Strahlenther Onkol* 2006;182:450-7.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
- Kearvell R, Kuan R, Preston R, Tanner P, Buck H, Hedges R. Acute radiation toxicity assessment of a 3-D conformal head and neck radiation treatment technique. *Australas Radiol* 2004;48:358-63.
- Kim Y, Tomé WA. On the impact of functional imaging accuracy on selective boosting IMRT. *Phys Med* [Epub ahead of print] 2008.
- Kleist B, Bankau A, Lorenz G, Jager B, Poetsch M. Different risk factors in basaloid and common squamous head and neck cancer. *Laryngoscope* 2004;114:1068.
- Knöös T, Kristensen I, Nilsson P. Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: radiation conformity index. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:1169-76.

- Kuhnt T, Janich M, Gotz U, Gerlach R, Chiricuta IC, Hansgen G. Etablierung einer 3D-Konformationstechnik zur Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren unter Berücksichtigung der Parotisschonung. *Strahlenther Onkol* 2006;182:325-30.
- Langer CJ. Targeted therapy in head and neck cancer. State of the art 2007 and review of clinical applications. *Cancer* 2008;112:2635-45.
- Lee NY, Le QT. New developments in radiation therapy for head and neck cancer: Intensity-modulated radiation therapy and hypoxia targeting. *Semin Oncol* 2008;35:236-50.
- Lee NY, Terezakis SA. Intensity-modulated radiation therapy. *J Surg Oncol* 2008;97:691-6.
- Lockhart PB, Norris CM jr, Pulliam C. Dental factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 1998;34:133-9.
- Logue JP, Sharrock CL, Cowan RA, Read G, Marrs J, Mott D. Clinical variability of target volume description in conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:929-31.
- Lorch JH, Posner MR, Wirth LJ, Haddad RI. Induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancer: a new standard of care? *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:1155-63, viii.
- Maier H, De Vries N, Snow GB. Occupational factors in the etiologie of head and neck cancer. *Clin Otolaryngol* 1991;16:406-12.
- Marshall JR, Graham S, Haughey BP, et al. Smoking, alcohol dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Eur J Cancer Oral Oncol* 1992;28:9-15.
- Martin JM, Joon DL, Ng N, et al. Towards individualised radiotherapy for Stage I seminoma. *Radiother Oncol* 2005;76:251-6.
- Martin E, Deville C, Bonnetain F, et al. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancer: Prescribed dose, clinical challenges and results. *Radiother Oncol* 2007;85:392-8.
- McShan DL, Fraass BA, Lichter AS. Full integration of the beam's eye view concept into computerized treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:1485-94.

- Parliament MB, Scrimger RA, Anderson SG, et al. Preservation of oral health-related quality of life and salivary flow rates after inverse-planned intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:663-73.
- Patel SG, Shah JP. TNM staging of cancers of the head and neck: Striving for uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin* 2005;55:242-58.
- Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: A meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1126-34.
- Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur J Cancer Prev* 2008;17:340-4.
- Perkins TM, Perkins J. Chronic alcoholism: A common risk factor in oral cancer and alcoholic cirrhosis. *Compend Contin Educ Dent* 2001;22:49-51.
- Portaluri M, Fucilli FI, Castagna R, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for locally advanced (Stage II and worse) head-and-neck cancer: Dosimetric and clinical evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1036-43.
- Posner M, Vermorken JB. Induction therapy in the modern era of combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. *Semin Oncol* 2008;35:221-8.
- Proia NK, Paszkiewicz GM, Nasca MA, Franke GE, Pauly JL. Smoking and smokeless tobacco-associated human buccal cell mutations and their association with oral cancer – a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1061-77.
- Rasch D, Herrendörfer G, Bock J, Victor N, Guiard V. *Verfahrensbibliothek Versuchsplanung und –auswertung. Band I und II.* München: Oldenbourg, 1998.
- Reichart PA. Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. *Clin Oral Invest* 2001;5:207-13.
- Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005.* Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2008.

- Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck dissection classification update: Revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:751-8.
- Rosenthal DI, Blanco AI. Head and neck squamous cell carcinoma: Optimizing the therapeutic index. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5:501-14.
- Sachs L. *Angewandte Statistik*. 10. Aufl. Berlin: Springer, 2002.
- Saibishkumar EP, Jha N, Scrimger RA, et al. Sparing the parotid glands and surgically transferred submandibular gland with helical tomotherapy in post-operative radiation of head and neck cancer: A planning study. *Radiother Oncol* 2007;85:98-104.
- Sanguineti G, Foppiano F, Marcenaro M, et al. On the delineation of the gross tumor volume and clinical target volume for head and neck squamous cell carcinomas. *Tumori* 2001;87:153-61.
- Sawyer DR, Wood NK. Das Mundhöhlenkarzinom. *Dent Report* 1993;1:67-90.
- Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG, Dunitz M. *Oral cancer*. New York: Thieme, 2003.
- Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, et al. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. *Am J Epidemiol* 2006;164:367-75.
- Smith EM, Hoffman HT, Summersgill KS, Kirchner HL, Turek LP, Haugen TH. Human papilloma virus and risk of oral cancer. *Laryngoskope* 1998;108:1098-103.
- Stadler P, Putnik K, Kreimeyer T, Sprague LD, Koelbl O, Schäfer C. Split course hyperfractionated accelerated radio-chemotherapy (SCHARC) for patients with advanced head and neck cancer: Influence of protocol deviations and hemoglobin on overall survival, a retrospective analysis. *BMC Cancer* 2006;6:279-86.
- Statistisches Bundesamt. *Todesursachen in Deutschland 2006*. Fachserie 12, Reihe 4. Wiesbaden: Eigenverlag 2008.
- Sturgis EM, Wei Q. Genetic susceptibility – molecular epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2002;14:310-7.

- Suarez C, Rodrigo JP, Ferlito A, Cabanillas R, Shaha AR, Rinaldo A. Tumours of familial origin in the head and neck. *Oral Oncol* 2006;42:965-78.
- Sultanem K, Shu HK, Xia P, et al. Three-dimensional intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: The University of California-San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:711-22.
- Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T, Wydmanski J, Tarnawski R, Maciejewski B. Time factor in postoperative radiotherapy: A multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:399-412.
- Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: A case-control study. *Cancer Causes Control* 2002;13:957-64.
- Tepperman BS, Fitzpatrick PJ. Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer. *Lancet* 1981;2:547-9.
- Termine N, Panzarella V, Falaschini S, et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: A meta-analysis (1988-2007). *Ann Oncol* [Epub ahead of print] 2008.
- Tubiana M, Eschwège F. Conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy - clinical data. *Acta Oncol* 2000;39:555-67.
- Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol. IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer* 1988;41:483-91.
- van de Steene J, Linthout N, de Mey J, et al. Definition of gross tumor volume in lung cancer: Inter-observer variability. *Radiother Oncol* 2002;62:37-49.
- Vijayakumar S, Chen GT, Low NN, Myriantopoulos L, Chiru P, Rosenberg I. Beam's eye view-based radiation therapy: Description of methods. *Radiographics* 1992;12:961-8.
- Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al. Tobacco and cancer: Recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:99-106.

- Weltens C, Menten J, Feron M, et al. Interobserver variations in gross tumor volume delineation of brain tumors on computed tomography and impact of magnetic resonance imaging. *Radiother Oncol* 2001;60:49-59.
- Williamson JF, Dunscombe PB, Sharpe MB, Thomadsen BR, Purdy JA, Deye JA. Quality assurance needs for modern image-based radiotherapy: Recommendations from 2007 interorganizational symposium on "quality assurance of radiation therapy: Challenges of advanced technology". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:2-12.
- Wu DH, Mayr NA, Karatas Y, et al. Interobserver variation in cervical cancer tumor delineation for image-based radiotherapy planning among and within different specialities. *J Appl Clin Med Phys* 2005;6:106-10.

## 7 Anhang

### 7.1 Stadieneinteilung der Kopf-Hals-Tumoren

Tabelle 6: T-Stadieneinteilung der Malignome von Kopf und Hals (PATEL und SHAH 2005)

T-Stadium	Lokalisation, Kriterien
	<b>1. Mundhöhle, Lippen</b>
TX	Beurteilung des Primärtumors nicht möglich
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
T1	Tumor $\leq 2$ cm in seiner größten Ausdehnung
T2	Tumor $> 2$ cm und $\leq 4$ cm in seiner größten Ausdehnung
T3	Tumor $> 4$ cm
T4a	Invasion von Knochen, Nerven, Mundboden, Zungenmuskulatur, <i>Sinus maxillaris</i> oder Haut
T4b	Invasion der Masseterloge, des Pterygoids oder der Schädelbasis, Einmauern oder Penetration der <i>A. carotis</i>
	<b>2a. Nasopharynx</b>
TX-Tis	wie 1.
T1	Tumor auf Nasopharynx begrenzt
T2	Weichteilinfiltration...
T2a	...in Oropharynx oder Nase ohne parapharyngeale Ausdehnung
T2b	...mit parapharyngealer Ausdehnung
T3	Ausdehnung auf Knochen und/oder Sinus
T4	Intrakraniale Invasion, Beteiligung von Hirnnerven, Hypopharynx, Orbita oder Masseterloge
	<b>2b. Oropharynx</b>
TX-T3	wie 1.
T4a	Invasion von Larynx, tiefer Muskulatur der Zunge oder Knochen
T4b	Invasion des <i>M. pterygoideus lateralis</i> , des Pterygoids oder der Schädelbasis,

T-Stadium	Lokalisation, Kriterien
	Einmauern oder Penetration der <i>A. carotis</i>
TX-Tis T1 T2 T3 T4a T4b	<b>2c. Hypopharynx</b> wie 1. Begrenzung auf eine Hypopharynxloge und Größe $\leq 2$ cm Invasion von mehr als einer Hypopharynxloge und/oder Größe $> 2$ cm $\leq 4$ cm Tumor $> 4$ cm oder Hemilarynxfixierung Invasion von Larynx, Hyoid, Schilddrüse, Ösophagus oder zentr. Weichteilloge Invasion der paravertebralen Faszie oder des Mediastinums, Einmauern oder Penetration der <i>A. carotis</i>
TX-Tis T1 T2 T3 T4a T4b	<b>3a. Larynx supraglottisch</b> wie 1. Begrenzung auf einen Teil der Supraglottis, normale Stimmbandmotilität Überschreiten eines Teils der Supraglottis, aber ohne Larynxfixation Begrenzung auf die Larynx, aber mit Stimmbandfixierung oder Invasion der retrocricoiden Bereiche, prä- oder paraglottischer Gewebe oder innerer Cortex Durchdringung des Schildknorpels und/oder Invasion paralaryngealer Gewebe wie 2c.
TX-Tis T1 T1a T1b T2 T3 T4a/b	<b>3b. Larynx glottisch</b> wie 1. Begrenzung auf die Stimmbänder, normale Stimmbandmotilität ...ein Stimmband betroffen ...beide Stimmbänder betroffen Ausdehnung auf supra- und/oder subglottischen Bereich und/oder Einschränkung der Motilität Begrenzung auf die Larynx, aber mit Stimmbandfixierung wie 3a.
TX-Tis T1 T2 T3/4a/4b	<b>3c. Larynx subglottisch</b> wie 1. Begrenzung auf die Subglottis Ausdehnung auf die Stimmbänder mit oder ohne Einschränkung der Motilität wie 3a.

<b>T-Stadium</b>	<b>Lokalisation, Kriterien</b>
	<b>4a. Sinus maxillaris</b>
TX-Tis	wie 1.
T1	Begrenzung auf Schleimhaut, kein Befall des Knochens
T2	Invasion des Knochens, aber ohne Befall der unter T3 genannten Strukturen
T3	Beteiligung der Hinterwand des Sinus, des Subkutangewebes, von Orbitawand oder –boden, <i>Fossa pterygoidea</i> oder <i>Sinus ethmoidalis</i>
T4a	Beteiligung von Orbita, Pterygoid, <i>Fossa infratemporalis</i> , <i>Os cribriforme</i> , <i>Sinus sphenoidalis</i> oder <i>frontalis</i>
T4b	Beteiligung von Apex orbitae, Dura, Gehirn, Hirnnerven (außer V <sub>2</sub> ), Nasopharynx oder Clivus
	<b>4b. Nasenhöhle, Sinus ethmoidalis</b>
TX-Tis	wie 1.
T1	Begrenzung auf ein Kompartiment
T2	Beteiligung mehrerer Kompartimente
T3	Beteiligung von Orbitawand oder –boden, <i>Sinus maxillaris</i> , <i>Os cribriforme</i> oder hartem Gaumen
T4a	Beteiligung von vorderem Orbitaraum, Haut, Pterygoid, <i>Sinus sphenoidalis</i> oder <i>frontalis</i>
T4b	wie 4a.
	<b>5. Speicheldrüsen</b>
TX-Tis	wie 1.
T1	Tumor ≤2 cm ohne extraparenchymale Ausdehnung
T2	Tumor >2 cm und ≤4 cm ohne extraparenchymale Ausdehnung
T3	Tumor >4 cm und/oder mit extraparenchymaler Ausdehnung
T4a	Invasion von Haut, Mandibula, Gehörgang oder <i>N. facialis</i>
T4b	Invasion des Pterygoids oder der Schädelbasis, Einmauern oder Penetration der <i>A. carotis</i>

Das Nodalstadium wird für alle Lokalisationen außer der Nasopharynx einheitlich festgelegt, das M-Stadium ist für alle Formen das Gleiche (Tabelle 7).

Tabelle 7: N- und M-Stadieneinteilung der Malignome von Kopf und Hals (PATEL und SHAH 2005)

<b>N-Stadium</b>	<b>Lokalisation, Kriterien</b>
	<b>1. alle außer Nasopharynx</b>
NX	Beurteilung der Lymphknoten nicht möglich
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	Metastase in einzelner ipsilateraler Lymphknoten, $\leq 3$ cm in seiner größten Ausdehnung
N2	Metastase in einzelner ipsilateraler Lymphknoten, $\leq 3$ cm und $< 6$ cm oder in multiplen ipsi- oder kontralateralen Lymphknoten
N2a	...einzelner ipsilateraler Lymphknoten, $\leq 3$ cm und $< 6$ cm
N2b	...mehrere ipsilaterale Lymphknoten, alle $< 6$ cm
N2c	...kontra- oder bilaterale Lymphknoten, alle $< 6$ cm
N3	Lymphknotenmetastase(n) über 6 cm in seiner/ihrer größten Ausdehnung
	<b>2. Nasopharynx</b>
NX-N0	wie 1.
N1	Unilaterale Lymphknotenmetastase oberhalb der <i>Fossa supraclavicularis</i> , $\leq 6$ cm
N2	Bilaterale Lymphknotenmetastasen oberhalb der <i>Fossa supraclavicularis</i> , $\leq 6$ cm
N3	Lymphknotenmetastasen $> 6$ cm oder in der <i>Fossa supraclavicularis</i>
N3a	... $> 6$ cm oberhalb der <i>Fossa supraclavicularis</i>
N3b	...in der <i>Fossa supraclavicularis</i>
<b>M-Stadium</b>	<b>Kriterien</b>
MX	Beurteilung der Fernmetastasen nicht möglich
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen nachweisbar

Klinisch werden basierend auf der TNM-Klassifikation vier Hauptstadien unterschieden (Tabelle 8):

Tabelle 8: 6. Ausgabe der klinischen AJCC-Stadieneinteilung der Malignome von Kopf und Hals (PATEL und SHAH 2005)

<b>Alle Lokalisationen außer Nasopharynx</b>			
<b>Klinisches Stadium</b>	<b>T-Stadium</b>	<b>N-Stadium</b>	<b>M-Stadium</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
<b>IVA</b>	T4a	jedes N	M0
	T1-3	N2	M0
<b>IVB</b>	T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
<b>IVC</b>	jedes T	jedes N	M1
<b>Nasopharynx</b>			
<b>Klinisches Stadium</b>	<b>T-Stadium</b>	<b>N-Stadium</b>	<b>M-Stadium</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>IIA</b>	T2a	N0	M0
<b>IIB</b>	T1-2b	N1	M0
	T2b	N0	M0
<b>III</b>	T1-2b	N2	M0
	T3	jedes N	M0
<b>IVA</b>	T4	jedes N	M0
<b>IVB</b>	jedes T	N3	M0
<b>IVC</b>	jedes T	jedes N	M1

## 7.2 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

TABELLE 1: DEFINITION DER ZIELVOLUMINA (ICRU 1993).....	9
TABELLE 2: PERSÖNLICHE CHARAKTERISTIKA UND KLINISCHE ANGABEN.....	21
TABELLE 3: GEGENÜBERSTELLUNG DES T- UND N-STADIUMS DER TNM-KLASSIFIKATION.....	21
TABELLE 4: TUMORVOLUMEN (GROSS TUMOR VOLUME, GTV, IN CM <sup>3</sup> ) BESTIMMT DURCH ARZT 1 UND ARZT 2, GEMEINSAMES VOLUMEN, UMFASSENDES VOLUMEN. KONFORMITÄTS-INDEX ALS ANTEIL DES GEMEINSAMEN VOLUMENS AM UMFASSENDEN VOLUMEN, ANTEILE VON ARZT 1 BZW. ARZT 2 AM GEMEINSAMEN VOLUMEN UND ABSOLUTE DIFFERENZ ZWISCHEN DEN MESSUNGEN VON ARZT 1 UND ARZT 2.....	23
TABELLE 5: KLINISCHES TUMORVOLUMEN (CM <sup>3</sup> ) BESTIMMT DURCH ARZT 1 UND ARZT 2, GEMEINSAMES VOLUMEN, UMFASSENDES VOLUMEN. KONFORMITÄTS-INDEX ALS ANTEIL DES GEMEINSAMEN VOLUMENS AM UMFASSENDEN VOLUMEN, ANTEILE VON ARZT 1 UND ARZT 2 AM GEMEINSAMEN VOLUMEN UND ABSOLUTE DIFFERENZ ZWISCHEN DEN MESSUNGEN VON ARZT 1 UND ARZT 2.....	25
TABELLE 6: T-STADIENEINTEILUNG DER MALIGNOME VON KOPF UND HALS (PATEL UND SHAH 2005).	49
TABELLE 7: N- UND M-STADIENEINTEILUNG DER MALIGNOME VON KOPF UND HALS (PATEL UND SHAH 2005) .....	52
TABELLE 8: 6. AUSGABE DER KLINISCHEN AJCC-STADIENEINTEILUNG DER MALIGNOME VON KOPF UND HALS (PATEL UND SHAH 2005) .....	53
ABBILDUNG 1: LEVEL DER LYMPHKNOTENMETASTASIERUNG (ROBBINS ET AL. 2002) .....	5
ABBILDUNG 2: KONTURIERUNG VON PATIENT BT DURCH UNTERSUCHER 1. A: ANTERIOPOSTERIORE AUFNAHME, B: LATERALE AUFNAHME. ....	15
ABBILDUNG 3: KONTURIERUNG VON PATIENT BT DURCH UNTERSUCHER 2. A: ANTERIOPOSTERIORE AUFNAHME, B: LATERALE AUFNAHME. ....	16
ABBILDUNG 4: DEFINITION DER BEGRIFFE „GEMEINSAMES VOLUMEN“ UND „UMFASSENDES VOLUMEN“ FÜR DEN FALL VON 2 UNTERSUCHERN. ....	18
ABBILDUNG 5: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG VON FRAUEN UND MÄNNERN IN DER UNTERSUCHTEN STICHPROBE.....	20
ABBILDUNG 6: GEGENÜBERSTELLUNG DES GEMESSENEN TUMORVOLUMENS (GROSS TUMOR VOLUME, GTV, IN CM <sup>3</sup> ) FÜR ARZT 1 UND ARZT 2. FÜR PUNKTE AUF DER DURCHGEZOGENEN LINIE (PATIENT 3) STIMMEN DIE GRÖßEN BEIDER VOLUMINA ÜBEREIN, UNABHÄNGIG VON DER ANATOMISCHEN ÜBEREINSTIMMUNG.....	24

ABBILDUNG 7: GEGENÜBERSTELLUNG DES GEMESSENEN KLINISCHEN TUMORVOLUMENS (CTV) FÜR ARZT 1 UND ARZT 2. FÜR PUNKTE AUF DER DURCHGEZOGENEN LINIE STIMMEN DIE GRÖßEN BEIDER VOLUMINA ÜBEREIN, UNABHÄNGIG VON DER ANATOMISCHEN ÜBEREINSTIMMUNG. ....	26
ABBILDUNG 8: SYSTEMATISCHE ABWEICHUNG DER KONTURIERUNG DES KLINISCHEN ZIELVOLUMENS (CTV) FÜR ARZT 1 (SCHWARZE KONTUR) UND ARZT 2 (WEIßE KONTUR) IM RETROPHARYNGEALRAUM. ....	28
ABBILDUNG 9: SYSTEMATISCHE ABWEICHUNG DER KONTURIERUNG DES KLINISCHEN ZIELVOLUMENS (CTV) FÜR ARZT 1 (SCHWARZE KONTUR) UND ARZT 2 (WEIßE KONTUR) IM LEVEL III. ....	29
ABBILDUNG 10: SYSTEMATISCHE ABWEICHUNG DER KONTURIERUNG DES KLINISCHEN ZIELVOLUMENS (CTV) FÜR ARZT 1 (SCHWARZE KONTUR) UND ARZT 2 (WEIßE KONTUR) IM LEVEL IV. ....	30

### 7.3 Abkürzungsverzeichnis

AJCC .....	American Joint Committee on Cancer
AUC.....	area under the curve
CT.....	Computertomographie
CTV.....	clinical target volume
DAHANCA .....	Danish Head and Neck Cancer Group
DRR.....	digitally reconstructed radiographs
DVH .....	Dosis-Volumen-Histogramm
EORTC.....	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPI.....	electronic portal imaging
GORTEC.....	Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou
GTV.....	gross tumor volume
IAEA.....	International Atomic Energy Agency
ICRU .....	International Commission on Radiation Units and Measurement

---

IMRT .....	intensity-modulated radiation therapy
MLC .....	Multi-Leaf-Collimator
MRT .....	Magnetresonanztomographie
NCIC .....	National Cancer Institute of Canada
NTCP.....	normal tissue complication probability
PET .....	Positron-Emissionstomographie
PTV .....	planning target volume
SCCHN.....	squamous cell carcinoma of head and neck
SEER.....	Surveillance Epidemiology and End Results
RTOG.....	Radiation Therapy Oncology Group
TCP.....	tumour control probability
VOI.....	volume of interest

## 8 Danksagung

Diese Arbeit widme ich meinem Ehemann Hasan und unserer Tochter Lorin Ronia, unserem Augenlicht.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei meiner Betreuerin, Frau PD Dr. med. Ulrike Höller, die mir unermüdlich mit Rat und Tat zur Seite stand. Sie war es, die mir bei der Entwicklung der Idee zu dieser Arbeit ihre volle Unterstützung zeigte und mich in meinem Vorhaben bestärkte.

Auch bei Frau Dr. med. Maria Steingraber möchte ich mich sehr bedanken für die große Unterstützung bei der Zusammenstellung der Patienten sowie für ihren wichtigen Beitrag bei der Therapieplanung.

Mein Dank gilt auch Frau Prof. Dr. med. Petra Feyer, die den Weg für diese Arbeit geebnet hat.

Außerdem möchte ich mich besonders bei den Menschen bedanken, die mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit sehr geholfen haben, insbesondere bei Herrn A. Wallin, der mir bei der Zusammenstellung der Bilder sehr behilflich war.

## **9 Lebenslauf**

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

## 10 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Turna Köçer, geb. Baris, geb. am 01.01.1969, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Intra- und Interobserver-Variabilität der Zielvolumina der Bestrahlungsplanung bei Tumoren von Kopf und Hals“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, November 2009

-----

Turna Köçer