

Evaluation der intensitätsmodulierten Bestrahlungstechnik für die stereotaktische Strahlentherapie im kraniellen Bereich

Masterarbeit
zur Erlangung des akademischen Grades
Master of Science
(M.Sc.)

vorgelegt von
Dipl.-Ing. (FH) Tobias Hofmann
geboren am 30. Juli 1979
in Dessau, Deutschland

OncoRay
Zentrum für Medizinische Strahlenforschung in der Onkologie
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
2007

1. Gutachter: PD Dr. med. Horst Alheit

2. Gutachter: PD Dr. med. Daniel Zips

Betreuer: Dipl.-Phys. Hilbert Blank

Tag der Einreichung: 30.08.2007

Kurzfassung:

Die fraktionierte stereotaktisch geführte Radiotherapie stellt eine Möglichkeit der Behandlung intrakranieller Tumoren dar, bei denen eine chirurgische Resektion nicht oder nicht vollständig möglich ist. Ziel dieser Arbeit war der Vergleich der Dosisverteilung von Bestrahlungsplänen, die mittels fluenzmodulierter (IMRT) und 3D konformaler stereotaktisch geführter Bestrahlungstechnik (conformal beam) für Hypophysenadenome und petroclivale Meningeome erstellt wurden. Auf Basis des CT-Datensatzes eines Alderson-Phantoms erfolgten zunächst die systematische Untersuchung der IMRT Eingabeparameter und die Definition von Dosis-Volumen-Constraints für beide Tumorentitäten. Im Anschluss wurden die gewonnenen Erkenntnisse bei der fluenzmodulierten Bestrahlungsplanung von 10 realen Patienten, 5 je Tumorentität, angewendet. Zusätzlich wurde für jeden dieser Patienten ein 3D konformaler Bestrahlungsplan erstellt. Die Evaluation der Bestrahlungspläne erfolgte durch verschiedene quantitative Parameter unter Einbeziehung der subjektiven Beurteilung der Dosisverteilung. Bei beiden Tumorentitäten lieferte in je 4 von 5 Fällen die IMRT einen Vorteil gegenüber der conformal beam Bestrahlung, der vor allem auf der besseren Erfassung, Dosisinhomogenität und höheren Median-Dosis im bestrahlten Zielvolumen (PTV) beruhte. Komplex geformte Zielvolumina profitierten dabei besonders von der Fluenzmodulation. Dem stand jedoch in einigen Fällen eine stärkere Belastung der Risikoorgane (OAR) mit einer höheren Dosis und die generell höhere Anzahl notwendiger Monitoreinheiten gegenüber. Zuletzt wurde auf Basis von MatLAB eine Software entwickelt, welche die Verifikation von stereotaktisch geführten IMRT-Bestrahlungen und die Analyse von Winston-Lutz-Tests ermöglicht.

Abstract:

Stereotactic fractionated radiotherapy is an option for the treatment of intracranial tumors where a surgical resection is not or not completely possible. The aim of this study was to compare the dose distribution of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) plans with conformal three-dimensional radiotherapy (conformal beam) plans for pituitary adenoma and petroclival meningioma in stereotactic radiotherapy. First the CT-dataset of an Alderson phantom was used for the investigation of the IMRT input-parameters and for the definition of dose-volume-constraints for both tumor entities. These results were then used for the IMRT treatment planning of 10 real patients, 5 for each tumor entity. Additionally for each patient a conformal beam treatment plan was created. Several different quantitative parameters and the subjective assessment of the dose distribution were used for the evaluation of the treatment plans. An advantage of IMRT was found in 4 of 5 cases for both tumor entities. This advantage mainly resulted from a better coverage, dose homogeneity and a higher median dose within the planning target volume (PTV). Thus complex shaped target volumes benefit most from an intensity-modulation. However, in some cases organs at risk (OAR) received higher doses and in general higher monitor units were necessary. Finally a MatLAB based software was developed that can be used for the verification of stereotactically guided IMRT irradiations and the analysis of winston-lutz-tests.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ziel der Arbeit	2
1.2	Aufgabenstellung.....	2
2	Bestrahlungstechniken	3
2.1	Teletherapie	4
2.1.1	Konformale Bestrahlung.....	4
2.1.2	Fluenzmodulierte Strahlentherapie.....	5
2.2	Stereotaxie	10
2.2.1	Conformal Beam.....	13
2.2.2	Circular Arc	14
2.2.3	Static Conformal Arc.....	15
2.2.4	Dynamic Conformal Arc	15
2.2.5	IMRT	15
3	Material und Methoden	16
3.1	Technische Realisierung.....	17
3.2	Festlegung von Zielvolumen und Risikoorganen.....	17
3.3	Dosisverordnung.....	19
3.4	Optimierung der Dosisverteilung	21
3.5	Evaluierung.....	27
4	Resultate	34
4.1	Phantomuntersuchungen.....	34
4.1.1	Meningeom.....	34
4.1.2	Hypophysenadenom	40
4.2	Patientenuntersuchungen.....	45
4.2.1	Meningeom.....	45
4.2.2	Hypophysenadenom	49
4.3	Verifikation.....	53
4.3.1	Dosimetrie	53
4.3.2	Entwicklung einer Verifikations-Software.....	54

5	Diskussion	57
6	Zusammenfassung	61
	Literaturverzeichnis	I
	Abbildungsverzeichnis	V
	Tabellenverzeichnis	VIII

Abkürzungen

AVM	arterio- venöse Malformation
BEV	Beam's Eye View
C.B.	conformal beam
CI	conformity index
COIN	conformal index
COVI	coverage index
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
DGMP	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik e.V.
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicines
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DPL	Dynamically-Penalized-Likelihood
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EPID	Electronic Portal Imaging Device
EUD	equivalent uniform dose
GTV	gross tumor volume
HI	homogeneity index
HTCI	healthy tissue conformity index
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurement
IMAT	intensity-modulated arc therapy
IMRS	intensity-modulated radiosurgery
IMRST	intensity-modulated stereotactic radiotherapy
IMRT	intensity-modulated radiotherapy
MANOVA	multivariate analysis of variance
ME	Monitoreinheit
MLC	multileaf collimator
MRT	Magnetresonanztomographie
newCI	new conformity index
NTCP	normal tissue complication probability
NTR	normal tissue restriction
OAR	organ at risk
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTV	planning target volume
ROI	region of interest
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SSD	source-skin-distance
TAG	tongue-and-groove
TCP	tumor control probability
μMLC	micro-multileaf collimator
3D-CRT	3D conformal radiotherapy

1 Einleitung

Tumorerkrankungen stellen nach den kardiovaskulären Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar [SB06]. Demnach wurde 2005 bei etwa jedem vierten Sterbefall (25,5%) eine maligne Neoplasie als Todesursache festgestellt. Die Zahl der Neuerkrankungen an einer malignen Neoplasie (ohne nichtmelanomatösen Hautkrebs) im Jahre 2002 betrug nach einer Schätzung des Robert-Koch-Instituts über 420.000 [GK06].

Für die Behandlung stehen derzeit vor allem die Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie bzw. Kombinationen dieser Verfahren zur Verfügung. Im Gegensatz zur Chemotherapie, die eine systemische Behandlungsmaßnahme darstellt, handelt es sich bei der Chirurgie und der Strahlentherapie um lokal wirkende Therapieformen. Etwa 60% der Tumorpatienten erhalten im Laufe ihrer Behandlung eine Strahlentherapie. Bei etwa 40% aller dauerhaften Tumorheilungen ist die Therapie mit ionisierender Strahlung entweder Bestandteil der Behandlung oder einzige Behandlungsform [DK03]. Der Einsatz der Computertechnologie und bildgebender Verfahren ermöglichen vor der Applikation ionisierender Strahlung die Berechnung von Dosisverteilungen, auf deren Grundlage eine optimale Adaption an die zu bestrahlende Region erzielt werden kann.

Für die Behandlung bestimmter intrakranieller Tumoren hat sich mit der Stereotaxie eine technisch sehr aufwendige Sonderform der Bestrahlung etabliert. Diese Technik ermöglicht die Applikation hoher Dosen mit steilen Gradienten bei einer hohen geometrischen Präzision. Des Weiteren steht seit etwa 10 Jahren mit der fluenzmodulierten Strahlentherapie (IMRT), welche eine spezielle Form der dreidimensionalen Konformationsbestrahlung darstellt, eine neue Technik zur Verfügung, die an immer mehr Kliniken in Deutschland Einzug hält. [DR05, Br01, We03]. Zusätzlich zur Anpassung der Dosisverteilung über die geometrische Feldformung, erfolgt bei der IMRT eine Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen durch Modulation der Fluenz der einzelnen Felder. Dadurch ist es möglich, Dosisverteilungen auch an komplex und konkav geformte Zielvolumina, die dicht neben Risikostrukturen liegen, anzupassen und dabei Risikoorgane und gesundes Gewebe weitestgehend zu schonen.

1.1 Ziel der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit soll geklärt werden, unter welchen Bedingungen die fluenzmodulierte Bestrahlungstechnik unter stereotaktischer Führung eine nennenswerte Verbesserung der Dosisverteilung (minimale und maximale Dosis im Zielvolumen, Homogenität, Konformität, Schonung von Risikoorganen) gegenüber der konformalen Bestrahlung von bestimmten Schädelbasistumoren erbringt. Im Ergebnis der Arbeit soll eine Empfehlung für den Planer entstehen, die ihn in die Lage versetzt, anhand objektiver Parameter die optimale Entscheidung bei der Auswahl der Bestrahlungstechnik zu treffen. Die Bestrahlungsplanung ist auf der Basis von iPlan[®] RT Dose 3.0.1 der BrainLAB AG zu erarbeiten.

1.2 Aufgabenstellung

Auf Basis des CT-Datensatzes eines Alderson-Phantoms hat zunächst von ärztlicher Seite die Konturierung eines zentral gelegenen Tumors (Hypophysenadenom) und eines lateralen Tumors (petroclivales Meningeom) zu erfolgen. Außerdem müssen die im kraniellen Bereich relevanten Risikoorgane konturiert werden. Dabei ist zu klären, welche Besonderheiten bei der Konturierung von überlappenden Tumor-/Normalgeweben zu beachten sind. Für die anschließende stereotaktische IMRT-Bestrahlungsplanung sind adäquate Normalgewebe- und Tumor-Constraints zu definieren. Des Weiteren ist der Einfluss der in der Bestrahlungsplanungssoftware vorhandenen Parameter (Feld- und Segmentanzahl, Normalgeweberestriktion etc.) auf die IMRT Optimierung zu untersuchen. In diesem Zusammenhang ist auch die Reproduzierbarkeit der Optimierungsergebnisse zu überprüfen. Anhand von Qualitätsanalyse-Kriterien sind die mit unterschiedlichen Optimierungsparametern berechneten Bestrahlungspläne zu bewerten und die daraus resultierenden notwendigen Parameter für die adäquate Bestrahlungsplanung der beiden Tumorentitäten zu definieren. Die mit Hilfe des Alderson-Phantoms gewonnenen Erkenntnisse sind für die stereotaktische IMRT-Bestrahlungsplanung von je 5 realen Patientendatensätzen für beide Tumoren zu verwenden. Zuletzt sind die IMRT-Bestrahlungspläne mit denen der stereotaktisch geführten konformalen Bestrahlungsplanung anhand der definierten Qualitätsanalyse-Kriterien zu vergleichen und zu evaluieren. Für die Verifikation von stereotaktischen IMRT-Bestrahlungen sowie für die Analyse von Winston-Lutz-Tests ist eine entsprechende Software zu entwickeln.

2 Bestrahlungstechniken

Die Brachy- und Teletherapie mit ionisierender Strahlung stellen die zwei grundsätzlichen Behandlungsformen in der Strahlentherapie dar. Die Bestrahlung mit außerhalb des Körpers gelegenen Strahlenquellen (Teletherapie) ist heute die am häufigsten praktizierte Form der Strahlenbehandlung. Die Teletherapie stellt eine nicht-invasive Form der Behandlung dar. Allerdings durchdringt die Strahlung aus der externen Strahlenquelle die vor und hinter dem Zielvolumen liegenden Gebiete gesunden Gewebes, was verglichen mit der Brachytherapie zu einer ungünstigeren Dosisverteilung führen kann. Bei der Brachytherapie werden radioaktive Strahler in Körperhöhlen (intrakavitäre Therapie), auf der Körperoberfläche oder direkt in das Tumorgewebe (interstitielle Therapie) eingebracht, so dass es sich hierbei im Gegensatz zur Teletherapie um eine mehr oder weniger invasive Technik handelt. Durch den kurzen Abstand der Strahlenquelle zum Tumor entstehen hinter diesem infolge des Abstand-Quadrat-Gesetzes sehr steile Dosisgradienten, die eine optimale Schonung umliegender Normalgewebe erlauben. Des Weiteren ist eine prospektive Therapieplanung bezüglich der Positionen der in den Tumor eingebrachten Strahlungsquellen schwieriger als bei der Teletherapie, da vorausberechnete Positionen der Strahlungsquellen im Allgemeinen manuell nicht gut reproduzierbar sind.

Die Wirkung der ionisierenden Strahlen auf biologische Objekte allgemein beruht neben der Abtötung vor allem auf der Inaktivierung von Zellen durch Störungen ihrer lebenswichtigen Strukturen und Funktionen infolge der Absorption der Strahlungsenergie. Davon sind sowohl die Zellen des Tumors, als auch die Zellen des umgebenden Normalgewebes betroffen. Die für die Strahlentherapie maligner Tumoren wichtigste Wirkung ionisierender Strahlung ist der klonogene Zelltod, d.h. der Verlust der unbegrenzten Teilungsfähigkeit der Zellen. Bei der Bestrahlung benigner Tumoren besteht das Behandlungsziel häufig darin, die proliferierenden Zellen in einer Zellzyklusphase anzuhalten, wo keine Zellteilung und damit kein Tumorstadium mehr stattfindet. Im Laufe der Evolution haben die Zellen aber durch die ständige natürliche Strahlenexposition Mechanismen entwickelt, in begrenztem Ausmaß Strahlenschäden zu kompensieren, indem einerseits Enzyme zur Reparatur geschädigter Strukturen, vor allem der DNS, bereitgestellt werden, andererseits die Gewebe im Zellverband durch eine beschleunigte Proliferation geschädigte und abgestorbene Zellen ersetzen können (Repopulierung). Die wesentlichen Einflussfaktoren auf das Zellüberleben nach Bestrahlung sind somit die genetisch bedingte intrinsische Strahlenempfindlichkeit, die Reparaturfähigkeit, die Zellteilungsgeschwindigkeit, die intrazelluläre Sauerstoffkonzentration sowie die Funktionsweise der verschiedensten intra- und interzellulären Signalübertragungswege. Da diese Mechanismen bei den verschiedenen Körperzellen unterschiedlich stark ausgeprägt sind, resultieren sehr unterschiedliche Reaktionen auf die Bestrahlung. Wie bereits erwähnt spielt in dem bei

der Strahlentherapie gebräuchlichen Dosisbereich der klonogene Zelltod die größte Rolle, der mindestens eine Zellteilung voraussetzt, damit sich der durch die Strahlung verursachte Schaden manifestieren kann. Daher exprimieren langsam proliferierende Gewebe den Bestrahlungseffekt erst sehr spät nach der Bestrahlung, während schnell proliferierende Gewebe früher auf die Bestrahlung reagieren. Sowohl schnell proliferierende Gewebe als auch die meisten Tumoren versuchen die Zellverluste durch eine gesteigerte Proliferation überlebender Zellen zu kompensieren. Bei Aufteilung der zu applizierenden Gesamtdosis auf mehrere niedrige Einzeldosen zeigen viele kritische Normalgewebe (z.B. Lunge, Rückenmark, Niere, Herz) eine relativ bessere Erholung von subletalen Strahlenschäden (Elkind-Erholung) als die meisten Tumorzellen, was die Grundlage für die Fraktionierung in der konventionellen Strahlentherapie darstellt. Da die Fraktionierung jedoch zu längeren Gesamtbehandlungszeiten führt, können Tumoren in dieser Zeit auch repopulieren. Die Aufgabe der Strahlentherapie besteht daher darin, eine bestimmte Dosis in einem definierten Bereich des menschlichen Körpers (Zielvolumen) unter weitgehender Schonung der übrigen Bereiche zu applizieren. *„Die Dosis im Zielvolumen ist bei jeder zu behandelnden Person nach den Erfordernissen der medizinischen Wissenschaft individuell festzulegen, die Dosis außerhalb des Zielvolumens ist so niedrig zu halten, wie dies unter Berücksichtigung des Behandlungszweckes möglich ist.“* (§ 81 Abs. 3 [SV01]). Das Erreichen dieses Zieles bedeutet die Optimierung der physikalisch-technischen Bestrahlungsparameter, die Einfluss auf die Dosisverteilung im Patienten haben.

Im Weiteren wird nicht näher auf die Brachytherapie eingegangen, da im Rahmen dieser Arbeit nur Techniken der Teletherapie angewandt wurden. Für weiterführende Informationen zur internen Bestrahlung, den zu Grunde liegenden physikalischen Phänomenen der Strahlentherapie und der Erzeugung ionisierender Strahlung wird auf die Literatur verwiesen [Kr04, Sc02]. Eine übersichtliche Darstellung der Wirkung ionisierender Strahlung auf biologische Objekte befindet sich in [He06].

2.1 Teletherapie

2.1.1 Konformale Bestrahlung

Bei der 3D konformalen Bestrahlung (3D-CRT) werden durch die geometrische Formung eines oder mehrerer Strahlenfelder mit Satelliten- oder Lamellenblenden die räumlichen Dosisverteilungen möglichst eng an das Zielvolumen angepasst. Als Grundlage der Bestrahlungsplanung dient gewöhnlich ein CT-Bilddatensatz, der eine Volumenrekonstruktion der gesamten zu bestrahlenden Körperregion, insbesondere von Zielvolumina und Risikoorganen, erlaubt. Für die Berechnung von räumlichen physikalischen Dosisverteilungen werden 3D-Bestrahlungsplanungssysteme eingesetzt. Die Bestrahlungsplanungssysteme verwenden die Hounsfield-Werte des

CT-Datensatzes, welche von den Elektronendichten der Gewebe abgeleitet werden, um die deponierte Dosis zu berechnen. Der Ausgangspunkt ist die Vorstellung, dass Gewebe größtenteils aus Wasser besteht und man daher zunächst die absorbierte Dosis in einem Wasserphantom berechnet. Die Dosis in den Geweben ergibt sich dann aus den Abweichungen der Elektronendichten vom Wasser und der entsprechenden Korrektur der Wasserenergiedosis. Die Optimierung der Dosisverteilung erfolgt durch Auswahl der Strahlqualität und -energie der eingesetzten Strahlung, der Wichtung und Einstrahlrichtung der einzelnen Felder, der Feldform und durch Modulation der Fluenz der Strahlenfelder durch Verwendung von Keilfiltern oder Kompensatoren.

2.1.2 Fluenzmodulierte Strahlentherapie

Die fluenzmodulierte Strahlentherapie (IMRT) stellt eine Erweiterung der 3D-CRT dar. Sie verwendet alle Möglichkeiten der 3D-CRT und formt zusätzlich zur Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen über die geometrische Formung hinaus noch die Dosisverteilung durch Modulation der Fluenz¹ der einzelnen Felder.

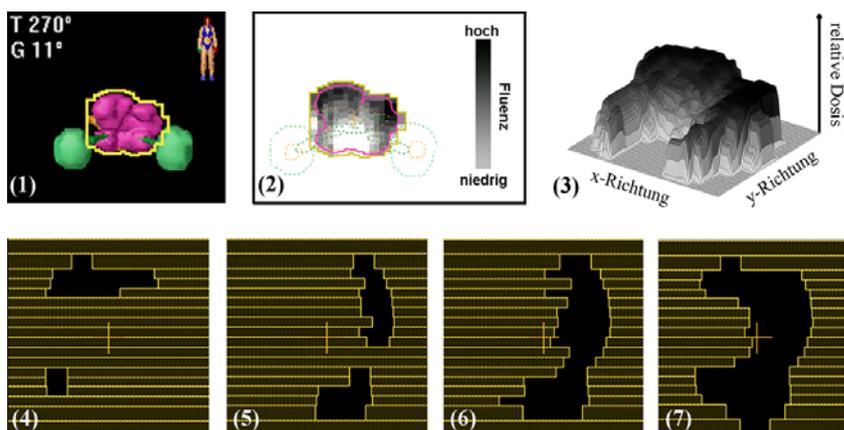


Abbildung 2-1: Erzeugung eines fluenzmodulierten Strahlenfeldes (2) und das resultierende Dosisprofil (3) durch Überlagerung mehrerer mit einem MLC geformte irreguläre Teilfelder (4 - 7) für die Bestrahlung eines intrakraniellen Tumors (1, BEV).

¹ Die Fluenz bzw. Photonenfluenz $\Phi(\vec{r})$ im Punkt \vec{r} eines Strahlenfeldes ergibt sich aus der Photonenflussdichte $\varphi(t, \vec{r})$ durch Integration über die Zeit t :

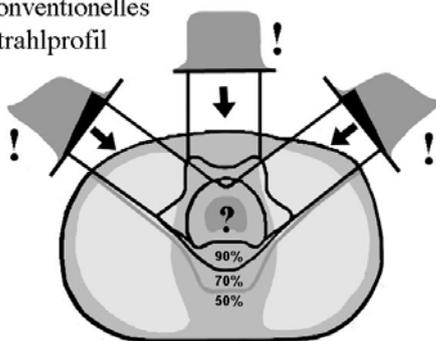
$$\Phi(\vec{r}) = \int_{t_1}^{t_2} \varphi(t, \vec{r}) dt = \int_{t_1}^{t_2} \frac{d^2 N}{dt dA} dt .$$

Dabei beschreibt dN die Zahl der Photonen, die ein kugelförmiges Volumenelement mit der Querschnittsfläche dA im Zeitintervall $dt = (t_2 - t_1)$ durchqueren [At73].

Fluenzmodulierte Strahlenfelder werden in der Regel durch Überlagerung von irregulären Teilfeldern (Segmenten), mit Hilfe von Kompensatoren oder Multileaf-Kollimatoren (MLC) erzeugt (Abbildung 2-1). Für die Berechnung der Fluenzmatrizen und deren Umsetzung durch den Beschleuniger sind Computerprogramme mit entsprechenden Optimierungsalgorithmen notwendig. In diesem Zusammenhang ist auch die Verwendung der inversen Bestrahlungsplanung zu nennen, die eine Berechnung der Vielzahl der zu applizierenden Felder aufgrund entsprechender Algorithmen überhaupt erst ermöglicht. Bei der inversen Planung werden aus der Form und räumlichen Anordnung des Zielvolumens und der Risikoorgane unter Berücksichtigung der spezifizierten Toleranzdosen die notwendigen Fluenzprofile berechnet (Abbildung 2-2), die eine möglichst optimale Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen erlauben. Bei der Anwendung der IMRT sind auch einfache Verfahren der Vorwärtsplanung in Gebrauch, die dem Vorgehen der Feldformung bei Konformationsbestrahlungen ähnlich sind und bei denen beispielsweise durch manuelle Überlagerung mehrerer Strahlenfelder aus derselben Einstrahlrichtung eine grobe Fluenzmodulation erzeugt wird. Diese wird mittels profunder planerischer Erfahrung im Trial and Error Verfahren optimiert, d.h. die Modulationen werden vom Planer vorgegeben, dann die resultierende Dosisverteilung berechnet und danach gegebenenfalls erneut die Form der Subfelder verändert, erneut berechnet und so weiter, bis ein Optimum der Dosisanpassung an das Zielvolumen bzw. die Risikoorgane erreicht wird. Bei der inversen Planung hingegen wird die gewünschte Dosisverteilung mittels einer Funktion vorgegeben und die notwendige Fluenzmodulation durch Rückprojektion auf die Einstrahlrichtungen berechnet. Damit nimmt der Planer also keinen unmittelbaren Einfluss auf die Form der Subfelder mehr.

3D konformale Planung

konventionelles
Strahlprofil



Inverse Planung

optimales
Strahlprofil

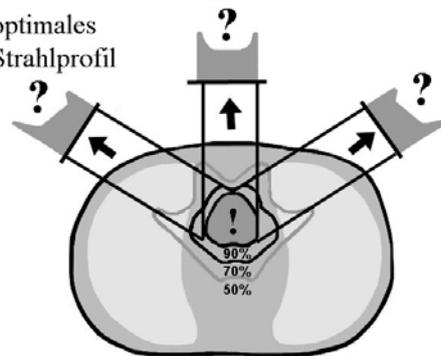


Abbildung 2-2: Prinzip der 3D konformalen und inversen Planung (modifiziert nach [Zi02]).

Die Zielfunktion, welche die Randbedingungen für den Optimierungsprozess enthält, wie z.B. die Zielvolumendosis, Dosisgrenzwerte der Risikoorgane und Einzelwerte von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) ist das Kernstück eines Optimierungs-Algorithmus. Dieser Optimierungsalgorithmus stellt die Grundlage zur Bestimmung der Fluenzverteilungen der einzelnen Strahlenfelder dar. Ein einfacher Optimierungs-Algorithmus ist eine quadratische Zielfunktion B der Form [We03]:

$$B = \sum_{i \in PTV} w_i (d_i^{soll} - d_i^{ist})^2 + \sum_{i \in OAR} w_i (d_i^{ist} - d_i^{grenz})^2 \quad (2-1)$$

Hierbei stellt PTV das Zielvolumen und OARs die Risikoorgane dar. Eine Wichtung der Dosis d_i im Voxel i erfolgt über den Faktor w . Die tatsächliche Dosis wird mit d_i^{ist} , die gewünschte Dosis mit d_i^{soll} und die maximal erlaubte Dosis mit d_i^{grenz} beschrieben. Neuere Ansätze für Zielfunktionen enthalten außer den physikalischen auch biologische und klinische Kriterien wie z.B. die Wahrscheinlichkeit für Normalgewebekomplikationen (NTCP), die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) oder die äquivalente homogene Dosis (EUD²). Jedoch sind bisher die biologischen Parameter für diese Werte noch sehr unzureichend ermittelt [Yo03]. Prinzipiell besteht die Aufgabe des Optimierungsalgorithmus darin, das Ergebnis der Zielfunktion, in Abhängigkeit von der gewählten Zielfunktion, zu minimieren oder zu maximieren. Die unterschiedlichen Optimierungskonzepte lassen sich in zwei Kategorien einteilen: deterministische (z.B. Gradienten-Techniken) und stochastische Techniken (z.B. Simulated Annealing, Dynamically Penalized Likelihood). Gradienten-Techniken erlauben eine schnelle Berechnung der Zielfunktion, allerdings wird angenommen, dass nur ein einzelnes Extremum (Minimum oder Maximum) existiert. Dies ist der Fall für quadratische Zielfunktionen, die auf der Berechnung der Varianz der Dosis beruhen, bei denen nur die Wichtung der Segmente optimiert wird, die Zielfunktion also nur einen zu optimierenden Term besitzt. Mehrere Extrema können auftreten, wenn z.B. die Einstrahlrichtungen der Beams oder klinische Parameter (NTCP, TCP) mit in die Optimierung der Wichtung der einzelnen Segmente eingehen [Br01]. Des Weiteren konnte auch die Existenz mehrerer Minima in den Zielfunktionen von Dosis-Volumen-Constraints basierten Optimierungsalgorithmen gefunden werden [De97]. Im Fall der Existenz mehrerer Extrema konvergiert die Gradienten-Technik zum nächstgelegenen Extremum. Der zu diesem lokalen Extremum gehörige Bestrahlungsplan kann weit entfernt von der bestmöglichen Lösung liegen und absolut unbefriedigend sein. Obwohl

² EUD: Das Konzept der EUD geht davon aus, dass zwei beliebige Dosisverteilungen äquivalent sind, wenn sie den gleichen radiobiologischen Effekt verursachen, wie eine homogene Bestrahlung des Organs mit der EUD [Ni97].

dies theoretisch der Fall ist, konnte bisher bei der Existenz mehrerer Extrema keine ernsthafte Behinderung in Dosis-Volumen-Constraints basierten Optimierungen von IMRT-Plänen bei Verwendung der Gradienten-Technik festgestellt werden [Br01]. Zu den am häufigsten angewandten stochastischen Methoden zählen das Simulated Annealing oder eine Variation dessen, das Fast Simulated Annealing [Mo91, We91, We92]. Im Gegensatz zur Gradienten-Technik ermöglicht das Simulated Annealing das Auffinden globaler Extrema, allerdings nur, wenn eine große Anzahl an Konfigurationen getestet wird. In der Praxis allerdings kann nicht garantiert werden, dass das absolute Optimum gefunden wird, sondern nur die beste Lösung von den Fällen die untersucht wurden. Da bisher bei der Existenz mehrerer Extrema keine ernsthafte Behinderung in der Optimierung von IMRT-Plänen bei Verwendung der Gradienten-Technik festgestellt werden konnte und die Rechenzeit bei Verwendung der stochastischen Techniken relativ hoch ist, werden aus Gründen der Effizienz in der Praxis vor allem Gradienten-Techniken zur Lösung des Optimierungsproblems eingesetzt. In den neuesten kommerziell verfügbaren Bestrahlungsplanungsprogrammen ist der Dynamically-Penalized-Likelihood Algorithmus implementiert, auf den im Kapitel 3.4 näher eingegangen wird. Das Ergebnis der IMRT-Bestrahlungsplanung ist aber nicht nur von dem implementierten Optimierungsalgorithmus abhängig, sondern entscheidend von der Zielfunktion, d.h. den durch den Anwender gesetzten Randbedingungen.

Zur Erzeugung der fluenzmodulierten Strahlungsfelder sind derzeit folgende Techniken in Gebrauch:

- Verwendung von Kompensatorfiltern
- Einsatz von MLC
- Einsatz von binären MLC in Verbindung mit Fächerstrahlbeschleunigern (z.B. Tomotherapie)

Die Verwendung von MLC für die IMRT stellt das am weitesten verbreitete Verfahren dar, vor allem weil es im Gegensatz zur Kompensatormethode weniger Zeit- und Personalaufwand je Bestrahlungsfall erfordert. Bei den MLC-basierten Verfahren unterscheidet man statische, zu denen z.B. die step&shoot Technik zählt, und dynamische Techniken wie z.B. sliding-window oder IMAT. Bei der statischen IMRT-Technik wird die Strahlung für die Einstellung jedes neuen Segments unterbrochen, während bei der dynamischen Technik die Veränderung der Feldform bei eingeschalteter Strahlung erfolgt [DR05].

Die IMRT ist immer dann klinisch indiziert, wenn hoch konformale Bestrahlungen notwendig sind. Dies ist der Fall, wenn einer oder mehrere der folgenden Fälle vorliegen [DR05, Ps03]:

- Das Zielvolumen ist unregelmäßig geformt und liegt in geringer Entfernung zu kritischen Strukturen, die geschont werden müssen.
- Eine direkt angrenzende Region wurde bereits bestrahlt und die geplante angrenzende Dosisverteilung muss mit hoher Präzision eingepasst werden können.
- Andere, einfachere Bestrahlungstechniken ergeben keine akzeptable Dosisverteilung im Tumolvolumen, klinischen Zielvolumen oder Planungszielvolumen.
- Das Zielvolumen ist konkav geformt und kritische Normalgewebsstrukturen befinden sich innerhalb des konkaven Areal.
- Es ist eine Dosisescalation geplant, die sich mit herkömmlichen Verfahren nur durch Überschreiten der Grenzwerte in den angrenzenden Risikostrukturen erreichen lässt
- Durch den Einsatz der IMRT kann der Ablauf der Strahlentherapie deutlich vereinfacht werden, beispielsweise durch Vermeidung von Feldanschlüssen oder mehrfachen Wechsel der Bestrahlungstechnik.
- Integrierte Boostbestrahlungen zur Vermeidung von Dosispitzen in den Umgebungsgeweben bei Verwendung gleicher Einstrahlrichtungen wie bei der großvolumigen Bestrahlung. Dabei ist jedoch die Modifikation der biologischen Strahlenwirkung bei unterschiedlichen Dosen pro Fraktion im adjuvanten und im Boost-Volumen zu beachten.

Neben den bisher genannten Vorteilen und Möglichkeiten welche die IMRT bietet, ist auf einige Nachteile hinzuweisen. Diese müssen unbedingt bei der Entscheidung, ob eine 3D-konformale oder fluenzmodulierte Strahlentherapie erfolgen soll, mit berücksichtigt werden. Da sich ein Strahlenfeld aus mehreren Segmenten zusammensetzt, ist eine größere Anzahl von Monitoreinheiten (ME) zum Erreichen der gewünschten Dosisverteilung im Zielvolumen notwendig. Daraus resultiert zum einen eine durch Streu- und Leckstrahlung verursachte größere Volumendosis im Patienten, die die Gefahr der Induktion von radiogenen Sekundärtumoren birgt [Dö02b, Dö02a, H103, Ve99]. Zum anderen ergeben sich längere Bestrahlungszeiten, welche zur Verringerung der biologischen Wirksamkeit durch während der Fraktion ablaufende Erholungsprozesse in den Zellen führen können [Fo04]. Mit längeren Bestrahlungszeiten ergeben sich außerdem Probleme bei der Patientenlagerung, dem

Patientendurchsatz und der Betriebsbelastung des Beschleunigers. Die mit der Patientenlagerung verbundenen intra- und interfraktionellen Bewegungen können, da jedes Segment nur einen Teil des Tumors behandelt, zu dosimetrischen Abweichungen von der Planung führen. Ein weiteres Problem stellen besonders kleine Segmente dar. Die Dosimetrie kleiner Strahlenfelder ist aus theoretischen wie messtechnischen Gründen besonders anspruchsvoll, da die Unsicherheit der Dosisbestimmung deutlich größer als bei großen Feldern ist [Bk04, Dm05].

2.2 Stereotaxie

Die stereotaktische Bestrahlung verwendet generell die gleichen Prinzipien wie die konventionelle Bestrahlung, allerdings basiert sie im Unterschied zur konventionellen Bestrahlung sowohl auf der stereotaktischen Lokalisation des Zielvolumens als auch der stereotaktischen Einstellung des Zielpunktes. Unter stereotaktisch versteht man in diesem Zusammenhang die Zielpunktbestimmung mittels eines externen Koordinatensystems, welches mit dem Patienten fest verbunden ist. Das Verfahren ermöglicht eine sehr viel höhere Positioniergenauigkeit als bei konventioneller Bestrahlung. Diese ist vor allem notwendig, wenn kleinere Läsionen in der Nähe von wichtigen radiosensitiven Risikoorganen bestrahlt werden sollen. Entsprechend sollte die Positioniergenauigkeit im Bereich von ± 1 mm liegen. In Analogie zur konventionellen Bestrahlung wird auch bei der stereotaktischen Bestrahlung zwischen der Brachytherapie und der Teletherapie unterschieden. Die stereotaktische Brachytherapie ist nicht Gegenstand der Arbeit. Deshalb wird für nähere Informationen auf die Literatur verwiesen [Dy99]. Ein Spezialfall der stereotaktischen Teletherapie stellt die Radiochirurgie dar, bei der eine sehr hohe Dosis in nur einer Sitzung appliziert wird. Im Gegensatz dazu erfolgt bei der stereotaktischen Radiotherapie die Dosisapplikation in mehreren Fraktionen. Aus technischer Sicht besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen der stereotaktischen Radiochirurgie und der stereotaktischen Radiotherapie. Eine weitere Unterscheidung der stereotaktischen Teletherapie ergibt sich aus der anatomischen Region der Bestrahlung, wobei zwischen intrakranieller und extrakranieller stereotaktischer Bestrahlung unterschieden wird. Im Falle der intrakraniellen stereotaktischen Bestrahlung erfolgt die Überlagerung des externen Koordinatensystems mit dem Kopf, der für die Lokalisation in einem Stereotaxie-Rahmen (Localizer-Box) fest fixiert wird (Abbildung 2-3). Für die Einstellung des Isozentrums für die Bestrahlung wird anstelle der Localizer-Box die Target-Positioner-Box mit entsprechenden Markierungen verwendet. Seit wenigen Jahren werden auch extrakranielle stereotaktische Bestrahlungen durchgeführt auf die hier nicht näher eingegangen werden soll und wofür wieder auf die Literatur verwiesen wird [DR06].

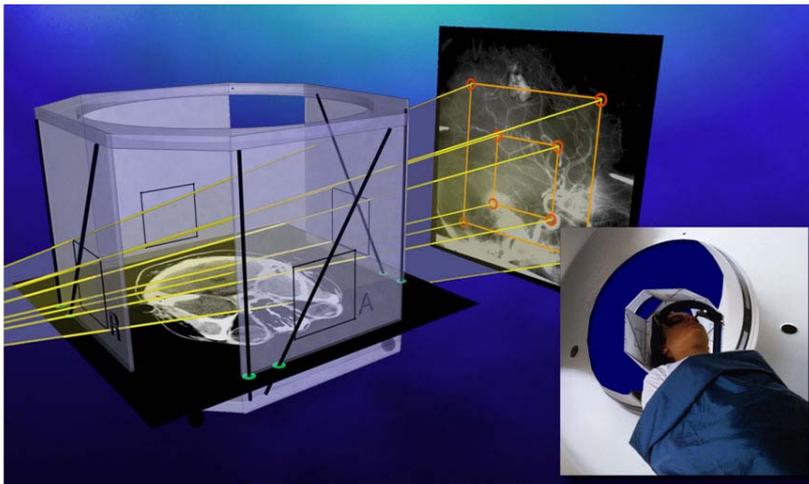


Abbildung 2-3: Überlagerung des externen Koordinatensystems mit dem Kopf durch Verwendung eines Stereotaxie-Rahmen (Localizer-Box, BrainLAB AG).

Da die stereotaktische Bestrahlung ein Maximum an Präzision gewährleistet, eignet sie sich besonders gut für kleine intrakranielle Strukturen. Hier sind die rigide Fixierung der Schädelkalotte und die minimale Beweglichkeit intrazerebraler Strukturen gut zu erreichen. Für die Fixierung des Kopfes am Bestrahlungstisch besteht sowohl die Möglichkeit der Verwendung eines invasiven Head-Ringes als auch die Verwendung eines Maskensystems, wobei der invasive Head-Ring geringere Abweichungen bei der Positionierung gewährleistet (Abbildung 2-4).



Abbildung 2-4: Invasiver Head-Ring (links) und Maskensystem (rechts) zur Fixierung des Kopfes am Bestrahlungstisch und damit im System Beschleuniger-Tisch-Raumler (BrainLAB AG).

Die stereotaktische Bestrahlung ermöglicht durch optimal an das Zielvolumen angepasste Feldbegrenzungen durch Verwendung von Loch- bzw. μ MLC sowie einer weitestgehenden non-koplanaren Strahlseparation im Raum die Applikation sehr hoher Dosen bei der Einzeitbestrahlung und sehr hoher kumulativer Dosen bei Anwendung entsprechender Fraktionierungskonzepte. Durch die Applikation einer großen Anzahl meist non-koplanarer Einzelfelder werden steile Dosisgradienten um das Zielvolumen erzeugt, die mit einer Erhöhung des mit niedrigen Dosen bestrahlten Volumens verbunden ist (Abbildung 2-5). Durch die erreichbaren steilen Dosisgradienten und die damit erreichbare Verminderung des Hochdosisvolumens sind höhere Dosen als bei der konventionellen Bestrahlung möglich, wodurch ein großes Potential zur definitiven Vernichtung aller klonogenen Tumorzellen unter weitestgehender Schonung der umliegenden Normalgewebe besteht. Insbesondere bei der Radiochirurgie kann eine Repopulierung nicht mehr stattfinden, wobei jedoch die Höhe der Dosis die vollständige Vernichtung der klonogenen Zellen gewährleisten muss. Die Entscheidung, ob die hohen Dosen in einer Einzeitbestrahlung oder fraktioniert appliziert werden, hängt dabei von den Unterschieden von Ziel- und Umgebungsgewebe bezüglich der Reparaturfähigkeit ab. Bei geringen Unterschieden kann eine Bestrahlung mit einer (oder wenigen) Fraktion(en) mit hoher Dosis biologisch sinnvoll sein, weil kein Vorteil durch Fraktionierung, wie z.B. bei der AVM (arterio-venöse Malformation), zu erwarten ist. Liegen allerdings kritische Normalgewebe besonders serieller Natur im oder nahe am Zielvolumen und können diese durch eine optimale räumliche Bestrahlungsplanung nicht wirksam geschont werden, so ist eine fraktionierte Strahlentherapie zu bevorzugen. In diesem Fall ist bei der Wahl der Fraktions- und Gesamtdosis die Gesamtbehandlungszeit, ggf. unter Berücksichtigung einer möglichen Repopulierung der Tumorzellen, mit einzubeziehen. Klinisch wenig relevant ist hingegen der bei den zumeist kleinen Zielvolumina auch geringvolumige Hochdosisbereich in der Nachbarschaft des Zielvolumens wenn es sich um parallel organisierte Organe handelt. Funktionelle Auswirkungen der Schädigungen können hierbei vom übrigen Organ kompensiert werden, soweit es sich nicht um eloquente Strukturen handelt.

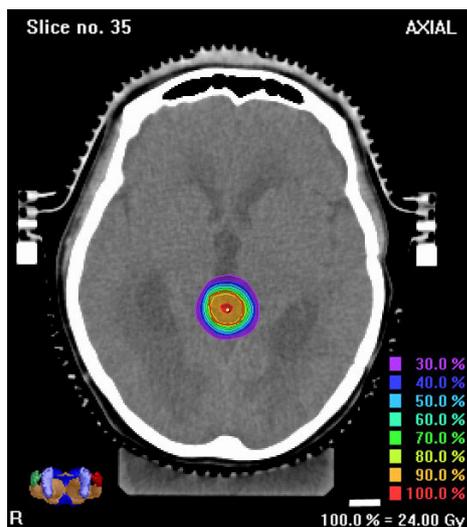


Abbildung 2-5: Dosisverteilung bei der stereotaktischen Bestrahlung eines Hirntumors mit sehr hohem Dosisgradienten um das Zielvolumen.

Im Gegensatz zu den Homogenitätserfordernissen bei der 3D-konformalen fraktionierten Strahlentherapie, wie sie in der ICRU 50 bzw. 62 [IU93, IU99] empfohlen werden, sind diese biologisch bei der stereotaktischen Bestrahlung nicht zwingend notwendig. Dosisinhomogenitäten mit kleinvolumigen Überhöhungen im Tumorzentrum können im Falle hypoxischer Areale oder einer hohen Dichte klonogener Zellen sogar sinnvoll sein. Abweichungen von den typischen Homogenitätsansprüchen erfordern jedoch eine sichere Korrelation der räumlichen Dosisverteilung mit der individuellen Anatomie des Patienten. Entsprechend sind, neben dem CT-Datensatz zur Bestrahlungsplanung, bei Bedarf weitere bildgebende Verfahren (z.B. MRT, PET-CT) für die hinreichend genaue Abgrenzung des Zielvolumens und der Normalgewebe sinnvoll. Im Fokus der intrakraniellen stereotaktischen Bestrahlung stehen derzeit inoperable Gefäßfehlbildungen (z.B. AVM), solitäre Metastasen, benigne Tumoren (z.B. Meningeome, Hypophysenadenome und Schwannome) und Rezidive von malignen Primärtumoren. AVM und Metastasen werden typischerweise in Einzeitbestrahlung behandelt, während maligne Primärtumoren häufig fraktioniert bestrahlt werden [Dy99].

2.2.1 Conformal Beam

Die Technik der konformalen Bestrahlung bei der Stereotaxie ist mit der unter 2.1.1 beschriebenen Technik der konventionellen konformalen Bestrahlung nahezu identisch. Der Unterschied besteht nur in der bereits erläuterten stereotaktischen Lokalisation, der Strahlkollimation mit Lochkollimatoren, Satellitenblenden oder μ MLC und der höheren

räumlichen Strahlseparation. Die Conformal Beam Modalität ist auch der Ausgangspunkt der unter 2.1.5 beschriebenen IMRT.

2.2.2 Circular Arc

Die Circular Arc Technik verwendet Lochkollimatoren für die Feldformung, so dass sich entsprechend kreisförmige Bestrahlungsfelder ergeben. Der Durchmesser der verwendeten Lochkollimatoren ist dabei abhängig von der Größe des Zielvolumens. Bei eingeschalteter Strahlung fährt die Gantry einen definierten Bogen. Die Dosis des Normalgewebes ist entsprechend gering, wenn die Summe aller Gantrywinkel hoch ist (Abbildung 2-6). Bei kleinem, kugelförmigem Zielvolumen können auf diese Weise adäquate Dosisverteilungen erreicht werden. Der Nachteil dieser Technik besteht in der vorgegebenen kreisförmigen Feldform und der daraus resultierenden kugelförmigen Dosisverteilung. Für das Erreichen einer adäquaten Dosis in unregelmäßig geformten PTV kann deshalb die Benutzung mehrerer Isozentren notwendig werden. Dies führt zu einer inhomogenen Dosisverteilung innerhalb der Läsion, wobei sowohl eine Unterdosierung („Cold Spots“) als auch eine Überdosierung („Hot Spots“) auftreten kann.

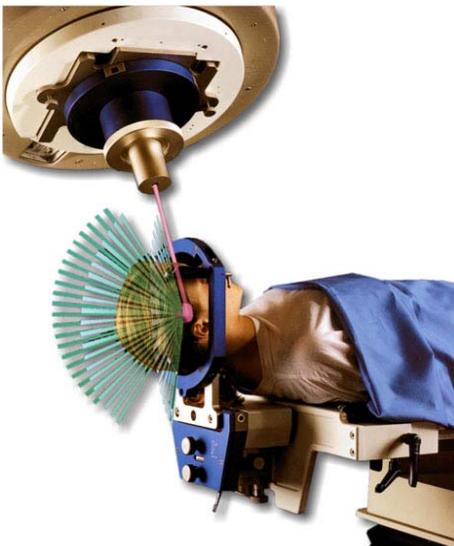


Abbildung 2-6: Prinzip der stereotaktischen Arc Bestrahlungstechnik, bei der die Gantry definierte Bögen um das Zielvolumen fährt und die Feldformung mit Hilfe von Lochkollimatoren erfolgt (BrainLAB AG).

2.2.3 Static Conformal Arc

Diese Bestrahlungstechnik stellt eine Erweiterung der Circular Arc Technik dar. Das Bestrahlungsfeld wird für einen Arc konformal an die „mittlere“ Form des PTV, die sich aus dem Beam's Eye View (BEV) der verschiedenen Gantrywinkel des Arcs ergibt, angepasst. Die optimale Anpassung wird entweder durch einen μ MLC oder durch konformale Blöcke realisiert.

2.2.4 Dynamic Conformal Arc

Die Dynamic Conformal Arc Technik stellt wiederum eine Erweiterung der Conformal Arc Technik dar, indem das Bestrahlungsfeld für jeden Gantrywinkel des Arcs konformal an das PTV angepasst wird. Die Leaf-Positionen des verwendeten MLC ändern sich also entsprechend der sich ändernden Zielvolumenprojektion. Das Ergebnis ist eine gute Abdeckung des Zielvolumens, Schutz der Risikoorgane und eine geringe Bestrahlungsdosis an das umliegende Gewebe.

2.2.5 IMRT

Die fluenzmodulierte Radiochirurgie (IMRS) verbindet die Vorteile der fluenzmodulierten Bestrahlung mit denen einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung. Sie eignet sich damit insbesondere für Zielvolumina, die nahe bei Risikoorganen liegen oder diese umgeben und wenn man auf die Positioniergenauigkeit der Stereotaxie angewiesen ist. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass eine fraktionierte stereotaktische IMRT der allgemeinen Bezeichnung als IMRT zugeordnet wird, auch wenn vereinzelt die Bezeichnung IMSRT in Gebrauch ist.

3 Material und Methoden

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden für die intrakranielle stereotaktische IMRT-Planung zwei Tumorentitäten ausgewählt, für die zu untersuchen war, ob die stereotaktische IMRT eine signifikante Verbesserung hinsichtlich minimaler und maximaler Dosis im PTV, Konformationsindex, Homogenitätsindex etc. gegenüber der stereotaktisch konformalen Bestrahlung liefert [Al99, Bt03, Gr06, Gl06, Le01]. Zum einen handelt es sich um das petroclivale Meningeom, einem meist langsam wachsenden benignen Tumor der Meningen im Bereich der Schädelbasis, und zum anderen um das zentral gelegene Hypophysenadenom, auch einem in den meisten Fällen langsam wachsenden benignen Tumor. In beiden Fällen können Risikoorgane, wie z.B. Hirnstamm, Sehnerven oder das optische Chiasma sehr nah am oder sogar im Zielvolumen liegen oder von diesem nicht abgrenzbar sein, so dass sich entsprechende Probleme bei der Volumendefinition für die Optimierung der Zielfunktion ergeben. Meningeome stellen etwa 13–26% aller intrakraniellen Tumoren, die in fast 90% der Fälle gutartig sind [Wi04]. Die Standardbehandlung stellt die chirurgische Resektion dar [Jo07], was allerdings bei tief im Schädel liegenden Tumoren zu einer signifikanten Erhöhung der Morbidität führt. Daher wird die Strahlentherapie für chirurgisch nicht zugängliche aber auch residuale und rezidivierende Meningeome angewandt. Hypophysenadenome stellen etwa 10 bis 20% aller primären intrakraniellen Tumoren dar, wobei über 90% der Tumoren gutartig sind. Des Weiteren erfolgt eine Differenzierung in Hypophysenadenome mit und ohne endokrine Aktivität [Dl04, Gr06]. Die Behandlung erfolgt durch chirurgische Resektion oder durch Medikamente. Bei unvollständiger Resektion und der Neigung Rezidive zu bilden wird zusätzlich die strahlentherapeutische Behandlung eingeleitet.

Die systematische Untersuchung des Einflusses der bei IMRT-Bestrahlungsplanung vorzugebenden Parameter auf das Ergebnis erfolgte anhand eines CT-Datensatzes für das Alderson-Phantom. Für diesen Datensatz wurde je eine klinische Standardsituation für ein Hypophysenadenom und ein lateral gelegenes Meningeom als Zielvolumen und entsprechende Normalgewebe als Risikoorgane konturiert. Im Anschluss wurden für beide Tumoren verschiedene Planparameter der IMRT-Bestrahlungsplanung (Kapitel 3.4) variiert und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse des Optimierungsalgorithmus überprüft. Die Ergebnisse der Parameteroptimierung wurden anschließend für die IMRT-Bestrahlungsplanung von je 5 realen Patientendatensätzen pro Tumorentität verwendet. Dabei wurden sehr großvolumige Tumoren mit komplexerer Geometrie und innerhalb bzw. nahe dem Zielvolumen liegende Risikoorgane gewählt, für die der Einsatz der IMRT aus klinischen Gesichtspunkten sinnvoll erschien. Zuletzt erfolgte ein Vergleich der IMRT-Bestrahlungspläne mit conformal beam Bestrahlungsplänen der gleichen Patienten anhand der unter 3.5 beschriebenen Qualitätsanalyse-Kriterien.

3.1 Technische Realisierung

Die IMRT Bestrahlungsplanung erfolgte in iPlan[®] RT Dose 3.0.1 (BrainLAB AG). Für die dosimetrischen Berechnungen wurden die Basisdaten von Photonen mit einer nominellen Energie von 6 MeV verwendet. Die Kollimierung erfolgte mit dem μ MLC m3 der Firma BrainLAB, der eine minimale Feldgröße von 3x3 mm erlaubt. Für die im Rahmen dieser Arbeit angewandte statische step&shoot Technik wurden die im Abschnitt 3.4 näher bezeichneten non-koplanaren Felder mit jeweils dem gleichen Isozentrum verwendet.

Aufgrund der im Bereich der conformal beam Bestrahlungsplanung eingeschränkten Funktionalität von iPlan[®] RT Dose 3.0.1 im Vergleich zur Vorgänger Software BrainSCAN, erfolgte die Planung der conformal beam Bestrahlung durch zwei erfahrene Medizinphysiker mit Hilfe von BrainSCAN 5.31 (BrainLAB AG). Die Entscheidung für die Verwendung von BrainSCAN wurde vor allem wegen der umfangreicheren Hilfstools dieser Software bei der conformal beam Bestrahlungsplanung getroffen. Da beide Softwaresysteme mit dem gleichen Basisdatensatz arbeiten und für die Berechnung der Dosis den Pencil-Beam Algorithmus verwenden, ist von vergleichbaren Resultaten bei der Bestrahlungsplanung auszugehen.

3.2 Festlegung von Zielvolumen und Risikoorganen

Wie bei jeder Form der Konformationsbestrahlung sind die nationalen [DN00, DP98] und internationalen Empfehlungen [IU93, IU99] zur Festlegung von Zielvolumen (PTV) und Risikoorganen (OAR) zu beachten (Abbildung 3-1).

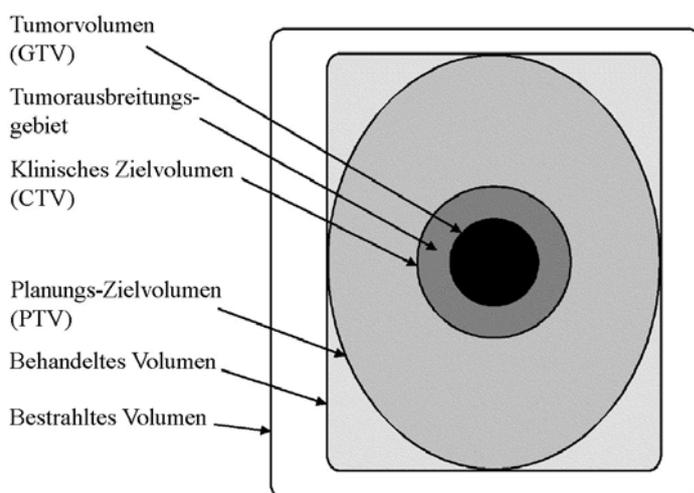


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Volumina, wie sie im DGMP-Bericht Nr.11 [DP98] und im ICRU Report 50 bzw. 62 [IU93, IU99] definiert sind.

Eine adäquate Tumor-Bildgebung, welche die Ausdehnung von Zielvolumina und Risikoorganen mit hinreichender dreidimensionaler Ortsauflösung darstellt, ist die Voraussetzung für eine zuverlässige Konturierung von Zielvolumen und Risikoorganen. Daher wurden für die Konturierung von ärztlicher Seite sowohl CT als MRT und auch zum Teil PET Datensätze verwendet. Folgende Scan-Parameter wurden für die Akquisition der Daten verwendet:

	CT	MRT	PET
Schichtdicke	2,0	2,0 ... 5,0	2,0
Schichtabstand	2,0	2,0	5,0
Pixelgröße (Breite x Höhe)	0,8 x 0,8	0,4...0,9 x 0,4...0,9	4,1 x 4,1

Tabelle 3-1: Scan-Parameter für die Akquisition der CT, MRT und PET Daten.

Nach der Bild-Fusion der Datensätze der unterschiedlichen Modalitäten wurden folgende anatomische Strukturen als Risikoorgane konturiert: das optische Chiasma, die optischen Nerven, die Augen, die Linsen und der Hirnstamm. Des Weiteren erfolgte die Konturierung des Tumolvolumens (GTV), aus dem das PTV durch Expansion des GTV um 3 mm in alle 3 Raumrichtungen abgeleitet wurde, um den Einstellungsauigkeiten bei stereotaktischen Bestrahlungen mit dem BrainLAB Maskensystem Rechnung zu tragen [A101].

In Abbildung 3-2 sind die Beziehungen von PTV, Boost, OAR und Normalgewebe, wie sie in iPlan[®] RT Dose definiert sind, dargestellt. Für das Voxelverhältnis aller Voxel innerhalb der äußeren Kontur gilt:

- Alle Voxel im Boost und PTV sind Boost-Voxel
- Alle übrigen Voxel im PTV sind PTV-Voxel
- Alle übrigen Voxel im OAR sind OAR-Voxel
- Alle übrigen Voxel im Normalgewebe sind Normalgewebe-Voxel.

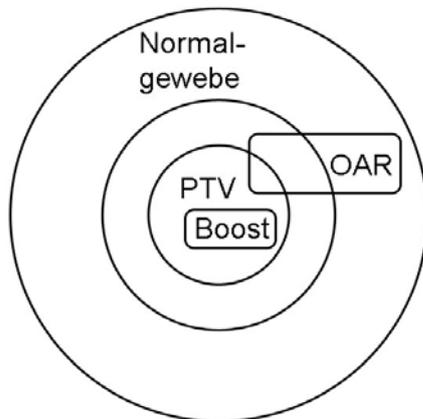


Abbildung 3-2: Beziehung von PTV, Boost, OAR und Normalgewebe in iPlan[®].

3.3 Dosisverordnung

Die verschriebenen Dosen für das PTV (Hypophysenadenom und petroclivales Meningeom) und die dabei einzuhaltenden Dosisgrenzwerte für die Normalgewebe sind in Tabelle 3-2 aufgelistet. Die Toleranzangaben für die Normalgewebe orientieren sich an den Vorgaben von Herrmann et al. [He06]. Für das Alderson-Phantom wurde ein Zielvolumen konturiert, das beim Hypophysenadenom 6,7 cm³ und beim Meningeom 10,2 cm³ beträgt. Bei den Plänen des Meningeoms erfolgte zusätzlich die Konturierung der Hypophyse, bei der die Maximaldosis 40 Gy nicht überschreiten soll.

	Dosis
PTV	60 (mind. 48)
Chiasma opticum, Nervus optici	max. 54
Hirnstamm	max. 54
Augen	max. 40
Linse	max. 6
Normalgewebe	max. 18

Tabelle 3-2: Volumina des PTV und der OARs und die zu applizierende Dosis für das PTV bzw. die Dosisgrenzwerte für die OARs.

In Dresden wird bei stereotaktisch geführten Bestrahlungen im Allgemeinen die 80%-Isodose PTV-umschließend geplant, um steile Dosisgradienten am Feldrand zu realisieren (Abbildung 3-3). Deshalb werden auf den ICRU-Referenzpunkt (Isozentrum) etwas höhere Dosen als bei der konventionellen Bestrahlung³ verschrieben, um eine vergleichbare Minimumsdosis zu erhalten.

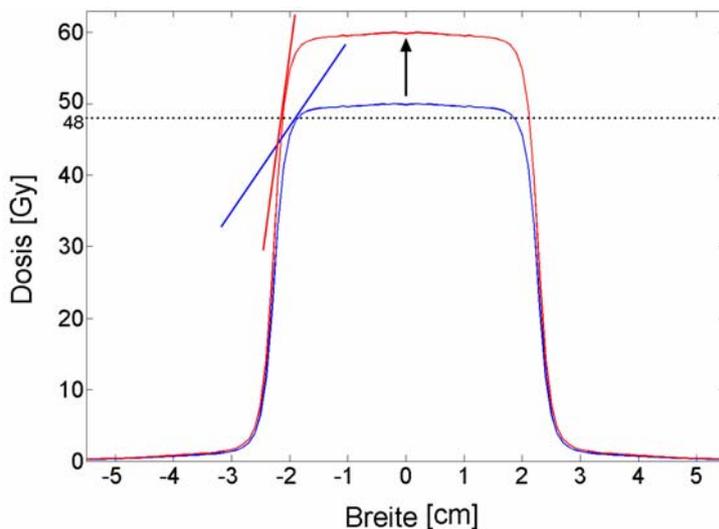


Abbildung 3-3: Schematische Darstellung eines Dosisquerprofils. Der Dosisgradient im Bereich von 48 Gy ist bei einem Querprofil mit 60 Gy (rote Kurve) deutlich steiler als bei einem Querprofil mit 50 Gy (blaue Kurve), so dass für das Kompromissvolumen eine Dosiserhöhung (↑) von 50 Gy auf 60 Gy vorgenommen wird.

Bei IMRT-Plänen gibt es den Referenzpunkt nicht, so dass die Dosierung nur noch auf die 100%-Isodose erfolgt. Zur Erzeugung des notwendigen steilen Dosisgradienten zwischen dem PTV und den angrenzenden bzw. überlappenden Risikoorganen erfolgte die Definition eines Kompromissvolumen, welches in iPlan[®] RT Dose als Boost deklariert wurde und den PTV-Anteil darstellt, der eine möglichst hohe und homogene Dosis erhalten soll. Für die Berechnung des Kompromissvolumens erfolgte zunächst eine Expansion der Risikoorgane um 3 mm in allen Raumrichtungen. Die Differenz aus dem PTV und dem Volumen der expandierten Risikoorgane ergibt das Kompromissvolumen. Für die Dosierung des Kompromissvolumens (= Boost) wurde 60 Gy gewählt, mit der Maßgabe, dass eine vollständige Umschließung des ursprünglichen unkompromittierten PTV mit der 80% Isodose (= 48 Gy) erreicht werden soll.

³ 50 Gy in ICRU-Referenzpunkt entsprechend 100%-Isodose, bei 95% Isodose PTV umschließend, Maximaldosis $\leq 107\%$

Abbildung 3-4 zeigt exemplarisch einen sagittalen CT-Schnitt des Alderson-Phantoms, in dem die optischen Nerven, der Hirnstamm, das PTV und der Boost konturiert sind. Die Dosierung auf das PTV beträgt 50 Gy, wobei hier eine vollständige Umschließung mit der 96% Isodose (= 48 Gy) zu realisieren war. Pro Fraktion ergibt sich somit eine Dosis von 1,67 Gy auf das PTV und 0,33 Gy auf das Kompromissvolumen was zu einer additiven Dosis von 2 Gy führt.

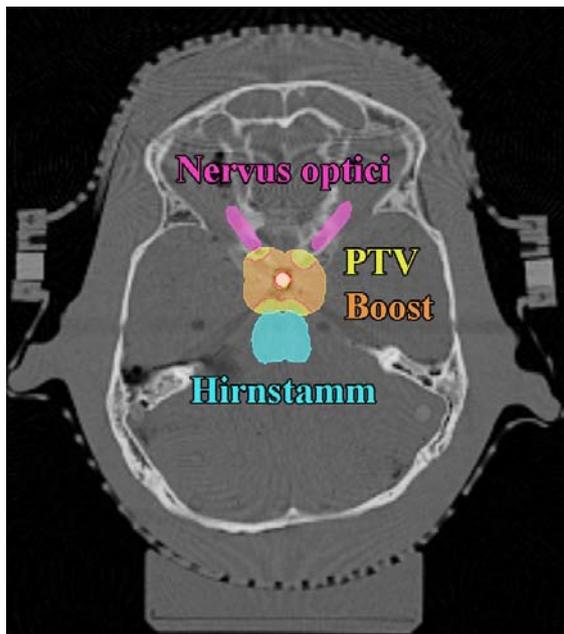


Abbildung 3-4: CT-Transversalschnitt des Alderson-Phantoms mit konturiertem PTV, Boost (Kompromissvolumen) und Risikoorganen.

3.4 Optimierung der Dosisverteilung

In die Optimierung der Dosisverteilung können neben den die Fluenz beschreibenden Parametern geometrische, physikalische oder biologische Parameter einbezogen werden. Dabei ist stets darauf zu achten, dass die an der Bestrahlungseinrichtung tatsächlich umsetzbaren Dosisverteilungen angegeben werden. Die zur Bestrahlungsplanung verwendete Software iPlan[®] RT Dose 3.0.1 verwendet als Zielfunktion den von Llacer et al. [Lr97] beschriebenen Dynamically-Penalized-Likelihood (DPL) Algorithmus, der aus dem bekannten Maximum Likelihood Estimator entwickelt wurde. Zusätzlich wird die Bayes'sche Glättungsbedingung auf die Zielfunktion angewendet. Die resultierende Dosis wird mit Hilfe des Pencil-Beam Algorithmus berechnet [Ah92]. Der DPL-Algorithmus gehört zu den stochastischen Methoden, ist aber bei einfacheren Bestrahlungsplänen schneller im Vergleich zu

Gradienten-Techniken (Newton-Gradient, Conjugate Gradient) und dem Simulated Annealing [Lr01]. Außerdem ist er den genannten Techniken bei anspruchsvolleren Dosisverteilungen durch eine signifikant reduzierte Dosis in den kritischen Organen bei vergleichbarer PTV Abdeckung überlegen. Die Grundlage der Zielfunktion stellt die Poisson-Verteilung dar, da die Emission von Photonen aus einer Quelle und die Wahrscheinlichkeit, dass ein Photon mit einem Voxel im Patienten interagiert, der Poisson-Verteilung unterliegen. Die Wahrscheinlichkeit, dass n_i Photonen eines Pencil-Beams j mit einem Voxel i interagieren und h_i der Mittelwert der Wechselwirkungen ist, ergibt sich zu:

$$P(n_i | h_i) = e^{-h_i} \frac{(h_i)^{n_i}}{n_i!} \quad (3-1)$$

Auf Basis der Poisson-Verteilung wurde die Zielfunktion B für den DPL-Algorithmus entwickelt, die sich in logarithmischer Wahrscheinlichkeitsform wie folgt darstellt:

$$B(\vec{a}) = \sum_{i \in D} \left[- \sum_j F_{ij} a_j + d_i \log \left(\sum_j F_{ij} a_j \right) - \log(d_i!) \right] - \sum_{i \in S} \beta_i \left(\sum_j F_{ij} a_j - s_i \right)^2 - \alpha \sum_j \left(a_j - \sum_{k \in N_j} \lambda_k a_k \right)^2 \quad (3-2)$$

Ziel dieser Optimierungsfunktion ist es, den Vektor der Segment-Fluenzen $\vec{a} = (a_j)$ zu finden, um diese Zielfunktion zu maximieren. Durchläuft ein Pencil-Beam j mit der Fluenz a_j ein Voxel i , so korrespondiert ein Matrix-Element F_{ij} mit der Wahrscheinlichkeit, dass ein Pencil-Beam j mit einem Voxel i interagiert. Werden nun die Fluenzen a_j mit den Wahrscheinlichkeiten einer Wechselwirkung F_{ij} multipliziert und über alle Segmente aufsummiert

$$\sum_j F_{ij} a_j, \quad (3-3)$$

so ist die Berechnung einer Dosis möglich. Durch die Constraints werden die gewünschten Dosiswerte d_i und s_i für jedes Voxel im PTV (D) und zu schonendes Gewebe (S ; OAR) definiert. Bei der Maximierung der Zielfunktion handelt es sich um einen iterativen Prozess, bei dem der Strafparameter β_i , welcher nur für die OAR-Regionen definiert ist, nach jeder Iteration aktualisiert wird. Der Unterschied zwischen den 4 Optimierungsergebnissen die iPlan[®] RT Dose liefert, liegt in diesem Strafparameter. Je höher die Gewichtung der OAR sein soll, desto größer muss dieser Parameter sein.

Der letzte Term in Gleichung 3-2 ist eine Art von Bayes'sche Straffunktion für Filter. Die Abweichung der Fluenz eines Segments j von der Fluenz von N_j Segmenten in seiner Umgebung ergibt diesen Strafterm. Der Einfluss angrenzender Segmente wird dabei über den Parameter λ_k gewichtet. Die Gesamtglättung des Optimierungsergebnisses wird durch den Faktor α in Gleichung 3-2 definiert und kann in iPlan[®] RT Dose durch den Filterparameter „sharp edge smoothing“ eingestellt werden.

Zusammenfassend ergeben sich aus dem DPL-Algorithmus folgende Möglichkeiten der Beeinflussung des Optimierungsprozesses:

- Anzahl und Einstrahlrichtung der Felder
- Vorgabe der Dosis-Volumen Constraints
- Maximale Anzahl an Segmenten
- Größe der Feldränder um das PTV und die OARs zum Positionieren der Lamellenblenden des Kollimators
- Feldrand um das PTV für einen Dosisgradienten (NTR)
- PTV-only, OAR-low, OAR-medium und OAR-high Gewichtung für die Optimierung
- Glättungsfilerung (engl. sharp edge smoothing)
- Unterbindung von Segmenten mit hohen Fluenzen (engl. hot beamlet restriction)
- Relative Gewichtung der OARs zueinander (engl. Guardian)
- Rastergröße für die Berechnungen (engl. grid-size)

Für die Optimierung der Dosisverteilung wurde im Rahmen der Arbeit die Anzahl der applizierten non-koplanaren Felder sukzessive von 5 auf 11 erhöht. Die Entscheidung für diese Anzahl an Feldern orientiert sich an den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen [Bd02, Pk99], wonach 5 bis 10 fluenzmodulierte Felder zum Erreichen nahezu optimal konformer Dosisverteilungen notwendig sind. Die Einstrahlrichtungen (Tabelle 3-3) wurden dabei so ausgewählt, dass die Felder möglichst äquidistant zueinander liegen und der jeweilige Eintrittspfad an den Risikoorganen vorbei führt. Zusätzlich zur Variation der Einstrahlrichtungen wurde die Zahl der verwendeten Segmente zwischen 5, 10, 15 und 20 variiert, so dass sich je 28 Bestrahlungspläne für das Meningeom bzw. das Hypophysenadenom ergeben.

Feld	Hypophysenadenom		Meningeom (links)		Meningeom (rechts)	
	Gantry-winkel	Tisch-winkel	Gantry-winkel	Tisch-winkel	Gantry-winkel [°]	Tisch-winkel [°]
1	270	90	270	90	270	90
2	90	0	90	0	270	0
3	0	0	110	310	250	50
4	300	0	60	330	300	30
5	240	0	180	0	180	0
6	80	300	270	35	90	325
7	45	35	145	0	215	0
8	100	320	45	35	315	325
9	260	40	225	90	135	270
10	215	90	240	40	120	320
11	300	60	45	270	315	90

Tabelle 3-3: Einstrahlrichtungen der Felder für den Standardplan des Hypophysenadenoms und des links lateral gelegenen Meningeoms. Des Weiteren sind die Tisch- und Gantrywinkel angegeben, die sich für ein rechts lateral gelegenes Meningeom ergeben würden. Bei allen Feldern beträgt der Kollimatorwinkel 0°.

Als Dosis-Volumen-Constraints wurden die in Tabelle 3-4 aufgelisteten Werte gesetzt. Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass sich zum Einhalten der Toleranzdosen die Maximalwerte der Dosis-Volumen-Constraints von diesen unterscheiden können. Für die Organe des optischen Systems ist vor allem die Begrenzung auf die Maximaldosis entscheidend, da es sich hierbei um serielle Organe handelt. Daher wurden die Dosis-Volumen-Constraints im Bereich hoher Dosen und Volumina gesetzt, um somit der IMRT-Optimierung zusätzliche Freiheitsgrade zu bieten. Aufgrund eines Softwarefehlers in der verwendeten Version von iplan[®] RT Dose 3.0.1 muss bei jedem OAR-Constraint zusätzlich noch bei 100% der Dosis und 0% Volumen ein Constraint gesetzt werden. Dies ist notwendig, da ansonsten fälschlicherweise die relative Skalierung der Dosis im Dosis-Display mit als Wert in die IMRT-Optimierung eingeht. Der Guardian wurde bei allen OARs auf 100% gesetzt, so dass keine relative Wichtung der OAR untereinander besteht. Des Weiteren wurden kaudal und kranial des PTV Hilfskonturen eingezeichnet und als OAR deklariert, die zu einer geringeren Normalgewebebelastung beitragen sollen. Im Fall des konkav geformten Meningeoms wurde zusätzlich lateral

der konkaven Seite des PTV eine Hilfskontur mit einer zulässigen Maximaldosis von 48 Gy eingezeichnet, die zu einer besseren Dosiskonformität im PTV führen soll (Abbildung 3-5). Die Dosisgrenzwerte der kranialen und kaudalen Hilfskonturen betragen bei den Plänen des Hypophysenadenoms 50 Gy und bei denen des Meningeoms 43 Gy.

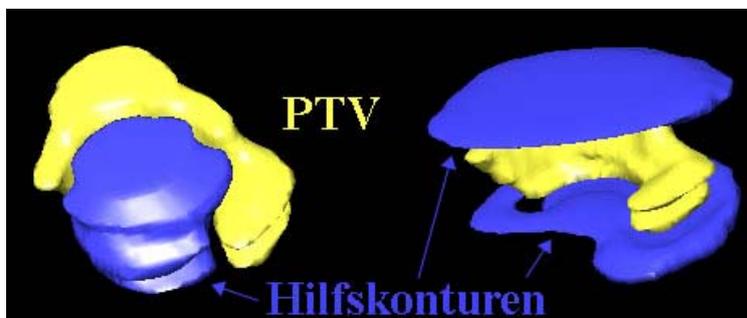


Abbildung 3-5: Zur Erhöhung der Dosiskonformität erzeugte Hilfskonturen im Bereich der konkaven Seite des PTV (links) bzw. kranial und kaudal des PTV (rechts).

	Hypophysenadenom		Meningeom	
	Volumen [%]	Dosis [Gy]	Volumen [%]	Dosis [Gy]
PTV	50	52	50	49
Boost	50	60	50	60
Chiasma opticum	100, 70, 32, 0	45, 48, 51, 52	100, 30, 0	45, 50, 52
N. opticus links und rechts	100, 70, 45, 0	18, 30, 45, 53	100, 30, 0	45, 50, 52
Auge links und rechts	100, 75, 50, 25, 0	0, 10, 20, 30, 40	100, 75, 50, 25, 0	0, 10, 20, 30, 40
Linse links und rechts	100, 80, 50, 20, 0	0, 2.5, 6.3, 10, 12	100, 60, 20, 0	0, 2, 3, 4
Hirnstamm	100, 60, 45, 54	18, 30, 20, 0	100, 30, 0	45, 50, 52
Hypophyse	-	-	100, 40, 20, 0	10, 18, 30, 37
Normalgewebe	100, 0	0, 18	100, 0	0, 18

Tabelle 3-4: Dosis-Volumen-Constraints für das PTV und die OARs..

Die Rastergröße für die Berechnungen der Dosis wurde in Abhängigkeit von dem Volumen des PTV bzw. der OARs mit der in iPlan[®] RT Dose zur Verfügung stehenden automatischen Rastergrößenanpassung (engl. adaptive grid resolution) eingestellt,

wobei diese nach den Empfehlungen des Software-Handbuchs [BL06] im PTV mindestens 2 mm und in den OARs mindestens 4 mm betragen soll. Des Weiteren wurde die „hot beamlet restriction“ auf 200% und die „sharp edge smoothing“ auf 3% eingestellt. Diese Werte orientieren sich an den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen [Gl06, Pe05], wobei allerdings deren Einfluss als minimal auf das Ergebnis der Optimierung bewertet wurde. Im Gegensatz dazu wurde von Petric et al. [Pe05] ein wesentlicher Einfluss der NTR auf den Optimierungsalgorithmus gefunden. Hierbei wird ein virtuelles Objekt um das PTV erzeugt, wobei die eingezeichneten Risikoorgane nicht Teil dieses Objekts sind. Für die Erstellung ist die Eingabe von zwei Rändern notwendig. Der erste Rand definiert einen freien, uneingeschränkten Bereich um jedes PTV. In diesem Bereich wird eine höhere Dosis erlaubt und somit eine Modulation nahe der PTV-Grenze ermöglicht. Der zweite Rand spezifiziert die Dicke der Zone, die als Normalgewebe angesehen wird und für die ein Maximalwert definiert werden kann, der nicht überschritten werden darf. Im Rahmen dieser Arbeit wurde zuerst die Phantompläne des petroclivalen Meningeoms und des Hypophysenadenoms in Abhängigkeit von der Feld- und Segmentanzahl ohne Verwendung der NTR untersucht (Kapitel 4.1 und 4.2). Anschließend erfolgte die Anwendung der NTR auf die Pläne, die als optimal bezüglich der Feld- und Segmentanzahl ermittelt wurden. Der Rand ohne Dosisbeschränkungen um das PTV wurde mit einer Schrittweite von 4 mm von 32 mm auf 4 mm reduziert. Als zweite Rand, der das Normalgewebe definiert, wurde die Außenkontur des Alderson-Phantoms verwendet. Die Rastergröße für die Berechnungen der Dosis im Normalgewebe wurde analog zu den OARs auf 4 mm eingestellt [BL06].

Nach der Berechnung der Zielfunktion erfolgt für die Applikation der Fluenzmatrizen die Umsetzung der Segmente in Sequenzen des μ MLCs. Die Größe der Feldränder um das PTV und die OARs zum Positionieren der Lamellenblenden des Kollimators wurde auf 3 mm eingestellt. Für die Synchronisation des Startpunktes der Leafs wurde die tongue-and-groove (TAG) Optimierung verwendet. Ohne Verwendung der TAG Optimierung starten alle Leaf-Paare zum selben Zeitpunkt. Im Gegensatz dazu wird bei der TAG Optimierung der Startpunkt so gewählt, dass die maximale zusammenhängende Feldgröße pro Segment geöffnet ist. Auf diese Weise wird der zusätzliche Strahlungsbeitrag, welcher bei aneinandergrenzenden (intraleaf) und gegenüberliegenden (interleaf) Leafs durch Leckstrahlung entsteht, minimiert.

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erfolgte die wiederholte Berechnung (10mal) eines Bestrahlungsplanes mit konstanten Optimierungsparametern. Diese führte stets zum gleichen Ergebnis für die Dosisverteilung, so dass die Reproduzierbarkeit gewährleistet ist.

3.5 Evaluierung

Die Evaluierung der Bestrahlungspläne erfolgte sowohl qualitativ anhand der subjektiven Beurteilung der Isodosendarstellung in den CT-Schnittbildern als auch quantitativ durch Berechnung der folgenden Parameter: minimale und maximale Dosis im PTV und in den OARs, Homogenitätsindex (HI), Konformationsindex (CI), neuer Konformationsindex (newCI) und COIN [DP03, Fe06]. Um die Dosierung im PTV zu beurteilen wurde ein Ranking entwickelt.

Außerdem wurden als weiteres Kriterium für den Vergleich der Pläne die Volumina der Gewebe außerhalb des PTV, die von den 80% bis 10% Isodosen (V80%, V70%, V60%, V50%, V40%, V30%, V20% und V10%) umschlossen sind, berechnet. Die Dosismatrix für die Berechnung der Isodosenverteilungen wird in iPlan[®] RT Dose durch die Außenkontur (Hautoberfläche), den kaudalsten und den kranialsten CT-Transversalschnitt begrenzt. Die Möglichkeit der Verlängerung der Dosismatrix über diese Anschlussschichten hinaus besteht leider nicht. Damit besteht bei der Bestrahlungsplanung die Gefahr, dass Felder oder Feldanteile nicht vollständig durch die Hautoberfläche hindurch treten, sondern ganz oder teilweise die abschließenden CT-Transversalschichten durchsetzen. Das Planungssystem rechnet dann die wasseräquivalente Tiefe erst von dieser CT-Fläche aus, was im Allgemeinen die Tiefe des Berechnungspunktes unterschätzen wird und damit zu geringe Werte der ME für das betreffende Feld liefert. Bei der realen Bestrahlung entsteht dann eine Unterdosierung. Ein weiteres Problem in diesem Zusammenhang stellen vor allem die Volumina für die niedrigen Dosisanteile dar. Bei der im Rahmen der Arbeit untersuchten intrakraniellen Bestrahlungspläne mit non-koplanaren Feldern erstrecken sich diese Niedrigdosisanteile auch besonders in kaudaler Richtung, so dass es bei einer zu geringen Anzahl von CT-Schnitten in kaudaler Richtung zu einer Unterbewertung der absoluten Isodosen volumina kommt (Abbildung 3-6).

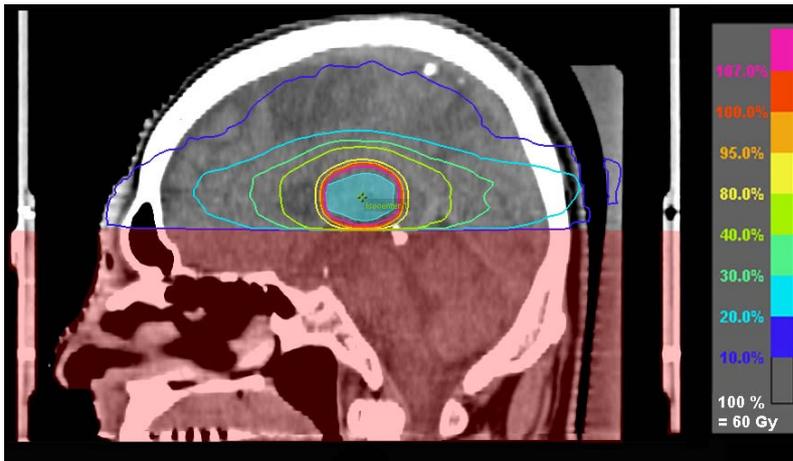


Abbildung 3-6: Sagittale Ansicht eines Bestrahlungsplanes für ein intrakranielles PTV. Die kaudal des PTV liegenden CT-Schnitte (rötliche Farbüberlagerung) wurden hier exemplarisch von der Berechnung der Dosisverteilung ausgeschlossen.

Um sicher zu stellen, dass das Verhältnis der in Abbildung 4-1 und 4-5 dargestellten relativen Volumina auch im Bereich niedriger Dosen bei unterschiedlicher Feld- und Segmentanzahl korrekt wiedergegeben wird, erfolgte eine entsprechende Untersuchung des Problems. Zur Vereinfachung der Problematik wurde ein kugelförmiges PTV konturiert und Bestrahlungspläne unter Verwendung von 2, 3 und 4 dynamic conformal Arcs berechnet. Jeder Arc spannte dabei einen Bogen von 0° bis 180° auf. Anschließend wurde die Anzahl der in kaudal des PTV liegenden CT-Schnitte schrittweise erhöht. Die Ergebnisse für das 10% und 20% Isodosenvolumen sind in Abbildung 3-7 dargestellt. Daraus ist ersichtlich, dass der Verlauf der Kurven annähernd gleich ist. Bei einer ausreichend großen Anzahl von CT-Schnitten ändert sich das von der jeweiligen Isodose umschlossene Volumen des Normalgewebes nicht mehr. Dieser Bereich ist abhängig von der Anzahl der Arcs und entsprechend kritisch bei der Betrachtung der Verhältnisse der Isodosenvolumina zu betrachten. Für die Berechnung der quantitativen Parameter, die sich aus Absolutwerten des von der Referenzisodose umschlossenen Volumens ergeben, ist es jedoch zwingend erforderlich, dass sich diese vollständig innerhalb der vorhandenen CT-Transversalschnitte befindet.

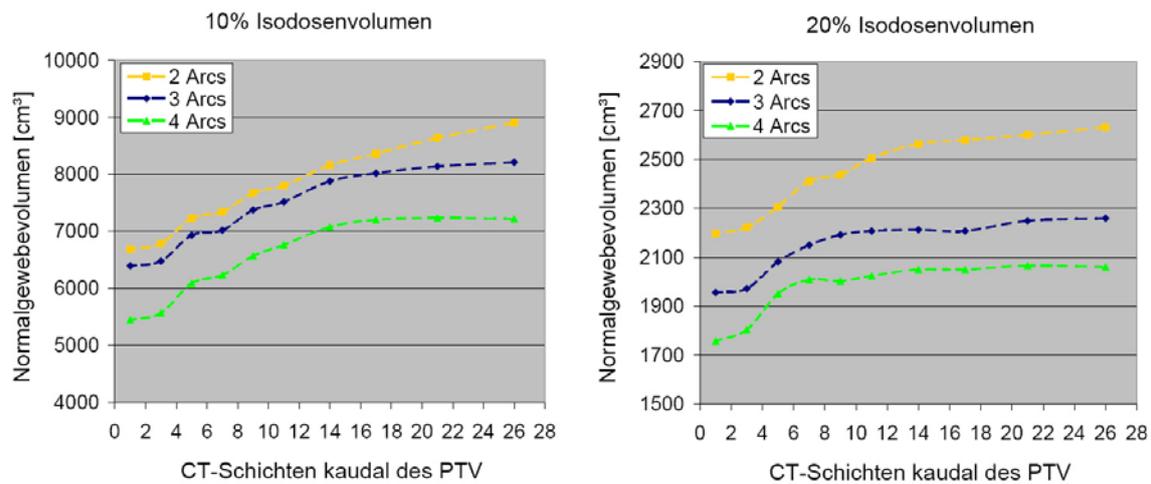


Abbildung 3-7: Von der 10% und 20% Isodose umschlossenes Normalgewebevolumen in Abhängigkeit von der Anzahl der kaudal des PTV liegenden CT-Schichten kaudal, die für die Berechnung der Dosisverteilung verwendet wurden.

Während der Bestrahlung mit dem μ MLC kommt es zur Leckstrahlung zwischen benachbarten (interleaf) und gegenüberliegenden (intraleaf) Lamellen. Aufgrund der μ MLC-Durchlässigkeit (Transmission) entsteht ein weiterer geringer Dosisanteil außerhalb des offenen Bestrahlungsfeldes, welcher zu unerwünschter Normalgewebsbelastung beiträgt. Darüber hinaus sind Streustrahlungsanteile aus dem Strahlerkopf, dem μ MLC und anderen Bauteilen des Beschleunigers zu berücksichtigen, die mit steigenden ME zunehmen. Deshalb wurde die Anzahl der benötigten ME für die gesamte Bestrahlung als weiteres Bewertungskriterium der Pläne verwendet. Hierfür wurden Messungen der Absolutdosimetrie an dem in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Dresden befindlichen Linearbeschleuniger durchgeführt [Gy05b]. Die Transmission wurde bei geöffneten primären Jaws mit einer Feldgröße von $10 \times 10 \text{ cm}^2$ und geschlossenem μ MLC m3 für 6 MV Photonenstrahlung bestimmt. Bei einem SSD = 100 cm und einer Messtiefe im Wasser von 5 cm betrug die Transmission 2,16% bei einer absoluten Dosisleistung von 8,74 mGy pro ME. Des Weiteren wird im Rahmen der Qualitätssicherung an den Linearbeschleunigern in Dresden die Absolutdosimetrie bei Applikation von 6 MV Photonenstrahlung und wenigen ME durchgeführt. Unter Berücksichtigung des Einschwingverhaltens des Beschleunigers erfolgt als untere Grenze die Messung der Dosis bei der Applikation von 5 ME. Entsprechend wird in der Klinik in Dresden bei der IMRT pro Segment eine Applikation von mindestens 5 ME gefordert.

Die aus der 3D-Dosisverteilung berechneten Dosis-Volumen-Histogramme stellen eines der wichtigsten Hilfsmittel für die Bewertung eines Therapieplanes dar. In der meistens verwendeten integralen (kumulativen) Form repräsentieren DVH die Summe aller Volumenelemente einer Struktur, in denen bestimmte Dosiswerte überschritten werden. Aus den DVH der berechneten Pläne wurden jeweils die minimale und maximale Dosis im PTV und OAR abgelesen. Die Bestimmung des Homogenitätsindex HI für das PTV erfolgte durch Bildung des Quotienten aus der maximalen Dosis D_{max} und der minimalen Dosis D_{min} im PTV:

$$HI = \frac{D_{max}(PTV)}{D_{min}(PTV)} \quad (3-4)$$

wobei mit zunehmender Inhomogenität der Wert des HI steigt.

Die für die folgenden zu berechnenden Parameter notwendigen Volumendefinitionen sind in Abbildung 3-8 dargestellt. Die meist verwendete Form für den Konformationsindex ist die Definition in ICRU 62 [IU99] als der Quotient aus dem Volumen des PTV V_{PTV} und dem Volumen, das von der minimalen Behandlungsisodose $V_{TreatedVolume}$ umschlossen wird. Für 3D-konformale Pläne sollte diese nach ICRU 50/62 [IU93, IU99] typischerweise 95% betragen, während für die im Rahmen dieser Arbeit berechneten stereotaktischen Pläne die 80% Isodose verwendet wird. Dabei wird eine vollständige Umschließung des PTV als Bedingung vorausgesetzt.

$$CI = \frac{V_{TreatedVolume}}{V_{PTV}} \quad (3-5)$$

Alternativ kann bei nicht vollständiger Umschließung des PTV mit der Behandlungsisodose, die maximale noch gerade das PTV umschließende Isodose verwendet werden. Allerdings ist ein Vergleich der CI bei Verwendung unterschiedlicher Isodosen, welche das PTV umschließen, nicht möglich. Ein CI größer als 1,0 weist darauf hin, dass das mit der umschließenden Isodose bestrahlte Volumen größer ist als das Zielvolumen und somit gesundes Gewebe beinhaltet. Ist der CI hingegen kleiner 1,0, so liegt nur eine partielle Bestrahlung des PTV vor. Da ein CI von 1,0 in der Praxis kaum erreichbar ist, wurden von der RTOG Richtwerte für die Reichweite des CI definiert. Liegen die Werte des CI zwischen 1,0 und 2,0, so liegt eine adäquate Bestrahlung vor. Ein CI zwischen 2,0 und 2,5 oder 0,9 und 1,0 stellt eine geringere Verletzung, und ein CI kleiner 0,9 oder größer 2,5 eine grobe Verletzung gegenüber einer adäquaten Bestrahlung dar.

Da aus dem CI die Relation von PTV-Erfassung und Normalgewebebelastung nicht hervorgeht, wurde der newCI definiert, welcher die Schnittmenge aus V_{PTV} und $V_{TreatedVolume}$, die als $V_{TreatedPTV}$ bezeichnet wird, mit einbezieht, um die Bewertung der Konformität der Dosisverteilung zu präzisieren [Pa00]:

$$newCI = \frac{V_{TreatedPTV}^2}{V_{TreatedVolume} \cdot V_{PTV}} \quad (3-6)$$

Der newCI setzt sich dabei aus dem „healthy tissue conformity index“ [Lo03]

$$HTCI = \frac{V_{TreatedPTV}}{V_{TreatedVolume}} \quad (3-7)$$

und dem „coverage index“

$$COVI = \frac{V_{TreatedPTV}}{V_{PTV}} \quad (3-8)$$

zusammen. Während der HTCI ein Maß für die Bestrahlung des Normalgewebes darstellt, beschreibt der COVI die Menge des von der Referenzisodose umschlossenen Zielvolumens. Für die Berechnung des newCI kann die Verschreibungsisodose verwendet werden, da das Volumen des PTV, welches nicht erfasst wird, mit eingeht. Die Werte des newCI liegen zwischen 0 und 1,0, wobei ein newCI von 1,0 dem Idealfall entspricht. Ein Wert nahe 0 hingegen weist entweder auf eine schlechte Erfassung des PTV oder auf eine im Vergleich zum PTV großvolumige Bestrahlung gesunden Gewebes hin.

Eine erweiterte Bewertungsgröße stellt der von Baltas et al. [Ba98] vorgeschlagene COIN dar, der sich wie folgt berechnet:

$$COIN = CN \cdot \prod_{i=1}^{N_{OAR}} \left(1 - \frac{V_{TreatedOAR,i}}{V_{OAR,i}} \right) \quad (3-9)$$

Hierbei ist N_{OAR} die Anzahl der Risikoorgane und $V_{TreatedOAR,i}$ das Volumen des i -ten Risikoorgans, in welchem mindestens die Behandlungsisodose appliziert wird. Das entsprechende Volumen des Risikoorgans wird mit $V_{OAR,i}$ bezeichnet. Die von van't Riet et al. [Ri97] definierte CN (conformation number) ist identisch mit dem newCI. Der COIN berücksichtigt neben der Qualität der Tumorerfassung und der Bestrahlung unkritischen Normalgewebes auch die kritischen Organe und stellt somit den am Besten geeigneten Parameter für die quantitative Bewertung der Pläne dar.

Die einzelnen Indizes

$$\prod_{i=1}^{N_{OAR}} \left(1 - \frac{V_{Treated OAR,i}}{V_{OAR,i}} \right) \quad (3-10)$$

tendieren mit zunehmender Verbesserung des Schutzes der Risikoorgane in Bezug auf die Behandlungsisdose gegen den Wert 1,0. Bei der Bewertung des COIN müssen allerdings zwei Dinge berücksichtigt werden. Zum einen handelt es sich um einen globalen Index, der alle Risikoorgane zusammen berücksichtigt. Bei Bedarf müssen die Beiträge der einzelnen Risikoorgane separat analysiert werden. Zum anderen besitzt COIN immer den Wert 1,0, wenn für Risikoorgane die Toleranzdosis unterhalb der Behandlungsisdose liegt, so dass für diese Organe bei Einhaltung der Toleranzdosis der Faktor des entsprechenden Risikoorgans keinen Einfluss auf den COIN hat. Da jedoch die Toleranzdosen einiger der in dieser Arbeit verwendeten Risikoorgane (Hirnstamm, optisches Chiasma, linker und rechter optischer Nerv) im Bereich der 80% Behandlungsisdose liegen, erschien die Berechnung und Auswertung des COIN sinnvoll.

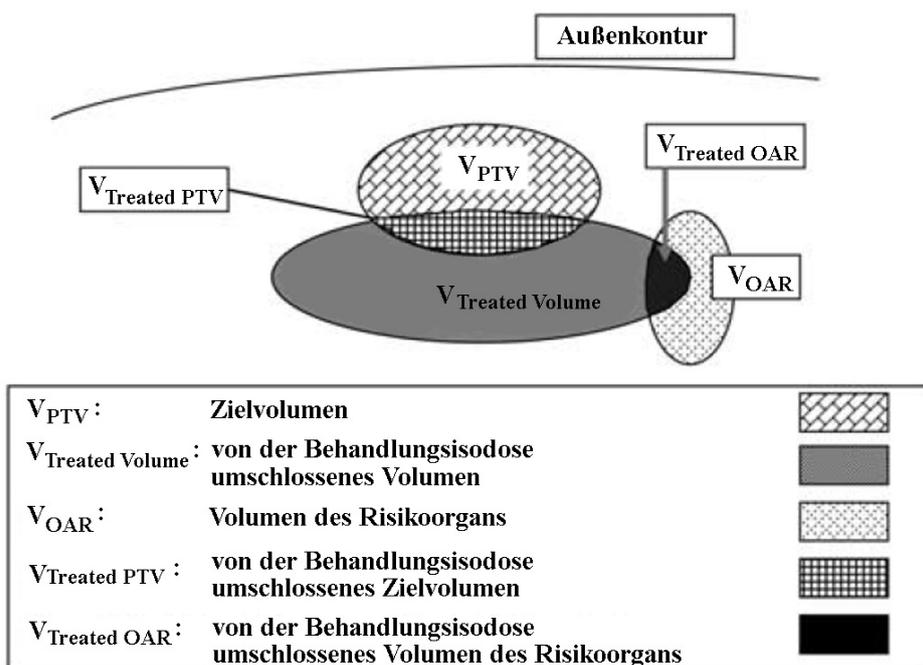


Abbildung 3-8: Volumendefinitionen für die Berechnung von CI, newCI und COIN (modifiziert nach [Fe06]).

Den Ausgangspunkt für das Ranking stellt die konventionelle Bestrahlung mit einer Zieldosis im PTV von 54 Gy dar, wobei nach ICRU 50/62 das PTV nicht weniger als 95% bzw. nicht mehr als 107% der verschriebenen Dosis erhalten soll. Für das Ranking der verschiedenen Pläne wurde jeweils das Volumen im PTV, in welchem weniger als 95% bzw. mehr als 107% der Dosis appliziert werden, der Größe nach sortiert. Je kleiner das bestrahlte Volumen über 107% bzw. je größer das bestrahlte Volumen mit mindestens 95% der Dosis ist, desto höher ist der Rang des jeweiligen Planes. Jeder Plan erhält dadurch zwei Ränge, einen für das Volumen unterhalb von 95% der Dosis und einen für das Volumen, welches oberhalb 107% der Dosis liegt. Der Gesamtrang eines Planes ergibt sich dann aus der Summe dieser beiden einzelnen Ränge.

Berechnungen von Absolutwerten für die TCP, NTCP und EUD anhand strahlenbiologischer Modelle unter Einbeziehung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen und Volumeneffekten werden für die Bewertung der Pläne nicht vorgenommen, weil die klinischen Daten für die zugrunde liegenden Modelle derzeit als nicht befriedigend abgesichert angesehen werden [DP03].

Die statistische Auswertung der Parameter erfolgte in Microsoft Excel 2000 und MatLAB Version 7.0.4. Es erfolgte zunächst die Berechnung der empirischen Korrelationskoeffizienten, die eine Bewertung des Maßes des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen erlauben, wobei der empirische Korrelationskoeffizient Werte zwischen -1,0 und +1,0 annehmen kann. Des Weiteren wurde mit Hilfe der mehrfaktoriellen Varianzanalyse (MANOVA) der Einfluss der beiden unabhängigen Variablen Feld- und Segmentanzahl auf die jeweilige Zielvariable (newCI, COIN, HI) untersucht. Wenn die Einflussvariablen als signifikant auf die Zielvariable identifiziert werden konnten, wurde durch die nachfolgende Anwendung eines post-hoc Tests nach Tukey mit Hilfe der mit der MANOVA berechneten statistischen Parameter ein multipler Vergleich der Mittelwerte der jeweiligen Zielvariablen durchgeführt. Dieser liefert die Aussage, welche Werte für die Einflussvariablen zu signifikanten Unterschieden in der Zielvariablen führen. Für alle statistischen Untersuchungen wurde dabei das Signifikanzniveau auf 95% ($\alpha = 0,05$) gesetzt.

4 Resultate

4.1 Phantomuntersuchungen

4.1.1 Meningeom

Die verwendete Planungssoftware stellt jeweils 4 Planvarianten mit unterschiedlicher Gewichtung der OARs zur Verfügung. Bei Verwendung der unter Abschnitt 3.4 angegebenen Constraints lieferte die PTV-only und OAR-low Gewichtung bei keinem der berechneten Pläne ein Ergebnis, das alle der gesetzten Dosis-Volumen-Constraints erfüllt. Im Falle der OAR-medium Gewichtung wurden nur bei den Planvarianten mit 20 Segmenten und 6 bzw. 8 Feldern alle Constraints erfüllt. Bei Verwendung der OAR-high Gewichtung hingegen wurden bis auf die Planvarianten mit 5 Feldern bzw. 7 Feldern und 5 Segmenten alle gesetzten Constraints erfüllt, so dass diese Gewichtung als optimal angesehen wurde.

Bei allen Planvarianten liegt eine vollständige Umschließung des PTV mit der Referenzisodose (80%) vor, so dass der für die Berechnung des newCI verwendete COVI (Gleichung 3-8) jeweils den Wert 1,0 besitzt. Daraus ergibt sich, dass der newCI gleich dem Reziproken des CI ist und somit für die Bewertung der Pläne gleichwertige Aussagen liefert.

Für die Beurteilung des Einflusses der Feld- und Segmentanzahl auf die Isodosenvolumina im Normalgewebe, welches sich aus allen außerhalb des PTV und innerhalb der Außenkontur befindlichen Voxel ergibt, dient Abbildung 4-1. Das Volumen, welches von der 10% Isodose umschlossen wird, steigt mit zunehmender Feldanzahl, währenddessen das von der 20% und 30% Isodose umschlossene Volumen geringfügig sinkt. Bei den 40%, 50% und 60% Isodosen ist kein Trend in Abhängigkeit von der Feld- und Segmentanzahl zu erkennen. Allerdings zeigen hier die Pläne mit 6 und 8 Feldern im Vergleich zu den Plänen mit 5, 7 und 9 Feldern niedrigere Volumina. Die 70% und 80% Isodosenvolumina tendieren wiederum mit steigender Feldanzahl zu niedrigeren Werten, wobei auch hier der Einfluss der Segmentanzahl gering ist.

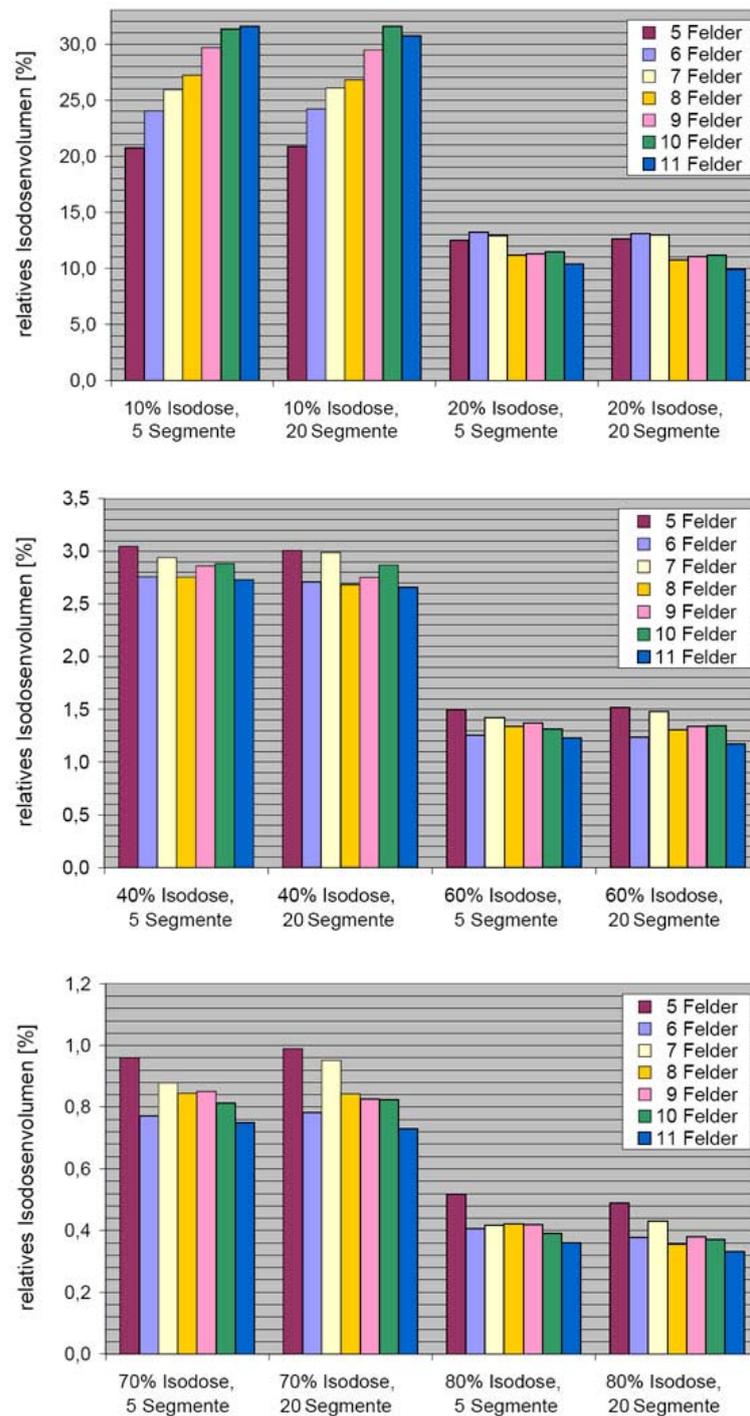


Abbildung 4-1: Vergleich der relativen Isodosenvolumina im Normalgewebe für die Meningeom-Bestrahlungspläne mit 5 bis 11 Feldern und 5 bzw. 20 Segmenten.

In Abbildung 4-2 ist die Abhängigkeit des newCI von der Anzahl der verwendeten Felder und Segmente dargestellt. Dabei fällt auf, dass die 6 bzw. 8 Felder Planvariante höhere, also bessere Werte für den newCI liefert als die jeweilige Planvariante mit einem zusätzlichen Feld (7 bzw. 9 Felder). Die empirischen Korrelationskoeffizienten zwischen der Anzahl der verwendeten Felder bzw. der Segmentanzahl und dem newCI liegen mit Ausnahme der 7 Felder Planvariante im Bereich hoher positiver Werte ($R = 0,73 \dots 0,94$) und weisen somit auf eine Zunahme der Dosiskonformität bezüglich des PTV mit steigender Feld- und Segmentanzahl hin. Sowohl die Feldanzahl ($F_{(\alpha = 0,05)} = 51,64$; $df = 6$; $p < 0,0001$) als auch die Anzahl der verwendeten Segmente ($F_{(\alpha = 0,05)} = 7,3$; $df = 3$; $p = 0,0021$) sind signifikante Einflussfaktoren auf den newCI. Der Mittelwert des newCI der mit 5 Segmenten berechneten Bestrahlungspläne ist signifikant kleiner als bei den mit 15 bzw. 20 Segmenten berechneten Plänen, während zwischen den Plänen mit 10, 15 und 20 Segmenten kein signifikanter Unterschied besteht. Die Untersuchung der Abhängigkeit von der Feldanzahl zeigte, dass der Mittelwert des newCI der Pläne mit 11 Feldern im Vergleich zu den anderen Planvarianten die signifikant höchsten Werte des newCI aufweist. Ein ähnliches Verhalten zeigt der COIN, welcher im Vergleich zu dem newCI auch die Belastung der OARs mit berücksichtigt. Die empirischen Korrelationskoeffizienten ($R = 0,85 \dots 0,9$) und Abbildung 4-2 weisen auf eine Zunahme, also Verbesserung des COIN mit größer werdender Feldanzahl hin. Die empirischen Korrelationskoeffizienten zwischen der Segmentanzahl und dem COIN liegen wiederum im Bereich hoher positive Werte ($R = 0,72 \dots 0,95$). Allerdings bildet auch hier die 7 Felder Planvariante mit einem $R = -0,92$ eine Ausnahme, bei der die Verwendung von mehr als 5 Segmenten zu einer Verringerung des COIN führt. Die Varianzanalyse identifiziert sowohl die Feldanzahl ($F_{(\alpha = 0,05)} = 304,33$; $df = 6$; $p < 0,0001$) als auch die Anzahl der verwendeten Segmente ($F_{(\alpha = 0,05)} = 4,55$; $df = 3$; $p = 0,0153$) als signifikante Einflussfaktoren auf den COIN. Der post-hoc Test nach Tukey zeigt, dass die Planvarianten mit 5 Segmenten im Vergleich zu denen mit 15 und 20 Segmenten signifikant kleinere Werte für den COIN liefern. Zwischen 10, 15 und 20 Segmenten besteht kein signifikanter Unterschied. In Analogie zum newCI zeigt auch der multiple Vergleich der Mittelwerte des COIN, dass die 6 bzw. 8 Felder Planvarianten im Vergleich zu den Planvarianten mit je einem zusätzlichen Feld (7 bzw. 9 Felder) signifikant größere und damit bessere Werte liefern.

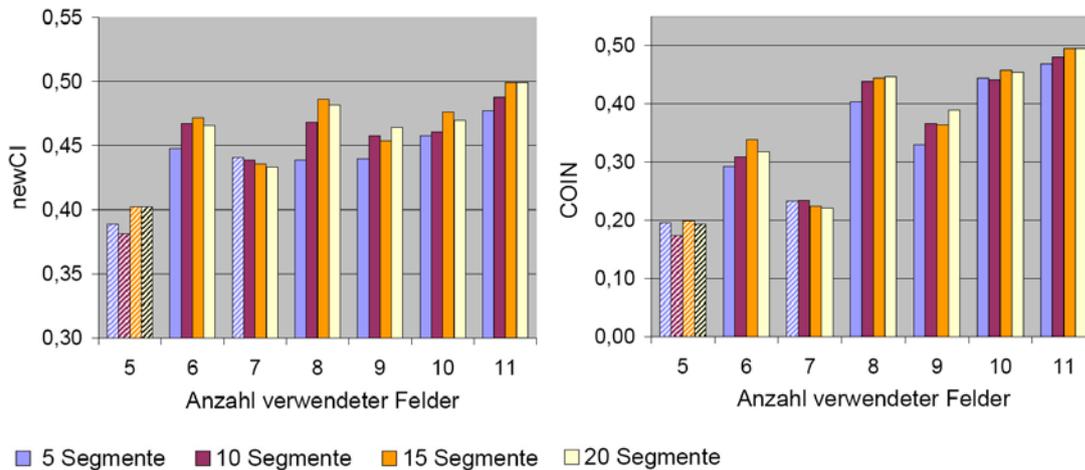


Abbildung 4-2: Abhängigkeit des newCI und COIN von der Anzahl der verwendeten Felder und Segmente bei Bestrahlung des Meningeoms. Pläne, bei denen nicht alle Constraints erfüllt wurden, sind schraffiert dargestellt.

Die empirischen Korrelationskoeffizienten zwischen der Segmentanzahl und dem HI liegen im Bereich $R = -0,6 \dots -0,93$ und weisen, wie auch aus Abbildung 4-3 ersichtlich, auf eine Verringerung der Inhomogenität mit steigender Segmentanzahl hin. Die Varianzanalyse identifiziert sowohl die Feldanzahl ($F_{(\alpha=0.05)} = 4,63$; $df = 6$; $p = 0.0052$) als auch die Anzahl der verwendeten Segmente ($F_{(\alpha=0.05)} = 9,38$; $df = 3$; $p = 0,0006$) als signifikante Einflussfaktoren auf den HI. Allerdings führt die Verwendung von mehr als 9 Feldern zu höheren Werten für den HI. Die Planvarianten mit 5 Segmenten haben auch für den HI signifikant höhere und damit schlechtere Werte als jene mit 10, 15 und 20 Segmenten, während innerhalb dieser kein signifikanter Unterschied besteht.

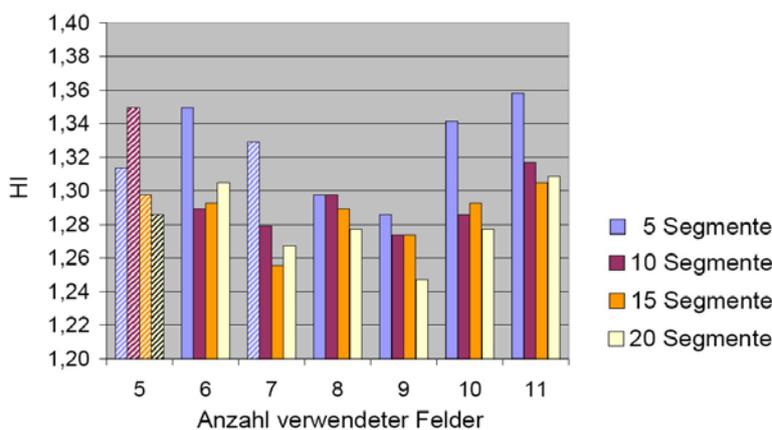


Abbildung 4-3: Abhängigkeit des HI von der Anzahl der verwendeten Felder und Segmente bei Bestrahlung des Meningeoms. Pläne, bei denen nicht alle Constraints erfüllt wurden, sind schraffiert dargestellt.

Die Varianzanalyse des Ranking ergibt zwar im Gegensatz zur Segmentanzahl eine signifikante Abhängigkeit von der Feldanzahl ($F_{(\alpha=0.05)} = 4,8$; $df = 6$; $p = 0,0043$), allerdings ist die Verteilung der Ränge über die Feld- und Segmentanzahl sehr unterschiedlich. Eine aussagekräftige und schlüssige Bewertung der Pläne aufgrund des Ranking ist somit nicht möglich, so dass dieses nicht mit für die Auswahl einer optimalen Feld- und Segmentkonfiguration für die Bestrahlungsplanung des petroclivalen Meningeoms verwendet wurde.

Die berechneten quantitativen Parameter newCI, COIN, HI und die qualitativen Isodosenverteilungen zeigen, dass die Pläne mit 11 Feldern und 15 bzw. 20 Segmenten zu den besten Ergebnissen für den Bestrahlungsplan führen. Der Sequenzer liefert jedoch für einige Felder Ergebnisse, bei denen Segmente mit weniger als 5 ME appliziert werden. Als optimal werden daher die Pläne mit 10 Feldern und 10 bis 15 Segmenten bzw. mit 11 Feldern und 10 Segmenten bewertet. Für die Konfiguration mit 11 Feldern und 10 Segmenten wurde anschließend der Einfluss der NTR untersucht, um eine weitere Optimierung des Planes zu erreichen. Die Ergebnisse der Optimierung in Abhängigkeit von der Breite des virtuellen Objekts um das PTV, für das keine Dosisbeschränkungen gelten, sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst. Bei einer Breite des virtuellen Objekts von 4 mm, 8 mm und 12 mm lieferte keine der Gewichtungen eine Lösung, bei der alle Dosis-Volumen-Constraints erfüllt werden. Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass mit zunehmender Breite des virtuellen Objekts eine Verschlechterung der Konformität bei relativ konstanter Dosishomogenität im PTV verbunden ist.

Breite des virtuellen Objekts	newCI	COIN	HI
16 mm	0,48	0,48	1,31
20 mm	0,45	0,45	1,3
24 mm	0,44	0,44	1,3
28 mm	0,41	0,42	1,28
32 mm	0,42	0,39	1,33

Tabelle 4-1: Quantitative Parameter zur Bewertung des Bestrahlungsplanes des Meningeoms bei Verwendung der NTR und der OAR-medium Gewichtung.

In Abbildung 4-4 sind die DVHs des Bestrahlungsplans mit 11 Feldern und 10 Segmenten dargestellt, die sowohl mit als auch ohne NTR berechnet wurden. Die in diesem Beispiel verwendete NTR mit OAR-medium Gewichtung und einer 16 mm breiten Zone um das PTV führte im PTV und Boost zu einem etwas flacheren Dosisabfall im Bereich zwischen 80% und 100% aber auch zu einer Reduktion des

Maximums, also einen steileren Verlauf der Kurve zwischen 100% und Maximum. Bei den DVHs der Risikoorgane erfolgen, mit Ausnahme der Hypophyse, bei Verwendung der NTR eine Verringerung der Volumina im Hochdosisbereich und eine Erhöhung im Bereich niedriger Dosen. Die NTR stellt somit eine Möglichkeit der Beeinflussung der Dosisverteilung im PTV und in den Risikoorganen dar. Allerdings sind die Ergebnisse stets kritisch zu beurteilen, da Optimierungen im Bereich der Risikoorgane auf Kosten z.B. der Dosishomogenität im PTV gehen können. Außerdem kann eine Dosisoptimierung in einem der Risikoorgane zu einer ungünstigeren Dosisverteilung in einem anderen Risikoorgan führen. Schlüssige Vorhersagen zum Effekt der NTR sind nach diesen Untersuchungen nicht möglich, so dass für die praktische Arbeit nur der Versuch mit anschließender Bewertung des Effektes bleibt.

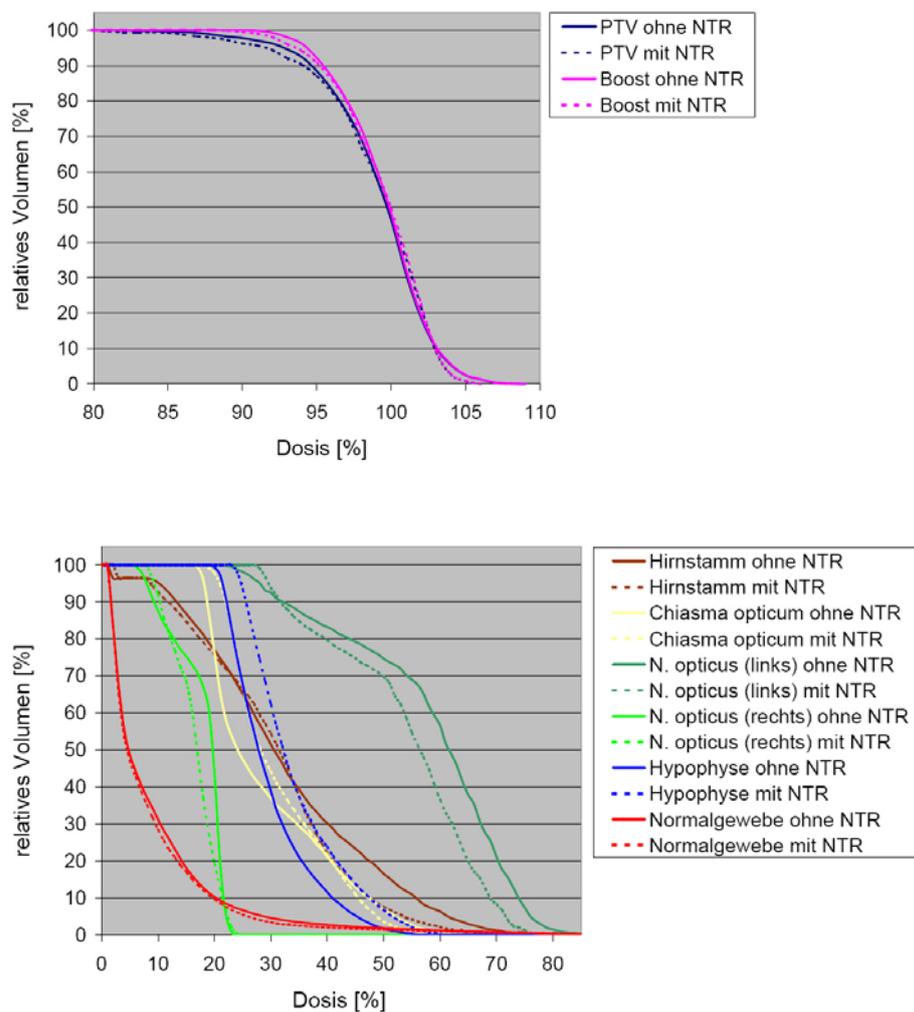


Abbildung 4-4: DVHs von PTV, Boost (oben) und Risikoorganen (unten) ohne und mit Verwendung der NTR. Die Breite des virtuellen Objekts um das PTV beträgt 16 mm.

4.1.2 Hypophysenadenom

Bei den Planvarianten mit 5 Feldern erfüllten nur die Pläne mit der PTV-only und OAR-low Gewichtung und mindestens 15 Segmenten bzw. mit der OAR-medium und OAR-high Gewichtung und mindestens 10 Segmenten die vorgegebenen Constraints. Alle der 4 Planvarianten mit jeweils unterschiedlicher Gewichtung der OARs lieferten bei Verwendung von mindestens 6 Feldern und 10 Segmenten und der unter Abschnitt 3.4 angegebenen Constraints Ergebnisse, die alle gesetzten Dosis-Volumen-Constraints erfüllen. Da aber die Aussparung der kritischen Organe bei der OAR-high Gewichtung am Besten möglich ist, wird diese wie bei den Plänen des Meningeoms als die Beste der zur Verfügung stehenden Gewichtungen angesehen.

In Analogie zu den Planvarianten des Meningeoms liegt auch bei denen des Hypophysenadenoms eine vollständige Umschließung des PTV mit der Referenzisodose (80%) vor, so dass der newCI gleich dem Reziproken des CI ist und somit für die Bewertung der Pläne gleichwertige Aussagen liefert.

Der Einfluss der Feld- und Segmentanzahl auf die Isodosenvolumina im Normalgewebe ist in Abbildung 4-5 dargestellt. Wie bei den Plänen des Meningeoms steigt das relative Volumen, welches von der 10% Isodose umschlossen wird, mit zunehmender Feldanzahl, währenddessen die 20% und 30% Isodosenvolumina sinken. Die 40%, 50% und 60% Isodosenvolumina zeigen bei der 5 Felder Planvariante hohe Werte, bleiben aber dann mit zunehmender Feldanzahl relativ konstant. Auch die 70% Isodose zeigt mit ihrer Volumenzunahme bei steigender Feldanzahl ein anderes Verhalten als bei den Plänen des Meningeoms, während das 80% Isodosenvolumen wiederum mit steigender Feldanzahl marginal sinkt.

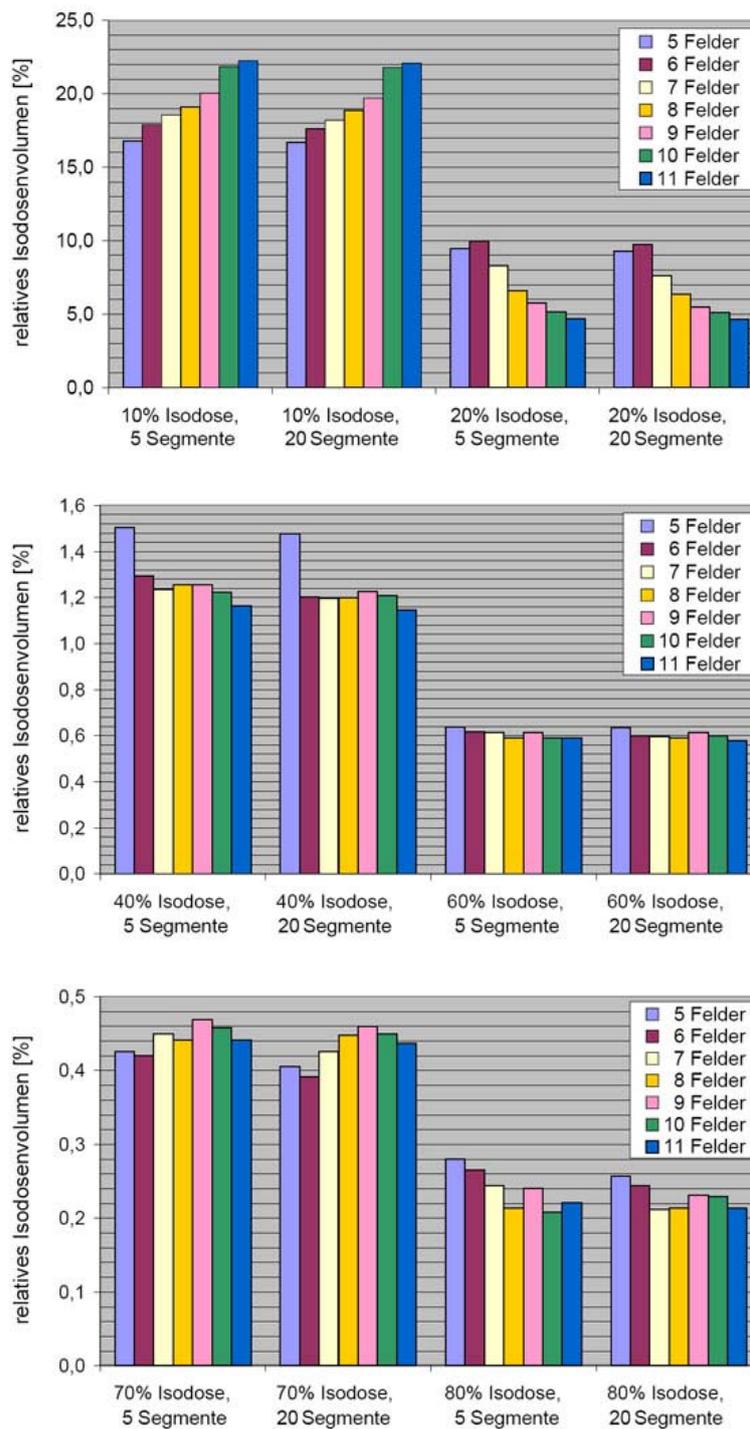


Abbildung 4-5: Vergleich der relativen Isodosenvolumina im Normalgewebe für die Bestrahlungspläne des Hypophysenadenoms mit 5 bis 11 Feldern und 5 bzw. 20 Segmenten.

In Abbildung 4-6 ist der Zusammenhang zwischen der Segment- bzw. Feldanzahl und den berechneten newCI bzw. COIN dargestellt. Bis zu einer Feldanzahl von 8 ist im Mittel eine Zunahme, also Verbesserung des newCI mit zunehmender Feldanzahl zu beobachten. Die Verwendung einer höheren Anzahl von Feldern führt im Vergleich zu den Plänen mit 8 Feldern im Mittel zu niedrigeren newCI, also zu einer Verschlechterung der Dosiskonformität bezüglich des PTV. Entsprechend ergibt sich auch aus den empirischen Korrelationskoeffizienten zwischen der Feldanzahl und dem newCI ($R = 0,37 \dots 0,84$) nur eine moderate Zunahme des newCI mit steigender Feldanzahl. Mit Hilfe der MANOVA wurde die Anzahl der verwendeten Felder als signifikante Einflussgröße ($F_{(\alpha=0,05)} = 8,65$; $df = 6$; $p = 0,0002$) auf den newCI identifiziert, währenddessen der Einfluss der Segmentanzahl nicht signifikant ist ($F_{(\alpha=0,05)} = 1,32$; $df = 3$; $p = 0,2982$). Im Gegensatz dazu liefert die Varianzanalyse für den Mittelwert des COIN keine signifikanten Unterschiede bei unterschiedlicher Felderanzahl ($F_{(\alpha=0,05)} = 2,29$; $df = 6$; $p = 0,0812$) oder unterschiedlicher Segmentanzahl ($F_{(\alpha=0,05)} = 1,31$; $df = 3$; $p = 0,3022$).

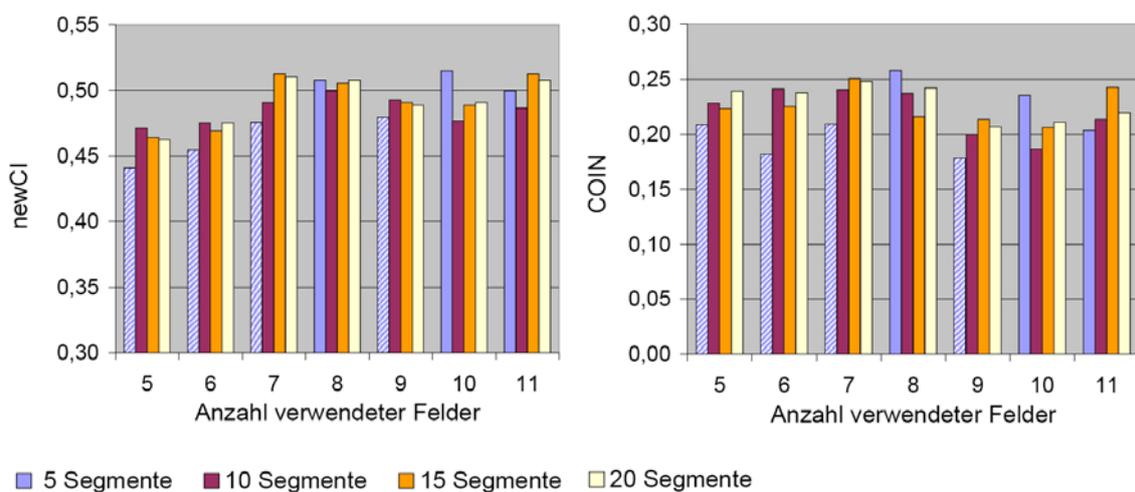


Abbildung 4-6: Abhängigkeit des newCI und COIN von der Anzahl der verwendeten Felder und Segmente bei Bestrahlung des Hypophysenadenoms. Pläne, bei denen nicht alle Constraints erfüllt wurden, sind schraffiert dargestellt.

Die Werte für den HI liegen zwischen 1,29 und 1,35. Da die empirischen Korrelationskoeffizienten zwischen der Feld- bzw. Segmentanzahl und dem Homogenitätsindex über einen weiten Bereich verteilt sind ($R = -0,99 \dots 0,75$), liefert die Varianzanalyse als Ergebnis, dass weder eine Abhängigkeit des HI von der Segmentanzahl ($F_{(\alpha=0,05)} = 1,85$; $df = 6$; $p = 0,1752$) noch eine Abhängigkeit von der Feldanzahl ($F_{(\alpha=0,05)} = 0,59$; $df = 6$; $p = 0,7322$) besteht. Aus diesem Grund wird der HI nicht mit für die Auswahl der günstigsten Feld- und Segmentkonfiguration herangezogen.

Die Varianzanalyse des Ranking ergab weder für Feldanzahl ($F_{(\alpha=0,05)} = 0,52$; $df = 6$; $p = 0,7867$) noch für die Segmentanzahl ($F_{(\alpha=0,05)} = 1,00$; $df = 3$; $p = 0,4135$) einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ranking. Aus diesem Grund konnte auch hier das Ranking nicht mit für die quantitative Beurteilung der Bestrahlungspläne des Hypophysenadenoms verwendet werden.

Zusammenfassend führt die quantitative und qualitative Analyse der Isodosenverteilungen für die Bestrahlungspläne des Hypophysenadenoms zu dem Ergebnis, dass Pläne mit 7 oder 8 Feldern und 10 bis 15 Segmenten die besten Ergebnisse liefern.

Für die Konfiguration mit 7 Feldern und 15 Segmenten wurde anschließend der Einfluss der NTR untersucht. Die Ergebnisse des Einflusses der NTR auf die quantitativen Parameter newCI, COIN und HI sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst. Bei einer Breite des virtuellen Objekts von 4 bzw. 8 mm lieferte keine der Gewichtungen eine Lösung, bei der alle Dosis-Volumen-Constraints erfüllt werden. Auch in diesem Fall resultiert aus der Verbreiterung des virtuellen Objekts eine Verschlechterung der Konformität bezüglich der Bestrahlung des PTV, während bei der Dosishomogenität im PTV kein genereller Trend erkennbar ist.

Breite des virtuellen Objekts	newCI	COIN	HI
12 mm	0,57	0,32	1,31
16 mm	0,51	0,23	1,29
20 mm	0,44	0,16	1,26
24 mm	0,43	0,14	1,26
28 mm	0,44	0,15	1,17
32 mm	0,43	0,16	1,27

Tabelle 4-2: Quantitative Parameter zur Bewertung des Bestrahlungsplanes des Hypophysenadenoms bei Verwendung der NTR und der OAR-low Gewichtung.

In Abbildung 4-7 sind die DVHs des Bestrahlungsplans mit 7 Feldern und 15 Segmenten dargestellt, die sowohl mit als auch ohne NTR berechnet wurden. Bei Verwendung der NTR erfolgt für das PTV und den Boost fast im gesamten Volumenbereich eine Bestrahlung mit höheren Dosen. Im Gegensatz dazu führt die NTR bei fast allen Risikoorganen zu einer Verringerung der Strahlenbelastung in einem Großteil des Volumens. Diese Ergebnisse zeigen wie bei den Plänen des Meningeoms die Möglichkeit der Dosisoptimierung bei Verwendung der NTR. Entsprechend wird empfohlen, diesen Parameter stets bei der Bestrahlungsplanung mit in Betracht zu

ziehen. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen dabei darauf hin, dass die Breite der Zone um das PTV unter Berücksichtigung der Dosis-Volumen-Constraints so klein wie möglich gehalten werden sollte.

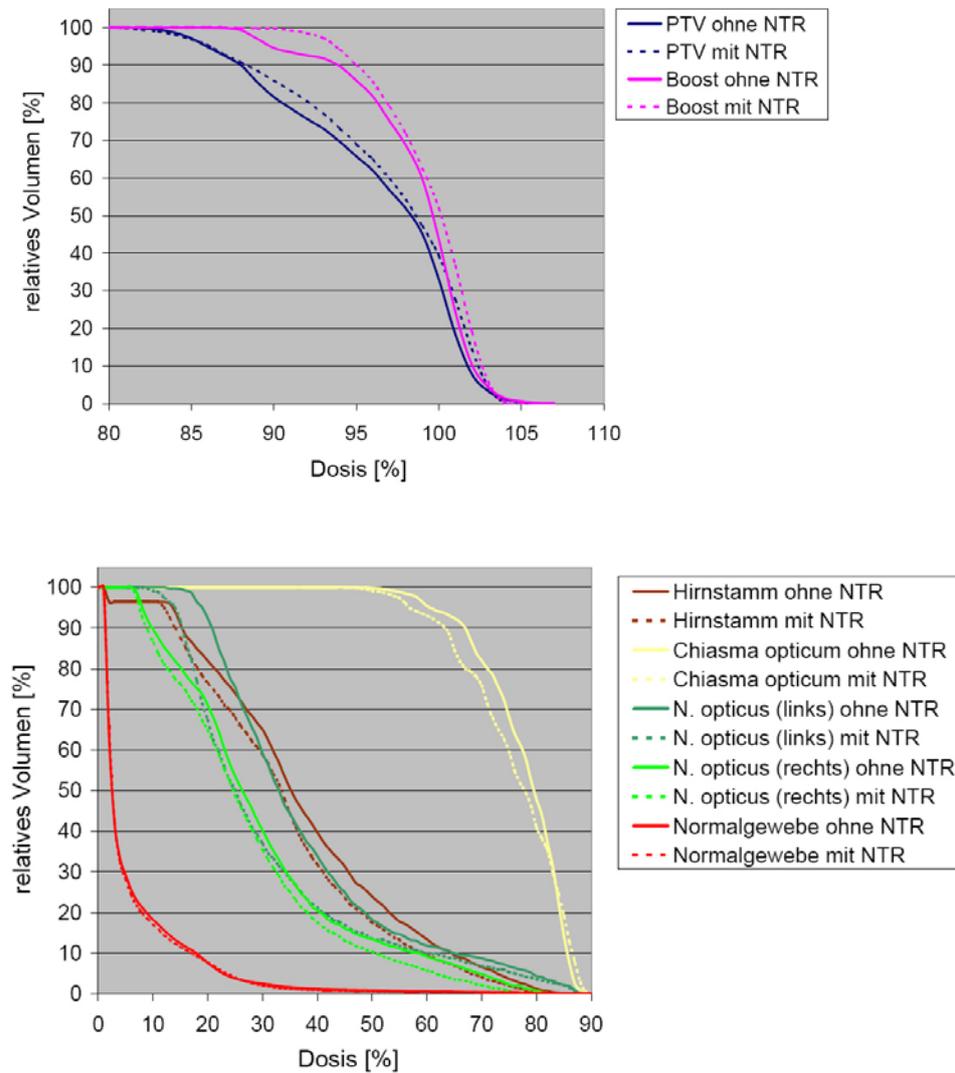


Abbildung 4-7: DVHs von PTV, Boost (oben) und Risikoorganen (unten) ohne und mit Verwendung der NTR. Die Breite des virtuellen Objekts um das PTV beträgt 12 mm.

4.2 Patientenuntersuchungen

Im Anhang dieser Arbeit befinden sich die transversalen, sagittalen und coronalen CT-Schnitte der für die 10 realen Patienten berechneten Bestrahlungspläne mit den jeweiligen Isodosenverteilungen, die mittels der stereotaktisch geführten IMRT bzw. conformal beam Bestrahlungstechnik berechnet wurden. Für den qualitativen Vergleich der Isodosenverteilung sind bei beiden Bestrahlungstechniken jeweils die durch das Isozentrum verlaufenden CT-Schnitte dargestellt. Des Weiteren befinden sich im Anhang für jeden Patienten die DVHs für das PTV und die OARs.

4.2.1 Meningeom

Die Zielvolumina der 5 für die Bestrahlungsplanung verwendeten Patientendatensätze lagen im Bereich zwischen $33,9 \text{ cm}^3$ und $96,3 \text{ cm}^3$ (Median $50,8 \text{ cm}^3$). Für die IMRT wurden jeweils 11 Felder mit 10 Segmenten verwendet, während bei der conformal beam Planung zwischen 8 und 15 Felder zum Einsatz kamen. Des Weiteren führte die NTR in 3 von 5 Fällen zu einer Optimierung des IMRT-Bestrahlungsplanes. Die Dicke des virtuellen Objekts um das PTV betrug dabei zwischen 16 und 25 mm.

Die Anzahl der für die vollständige Applikation der Zieldosis (über alle Fraktionen) notwendigen Monitoreinheiten betrug bei den fluenzmodulierten Plänen zwischen 14340 und 16560 (Median = 16080 ME) und ist somit im Vergleich zu den conformal beam Bestrahlungsplänen, bei denen zwischen 7692 und 8287 ME (Median = 7936 ME) notwendig waren, etwa zweimal so hoch. Unter der vereinfachten Annahme des geschlossenen μMLC , für den die Transmission 2,16% beträgt, ergibt die Applikation von 60 Gy eine durch Leckstrahlung verursachte Dosis von 1,3 Gy bei conformal beam und 2,6 Gy bei fluenzmodulierter Bestrahlung. Da während der Basisdatenmessung auch die Leckstrahlung mit gemessen wird, beinhaltet die von der Bestrahlungsplanungssoftware berechnete Dosis bereits diesen zusätzlichen Dosisanteil.

Da bei der conformal beam Planung nicht in allen Fällen eine vollständige Umschließung des PTV mit der Referenzisodose erreicht wurde, ist der COVI in diesen Fällen kleiner 1,0 (Tabelle 4-3). Mit Hilfe der IMRT konnten in allen untersuchten Fällen höhere Werte für die minimale Dosis im PTV erreicht werden, während die maximale Dosis im PTV bei der IMRT im Vergleich zur conformal beam Bestrahlungsplanung in 3 Fällen geringer und in zwei Fällen nur geringfügig höher war (Abbildung 4-8).

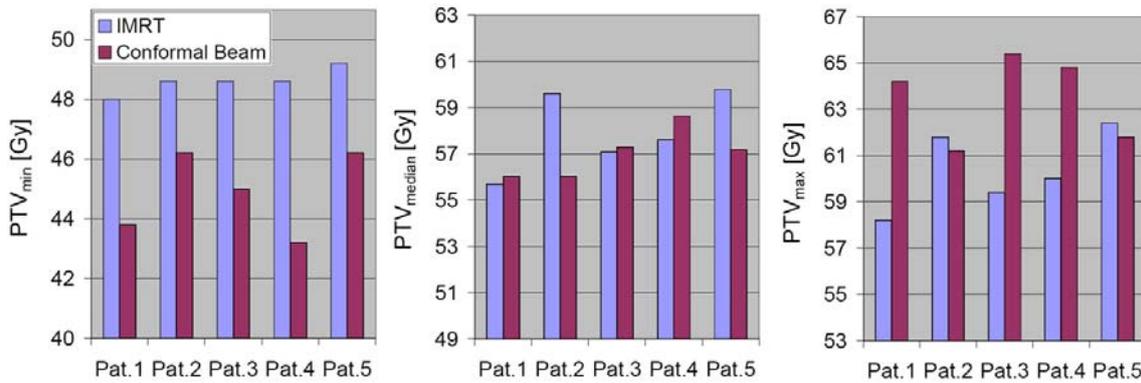


Abbildung 4-8: Vergleich der minimalen, maximalen und Median Dosis im PTV bei conformal beam und fluenzmodulierter Bestrahlung des Meningeoms 5 realer Patienten.

	COVI (IMRT)	COVI (C. B.)	HTCI (IMRT)	HTCI (C. B.)	HI (IMRT)	HI (C. B.)
Patient 1	1,0	0,976	0,51	0,56	1,21	1,47
Patient 2	1,0	0,999	0,54	0,58	1,27	1,32
Patient 3	1,0	0,993	0,55	0,48	1,22	1,45
Patient 4	1,0	0,976	0,5	0,58	1,23	1,5
Patient 5	1,0	0,999	0,48	0,6	1,27	1,34

Tabelle 4-3: Coverage Index, Healthy Tissue Conformity Index und Homogenitätsindex bei conformal beam und fluenzmodulierter Bestrahlung des Meningeoms 5 realer Patienten.

Sowohl bei der IMRT als auch bei der conformal beam Bestrahlungstechnik konnten die Dosen in den OARs jeweils unter der Toleranzdosis gehalten werden. Durch die bessere Schonung des Normalgewebes sind die Werte des HTCI in 4 von 5 Fällen bei der conformal beam Bestrahlungstechnik höher als bei der IMRT (Tabelle 4-3). Dadurch ist auch der newCI in 4 von 5 Fällen bei conformal beam Bestrahlung größer, obwohl bei keinem der Pläne ein COVI = 1,0 erreicht werden konnte (Abbildung 4-9). In einigen Fällen lag eine vollständige Umschließung eines Risikoorgans, meist das optische Chiasma, mit der Referenzisodose vor, wodurch für den COIN ein Wert von 0 resultiert. Aus diesem Grund wurde der in Gleichung 3-10 zu berechnende Faktor für die, von der Referenzisodose vollständig umschlossenen, Risikoorgane bei der

Berechnung des COIN ausgeschlossen. Die Ergebnisse des COIN sind vergleichbar mit denen des newCI, allerdings wird die niedrigere Belastung der Risikoorgane bei fluenzmodulierter Bestrahlung von Patient 3 bzw. bei conformal Beam Bestrahlung besonders bei Patient 1 und 4 deutlich (Abbildung 4-9). Im Gegensatz dazu lieferte die IMRT im Vergleich zur conformal beam Bestrahlung bei allen Plänen geringere Werte für den HI und damit eine größere Homogenität der Dosis im PTV (Tabelle 4-3).

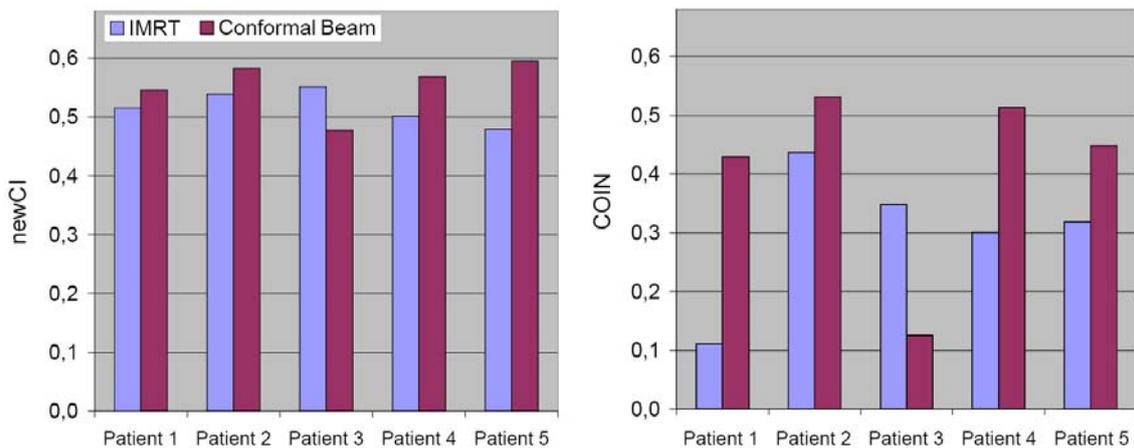


Abbildung 4-9: Vergleich von newCI und COIN bei conformal beam und fluenzmodulierter Bestrahlung des Meningeoms 5 realer Patienten.

Die Ergebnisse der Bestrahlungsplanung von Patient 3 sind in Abbildung 4-10 und 4-11 dargestellt. In diesem Fall wird besonders die bessere Konformität und Homogenität des IMRT-Bestrahlungsplanes bei vergleichbarer Median-Dosis im PTV deutlich. Allerdings zeigt das DVH bei fluenzmodulierter Bestrahlung eine höhere, aber unter der Toleranzdosis liegende, Strahlenbelastung von Hirnstamm und Chiasma.

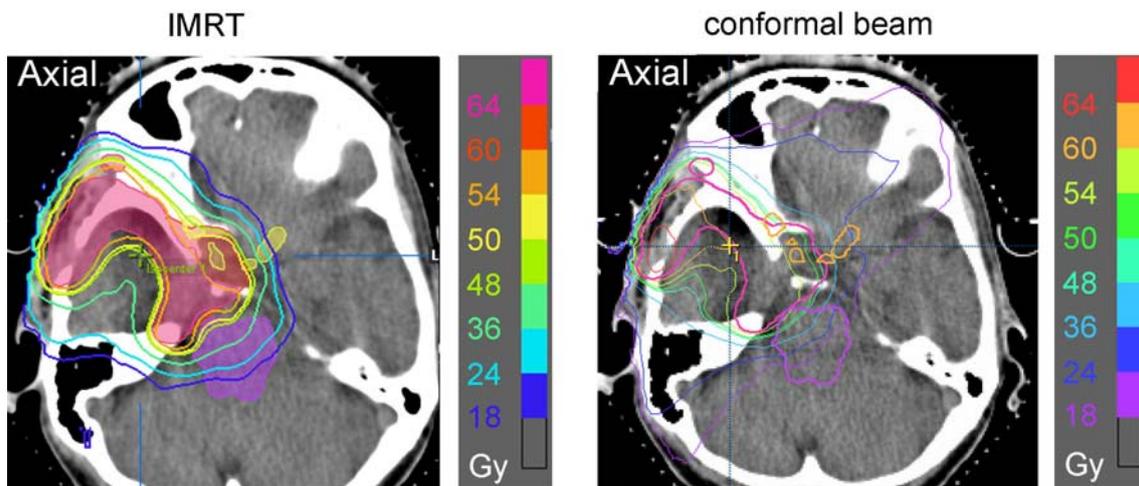


Abbildung 4-10: Vergleich des IMRT mit dem conformal beam Bestrahlungsplan von Patient 3 mit Meningeom. Dargestellt ist der axiale CT-Schnitt im Isozentrum. Man beachte die Planungssystem bedingten Unterschiede in den Farben der Isodosenlinien und die Schraffurierung der eingezeichneten Strukturen beim IMRT Plan.

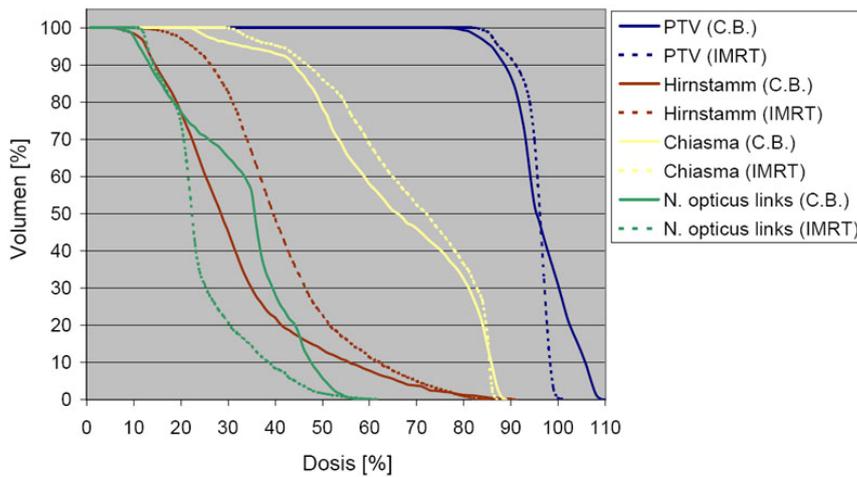


Abbildung 4-11: DVH von Patient 3 mit Meningeom bei IMRT und conformal beam Bestrahlung.

4.2.2 Hypophysenadenom

Die Zielvolumina der verwendeten 5 realen Patientendatensätze lagen zwischen 9,9 und 39,7 cm³ (Median = 23,3 cm³). Es handelte sich dabei um ausgedehnte Makroadenome, für die eine radiochirurgische Behandlung nicht in Frage kam. Für die IMRT wurden jeweils 8 Felder und 10 Segmente verwendet, während zwischen 7 und 9 Felder bei der conformal beam Bestrahlungstechnik verwendet wurden. Bei der IMRT führte die Verwendung der NTR in 4 von 5 Fällen zu einer weiteren Optimierung des Bestrahlungsplanes. Die Dicke des virtuellen Objekts um das PTV betrug dabei zwischen 12 und 20 mm.

In Analogie zu den untersuchten Fällen des petroclivalen Meningeoms waren auch bei denen des Hypophysenadenoms bei der IMRT mehr Monitoreinheiten für die Applikation der Zieldosis notwendig als bei der conformal beam Bestrahlungstechnik. Diese betragen bei der IMRT zwischen 14340 und 16560 (Median = 14520 ME) und bei Verwendung der conformal beam Bestrahlungstechnik zwischen 7934 und 8545 (Median = 8323 ME), so dass das mittlere Verhältnis der Monitoreinheiten zwischen den beiden Bestrahlungstechniken mit 1,7 etwas geringer ist als bei den untersuchten Fällen des Meningeoms. Entsprechend geringer fällt auch der Anteil der Leckstrahlung bei der IMRT aus. Unter der vereinfachten Annahme des geschlossenen μ MLC, für den die Transmission 2,16% beträgt, ergibt die Applikation von 60 Gy eine durch Leckstrahlung verursachte Dosis von 1,3 Gy bei der conformal beam und 2,2 Gy bei der fluenzmodulierten Bestrahlungstechnik. Wie bereits erwähnt ist diese Dosis in der von der Bestrahlungsplanungssoftware berechneten Dosis enthalten.

Auch bei der conformal beam Planung des Hypophysenadenoms wurde nicht in allen Fällen eine vollständige Umschließung des PTV mit der Referenzisodose erreicht, so dass der COVI in einigen Fällen kleiner 1,0 ist (Tabelle 4-4). Entsprechend ist auch bei fluenzmodulierter Bestrahlungsplanung die applizierte minimale Dosis im PTV in 3 Fällen höher als bei conformal beam Planung. Des Weiteren konnten bei fluenzmodulierter Bestrahlungsplanung in allen Fällen höhere Werte für die Median-Dosis im PTV erreicht werden, während die maximale Dosis im PTV in 3 Fällen höher und in 2 Fällen geringer war.

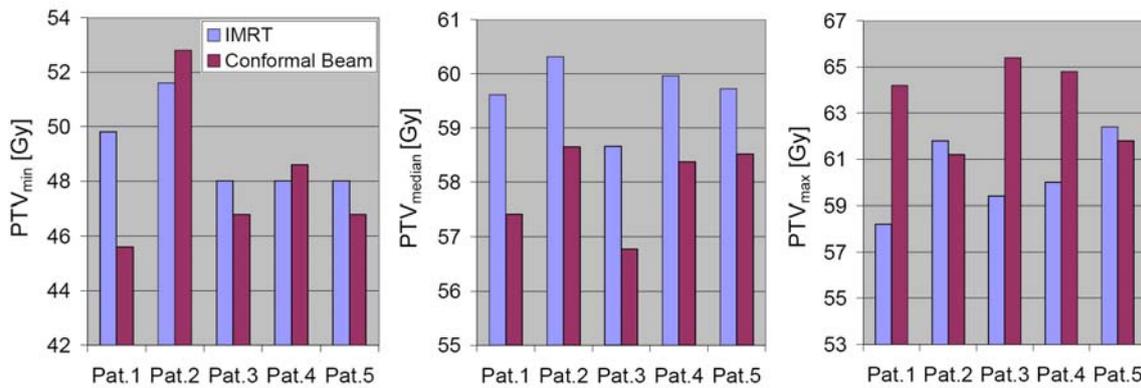


Abbildung 4-12: Vergleich der minimalen, maximalen und Median Dosis im PTV bei Bestrahlung des Hypophysenadenoms 5 realer Patienten.

	COVI (IMRT)	COVI (C. B.)	HTCI (IMRT)	HTCI (C. B.)	HI (IMRT)	HI (C. B.)
Patient 1	1,0	0,998	0,55	0,7	1,24	1,33
Patient 2	1,0	1,0	0,53	0,55	1,21	1,17
Patient 3	1,0	0,998	0,52	0,63	1,29	1,29
Patient 4	1,0	1,0	0,51	0,45	1,29	1,28
Patient 5	1,0	0,999	0,41	0,48	1,3	1,35

Tabelle 4-4: Coverage Index, Healthy Tissue Conformity Index und Homogenitätsindex bei conformal beam und fluenzmodulierter Bestrahlungstechnik des Hypophysenadenoms 5 realer Patienten.

Auch bei den untersuchten Fällen mit einem Hypophysenadenom konnten mit beiden Bestrahlungstechniken die Toleranzdosen für die OARs eingehalten werden. Die Werte des HTCI sind in 4 von 5 Fällen bei den conformal beam Bestrahlungen höher als bei der IMRT, was auf eine bessere Schonung des Normalgewebes hinweist (Tabelle 4-4). Aufgrund dessen ist auch der newCI in 4 von 5 Fällen bei conformal beam Bestrahlung größer, obwohl in 3 Fällen der COVI kleiner 1,0 ist (Abbildung 4-13). Bei der Berechnung des COIN trat wiederum das bereits bei den Plänen des Meningeoms erläuterte Problem der Bestrahlung der Risikoorgane auf, bei denen in einigen Fällen eine vollständige Umschließung eines Risikoorgans mit der Referenzisodose (48 Gy) zu Werten von 0 für den COIN führt. Daher wurden auch bei den untersuchten Fällen des

Hypophysenadenoms die entsprechenden Risikoorgane bei der Berechnung des COIN ausgeschlossen. Der newCI zeigt in 4 Fällen bessere Werte bei der conformal beam Bestrahlungstechnik. Besonders bei Patient 1 relativiert sich der auf Basis des newCI vermutete Vorteil bei conformal beam Bestrahlung. Für den Homogenitätsindex konnte kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Bestrahlungstechniken ermittelt werden (Tabelle 4-4).

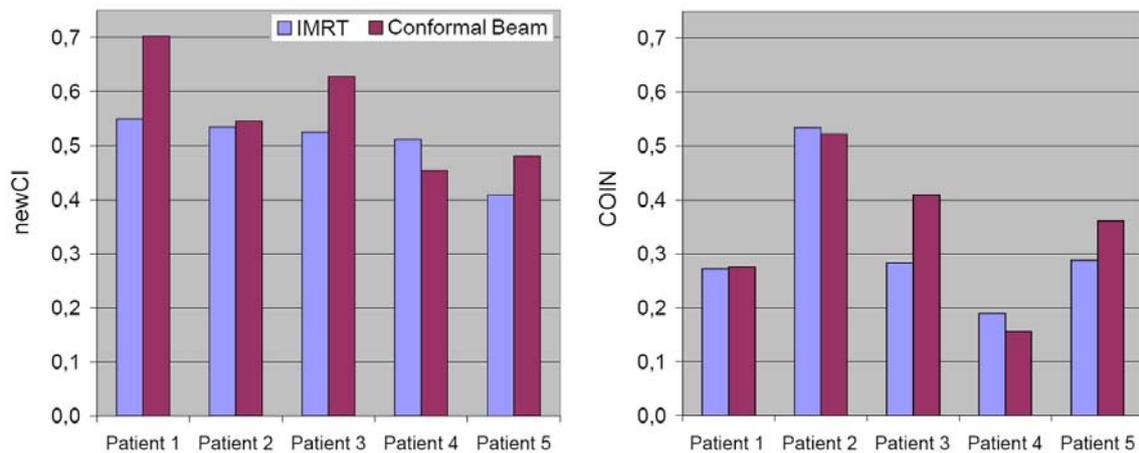


Abbildung 4-13: Vergleich von newCI und COIN bei conformal beam und fluenzmodulierter Bestrahlung des Hypophysenadenoms 5 realer Patienten.

Exemplarisch sind in Abbildung 4-14 und 4-15 die Ergebnisse der Bestrahlungsplanung von Patient 2 mit Hypophysenadenom dargestellt. In Bezug auf Konformität, Homogenität und Schonung der Risikoorgane sind die beiden Planvarianten nahezu identisch. Die IMRT-Variante liefert aber einen etwas steileren Verlauf des PTV im DVH.

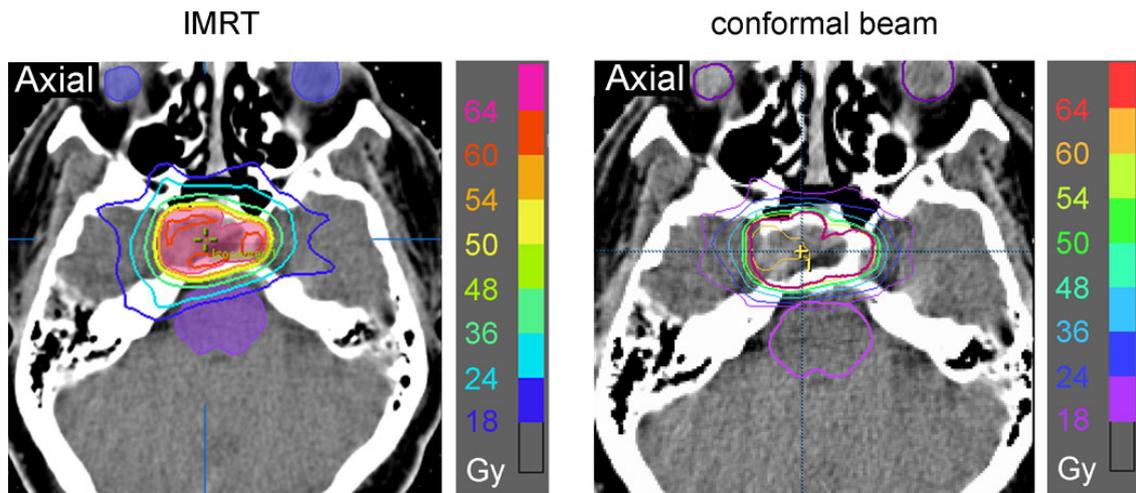


Abbildung 4-14: Vergleich des IMRT mit dem conformal beam Bestrahlungsplan von Patient 2 mit Hypophysenadenom. Dargestellt ist der axiale CT-Schnitt im Isozentrum. Man beachte die Planungssystem bedingten Unterschiede in den Farben der Isodosenlinien und die Schraffurierung der eingezeichneten Strukturen beim IMRT Plan.

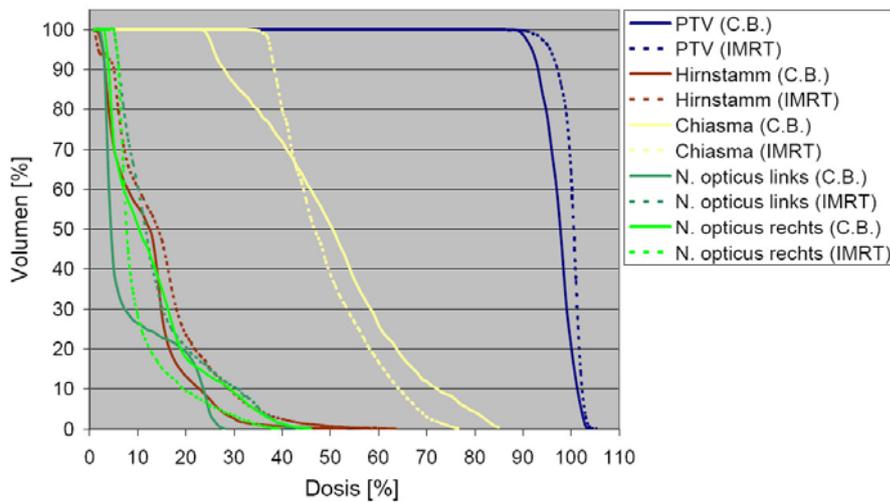


Abbildung 4-15: DVH des Patienten 2 mit Hypophysenadenom bei IMRT und conformal beam Bestrahlung.

4.3 Verifikation

4.3.1 Dosimetrie

Die Verifikation von Bestrahlungsfeldern stellt eine der Forderungen zur Qualitätssicherung von Bestrahlungsplänen in der intensitätsmodulierten und stereotaktisch geführten Radiotherapie dar. Zu den angewandten Bildaufnahmesystemen gehören konventionelle Röntgenfilme, Film-Folien-Systeme, EPID-Systeme und die Digitale Lumineszenz-Radiographie (Speicherfoliensysteme). An der Universitätsklinik Dresden erfolgt die dosimetrische Verifizierung von invers geplanten IMRT-Plänen durch Absolutdosismessung im Phantom und durch Überprüfung der korrekten Fluenzen als alternatives Vorgehen zur individuellen Verifikation der relativen Isodosenverteilung. Hierfür wird der Bestrahlungsplan auf den CT-Datensatz eines Wasser-Kopfphantoms übertragen. Anschließend ist bei Bedarf das Isozentrum des Wasser-Kopfphantoms so zu verschieben, dass ein großes Dosisplateau in dem Bereich, in welchem die Ionisationskammer positioniert wird, liegt (Abbildung 4-16).

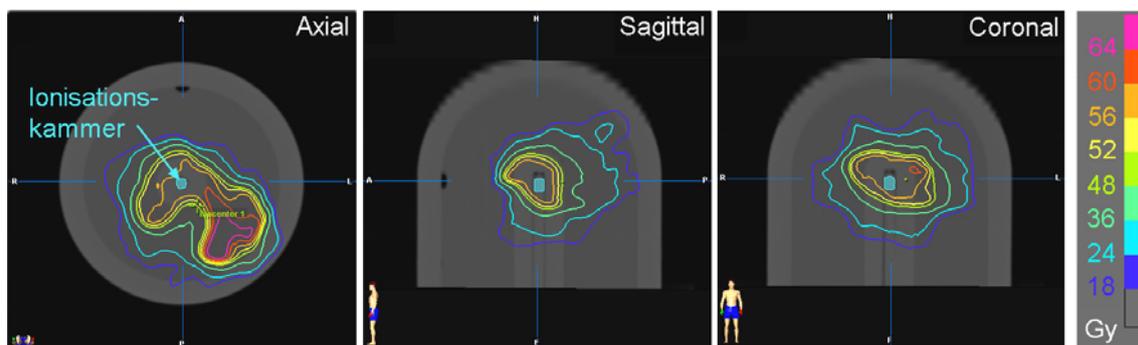


Abbildung 4-16: Auf Wasser-Kopfphantom übertragener Bestrahlungsplan zur Verifikation der Dosis.

In der derzeitig verfügbaren Version von iPlan[®] RT Dose 3.01 existiert für den Bereich, in dem die Ionisationskammer liegt, kein DVH, welches für die zu erwartenden Werte der Median-Dosis, Mittelwert-Dosis, Min- und Max-Dosis notwendig wäre. Daher müssen für die Bestimmung der zu erwartenden Dosis in der Ionisationskammer manuell in der Software mehrere Messpunkte gesetzt und gemittelt werden, um eine Abschätzung der zu erwartenden Dosis zu ermöglichen. Vor der Wasser-Kopfphantombestrahlung muss die Referenzdosis für die Bestrahlung mit 6 MV bestimmt werden. In diesem Zusammenhang ist auch zu prüfen, ob die Dosimetrie für die Applikation weniger ME vor weniger als einer Woche erfolgt ist, gegebenenfalls ist die Dosimetrie aktuell durchzuführen. Im Anschluss daran erfolgt die Bestrahlung des Wasser-Kopfphantoms mit dem für den Patienten erstellten Bestrahlungsplan. Mit der Ionisationskammer wird die integrierte Dosis gemessen und die kumulative Dosis je

Gantrywinkel notiert. Des Weiteren werden die Fluenzen des Planes auf X-Omat V Filmen (Eastman Kodak, Rochester, USA) im Blockträgerabstand belichtet oder als Portal Image auf dem EPID (Beamview Plus[®] bzw. OptiVue[™], Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) erzeugt und mit dem Planungsausdruck verglichen. Alternativ kann die Fluenzmatrix bei der ersten Patientenbestrahlung aufgenommen und anschließend verglichen werden. Letzteres Vorgehen ist bei stereotaktischer Einzeitbestrahlung mit hohen Einzeldosen allerdings nicht zulässig. Die Absolutdosimetrie sollte nicht mehr als $\pm 3\%$ von der geplanten Zieldosis abweichen. Die Leaf-Positionen sollten innerhalb einer Toleranz von $\pm 0,5$ mm mit den geplanten Positionen übereinstimmen. Bei Nichterreichen ist der μ MLC zu kalibrieren und die Fluenzaufnahme für einen Gantrywinkel zu wiederholen.

4.3.2 Entwicklung einer Verifikations-Software

Für die Verifikation stereotaktischer IMRT-Bestrahlungen sowie für die Analyse von Winston-Lutz-Tests [Lu88] wurde in MatLAB 7.04 (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) eine Software entwickelt. Durch den in MatLAB implementierten Compiler wurden mit Hilfe der MATLAB Component Runtime Routine, die geschriebenen Programme als Stand-Alone-Programme compiliert, so dass die Verwendung der Software unabhängig von auf anderen Computern installierten MatLAB-Versionen sowie unterschiedlichen Windows und Unix-Plattformen möglich ist.

Die Software ermöglicht den Import, die Darstellung und Analyse eines oder mehrerer Bilder aus Grafik- oder DICOM-Datensätzen. Die Subtraktion zweier Bilder voneinander ermöglicht z.B. die Überprüfung von identischen Feldformen. Des Weiteren ist die Normierung der Bilddaten auf Werte zwischen 0 und +1,0 möglich, so dass auch die Subtraktion von Bildern mit unterschiedlichen Dynamikbereichen zu guten visuellen Ergebnissen führt.

Abbildung 4-17 zeigt die Möglichkeit, mittels der Verifikationssoftware die korrekte Fluenzapplikation bei der stereotaktischen IMRT-Bestrahlung durch den Vergleich der mit dem EPID akquirierten relativen Fluenzverteilungen zu überprüfen. Dies kann sowohl vor der ersten Fraktion oder aber auch interfraktionell geschehen. Dabei können die Unterschiede bei der Feldformung visualisiert und mit den relativen Fluenzverteilungen aus dem Planungssystem iPlan[®] RT Dose verglichen werden. Vorteil dieser Methode ist, dass auch während der Therapie regelmäßige Kontrollen effizient durchgeführt und je nach Bestrahlungsregion auch die Patientenlagerung überprüft werden kann.

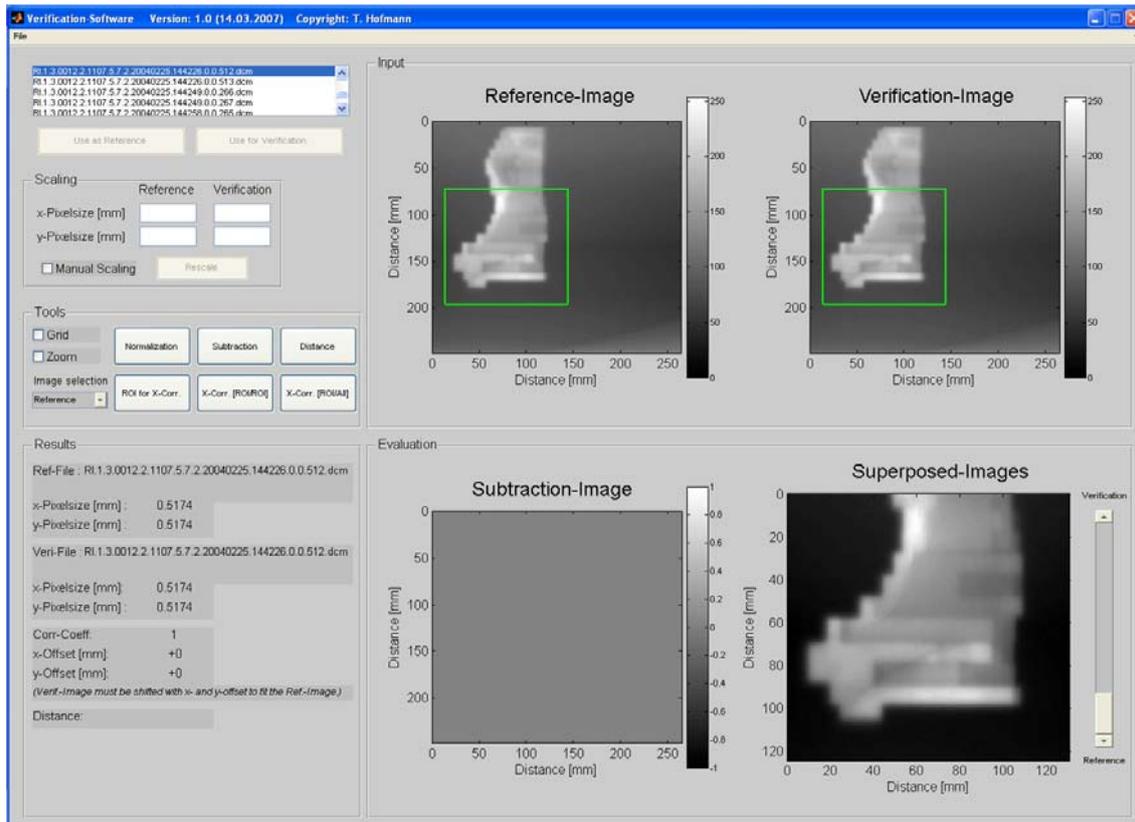


Abbildung 4-17: Vergleich der mit dem EPID erfassten relativen Fluenzverteilungen mit Hilfe der programmierten Verifikationssoftware.

Die entwickelte Software bietet die Möglichkeit durch Anwendung der Kreuzkorrelation, die Position eines Bildes oder einer zuvor definierten ROI in diesem Bild, relativ zu einem zu verifizierenden Bild zu bestimmen. Die Berechnung der zweidimensionalen Kreuzkorrelation erfolgt in Abhängigkeit von der Größe der Bilder im Orts- oder Frequenzbereich. Durch die Bestimmung der Position des maximalen Korrelationskoeffizienten in der Korrelationsmatrix ist die Berechnung der Translation zwischen selektierter ROI und der gefundenen identischen Region im zu verifizierenden Bild möglich. Neben der quantitativen Bewertung des Ergebnisses der Kreuzkorrelation durch Angabe des maximalen Korrelationskoeffizienten in der zweidimensionalen Korrelationsmatrix, erlaubt die Software die qualitative Bewertung durch die Fusion des registrierten Bildes mit dem Referenz-Bild und die stufenlose Darstellung der überlagerten Bilder. Darüber hinaus unterstützt die Software die Speicherung der Bilddatensätze als bmp-, tif- oder jpg-Graphikformat.

Zur Analyse des mit dem EPID durchgeführten Winston-Lutz-Tests werden für verschiedene Gantry-Tisch-Kombinationen jeweils die korrespondierenden Aufnahmen verglichen und analysiert (Abbildung 4-18), um die Übereinstimmung von Gantryrotationsachse, isozentrischer Tisch- und Kollimatordrehachse und die korrekte

Einstellung der Laserlichtvisiere auf das Maschinenisozentrum im Rahmen der Auflösungsgrenzen des EPID-Systems in der Größenordnung von 0,5 mm zu prüfen.

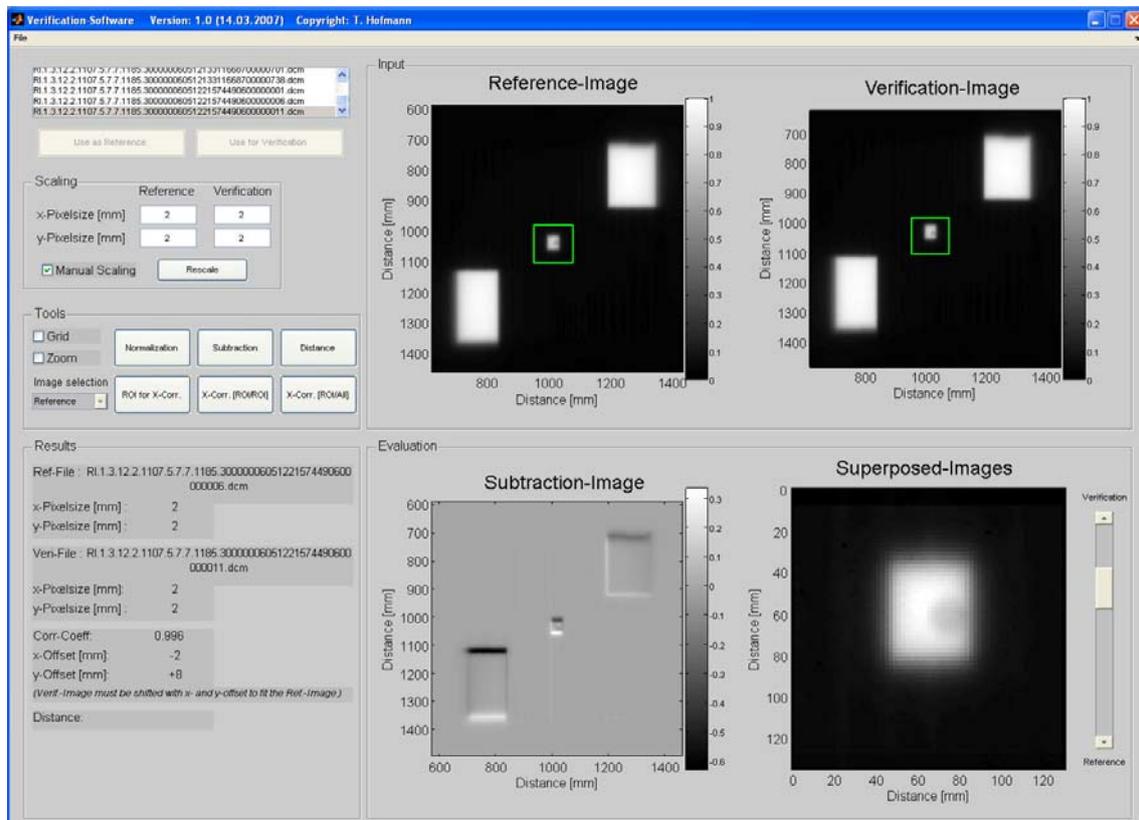


Abbildung 4-18: Analyse des mit dem EPID durchgeführten Winston-Lutz-Tests mit Hilfe der programmierten Verifikationssoftware.

Der Versatz der exzentrischen Tischdrehachse, dessen Wert beim Einsatz eines in-room-CT zur bildgestützten Radiotherapie von großer Bedeutung ist, ist auf diese Weise nicht bestimmbar. Dafür sind aber eine Vergrößerung des Gantry-Sag's sowie der Achsenauswanderung oder ein Driften der Lasereinstellung oder aber individuelle Justierabweichungen – je nach Fragestellung – feststellbar. Für eine genauere Bestimmung des radiologischen Isozentrums sollten jedoch die z.B. von Geyer et al. [Gy05a] beschriebenen Verfahren zum Einsatz kommen.

5 Diskussion

Die im Rahmen dieser Arbeit für das Alderson-Phantom definierten Dosis-Volumen-Constraints in Zusammenhang mit der Verschreibung für das Zielvolumen konnten direkt für die Bestrahlungsplanung der Patienten mit Hypophysenadenom und petroclivalem Meningeom verwendet werden. In 40% der untersuchten Fälle führten diese Constraints unmittelbar zu einem Bestrahlungsplan, bei dem alle Vorgaben erfüllt wurden. In den anderen Fällen musste eine weitere Adaption der Constraints an die jeweilig vorliegende Situation erfolgen, um eine adäquate Dosisverteilung zu erzielen. Dadurch ergab sich im Mittel etwa eine Zeit von etwa 2 bis 3 Stunden für die IMRT-Bestrahlungsplanung eines Patienten. Dies ist vor allem auf die langen Rechenzeiten von bis zu 30 Minuten für eine IMRT-Optimierung mit der für den intrakraniellen Bereich notwendigen Rastergröße zur Dosisberechnung zurückzuführen. Eine Anpassung der Constraints während der Optimierung wie es bei Planungssystemen mit Gradiententechniken, z.B. Helios (Eclipse, Varian Medical Systems Inc., USA) oder KonRad (MRC Systems, Heidelberg, Germany), der Fall ist und die zu einer entsprechenden Zeitersparnis für die Planung führen würde, ist nicht möglich. Die conformal beam Planung eines Patienten hingegen nahm mit etwa 1 Stunde pro Patient nur etwa halb so viel Zeit in Anspruch.

Bei beiden untersuchten Bestrahlungstechniken waren mehr Felder für die Bestrahlung des petroclivalen Meningeoms im Vergleich zum Hypophysenadenom notwendig. In diesem Zusammenhang wurde gezeigt, dass mit der hohen Anzahl verwendeter Felder eine Zunahme des bestrahlten Volumens mit niedrigen Dosen verbunden ist, wodurch die Gefahr der Induktion von Sekundärtumoren steigen kann [Dö02b, Dö02a, HI03]. Die Ursache für die höhere Anzahl notwendiger Felder bei der Bestrahlungsplanung des Meningeoms liegt in der komplexeren Geometrie dieser Zielvolumina, während es sich bei den untersuchten Fällen des Hypophysenadenoms meist um ein Zielvolumen mit einfacherer Geometrie handelte. Interessanter Weise führte die Verwendung von mehr als 8 Feldern bei der systematischen Untersuchung der fluenzmodulierten Bestrahlungsplanung des Hypophysenadenoms sogar zu einer Verschlechterung der Optimierungsergebnisse. Dies ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass zu viele Felder keine weitere Verbesserung bei der Bestrahlung des Zielvolumens mehr erbringen. Hingegen wird der Anteil des bestrahlten Normalgewebes erhöht, so dass sich im Ergebnis ein ungünstigerer Bestrahlungsplan ergibt. Ähnliches wurde für die Anzahl der verwendeten Segmente gefunden. Während sich im Bereich zwischen 5 und 15 Segmenten in den meisten Fällen eine Verbesserung des Bestrahlungsplanes bezüglich der untersuchten quantitativen Parameter ergab, führte die Verwendung von 20 Segmenten zu keiner weiteren Optimierung des Bestrahlungsplanes. Da jedoch auch auf die Einhaltung einer Mindestanzahl von applizierten Monitoreinheiten pro Segment

hingewiesen wurde, ergab sich für bei beiden Tumorentitäten ein Optimum im Bereich von 10 Segmenten pro Feld.

In 7 der 10 untersuchten Fälle führte die Anwendung der NTR zu einer Optimierung des Bestrahlungsplanes. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Petric et al. [Pe05] überein, wonach die Anwendung der NTR eine weitere Möglichkeit der Planoptimierung darstellt. Damit ist allerdings wiederum eine deutliche Erhöhung der Rechenzeit verbunden. Außerdem ist stets darauf zu achten, dass eine bessere Schonung der OARs nicht auf Kosten der Dosisverteilung im PTV geht. Bei Bedarf muss daher die IMRT-Optimierung mit unterschiedlichen Parametern für die NTR (maximale Dosis im Normalgewebe, Dicke der restriktionsfreien Zone um das PTV) mehrfach durchgeführt werden. Die für die IMRT-Optimierung verwendete Definition eines Kompromissvolumens führte bei allen fluenzmodulierten Bestrahlungsplänen zu dem Ergebnis, dass sowohl eine vollständige Umschließung des PTV mit der Referenzisodose als auch die Einhaltung aller Toleranzdosen für die Risikoorgane realisiert werden konnte. Wichtig ist dabei bereits bei der Definition dieses Volumens die Einhaltung eines ausreichenden Saumes zwischen OAR und gewünschten Hochdosisbereich, der nach Erfahrungen in der Klinik 3mm nicht unterschreiten sollte.

In der Vergangenheit wurde zur Bewertung der Konformität vor allem der CI verwendet, der von 0 (das ganze PTV liegt außerhalb der Referenzisodose) bis 1,0 (das ganze PTV wird von der Referenzisodose umschlossen) reicht. Dieser liefert aber keine Informationen über die Bestrahlung des gesunden Gewebes, so dass nur etwas über die Qualität der PTV-Erfassung ausgesagt wird. Deshalb sollte besser der newCI verwendet werden, bei dem allerdings, wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, eine differenzierte Betrachtung der beiden Terme, dem COVI und HTCI, notwendig ist. Ist man zusätzlich noch an Informationen über die Bestrahlung der Risikoorgane interessiert, so bietet der COIN gegenüber dem newCI zusätzliche Vorteile. Die Verwendung des ursprünglich für die Brachytherapie entwickelten COIN zur quantitativen Bewertung von Bestrahlungsplänen in der Teletherapie wurde bereits von Feuvret et al. [Fe06] vorgeschlagen. In deren Arbeit wird auch darauf hingewiesen, dass die Berechnung des COIN unter Verwendung der Referenzdosis nur für Fälle sinnvoll ist, bei denen die Dosis im Zielvolumen im Bereich der Toleranzdosis der Risikoorgane ist. Des Weiteren müssen die Risikoorgane nahe dem Zielvolumen liegen, um sinnvolle Ergebnisse für den COIN zu liefern. Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, führen Risikoorgane, bei denen eine vollständige Umschließung mit der Referenzisodose vorliegt, zu dem Wert 0 für den COIN. In diesen Fällen war der Ausschluss des jeweiligen Risikoorgans bei der Berechnung des COIN sinnvoll. Anschließend konnte der jeweilige fluenzmodulierte Bestrahlungsplan mit dem conformal beam Plan, unter Berücksichtigung der Bestrahlung des Zielvolumens, einiger Risikoorgane und des Normalgewebes, quantitativ verglichen werden.

Die berechneten quantitativen Parameter (COIN, HI, minimale und maximale Dosis im PTV) im Zusammenhang mit der subjektiven Beurteilung der Dosisverteilung in den einzelnen CT-Schnitten führten bei den Hypophysenadenomen zu vergleichbaren Ergebnissen. Bei 4 der 5 untersuchten Pläne ergibt sich danach ein geringfügiger Vorteil der IMRT gegenüber der conformal beam Bestrahlung, der vor allem auf der höheren Median Dosis und der etwas besseren Dosisinhomogenität im PTV beruht. Dem steht zwar in mehreren Fällen eine geringere Dosisbelastung einiger Risikoorgane und des Normalgewebes bei der conformal beam Bestrahlung gegenüber, wodurch höhere Werte für den newCI erreicht werden, aber die Dosisbelastung lag stets unter der Toleranzdosis des jeweiligen Risikoorgans. Lediglich bei Patient 2 konnte kein relevanter Vorteil der fluenzmodulierten Bestrahlungsplanung gefunden werden. Die bessere Erfassung des PTV durch die fluenzmodulierte Bestrahlung von Hypophysenadenomen gegenüber der conformal beam Bestrahlung stimmt mit den Ergebnissen von Grabenbauer et al. [Gr06] und Grzadziel et al. [G106] überein. Im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit erfolgte jedoch bei Grabenbauer et al. eine radiochirurgische Behandlung von Hypophysenadenomen mit endokriner Aktivität und deutlich kleinerem Zielvolumen (Median = 1,5 cm³).

Bei den Meningeomen ergibt sich, besonders bei Zielvolumina mit komplexer Form, ein deutlicherer Vorteil der IMRT gegenüber der conformal beam Bestrahlungstechnik. Dieser beruht neben der subjektiv besseren Anpassung der Dosisverteilung an die Form des PTV vor allem auf dessen vollständiger Umschließung mit der Referenzisodose. Das führte in allen 5 Fällen zu einer höheren minimalen Dosis im PTV. Dies konnte bei der conformal beam Bestrahlung bei keinem der Pläne realisiert werden. Des Weiteren ergab sich bei allen 5 Patienten eine geringere Inhomogenität der Dosis im PTV bei fluenzmodulierter Bestrahlung. Nur bei dem Zielvolumen von Patient 5 mit eher einfacherer Geometrie ergab sich kein wesentlicher Vorteil bei der IMRT Bestrahlungsplanung. Die bessere Erfassung des PTV bei der IMRT steht mit den Ergebnissen von Baumert et al. [Bt03] und Grzadziel et al. [G106] im Einklang, die einen Vergleich der beiden Bestrahlungstechniken bei der Behandlung von Meningeomen mit unterschiedlichen Lokalisationen durchgeführt haben. Allerdings wurden in der Arbeit von Baumert et al. für beide Bestrahlungstechniken die gleichen Feldkonfigurationen (5 bis 6 Felder) verwendet und das mediane PTV war mit 28,5 cm³ deutlich geringer. Dem geringeren COVI bei der conformal beam Bestrahlungsplanung steht in der vorliegenden Arbeit in 4 von 5 untersuchten Fällen eine bessere Schonung des gesunden Gewebes gegenüber, wodurch der newCI und COIN in diesen Fällen im Vergleich zur IMRT höher ist. Da jedoch die Dosisbelastung der Risikoorgane in allen Fällen unter der Toleranzdosis lag, ist dies klinisch nicht relevant. In dieser Beziehung unterscheiden sich die vorliegenden Ergebnisse von denen von Baumert et al., welche in allen 10 untersuchten Fällen höhere Werte für den newCI bei der IMRT gefunden

haben. Da sich jedoch sowohl die Zielvolumina, die Dosierung und die Toleranzdosen für die Risikoorgane unterscheiden, ist ein direkter Vergleich nicht sinnvoll.

Die fluenzmodulierte Bestrahlungsplanung führte im Vergleich zur conformal beam Bestrahlungsplanung bei beiden der untersuchten Tumorentitäten zu einer deutlich höheren Anzahl an ME und damit verbunden zu einer Erhöhung der Streu- und Leckstrahlung. Dem Gewinn der besseren Erfassung und homogeneren Bestrahlung des PTV, der vor allem bei den komplex geformten petroclivalen Meningeomen mit Hilfe der IMRT erzielt wird, steht damit die Gefahr der Induktion von Sekundärtumoren gegenüber [Dö02b, Dö02a, H103, Ve99], was besonders bei der Bestrahlung jüngerer Patienten oder bei Kindern klinisch bedeutsam sein könnte. Des Weiteren resultiert aus der höheren Anzahl an ME eine Verlängerung der Behandlungszeit während einer Fraktion. Nach dem Modell von Fowler et al. [Fo04] kann dies zu einer Verringerung des biologischen Effekts führen. Die Modellierung von Fowler et al. erfolgte für Dosen pro Fraktion von 2 bis 20 Gy, wobei die Verringerung des biologischen Effekts besonders bei größeren Dosen pro Fraktion auftrat. Außerdem zeigte die Modellierung, dass der Verlust des biologischen Effektes bei längeren Bestrahlungszeiten für Tumoren mit hoher Erholungsfähigkeit (z.B. Prostata Tumoren, $\alpha/\beta = 3$) besonders ausgeprägt ist. Dagegen ist dieser Effekt bei Tumoren mit einem $\alpha/\beta = 10$, einem Wert der für die meisten Tumoren gilt, eher gering. Derzeit liegen allerdings keine gut gesicherten klinischen Daten über die Auswirkung einer verlängerten Bestrahlungsdauer pro Fraktion vor.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit vergleicht und diskutiert die Ergebnisse der stereotaktisch geführten konformalen und fluenzmodulierten Bestrahlungsplanung von petroclivalen Meningeomen und Hypophysenadenomen. Dazu erfolgte zunächst auf Basis eines Alderson-Phantom CT-Datensatzes die Definition von Dosis-Volumen Constraints und die Bestimmung geeigneter Parameter für die IMRT-Optimierung. Dabei erwiesen sich bei den Hypophysenadenomen Pläne mit 8 und bei den Meningeomen Pläne mit 11 möglichst gut räumlich separierten Feldern und 10 Segmenten als optimal. Des Weiteren wurde gezeigt, dass der Einsatz der normal tissue restriction Funktion (NTR) häufig eine weitere Verbesserung der Pläne bewirken kann. Außerdem sollte zur Reduktion der Gesamt-Monitoreinheiten stets die tongue-and-groove Optimierung eingesetzt werden. Im Anschluss wurde die fluenzmodulierte Bestrahlungsplanung unter Verwendung der als optimal identifizierten Eingabeparameter an je 5 realen Patienten für beide Tumorentitäten durchgeführt. Zusätzlich erfolgte für diese Patienten die stereotaktisch geführte konventionelle Bestrahlungsplanung. Der Vergleich der Bestrahlungspläne ergab bei den Hypophysenadenomen in 4 von 5 Fällen einen geringen Vorteil der IMRT gegenüber der conformal beam Bestrahlungstechnik, der vor allem auf der höheren Median Dosis im PTV und der etwas besseren Erfassung dessen beruhte. Auch bei den petroclivalen Meningeomen fiel in 4 von 5 Fällen die Entscheidung zugunsten der IMRT. In diesen Fällen waren vor allem die bessere Erfassung und die größere Dosishomogenität im PTV ausschlaggebend. Zielvolumina mit besonders komplexer Geometrie profitierten dabei erwartungsgemäß besonders von der Fluenzmodulation. Es ist aber auch darauf hinzuweisen, dass den Vorteilen bei der IMRT in einigen Fällen eine stärkere Belastung der Risikoorgane und des Normalgewebes gegenübersteht. Außerdem wurde bei der IMRT eine größere Anzahl notwendiger Monitoreinheiten nachgewiesen und auf die damit verbundenen Probleme eines möglicherweise erhöhten Risikos von Sekundärtumorinduktionen durch die Leck- und Streustrahlung eingegangen. In diesem Zusammenhang sei auch auf die längeren Bestrahlungszeiten pro Fraktion bei der IMRT und die damit verbundenen Gefahr der Verringerung des biologischen Effekts hingewiesen. In der Auswertung und Diskussion der quantitativen Parameter wurde die Problematik deutlich, dass keiner dieser Parameter allein zu einer eindeutigen Entscheidung für den besten Bestrahlungsplan führt. So lange solch ein Parameter nicht existiert, bleibt die Auswahl eines optimalen Bestrahlungsplanes die Entscheidung eines erfahrenen Onkologen, dessen Entscheidung sowohl auf der Auswertung objektiver Parameter als auch auf der subjektiven Beurteilung der Dosisverteilung in den einzelnen CT-Schnitten beruht. Im letzten Teil der Arbeit wurde auf Basis von MatLAB eine plattformunabhängige Software entwickelt, welche die Verifikation von stereotaktisch geführten IMRT-Bestrahlungen und die Analyse von Winston-Lutz-Tests ermöglicht.

Literaturverzeichnis

- [Ah92] Ahnesjo A, Saxner M, Trepp A (1992) *A pencil beam model for photon dose calculation*. Med.Phys. 19 (2), 263-273
- [Al99] Alheit H et al. (1999) *Stereotactically guided conformal radiotherapy for meningiomas*. Radiother.Oncol. 50 (2), 145-150
- [Al01] Alheit H et al. (2001) *Patient position reproducibility in fractionated stereotactically guided conformal radiotherapy using the BrainLab mask system*. Strahlenther.Onkol. 177 (5), 264-268
- [At73] Attix FH, Roesch WC (1973) *Radiation Dosimetry*. Academic Press Inc.
- [Ba98] Baltas D et al. (1998) *A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy*. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 40 (2), 515-524
- [Bd02] Bortfeld T et al. (2002) *Bestrahlungsplanung*. In: Schlegel W, Bille J (2002) *Medizinische Physik 2 - Medizinische Strahlenphysik*, 364
- [Bk04] Bakai A (2004) *Dosimetrie und Qualitätssicherung bei fluenzmodulierten Bestrahlungstechniken (IMRT) in der Strahlentherapie*. Dissertation, Eberhardt-Karls-Universität Tübingen
- [BL06] BrainLAB AG (2006) *Klinisches Handbuch iplan RT Dose*. Version 3.0
- [Br01] Boyer AL et al. (2001) *Intensity-modulated radiotherapy: Current status and issues of interest*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 51 (4), 880-914
- [Bt03] Baumert BG, Norton IA, Davis JB (2003) *Intensity-modulated stereotactic radiotherapy vs. stereotactic conformal radiotherapy for the treatment of meningioma located predominantly in the skull base*. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 57 (2), 580-592
- [De97] Deasy JO (1997) *Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints*. Med.Phys. 24 (7), 1157-1161
- [DK03] Deutsche Krebshilfe e.V. (2003) *Die blauen Ratgeber: Strahlentherapie*.
- [DI04] DeLellis RA et al. (2004) *World Health Organization classification of tumours: Tumours of endocrine organs*. IARC, Lyons
- [Dm05] Dohm OS (2005) *Monte-Carlo Simulation der Dosimetrie kleiner Felder in der Strahlentherapie mit hochenergetischen Photonen*. Dissertation, Eberhardt-Karls-Universität Tübingen
- [DN00] DIN 6814-8 (2000) *Begriffe in der radiologischen Technik - Teil 8: Strahlentherapie*.

-
- [Dö02a] Dörr W, Herrmann T (2002) *Second primary tumors after radiotherapy for malignancies. Treatment-related parameters*. Strahlenther.Onkol. 178 (7), 357-362
- [Dö02b] Dörr W, Herrmann T (2002) *Cancer induction by radiotherapy: dose dependence and spatial relationship to irradiated volume*. J.Radiol.Prot. 22 (3A), 117-121
- [DP98] Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik e.V. (1998) *Dosis-spezifikation für die Therapie mit Photonenstrahlung*. DGMP-Bericht Nr.11
- [DP03] Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik e.V. (2003) *Grundsätze zur Bestrahlungsplanung mit Computern*. DGMP-Bericht Nr.1
- [DR05] Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (2005) *Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT)*.
- [DR06] Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (2006) *Extrakranielle stereotaktische Radiotherapie (ESRT)*.
- [Dy99] Dyk JV (1999) *Modern Technology of Radiation Oncology*. Medical Physics Publishing
- [Fe06] Feuvret L et al. (2006) *Conformity index: a review*. Int.J.RadiatOncol.Biol.Phys. 64 (2), 333-342
- [Fo04] Fowler JF, Welsh JS, Howard SP (2004) *Loss of biological effect in prolonged fraction delivery*. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 59 (1), 242-249
- [GK06] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2006) *Krebs in Deutschland: Häufigkeiten und Trends*.
- [Gl06] Grzadziel A, Grosu AL, Kneschaurek P (2006) *Three-dimensional conformal versus intensity-modulated radiotherapy dose planning in stereotactic radiotherapy: Application of standard quality parameters for plan evaluation*. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 66 (4), 87-94
- [Gr06] Grabenbauer GG et al. (2006) *Radiosurgery of functioning pituitary adenomas: Comparison of different treatment techniques including dynamic and conformal arcs, shaped beams, and IMRT*. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 66 (4), 33-39
- [Gy05a] Geyer P, Blank H (2005) *Maschinenbezogene Qualitätssicherung*. Proceedings des Workshop „Extrakranielle Stereotaxie“ - Qualitätssicherung, Dresden
- [Gy05b] Geyer P (2005) *Absolutdosimetrie m3 - Messung 6 MVx für Siemens Oncon und Pencil-Beam Algorithmus*. Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Dresden
- [He06] Herrmann T, Baumann M, Dörr W (2006) *Klinische Strahlenbiologie*. 4.Auflage, Urban und Fischer Verlag
- [HI03] Hall EJ, Wu CS (2003) *Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT*. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 56 (1), 83-88

-
- [IU93] International Commission on Radiation Units and Measurement (1993) *Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy*. ICRU-Report 50
- [IU99] International Commission on Radiation Units and Measurement (1999) *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*. ICRU-Report 62
- [Jo07] Johnson MD et al. (2007) *New prospects for management and treatment of inoperable and recurrent skull base meningiomas*. J Neurooncol.
- [Kr04] Krieger H (2004) *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. Teubner Verlag
- [Le01] Leavitt DD et al. (2001) *Intensity-modulated radiosurgery/radiotherapy using a micromultileaf collimator*. Med.Dosim. 26 (2), 143-150
- [Lo03] Lomax NJ, Scheib SG (2003) *Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning*. Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys. 55 (5), 1409-1419
- [Lr97] Llacer J (1997) *Inverse radiation treatment planning using the Dynamically Penalized Likelihood method*. Med.Phys. 24 (11), 1751-1764
- [Lr01] Llacer J, Solberg TD, Promberger C (2001) *Comparative behaviour of the dynamically penalized likelihood algorithm in inverse radiation therapy planning*. Phys.Med.Biol. 46 (10), 2637-2663
- [Lu88] Lutz W, Winston KR, Maleki N (1988) *A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator*. Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys. 14 (2), 372-381
- [Mo91] Morrill SM et al. (1991) *Treatment planning optimization using constrained simulated annealing*. Phys.Med.Biol. 36 (10), 1341-1361
- [Ni97] Niemierko A (1997) *Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose*. Med.Phys. 24 (1), 103-110
- [Pa00] Paddick I (2000) *A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans*. Technical note. J.Neurosurg. 93 (3), 219-222
- [Pe05] Petric MP, Clark BG, Robar JL (2005) *A comparison of two commercial treatment-planning systems to IMRT*. J.Appl.Clin.Med.Phys. 6 (3), 63-80
- [Pk99] Perks JR et al. (1999) *Optimization of stereotactically-guided conformal treatment planning of sellar and parasellar tumors, based on normal brain dose volume histograms*. Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys. 45 (2), 507-513
- [Ps03] Potters L et al. (2003) *How one defines intensity-modulated radiation-therapy*. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 56 (3), 609-610
- [Ri97] van't Riet A et al. (1997) *A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate*. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 37 (3), 731-736

-
- [SB06] Statistisches Bundesamt (2006) *Todesursachen in Deutschland*. Fachserie 4, Reihe 12
- [Sc02] Schlegel W, Bille J (2002) *Medizinische Physik 2 - Medizinische Strahlenphysik*. Springer Verlag
- [SV01] Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2001) *StrlSchV - Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlung*
- [Ve99] Verellen D, Vanhavere F (1999) *Risk assessment of radiation-induced malignancies based on whole-body equivalent dose estimates for IMRT treatment in the head and neck region*. *Radiother.Oncol.* 53 (3), 199-203
- [We91] Webb S (1991) *Optimization by simulated annealing of three-dimensional conformal treatment planning for radiation fields defined by a multileaf collimator*. *Phys.Med.Biol.* 36 (9), 1201-1226
- [We92] Webb S (1992) *Optimization by simulated annealing of three-dimensional, conformal treatment planning for radiation fields defined by a multileaf collimator: II. Inclusion of two-dimensional modulation of the x-ray intensity*. *Phys.Med.Biol.* 37 (8), 1689-1704
- [We03] Webb S (2003) *The physical basis of IMRT and inverse planning*. *British Journal of Radiology* 76 (910), 678-689
- [Wi04] Whittle IR et al. (2004) *Meningiomas*. *Lancet* 363 (9420), 1535-1543
- [Yo03] Yorke DE (2003) *Biological indices for evaluation and optimization of IMRT*. In: Palta JR, Mackie TR, eds. *Intensity-Modulated radiation therapy: The State of the Art*. AAPM 2003, 77-114
- [Zi02] Zink K (2002) *Strahlentherapie und Therapie mit offenen Nukliden*. Vorlesungsskript Kapitel 3

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Erzeugung eines fluenzmodulierten Strahlenfeldes (2) und das resultierende Dosisprofil (3) durch Überlagerung mehrerer mit einem MLC geformte irreguläre Teilfelder (4 - 7) für die Bestrahlung eines intrakraniellen Tumors (1, BEV).....	5
Abbildung 2-2: Prinzip der 3D konformalen und inversen Planung (modifiziert nach [Zi02]).....	6
Abbildung 2-3: Überlagerung des externen Koordinatensystems mit dem Kopf durch Verwendung eines Stereotaxie-Rahmen (Localizer-Box, BrainLAB AG).....	11
Abbildung 2-4: Invasiver Head-Ring (links) und Maskensystem (rechts) zur Fixierung des Kopfes am Bestrahlungstisch und damit im System Beschleuniger-Tisch-Raumlasers (BrainLAB AG).....	11
Abbildung 2-5: Dosisverteilung bei der stereotaktischen Bestrahlung eines Hirntumors mit sehr hohem Dosisgradienten um das Zielvolumen.....	13
Abbildung 2-6: Prinzip der stereotaktischen Arc Bestrahlungstechnik, bei der die Gantry definierte Bögen um das Zielvolumen fährt und die Feldformung mit Hilfe von Lochkollimatoren erfolgt (BrainLAB AG).....	14
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Volumina, wie sie im DGMP-Bericht Nr.11 [DP98] und im ICRU Report 50 bzw. 62 [IU93, IU99] definiert sind.....	17
Abbildung 3-2: Beziehung von PTV, Boost, OAR und Normalgewebe in iPlan [®]	19
Abbildung 3-3: Schematische Darstellung eines Dosisquerprofils. Der Dosisgradient im Bereich von 48 Gy ist bei einem Querprofil mit 60 Gy (rote Kurve) deutlich steiler als bei einem Querprofil mit 50 Gy (blaue Kurve), so dass für das Kompromissvolumen eine Dosiserhöhung (↑) von 50 Gy auf 60 Gy vorgenommen wird.....	20
Abbildung 3-4: CT-Transversalschnitt des Alderson-Phantoms mit konturiertem PTV, Boost (Kompromissvolumen) und Risikoorganen.....	21
Abbildung 3-5: Zur Erhöhung der Dosiskonformität erzeugte Hilfskonturen im Bereich der konkaven Seite des PTV (links) bzw. kranial und kaudal des PTV(rechts).....	25

Abbildung 3-6: Sagittale Ansicht eines Bestrahlungsplanes für ein intrakranielles PTV. Die kaudal des PTV liegenden CT-Schnitte (rötliche Farbüberlagerung) wurden hier exemplarisch von der Berechnung der Dosisverteilung ausgeschlossen.....	28
Abbildung 3-7: Von der 10% und 20% Isodose umschlossenes Normalgewebevolumen in Abhängigkeit von der Anzahl der kaudal des PTV liegenden CT-Schichten kaudal , die für die Berechnung der Dosisverteilung verwendet wurden.	29
Abbildung 3-8: Volumendefinitionen für die Berechnung von CI, newCI und COIN (modifiziert nach [Fe06]).....	32
Abbildung 4-1: Vergleich der relativen Isodosenvolumina im Normalgewebe für die Meningeom-Bestrahlungspläne mit 5 bis 11 Feldern und 5 bzw. 20 Segmenten.	35
Abbildung 4-2: Abhängigkeit des newCI und COIN von der Anzahl der verwendeten Felder und Segmente bei Bestrahlung des Meningeoms. Pläne, bei denen nicht alle Constraints erfüllt wurden, sind schraffiert dargestellt.	37
Abbildung 4-3: Abhängigkeit des HI von der Anzahl der verwendeten Felder und Segmente bei Bestrahlung des Meningeoms. Pläne, bei denen nicht alle Constraints erfüllt wurden, sind schraffiert dargestellt.	37
Abbildung 4-4: DVHs von PTV, Boost (oben) und Risikoorganen (unten) ohne und mit Verwendung der NTR. Die Breite des virtuellen Objekts um das PTV beträgt 16 mm.....	39
Abbildung 4-5: Vergleich der relativen Isodosenvolumina im Normalgewebe für die Bestrahlungspläne des Hypophysenadenoms mit 5 bis 11 Feldern und 5 bzw. 20 Segmenten.	41
Abbildung 4-6: Abhängigkeit des newCI und COIN von der Anzahl der verwendeten Felder und Segmente bei Bestrahlung des Hypophysenadenoms. Pläne, bei denen nicht alle Constraints erfüllt wurden, sind schraffiert dargestellt.	42
Abbildung 4-7: DVHs von PTV, Boost (oben) und Risikoorganen (unten) ohne und mit Verwendung der NTR. Die Breite des virtuellen Objekts um das PTV beträgt 12 mm.....	44
Abbildung 4-8: Vergleich der minimalen, maximalen und Median Dosis im PTV bei conformal beam und fluenzmodulierter Bestrahlung des Meningeoms 5 realer Patienten.	46

Abbildung 4-9: Vergleich von newCI und COIN bei conformal beam und fluenzmodulierter Bestrahlung des Meningeoms 5 realer Patienten.	47
Abbildung 4-10: Vergleich des IMRT mit dem conformal beam Bestrahlungsplan von Patient 3 mit Meningeom. Dargestellt ist der axiale CT-Schnitt im Isozentrum. Man beachte die Planungssystem bedingten Unterschiede in den Farben der Isodosenlinien und die Schraffierung der eingezeichneten Strukturen beim IMRT Plan.	48
Abbildung 4-11: DVH von Patient 3 mit Meningeom bei IMRT und conformal beam Bestrahlung.	48
Abbildung 4-12: Vergleich der minimalen, maximalen und Median Dosis im PTV bei Bestrahlung des Hypophysenadenoms 5 realer Patienten.	50
Abbildung 4-13: Vergleich von newCI und COIN bei conformal beam und fluenzmodulierter Bestrahlung des Hypophysenadenoms 5 realer Patienten.	51
Abbildung 4-14: Vergleich des IMRT mit dem conformal beam Bestrahlungsplan von Patient 2 mit Hypophysenadenom. Dargestellt ist der axiale CT-Schnitt im Isozentrum. Man beachte die Planungssystem bedingten Unterschiede in den Farben der Isodosenlinien und die Schraffierung der eingezeichneten Strukturen beim IMRT Plan.	52
Abbildung 4-15: DVH des Patienten 2 mit Hypophysenadenom bei IMRT und conformal beam Bestrahlung.	52
Abbildung 4-16: Auf Wasser-Kopfphantom übertragener Bestrahlungsplan zur Verifikation der Dosis.	53
Abbildung 4-17: Vergleich der mit dem EPID erfassten relativen Fluenzverteilungen mit Hilfe der programmierten Verifikationssoftware.	55
Abbildung 4-18: Analyse des mit dem EPID durchgeführten Winston-Lutz-Tests mit Hilfe der programmierten Verifikationssoftware.	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Scan-Parameter für die Akquisition der CT, MRT und PET Daten.	18
Tabelle 3-2: Volumina des PTV und der OARs und die zu applizierende Dosis für das PTV bzw. die Dosisgrenzwerte für die OARs.....	19
Tabelle 3-3: Einstrahlrichtungen der Felder für den Standardplan des Hypophysenadenoms und des links lateral gelegenen Meningeoms. Des Weiteren sind die Tisch- und Gantrywinkel angegeben, die sich für ein rechts lateral gelegenes Meningeom ergeben würden. Bei allen Feldern beträgt der Kollimatorwinkel 0°.....	24
Tabelle 3-4: Dosis-Volumen-Constraints für das PTV und die OARs.. ..	25
Tabelle 4-1: Quantitative Parameter zur Bewertung des Bestrahlungsplanes des Meningeoms bei Verwendung der NTR und der OAR-medium Gewichtung	38
Tabelle 4-2: Quantitative Parameter zur Bewertung des Bestrahlungsplanes des Hypophysenadenoms bei Verwendung der NTR und der OAR-low Gewichtung.....	43
Tabelle 4-3: Coverage Index, Healthy Tissue Conformity Index und Homogenitätsindex bei conformal beam und fluenzmodulierter Bestrahlung des Meningeoms 5 realer Patienten.	46
Tabelle 4-4: Coverage Index, Healthy Tissue Conformity Index und Homogenitätsindex bei conformal beam und fluenzmodulierter Bestrahlungstechnik des Hypophysenadenoms 5 realer Patienten.....	50

Danksagung

Diese Arbeit entstand während meiner Tätigkeit an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie an der Technischen Universität Dresden.

Zuerst möchte ich mich bei Dipl.-Phys. H. Blank und PD Dr. med. H. Alheit für die Überlassung des Themas und die kritische Überarbeitung des Manuskripts bedanken. Des Weiteren danke ich PD Dr. med. H. Alheit für die Unterstützung bei der Auswertung und Beurteilung der Bestrahlungspläne. Den Herren Dipl.-Phys. H. Blank und Dr. rer. medic. P. Geyer gilt mein Dank für die beständige Betreuung und Hilfe bei technischen und physikalischen Fragestellungen.

Allen anderen Mitarbeitern der Abteilung Medizinische Physik danke ich für die Hilfe bei den Problemen mit den Bestrahlungsplanungssystemen.

Außerdem danke ich Prof. Dr. W. Dörr, der mir bei der Beantwortung und Diskussion der Fragestellungen zur Strahlenbiologie hilfreich zur Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern für Ihre langjährige Unterstützung und das in mich gesetzte Vertrauen. Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei meiner Freundin für die mit Geduld ertragenen Entbehrungen während meines Studiums bedanken.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die am heutigen Tage eingereichte Masterarbeit zum Thema

Evaluation der intensitätsmodulierten Bestrahlungstechnik für
die stereotaktische Strahlentherapie im kraniellen Bereich

vollkommen selbständig und nur unter Benutzung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Dresden, den 31.08.2007

Tobias Hofmann

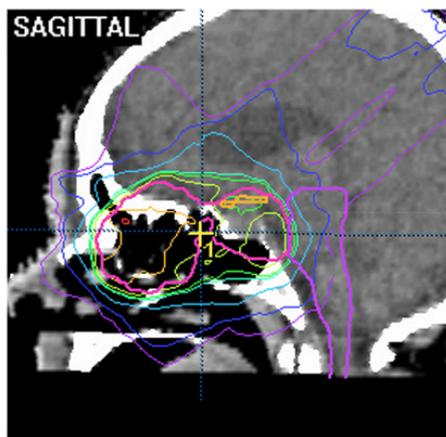
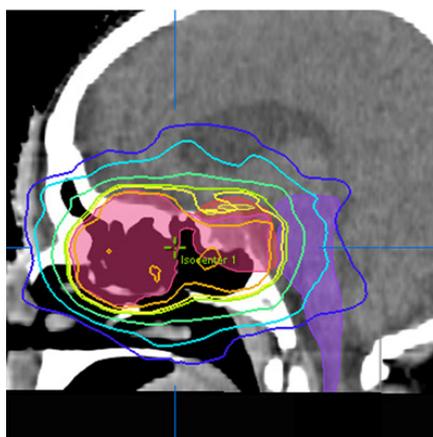
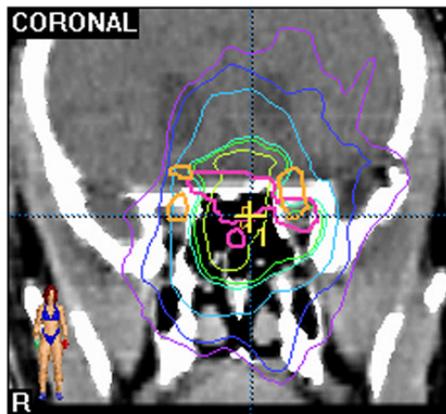
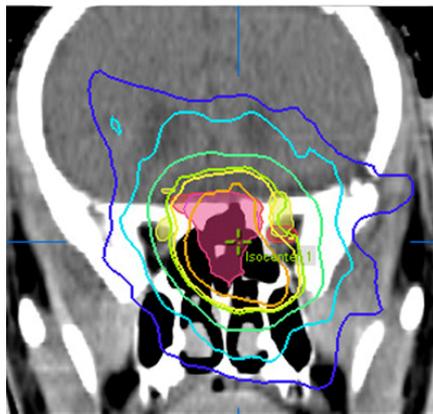
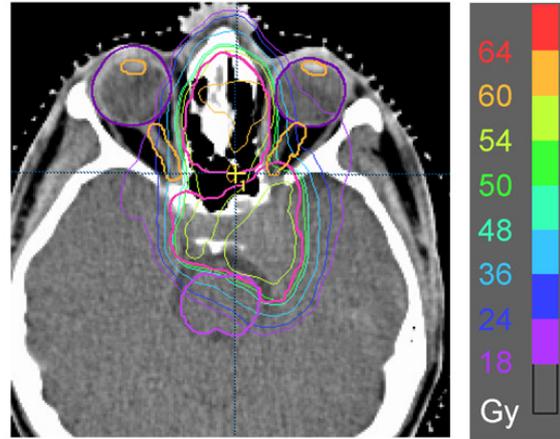
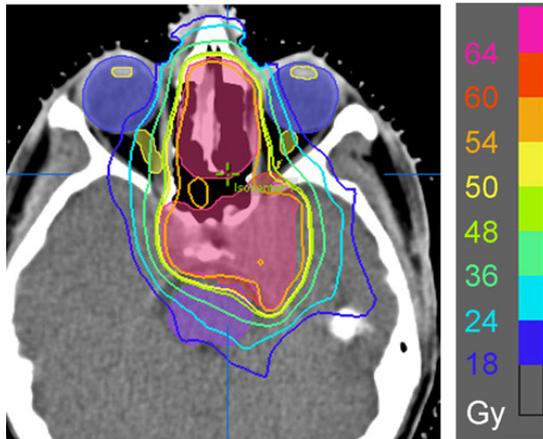
Thesen zur Masterarbeit

- I Für die meist komplex geformten Meningeome sind im Vergleich zu den Hypophysenadenomen mit meist einfacherer Form mehr Felder zum Erreichen eines optimalen Bestrahlungsplanes notwendig.
- II Die nach klinischen Überlegungen definierten Dosis-Volumen Constraints führen in einigen Fällen direkt zu einem akzeptablen Bestrahlungsplan.
- III Zum Erreichen eines steilen Dosisgradienten ist für die IMRT-Optimierung die Definition eines Kompromissvolumens mit ausreichendem Abstand zu den Risikoorganen sinnvoll, für das eine höhere Zieldosis definiert werden kann.
- IV In vielen Fällen ermöglicht die normal tissue restriction Funktion (NTR) eine weitere Optimierung des fluenzmodulierten Bestrahlungsplanes.
- V Bei komplex geformten Zielvolumina und involvierten oder in der Nähe liegenden Risikoorganen ist die stereotaktisch geführte IMRT der conformal beam Bestrahlung besonders im Bezug auf Dosisinhomogenität und Erfassung des PTV überlegen.
- VI Die bessere Dosisverteilung im PTV bei der IMRT geht in einigen Fällen auf Kosten einer höheren, aber unter der Toleranzdosis liegenden, Dosis in einigen Risikoorganen und dem Normalgewebe.
- VII Der Vorteil bei stereotaktischer IMRT gegenüber der conformal beam Bestrahlung ist bei den untersuchten Fällen des Hypophysenadenoms geringer als bei denen des petroclivalen Meningeoms.
- VIII Mit dem COIN steht ein quantitativer Parameter zur Bewertung stereotaktisch geführter Bestrahlungstechniken zur Verfügung, der sowohl die Konformität der Dosis bezüglich des PTV als auch die Schonung des Normalgewebes und der OARs beschreibt. Bei Bedarf müssen Risikoorgane, die vollständig im PTV liegen, aus der Berechnung ausgeschlossen werden.
- IX Für die Auswahl des optimalen Bestrahlungsplanes sind sowohl die quantitativen Parameter als auch die subjektive Beurteilung der Dosisverteilung in den CT-Schnitten notwendig.
- X Die Anzahl der Monitoreinheiten ist bei der stereotaktisch geführten IMRT bei beiden Tumorentitäten etwa doppelt so hoch als bei der conformal beam Bestrahlungstechnik.
- XI Die entwickelte Software ermöglicht die Verifikation von stereotaktischen IMRT-Bestrahlungen und die Analyse von Winston-Lutz-Tests.

Anhang

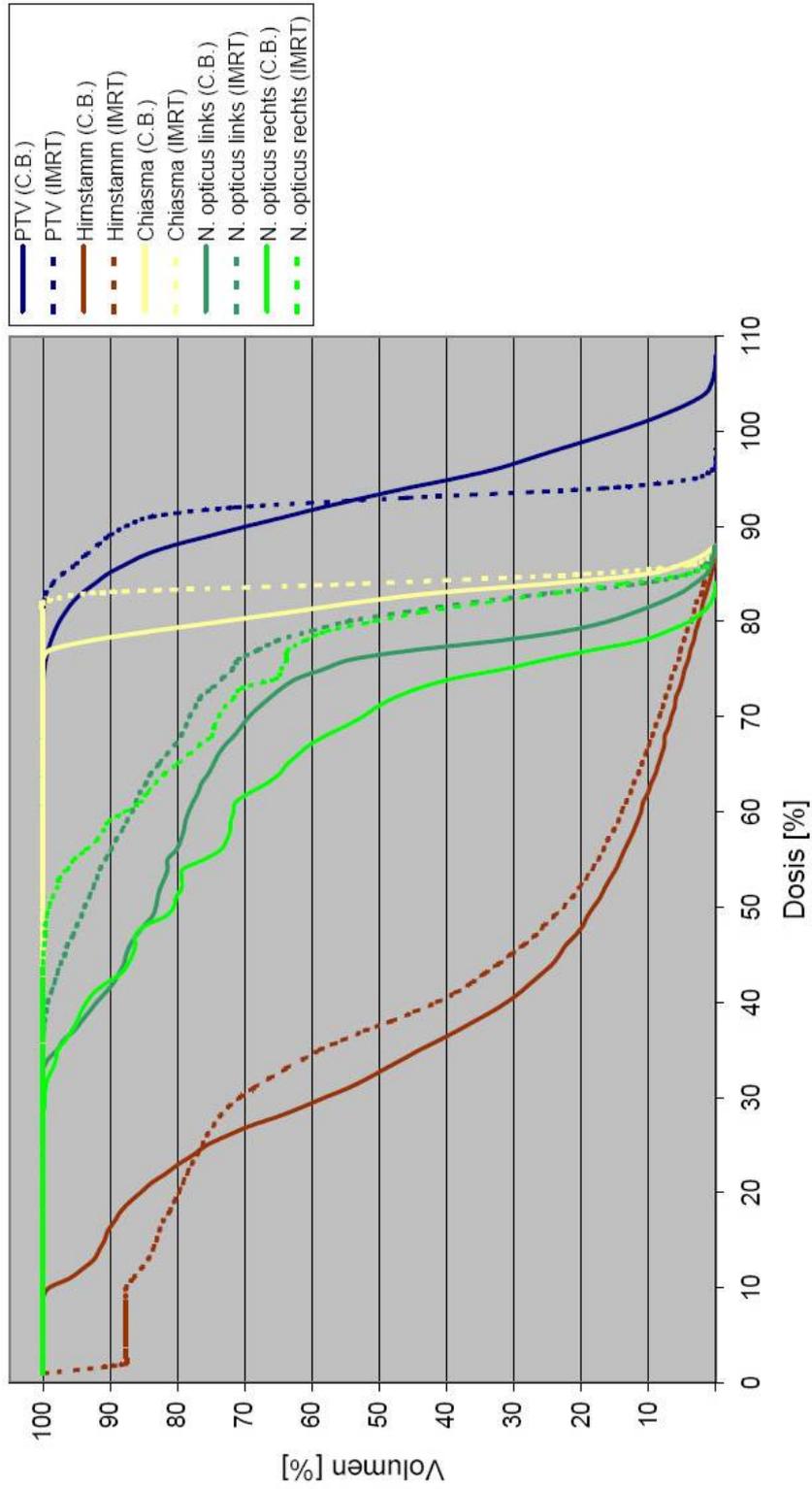
IMRT

Conformal Beam



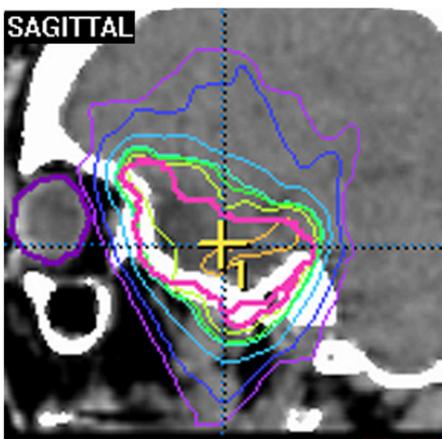
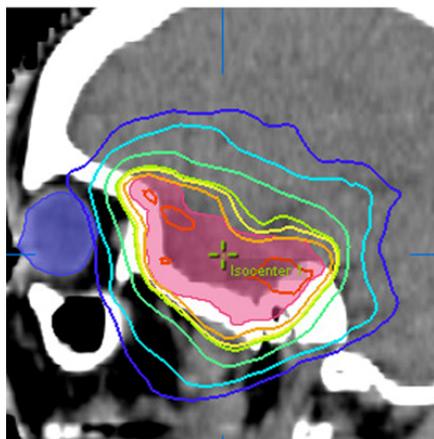
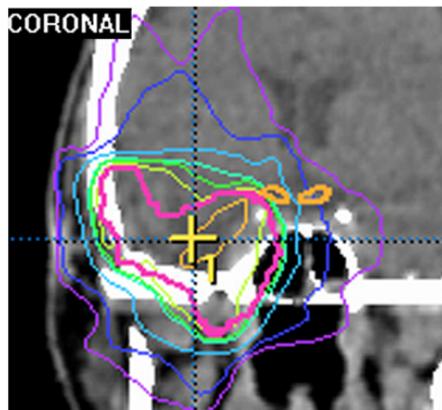
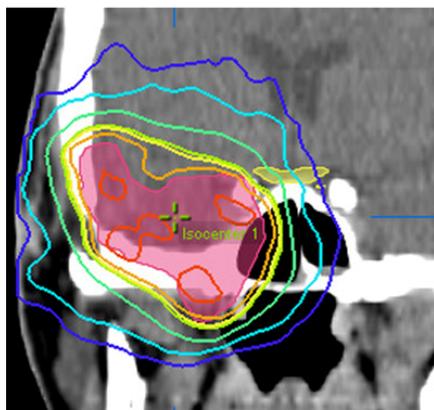
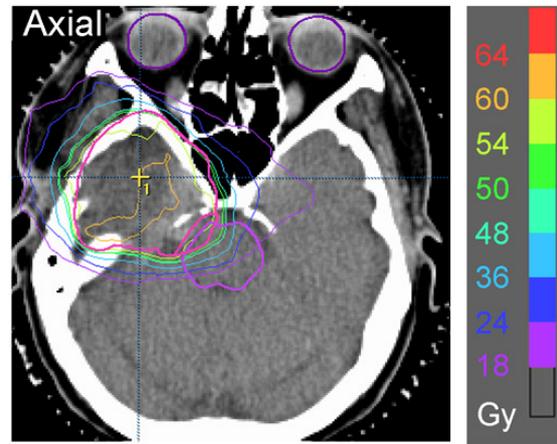
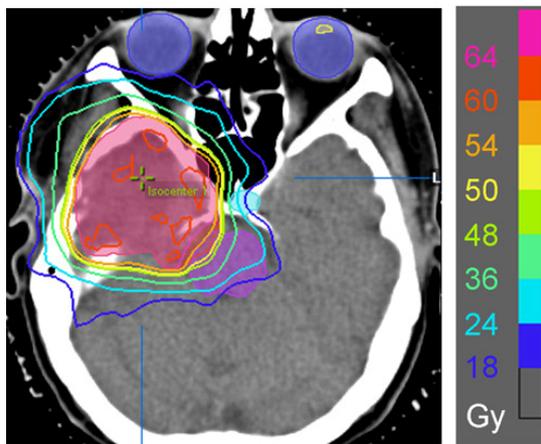
Bestrahlungsplan Meningeom Patient 1

DVHs - Meningeom Patient 1



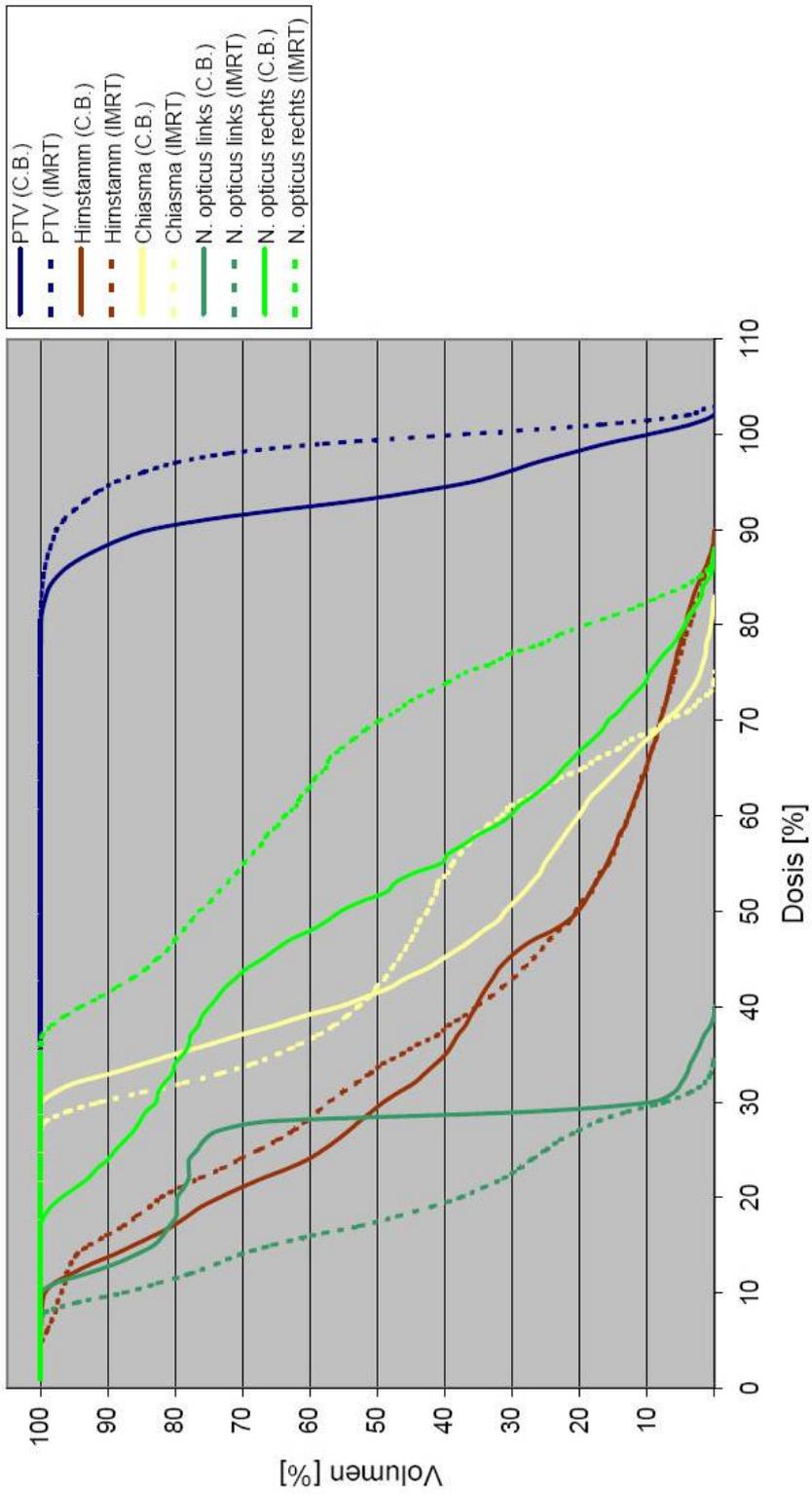
IMRT

Conformal Beam



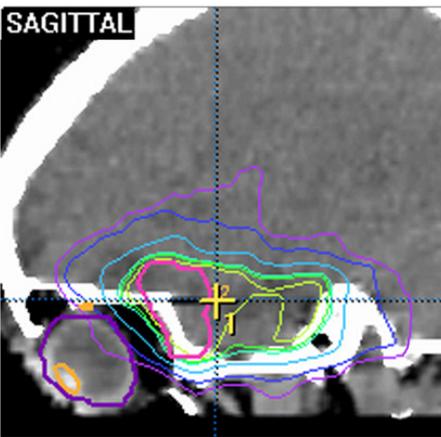
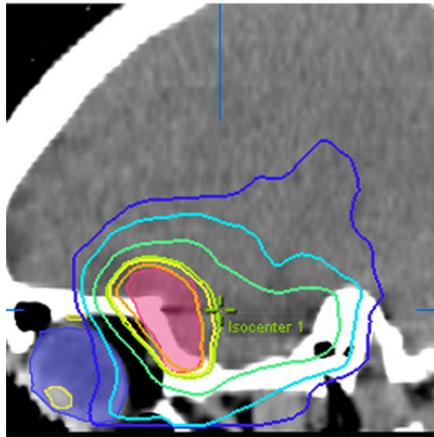
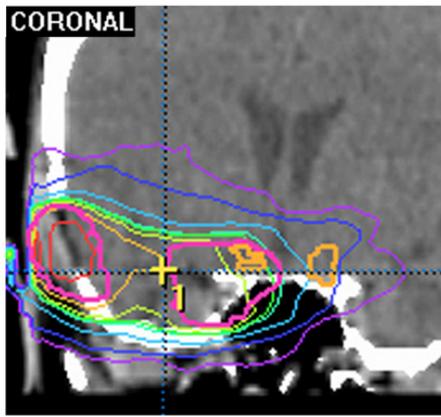
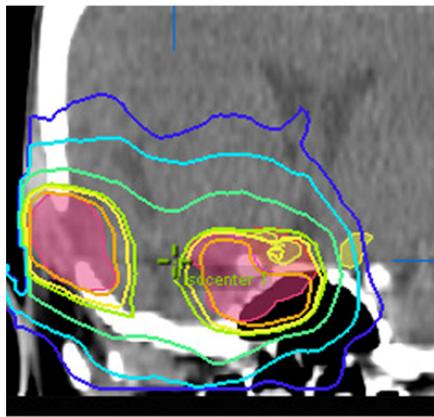
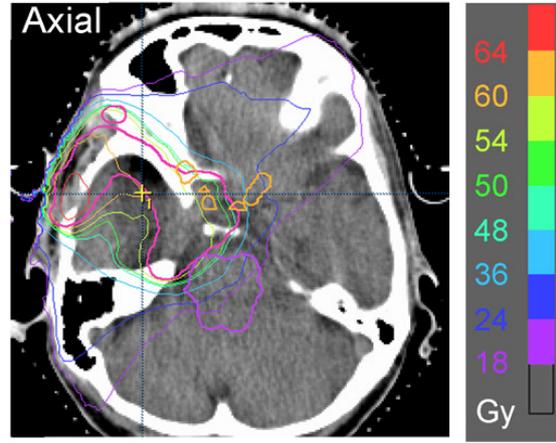
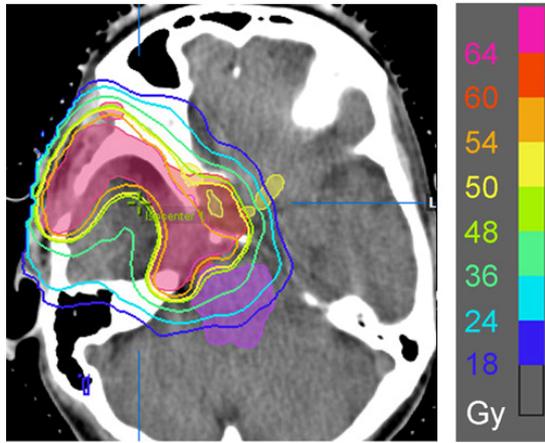
Bestrahlungsplan Meningeom Patient 2

DVHs - Meningeom Patient 2



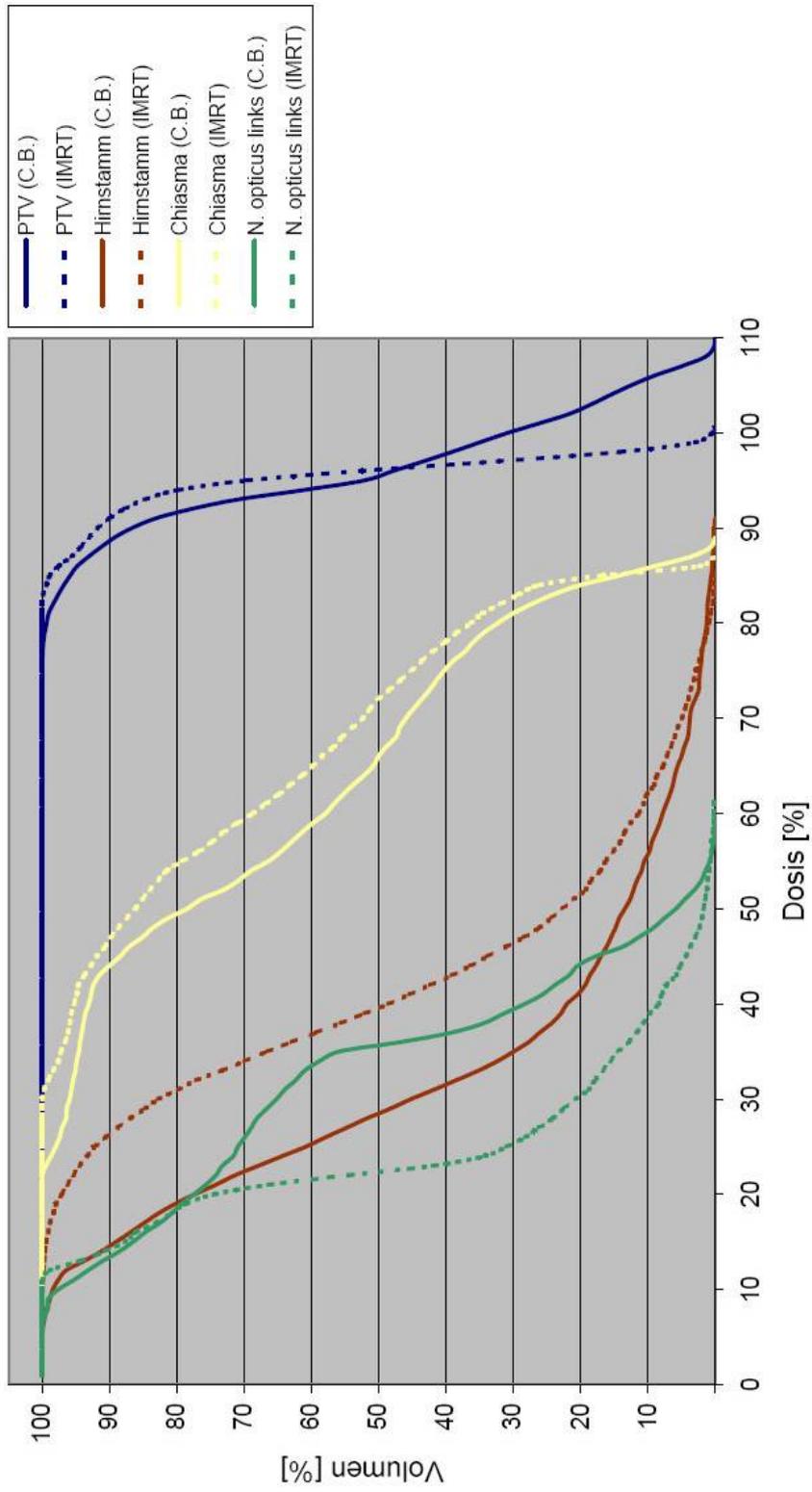
IMRT

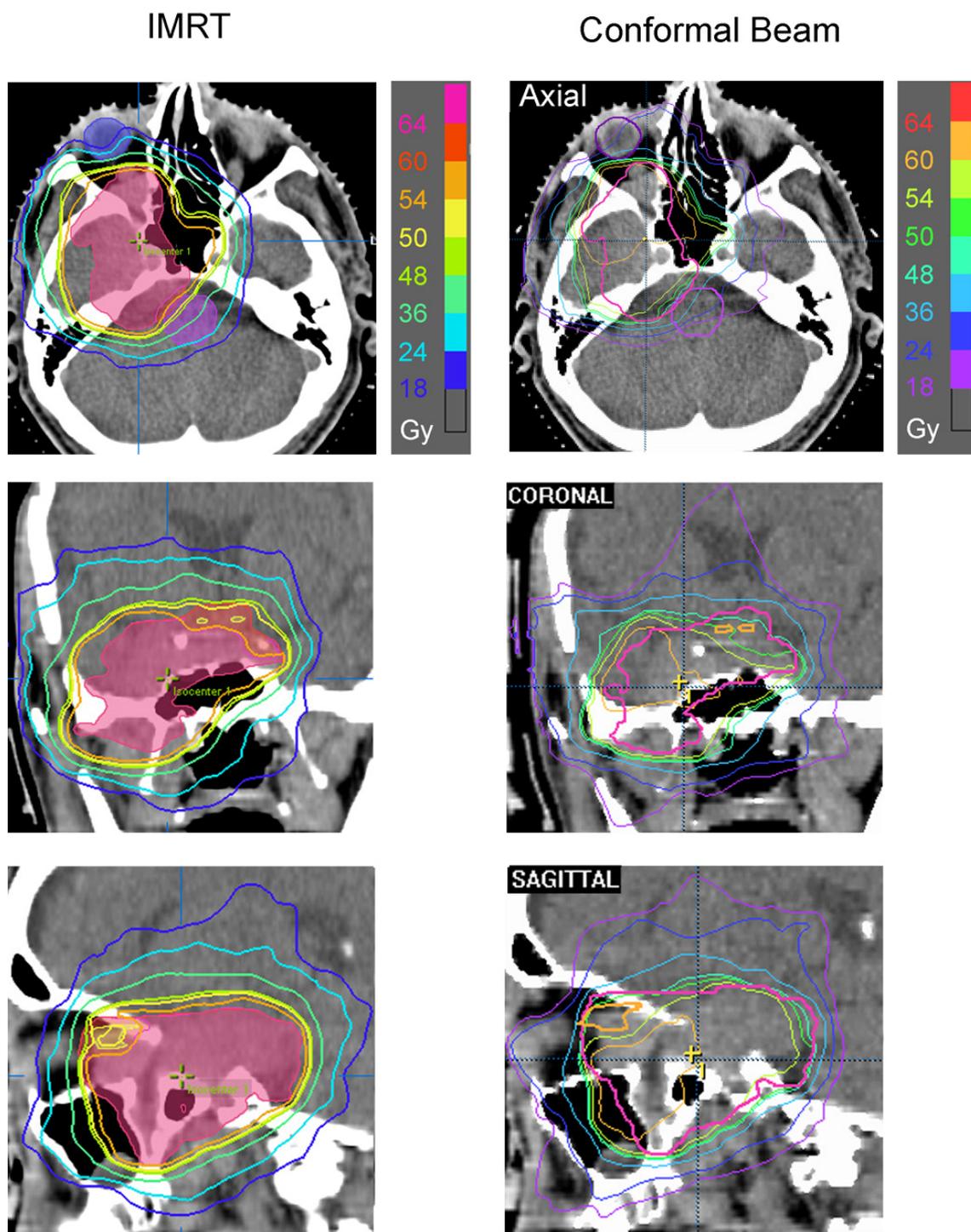
Conformal Beam



Bestrahlungsplan Meningeom Patient 3

DVHs - Meningeom Patient 3

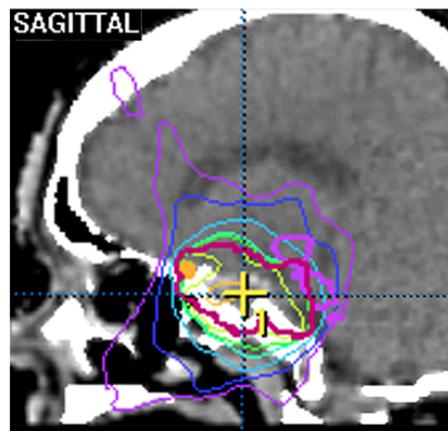
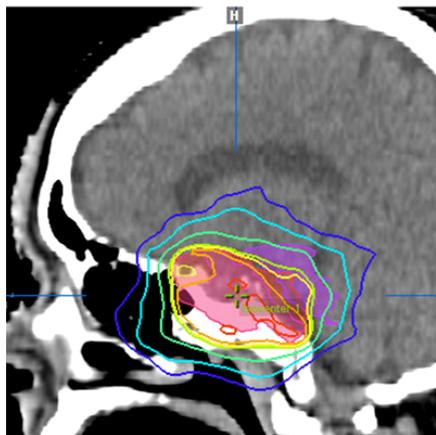
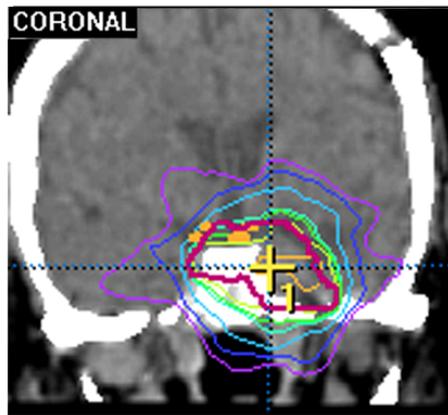
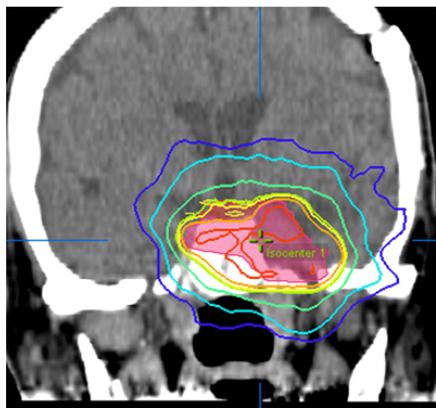
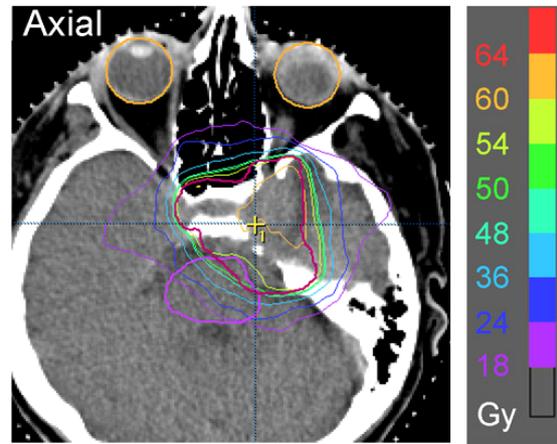
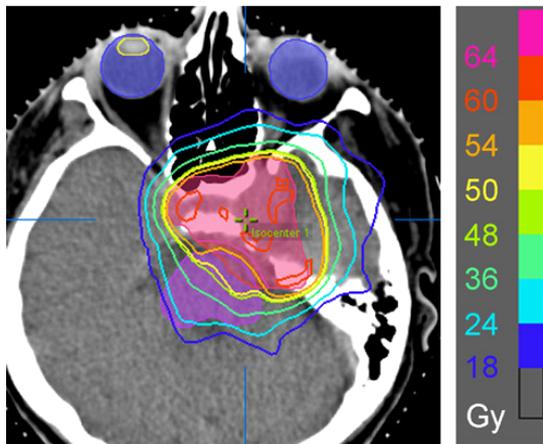




Bestrahlungsplan Meningeom Patient 4

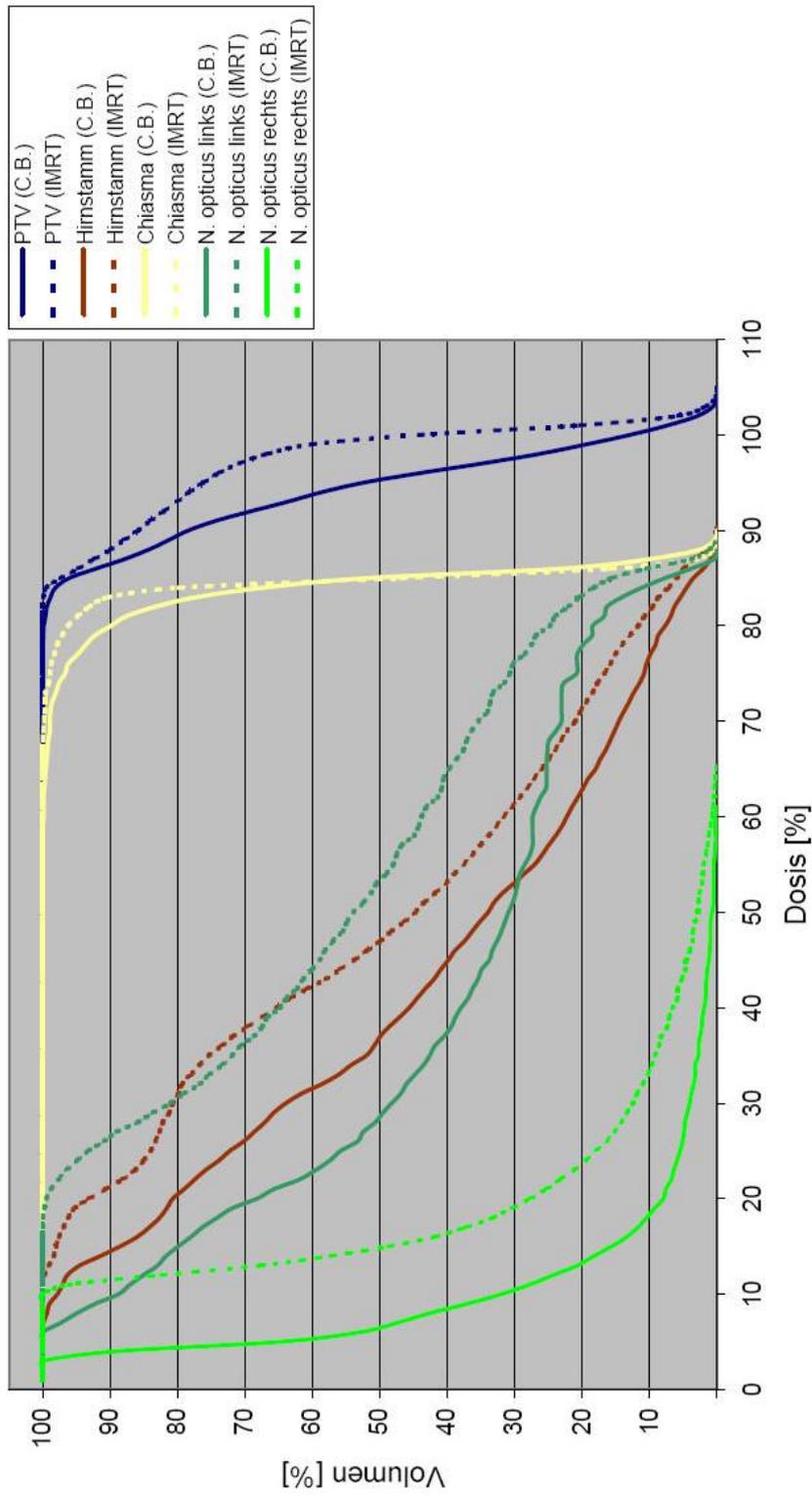
IMRT

Conformal Beam



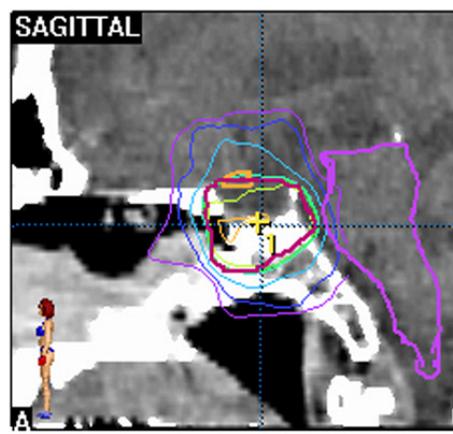
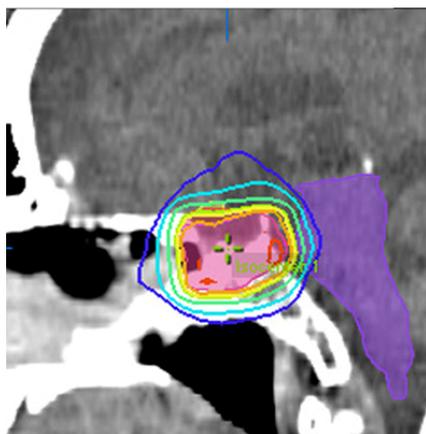
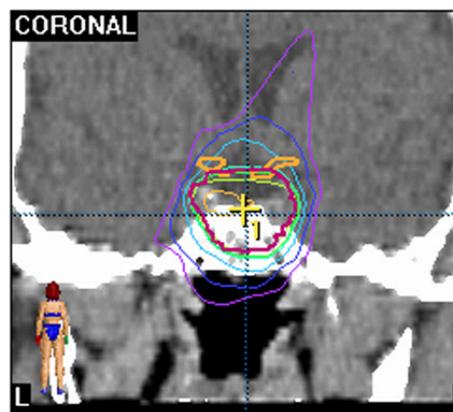
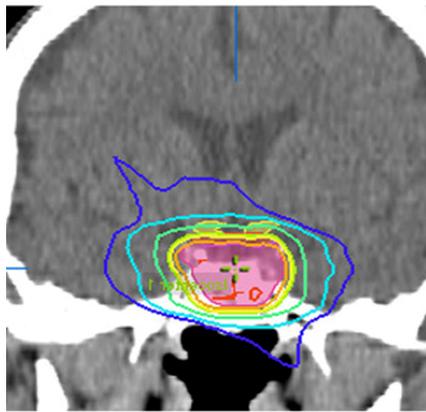
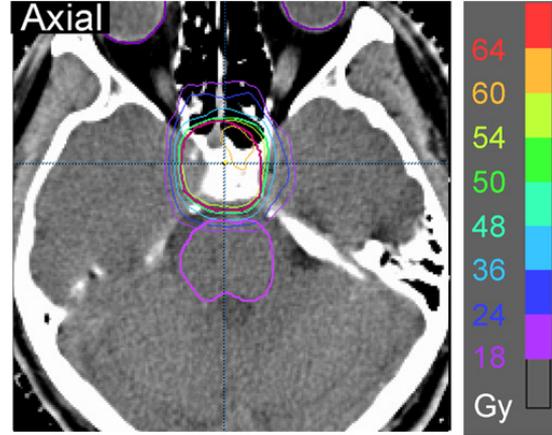
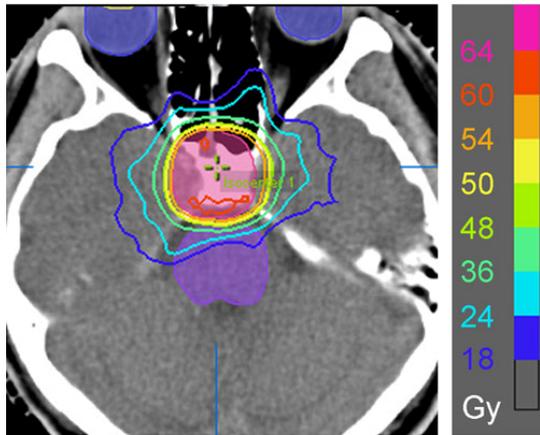
Bestrahlungsplan Meningeom Patient 5

DVHs - Meningeom Patient 5



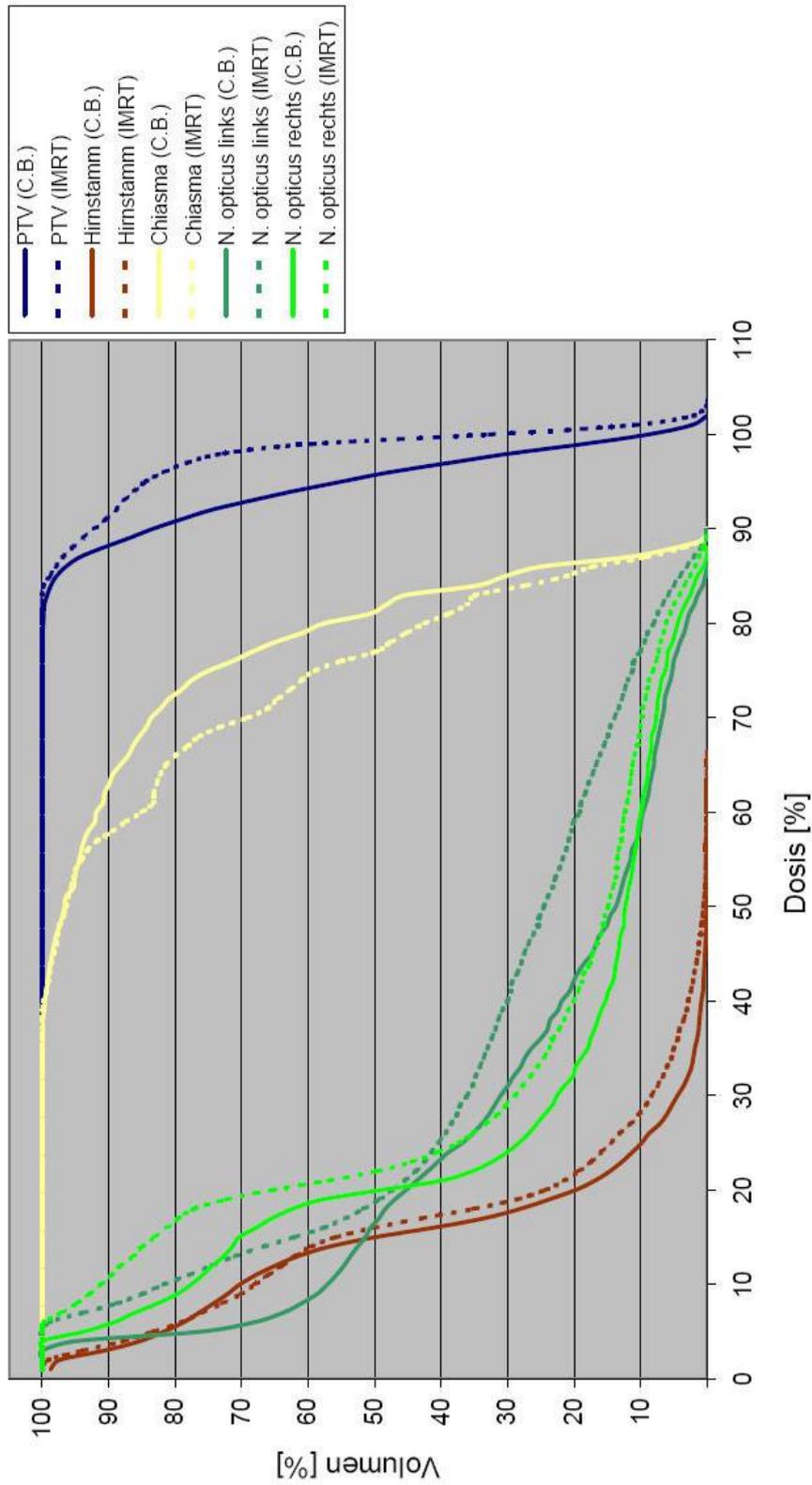
IMRT

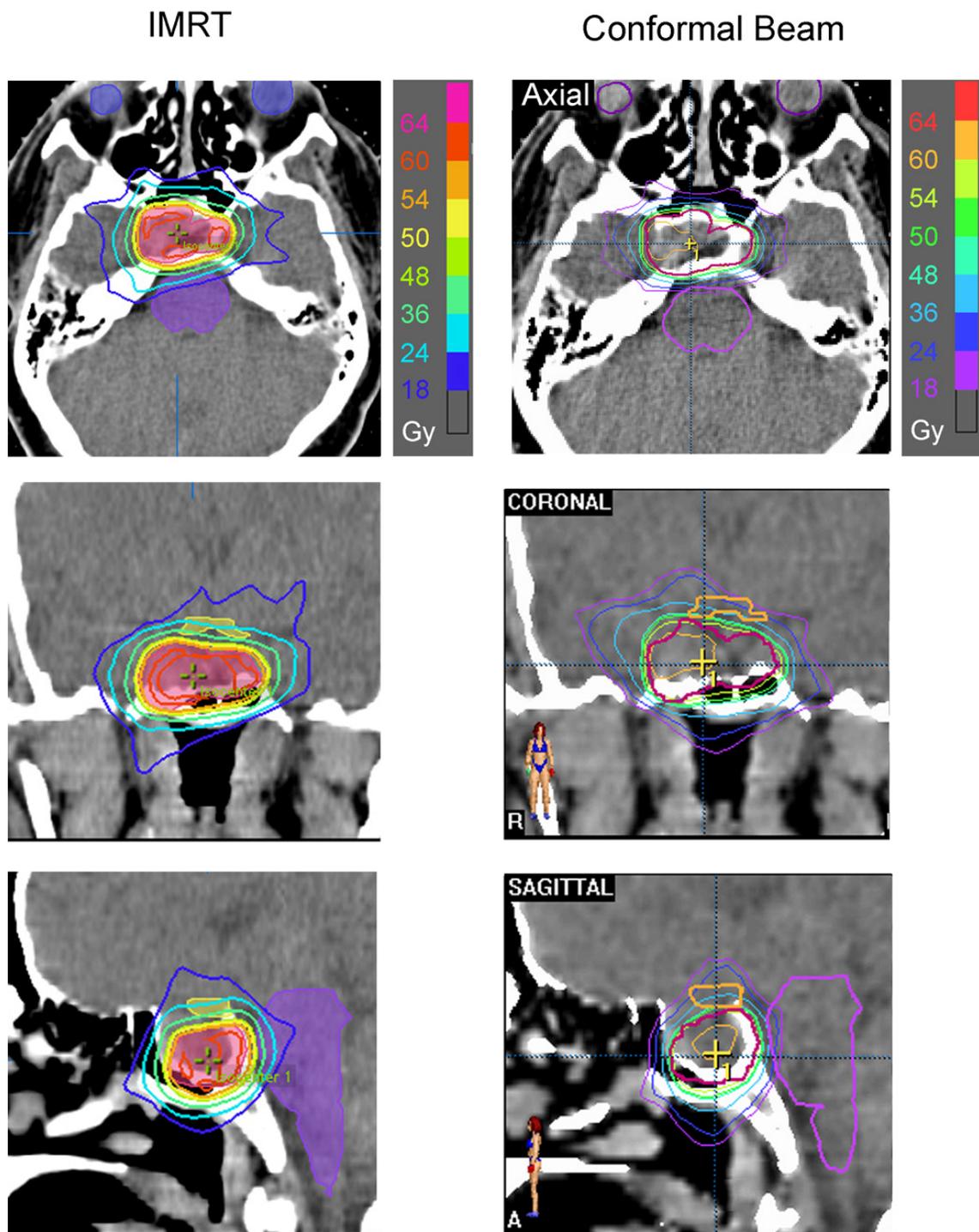
Conformal Beam



Bestrahlungsplan Hypophysenadenom Patient 1

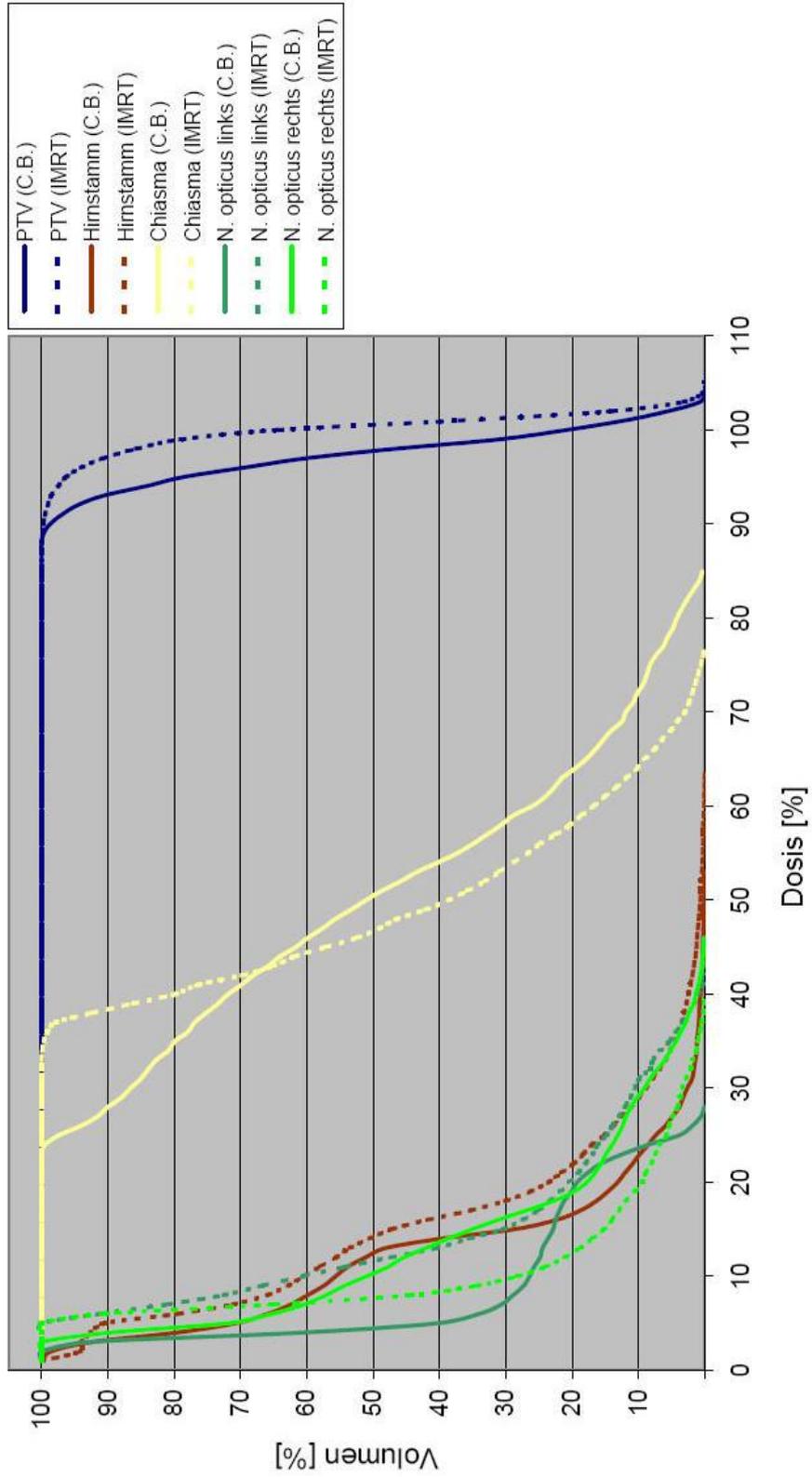
DVHs - Hypophysenadenom Patient 1

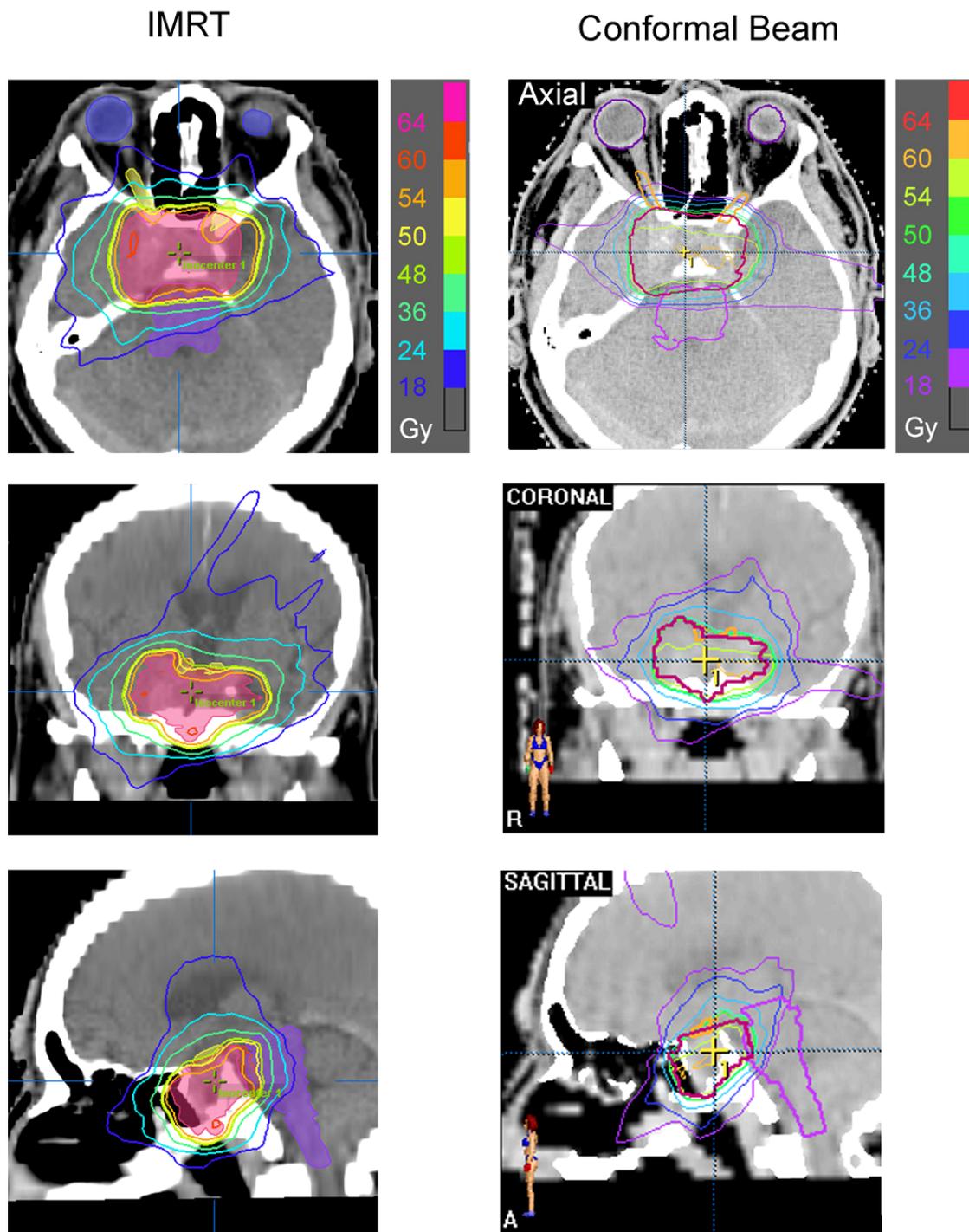




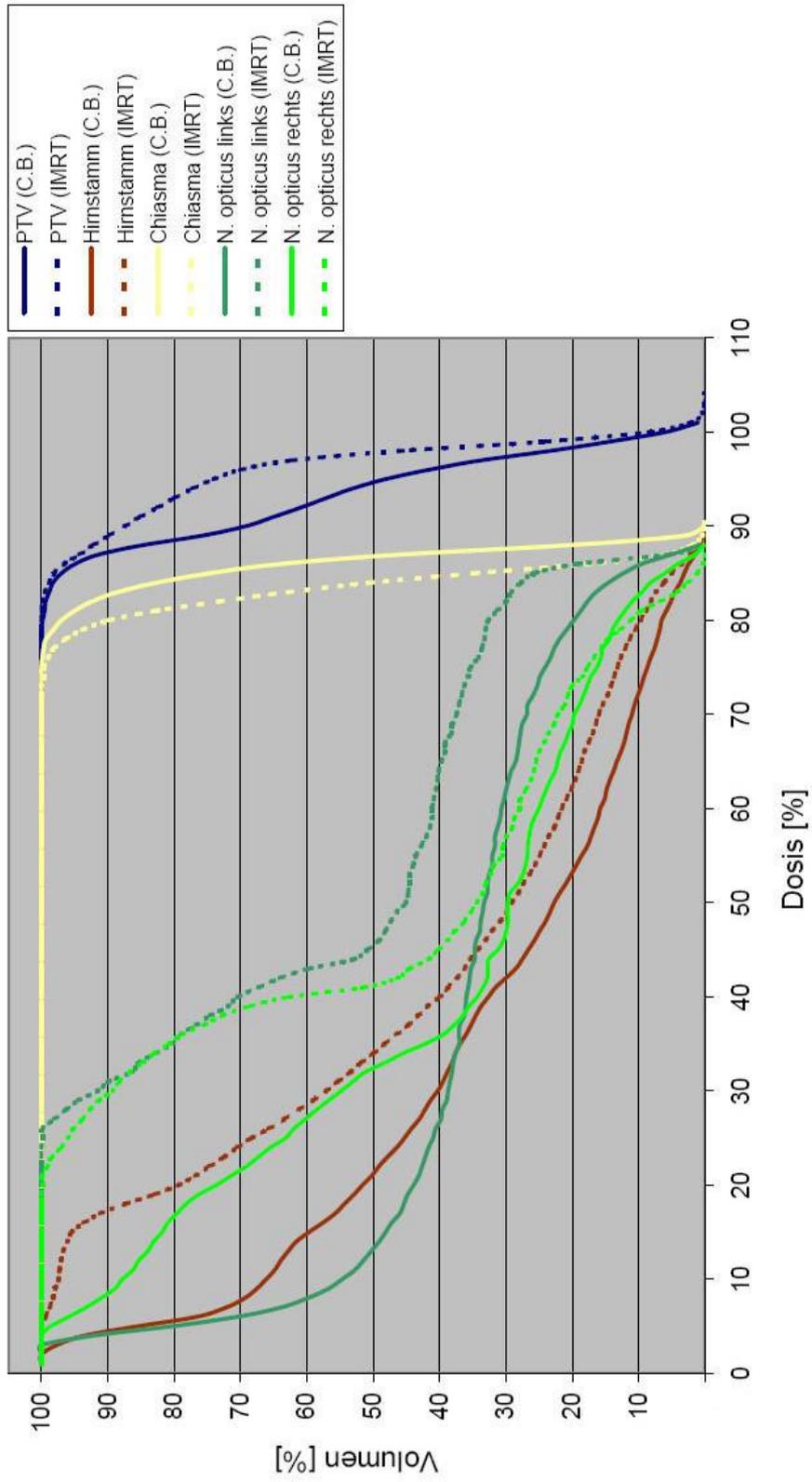
Bestrahlungsplan Hypophysenadenom Patient 2

DVHs - Hypophysenadenom Patient 2



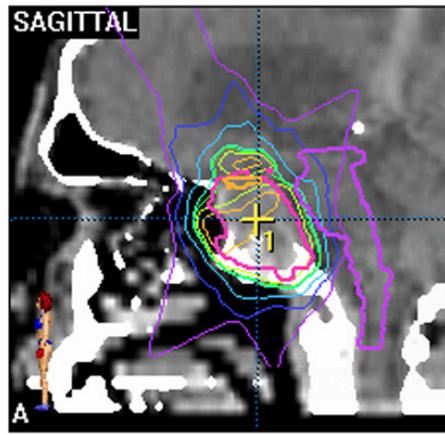
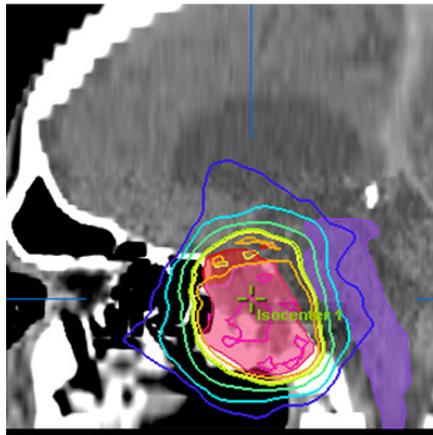
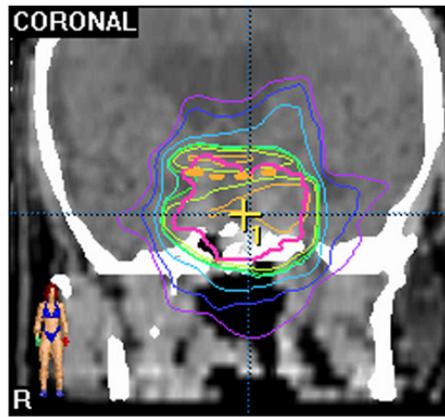
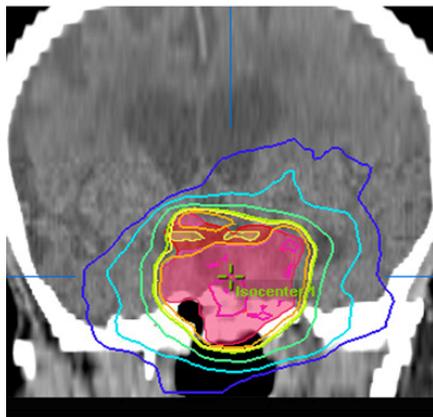
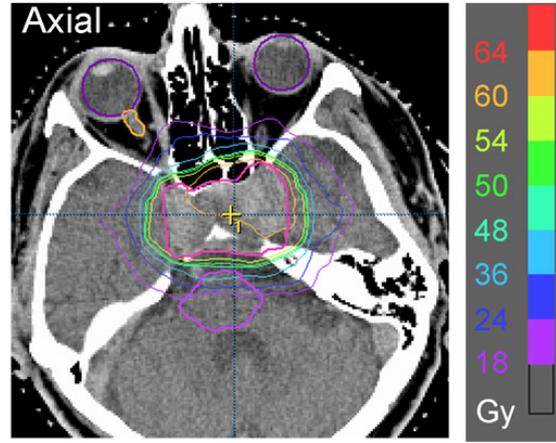
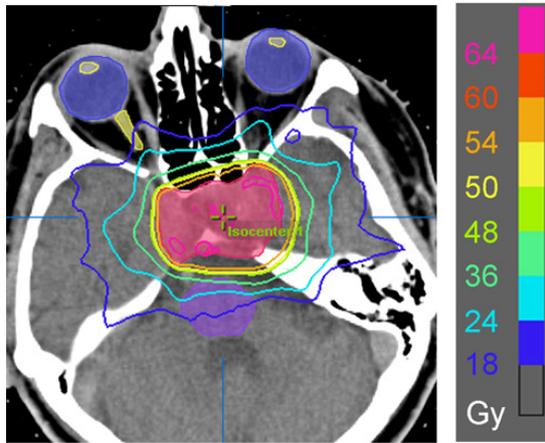


DVHs - Hypophysenadenom Patient 3

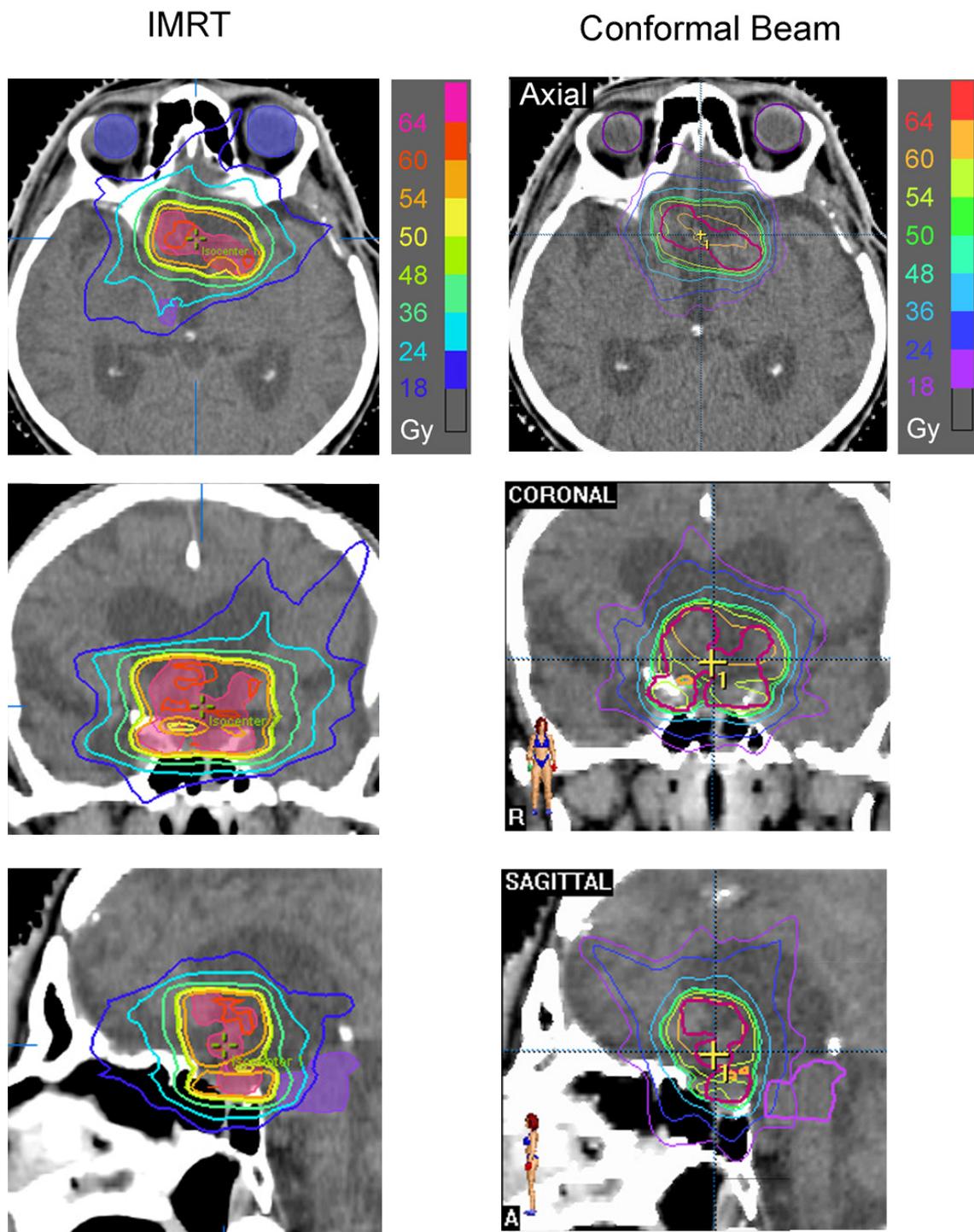


IMRT

Conformal Beam



Bestrahlungsplan Hypophysenadenom Patient 4



Bestrahlungsplan Hypophysenadenom Patient 5

DVHs - Hypophysenadenom Patient 5

