

Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn

<http://www.ssk.de>

Strahlenhygienische Anforderungen an die hochkonformale Strahlentherapie

Stellungnahme der Strahlenschutzkommission

Verabschiedet in der 248. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 14./15. April 2011

INHALT

1	Stellungnahme	3
2	Wissenschaftliche Begründung	4
2.1	Einführung	4
2.2	Begriffsbestimmungen und Definitionen	6
2.2.1	Dosisbereiche	6
2.3	Strategien zur Dosis-Konformierung	9
2.3.1	Vielfeldertechniken.....	9
2.3.2	IMRT	9
2.3.3	Stereotaktische Bestrahlung („Gammaknife“)	10
2.3.4	Schichtweise Strahlentherapie („Tomotherapie“)	11
2.4	Strahlenwirkungen am Normalgewebe	11
2.4.1	Deterministische Effekte	11
2.4.2	Stochastische Effekte.....	12
2.5	Auswirkungen der Dosiskonformation auf die Dosisvolumina und biologische Konsequenzen.....	13
2.5.1	Deterministisches Risikovolumen (DRV).....	13
2.5.2	Stochastisches Risikovolumen (SRV)	15
2.6	RBW im Niedrigdosisvolumen	18
2.7	Bedeutung des Neutronenanteils	18
2.8	Aspekte der Qualitätssicherung	19
2.8.1	Physikalische Aspekte	19
2.8.2	Anforderungen an die Lagerung der Patienten	20
2.8.3	Dokumentation der Bestrahlung.....	21
2.9	Abkürzungsverzeichnis.....	23
	Literaturverzeichnis	24

1 Stellungnahme

Eine zunehmende Konformierung des Zielvolumens einer Strahlentherapie kann durch eine Reihe von Techniken der Strahlenapplikation erzielt werden, die in den letzten Jahren entwickelt oder weiterentwickelt wurden. Sie soll der Schonung von Normalgeweben dienen und kann damit potenziell auch für eine Dosiserhöhung im Tumor genutzt werden. Die Änderung der Dosisverteilung mit zunehmenden Dosis-Inhomogenitäten in normalen Organen und Geweben geht mit Änderungen der Inzidenz, d. h. einer Ab- oder auch einer Zunahme der Häufigkeit von Nebenwirkungen, je nach dem Ziel der Schonung der Normalgewebe, einher. Sie kann aber auch zu einer Veränderung der Qualität der Normalgewebsreaktionen in Bereichen mit Dosis Spitze, wie auch in Bereichen, die nur für bestimmte Gewebe mit Dosen oberhalb der Toleranz exponiert werden, führen. In vielen Fällen sind die Dosis-Wirkungsbeziehungen für inhomogene Organexpositionen bisher unklar; damit sind auch die Modelle, die häufig bei der Bestrahlungsplanung zur Abschätzung des deterministischen Risikos verwendet werden, entsprechend unsicher. Hier müssen entsprechende Forschungsprojekte eine Verbesserung des Kenntnisstands gewährleisten.

Unklar ist zudem, wie sich die biologische Wirksamkeit der Streustrahlung mit der Entfernung vom Hochdosisvolumen verändert. Auch hier besteht Bedarf für wissenschaftliche Untersuchungen.

Durch die Ausdehnung des mit karzinogenen Dosen exponierten Volumens, u. a. durch Streustrahlung und Leckstrahlung aus dem Strahlerkopf, kann zudem das Risiko einer Tumorinduktion erhöht werden. Dies muss vor allem in der pädiatrischen Radioonkologie und bei jungen Patienten mit einer guten Prognose und einer hohen Lebenserwartung bedacht werden.

Alle diese Aspekte der Strahlenwirkungen an normalen Geweben bedürfen der Abklärung, die nur durch eine gezielte Nachsorge gewährleistet werden kann. Die Ergebnisse der entsprechenden Nachbeobachtung können nicht nur Aufschluss über das Risiko derzeit aktueller Techniken geben, sondern auch der Risikoabschätzung für neue, zukünftige Bestrahlungsmethoden dienen.

Eine erhöhte Konformalität der Bestrahlung muss nicht grundsätzlich zu einer besseren Tumorheilung führen, sofern nicht eine Dosiserhöhung im Tumor vorgenommen wird. Deshalb muss in jedem Einzelfall die rechtfertigende Indikation für die Anwendung einer hochkonformen Technik im Vergleich zu konventionellen Methoden geprüft werden.

Eine hochkonformale Bestrahlung verlangt spezielle Kenntnisse, vor allem auf den Gebieten der Schnittbildanatomie und der Strahlenbiologie. Der Lagerungsgenauigkeit sind biologische Grenzen gesetzt, die bei der Bestrahlungsplanung und Lagerung des Patienten berücksichtigt werden müssen. Diese speziellen Kenntnisse werden während des medizinischen Studiums in der Ausbildung zum Arzt, aber derzeit auch in der regulären Facharztausbildung zum Radioonkologen, in vielen Fällen nur unbefriedigend vermittelt. Gleiches gilt für die Risikoabschätzung und die Festlegung individueller Entscheidungskriterien. Hier sind entsprechende Regelungen zur Strukturierung der Ausbildung nötig.

Gleichermaßen muss die Anwendung hochkonformer Techniken von speziell ausgebildeten Medizinphysik-Experten betreut werden, mit entsprechenden Kenntnissen der Besonderheiten der Bestrahlungsplanung, einschließlich der Optimierung der Strahlenqualität auch im Hinblick auf die Risiken, und der Qualitätssicherung. Spezielle Maßnahmen zur

Qualitätssicherung bei hochkonformalen Bestrahlungstechniken müssen definiert und in die Ausbildung integriert werden.

Die Anwendung hochkonformaler Bestrahlungstechniken erfordert neben der speziellen Ausstattung eine besondere Infrastruktur, mit einem deutlich erhöhten zeitlichen Bedarf und einer gegenüber dem konventionellen radioonkologischen Betrieb höheren personellen Ausstattung seitens der Ärzte, der Medizinphysik-Experten und des technischen Personals. Dies muss definiert und gesichert werden.

Es besteht auch Forschungsbedarf bezüglich der Risiken für späte deterministische und für stochastische Effekte einer hochkonformalen Strahlentherapie. Zudem muss eine im Umfang und in zeitlicher Ausdehnung suffiziente Nachsorge die Erhebung entsprechender klinischer Daten gewährleisten.

Die Strahlenschutzkommission stellt fest:

- Die Anwendung jeder hochkonformalen Bestrahlung bedarf im Einzelfall der rechtfertigenden Indikation.
- Die Anwendung hochkonformaler Bestrahlungstechniken darf nur durch entsprechend ausgebildete Ärzte und Medizinphysik-Experten in entsprechend ausgerüsteten und vorbereiteten Einrichtungen erfolgen.
- Die Vermittlung der entsprechenden Kenntnisse und Fertigkeiten während der Ausbildung von Ärzten und Medizinphysik-Experten muss sichergestellt werden.
- Die Berücksichtigung der besonderen Erfordernisse in der Bestrahlungsplanung, -durchführung und Qualitätssicherung muss sichergestellt sein.
- Die Anwendung neuer Techniken muss mit einer detaillierten Dokumentation einhergehen und von einer intensiven Nachsorge begleitet werden.
- Vor allem bei Kindern und jungen Patienten mit guter Prognose muss eine intensive Abwägung der rechtfertigenden Indikation hinsichtlich des Sekundärtumorrisikos erfolgen und entsprechend protokolliert werden.
- Es besteht Bedarf an Forschungsprojekten bezüglich der Normalgewebstoxizität bei inhomogener Dosisverteilung, einschließlich der späten (deterministischen und stochastischen) Folgen einer Modifikation der Dosisverteilung. Weiterhin besteht Forschungsbedarf bezüglich der Ermittlung der biologischen Wirksamkeit der Streustrahlung in Abhängigkeit von der Entfernung vom Zielvolumen für verschiedene Endpunkte.

2 Wissenschaftliche Begründung

2.1 Einführung

In der Vergangenheit wurde die Strahlentherapie (Teletherapie) mit Photonen oder Elektronen überwiegend mit Rechteckfeldern durchgeführt; die Anpassung an das Tumervolumen war mit erheblichem Aufwand verbunden (Pendelbestrahlung, individuell angefertigte Absorberblöcke). Die technische Entwicklung in den letzten Jahrzehnten hat nunmehr dazu

geführt, dass das Hochdosisvolumen zunehmend auch an komplexe Tumorumfänge angepasst (konformiert) werden kann. Die dazu nötigen Verfahren sind mit relativ geringem Aufwand in der klinischen Routine anwendbar und stehen in der Breite zur Verfügung. Die Anpassung des Hochdosisvolumens hat jedoch Veränderungen in der Verteilung der integralen Dosis zur Folge, die strahlenhygienisch bedeutsam sind.

Eine Konformierung der Dosis kann ermöglicht werden durch

- eine Erhöhung der Anzahl der Felder (*Vielfeldertechnik*) bzw. Bewegungs- (Pendel-) bestrahlung,
- die irreguläre Formung dieser Felder durch individuelle Absorber oder Lamellen-Kollimatoren (*Multileaf-Technik*),
- eine Anpassung der Form der Bestrahlungsfelder und der Dosisintensität innerhalb einzelner Bereiche dieser Felder in Form der *intensitätsmodulierten* (eigentlich fluenzmodulierten) *Radiotherapie* (IMRT).

Als Sonderform der IMRT wurde die sog. „*Rotations-IMRT-Technik*“ als Kombination aus Bewegungsbestrahlung und Multileaf-Technik entwickelt, bei welcher die Einstellung der Lamellen im Verlauf einer oder weniger Kreisbewegungen des Strahlerkopfes eines Linearbeschleunigers verändert wird.

Eine weitere Möglichkeit zur Dosis-Konformierung ist eine hochpräzise, extrem kleinvolumige Bestrahlung mit wenigen hohen Dosisfraktionen (*Stereotaxie*, „*Gammaknife*“; siehe 2.3.3). Hierzu zählt auch die *Roboter-gestützte Strahlentherapie* („*Cyberknife*“), bei der der Strahlerkopf des Linearbeschleunigers im Arm eines Hochpräzisions-Roboters, wie er in der Industrie verwendet wird, integriert ist.

Bei der schichtweisen Strahlentherapie (helikale oder sequentielle Bestrahlung, „*Tomotherapie*“) kreist der strahlenerzeugende Linearbeschleuniger kontinuierlich um den Patienten, welcher in Längsrichtung durch den rotierenden Strahl bewegt wird. Wie bei der konventionellen IMRT erfolgt die weitere Konformierung der Felder durch Lamellen-Kollimatoren.

Viele dieser Bestrahlungstechniken können bzw. sollten (Vielfeldertechnik, IMRT, Tomotherapie) oder müssen (Stereotaxie, Roboter-gestützte Therapie) mit einem Computer-gesteuerten Bilderfassungssystem kombiniert werden, um die präzise Lokalisation der Bestrahlungsfelder zu garantieren (bildgesteuerte Strahlentherapie, Image Guided Radiotherapy, IGRT). Strahlenhygienische Aspekte der IGRT werden in einer gesonderten Empfehlung (SSK 2011b) behandelt.

Die folgenden Betrachtungen beziehen sich ausschließlich auf eine perkutane Strahlentherapie (Teletherapie). Die Besonderheiten der Brachytherapie als spezieller Form der Dosis-Konformierung werden hier nicht behandelt. Ebenso wird nicht auf die besonderen Aspekte der Hadronentherapie eingegangen; hier sei auf die entsprechende Stellungnahme der SSK verwiesen (SSK 2007).

2.2 Begriffsbestimmungen und Definitionen

2.2.1 Dosisbereiche

2.2.1.1 ICRU-Definitionen

Eine Strahlentherapie schließt immer ein bestimmtes Volumen normaler Gewebsstrukturen ein, welches mit Dosen exponiert wird, die oberhalb der Toleranzgrenze liegen können. Dies betrifft Normalgewebe innerhalb des Tumorumfanges selbst (z. B. Gefäße) sowie in der Umgebung des Tumors, die auf Grund der mikroskopischen Tumordinfiltrate in das *klinische Zielvolumen* (clinical target volume, CTV) eingeschlossen werden, und Gewebe, die zusätzlich wegen möglicher Bewegungsunschärfen in das *Planungszielvolumen* (planning target volume, PTV) eingeschlossen werden müssen. Zudem kann auf Grund der physikalischen Gegebenheiten das *Behandlungsvolumen* (treatment volume, TV), welches mit der therapeutischen Dosis exponiert wird, nicht ausschließlich auf das Planungszielvolumen eingeschränkt werden. Damit ist das Behandlungsvolumen in der Regel deutlich größer als das Tumorumfang. Die verschiedenen Volumina (klinisches Zielvolumen, Planungszielvolumen, Behandlungsvolumen – siehe Abb. 1) wurden durch die ICRU 62 definiert (ICRU 1999).

GTV: Tumorumfang (gross tumour volume): nachweisbares Tumorumfang

CTV: Klinisches Zielvolumen (clinical target volume): GTV plus Volumina mit suspektem (subklinischem) Befall, z. B. Sicherheitssaum

PTV: Planungszielvolumen (planning target volume): CTV plus Sicherheitssaum für Bewegung oder Formänderungen des CTV, sowie für Variationen der Positionierung und technische Ungenauigkeiten

TV: Behandlungsvolumen (treatment volume) Volumen, welches mit der verschriebenen Dosis bestrahlt werden soll

IV: Bestrahltes Volumen (irradiated volume, IV): Volumen, welches mit einer in Bezug auf die Normalgewebstoleranz signifikanten Dosis exponiert wird

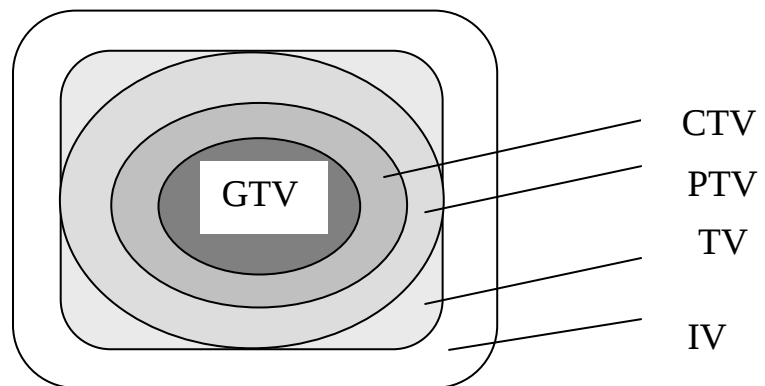


Abb. 1: Zielvolumen-Definitionen nach ICRU

2.2.1.2 Weitere Dosisvolumen-Unterteilungen

Für die vorliegenden Betrachtungen muss eine andere Volumenklassifikation eingeführt werden. Im Behandlungsvolumen nach ICRU muss ohnehin mit Normalgewebseffekten gerechnet werden. Neben diesem Behandlungsvolumen müssen weitere „biologische“ Volumina definiert werden (s. Abb. 2): Als *stochastisches Risikovolumen* (SRV) wird dasjenige Volumen definiert, in dem mit stochastischen Effekten (z. B. Tumorinduktion) zu rechnen ist. Weiterhin müssen Volumina berücksichtigt werden, die mit einer Dosis exponiert werden, welche die gewebs- bzw. organspezifische Strahlentoleranz der darin befindlichen Normalgewebe überschreitet, ohne dass zwangsläufig klinische Effekte auftreten müssen, entsprechend den „*Organs at Risk* (OAR)“ der ICRU. Diese Volumina werden im Folgenden als *deterministische Risikovolumina* (DRV) bezeichnet.

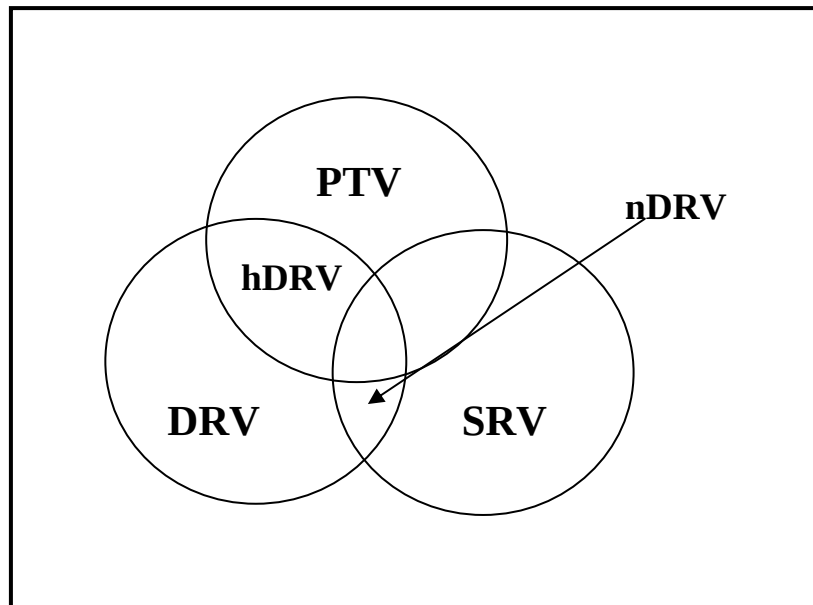


Abb. 2: Biologisch determinierte Volumendefinitionen in der Strahlentherapie
 Neben dem PTV nach ICRU müssen bei der Planung und Durchführung der Strahlentherapie, einschließlich der zugehörigen bildgebenden Maßnahmen, Volumina einbezogen werden, in denen ein Risiko für deterministische Strahleneffekte (Deterministisches Risikovolumen, DRV) besteht; diese Volumina werden durch die Strahlentoleranz der Gewebe/Organe im Bestrahlungsvolumen und deren Position zum PTV bestimmt. Volumina, die mit deutlich über der therapeutischen Dosis im PTV liegenden Dosen exponiert werden, sollen im Weiteren als hDRV bezeichnet werden. Daneben müssen auch Volumina abgegrenzt werden, die Dosen erhalten, welche in den üblichen Risikoorganen keine Nebenwirkungen auslösen, aber in einigen Geweben (z. B. Mundschleimhaut > 20 Gy) klinisch manifeste Strahleneffekte auslösen können; diese werden als nDRV, als Teilvolumen des Gesamt-DRV abgegrenzt. Außerdem müssen Volumina berücksichtigt werden, in denen stochastische Strahleneffekte möglich sind (Stochastisches Risikovolumen, SRV); auch hier richtet sich die Definition nach der Art der Gewebe und Organe und deren Empfindlichkeit für stochastische Effekte. **Es sei darauf hingewiesen, dass die Darstellung nicht die räumliche Beziehung der einzelnen Volumina zueinander wiedergibt, sondern die Relation der Wahrscheinlichkeitsverteilungen der unterschiedlichen Strahlenwirkungen darstellt. Die räumliche Beziehung und die Höhe der Wahrscheinlichkeiten müssen im Einzelfall ermittelt werden (Abb. 3).**

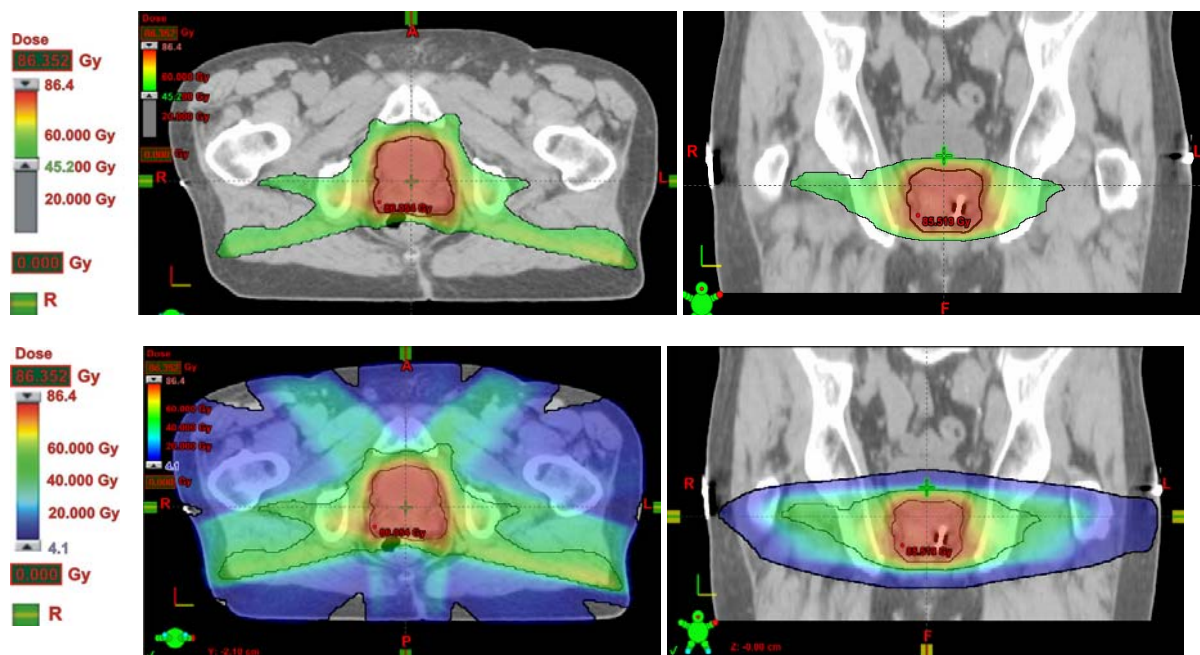


Abb. 3: *Bestrahlungsplanung Prostatakarzinom: Ausdehnung des Zielvolumens (PTV), und der Volumina, welche mit > 45 Gy bzw. > 4 Gy exponiert werden. Die Abbildungen zeigen die Dosisverteilung bei der Bestrahlung eines Prostatakarzinoms in zwei Ebenen. Das Hochdosisvolumen (PTV) ist in allen Abbildungen rot markiert. Die oberen Abbildungen zeigen diejenigen Volumina, welche mit > 45 Gy exponiert werden. Diese entsprechen dem DRV bei den vorliegenden Risikoorganen (Harnblase, Rektum, knöcherne Strukturen des Beckenringes und der proximalen Femuranteile). Die unteren Abbildungen demonstrieren diejenigen Volumina, welche mit > 4 Gy exponiert werden (ca. 5 %-Isodose), und repräsentieren das SRV. Dazu zählen in dieser Situation ebenfalls die Harnblasenwand und das Rektum (auf Grund der sekundären wie der primären Tumorinduktion, siehe 2.4.2), zusätzlich auch das Knochenmark in den Beckenknochen. Weiterhin muss zum SRV nach (Brenner et al. 2000) die Lunge gerechnet werden. Diese wird jedoch bei der üblichen Bestrahlungsplanung nicht abgebildet. Die Farbcodierungen der Dosen sind bei den Abbildungen illustriert.*

Die Dosisgrenzen des DRV sind damit abhängig von der Toleranz (für deterministische Effekte) der in diesem Volumen befindlichen Organe und Gewebe. Beispielsweise muss für die Augenlinse (Kataraktbildung) eine Untergrenze von 0,8 Gy angenommen werden (SSK 2009), für den Hoden (gestörte Spermiogenese) von 0,1 Gy, für die Ovarien (bleibende Sterilität) von 2,5 Gy, für das Knochenmark (klinisch signifikante Beeinträchtigung der Blutbildung) von 0,5 Gy, für die Darmschleimhaut von 5 bis 12 Gy, für die Haut und Mundschleimhaut (Ulzeration) von 10 bis 20 Gy, etc. (SSK 2008). Das IV (irradiated volume, bestrahltes Volumen) nach ICRU beinhaltet sowohl das DRV wie auch das SRV. DRV und SRV können sich überlagern, in Abhängigkeit von den beinhalteten Geweben. Für die IGRT ist – im Gegensatz zur Verteilung der therapeutischen Dosis bei der konformalen Therapie selbst – vor allem das SRV relevant (SSK 2011b).

Hinzu kommen sehr kleine Volumina, die mit deutlich über der therapeutischen Dosis im PTV liegenden Dosen exponiert werden; diese sollen im Weiteren als hDRV bezeichnet

werden (Abb. 2). Daneben müssen auch Volumina abgegrenzt werden, die Dosen erhalten, welche in den üblichen Risikoorganen keine Nebenwirkungen auslösen, aber in einigen Geweben (z. B. Mundschleimhaut > 20 Gy) klinisch manifeste Strahleneffekte auslösen können; diese werden als nDRV als Teilvolumen des Gesamt-DRV bezeichnet (Abb. 2).

2.3 Strategien zur Dosis-Konformierung

2.3.1 Vielfeldertechniken

Bei der Vielfelder-Bestrahlung erfolgt die Konformierung der Dosis durch die räumliche Anordnung und Wichtung der einzelnen Strahlengänge. Die einzelnen Felder selbst können durch variable Blendenvorrichtungen (Multileaf-Kollimatoren, MLC) unregelmäßig geformt werden. Hierbei wird die Ausblendung des aufgeweiteten Strahls an die äußere Kontur des Zielvolumens aus der jeweiligen Einstrahlrichtung angepasst. Die Bestrahlung kann aus verschiedensten Raumrichtungen erfolgen (non-koplanare, d. h. nicht auf eine Ebene beschränkte Bestrahlung) – limitiert durch die geometrischen Gegebenheiten des Patienten und der Bestrahlungsvorrichtung. Durch die Kombination dieser Parameter, d. h. Anzahl, Anordnung, Wichtung und Formung der Felder, kann das TV variabel geometrisch konfiguriert werden. Dabei sind jedoch nur konvexe Formen der Dosisverteilung möglich, eine Anpassung an konkave Konturverläufe kann nicht erfolgen.

2.3.2 IMRT

Die IMRT ist eine Weiterentwicklung der Vielfelder-Bestrahlung. Durch die IMRT wird die Dosis-Konformität der Vielfeldertechniken weiter verbessert und auch die Anpassung an konkave Zielvolumina ermöglicht. Hier werden zusätzlich die einzelnen Felder in kleinere Segmente zerlegt, deren Form durch die Veränderung der Multileaf-Kollimatoren modifiziert wird, und die durch entsprechend gewichtete Überlagerung in einer modulierten Dosisverteilung resultieren. Hierzu existieren verschiedene technische Ansätze. Bei der „*Step-and-Shoot*“-Technik werden die Lamellen der Kollimatoren jeweils adjustiert, bevor die Bestrahlung mit stationärem Strahlerkopf erfolgt.

Bei der *dynamischen IMRT-Technik* wird die Stellung der Lamellen des Kollimators kontinuierlich verändert, während die Bestrahlung erfolgt. Weiterhin ist dabei auch eine Bewegung der Gantry möglich (*Rotations-IMRT*). Bei allen Verfahren ist in Strahlpausen oder während der Strahlapplikation eine Anpassung der Kollimator-Rotation möglich.

Die Durchführung einer Bestrahlung in IMRT-Technik setzt eine umfangreiche vorherige diagnostische Bildgebung, eine optimale Bestrahlungsplanung mit hoher Dosis-Berechnungsgenauigkeit, eine exakte und reproduzierbare Patientenpositionierung unter Einbeziehung entsprechender bildgebender Maßnahmen (IGRT) und entsprechend angepasste Qualitätssicherungsmaßnahmen voraus.

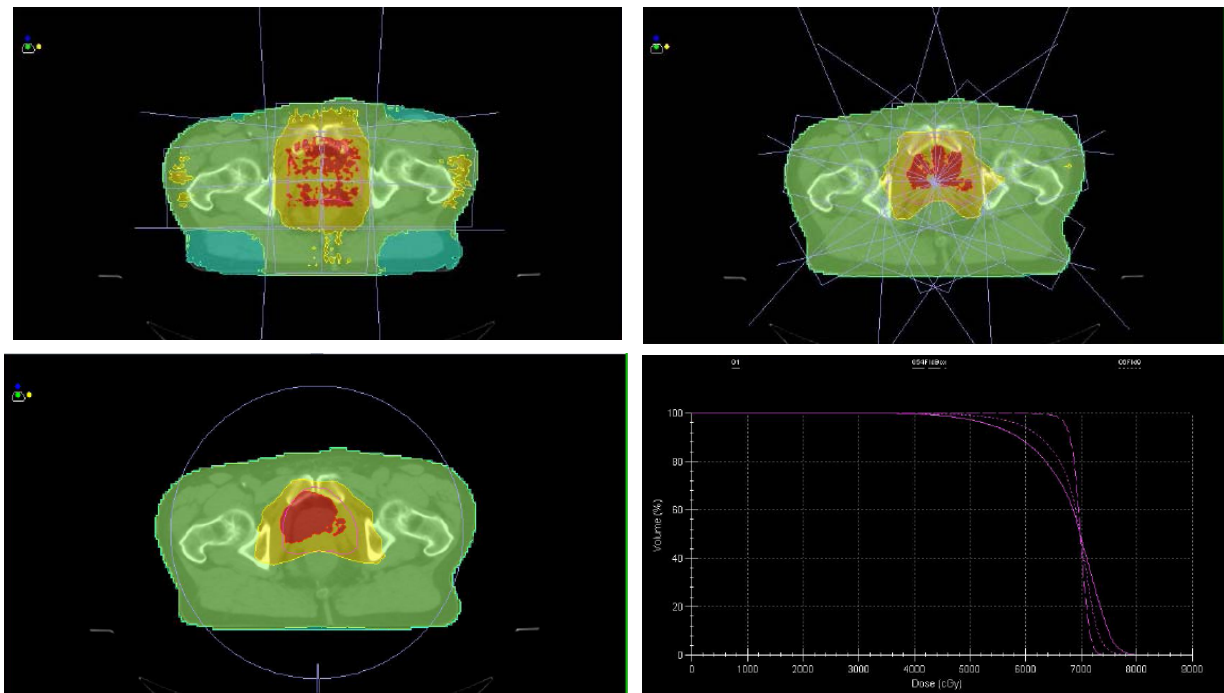


Abb. 4 *Dosisverteilung bei einer Bestrahlung mit einer 4-Felder-Box, einem komplexen Plan (7 Felder) sowie einer intensitätsmodulierten Rotationsbestrahlung. Darstellung der Dosisverteilung und der Dosisvolumenhistogramme in einer transversalen Isozentrumsschicht für die unterschiedlichen Bestrahlungstechniken. Das Dosisvolumenhistogramm zeigt die Dosisstufen 1 Gy (blau), 5 Gy (grün), 45 Gy (gelb) und 70 Gy (rot)*

2.3.3 Stereotaktische Bestrahlung („Gammaknife“)

Die stereotaktische Bestrahlung beschreibt eine Form der Strahlentherapie, bei der Volumina mit sehr hoher Präzision und non-koplanaren Feldern bestrahlt werden. Aus physikalischen und biologischen Gründen können nur relativ kleine Volumina mit der gewünschten Präzision behandelt werden (Durchmesser üblicherweise 3 bis 5 cm). Die Behandlung erfolgt in der Regel einzzeitig (Radiochirurgie) oder in wenigen Fraktionen mit deutlich erhöhter Fraktionsdosis (z. B. 1 x 20 Gy, 3 x 10 Gy). Alternativ ist jedoch auch eine stereotaktische Strahlentherapie mit konventioneller Dosis pro Fraktion und Anzahl an Fraktionen möglich (fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie, FSRT).

Einsatzgebiete der stereotaktischen Therapie waren anfangs ausschließlich Zielvolumina im Hirnbereich (intrakranielle Stereotaxie); in den letzten Jahren hat sich durch die Weiterentwicklung spezieller Lagerungshilfen und einer durch entsprechende Bildgebung unterstützten Durchführung der Bestrahlung (IGRT) die Indikation auf extrakranielle Zielvolumina ausgedehnt („body stereotaxie“, Körperstereotaxie).

Stereotaktische Bestrahlungen können prinzipiell mit einem in der Routine eingesetzten Linearbeschleuniger erfolgen, der allerdings bestimmte, regelmäßig zu prüfende technische Qualitätsanforderungen erfüllen muss (DIN 6814-8 2000). Darüber hinaus gibt es speziell für die stereotaktische Therapie entwickelte Linearbeschleuniger sowie das „Gammaknife“,

welches mit einer Vielzahl von halbkugelförmig angeordneten Co-60-Quellen arbeitet. In der Regel werden mit dem letztgenannten Gerät überwiegend nur einzeitige Bestrahlungen durchgeführt, wobei jedoch auch die Applikation weniger Fraktionen möglich ist.

Zur stereotaktischen Bestrahlung zählt auch die Roboter-gestützte Bestrahlung („Cyberknife“). Die Installation des Strahlerkopfes des Linearbeschleunigers im Arm eines Hochpräzisions-Roboters, wie er in der automatisierten Industrie eingesetzt wird, erlaubt die non-koplanare Bestrahlung verschiedenster Zielvolumina an Kopf und Körper. Hier ist die besonders präzise Steuerung der Bestrahlung über eine zeitgleiche Bildgebung möglich und notwendig. Dabei wird jedoch vor allem auch das SRV vergrößert.

2.3.4 Schichtweise Strahlentherapie („Tomotherapie“)

Bei der schichtweisen Strahlentherapie erfolgt die Strahlapplikation durch eine sequentielle oder kontinuierliche Bewegung des Patienten in Längsrichtung durch das Bestrahlungsfeld des rotierenden Beschleunigers, so dass beim helikalen Ansatz mit kontinuierlichem Tischvorschub ein spiralförmiger Bewegungsverlauf des Strahlerkopfes relativ zum Patienten resultiert. Das Strahlenfeld wird durch einen speziellen Multileaf-Kollimator moduliert. Das Verfahren erlaubt eine sehr gute Dosiskonformierung, insbesondere bei Feldern entlang der Körperlängsachse. Die helikalen Tomotherapiesysteme sind technisch dabei im Prinzip einem diagnostischen CT-System sehr ähnlich. Dabei wurde die Röntgenröhre durch einen Linearbeschleuniger ersetzt, dessen Strahlung auch zur Bildgebung (MV-CT) verwendet werden kann. Die Strahlentherapie erfolgt nach entsprechender Bildgebung

2.4 Strahlenwirkungen am Normalgewebe

Strahlung kann – u. a. in Abhängigkeit von der Dosis – im exponierten Normalgewebe verschiedene Wirkungen auslösen. Man unterscheidet *deterministische Effekte*, die auf Störungen der physiologischen Zellfunktion und/oder Zellabtötung im Dosisbereich oberhalb einer gewebs- und endpunktspezifischen Dosischwelle beruhen, und *stochastische Effekte*, z. B. die Induktion von Tumoren.

2.4.1 Deterministische Effekte

Deterministische Strahleneffekte mit klinischer Relevanz sind bevorzugt im Hochdosisvolumen (DRV, insbesondere hDRV) zu erwarten. Jedoch haben diese Strahlenreaktionen auf Grund des eng begrenzten Volumens in der Regel keine klinischen Konsequenzen. Die Dosischwelle für deterministische Strahleneffekte kann jedoch – im Vergleich zu den therapeutischen Dosen – deutlich niedriger sein (s. o.). Deshalb sind auch in denjenigen Anteilen des DRV (nDRV), welches mit deutlich niedrigeren Dosen als das PTV exponiert wird, deterministische Gewebseffekte möglich.

Für späte Strahleneffekte (per definitionem mit einer Latenzzeit von mehr als 90 Tagen nach Beginn der Strahlentherapie, üblicherweise nach mehreren Monaten bis Jahren) ist zu bedenken, dass die Zeit bis zur klinischen Manifestation invers proportional zur Dosis ist (Dörr 2009), und dass deshalb – vor allem für niedrige Dosen im nDRV – die derzeit beschriebenen, teilweise extrem niedrigen Komplikationsraten nicht grundsätzlich auf längere Nachbeobachtungsintervalle extrapoliert werden können.

Zudem besteht für viele Organe eine komplexe Abhängigkeit der Rate vor allem an chronischen Nebenwirkungen vom exponierten Volumen, die derzeit nicht befriedigend aufgeklärt ist, wie die QUANTEC-Initiative gezeigt hat (Marks et al. 2010). Angenommen wird, dass in Geweben funktionelle Einheiten (functional subunits, FSU) existieren; die Interaktion dieser Einheiten bestimmt die Reaktion des gesamten Organs auf Veränderungen im bestrahlten Volumen (Dörr und Van der Kogel 2009). Die FSU können entweder mehrheitlich unabhängig voneinander (parallele Struktur), oder – im Sinne einer seriellen elektrischen Schaltung – in Abhängigkeit von der Funktion der vorgeschalteten Einheit in Aktion treten. Typische Beispiele für Organe mit einer überwiegend parallelen Gewebsstruktur sind Leber, Lunge oder Niere. Demgegenüber stehen strang- oder schlauchförmige Organe/Gewebe mit einer überwiegend seriellen Struktur, wie Rückenmark oder Darm.

Bei einer parallelen Struktur kann eine gewisse Fraktion der Untereinheiten zerstört werden, ohne dass ein klinischer Effekt auftritt. Erst ab einem bestimmten Schwellenvolumen wird die Strahlenreaktion manifest. Volumina mit hohen Dosen (hDRV) spielen in diesen Fällen eine untergeordnete Rolle, da jeweils nur eine geringe Anzahl an FSU betroffen sein wird. Dagegen ist bei einer überwiegend seriellen Organisation bereits der Ausfall einer einzelnen (oder weniger) FSU hintereinander mit dem Funktionsausfall im gesamten nachgeschalteten Gebiet verbunden. Aus diesem Grund ist hier das hDRV von besonderer Bedeutung.

Zu vergleichen ist diese Situation mit einem chirurgischen Eingriff: Während in parallel organisierten Organen, die ordnungsgemäße Funktion des verbleibenden Organanteils vorausgesetzt, immer ein gewisses Teilvolumen (z. B. der Leber) entfernt werden kann, ohne die Gesamt-Organfunktion zu beeinträchtigen, ist die Durchtrennung – entsprechend der Entfernung einzelner FSU – überwiegend seriell strukturierter Organe immer sofort mit einem Funktionsausfall des Organs in den nachgeschalteten Regionen verbunden. Dies kann auch nur einen Teil des Organquerschnitts betreffen. Die hochkonformale Strahlentherapie erlaubt die gezielte Exposition bzw. Schonung von Teilvolumina der Organe. Hierzu sind die Dosis-Volumen-Beziehungen unklar und müssen durch eine entsprechend intensive und langfristige Nachsorge gezielt erfasst werden.

Deterministische Effekte im DRV mit einer niedrigen unteren Dosisgrenze (nDRV) betreffen die bekannt strahlenempfindlichen Organe, wie die Gonaden oder die Augenlinse. Sie kommen aber auch in anderen Geweben vor, die üblicherweise selten berücksichtigt werden. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass Dosen im Bereich weniger Gy am Herzen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Störungen nach Latenzzeiten von vielen Jahren induzieren (Darby et al. 2005, Schultz-Hector und Trott 2007, Lohr et al. 2009). Auch existiert bei einigen Organen (z. B. Lunge, Rückenmark, Speicheldrüsen) die Möglichkeit, dass auch das mit niedrigen Dosen belastete Organvolumen die Strahlenreaktion des Gesamtorgans beeinflusst (Dörr und Van der Kogel 2009).

2.4.2 Stochastische Effekte

2.4.2.1 Direkte Wirkungen

Für stochastische Strahleneffekte, wie die Erzeugung von Mutationen oder die Induktion von Tumoren (im SRV) wird derzeit angenommen, dass keine Schwellendosis existiert, dass also bereits sehr kleine Dosen derartige Effekte auslösen können. Es wird kontrovers diskutiert, welche Form die Dosis-Effekt-Beziehung besitzt (Brenner et al. 2003). Bei sehr kleinen Dosen bis in den Bereich weniger Gy wird ein linearer Zusammenhang angenommen. Aus der konventionellen Strahlentherapie ist bekannt, dass die Inzidenz strahleninduzierter solider

Tumoren zumindest bis zu einem Dosisbereich von 2 bis 3 Gy ansteigt (Dörr und Herrmann 2002).

Das zusätzliche Relative Risiko ERR^1 für die Mortalität durch strahleninduzierte Sekundärtumoren nach konventioneller Strahlentherapie liegt allgemein bei Nachbeobachtungszeiten unter 10 Jahren im Bereich zwischen 1 und 2, abgeschätzt aus dem Vergleich mit allein operierten Patienten (z. B. Brenner et al. 2000, Darby et al. 2005, Kleinerman et al. 1995). Dies entspricht einem Risiko von 1 bis 2 %. Für längere Nachbeobachtungszeiten (> 10 Jahre) ergeben sich üblicherweise deutlich höhere Werte (z. B. bei Travis et al. 2005).

2.4.2.2 Indirekte Wirkungen

Neben der direkten Auslösung stochastischer Effekte können an einigen Organen (z. B. Rektum) Sekundärtumoren in Folge von chronisch verlaufenden deterministischen Effekten (beispielsweise proliferative Entzündungen als Therapiefolge) im DRV entstehen (Baxter et al. 2005). Hier kann das Relative Risiko deutlich höher als 2 sein (Kleinerman et al. 1995).

Vollkommen unklar ist, wie hoch das „indirekte“ stochastische Risiko im hDRV ist. Dort werden in sehr kleinen, aber doch signifikanten Volumina von wenigen Kubikmillimetern sehr hohe Dosen appliziert, welche sehr kleinvolumige chronische Veränderungen auslösen. Über die Volumenabhängigkeit der indirekten stochastischen Strahleneffekte liegen derzeit keinerlei Daten vor. Hier kann nur eine entsprechend intensive Nachbeobachtung der Patienten über lange Zeiträume Aufschluss geben.

2.5 Auswirkungen der Dosiskonformation auf die Dosisvolumina und biologische Konsequenzen

2.5.1 Deterministisches Risikovolumen (DRV)

Ziel der konformalen Therapieverfahren ist eine größtmögliche Anpassung des TV an das PTV. So soll eine Reduktion deterministischer Strahleneffekte bewirkt werden. Dies kann am Beispiel der konformalen Strahlentherapie (IMRT) von Prostatatumoren gut nachgewiesen werden. Hier sind die Inzidenzen von Komplikationen an Harnblase und Rektum bei der Nachsorge über 5 und 10 Jahre gegenüber der konventionellen Bestrahlung bei gleichen Verschreibungs-Dosen deutlich erniedrigt (Zelevsky et al. 2008).

Die Dosis-Konformalität nimmt für konvexe Zielvolumina im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie mit wenigen Feldern bei Vielfeldertechniken über IMRT/Tomotherapie hin zur Hochdosis-Präzisionsverfahren mit Kollimatoren mit geringer Lamellenbreite am Linearbeschleuniger bzw. mit „Gammaknife/Cyberknife“ zu. Zielvolumina mit Konkavitäten erfordern eine Fluenzmodulation zur Optimierung der Konformierung.

In der Regel ist bei Bestrahlungen mit Linearbeschleunigern festzuhalten, dass alle der Konformität des Bestrahlungsfeldes dienenden Maßnahmen eine Verlängerung der jeweiligen Bestrahlungszeit nach sich ziehen. Die Dosis an Leckstrahlung aus dem Strahlerkopf, die

¹ (ERR – Excess Relative Risk: zusätzliches relatives Risiko, d. h. zusätzliches absolutes Risiko (EAR) normiert auf das Spontanrisiko. EAR – zusätzlich zum Spontanrisiko auftretendes Risiko für ein bestimmtes Ereignis und für einen bestimmten Altersbereich)

Streustrahlung im Raum, die Luftaktivierung und die Erzeugung von Neutronen bei hohen Strahlenergien korrelieren mit der Zeit, über die die eigentliche Strahlenapplikation stattfindet („beam-on time“).

Grundsätzlich ist das TV bei der Behandlung eines bestimmten Tumors mittels konformaler Strahlentherapie kleiner als bei der konventionellen Bestrahlungstechnik. Jede Erhöhung der Konformalität muss mit einer räumlichen Ausdehnung des nDRV und des SRV einhergehen. Dies ist bei der Hochpräzisions-Bestrahlung kleiner Volumina (Stereotaxie) am wenigsten ausgeprägt. Zum SRV trägt neben dem therapeutischen Anteil der Strahlung auch die Leckstrahlung aus dem Strahlerkopf, die Streustrahlung im Raum, die Luftaktivierung und die Erzeugung von Neutronen bei hohen Strahlenergien bei. Diese ist proportional zur reinen Bestrahlungszeit und für die Leckstrahlung invers proportional zum Quadrat des Abstandes des Patienten vom Strahlerkopf. Eine höhere Energie der Strahlung führt zu einer höheren Intensität der Leckstrahlung. Die Streustrahlung vom Strahlerkopf und von den Absorbern bzw. Lamellen wächst ebenfalls mit der Strahlungsenergie.

Kritisch anzumerken ist, dass prinzipiell die Möglichkeit besteht, dass sich durch die niedrigeren Dosen in den Risikoorganen lediglich die Latenzzeiten von Bestrahlungsfolgen verlängern (siehe 2.4.1) und dass deshalb die Unterschiede zur konventionellen Bestrahlung zu späteren Zeitpunkten abnehmen könnten – entsprechende Überlebenszeiten vorausgesetzt (Jung et al. 2001). Jedoch wäre auch in diesem Fall durch die konformale Bestrahlung ein deutlicher Nutzen für den Patienten in Form einer längeren Komplikationsfreiheit gegeben, der den Einsatz dieser Techniken rechtfertigt.

2.5.1.1 Volumen im extrem hohen Dosisbereich des DRV (hDRV)

Mit zunehmender Konformierung des TV um das CTV steigt durch die Zunahme der Dosis-Inhomogenität die Wahrscheinlichkeit, dass innerhalb des TV durch eine kleinräumige Überlagerung der einzelnen Bestrahlungsfelder Volumina mit sehr hohen Dosen entstehen. Die klinischen Konsequenzen sind abhängig von der Lokalisation des hDRV in Relation zu den Normalgeweben, von der Volumenabhängigkeit der Strahlenfolgen in den Risikoorganen (siehe oben), aber auch von der Größe der hDRV in Relation zum Risikoorgan. Nur in Organen mit einer überwiegend seriellen Organisation, wie dem Rückenmark, können die Strahlenfolgen im hDRV klinische Konsequenzen haben und müssen dann strikt vermieden werden. In anderen Situationen (z. B. Lunge, Leber, Haut) können kleine hDRV bezüglich klinisch manifester deterministischer Strahlenfolgen in Abhängigkeit von der Lokalisation innerhalb des Organs, in Bezug auf die serielle Komponente des Gewebes, relevant werden. Als Beispiel sei hier die Lage des hDRV innerhalb der Lunge – Parenchym vs. zentraler Bronchialbaum – oder der Niere – Pol vs. Hilus – genannt.

Im Hinblick auf indirekte stochastische Strahleneffekte besteht derzeit noch Forschungsbedarf bezüglich der Auswirkung chronisch-proliferativer und anderer radiogener Veränderungen in sehr kleinen Volumina, die klinisch nicht in Erscheinung treten, aber morphologisch nachweisbar sind. Hier besteht dringender Bedarf für präklinische Untersuchungen und zur suffizienten Erhebung detaillierter klinischer Daten im Rahmen der Nachsorge.

2.5.1.2 Volumen im niedrigen Dosisbereich innerhalb des DRV (nDRV)

Die hochkonformale Strahlentherapie ermöglicht die Schonung sehr strahlenempfindlicher Gewebe oder Organe. Die Konformierung des Hochdosisbereiches führt jedoch zwangsläufig zu einer Ausweitung desjenigen Volumens, welches mit intermediären Dosen (10 bis 30 Gy)

exponiert wird (nDRV). Als Beispiel sei hier die Dosisverteilung bei der IMRT eines Kopf-Hals-Tumors mit der Schonung der Speicheldrüsen im Vergleich zu einem konventionellen Bestrahlungsplan angeführt (Abb. 5 bis 6).

2.5.2 Stochastisches Risikovolumen (SRV)

Bei der hochkonformalen Strahlentherapie wird – im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung – ein grösseres Volumen mit niedrigen Dosen exponiert. Während in der Etablierungsphase der konformalen Therapie in Abhängigkeit von der Komplexität des Zielvolumens ein Vielfaches an Strahlung aus dem Beschleuniger vor der Kollimation (Monitoreinheiten, MU) benötigt wurde, ist mittlerweile ein Faktor von 1,5 bis 3 realistisch. Die Werte bei helikalen Bestrahlungstechniken sind nicht unmittelbar vergleichbar, da hier eine effizientere Kollimation vorliegt.

Followill et al. (1997) schätzen die Wahrscheinlichkeit für Letalität durch Sekundärtumoren in der Folge einer Strahlentherapie mit 70 Gy wie folgt ab:

- für 6 MV Photonen: 0,3 % für eine zweidimensional geplante Strahlentherapie ohne Keilfilter; 1,0 % für eine IMRT; 2,7 % für die helikale Tomotherapie;
- für 18 MV Photonen: 1,8 % für zweidimensional geplante Strahlentherapie ohne Keilfilter; 5,1 % für eine IMRT, 14,9 % für die helikale Tomotherapie.

In der Zusammenschau mit neueren Publikationen, in denen moderne Techniken den Modellierungen des Sekundärtumorrisikos zugrunde liegen (Hall 2006, Ruben et al. 2008), können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Das durchschnittliche Sekundärtumorrisiko für konventionelle Techniken beträgt – gemittelt über alle Strahlenergien und Techniken – ca. 1 bis 2 %, wobei höhere Energien ein höheres Risiko tragen (Streuung, Aktivierung, Sekundärneutronen).
- Eine IMRT mit 6 MV an einem konventionellen Linearbeschleuniger mit moderner Planungssoftware geht mit einem Risiko von wahrscheinlich nicht mehr als 2 % einher. Höhere Strahlenergien, insbesondere > 10 MV, können mit einem höheren Risiko verbunden sein, welches jedoch nur durch eine effektive, langfristige Nachsorge quantitativ erfasst werden kann (SSK in Vorbereitung).

Dabei ist jedoch der Dosisertrag durch die regelmäßige Bildgebung (IGRT), die eine Voraussetzung für hochkonformale Bestrahlungstechniken darstellt, nicht berücksichtigt. Dieser kann je nach der Frequenz der Anwendung und Art der Bilderzeugung eine signifikante Größenordnung annehmen (SSK 2011b).

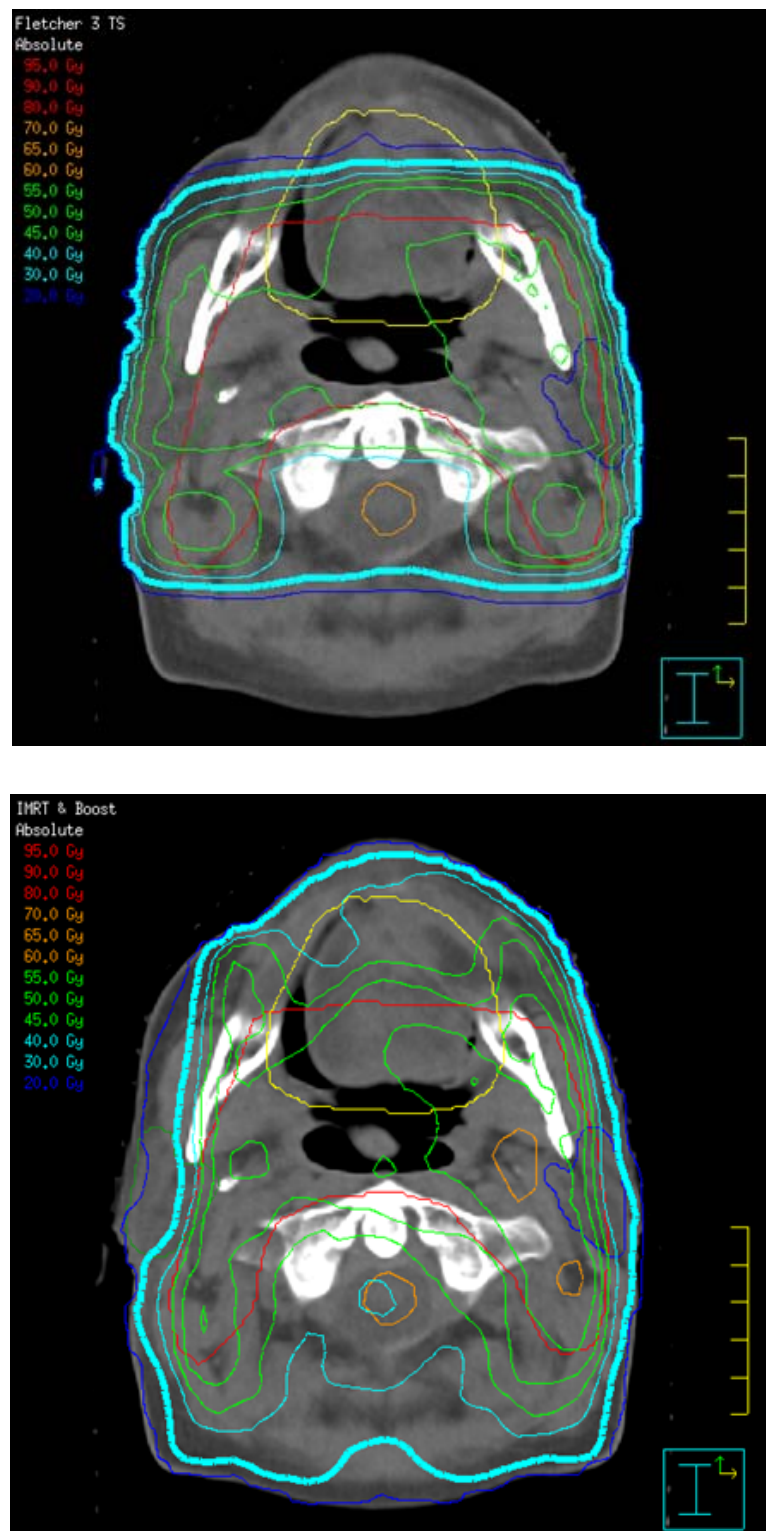


Abb. 5: Konformale Strahlentherapie (IMRT, oben) eines Kopf-Hals-Tumors im Vergleich zur konventionellen Therapie (unten).
Die zugehörigen Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) sind in Abb. 6 illustriert.

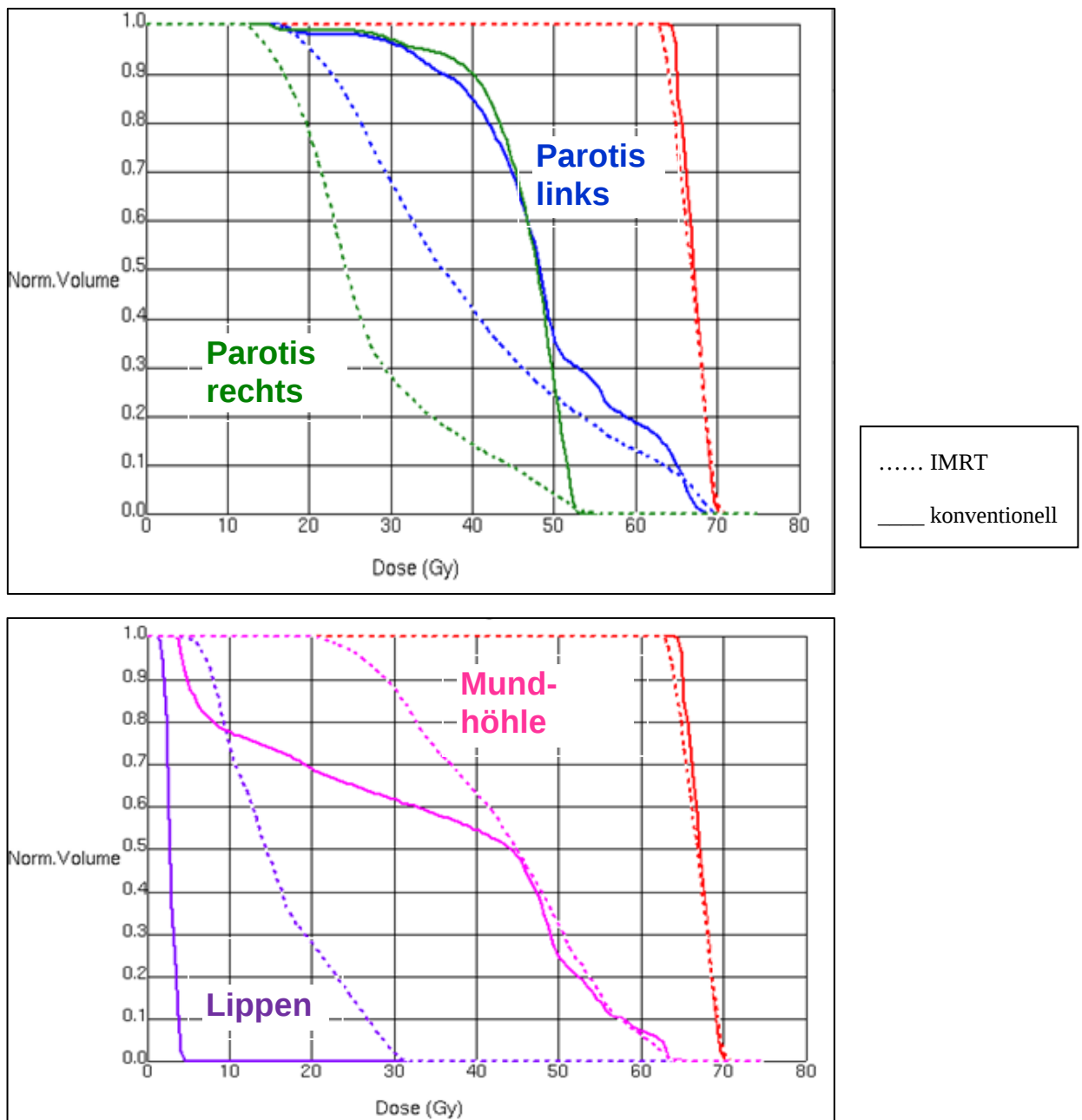


Abb. 6: Dosis-Volumen-Histogramme (Bestrahlungspläne in Abb. 3)

Durch die Konformierung des PTV (IMRT, gestrichelte Linien) kann – bei nahezu identischer Erfassung des GTV – die rechte Ohrspeicheldrüse im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung (solide Linie) signifikant geschont werden (oberes Dosis-Volumen-Histogramm (DVH), mit dem Ziel einer Reduktion der radiogenen Mundtrockenheit (Xerostomie). Dies führt zu einer Ausweitung des nDRV, so dass ein signifikanter Teil der Mundschleimhaut (unteres DVH), vor allem auch die Lippenschleimhaut bei der IMRT mit Dosen oberhalb der Toleranzdosis von 20 Gy exponiert werden (unteres DVH). Dies führt zu einer deutlichen Ausdehnung und Verstärkung der radiogenen oralen Mukositis, besonders auch im Lippenbereich, was das Allgemeinbefinden der Patienten stark beeinträchtigt.

2.6 RBW im Niedrigdosisvolumen

Ein Aspekt der Abschätzung des stochastischen Risikos ist die biologische Wirkung der Strahlung im Normalgewebe, speziell im SRV. Die Mehrzahl der Daten zur Relativen Biologischen Wirksamkeit (RBW) basiert auf der Erfassung von dizentrischen Chromosomen in Lymphozyten *in vitro*. In einer Reihe von Untersuchungen wurde die RBW in Abhängigkeit von der geometrischen Lage in Relation zum Hochdosisvolumen bestimmt; dazu wurden üblicherweise Polymethylmethacrylat-Phantome verwendet. So konnte nachgewiesen werden, dass für Co-60-Gammastrahlung eine Vergrößerung des Abstands der Zellen innerhalb des Phantoms von der Quelle von 1 cm auf 5 cm die Induktion von dizentrischen Chromosomen im Vergleich zu ungestreuter Strahlung um 35 % erhöht (Bauchinger et al. 1983, Nolte et al. 2005, Schmid et al. 2002, 2003). Diese Beobachtung einer Zunahme der biologischen Effektivität der Strahlung mit der Entfernung im Phantom wurde durch Monte-Carlo-Berechnungen der Streustrahlen-Photonenspektren in großen Absorbern für hochenergetische Photonen bestätigt (Harder et al. 2004); so ergab sich für eine Tiefe von 20 cm in einem kubischen Phantom eine RBW von 1,5. Diese Ergebnisse wurden kontrovers diskutiert (Chen et al. 2006, Harder et al. 2005, Kellerer und Roos 2005). In einer nachfolgenden Studie (Schmid et al. 2008) wurde die Dosiswirkungs-Beziehung für die Induktion von dizentrischen Chromosomen für Co-60-Strahlung in 20 cm Tiefe in einem PMMA-Phantom gemessen. Im Vergleich zu früheren Arbeiten mit geringeren Abständen (Bauchinger et al. 1983, Nolte et al. 2005, Schmid et al. 2002, 2003) war die RBW_M (maximale RBW bei limitierenden niedrigen Dosen, äquivalent zum Verhältnis der linearen Koeffizienten der Dosiswirkungs-Beziehung) bei 20 cm im Vergleich zu 1 cm um den Faktor $2,18 \pm 1,25$ erhöht.

Obwohl diese Untersuchungen mit Co-60-Gammastrahlung durchgeführt wurden, können vergleichbare Phänomene bei einer Bestrahlung mit der hochenergetischen Photonenstrahlung eines Linearbeschleunigers nicht ausgeschlossen werden, wie die oben angeführten Monte-Carlo-Rechnungen zeigen (Harder et al. 2004). Zudem liegen ausschließlich Daten für die Induktion von Chromosomenveränderungen und zu keinen anderen biologischen Effekten vor. Außerdem wurden die Messungen in einem homogenen Absorber durchgeführt. Trotz dieser Unsicherheiten sollten diese Phänomene bei der Risikoabschätzung im SRV berücksichtigt werden.

2.7 Bedeutung des Neutronenanteils

Energien oberhalb von 10 MV gehen mit einer Generierung von Neutronen auf Grund von Luft- und Materialaktivierung einher (Ongaro et al. 2001, Becker et al. 2008, Reft et al. 2006). Vor diesem Hintergrund wird seit längerem die Diskussion um die Verwendung hoher Strahlenergien im Rahmen der IMRT kontrovers geführt (Followill et al. 2007).

Eine Abschätzung des Risikos durch die Neutronenexposition ist schwierig. Dies zeigen neuere, stark unterschiedliche Messergebnisse zur Neutronenkontamination, die auf methodische Probleme zurückzuführen sind. Entsprechende Risikomodelle (Pfaffenberger et al. 2009, Schneider und Walsh 2008, Schneider 2009) versuchen, dieses Risiko zu integrieren, sind aber auf Grund der unzureichenden Datenlage zur Induktion von Sekundärtumoren in Folge der begrenzten Nachsorgedauer und der dabei erhobenen Parameter derzeit noch unbefriedigend.

Bei identischer Bestrahlungstechnik wurde wegen der Neutronenkontamination das Sekundärtumorrisiko für eine IMRT mit 15 bis 18 MV gegenüber einer IMRT mit 6 MV als mindestens doppelt so hoch abgeschätzt (Followill et al. 1997; Hall und Wu 2003; Hall 2006). Eine konventionelle 3D-Technik mit 18 MV wurde bezüglich des Sekundärtumorrisikos ähnlich einer IMRT mit 6 MV beurteilt (Ruben et al. 2008). Neuere Messungen (Becker et al. 2008) und Monte-Carlo-Simulationen (Kry et al. 2009) ergeben niedrigere Neutronendosen. Berücksichtigt man dies bei der Risikoabschätzung, so ergeben sich daraus zwar im Vergleich zu den früheren Abschätzungen geringere, aber dennoch erhöhte Risiken bei höheren Energien. Trotzdem sollte, da – wie eingangs ausgeführt – bezüglich der erzielbaren Planqualität bei typischen hochmodulierten IMRT-Techniken mit mehreren Einstrahlrichtungen nur ein geringer Vorteil durch Energien > 10 MV zu erzielen ist, vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten bei der Risikoabschätzung auf deren Verwendung im Rahmen der IMRT möglichst verzichtet werden.

2.8 Aspekte der Qualitätssicherung

2.8.1 Physikalische Aspekte

Wie in der konventionellen Bestrahlungsplanung auch ist besonders bei der konformalen Therapie einer der Hauptfaktoren für eine strahlenhygienisch sinnvolle Anwendung der Strahlung die sorgfältige und nicht zu ausgreifende Definition des CTV, vor allem im adjuvanten Bereich. Zu beachten ist zudem, dass durch ungerechtfertigt große Sicherheitssäume zwischen CTV und PTV das bestrahlte Volumen erheblich zunehmen kann. Es empfiehlt sich deshalb, bei Beobachtung starker Lagerungsunsicherheiten eher die Kontrolle und Korrektur der Lagerung zu intensivieren, als die Sicherheitssäume zu vergrößern (s. u.).

Neben der geometrisch-physikalischen Optimierung der Bestrahlungsplanung muss bei der weitgehend automatisiert geplanten IMRT auch die Funktion der Planungssoftware zur Optimierung der Dosisverteilung überwacht werden.

Bei konventionellen Bestrahlungstechniken ist durch die geringe Anzahl an wählbaren Parametern (Anzahl, Richtungen, Formen und Gewichte der Felder) und eine manuelle Bestrahlungsplanung die Möglichkeit, die Dosis in den Risikoorganen zu reduzieren, weitgehend eingeschränkt. Im Gegensatz dazu erlauben alle Methoden zur Intensitätsmodulation in Verbindung mit der computergestützten, numerischen Optimierung der Dosisverteilung, Normalgewebe gezielter zu schonen. Ein Hauptaugenmerk ist auf Zielvorgaben und Randbedingungen und deren relative Gewichtung zueinander zu richten, umso mehr, je weniger das Ergebnis der maschinellen Optimierung intuitiv zu fassen ist. Es ist daher von großer Bedeutung, strikte Qualitätsmaßstäbe für alle Aspekte der Dosisverteilung zu definieren, wobei die Risikostrukturen und ihre spezifischen Dosis- bzw. Dosis-Volumen-Randbedingungen definiert werden müssen. Zusätzlich müssen weitere Ziele, wie hinreichende Dosiskonformalität, Vermeidung übermäßiger Hautdosen oder „heisser Bahnen“ im Normalgewebe berücksichtigt werden. Generell sollte sichergestellt sein, dass eine Vorgabe für die Schonung von Normalgeweben das Ergebnis der Dosisoptimierung auch in gewünschter Weise und hinreichend stark beeinflusst, um auszuschließen, dass der iterative Optimierungsalgorithmus vor dem Erreichen der bestmöglichen Normalgewebeschonung abbricht. Der Optimierungsprozess sollte nicht nur auf die reine Erfüllung von Dosis- bzw. Dosis-Volumen-Randbedingungen abzielen, sondern die Dosen in den Risikoorganen sollten darüber hinaus so niedrig wie möglich sein.

Schließlich ist das Ergebnis jeder Dosisoptimierung daraufhin zu prüfen, ob die Dosisverteilung nach strahlentherapeutischen Gesichtspunkten als „sicher“ anzusehen ist, oder ob sie Eigenschaften besitzt, die so radikal andersartig sind, dass über die Sicherheit keine Aussagen gemacht werden können. Dies gilt insbesondere auch für den DRV und das SRV. Bei der Segmentierung von Risikostrukturen sowie des PTV und des CTV ist bei Planung der konformalen Bestrahlung größere Sorgfalt als bei der konventionellen nötig, da die Dosisverteilung der Geometrie der Volumina eher enger folgt und bei zu knapper Lage der Dosisgradienten sowohl starke Über- als auch Unterdosierungen durch Lagerungsfehler auftreten können.

Die Qualität der Dosisapplikation wird wesentlich dadurch beeinflusst, wie hoch der Grad an Intensitätsmodulation ist. Eine starke Modulation führt zu längeren Strahlzeiten und damit verbunden zu höherer Leckstrahlung, stellt größere Anforderungen an die Dosisberechnungsalgorithmen und damit an die Qualitätssicherung, erfordert eine genauere Kalibrierung und Überwachung des Bestrahlungsgerätes und birgt größere Risiken durch Lagerungsfehler und Patientenbewegung. Es ist darauf zu achten, die Komplexität der Behandlung so gering wie möglich zu halten, wobei zu bedenken ist, dass vielfach geringe Abstriche an der (nominellen) Dosisverteilung eine erhebliche Reduktion der Komplexität mit sich bringen und deshalb im Resultat vorteilhaft sind. Ebenso sind, falls vorhanden, die Möglichkeiten zur Glättung der Fluenzverteilung während der Optimierung auszuschöpfen. Häufig ermöglicht auch eine geschickte Wahl der Einstrahlrichtungen und die gebotene Sorgfalt bei der Planung, die Effizienz der Bestrahlung zu steigern und damit Leck- und Streustrahlung zu reduzieren. Zu beachten ist auch, dass bei der hohen Anzahl von Einstrahlrichtungen der IMRT sehr häufig Vorteile niedriger Strahlenergien überwiegen. Damit kann gleichzeitig ein bei höheren Strahlenenergien auftretender Neutronendosisanteil vermieden werden.

Im Vergleich zu herkömmlichen Bestrahlungstechniken stellt die IMRT in jeder Form deutliche höhere Anforderungen an die Qualität der Dosisberechnungsalgorithmen. Dies ist eine Konsequenz aus den häufig auftretenden kleinen Bestrahlungsfeldern, deren Messung schwierig ist, und dem stark vergrößerten Anteil von Streu- und Leckstrahlung, die schwierig zu berechnen sind. Als Folge davon können teils erhebliche Abweichungen in hochdosisierten, kleinen Volumina (hDRV) bzw. im Niedrigdosisbereich im Normalgewebe (nDRV) auftreten, die auch durch patientenindividuelle Verifikation schwer zu detektieren sind. Der sorgfältigen Verifikation und Qualitätssicherung des Gesamtsystems einschließlich des Planungssystems kommt deshalb eine sehr große Bedeutung zu (SSK 2011a), wobei insbesondere in kontrollierbaren Standardsituationen die Aspekte der Modellierung der Leck- und Streustrahlung sowie des totalen Streufaktors bei kleinen Feldern untersucht werden sollten. Vereinfachte Dosis-Berechnungsalgorithmen (wie der Nadelstrahl-Algorithmus) und Strahlerkopfmodelle sollten nach Möglichkeit vermieden werden. In Regionen mit gestörtem Sekundärelektronengleichgewicht ist in jedem Fall nach der Optimierung eine finale Dosisberechnung der berechneten Felder mit einem genaueren Algorithmus zwingend durchzuführen. Dafür eignen sich etwa der Collapsed Cone, der AAA-Algorithmus oder Monte-Carlo-Methoden. Diese Methoden garantieren eine exaktere Berücksichtigung der Streuung insbesondere in Gebieten mit ausgeprägten Dichteunterschieden.

2.8.2 Anforderungen an die Lagerung der Patienten

Je konformaler eine Zielvolumenerfassung erfolgt, umso bedeutsamer wird die reproduzierbare Lagerung des Patienten zur Strahlentherapie – insbesondere wenn eine fraktionierte Strahlenbehandlung erfolgen soll. Neben einer Fülle von Lagerungshilfen (z. B.

Masken, Vakuummatratzen, Halterungen etc.), die von der Industrie in verschiedenen Ausführungen angeboten werden und deren Anwendung heute zum Standard in allen radioonkologischen Behandlungseinrichtungen gehört, ist die Kontrolle der Lage des Patienten bzw. des zu bestrahlenden Zielvolumens mit verschiedenen bildgebenden Verfahren (Image Guided Radiotherapy, IGRT) möglich. Deren Einsatz ist bei der hochkonformalen Strahlentherapie umso bedeutsamer, je konformaler das Zielvolumen erfasst werden soll bzw. je wichtiger die Dosisreduktion an kritischen Organen oder Geweben in der Nachbarschaft des Zielvolumens für eine nebenwirkungsarme Behandlung ist (SSK 2011b).

Dabei sind bei der fraktionierten Bestrahlung sowohl interfraktionelle als auch intrafraktionelle Abweichungen von der anatomischen Situation, die der Erstellung des ursprünglichen Bestrahlungsplans zu Grunde lag, zu beachten. Die interfraktionelle Variation der Anatomie kann durch eine engmaschige, u. U. bestrahlungstägliche, bildgebende Kontrolle vor der Applikation der Fraktion minimiert werden. Dagegen sind innerhalb der beam-on-time stattfindende physiologische Bewegungen im Patienten (z. B. Atmung, Pulsation großer Gefäße, Veränderung des Füllungszustandes von Hohlorganen) nicht zu eliminieren. Auch die konformalste Erfassung des Zielvolumens muss jedoch diese Bewegungsvorgänge mit der Wahl eines ausreichend großen PTV berücksichtigen.

Lediglich bei einigen zyklischen, physiologischen Bewegungsmustern (z. B. Atmung) wird eine Anpassung der Dosisapplikation an diese Zyklen – allerdings mit erheblichen Aufwand ("Gating", „Tracking“) und damit für die Routine nur in begrenztem Maße – möglich werden.

Die intrafraktionellen Variationen sind umso geringer, je kürzer die Zeit für die Applikation der Dosis ist. Hochkonformale Bestrahlungstechniken gehen in der Regel mit einer Verlängerung dieser Applikationszeit einher (siehe 2.5). Deshalb muss – in Abhängigkeit von der Lage des Zielvolumens und der zu erwartenden intrafraktionellen Variabilität der Geometrie – ein Kompromiss zwischen der notwendigen Bestrahlungszeit und der dabei zu tolerierenden intrafraktionellen Bewegung angestrebt und in der Bestrahlungsplanung durch eine angemessene Wahl des PTV berücksichtigt werden.

2.8.3 Dokumentation der Bestrahlung

Jede Erfassung und Auswertung der Auswirkungen einer neuen Strahlentherapie-Technik in strahlenhygienischer Hinsicht erfordert die Möglichkeit einer exakten Rekonstruktion der Bestrahlungsbedingungen und der Dosisverteilung. Die Dokumentation der Bestrahlung muss deshalb, in Übereinstimmung mit den entsprechenden Normen, mindestens folgende Aspekte beinhalten:

- Basisdaten des Patienten (Gewicht, Körpergröße, Lokalisation des Tumors) für spätere Dosisrekonstruktionen,
- Bestrahlungsplan, Zielvorgaben und Randbedingungen,
- Dosisverteilung in 3 Ebenen,
- Dosis-Volumenhistogramme,
- Verifikation,
- Integrale Monitoreinheiten,

- Verifikation einschließlich Überprüfung der Datenübertragung (DIN, DEGRO/DGMP-Richtlinie) vom Planungssystem zum Beschleuniger.

2.9 Abkürzungsverzeichnis

ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
CBCT	Cone Beam CT
CTDI	Computertomographie Dosis-Index
CTV	Clinical Target Volume; Klinisches Zielvolumen
DRR	Digitale Rekonstruktionsradiografie
DRV	Deterministisches Risikovolumen
EPID	Electronic Portal Imaging Device
GTV	Gross Tumour Volume; Tumolvolumen
hDRV	Deterministisches Risikovolumen mit Dosisspitzen
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT	Image Guided Radiotherapy; bildgestützte Strahlentherapie
IMRT	Intensitäts-modulierte Radiotherapie
IV	Irradiated Volume, bestrahltes Volumen
MU	Monitor Units; Monitoreinheiten
nDRV	Deterministisches Risikovolumen mit Dosen, welche in den üblichen Risikoorganen keine Nebenwirkungen auslösen, aber in anderen Geweben zu klinisch manifesten Reaktionen führen können.
OAR	Organs at Risk; Risikoorgane
PI	Portal Imaging
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTV	Planning Target Volume; Planungszielvolumen
RBW	Relative Biologische Wirksamkeit
SRV	Stochastisches Risikovolumen
TV	Treatment Volume; Behandlungsvolumen

Literaturverzeichnis

- Bauchinger et al. 1983 Bauchinger, M.; Schmid, E.; Streng, S.; Dresch, J.: Quantitative analysis of the chromosome damage at first division of human lymphocytes after ^{60}Co γ -irradiation. *Radiat Environ Biophys.* 22(3):225-229, 1983
- Baxter et al. 2005 Baxter, N. N.; Tepper, J. E.; Durham, S. B.; Rothenberger, D. A.; Virnig, B. A.: Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 128(4):819-24, 2005
- Becker et al. 2008 Becker, J.; Brunckhorst, E.; Schmidt, R.: Investigation of the neutron contamination in IMRT deliveries with a paired magnesium and boron coated magnesium ionization chamber system. *Radiother Oncol.* 86(2): 182-6, 2008
- Brenner et al. 2000 Brenner, D. J.; Curtis, R. E.; Hall, E. J.; Ron, E.: Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 88(2):398-406, 2000
- Brenner et al. 2003 Brenner, D. J.; Doll, R.; Goodhead, D. T.; Hall, E. J.; Land, C. E.; Little, J. B.; Lubin, J. H.; Preston, D. L.; Preston, R. J.; Puskin, J. S.; Ron, E.; Sachs, R. K.; Samet, J. M.; Setlow, R. B.; Zaider, M.: Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(24):13761-6, 2003
- Chen et al. 2006 Chen, J.; Roos, H.; Kellerer, A. M.: Radiation quality of photons in small and large receptors – a microdosimetric analysis. *Radiat Prot Dosimetry* 118(3):238-42, 2006
- Darby et al. 2005 Darby, S. C.; McGale, P.; Taylor, C. W.; Peto, R.: Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 6(8):557-65, 2005
- DIN 6814-8 2000 DIN 6814-8. Begriffe in der radiologischen Technik - Teil 8: Strahlentherapie, 2000 -12
- Dörr und Herrmann 2002 Dörr, W.; Herrmann, Th.: Second primary tumors after radiotherapy for malignancies. Treatment related parameters. *Strahlenther. Onkol.* 178(7): 357-362, 2002
- Dörr und Van der Kogel 2009 Dörr, W.; Van der Kogel, A. J.: The volume effect in radiotherapy. in: Joiner, M.; Van der Kogel, A. (Hrsg.): *Basic Clinical Radiobiology*, 4th Edition, Kap. 14; Hodder Arnold, London:191-206, 2009
- Dörr 2009 Dörr, W.: Pathogenesis of normal tissue side effects. In: Joiner, M.; Van der Kogel, A. (Hrsg.): *Basic Clinical Radiobiology*, 4th Edition, Kap. 13; Hodder Arnold, London:169-190, 2009

- Followill et al. 1997 Followill, D.; Geis, P.; Boyer A.: Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 38(3):667-72, 1997
- Followill et al. 2007 Followill, D. S.; Nüsslin, F.; Orton, C. G.: Point/counterpoint. IMRT should not be administered at photon energies greater than 10 MV. *Med Phys.* 34(6):1877-9, 2007
- Hall und Wu 2003 Hall, E. J. and Wu, C. S.: Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 56(1):83-8, 2003
- Hall 2006 Hall, E. J.: Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 65:1-7, 2006
- Harder et al. 2004 Harder, D.; Petoussi-Henß, N.; Regulla, D.; Zankl, M.; Dietze, G.: Spectra of scattered photons in large absorbers and their importance for the values of radiation weighting factor w_R . *Radiat Prot Dosimetry* 109(4):291-295, 2004
- Harder et al. 2005 Harder, D.; Petoussi-Henß, N.; Regulla, D.; Zankl, M.; Dietze, G.: Comments on 'Are all photon radiation similar in large absorbers? – A comparison of electron spectra' by A. M. Kellerer and H. Roos., *Radiat Prot Dosimetry* 117:453-454, 2005
- ICRU 1999 ICRU (International Commission on Radiation Units): Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 62, Oxford: Oxford University Press, 1999
- Jung et al. 2001 Jung, H.; Beck-Bornholdt, H. P.; Svoboda, V.; Alberti, W.; Herrmann, T.: Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother Oncol.* 61(3):233-46, 2001
- Kellerer und Roos 2005 Kellerer, A. M.; Roos, H.: Are all photon radiation similar in large absorbers? – A comparison of electron spectra. *Radiat Prot Dosimetry* 113(3):245-250, 2005
- Kleinerman et al. 1995 Kleinerman, R. A.; Boice, J. D. Jr.; Storm, H. H.; Sparen, P.; Andersen, A.; Pukkala, E.; Lynch, C. F.; Hankey, B. F.; Flannery, J. T.: Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer* 76(3):442-52, 1995
- Kry et al. 2009 Kry, S. F.; Salehpour, M.; Titt, U.; White, R. A.; Stovall, M.; Followill, D.: Monte Carlo study shows no significant difference in second cancer risk between 6- and 18-MV intensity-modulated radiation therapy. *Radiother Oncol.* 91(1):132-7, 2009

- Lohr et al. 2009 Lohr, F.; Heggemann, F.; Papavassiliu, T.; El-Haddad, M.; Tomé, O.; Dinter, D.; Dobler, B.; Kraus-Tiefenbacher, U.; Borggrefe, M.; Wenz, F.: Is cardiotoxicity still an issue after breast-conserving surgery and could it be reduced by multifield IMRT? *Strahlenther Onkol.* 185(4): 222-30, 2009
- Marks et al. 2010 Marks, L. B.; Ten Haken, R. K.; Martel, M. K.: Guest editor's introduction to QUANTEC: a users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 76(3 Suppl):1-2, 2010
- Nolte et al. 2005 Nolte, R.; Mühlbradt, K.-H.; Meulders, J. P.; Stephan, G.; Haney, M.; Schmid, E.: RBE of quasimonoenergetic 60 MeV neutron radiation for induction of dicentric chromosomes in human lymphocytes. *Radiat Environ Biophys.* 44(3):201-209, 2005
- Ongaro et al. 2001 Ongaro, C.; Zanini, A.; Nastasi, U.; Ródenas, J.; Ottaviano, G.; Manfredotti, C.; Burn, K. W.: Analysis of photoneutron spectra produced in medical accelerators. *Phys Med Biol.* 2000 Dec; 45(12):L55-61. Erratum in: *Phys Med Biol.* 46(3): 897, 2001
- Pfaffenberger et al. 2009 Pfaffenberger, A.; Schneider, U.; Poppe, B.; Oelfke, U.: Phenomenological modelling of second cancer incidence for radiation treatment planning. *Z Med Phys* 19(4):236-50, 2009
- Reft et al. 2006 Reft, C. S.; Runkel-Muller, R.; Myriantopoulos, L.: In vivo and phantom measurements of the secondary photon and neutron doses for prostate patients undergoing 18 MV IMRT. *Med Phys.* 33(10):3734-42, 2006
- Ruben et al. 2008 Ruben, J. D.; Davis, S.; Evans, C. et al.: The effect of intensity-modulated radiotherapy on radiation-induced second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(5):1530-6, 2008
- Schmid et al. 2002 Schmid, E.; Regulla, D.; Guldbakke, S.; Schlegel, D.; Roos, M.: Relative biological effectiveness of 144 keV neutrons in producing dicentric chromosomes in human lymphocytes compared with ^{60}Co gamma rays under head-to-head conditions. *Radiat Res* 157(4):453-460, 2002
- Schmid et al. 2003 Schmid, E.; Schlegel, D.; Guldbakke, S.; Kapsch, R.-P.; Regulla, D.: RBE of nearly monoenergetic neutrons at energies of 0.036–14.6 MeV for induction of dicentrics in human lymphocytes. *Radiat Environ Biophys.* 42(2):87-94, 2003

- Schmid et al. 2008 Schmid, E.; Roos, H.; Kramer, H. M.: The depth-dependence of the biological effectiveness of ^{60}Co gamma rays in a large absorber determined by dicentric chromosomes in human lymphocytes. *Radiat Prot Dosimetry* 130(4):442-6, 2008
- Schneider und Walsh 2008 Schneider, U.; Walsh, L.: Cancer risk estimates from the combined Japanese A-bomb and Hodgkin cohorts for doses relevant to radiotherapy. *Radiat Environ Biophys.* 47(2):253-63, 2008
- Schneider 2009 Schneider U.: Mechanistic model of radiation-induced cancer after fractionated radiotherapy using the linear-quadratic formula. *Med Phys.* 36(4):1138-43, 2009
- Schultz-Hector und Trott 2007 Schultz-Hector, S.; Trott, K. R.: Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 67(1):10-8, 2007
- SSK 2007 Strahlenschutzkommission (SSK): Strahlenhygienische Bewertung von Strahlentherapieverfahren mit Protonen und Schwerionen. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 208. Sitzung der SSK am 11./12.07.2006, veröffentlicht im BAnz Nr. 98 vom 25.05.2007
- SSK 2008 Strahlenschutzkommission (SSK): Der Strahlenunfall. Ein Leitfaden für Erstmaßnahmen. Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission, Band 32, 2. überarbeitete und aktualisierte Auflage, H. Hoffmann GmbH - Fachverlag Berlin, 2008
- SSK 2009 Strahlenschutzkommission (SSK): Strahleninduzierte Katarakte. Empfehlung der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung, verabschiedet in der 234. Sitzung der SSK am 14.05.2009 (2009), veröffentlicht im BAnz Nr. 180a vom 27.11.2009
- SSK 2011a Strahlenschutzkommission (SSK): Physikalisch-technische Qualitätssicherung in der Strahlentherapie. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 241. Sitzung der SSK am 28./29. April 2010, veröffentlicht im BAnz Nr. 66a vom 29.04.2011
- SSK 2011b Strahlenschutzkommission (SSK): Strahlenhygienische Anforderungen an IGRT (image guided radiotherapy/bildgeführte Strahlentherapie). Empfehlung der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 242. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 01./02. Juli 2010, veröffentlicht im BAnz Nr.68 vom 04.05.2011
- SSK in Vorbereitung Strahlenschutzkommission (SSK): Nachsorge in der Strahlentherapie. Empfehlung in Vorbereitung

- Travis et al. 2005 Travis, L. B. ; Fosså, S. D.; Schonfeld, S. J.; McMaster, M. L.; Lynch, C. F.; Storm, H.; Hall, P.; Holowaty, E.; Andersen, A.; Pukkala, E.; Andersson, M.; Kaijser, M.; Gospodarowicz, M.; Joensuu, T.; Cohen, R. J.; Boice, J. D. Jr.; Dores, G. M.; Gilbert, E. S.: Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst. 97(18):1354-65, 2005
- Zelevsky et al. 2008 Zelevsky, M. J.; Levin, E. J.; Hunt, M.; Yamada, Y.; Shippy, A. M.; Jackson, A.; Amols, H. I.: Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J. Radiat Oncol Biol Phys. 70(4):1124-9, 2008