



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
WIEN
VIENNA
UNIVERSITY OF
TECHNOLOGY

DISSERTATION

OPTIMIERUNG UND EVALUIERUNG UNTERSCHIEDLICHER BESTRAHLUNGSMODALITÄTEN MIT PHOTONEN UND PROTONEN IN DER STRAHLENTHERAPIE VERGLEICH DER MODELLE ZUR BERECHNUNG DER NORMALGEWEBEKOMPLIKATIONSRATE

ausgeführt zum Zwecke der Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der
technischen Wissenschaften unter der Leitung von

O. Univ. Prof. DI Dr.techn. Hannes Aiginger

am

Atominstitut der Österreichischen Universitäten (E141)

eingereicht an der Technischen Universität Wien

Fakultät für Physik

von

DI Leila Teymournia

Matrikelnummer 0025208

Winckelmannstraße 20/9

1150 Wien

Diese Arbeit wurde unterstützt von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften.

Wien, im Dezember 2008

Kurzzusammenfassung

Optimierung und Evaluierung unterschiedlicher Bestrahlungsmodalitäten mit Photonen und Protonen in der Strahlentherapie Vergleich der Modelle zur Berechnung der Normalgewebekomplikationsrate

Die Bestrahlungsmodalitäten in der heute modernen Strahlentherapie erlauben eine konforme und in vielen Fällen eine optimale Anpassung der Felder auf den Tumor und eine Reduktion der applizierten Dosis im Normalgewebe. Vor allem geladene Teilchen, wie Protonen, ermöglichen aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften eine bessere Schonung der Risikoorgane, welche den Tumor umgeben.

Im Rahmen dieser Arbeit wird versucht mit Hilfe von medizinphysikalischen und dosimetrischen Parametern und der NTCP- (Normalgewebekomplikationsrate) und TCP-Berechnung (Tumorkontrollrate) eine Optimierung und Evaluierung unterschiedlicher Therapiemodalitäten für Lungen-, Prostata- und Mammakarzinom durchzuführen. Diese beinhalten die 3D-konforme Photonentherapie (3D-CRT), die intensitätsmodulierte Photonentherapie (IMRT), die passiv gestreute Protonentherapie und die intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT, gescannte Protonentherapie). Im Falle des Mammakarzinoms wird die externe Strahlentherapie der gepulsten Brachytherapie gegenübergestellt. Zur Berechnung der NTCP werden verschiedene Modelle und Parameter herangezogen und deren Abweichung für den gleichen Bestrahlungsplan bestimmt. Diese Abweichung in der NTCP kann in einzelnen Fällen bis zu 39% betragen. Im Mittel zeichnen sich die gescannten Protonen durch die beste Schonung der Risikoorgane aus, jedoch muss dies für den Einzelfall nicht gelten.

Die Frage nach einer ausgezeichneten Therapiemodalität kann meist nur für den individuellen Fall beantwortet werden, vor allem wenn ein Vergleich zwischen der IMRT, IMPT und den passiv gestreuten Protonen gezogen wird. Die Ergebnisse zeigen, dass bei einzelnen Patienten die Modalitäten IMRT und passiv gestreute Protonen in Konkurrenz stehen. Im Mittel zeichnen sich die gescannten Protonen meist als die bestschonende Modalität mit der höchsten Dosisauslastung des PTVs aus. Die NTCP Berechnung und das daraus folgende Plan Ranking muss als kritisch betrachtet werden, da unterschiedliche Modelle, Parameter und Reduktionsschemen zu unterschiedlichen Ergebnissen für den gleichen Bestrahlungsplan des Patienten führen.

Abstract

Optimization and evaluation of different radiation therapy modalities using photons and protons Comparison of Normal Tissue Complication Probability models

The recent highly conformal radiation treatment modalities allow in most instances optimal dose coverage to the tumor and a reduction of applied dose to normal tissues. Charged particles, such as protons, particularly enable better sparing of the OAR (Organs At Risk) adjacent to the target volume.

In the context of this work different treatment modalities for lung, prostate and mamma carcinoma are evaluated and optimized by means of dosimetric parameters and NTCP (Normal Tissue Complication Probability) and TCP calculations (Tumor Control Probability). This includes 3D-Conformal Radiation Therapy (3D-CRT), Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), passive scattered proton therapy and Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT, scanned protons). In case of mamma carcinoma external radiation therapy is opposed to pulsed dose rate brachytherapy. The NTCP calculation is based on different published models and parameter sets. NTCP values calculated with different models and parameter sets can vary up to 39% in single cases for the same treatment plan. Averaged plan ranking shows that scanned protons are superior to other modalities in terms of sparing normal tissue. This doesn't need to hold for particular cases.

In general the superior treatment modality can vary from patient to patient, particularly when IMRT, IMPT and passive scattered protons are compared. The results show that for single cases the IMRT competes with passive scattered protons. On average scanned protons result in the best normal tissue sparing with the highest PTV dose coverage. NTCP calculation and the subsequent plan ranking must be considered critically, because different models, parameter sets and reduction schemes result in different NTCP values for the same patient's treatment plan.

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meinen Eltern, Mahin und Akbar, bedanken, die mir dieses Studium ermöglicht haben und mir in jeder schwierigen Situation immer zur Seite standen. Meinen beiden Brüdern, Ali und Kamran, danke ich, dass sie an mich geglaubt und mich unterstützt haben. Ein herzlicher Dank gilt besonders meinem Freund, Jürgen, der mir immer wieder Mut zugesprochen und viel Kraft geschenkt hat. Durch seine Worte waren bestimmte konfliktreiche Phasen während der Dissertation viel einfacher zu meistern. Meinen Freunden, Sascha, Christina, Elisabeth und Nici, danke ich dafür, dass sie mir in dieser Zeit besonders viel Halt gegeben und sich immer meine Sorgen angehört haben.

Herzlich bedanke ich mich vor allem bei meinem Doktorvater, O. Univ. Prof. DI Dr.techn. Hannes Aiginger, und Ass. Prof. DI Dr.techn. Karin Poljanc für die Betreuung, die Ratschläge und die Motivation. Mag. Dr. Werner Schmidt vom Donauspital (SMZ-Ost) und DI Ruth Freund vom Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel danke ich für die Patientendaten, welche sie mir zur Verfügung gestellt haben. Besonderer Dank gilt ebenfalls Dr. Herbert Hüpfel vom Krankenhaus Hietzing für die Beantwortung meiner medizinischen Fragen. Weiteres möchte ich mich bei meinem Zweitbegutachter AO. Univ. Prof. DI Dr.techn. Christian Kirisits vom AKH Wien für die kritische Betrachtung meiner Arbeit, die interessanten Diskussionen und Vorschläge bedanken. DI Dr.techn. Martin Hillbrand und DI Dr.techn. Daniel Berger vom AKH Wien danke ich für ihre Unterstützung bei der Beantwortung meiner Fragen zu den Bestrahlungsplanungssystemen in der externen Strahlentherapie und Brachytherapie.

Special thanks to Vitali Moiseenko (Adjunct Professor, Medical Physics, University of British Columbia, BC Cancer Agency) for providing his software “Dark Lord” for NTCP/TCP calculation and for always answering my questions very quickly via email. He was really a big and great help. Thanks to Timothy Schultheiss (Adjunct Professor, Radiation Oncology, University of California) for the interesting discussions about his NTCP model.

Besonderer Dank gilt der Firma CMS[®] für die Leihlizenz des Bestrahlungsplanungssystems XiO[®]. Dr. Markus Wenke und Dr. Gustav Meedt von der Firma CMS[®] danke ich, dass sie sich dafür eingesetzt und diesen Leihvertrag ermöglicht haben.

Am Ende möchte ich mich sehr herzlich bei der Österreichischen Akademie der Wissenschaften für die Vergabe meines Stipendiums und die finanzielle Unterstützung bedanken.

Verzeichnis der Abkürzungen

3D-CRT	3D-Conformal Radiation Therapy
BED	Biologically Effective Dose (Biologisch-Effektive Dosis)
BEDVH	Biologically Effective Dose-Volume-Histogram
CGE	Cobalt Gray Equivalent
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EBRT	External Beam Radiation Therapy
EUD	Equivalent Uniform Dose (effektive Dosis nach Lyman)
f_{dam}	fraction of the organ damaged (nach Jackson)
FSU	functional subunit
GyE	Gray Equivalent
IMPT	Intensity Modulated Proton Therapy
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
LET	Linearer Energietransfer
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
NTD	Normalized Total Dose (normierte Gesamtdosis)
NTDVH	Normalized Total Dose-Volume-Histogram
OAR	Organ At Risk
OER	Oxygen Enhanced Ratio
PDR	Pulsed Dose Rate (Brachytherapy)
PTV	Planning Target Volume
RBW	Relative Biologische Wirksamkeit
SOBP	Spread Out Bragg Peak
TCD_{50}	Tumorkontrolldosis
TCP	Tumor Control Probability
TD_{50}	Toleranzdosis
V_{eff}	effective volume (effektives Volumen nach Kutcher)
V_x	prozentuelles Organvolumen, welches die Dosis x überschreitet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Motivation	9
2. Biologische und physikalische Grundlagen der Strahlentherapie	11
2.1 Strahlenbiologische Wirkung im Gewebe	11
2.2 Dosiseffektcurven	12
2.3 Überlebenskurven, BED und NTD	12
2.4 Energiedosis, LET, RBW und OER	16
3. Photonentherapie	20
3.1 Physikalische Grundlagen der Photonentherapie	20
3.2 Strahlmodifikation in der Photonentherapie	21
3.2.1 Keilfilter, Blöcke, Kompensatoren und Moulagen	21
3.2.2 Multileaf Kollimator (MLC)	22
3.3 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie	22
4. Protonentherapie	25
4.1 Physikalische Grundlagen der Protonentherapie	25
4.2 Reichweite und Fluenzreduktion	27
4.3 Dosis und Tiefendosiskurve	28
4.4 Strahlmodifikation in der Protonentherapie	28
4.4.1 Passive Energiemodulation	29
4.4.2 Scanning Verfahren und IMPT	30
4.5 Vielfachstreuung, Energieverschmierung und Strahlfragmentierung	31
5. Bestrahlungsplanung	34
5.1 Inverse Planung	35
5.2 Optimierungsverfahren	37
5.3 Dosismodelle für die Photonentherapie	40
5.3.1 Korrekturbasierte Verfahren	40
5.3.2 Kernelbasierte Verfahren	41
5.3.3 Monte-Carlo Methode	42
5.4 Dosismodelle für die Protonentherapie	42
6. Normalgewebekomplikationsrate (NTCP)	44
6.1 Lyman Modell	44
6.2 Schultheiss Modell	46

6.3 Källman k Modell	48
6.4 Källman s Modell	48
6.5 Reduktion des Dosis-Volumen-Histogramms	49
6.5.1 Lyman Reduktion	50
6.5.2 Kutcher Reduktion.....	50
6.6 „Fraction of the organ damaged“, f_{dam}	51
7. Tumorkontrollrate (TCP) und Tumor-EUD.....	53
8. Totale Komplikationsrate und Plan Scoring.....	54
9. Tumorentitäten	55
10. Material und Methoden	59
10.1 Lungen- und Prostatapatienten	59
10.2 Mammapatienten	65
11. Resultate	67
11.1 Resultate der Lungenpatienten.....	67
11.1.1 Ergebnisse für die ipsilaterale Lunge	67
11.1.2 Ergebnisse für die contralaterale Lunge	72
11.1.3 Ergebnisse für beide Lungenhälften als ein Organ.....	73
11.1.4 Ergebnisse für den Ösophagus (Speiseröhre).....	80
11.1.5 Ergebnisse für das Herz.....	85
11.1.6 Ergebnisse für das Myelon (Rückenmark)	90
11.1.7 CTV und PTV Dosisauslastung, Berechnung der TCP	92
11.1.8 Zusammenfassung der NTCP und TCP Ergebnisse (totale Komplikationsrate C und Plan Scoring S)	95
11.2 Resultate der Prostatapatienten.....	98
11.2.1 Ergebnisse für das Rektum und für die Rektumwand	98
11.2.2 Ergebnisse für die Blase	105
11.2.3 Ergebnisse für die Hüftknochen rechts und links	108
11.2.4 CTV und PTV Dosisauslastung, Berechnung der TCP	110
11.2.5 Zusammenfassung der NTCP und TCP Ergebnisse (totale Komplikationsrate C und Plan Scoring S)	112
11.3 Resultate der Mammapatienten	114
11.4 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	117
11.4.1 Lungenpatienten	117

11.4.2 Prostatapatienten.....	121
11.4.3 Mammapatienten	124
12. Diskussion.....	125
12.1 Diskussion der Lungenpatienten.....	125
12.2 Diskussion der Prostatapatienten.....	136
12.3 Diskussion der Mammapatienten.....	138
13. Anhang.....	140
13.1 Referenzen	140
13.2 Abbildungsverzeichnis	157
13.3 Publikationen im Rahmen der Dissertation	159
13.3.1 Poster 1 Lungenpatienten	159
13.3.2 Poster 2 Mammapatienten	160
13.3.3 1. eingereichte Publikation Lungenpatienten	161
13.3.4 2. eingereichte Publikation Mammapatienten	174
13.4 Curriculum Vitae	183

1. Einleitung und Motivation

Die Strahlentherapie mittels Photonen und Protonen stellt heutzutage eine der wichtigsten Behandlungsmethoden von lokalbegrenzten Tumoren dar. Sie ist zwar keine Garantie für eine Heilung und schließt Spätfolgen und Nebenwirkungen nicht aus, dennoch wird in der modernen Strahlentherapie versucht, durch präzise Bestrahlungsplanung und durch eine reproduzierbare Patientenlagerung die Heilungschancen für den Patienten zu erhöhen. Im fortgeschrittenen Stadium des Tumors dient die Strahlentherapie der palliativen Behandlung.

Bis auf einige wenige Zentren beschränkt sich in Europa die Strahlentherapie vorwiegend auf die kostengünstigere Photonentherapie. Dazu gehören die 3D-konforme Strahlentherapie (3D-CRT) und die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT). Weltweit zeigt sich ein Trend der zunehmenden Therapie mit Protonen und Ionen. Diese ermöglichen aufgrund ihres Eindringverhaltens ins Gewebe eine bessere Schonung der Risikoorgane, welche das zu behandelnde Zielvolumen angrenzen. Im Fall der Protonen wird diese Eigenschaft der besseren Schonung des Normalgewebes durch gescannte Protonen, auch IMPT (intensitätsmodulierte Protonentherapie) genannt, verstärkt.

Im Rahmen dieser Dissertation werden die Vor- und Nachteile unterschiedlicher Therapiemodalitäten mit Photonen und Protonen im Hinblick auf die Dosiskonformität und die Schonung der Risikoorgane untersucht. Diese Beurteilung und Evaluierung basiert sowohl auf dosimetrischen Parametern als auch auf der Berechnung der Normalgewebekomplikationsrate (NTCP) und der Tumorkontrollrate (TCP). Es werden unterschiedliche Modelle und Parameter Sets zur Berechnung der NTCP herangezogen, um ihre Abweichungen für den gleichen Patienten und den gleichen Bestrahlungsplan zu bestimmen.

Im Hauptteil der Dissertation wird die Evaluierung anhand von 10 Patienten mit einem Lungenkarzinom durchgeführt. Um eine weitere Tumorentität zu berücksichtigen, werden optimierte Bestrahlungspläne für 4 Patienten mit einem Prostatakarzinom erstellt, ausgewertet und anschließend der Unterschied in der berechneten NTCP sowohl zwischen den Plänen als auch für den gleichen Plan mit verschiedenen Modellen und Parametern festgestellt. Weiteres wird versucht, die gepulste Brachytherapie des Mammakarzinoms der externen Strahlentherapie gegenüberzustellen. Auch hier erfolgt die Evaluierung der 10 Patientinnen mit einem Mammakarzinom anhand der oben genannten Kriterien.

Alle Pläne der externen Strahlentherapie werden mit dem Planungsprogramm XiO[®] erstellt (CMS[®], Inc.). Das Programm bietet unter anderem die Möglichkeit der 3D-konformen

Photonenplanung, der intensitätsmodulierten Photonentherapie, der passiv gestreuten Protonentherapie und der gescannten Protonentherapie (IMPT). Die Planung in der Brachytherapie basiert auf dem Bestrahlungsplanungssystem PLATO[®] (Nucletron B.V.)

Um sich auf das Wesentliche zu beschränken, wird nur kurz auf die Grundlagen des Lungenkarzinoms eingegangen. Jene des Prostata- und Mammakarzinoms werden im Rahmen dieser Dissertation nicht zusammengefasst und sind in der Literatur zu finden.

Als wichtiger Hinweis soll noch zum Schluss genannt werden, dass alle Zahlenwerte in dieser Arbeit statt Komma mit einem Punkt (wie im Englischen) versehen sind, da das Programm zur Berechnung der NTCP und der TCP englische Regions- und Sprachoptionen erfordert. Wegen der einheitlichen Struktur wird diese Vorgangsweise auch im Text weitergeführt. Weiteres soll erwähnt werden, dass alle theoretisch angegebenen Resultate, Volumen- und Dosisangaben exportierte Daten sind, welche auf zwei Kommastellen gerundet wurden. Auch wenn nicht explizit angeführt, ist die Dosis resultierend aus den Protonenplänen in CGE zu verstehen. In den Tabellen und Graphiken (Kapitel 11) wird einfachheitshalber nur die Einheit Gy angegeben.

2. Biologische und physikalische Grundlagen der Strahlentherapie

Das Ziel in der kurativen Strahlentherapie ist die Vernichtung eines malignen (bösartigen) Tumors durch ionisierende Strahlung bei gleichzeitiger Schonung des angrenzenden Normalgewebes. Weit verbreitet ist der Einsatz von Photonen, vor allem aufgrund der kostengünstigeren und relativ einfach realisierbaren Technik. Verglichen mit der Photonentherapie besteht die Möglichkeit der Protonen- und Leichtionentherapie nur in wenigen Zentren. Die führenden Kliniken sind in erster Linie das Loma Linda University Medical Center (Kalifornien, USA), das Paul Scherrer Institut (PSI, Villingen, Schweiz), die Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI, Darmstadt, Deutschland) und das Zentrum Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC, Japan).

2.1 Strahlenbiologische Wirkung im Gewebe

Die Wirkung der Strahlentherapie beruht auf der Ionisation von Molekülen im Gewebe. Die deponierte Energie bewirkt im Idealfall eine Schädigung der DNA (Desoxyribonukleinsäure), welche sich im strahlensensibelsten Bereich der Zelle, im Zellkern, befindet. Dies kann zu einer Störung des Zellwachstums und letztlich zum Zelltod führen.

Bei der Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit einer Zelle unterscheidet man die direkten und die indirekten Strahlenwirkungen, je nachdem ob die Strahlung die Moleküle, wie die DNA, unmittelbar oder mittelbar zerstört bzw. verändert.

Die indirekte Strahlenwirkung ist ein Mehrstufenprozess und verläuft über die Radiolyse des Zellwassers, bei der über chemische Reaktionen vor allem hoch reaktionsfreudige Radikale entstehen, welche ihrerseits durch chemische Wechselwirkung die DNA oder andere Moleküle beeinflussen [Krieger 2007]. Es werden elektrisch geladene Teilchen (sog. Sekundärteilchen) freigesetzt, welche die Atome entlang ihrer Bahn ionisieren. Als indirekt ionisierende Teilchen bezeichnet man die Strahlung von ungeladenen Teilchen (z.B. Photonen und Neutronen).

Direkt ionisierende Teilchen sind geladene Teilchen (z.B. Elektronen, Protonen und Alpha-Teilchen), die entlang ihrer Bahn durch ein Medium aufgrund ihrer Ladung in vielen Stößen die Atome in unmittelbarer Nachbarschaft ionisieren und anregen [Hartman 2006].

Ziel der Strahlentherapie ist möglich viele Doppelstrangbrüche der DNA im Tumor zu erzeugen, da diese nur mit einer sehr kleinen Wahrscheinlichkeit repariert werden können.

Die Bestrahlung kann zum bereits erwähnten Zelltod, zur vorübergehenden Teilungshemmung oder Teilungsverzögerung führen. Mikroskopisch sichtbare Veränderungen des Erbgutes sind die Chromosomenaberrationen, welche nach Abschluss der DNA-Synthese (ab Mitte der G₂-Phase

bis zum Beginn der Mitose – G2-M-Übergang) am wahrscheinlichsten auftreten. Die Strahlenempfindlichkeit einer Zelle hängt unter anderem von der Zellzyklusphase ab. Am empfindlichsten sind die G2- und die M-Phase [Krieger 2007].

2.2 Dosiseffektkurven

Dosiseffektkurven (bzw. Dosiswirkungskurven) beschreiben den Zusammenhang zwischen der Strahlenwirkung und der deponierten Dosis. Diese Kurven haben einen sigmoiden Verlauf mit einem Schwellenwert für nichtstochastische (deterministische) Strahlenwirkungen.

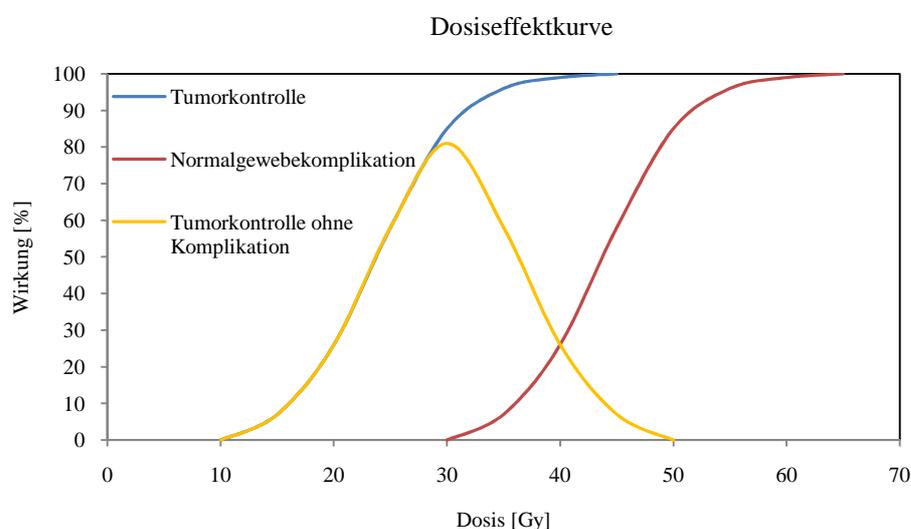


Abb. 1: schematische Darstellung der Dosiseffektkurve für Tumor und Normalgewebe nach [Holthusen 1936]

Je weiter die blaue und rote Kurve in der Abb. 1 auseinander liegen, desto besser ist der therapeutische Effekt. Die Fläche zwischen den Kurven wird therapeutisches Fenster genannt und kennzeichnet eine optimale Behandlung des Tumors bei gleichzeitiger Schonung des Normalgewebes [Holthusen 1936].

2.3 Überlebenskurven, BED und NTD

Zellüberlebenskurven stellen die Zahl der überlebenden Zellen einer Population bei der Bestrahlung als Funktion der Energiedosis (absorbierte Energie pro Masseneinheit) dar und werden üblicherweise in halblogarithmischer Weise aufgetragen (Abb. 2).

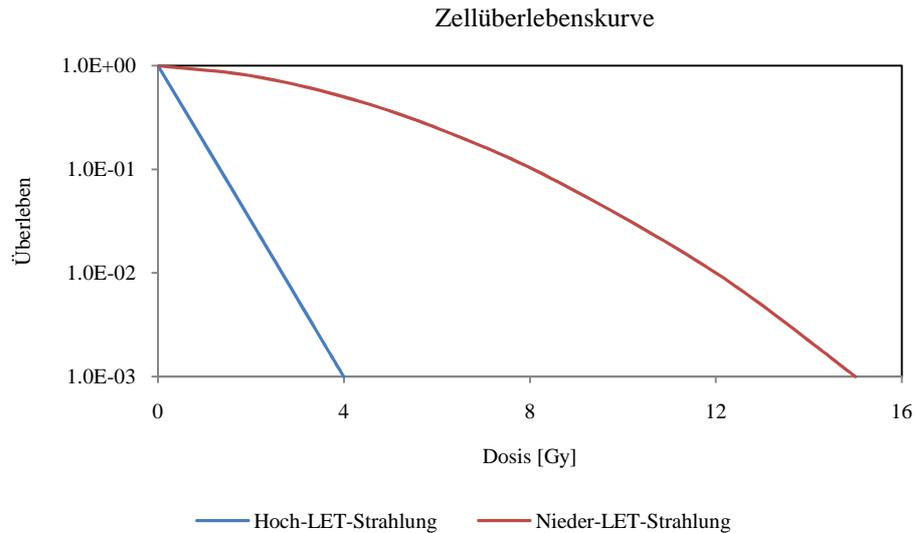


Abb. 2: schematische Darstellung der Zellüberlebenskurve für Hoch-LET- und Nieder-LET-Strahlung nach [Knedlitschek 2002]

Im der Regel bewirkt die Hoch-LET-Strahlung (siehe 2.4) einen rein exponentiellen Abfall des Zellüberlebens mit steigender Dosis. Halblogarithmisch dargestellt erhält man einen linearen Kurvenabfall, eine Gerade mit negativer Steigung. Bei Nieder-LET-Strahlung (siehe 2.4) weisen die meisten Überlebenskurven bei kleinen Dosen einen zunächst schwach gekrümmten Verlauf („Erholungsschulter“) auf, welcher als Hinweis auf das Eingreifen der Reparaturmechanismen interpretiert wird. Diese fallen dann exponentiell mit steigender Dosis ab. Das Zellüberleben S („survival“) wird durch das Linearquadratische Modell (LQ-Modell) beschrieben [Withers 1982, Thames 1982, Fowler 1984].

$$S = \frac{N(d)}{N_0} = e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$$

(Gleichung 1)

N_0 ist die Anzahl der Zellen einer Population vor der Bestrahlung, $N(d)$ gibt die Anzahl der überlebenden Zellen bei der deponierten Dosis d an, α und β sind Inaktivierungskonstanten. α repräsentiert die irreparable Komponente und β die Reparaturkomponente der Zellschädigung. Das Verhältnis α zu β ist für akut reagierendes Gewebe höher als für spät reagierendes. Meist findet man in der Literatur $\alpha/\beta=2$ bis 4 Gy für Spätschäden (chronische Nebenwirkungen) und $\alpha/\beta=10$ bis 20 Gy für früh reagierendes Normalgewebe und Tumoren [Fowler 1984, Weber 2006]. Eine gute Zusammenfassung dieser Werte für die unterschiedlichen Gewebearten ist z.B. in [Fowler 1984] aufgelistet. Der Quotient α/β bezeichnet diejenige Dosis, bei der die Beiträge zu Zellinaktivierung durch den linearen und den quadratischen Term gleich groß sind (Abb. 3). In seiner einfachsten Form berücksichtigt das Modell die Gewebeschonung durch Reparatur aber nicht durch Proliferation (=Vermehrung der Zellanzahl) [Fowler 2006].

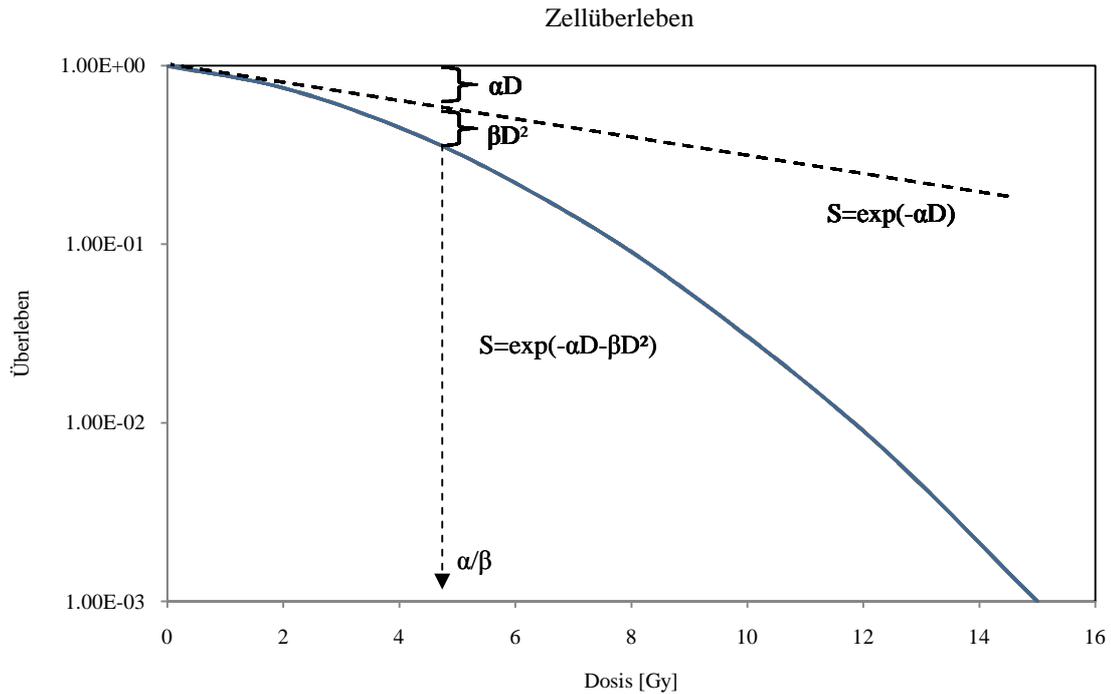


Abb. 3: schematische Darstellung der Zellüberlebenskurve nach [Weber 2006]

Für n Fraktionen der Dosis d nimmt die Gleichung 1 folgende Form an:

$$S = e^{-nd(\alpha+\beta d)}$$

(Gleichung 2)

Ein bestimmter biologischer Effekt ist gegeben durch E . E/α gibt die Biologisch-Effektive Dosis BED für Spätfolgen an [Barendsen 1982, Fowler 1989, Fowler 2006].

$$E = -\ln(S) = nd(\alpha + \beta d)$$

(Gleichung 3)

$$BED = \frac{E}{\alpha} = nd\left(1 + \frac{\beta d}{\alpha}\right)$$

(Gleichung 4)

$$BED = D \cdot RE$$

mit

$$D = nd$$

(Gleichung 5)

Die BED setzt sich somit aus der Gesamtdosis D und der Relativen Effektivität RE zusammen. In der ursprünglichen Formulierung des LQ-Modells bleibt unter anderem die Zeit zwischen den Fraktionen unberücksichtigt. Das LQ-Modell wurde mit einem Zeitfaktor erweitert, um die Proliferation mit einzubeziehen [Travis 1987]. Seither sind unterschiedliche Modifikationen für

dieses Modell publiziert worden, welche auf weiteren Annahmen basieren. Eine gute Zusammenfassung dieser Modelle findet man in [Newcomb 1993].

Mit dem LQ-Modell führte Maciejewski 1986 das Konzept der Normierten Gesamtdosis NTD („normalized total dose“) ein. Die NTD wird als jene Gesamtdosis definiert, welche mit 2 Gy pro Fraktion appliziert wird und den gleichen biologischen Effekt bzw. Endpunkt wie das aktuell betrachtete Bestrahlungsschema zeigt [Maciejewski 1986, Van Dyk 1989, Lebesque 1991, Fowler 2006]. Somit kann das Konzept der NTD als eine Normierung des aktuellen Bestrahlungsschemas auf ein „2 Gy/Fraktion-Schema“ interpretiert werden.

$$NTD = nd \frac{1 + \frac{d}{\alpha/\beta}}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}}$$

(Gleichung 6)

Diese Normierung der physikalischen Dosis ist vor allem bei der Berechnung der Normalgewebekomplikationsrate von zentraler Bedeutung, da die dort publizierten Parameter für eine Bestrahlung mit 2 Gy pro Fraktion gegeben sind. Auch wenn ein Bestrahlungsplan mit einer Fraktionierung von 2 Gy erstellt wurde, findet man in der Praxis immer Voxeln (dreidimensionales Äquivalent eines Pixels), welche mit weniger oder mehr als 2 Gy pro Fraktion ausgelastet wurden. Daher ist diese Normierung für eine korrekte Berechnung unumgänglich.

An der Stelle soll erwähnt werden, dass die Biologisch-Effektive Dosis BED für die Modalitäten in der Brachytherapie anders zu berechnen ist. In dieser Arbeit wurde die NTCP unter anderem für Mammapatienten aus der gepulsten Brachytherapie (PDR) berechnet. Die Formel für die BED in der PDR nach Dale lautet [Dale 1985, 1998]:

$$BED = NRT \left[1 + \frac{2R}{\mu \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)} \left(1 - \frac{NY - SY^2}{N\mu T} \right) \right]$$

(Gleichung 7)

mit

$$S = \frac{NK - K - NK^2Z + Z^N K^{N+1}}{(1 - KZ)^2}$$

mit

$$Z = e^{-\mu T}$$

$$Y = 1 - Z$$

$$K = e^{-\mu X}$$

$$\mu = \frac{\ln(2)}{T_{1/2}}$$

(Gleichung 8)

N gibt die Anzahl der Pulse an, R ist die Dosis pro Pulsdauer (Dosisrate) und T die Pulsdauer, X ist das Zeitintervall zwischen zwei Pulsen, und $T_{1/2}$ gibt die Halbwertszeit für die Reparatur der subletalen Schäden an. Der Faktor in der eckigen Klammer ist somit die Relative Effektivität RE aus der gepulsten Brachytherapie. Die Umwandlung der berechneten BED in die NTD erfolgt auch hier so wie oben beschrieben (analog zur Gleichung 6).

2.4 Energiedosis, LET, RBW und OER

Die Definition der Strahlendosis erfolgt durch die physikalische Größe der Energiedosis D. Sie ist der Quotient aus der absorbierten Strahlenenergie dE in einem definierten Volumenelement dV mit der Dichte ρ und der Masse dm des Mediums in diesem Volumenelement. Die Energiedosis wird in Joule pro Kilogramm bzw. Gray [Gy] angegeben.

$$D = \frac{dE}{dm} = \frac{1}{\rho} \frac{dE}{dV}$$

(Gleichung 9)

Die Strahlenwirkung auf das Gewebe hängt unter anderem von der Strahlenqualität und vom Sauerstoffgehalt des Gewebes ab. Dieses Kapitel befasst sich mit den bei der Strahlenwirkung wesentlichen Faktoren.

Der mittlere differentielle Energieverlust einer Strahlung im Medium ist ein für die Strahlenbiologie wichtiges physikalisches Charakteristikum einer Strahlenart, welcher Linearer Energietransfer (LET) genannt wird und die Dimension keV/ μm trägt. Die Definition des Linearen Energietransfers lautet sinngemäß [ICRU 40]:

Der Lineare Energietransfer (LET) geladener Teilchen in einem Medium ist der Quotient aus dem mittleren Energieverlust dE, den das Teilchen durch Stöße erleidet, bei denen der Energieverlust kleiner ist als eine vorgegebene Energie Δ , und dem dabei zurückgelegten Weg des Teilchens dz:

$$\text{LET}_\Delta = \frac{dE}{dz}$$

(Gleichung 10)

Vom physikalischen Standpunkt ist LET_{∞} identisch mit dem Stoßbremsvermögen S (siehe Kapitel 4.1). Der LET Wert geladener Teilchen verhält sich im Wesentlichen wie das Stoßbremsvermögen und ist beim Durchgang des Teilchens durch Materie nicht konstant. Er ändert sich mit der Restenergie des Teilchens und somit mit der Tiefe im Medium. Am Ende der Reichweite ist der LET aufgrund der kleinen Teilchengeschwindigkeit und der Zunahme der deponierten Energie maximal.

Photonen und Elektronen werden im Allgemeinen als Nieder-LET-Strahlung bezeichnet. Zu der Hoch-LET-Strahlung gehören Neutronen, Alphateilchen und schwere Kerne. Im Gegensatz zur Nieder-LET-Strahlung treten in den Bahns Spuren der Teilchen mit einem hohen LET Wert Ionisationen in hoher Dichte auf. Der höhere LET einer Strahlung bedeutet somit beim Einzelereignis keine höhere Energieabgabe, sondern eine dichtere Abfolge der übertragenen Energiepakete, die sich entlang einer Teilchenbahn zufällig verteilen. Die Hoch-LET-Strahlung wird deshalb auch als dicht-ionisierende Strahlung und die Nieder-LET-Strahlung als locker-ionisierende Strahlung bezeichnet [Weber 2006]. Im Bezug auf die Hoch- und Nieder-LET-Strahlung nehmen die Protonen eher eine Zwischenstellung ein. Mit einem RBW von ca. 1.1 [Paganetti 2002a] zählen sie zu den Nieder-LET-Strahlen. Das heißt, dass die Erfahrung der Photonenstrahlung auf die Protonenstrahlung bezüglich Toleranzdosen und Tumorkontrolldosen übertragen werden kann [Debus 2002].

Um die biologische Wirkung zweier Strahlenarten unter gleichen Bedingungen zu vergleichen wird die Relative Biologische Wirksamkeit (RBW) verwendet. Sie ist das Verhältnis der für einen bestimmten biologischen Effekt erforderlichen Energiedosis einer Referenzstrahlung D_{ref} und der Energiedosis der Vergleichsstrahlung D für die gleiche biologische Wirkung bzw. für den gleichen Endpunkt.

$$RBW = \frac{D_{ref}}{D}$$

(Gleichung 11)

Als Referenzstrahlung wird meist 250 keV Röntgenstrahlung oder die Gammastrahlung des ^{60}Co verwendet [Krieger 2007]. Die Forderung des gleichen Endpunktes bezieht sich auf die experimentellen Bedingungen und Fragestellung. Andere experimentelle Bestrahlungsbedingungen bei unterschiedlich bestrahlten biologischen Systemen oder unter unterschiedlichen klinischen Bedingungen führen jeweils zu einer anderen RBW. Die biologische Wirkung einer Strahlung hängt vor allem mit der mikroskopischen Energieverteilung im bestrahlten Volumen zusammen und ist im Wesentlichen vom LET abhängig. Somit zeigt die

Hoch-LET-Strahlung mit der höheren Ionisationsdichte eine höhere biologische Wirksamkeit als die Nieder-LET-Strahlung.

Mit zunehmenden LET steigt die RBW bis zur optimalen Ionisationsdichte. Hier ist die Wahrscheinlichkeit, einen letalen Schaden bei einem Teilchentreffer im Zellkern zu verursachen, sehr groß. Bei einem weiteren LET Anstieg kommt es dann zu einem steilen Abfall der RBW, weil die Wahrscheinlichkeit für letale Schäden bereits so hoch ist, dass sich eine weitere Erhöhung der Ionisationsdichte nicht mehr wesentlich auswirkt. Man spricht von einem „overkill effect“ bzw. von einer Sättigung [Schulz-Ert. 2006].

Die vorgeschriebene Dosis in der Strahlentherapie ist die biologisch wirksame Dosis, welche die Relative Biologische Wirksamkeit der Teilchen berücksichtigt. Diese Dosis wird z.B. bei den Protonen, welche eine RBW von ca. 1.1 aufweisen [Paganetti 2002a], in GyE (Gray Equivalent) oder CGE (Cobalt Gray Equivalent) angegeben. Die biologisch wirksame Dosis ergibt sich somit aus der Gewichtung der physikalischen Dosis mit der Relativen Biologischen Wirksamkeit.

$$\text{CGE} = \text{Dosis der Protonen} \times \text{Protonen RBW}$$

(Gleichung 12)

Im Weiteren basiert die biologische Wirkung neben dem LET auch auf anderen Parametern wie z.B. Sauerstoffgehalt des bestrahlten Volumens, Dosisleistung und Dosis sowie Zellart und ihre Differenzierung [Krieger 2007].

Die Sauerstoffversorgung einer Zelle definiert das Ausmaß der Strahlenempfindlichkeit der Zelle. In Anwesenheit vom freien Sauerstoff im Zellwasser kommt es bei Bestrahlung zur Bildung hochreaktiver Radikale, welche die Strahlenempfindlichkeit erhöhen. Indirekte Strahlenwirkungen werden durch die Präsenz des freien Sauerstoffs und die daraus folgende verstärkte Radikalbildung verstärkt. Der Sauerstoffverstärkungsfaktor (OER=Oxygen Enhancement Ratio) beschreibt das Verhältnis der für die gleiche Strahlenwirkung mit und ohne Sauerstoffatmosphäre erforderlichen Energiedosen.

$$\text{OER} = \frac{D_{\text{ohne}}}{D_{\text{mit}}}$$

(Gleichung 13)

In der Strahlentherapie hat der Sauerstoffeffekt eine große Bedeutung. Da die meisten Tumore aus hypoxischen (sauerstoffarme) Zellen bestehen und somit relativ strahlenresistent sind, kann das Überleben einiger dieser Zellen zu einem Rezidiv (=Wiederauftreten von Krebs) führen. Bei der Fraktionierung der Gesamtdosis kommt es in vielen Tumoren in den Bestrahlungspausen zur

Reoxigenierung und daraus folgend zur Erhöhung der Strahlensensibilität. Ein weiterer Vorteil der fraktionierten Bestrahlung ist die Erholung des unerwünscht mitbestrahlten Normalgewebes durch die Reparaturmechanismen. Bei dünn ionisierender Strahlung spielt dieser Fraktionierungseffekt aufgrund der Reparatur der subletalen Schäden im Intervall zwischen den Bestrahlungen eine große Rolle. Der Einfluss dieses Effektes nimmt mit zunehmendem LET ab und ist im extremen Hoch-LET-Bereich vernachlässigbar [Schultz-Ert. 2006].

Bei niedrigem LET liegt je nach bestrahltem System der OER zwischen 2 und 3, und bei höherem LET sinkt er auf Werte um 1 ab [Krieger 2007]. Experimentell liegt das Maximum der RBW für eine Vielzahl untersuchter Zellsysteme bei einem LET von ca. 100 keV/μm [Weber 2006]. Parallel zum Anstieg der RBW sinkt mit steigendem LET der Sauerstoffverstärkungsfaktor OER. Dies hat zur Folge, dass die Strahlentherapie mit Hoch-LET-Strahlung meist unabhängig von der Sauerstoffversorgung der Zelle ist bzw. einen niedrigeren Sauerstoffeffekt (niedrigere OER Werte) aufweist [Chu 2006]. Dies gilt vor allem für schwerere Kerne als Protonen.

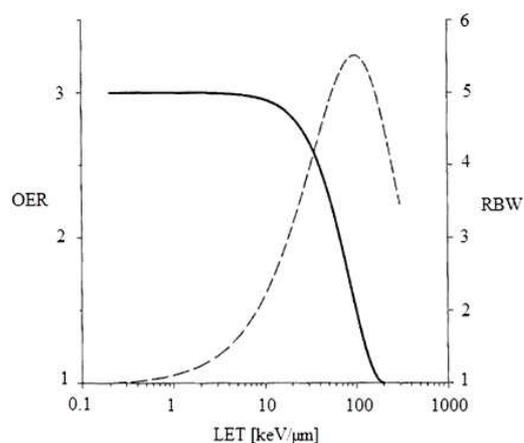


Abb. 4: schematische Darstellung der Abhängigkeit von OER (Sauerstoffverstärkungsfaktor), RBW (Relative Biologische Wirksamkeit) und LET (Linearer Energietransfer) nach [Weber 2006]

3. Photonentherapie

Bei der 3D-konformen Strahlentherapie (3D-CRT) mit Photonen wird durch die Überlagerung mehrerer Felder eine möglichst genaue Anpassung der räumlichen Dosisverteilung an das Zielvolumen angestrebt. Zur geometrischen Formung der Strahlenfelder kommen hier vor allem Multileaf Kollimatoren (siehe Kapitel 3.2.2) zum Einsatz. Im Folgenden wird kurz auf die physikalischen Grundlagen der Photonentherapie eingegangen.

3.1 Physikalische Grundlagen der Photonentherapie

Beim Eintritt von hochenergetischen Photonen in biologisches Gewebe kommt es hauptsächlich zur Ionisation und somit zur Bildung von Ionen und Sekundärelektronen, welche für die biologische Wirkung verantwortlich sind. Die dominierende Wechselwirkung der Photonen im strahlentherapeutischen Bereich ist aufgrund der verwendeten Energien und der effektiven Ordnungszahl des Gewebes der Comptoneffekt. Photoeffekt und Paarbildung spielen eine untergeordnete Rolle.

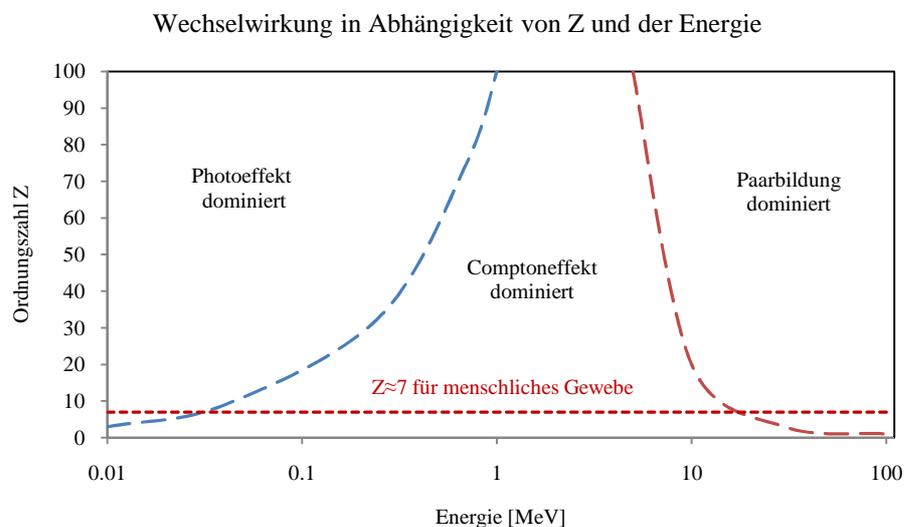


Abb. 5: schematische Darstellung der Abhängigkeit der Wechselwirkungen von Z (Ordnungszahl) und Energie nach [Krieger 2007]

Beim Comptoneffekt werden jeweils ein Elektron und ein gestreutes Photon niedrigerer Energie freigesetzt. Die Wechselwirkungen zwischen Elektronen und Photonen und den Elektronen der Atome im Gewebe finden weiter statt und erzeugen neue Elektronen und Photonen. Die kinetische Energie der erzeugten Sekundärteilchen wird großteils über Ionisation und Anregung der Atome deponiert. Der kleinere Teil wird durch den Bremsstrahlungseffekt wieder in Photonenstrahlung umgewandelt. Die Dosis wird durch diese Kaskaden von Photonen und Elektronen im Gewebe deponiert. Die lokale Deposition der Energie übernehmen die

Comptonelektronen, welche ihre kinetische Energie durch Coulomb-Wechselwirkung an Elektronen des Gewebes abgeben. Dringen Photonen in den Körper ein, nimmt der Photonenfluss ab. Die Anzahl der Sekundärelektronen pro Masseneinheit und somit die Strahlendosis nimmt zunächst zu (Dosisaufbaueffekt) und fällt dann nahezu exponentiell ab. Um tieferliegende Tumoren mit ausreichend Dosis zu versorgen und das umliegende gesunde Gewebe so gut wie möglich zu schonen, müssen somit mehrere Felder aus unterschiedlichen Einstrahlrichtungen superponiert werden. Eine detaillierte Beschreibung für die Wechselwirkung der Photonen mit Materie findet man unter anderem im [Krieger 2007] oder [Hartmann 2006]. Man spricht von dreidimensionaler konformer Strahlentherapie („3D-Conformal Radiation Therapy“, 3D-CRT), wenn mehrere Felder aus unterschiedlichen Einstrahlrichtungen superponiert und durch Blenden bzw. Lamellenkollimatoren (Multileaf Kollimatoren) an die Zielkontur angepasst werden.

3.2 Strahlmodifikation in der Photonentherapie

Um die Strahlenfelder an die Kontur des Zielvolumens anzupassen und die tumorumgebenden Organe weitgehend zu schonen, müssen gegebenenfalls Keilfilter, Blöcke, Kompensatoren, Moulagen und Multileaf Kollimatoren eingesetzt werden [Richter 1998a, Bortfeld 1998]. Diese werden im Folgenden kurz beschrieben.

3.2.1 Keilfilter, Blöcke, Kompensatoren und Moulagen

Keilfilter werden eingesetzt, um den Schrägeinfall des Strahlenfeldes zu kompensieren und/oder die Dosisverteilung im Zielvolumen zu homogenisieren. Der Keilwinkel gibt den Winkel an, den die Isodosen (=Linien, welche Punkte gleicher Energiedosis in einer Ebene miteinander verbinden) in einer zu spezifizierenden Tiefe gegen die Senkrechte zur Strahlenfeldachse geneigt sind. Durch den Keilfilter wird die Dosisleistung herabgesetzt, so dass eine größere Dosismonitorvorwahl bzw. eine längere Bestrahlungszeit erforderlich ist, um die gewünschte Dosis zu erreichen.

Blöcke werden zur Herabsetzung der Dosis verwendet. In erster Linie wird die Dosisminderung durch den Blocktransmissionsfaktor bestimmt. Dieser gibt an, um welchen Faktor die Dosis hinter dem Block vermindert wird. Es existieren sowohl fokussierende als auch nicht fokussierende Blöcke. Nicht fokussierende Blöcke verwendet man häufig, wenn die Ecken des Strahlenfeldes ausgeblockt werden sollen. Fokussierende Blöcke fertigt man in der Regel individuell an, welche dann auf einer ebenen Platte gelagert oder befestigt werden können.

Kompensatoren werden eingesetzt, um eine ungleichmäßig geformte Patientenoberfläche zu kompensieren und somit in einer bestimmten Tiefe des Patienten eine homogene Dosisverteilung zu erhalten. Sie bestehen aus einem Absorber, bei dem die Materialdicke ortsabhängig so variiert, dass die gewünschte Intensitätsmodulation entsteht.

Moulagen werden aus zwei Gründen eingesetzt. Bei hochenergetischer Röntgenstrahlung dienen sie dazu, das Dosismaximum näher an die Oberfläche zu bringen (z.B. beim Mammakarzinom). Bei Elektronenstrahlung werden sie benutzt, um den steilen Abfall der Tiefendosiskurve mehr an die Oberfläche zu bringen.

3.2.2 Multileaf Kollimator (MLC)

Da die meisten Zielvolumina und damit die Bestrahlungsfelder irreguläre Formen haben, wurde der sogenannte Lamellenkollimator entwickelt. Er besteht aus bis zu 80 blattförmigen, parallel laufenden Wolframlamellen, die zur Hälfte links und rechts des Zentralstrahls opponierend zueinander angeordnet sind. Der MLC kann im Kopf des Linearbeschleunigers integriert sein oder als Zusatzgerät in den Zubehörtträger eingeschoben werden. Die Lamellen werden computergesteuert einzeln von Schrittmotoren bewegt und können nahezu beliebig geformte Bestrahlungsfelder definieren. Sie werden vor allem in der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) eingesetzt.

3.3 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

Bei der intensitätsmodulierten Strahlentherapie mit Photonen (IMRT) werden zur Anpassung der Dosisverteilung an das zu bestrahlende Volumen neben der geometrischen Strahlmodifikation die Fluenzen der Strahlungsfelder moduliert. Dies wird durch die Überlagerung von irregulären Teilfeldern (Segmenten) unter anderem mit Hilfe von Multileaf Kollimatoren erreicht [Low 2006, DEGRO 2005]. Ein einziger intensitätsmodulierter Strahl besitzt eine inhomogene örtliche Dosisverteilung. Erst durch die Superposition mehrerer Felder erreicht man im Idealfall eine homogene Dosisverteilung im Zielvolumen.

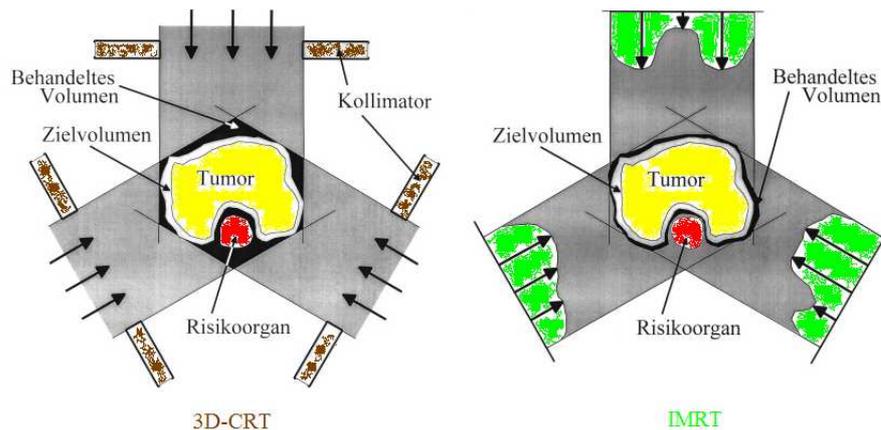


Abb. 6: Strahlentherapie eines irregulären Zielvolumens, links mit 3D-CRT und rechts mit IMRT nach [Bortfeld 1998]

Bei den MLC-basierten Verfahren unterscheidet man generell zwei Bestrahlungstechniken, welche als statische und dynamische Methode bezeichnet werden (Abb. 7). In der statischen IMRT wird die Strahlung während der Einstellung jedes Segmentes unterbrochen („step-and-shoot“ oder „stop-and-shoot“). Bei dynamischen Techniken erfolgt die Veränderung der Feldform bei kontinuierlich eingeschalteter Strahlung („sliding window“).

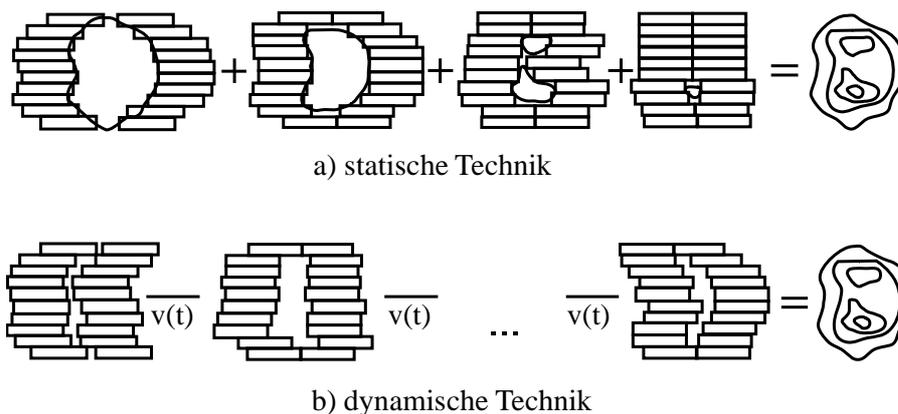


Abb. 7: Veranschaulichung der a) statischen IMRT Technik und der b) dynamischen IMRT Technik nach [Bortfeld 1998]

Bortfeld und Boyer entwickelten gemeinsam den „step-and-shoot“ Algorithmus [Bortfeld 1994]. Ein intensitätsmodulierter Strahl wird hierbei durch die Superposition stationärer, MLC geformter Segmente erzeugt. Ein anderes Verfahren unter Verwendung intensitätsmodulierter Felder stellt die Tomotherapie dar, bei der ähnlich wie das Grundprinzip des CTs (CT=Computertomographie) die Strahlenquelle den Patienten umkreist, und die transversalen Gewebeschichten Schritt für Schritt bestrahlt werden. Jedoch ist es in der Praxis oft schwierig, Überlappungen, welche zu einer Überdosierung führen, und Lücken, welche zu einer Unterdosierung führen, zu vermeiden [Preiser 1998]. Eine Zusammenfassung der IMRT Techniken findet man unter anderem in [CWG 2001].

Vorteile der IMRT gegenüber der 3D-konformen Photonentherapie liegen vor allem in der meist besseren Schonung kritischer Strukturen in der Umgebung des zu bestrahlenden Zielvolumens, in der Bestrahlung irregulär und/oder konkav geformter Zielvolumina und in der Dosisescalation bei gleichzeitiger Schonung der Risikoorgane [CWG 2001, Brahme 1988, Meeks 1998].

In der 3D-konformen Photonentherapie reichen oft die einfachen Fluenzmodifikationssysteme (z.B. Keile) nicht aus, um bei ausreichender Dosisdeposition eines kompliziert geformten Zielvolumens gleichzeitig das umliegende gesunde Gewebe zu schonen. Für viele Tumortypen ist die Vermeidung der Dosisbelastung großer Volumina des Normalgewebes nicht möglich [Leibel 1991]. Die Frage nach der optimalen Anzahl der intensitätsmodulierten Felder für eine konforme Dosisverteilung wurde in einigen Arbeiten diskutiert. Laut Preiser werden sehr gute Ergebnisse je nach geometrischen Gegebenheiten mit 7 oder 9 gleichverteilten, koplanaren Feldern erzielt. Eine Erhöhung der Felderanzahl führt meist nicht zu besseren Resultaten [Preiser 1998]. Generell kann gesagt werden, dass 5 bis 10 Felder zu einer nahezu optimalen konformen Dosisverteilung führen [Bortfeld 2002]. Bei zentral lokalisierten Lungentumoren eignen sich laut Derycke 5 intensitätsmodulierte, nicht-koplanare Felder besonders gut für eine Dosisescalation [Derycke 1998].

Die Bestrahlungsplanung bei der IMRT basiert auf inversen Verfahren, welche die umgekehrte Vorgangsweise im Vergleich zur konventionellen Planung darstellt, bei der die Dosisverteilung aufgrund der definierten Bestrahlungsparameter (Einstrahlwinkel, Feldgröße, MLC, etc.) ermittelt wird. Die Bestimmung der Intensitätsprofile ist kein „trial and error“-Prozess mehr. Mit Hilfe der inversen Planung werden aus der Form des Zielvolumens, sowie unter Berücksichtigung der vom Radioonkologen vorgegebenen Toleranzdosen, die fluenzmodulierten Strahlenfelder berechnet. Inverse Verfahren werden später im Kapitel 5.1 näher behandelt.

Da intensitätsmodulierte Felder einen höheren Dosisgradienten zwischen Zielvolumina und Risikoorganen und eine höhere örtliche Variation der Fluenz erlauben, ist die korrekte und reproduzierbare Patientenpositionierung und die Berücksichtigung der Organbewegung, vor allem jene Bewegung verursacht durch die Atmung, von großer Bedeutung [DEGRO 2005, NCI 2005].

4. Protonentherapie

Robert Wilson schlug erstmals 1946 die Verwendung von Protonen für die Strahlentherapie vor [Wilson 1946]. Der erste Patient wurde 1954 in Lawrence Berkeley Laboratory mit Protonen bestrahlt. Bis Jänner 2005 kam die Zahl der mit Protonen behandelten Patienten auf 40801 [Sisterson 2005].

4.1 Physikalische Grundlagen der Protonentherapie

Im Bezug auf die Therapie haben Protonen einige wesentliche Vorteile gegenüber Photonen. Wenn Protonen auf ein absorbierendes Medium treffen, verlieren sie praktisch ausschließlich über Anregung und Ionisation der gestoßenen Kerne ihre Energie. Die Strahlungsbremung spielt aufgrund der großen Masse von Protonen in dem strahlentherapeutischen Energieintervall keine Rolle. Protonen werden bei den Stoßprozessen längs ihrer Bahn kaum abgelenkt. Die fehlende seitliche Streuung sorgt für einen sich über die gesamte Reichweite erstreckenden sehr gut kollimierten Strahl.

Der Energieverlust geladener Teilchen durch Ionisation und Anregung wird pro Wegstrecke durch die Bethe-Bloch Formel beschrieben. Das Stoßbremsvermögen S („stopping power“) ist der Energieverlust pro Wegstrecke. Bezogen auf die Dichte des durchquerten Materials spricht man vom Massenbremsvermögen. Für Protonen mit einer Energie $E \geq 0.5$ MeV wird das Massenbremsvermögen S folgendermaßen angegeben [Bethe 1930, Bloch 1933]:

$$S = \frac{dE}{\rho dz} = \frac{2\pi N_A z_p^2 e^4 Z}{m_e c_0^2 \beta^2 A_r} \left[\ln \frac{2m_e c_0^2 \beta^2 W}{I^2 (1 - \beta^2)} - 2\beta^2 - \frac{2}{Z} \sum_i C_i - \Delta + \pi \alpha Z_p \beta + \frac{2z_p Z \alpha^3 F(\beta, Z)}{\beta^3} \right]$$

(Gleichung 14)

dE/dz beschreibt das lineare Bremsvermögen in MeV/cm, ρ ist die Dichte des durchquerten Mediums in g/cm^3 , $dE/(\rho dz)$ beschreibt somit das Massenbremsvermögen in MeV/(g/cm²). N_A ist die Avogadrozahl, z_p die Ordnungszahl des Protons ($z_p=1$), A_r beschreibt die relative Atommasse, e die Elementarladung, Z die Ordnungszahl des durchquerten Materials, m_e die Ruhemasse des Elektrons, c_0 die Vakuumlichtgeschwindigkeit, β die Geschwindigkeit des Protons/Lichtgeschwindigkeit, W den maximalen Energietransfer des Protons auf ein freies Elektron, I das Ionisationspotential und $\sum C_i$ die Summe der Schalenkorrekturterme. Δ ist der Polarisationssterm, α die Feinstrukturkonstante=1/137 und $F(\beta, Z)$ der Korrekturterm der zweiten Born'schen Näherung.

Der erste Term repräsentiert den differentiellen Energieverlust, die Restlichen beschreiben Korrekturterme. Wie aus der obigen Formel zu sehen ist, nimmt die Energiedeposition mit abnehmender Teilchenenergie (dE/dz proportional $1/v^2$) zu.

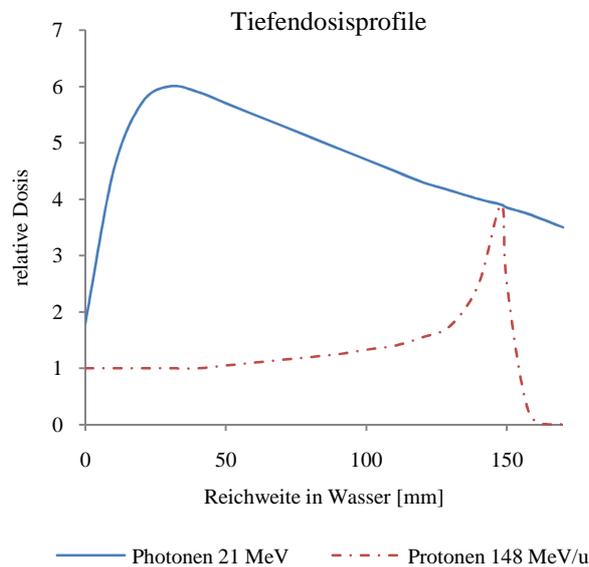


Abb. 8: schematische Darstellung der Tiefendosiskurve für Photonen mit 21 MeV und Protonen mit 148 MeV/Nukleon nach [Schulz-Ert. 2006]

Die Dosis nimmt mit der Tiefe nur gering zu, bis es zu einem scharfen Maximum kommt, in dessen Bereich der Energieverlust der Teilchen maximal ist. Dieser Bereich der maximalen Energieabgabe wird als Bragg Peak bezeichnet [Bragg 1905]. Dies bedeutet, dass es zu einer geringen Dosisabgabe bei hohen Energien im Eintrittskanal und zu großer Dosisabgabe bei niedrigen Energien am Ende der Reichweite kommt. Das Strahlungsbremsvermögen kann wegen der großen Teilchenmasse und der damit verbundenen geringeren Ablenkung im Kernfeld vernachlässigt werden.

In der Strahlentherapie wird eine Überlappung des Bragg Peaks mit dem Zielvolumen durch die Variation der Protonenenergie angestrebt. Der grundlegende Vorteil der Protonentherapie liegt sowohl in der vertikalen und horizontalen Dosisverteilung im Gewebe als auch in der höheren Relativen Biologischen Wirksamkeit ($RBW \approx 1.1$) [Paganetti 2002a], dem höheren Linearen Energietransfer (LET) und der Zunahme der Ionisationsdichte mit der Reichweite.

Vor allem bei tiefer liegenden Tumoren, welche in der Nähe von Risikoorganen liegen, ermöglicht die Protonentherapie eine bessere Behandlung des Zielvolumens bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Gewebes. Die zielgenaue Protonentherapie bedeutet auch eine größere Empfindlichkeit gegenüber Lokalisations- und Immobilisationsfehler (z.B. Fehlpositionierung des Patienten und Organbewegung).

Schwerere Ionen, wie Helium, Kohlenstoff und Neon, deponieren generell weniger Dosis am distalen Ende des Bragg Peaks und weisen eine kleinere laterale Verbreiterung gegenüber Protonen auf [Chu 1993]. Als Beschleunigertypen kommen in der klinischen Anwendung von Protonen und Ionen meist Zyklotrone und Synchrotrone zum Einsatz.

4.2 Reichweite und Fluenzreduktion

Die Reichweite R in Materie der Dichte ρ für schwere geladene Teilchen (z.B. Protonen) mit der Anfangsenergie E_0 und der Endenergie E_f lässt sich durch die Integration über den Kehrwert des Massenbremsvermögens berechnen. Diese Näherung wird im Englischen als „continuous slowing down approximation“ bezeichnet [Bohr 1913, Breuer 2000].

$$R = \int_{E_f}^{E_0} \left(\frac{dE}{\rho dz} \right)^{-1} dE$$

(Gleichung 15)

Die Reichweite wird im medizinischen Zusammenhang in der Einheit g/cm^2 angegeben. Der Energiebereich der in der Therapie verwendeten Protonen basiert auf der Gleichung 15. Zur Heilung von Augentumoren kommen Protonen mit einer Energie von ca. 70 MeV und einem Eindringvermögen von ca. 4 cm zum Einsatz. Für Zielvolumina im Körperstammbereich werden Protonenergien von 220 bis 250 MeV mit einem Eindringvermögen von max. 30 bis 40 cm verwendet [Oelfke 2002].

Für die Reichweite R der Protonen im Wasser in Abhängigkeit ihrer Anfangsenergie E_0 (zwischen 10 bis 250 MeV) gibt Bortfeld folgende Näherung mit $\alpha \approx 0.0022$ und $p=1.7$ an [Bortfeld 1997]:

$$R = \alpha E_0^p$$

(Gleichung 16)

Aufgrund der statistischen Natur der Wechselwirkung von Protonen mit Materie ist die tatsächliche Reichweite näherungsweise eine Gaußverteilung um die mittlere Reichweite.

Teilcheninduzierte Kernreaktionen führen zur Fluenzreduktion $-d\Phi/dz$ der Primärprotonen. Für die Fluenz kann folgende Näherungsformel angegeben werden [Bortfeld 1997]:

$$\Phi \approx 1 + 0.018(R_0 - z)^{0.87}$$

(Gleichung 17)

4.3 Dosis und Tiefendosiskurve

Die deponierte Dosis ist vom Energieverlust dE/dz , von der Fluenz Φ und der Dichte des Materials abhängig. Das Teilchenfeld beinhaltet jedoch unterschiedliche Teilchen verschiedener Energien. Für die Berechnung der tatsächlichen Dosis muss über die Energien und Atomzahlen integriert werden [Kraft 2000].

Dringt ein monoenergetischer, breiter Protonenstrahl entlang der z-Achse an der Stelle $z=0$ in ein homogenes Medium ein, so ergibt sich für die Tiefendosiskurve $D(z)$ aus der Divergenz der Energiefluenz $\Psi(z)$, welche sich aus dem Produkt der Teilchenfluenz $\Phi(z)$ und der kinetischen Energie $E(z)$ zusammensetzt, folgende Gleichung [Bortfeld 1997]:

$$\Psi(z) = \Phi(z)E(z) \tag{Gleichung 18}$$

$$D(z) = -\frac{1}{\rho} \left(\Phi(z) \frac{dE}{dz} + \gamma \frac{d\Phi(z)}{dz} E(z) \right) \tag{Gleichung 19}$$

Der erste Term in der Gleichung 19 beschreibt den Energieverlust durch die Coulomb-Wechselwirkung und beinhaltet das Massenbremsvermögen $S(E)$ eines geladenen Teilchens der Energie E . Neben der elektromagnetischen Wechselwirkung der Protonen mit den Elektronen tritt bei hohen Energien zusätzlich die hadronische Wechselwirkung mit den Kernen des Gewebes auf, welche zur Fragmentierung führen kann. Der zweite Term berücksichtigt diese Reduktion der primären Teilchenfluenz durch hadronische Wechselwirkungen. Der Faktor γ gibt den Energieanteil an, welcher durch inelastische Kernwechselwirkungen lokal absorbiert wird.

4.4 Strahlmodifikation in der Protonentherapie

Um die Protonenfelder dem dreidimensionalen Zielvolumen anzupassen, muss der schmale Protonenstrahl verbreitert werden. Dies geschieht durch eine Tiefenmodulation der Energie und der Reichweite der einzelnen Bragg Peaks. Ihre Superposition führt zu einem ausgebreiteten Bragg Peak, welches Spread Out Bragg Peak (SOBP) genannt wird (Abb. 9). Neben der Energiemodulation muss auch das laterale Querschnittsprofil des Protonenstrahls verbreitert werden.

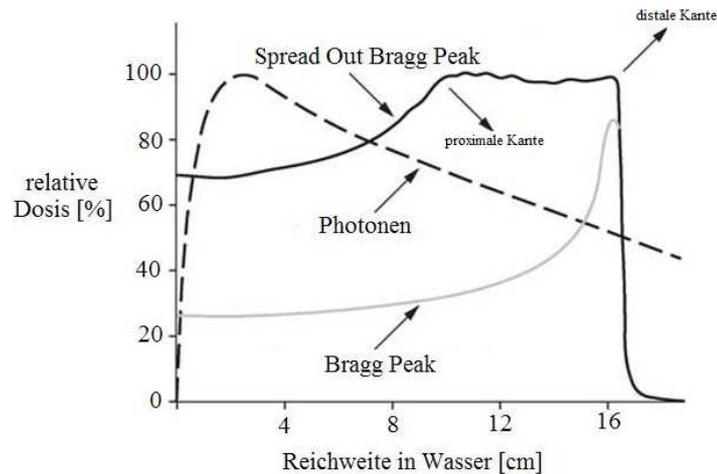


Abb. 9: Darstellung von SOBP (Spread Out Bragg Peak) und der Tiefendosiskurve eines einzelnen Bragg Peaks im Vergleich zu Photonen nach [Yock 2004]

4.4.1 Passive Energiemodulation

Bei dieser Methode liefert der Beschleuniger eine konstante Energie. Um die distale Dosisverteilung der Protonen an die distale Form des Zielvolumens anzupassen, werden sogenannte Kompensatoren („range compensator“) verwendet. Sie werden individuell für jeden Patienten angefertigt und führen zur Reduktion der Reichweite von Protonen im Gewebe.

Die Strahlenfelder werden mit Hilfe von individuell für jeden Patienten gefrästen Blenden an die Kontur des Zielvolumens angepasst. Sowohl Blenden als auch Kompensatoren werden an das Mundstück der Protonenmaschine am Strahlenausgang, genannt „snout“, angebracht.

Ein einzelner schmaler Protonenstrahl ist nicht in der Lage das gesamte Zielvolumen mit Dosis zu versorgen. Um eine Tiefenmodulation zu erzielen, wird ein Modulator verwendet, welcher aus mehreren Absorbern variabler Dicke besteht und aus einem schmalen Protonenstrahl ein SOBP („Spread Out Bragg Peak“) erzeugt. Somit erzeugt jeder einzelner Absorber einen schmalen Bragg Peak. Die Superposition einzelner Peaks führt zu einem SOBP bestehend aus einem Set einzelner Peaks mit abnehmender Tiefe und Energie. Zur Modulation werden unter anderem sogenannte Kammfilter („ridge filter“) verwendet [Chu 1993].

Der schmale Protonenstrahl, auch Spot genannt, muss auch in lateraler Richtung verbreitert werden, damit eine ausreichende Dosisdeposition im Zielvolumen erreicht wird. Für die laterale Verbreiterung des Strahlprofils werden generell zwei Methoden unterschieden: statisch passive und dynamisch aktive Systeme. Zu den passiven Systemen gehören unter anderem Streufolien. Ein durch passive Systeme verbreiteter Strahl wird als „broad beam“ bezeichnet. Zu den

dynamischen Methoden gehören sowohl Wobblers Systeme mit Dipolmagneten als auch Scanning Methoden [Chu 1993].

4.4.2 Scanning Verfahren und IMPT

Verfahren zur Abtastung einer Fläche sind Raster Scanning, Spot Scanning und Pixel Scanning [Chu 1993]. Im Allgemeinen besteht ein sogenannter Scanner aus 2 zueinander senkrecht positionierten Dipolmagneten. Ein Dipolmagnet wird für den schnellen Scan in x-Richtung und der zweite für den langsamen Scan in y-Richtung verwendet. Dabei wird die laterale Ebene, welche normal auf die Strahlachse steht, abgetastet. Durch die Tiefenmodulation, wie z.B. im Kapitel 4.4.1 beschrieben, ändert sich in z-Richtung die Lage der Bragg Peaks. Dies kann aber auch durch eine aktive Energievariation des Beschleunigers erfolgen. Die Bewegung in y-Richtung wird am Paul Scherrer Institut (PSI) in Villingen durch die Verschiebung des Patiententisches erreicht [Pedroni 1995].

Die Klassifikation der Scanning Methoden hängt von der Art und Weise ab, wie die einzelnen Spots bewegt werden. Beim Raster Scanning wird das Zielvolumen bei kontinuierlicher Strahlextraktion Schicht für Schicht abgetastet. Diese kontinuierliche magnetische Ablenkung führt zur Abtastung des Zielvolumens und wird z.B. in Northeast Proton Therapy Center (NPTC) in Bosten und in Cyclotron Research Center in Louvain-la-Neuve (Belgien) angewandt. Es werden sowohl die Scangeschwindigkeit als auch die Intensität des Strahls moduliert [Trofimov 2003]. Hier wird die Tiefenreichweite der Protonen durch die Änderung der Zyklotronenergie erreicht.

Im Unterschied zum Pixel Scanning kommt es bei der Spot Scanning Technik zu einer Überlappung der Spots [Chu 1993]. Beide Methoden beruhen auf die Bewegung des Spots zum nächstgelegenen Punkt, nachdem die vorgeschriebene Dosis in einem Punkt deponiert wurde. Im Allgemeinen werden die letzten zwei Abtastungsmöglichkeiten als diskretes Scanning bezeichnet, da der Strahl zwischen den Spotskans ein- und ausgeschaltet wird.

Ein wesentlicher Vorteil des Scanning Verfahrens ist die Abwesenheit von Streufohlen im Strahlengang, was zu einer Reduktion der Kernwechselwirkungen außerhalb des Patienten und somit zu einer Abnahme der Neutronenrate führt. Jedoch ist zu erwähnen, dass Scanning Techniken verglichen mit passiven Methoden generell eine größere Empfindlichkeit gegenüber Organverschiebungen aufweisen. Erneutes Abtasten des Zielvolumens in der Fraktionierung verbessert die Dosishomogenität gemäß der Wurzel aus der Anzahl der Fraktionen [Phillips

1992]. Im Gegensatz zur Bestrahlung mit passiver Energievariation erlauben Scanning Methoden eine bessere Konformität zur proximalen Seite des Zielvolumens (Abb. 10).

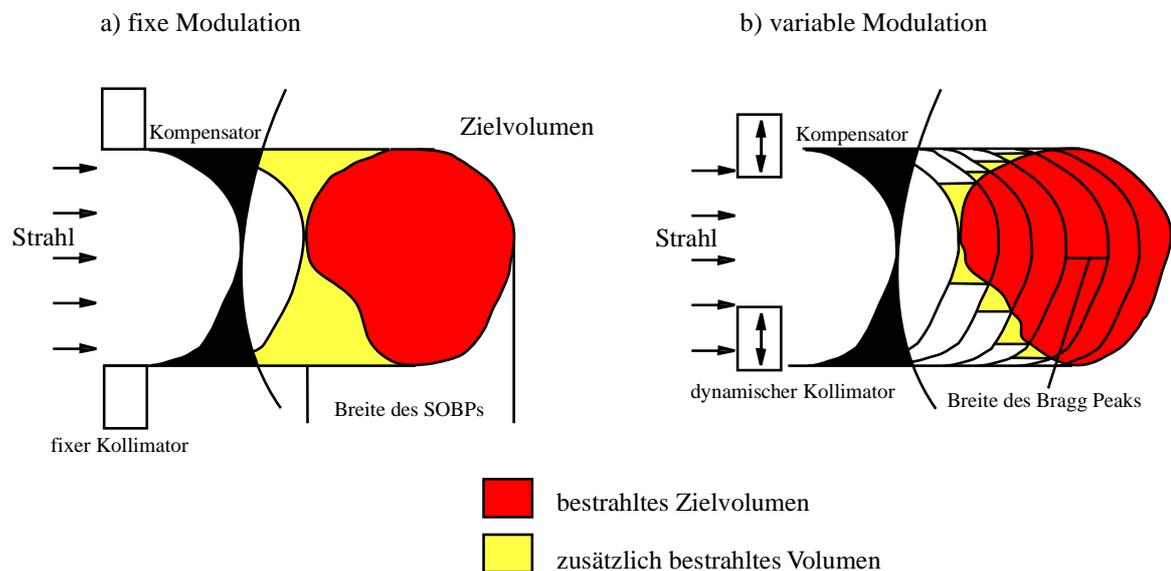


Abb. 10: a) fixe und b) variable Modulation in der Protonentherapie nach [Chu 1993]

Intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT) ist eine spezielle Technik der Protonentherapie. Generell erfordert jede Therapie mit Protonen eine Intensitätsmodulation. Als Beispiel sei hier die distale Verbreiterung des Bragg Peaks genannt, um ein Spread Out Bragg Peak zu erhalten. IMPT ist eine Technik, welche durch Supersposition mehrerer inhomogener Felder und ihre Optimierung, eine homogene Dosisverteilung im Zielvolumen ermöglicht [Lomax 1999]. Bei der intensitätsmodulierten Protonentherapie (IMPT) kommt die inverse Planung (siehe Kapitel 5.1), welche ähnlich der inversen Planung in der IMRT ist, zum Einsatz. Der wesentliche Unterschied zur IMRT ist ein zusätzlicher Freiheitsgrad, der durch die Variation der Energie einzelner Pencil Beams (Nadelstrahlen) erreicht wird. Eine sehr detaillierte Zusammenfassung zur Intensitätsmodulation wird in [Lomax 1999] beschrieben.

4.5 Vielfachstreuung, Energieverschmierung und Strahlfragmentierung

In diesem Kapitel werden der Einfluss der Strahlmodifikation auf den Dosisabfall und die Wechselwirkung der Protonen im Gewebe erläutert. Jegliche Materialien, welche zur Strahlmodifikation eingesetzt werden, führen generell zur Vielfachstreuung („multiple scattering“), Energieverschmierung („range straggling“) und zur Strahlfragmentierung („nuclear fragmentation“). Die genannten Wechselwirkungsprozesse treten ebenfalls auf, wenn Protonen das Gewebe durchqueren.

Beim Durchgang durch Materie kommt es zur Wechselwirkung des Protonenstrahls mit den Atomkernen des Targets. Hierbei tritt bei Protonenenergien ≤ 300 MeV Vielfachstreuung auf, dominiert durch den Prozess der Coulomb-Streuung (bzw. elastische Kernstreuung) [Breuer 2000]. Es kommt ebenfalls zu einer Wechselwirkung zwischen Protonen mit den Hüllenelektronen des Targetmaterials. Die Winkelverteilung der gestreuten Teilchen ist näherungsweise eine Gaußfunktion für kleine Winkel und dünne Absorber. Eine erste theoretische Behandlung der Streuung geladener Teilchen erfolgte durch Molière [Molière 1948]. Gottschalk zeigte, dass die Vielfachstreuung mit der Molière Theorie mit einer mittleren Genauigkeit von 1% und einer maximalen Abweichung von 5% verglichen mit experimentellen Daten beschrieben werden kann [Gottschalk 1992]. Die Coulomb-Streuung führt zur Divergenz und zur lateralen Verbreiterung des Strahls. Die Verbreiterung des lateralen Dosisabfalls wird durch Strahlkollimation nahe der Patientenoberfläche und bei kleinen Protonenreichweiten reduziert. Das Problem der Vielfachstreuung, welche vor allem beim Einsatz von passiven Systemen vorkommt, kann durch magnetische Ablenkung anstelle von Streufolien zur Strahlverbreiterung umgangen werden. Für Protonen mit der Energie von 70 MeV ergibt sich eine Aufweitung der Breite von 1.7 mm am Ende ihres Eindringvermögens (ca. 4.1 mm). Höherenergetische Protonenstrahlen mit 200 MeV können eine laterale Verbreiterung in der Größenordnung von 1 cm aufweisen [Oelfke 2002]. Bei der Verwendung schwerer geladener Teilchen, wie Helium- und Kohlenstoffionen, zeigen diese eine geringere laterale Verbreiterung [Chu 1993].

Die Verschmierung der Teilchenreichweiten ist eine Folge von Energieverlust und statistischen Schwankungen der Energie des Teilchenensembles um den Mittelwert, welche beim Durchgang der Protonen durch Materie auftritt. Für ein geladenes Teilchen mit der Energie E und der mittleren Reichweite R , kann die Verteilung der Reichweite in z -Richtung durch eine Gaußfunktion mit der Standardabweichung σ_z angegeben werden. Sowohl die Wechselwirkung in Materie als auch die Energieverschmierung des Beschleunigers tragen zu σ_z bei [Bortfeld 1997]. Eine Reduktion der Verschmierung kann erreicht werden, wenn zur Tiefenmodulation die aktive Energievariation des Beschleunigers eingesetzt wird.

Neben der elektromagnetischen Wechselwirkung der Protonen mit den Hüllenelektronen und der elastischen Kernstreuung sind auch inelastische Kernstreuung und teilcheninduzierte Kernreaktionen im Patienten bzw. in den Materialien (zur Strahlmodifikation) möglich. Bei der inelastischen Kernstreuung kommt es zur Emission von Bremsstrahlung. Durch Kernreaktionen (hadronische Wechselwirkung) kann das eindringende Proton aus dem Targetmaterial einzelne Nukleonen oder auch größerer Nukleonenpakete (Cluster) auslösen. Es werden vor allem Sekundärteilchen, wie Protonen, Neutronen und Alphateilchen, emittiert, welche zu einer

Erhöhung der Relativen Biologischen Wirksamkeit (RBW) führten. Bei einem SOBPs beeinflussen hauptsächlich Protonen und Alphateilchen als Sekundärteilchen die proximale Seite des Bragg Peaks. Hier kommt es zu einer Erhöhung der RBW [Paganetti 2002b]. Im Bragg Peak ist die RBW nahezu durch die Primärprotonen bestimmt, da mit zunehmender Tiefe die Fluenz (Anzahl der Teilchen pro cm^2) der Sekundärteilchen abnimmt. Die Neutronen, welche bei den Kernreaktionen freigesetzt werden, deponieren ihre Energie vor allem distal nach dem definierten Bragg Peak. Paganetti gibt bei einem Neutronen-Qualitätsfaktor von 10 eine Erhöhung der vorgeschriebenen Dosis durch Neutronen von 0.5% an. Die Erhöhung der Dosis ist von der Größe des SOBPs abhängig [Paganetti 2002b].

5. Bestrahlungsplanung

Der erste Schritt der Bestrahlungsplanung ist das Einlesen des Patientendatensatzes, welcher meist auf CT (Computertomographie) bzw. MR (Magnetresonanz) basiert. Die CT-Hounsfield Werte korrelieren mit der Elektronendichte des Gewebes und erlauben somit direkt die anschließende Dosisberechnung. Der nächste Schritt besteht in der Segmentierung vom Zielvolumen und von den Risikoorganen (Organs At Risk, OAR), wobei im Allgemeinen der Planer manuell mit der Maus die entsprechenden Strukturen umrandet. Das Zielvolumen wird vom Radioonkologen festgelegt. Das Clinical Target Volume (CTV) umschließt das Tumolvolumen (Gross Tumor Volume, GTV), um mögliche unsichtbare Ausläufer des Tumorgewebes zu berücksichtigen. Ein weiterer Sicherheitsabstand, genannt Planning Target Volume (PTV), beinhaltet jene Fehlerquellen, welche durch Organbewegung und Patientenpositionierung verursacht werden [ICRU 50, 62].

Der nächstfolgende Schritt ist die Definition der Teilchenart und ihrer Energie, der Einstrahlrichtungen und der Anzahl der Felder mit der jeweiligen Gewichtung sowie die eventuell notwendige Wahl der Strahlmodifikation. Nach der Festlegung der genannten Parameter kann die Vorausberechnung der applizierten Dosis, welche vom Radioonkologen nach vorgegebenen Tumorprotokollen festgelegt wird, gestartet werden. Dies ist der Ablauf der Vorwärtsplanung, welche sich von der inversen Planung unterscheidet.

Für die Dosisberechnung existieren unterschiedliche Modelle, auf die später eingegangen wird. Nach der Dosisberechnung muss der vorliegende Plan bewertet und überprüft werden, ob die definierten Parameter zu einer akzeptablen Dosisverteilung sowohl im Zielvolumen als auch in den Risikoorganen führen. Die Dosisverteilung in den einzelnen Schichten wird mit Hilfe von Isodosenlinien (Linien, welche Punkte gleicher Dosis in einer Ebene verbinden) veranschaulicht. Anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) kann gezeigt werden, welcher prozentuelle Anteil eines Organs mit der auf der x-Achse angegebenen Dosis bestrahlt wird. Dies ist die Darstellung eines kumulativen Dosis-Volumen-Histogramms (Abb. 11). Ein differentielles DVH gibt das prozentuelle Volumen des bestrahlten Organs im Dosisintervall an.

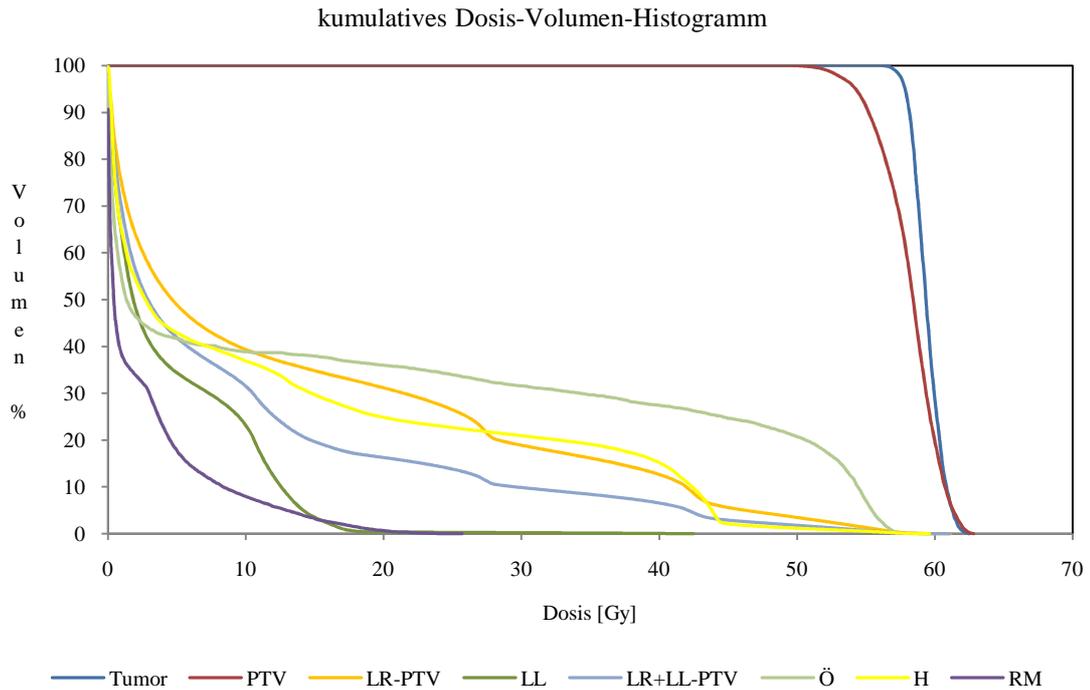


Abb. 11: kumulatives DVH resultierend aus der Bestrahlungsplanung eines Lungenkarzinoms
 PTV=Planning Target Volume, LR=Lunge rechts, LL=Lunge links, Ö=Ösophagus, H=Herz, RM=Rückenmark

Wichtige Anforderung an den optimalen Plan sind vor allem die Dosishomogenität im Zielvolumen und die Einhaltung von Toleranzdosen der Risikoorgane. Biologische und physikalische Modelle, welche zur Berechnung der Normalgewebekomplikationsrate (Normal Tissue Complication Probability, NTCP, Kapitel 6) und der Tumorkontrollrate (Tumor Control Probability, TCP, Kapitel 7) dienen, können ebenfalls zur Planevaluierung herangezogen werden. Falls der Plan die gewünschten Anforderungen nicht erfüllt, wird er solange iterativ modifiziert, bis ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht ist. Nach der Bestrahlungsplanung wird der Patient in mehreren Fraktionen bestrahlt. Eine mögliche Standardfraktionierung ist z.B. eine tägliche Bestrahlung (5 Tage in der Woche) des Zielvolumens mit einer Dosis von 2 Gy pro Fraktion innerhalb von 5 bis 6 Wochen.

5.1 Inverse Planung

In der Bestrahlungsplanung unterscheidet man generell zwei Methoden, welche zur Erzielung optimierter Pläne zur Behandlung des Patienten dienen: die Vorwärtsplanung und die inverse Planung. Aufgrund der Komplexität und der Anzahl möglicher Fluenzprofile kommt für die IMRT nur eine Optimierung basierend auf der inversen Planung in Frage [Bortfeld 1999]. Dies gilt auch für den Fall der Therapie mit gescannten Protonen (IMPT).

Bei der Vorwärtsplanung (konventionelle Planung) wird zuerst die gewünschte Strahlgeometrie (Einstrahlrichtung, Gewichtung der einzelnen Strahlenfelder, Strahlmodifikation durch Keile

bzw. Multileaf Kollimatoren, usw.) definiert. Nach der Berechnung der dreidimensionalen Dosisverteilung wird über eine Änderung der obigen Parameter entschieden, um eventuell eine bessere Dosisdeposition im Zielvolumen und eine bessere Schonung des Normalgewebes zu erzielen. Dieser Prozess wird so oft wiederholt, bis eine optimale bzw. akzeptable Dosisverteilung gefunden ist.

In der inversen Planung wird das gewünschte Endergebnis vordefiniert. Hierbei werden unter anderem Optimierungskriterien, wie die maximale und minimale Dosis im Zielvolumen und in den Risikoorganen, die gewünschte Dosisverteilung oder biologische Parameter wie NTCP und TCP, spezifiziert. Somit werden aus der Form des Zielvolumens sowie unter Berücksichtigung der Optimierungsparameter die Fluenzprofile berechnet. Das Kernstück des Optimierungsalgorithmus zur Bestimmung der Fluenzprofile ist die Zielfunktion (auch „objective function“, „score function“ oder „cost function“ genannt), welche die oben genannten Randbedingungen und Optimierungsparameter enthält. Für die Qualitätsbewertung von Bestrahlungsplänen existieren sowohl physikalische als auch biologische Zielfunktionen [Brahme 1995]. Physikalische Zielfunktionen sind ausschließlich durch physikalische Größen (Abweichung der Dosis von der Solldosis im Zielvolumen, maximale Dosis im Normalgewebe, usw.) und biologische Zielfunktionen durch radiobiologische Größen (NTCP und TCP) definiert. Die meisten Bestrahlungsplanungsprogramme für die inverse Planung basieren auf Iterationsverfahren, welche etliche Pläne generieren und anhand der Zielfunktion evaluieren. Die Zielfunktion ist ein Maß für die Qualität des Bestrahlungsplans. Bei jedem Iterationsschritt wird versucht, je nach Zielfunktion, diese solange zu minimieren bzw. zu maximieren, bis das Optimierungsziel der minimalen bzw. maximalen Zielfunktion gefunden wird.

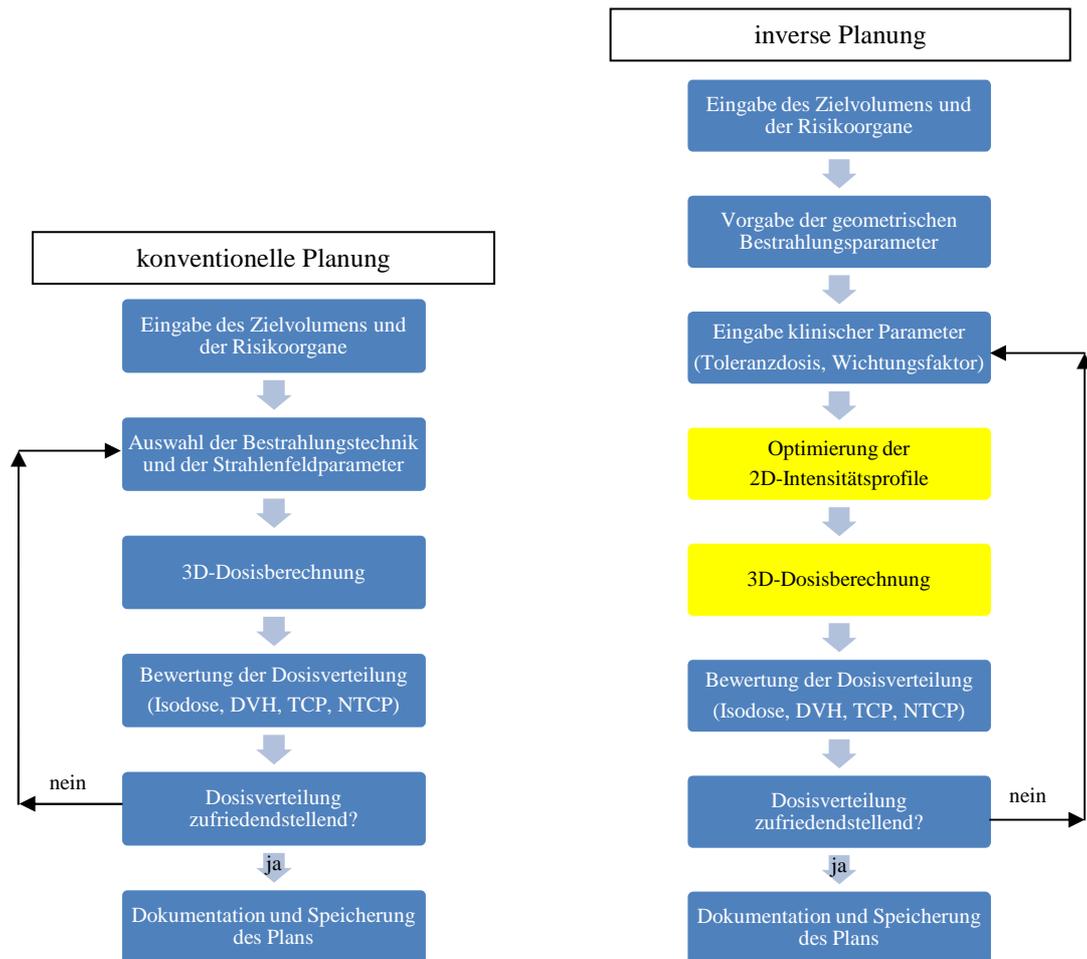


Abb. 12: Ablauf der konventionellen und der inversen Planung nach [Bortfeld 1998]

5.2 Optimierungsverfahren

Das inverse Problem hat keine exakte Lösung, da keine physikalische, nicht-negative Fluenzprofile existieren, welche die gesamte vorgeschriebene Dosis ohne jegliche Belastung des umliegenden Normalgewebes im Zielvolumen deponieren. Somit werden im Allgemeinen Näherungslösungen mit Hilfe von Optimierungsverfahren ermittelt [Bortfeld 1990]. Optimierungskriterien, welche von Redpath zusammengefasst wurden, beinhalten vor allem zwei wichtige Punkte: der Dosisgradient im Tumor und die unerwünschte Dosis in den Risikoorganen sollen minimiert werden [Redpath 1976].

Die Pionierarbeit in der IMRT Optimierung leistete unter anderem Brahme durch analytische Methoden [Brahme 1982]. Hier werden CT-Rekonstruktionsverfahren (gefilterte Rückprojektion) zur Berechnung der Fluenzmatrizen verwendet. Eine Integralgleichung, die das laterale Dosisprofil eines Photonenstrahls mit der resultierenden Dosisverteilung verbindet, wurde aufgestellt und für den vereinfachten Fall eines Zylinderphantoms gelöst.

Ziel der Optimierung ist die Minimierung bzw. die Maximierung der Zielfunktion. Die gängigsten Optimierungsprozesse auf dem Gebiet der Bestrahlungsplanung sind das Gradientenverfahren und die Methode des Simulated Annealing. Beide iterativen Verfahren gehen von einem geeigneten Startwert für die Intensitätsprofile bzw. für andere Optimierungsparameter aus und verändern diese solange, bis das Optimum erreicht ist. Sie unterscheiden sich in der Methode, wie die Schritte in Richtung des Optimums ermittelt werden. Die Methoden der mathematischen Optimierung werden in deterministische und stochastische Kategorien eingeteilt.

Das Gradientenverfahren bzw. das Verfahren des steilsten Abstieges ist ein deterministischer Prozess. Diese iterative Methode benötigt für den Einsatz in der inversen Planung eine Zielfunktion, welche optimiert werden muss. Die Suchrichtungen sind durch den Gradienten der Zielfunktion vorgegeben. Bei der Iteration nähert man sich Schritt für Schritt im Idealfall dem Optimum der Zielfunktion. Enthält die Zielfunktion mehrere Extrema (Minima bzw. Maxima je nach Zielfunktion), konvergiert das Gradientenverfahren zum nahegelegenen Extremum. Somit können Gradientenverfahren in lokalen Minima bzw. Maxima hängen bleiben und möglicherweise eine nicht-optimierte Lösung liefern. Die Zielfunktionen als Funktionen der Intensitätsprofile haben aber im Allgemeinen nur ein Optimum, das zugleich das globale Optimum ist [Bortfeld 2002].

Die intensitätsmodulierte Bestrahlungsplanung im XiO[®] basiert auf dem Verfahren des konjugierten Gradienten („conjugate gradient optimization algorithm“) [Nocedal 1999, Press 2002]. Dieser Algorithmus ist eine spezielle Methode des Gradientenverfahrens. Die Optimierungsmethode verwendet den negativen Gradienten einer Zielfunktion, um das Minimum einer Zielfunktion zu finden. Das Minimum dieser Funktion wird dann erreicht, wenn die beste Kombination von „beamlet“-Intensitäten bzw. „beamlet“-Gewichtungen gefunden ist, welche eine ausreichende Auslastung des Tumors und eine Limitierung der Dosis in den Risikoorganen erlauben¹. Die Zielfunktion („cost function“) beim Verfahren des konjugierten Gradienten ist definiert als die Summe von mehreren Zielfunktionen („objective functions“ oder „objectives“). Jede „objective“-Funktion beinhaltet Dosisziele bzw. Dosisvolumenziele. Der Gradienten einer Zielfunktion ist ein normierter Vektor, der sich aus den partiellen Ableitungen der „objectives“ nach der „beamlet“-Gewichtung zusammensetzt. Dieser Gradient wird mit -1 multipliziert, um die Suchrichtung nach dem Minimum der Zielfunktion zu definieren. Das Gradientenverfahren besteht aus vielen Iterationen. Für jede Iteration muss ein Gradient und seine negative Richtung berechnet werden, bis ein Minimum der Zielfunktion gefunden wurde. Die Suche nach dem negativen Gradienten wird im Englischen „line search“ genannt [Nocedal 1999, Press 2002]. Das bei einem „line search“ gefundene Minimum ist meist nicht das globale

¹ Ein Strahl wird in mehreren Teilstrahlen, genannt „beamlet“, unterteilt.

Minimum der Zielfunktion. Es ist stets das Minimum in diese Richtung. Die Optimierung iteriert für eine bestimmte Anzahl der Zyklen bzw. solange bis die Zielfunktion konvergiert. Dies ist der Fall, wenn die aktuelle Zielfunktion nicht wesentlich besser als die letzte Evaluierung ist. Im XiO[®] kann der Benutzer sowohl die Anzahl der Iterationen als auch das Konvergenzkriterium festlegen. Die Zielfunktion hat folgende Form:

$$F = \sum_{\sigma=1}^m f_{\sigma} = \sum_{\sigma=1}^m \frac{w_{\sigma}}{n} \sum_{i=1}^n g_{\sigma}(D_i)$$

(Gleichung 20)

Die Zielfunktion F ist die Summe aus den Teilfunktionen f_{σ} mit den „objectives“ σ . Der Parameter w_{σ} beschreibt die Gewichtung der „objectives“, n die Anzahl der Voxeln in der jeweiligen Struktur für das „objective“ σ , D_i die Dosis im Voxel i und g_{σ} die Teilfunktion im Voxel i, welche z.B. folgende Form besitzen kann:

$$g_{\sigma}(D_i) = (D_i - D_0)^2$$

(Gleichung 21)

D_0 gibt hier die definierte Zieldosis an. Somit beschreibt diese Funktion die quadratische Abweichung der Istdosis im Voxel i von der Solldosis [XiO[®]a].

Ein stochastischer Algorithmus ist das Simulated Annealing [Kirkpatrick 1983]. Diese Optimierungsmethode wurde von Webb für die IMRT eingeführt [Webb 1989]. Bei dieser Methode werden in der inversen Bestrahlungsplanung mit Hilfe von Zufallsgeneratoren ausgehend von einer Fluenzkonfiguration neue Konfigurationen erzeugt. Somit wird die Suchrichtung zufällig ermittelt. Führt dies zu einem verbesserten Wert der Zielfunktion, wird diese Konfiguration akzeptiert und von hier aus weiter gesucht. Stochastische Methoden erlauben generell ein Herausspringen aus einem lokalen Minimum bzw. Maximum der Zielfunktion. Am Ende des Iterationsprozesses wird im Idealfall ein optimales Extremum erreicht. Im Vergleich zu den deterministischen Algorithmen ist Simulated Annealing aufgrund des rechenzeitaufwendigen, zufälligen Durchlaufens des Suchraums relativ langsam. Nähere Details zur Implementierung des Simulated Annealings in die IMRT findet man in [Webb 1989 und 1991].

Es existieren eine Reihe von Optimierungsverfahren, welche nicht nur in der inversen Planung zum Einsatz kommen. Unter deterministischen Methoden findet man die Lineare und die Quadratische Programmierung [Hilbig 2002, Rosen 1991, Redpath 1976]. Ziel der Linearen Optimierung ist die Minimierung oder Maximierung einer linearen Zielfunktion von endlich vielen Variablen unter Einhaltung einer endlichen Anzahl von Nebenbedingungen, die als lineare

Gleichungen bzw. Ungleichungen vorliegen. Die Quadratische Programmierung unterscheidet sich von der Linearen nur durch das Zulassen von quadratischen Termen in der Zielfunktion. Ein weiteres stochastisches Verfahren ist der Genetische Algorithmus [Langer 1996]. Hier wird ausgehend von einer Anfangspopulation versucht, durch genetische Operatoren (Mutation, Rekombination und Selektion) ein Optimum zu finden.

5.3 Dosismodelle für die Photonentherapie

Die Grundlage der Therapieplanung ist die rechnerische Simulation der Dosisdeposition im Patienten anhand unterschiedlicher Modelle, auf die im Folgenden eingegangen wird.

5.3.1 Korrekturbasierte Verfahren

Korrekturbasierte Verfahren zur Dosisberechnung sind phänomenologische Modelle, welche auf die Korrektur von bereits gemessenen, dosimetrischen Kenndaten beruhen. In einem Wasserphantom werden für eine große Anzahl von Feldern typische Größen, wie z.B. Tiefendosiskurven und laterale Dosisprofile, bestimmt. Die Dosis ergibt sich aus dem Produkt verschiedener auf einen Referenzstrahl bezogener dosimetrischer Verhältnisse, wie z.B. der Tiefendosiskurve, und den lateralen Größen [Richter 1998b]. Die Gewebehomogenitäten des Patienten im Vergleich zum homogenen Wasserphantom erfordern Korrekturen in der Dosisberechnung. Eine Zusammenfassung der Korrekturverfahren findet man in [Ahnesjö 1999]. Alle üblichen Inhomogenitätskorrekturmethode berücksichtigen nur Inhomogenitäten längs der Richtung des Photonenstrahls. Laterale Dichteschwankungen werden nicht berücksichtigt. Die Anwendung korrekturbasierter Verfahren beschränkt sich auf die Bestrahlung regulär geformter Felder [Bortfeld 2002]. Eine korrekturbasierte Methode ist der Clarkson Algorithmus, welcher im Bestrahlungsplanungssystem XiO[®] ebenfalls implementiert ist. Der Algorithmus berücksichtigt zwar die Inhomogenitäten im Patienten, jene des Strahlenfeldes hervorgerufen durch den Einsatz von einem Bolus sowie die Transmission der Strahlung durch ein Multileaf Kollimator, Keile oder Blöcke, vernachlässigt aber die Streuung durch Keile, durch die unterschiedlichen Gewebedichten und durch die Oberflächenkrümmung.

Elegantere und heute übliche Methoden zur Berechnung der Dosis sind kernbasierte bzw. kernbasierte Verfahren und die Monte-Carlo Methode.

5.3.2 Kernelbasierte Verfahren

Die deponierte Energie im Patienten hängt in erster Linie von den Eigenschaften des vom Beschleuniger emittierten Strahls ab. Diese primären Strahlprofile werden experimentell bestimmt und in die Dosisberechnung integriert. Zweitens ist die Energiedosis im Patienten von den Wechselwirkungen der beschleunigten Teilchen im Gewebe abhängig (Streustrahlungsanteil). Kernelbasierte Verfahren sind unter anderem der FFT (Fast Fourier Transformation)-Convolution und der Multigrid Superposition Algorithmus, welche im Planungssystem XiO[®] implementiert sind. Bei diesen Verfahren wird die Dosis durch eine mathematische Faltung der TERMA („Total Energy Released per unit Mass“) mit dem Dosiskern bestimmt. Die TERMA setzt sich aus dem Produkt der Energiefluenz (Photonenfluenz multipliziert mit der Photonenenergie) im Medium und dem Massenschwächungskoeffizienten für diese Energie zusammen [XiO[®]b]. Der Dosiskern (bzw. Dosiskernel) repräsentiert den Energietransport und die Dosisdeposition von Sekundärteilchen in Abhängigkeit vom Ort der primären Teilchenwechselwirkung [Ahnesjö 1999]. Beide Algorithmen basieren auf Punktkerne. Diese beschreiben die deponierte Energie in ein unendliches Medium um den Ort der Wechselwirkung des primären Photons [Mackie 1985, Mohan 1986, Ahnesjö 1987]. Kernels werden meist mit Hilfe von Monte-Carlo Codes berechnet [Ahnesjö 1999].

Das Faltungsintegral für eine monoenergetische Bestrahlung eines homogenen Phantoms mit parallelen Strahlen hat im Allgemeinen folgende Form [Ahnesjö 1999]:

$$D(\vec{r}) = \iiint_V T(\vec{s}) h(\vec{r} - \vec{s}) d^3s$$

(Gleichung 22)

$T(\vec{s})$ ist die TERMA von der Primärphotonenfluenz im Volumenelement d^3s , und $h(\vec{r} - \vec{s})$ ist der Punktkern. Die obige Formel wird für Inhomogenitäten und polyenergetische Strahlung modifiziert. Ist der Kernel räumlich invariant, kann das Faltungsintegral relativ schnell im Fourierraum für den homogene Fall gelöst werden [Boyer 1985, Ostapiak 1997]. Der Superposition Algorithmus liefert im Gegenwart von Gewebeinhomogenitäten eine präzisere Dosisberechnung als der Convolution Algorithmus und ist somit auch langsamer [Miften 2000].

5.3.3 Monte-Carlo Methode

Die Monte-Carlo Methode ist das genaueste Verfahren zur Dosisberechnung, da sie die mikroskopischen Prozesse der Dosisdeposition mit einer hohen Präzision beschreibt [Andreo 1991]. Sie ist die einzige Technik, die alle Aspekte der Photonen- und Elektronen-Wechselwirkung in einem heterogenen Phantom berücksichtigt [Ma 1999]. Der Weg einzelner Photonen durch das Gewebe wird hier mikroskopisch verfolgt und simuliert. Mit Hilfe von Zufallsgeneratoren werden Zufallszahlen generiert, die den Wechselwirkungsort primärer Teilchen, die Art der Wechselwirkung als auch die Wege der gestreuten Teilchen bis zur nächsten Wechselwirkung bestimmen. Um statistische Fehler und Unsicherheiten zu begrenzen, muss eine große Anzahl von Teilchen verfolgt werden. Die Teilchenzahl befindet sich in der Größenordnung von 10^6 [Krieger 1997]. Die gesuchte makroskopische Dosisverteilung ergibt sich als Mittelwert der zufälligen mikroskopischen Dosisdepositionen vieler Teilchen. Zur Berechnung von Dosisverteilungen im Patienten schließen die notwendigen Rechenzeiten bisher den Einsatz des Monte-Carlo Verfahrens in der klinischen Routine aus [Bortfeld 2002].

5.4 Dosismodelle für die Protonentherapie

Die in der Protonentherapie eingesetzten Algorithmen sind unter anderem Monte-Carlo, Ray Tracing, Pencil Beam, Differential Pencil Beam und Broad Beam. Wie bereits erwähnt, arbeitet die Monte-Carlo Technik zwar mit einer sehr hohen Präzision, jedoch ist der Einsatz aufgrund sehr langer Rechenzeiten in der klinischen Routine noch nicht möglich. Die Methode der Ray Tracing gehört zu den ungenauesten Algorithmen in der Protonentherapie, da sie nur den Energieverlust, jedoch nicht die Streuung der Teilchen, berücksichtigt. Somit können z.B. die Strahlaufweitung mit zunehmender Tiefe, Hot- und Coldspots nicht beschrieben werden. Dies könnte eine inkorrekte Einschätzung der deponierten Dosis im Zielvolumen und/oder in den Risikoorganen zur Folge haben [Petti 1996].

Die Algorithmen in der Protonentherapie unterscheiden sich von jenen in der Photonentherapie vor allem in der Beschreibung der physikalischen Wechselwirkungsprozesse. Die Protonendosisberechnung im Planungssystem XiO[®] basiert auf der Methode von Hong [Hong 1996]. Sowohl der Pencil Beam als auch der Broad Beam Algorithmus berücksichtigen die im Strahlengang befindlichen Elemente, wie z.B. Blenden und Blöcke, den Luftspalt zwischen den Elementen und dem Patienten, die Streustrahlung und die Gewebedichte. Ähnlich wie zum Gaußschen Pencil Beam Modell für Elektronen [Hogstrom 1981] setzt sich die Dosisverteilung aus einem „central-axis term“ und einem „off-axis term“ zusammen. Der „central-axis“-Term bezieht sich auf gemessene Tiefendosiskurven in einem Wasserphantom, und der „off-axis“-Term

beschreibt die laterale Dosisverteilung durch die Coulomb-Vielfachstreuung verursacht durch Elemente zur Strahlmodifikation und durch den Patienten (eine Gaußverteilung für kleine Streuwinkel). Die Berechnung der Coulomb-Streuung basiert auf der Methode von Gottschalk [Gottschalk 1992]. Zuerst wird die Dosis in einem Punkt verursacht durch einen einzelnen Pencil Beam berechnet und dann über alle Punkte integriert. Beim schnelleren Broad Beam Algorithmus wird die Dosis in jedem Punkt durch die Multiplikation des Tiefendosisterms (gleicher Term wie beim Pencil Beam) mit einem vereinfachten „off-axis“-Term berechnet.

Der Pencil Beam Algorithmus für die intensitätsmodulierte Protonentherapie im XiO[®] beruht auf der Methode von Soukup [Soukup 2005]. Prinzipiell ist auch hier der Algorithmus ähnlich jener für Elektronen vorgeschlagen von Hogstrom [Hogstrom 1981]. Wesentliche Unterschiede finden sich in der Beschreibung der physikalischen Wechselwirkungen von Protonen mit Materie. Für eine präzise Berechnung wird jeder Spot in mehrere Subspots unterteilt. Die Dosisverteilung eines Spots setzt sich somit aus der Dosisverteilung der einzelnen Subspots zusammen. Hierbei werden sowohl die nuklearen Beiträge (meist sekundäre Protonen) als auch die Beiträge aus der Coulomb-Vielfachstreuung berücksichtigt. Die Dosis beinhaltet das Massenbremsvermögen im Bezug auf jenes des Wassers [Fippel 2004], integrale Tiefendosiskurven und Beiträge der lateralen Strahlverbreiterung. Zur Optimierung der Spotgewichtung kommt die inverse Planung zum Einsatz. Wie bei der IMRT wird auch bei der IMPT im XiO[®] die Zielfunktion durch das Verfahren des konjugierten Gradienten minimiert [Soukup 2005].

6. Normalgewebekomplikationsrate (NTCP)

Zur Berechnung der Normalgewebekomplikationsrate (NTCP), welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer definierten Komplikation (Endpunkt) innerhalb der fünf aufeinanderfolgenden Jahren nach Beendigung der Strahlentherapie angibt, werden in diesem Kapitel folgende Modelle vorgestellt:

- Lyman Modell
- Schultheiss Modell
- Källman k Modell
- Källman s Modell

6.1 Lyman Modell

Das empirische Lyman Modell [Lyman 1985] ist eines der meist verwendeten Modelle in der Strahlentherapie zur Berechnung der Komplikationsrate in Abhängigkeit der homogen applizierten Dosis und des bestrahlten Volumens eines Risikoorgans (OAR). Das Modell beinhaltet drei wesentliche organspezifische Parameter (TD_{50} , m und n), welche die Sensibilität eines Risikoorgans gegenüber Strahlung in Abhängigkeit vom bestrahlten Volumen und von der Organstruktur angeben. Die nach Lyman definierte NTCP basiert auf einer Fehlerfunktion („error function“) und beschreibt eine sigmoide Dosiswirkungskurve für eine homogene Dosisverteilung.

$$NTCP(D, v) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp\left(-\frac{u^2}{2}\right) du$$

(Gleichung 23)

$$t = \frac{D - TD_{50}(v)}{m \cdot TD_{50}(v)}$$

(Gleichung 24)

$$v = \frac{V}{V_{ref}}$$

(Gleichung 25)

Zur Berechnung der Toleranzdosis eines Volumenanteils $TD_{50}(v)$ wird folgende Beziehung verwendet:

$$TD_{50}(1) = TD_{50}(v) v^n$$

(Gleichung 26)

Nach dem Überschreiten der volumenabhängigen Toleranzdosis $TD_{50}(v)$ wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% eine definierte Komplikation (Endpunkt) auftreten.

$TD_{50}(1)$ gibt die Toleranzdosis für die Bestrahlung des gesamten Risikoorgans (Volumen=100%) an, V_{ref} beschreibt das Referenzvolumen (meist das Gesamtvolumen) und v das partielle Volumen, m repräsentiert die Steigung der Dosiswirkungskurve, und n ist ein Maß für den Volumeneffekt. Der Volumeneffekt wird anhand der Abbildungen 13 und 14 bei der Bestrahlung der Lunge und des Ösophagus erklärt.

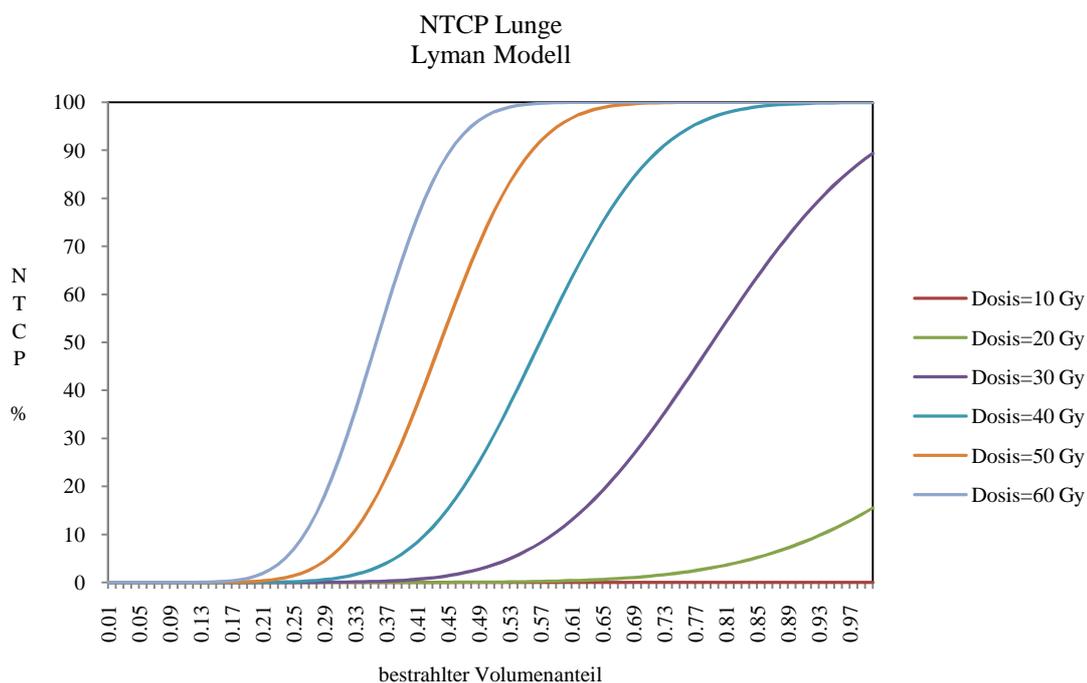


Abb. 13: bestrahlter Volumenanteil der Lunge vs. NTCP berechnet mit dem Lyman Modell und den Burman Parametern

Für eine applizierte Dosis in der Lunge steigt die NTCP in Abhängigkeit vom bestrahlten Volumen erst ab einem bestimmten Schwellenvolumen (Abb. 13). Beim Überschreiten dieses Volumens kommt es zu einer Zunahme der NTCP in Abhängigkeit von der applizierten Dosis in diesem Volumenanteil. Somit zeigt das Risikoorgan Lunge ein Schwellenwert-Verhalten, welches mit einem großen Volumeneffekt und einem großen Wert für den Volumenparameter n des Lyman Modells verbunden ist ($n = 0.87$, [Burman 1991]). Dieses Verhalten ist typisch für Organe mit einer parallelen Struktur.

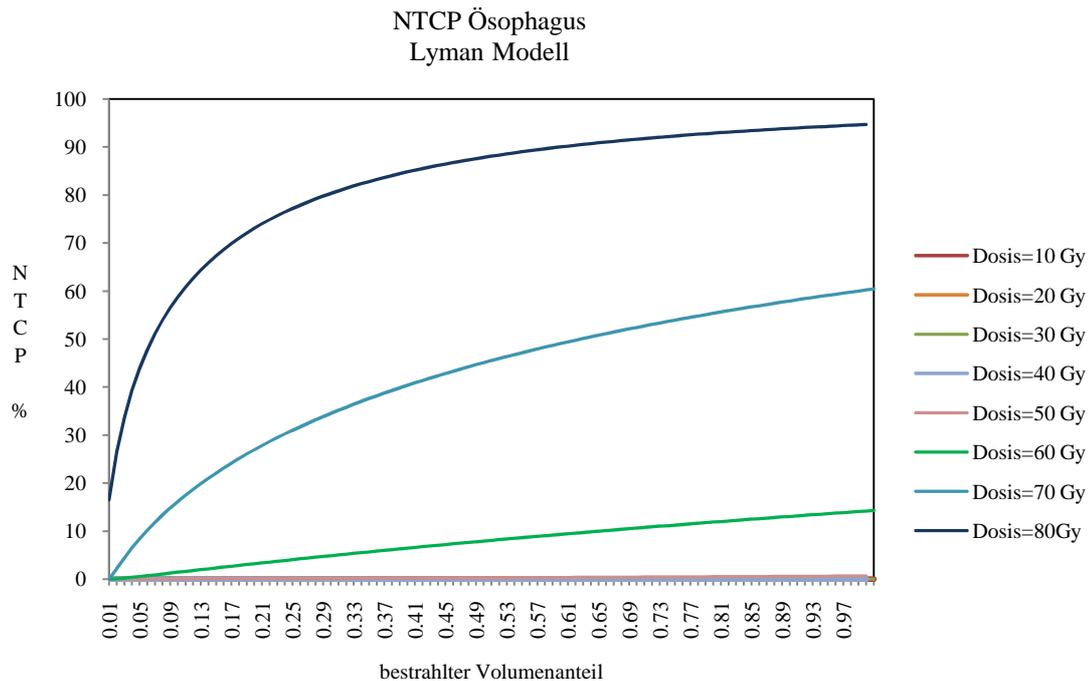


Abb. 14: bestrahlter Volumenanteil des Ösophagus vs. NTCP berechnet mit dem Lyman Modell und den Burman Parametern

Die Speiseröhre mit dem Parameter $n=0.06$ [Burman 1991] charakterisiert einen kleinen Volumeneffekt bzw. eine kleine Volumenabhängigkeit. Dass dieses Risikoorgan kein Schwellenwert-Verhalten zeigt, liegt an der seriellen Struktur der Speiseröhre. Prinzipiell ist hier die NTCP nur dann gleich Null, wenn kein Volumen des Risikoorgans bestrahlt wird (Abb. 14).

Toleranzdosen für unterschiedliche Organe und Volumina wurden erstmals von Emami [Emami 1991] publiziert. Basierend auf diesen Werten führte Burman eine Anpassung der Parameter Sets TD_{50} , m und n an das Lyman Modell durch [Burman 1991]. Es ist anzumerken, dass die Toleranzdosen von Emami nicht auf wissenschaftliche Untersuchungen bzw. Daten beruhen, sondern den Konsens einiger prominenter Strahlentherapeuten repräsentieren. Besonders zu erwähnen ist, dass bei den Parametern der Lunge keine Dichtekorrektur berücksichtigt wurde.

6.2 Schultheiss Modell

Zur Berechnung der $NTCP(D, V_{ref})$ eines Referenzvolumens schlägt Schultheiss die logistische Funktion vor [Schultheiss 1983].

$$NTCP(D, V_{ref}) = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}(V_{ref})}{D}\right)^k}$$

(Gleichung 27)

Wie beim Lyman Modell ist auch hier V_{ref} meist das Gesamtvolumen des Organs ($V_{\text{ref}}=1$). Für einen Volumenanteil v eines Organs mit der applizierten Dosis D im v ergibt sich die NTCP(D,v) aus der folgenden Gleichung:

$$\text{NTCP}(D, v) = 1 - [1 - \text{NTCP}(D, V_{\text{ref}})]^v \quad (\text{Gleichung 28})$$

$$v = \frac{V}{V_{\text{ref}}} \quad (\text{Gleichung 29})$$

TD_{50} beschreibt die Toleranzdosis des Organs, D definiert die homogen applizierte Dosis im Volumen V (Volumenanteil v), und k ist proportional zur Steigung γ der Dosiswirkungskurve bzw. Dosiskomplikationskurve ($k=4\gamma$). Wenn TD_{50} und TD_5 bekannt sind, dann wird k mit folgender Formel berechnet [Schultheiss 1983]:

$$k = \frac{\ln 19}{\ln \left(\frac{TD_{50}}{TD_5} \right)} \quad (\text{Gleichung 30})$$

Analog wie bei TD_{50} führt eine Überschreitung der Toleranzdosis TD_5 mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% zu einer Normalgewebekomplikation.

Bei einer inhomogenen Dosisverteilung wird das Risikoorgan in Substrukturen (Subvolumina) unterteilt. Man nimmt an, dass jede Substruktur eine nahezu homogene Dosisverteilung zeigt. Wenn $\{D\}$ die Dosisverteilung und d_i jene homogene Dosis im Subvolumen v_i repräsentieren, dann nimmt das logistische Schultheiss Modell folgende Form an:

$$\text{NTCP}(\{D\}, v) = 1 - \prod_i [1 - \text{NTCP}(d_i, V_{\text{ref}})]^{v_i} \quad (\text{Gleichung 31})$$

Die Wertepaare (d_i, v_i) sind jene aus dem differentiellen Dosis-Volumen-Histogramm. Das Schultheiss Modell wird im Englischen als das „critical element model“ bezeichnet und basiert hauptsächlich darauf, dass sobald ein oder mehrere Subvolumina bzw. FSUs („functional subunits“ [Withers 1988]) zerstört sind, eine Komplikation auftreten kann [Niemierko 1991]. Somit ist dieses Modell für Organe geeignet, welche eine serielle Struktur aufweisen (z.B. Ösophagus).

6.3 Källman k Modell

Dieses Modell basiert auf der Poisson Statistik und setzt die parallele Struktur sowohl für Tumoren als auch für Risikoorgane voraus [Källman 1992a]. Sie beschreibt eine sigmoide Dosiswirkungsbeziehung.

$$\text{NTCP}(D, v) = 2^{-\exp [f(D, v)]} \quad (\text{Gleichung 32})$$

$$f(D, v) = e \gamma \left(1 - \frac{D}{\text{TD}_{50}} \right) + k \cdot \ln(v) \quad (\text{Gleichung 33})$$

$$v = \frac{V}{V_{\text{ref}}} \quad (\text{Gleichung 34})$$

TD_{50} beschreibt die Toleranzdosis für eine 50%-ige Komplikationsrate, e ist die Basis des natürlichen Logarithmus, γ die Steigung der Dosiswirkungskurve („maximum normalized gradient“), k gibt den Volumeneffekt an und V_{ref} wie oben das Referenzvolumen.

Nimmt man wie bei allen anderen Modellen eine homogene Sensibilität der Substrukturen gegenüber Strahlung für das Gesamtorgan an, kann die Normalgewebekomplikationsrate bzw. die Tumorkontrollrate mit der obigen Formel berechnet werden. Der Parameter k besitzt für Normalgewebe generell einen Wert kleiner als Null, und für Tumoren ist $k=1$.

6.4 Källman s Modell

Das Källman s Modell basiert auf der Annahme der funktionellen Substrukturen eines Organs (FSU, [Withers 1988]), welches sowohl parallele als auch serielle Strukturen enthält. Generell kann behauptet werden, dass es keine Organe mit einer rein parallelen oder seriellen Struktur gibt [Källman 1992a].

Diese Eigenschaft des Risikoorgans wird durch den Parameter s charakterisiert, welche man als die relative Serialität bezeichnet. Sie wird durch die Anzahl der seriellen Substrukturen n und der parallelen FSUs m definiert.

$$s = \frac{m}{n \cdot m} = \frac{1}{n} \quad (\text{Gleichung 35})$$

Niedrige s-Werte kennzeichnen ein eher paralleles Organ (z.B. Lunge und Leber) und hohe Werte jene Organe, die eine stark serielle Struktur aufweisen (z.B. Rückenmark und Ösophagus). Die auf der Poisson Statistik basierte Normalgewebekomplikationsrate (NTCP) wird folgenderweise berechnet:

$$NTCP(D, v) = \{1 - [1 - NTCP'(D)^s]^v\}^{1/s} \quad (\text{Gleichung 36})$$

$$NTCP'(D) = 2^{-\exp [f(D)]} \quad (\text{Gleichung 37})$$

$$f(D) = e \gamma \left(1 - \frac{D}{TD_{50}}\right) \quad (\text{Gleichung 38})$$

$$v = \frac{V}{V_{ref}} \quad (\text{Gleichung 39})$$

TD_{50} beschreibt die Toleranzdosis, e ist die Basis des natürlichen Logarithmus, γ die Steigung der Dosiswirkungskurve („maximum normalized gradient“), s gibt die relative Serialität an und V_{ref} das Referenzvolumen. Die Funktion $f(D, v)$ des Källman k Modells ist bis auf den volumenabhängigen Anteil gleich der Funktion $f(D)$ des s Modells. Wird das Gesamtvolumen des Organs bestrahlt ($v=1$), so liefern beide Modelle das gleiche NTCP Resultat. Für eine heterogene Dosisverteilung geht die Gleichung 36 über in:

$$NTCP(D, v) = \left\{1 - \prod_i [1 - NTCP'(d_i)^s]^{v_i}\right\}^{1/s} \quad (\text{Gleichung 40})$$

Die Wertepaare (d_i, v_i) sind jene aus dem differentiellen Dosis-Volumen-Histogramm.

6.5 Reduktion des Dosis-Volumen-Histogramms

Um unterschiedliche bzw. miteinander konkurrierende Bestrahlungspläne evaluieren zu können, muss unter anderem die dreidimensionale Dosisverteilung in ein Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) konvertiert werden. Das Dosis-Volumen-Histogramm ist ein zweidimensionales Diagramm. Die Dosis wird auf der x-Achse und das Volumen des Organs auf der y-Achse aufgetragen. Somit beschreibt ein DVH, welche Dosis ein Volumenanteil des Risikoorgans erhält.

Um die NTCP Berechnung zu vereinfachen, wurden Methoden zur Reduktion des DVHs entwickelt. Das Dosis-Volumen-Histogramm wird dabei auf eine Einstufen-Funktion reduziert. Sehr gängige und oft verwendete Methoden sind die Reduktionsschemen von Lyman [Lyman 1987] und Kutcher [Kutcher 1989]. Aus der inhomogenen Dosisverteilung entsteht eine Einstufen-Funktion, welche die gleiche NTCP wie die ursprüngliche Verteilung ergibt.

6.5.1 Lyman Reduktion

Die Methode von Lyman reduziert Schritt für Schritt das kumulative DVH angefangen bei der höchsten Dosis und führt zu einer effektiven Dosis D_{eff} des Referenzvolumens (meist das Gesamtvolumen des Organs). Die bevorzugte Lyman Reduktionsmethode („preferred reduction scheme“, [Lyman 1989]) setzt gewisse Bedingungen fest, welche eine Abnahme der NTCP bei der Reduktion verhindern. Die Variable t aus dem Lyman Modell wird folgenderweise berechnet:

$$t'' = t_2 + \frac{v_1}{v_2} (t_3 - t_2)$$

mit

$$t_2 = t(d_2, v_2)$$

$$t_3 = t(d_1, v_2)$$

(Gleichung 41)

Um die Abnahme der NTCP bei der Reduktion zu verhindern, wird der neu berechnete Wert von t'' mit $t_1=t(d_1, v_1)$ verglichen und der größere Wert für die weiteren Schritte verwendet. Aus der Reduktion ergeben sich am Ende die effektive Dosis und die obere Grenze t der Integration.

$$D_{\text{eff}} = TD_{50}(v) (1 + t'' \cdot m)$$

(Gleichung 42)

Die effektive Dosis aus dem Lyman Modell wird im Englischen auch als „equivalent uniform dose“ (EUD) bezeichnet.

6.5.2 Kutcher Reduktion

Kutchers Reduktionsschema definiert mit dem differentiellen DVH ein effektives Volumen V_{eff} , welches die Maximaldosis D_{max} erhält, und basiert auf der Annahme, dass jedes Subvolumen mit der Dosis d_i unabhängig von anderen Substrukturen einen Beitrag zur Komplikation liefert. Das effektive Volumen V_{eff} wird mit Hilfe der Wertepaare (d_i, v_i) aus dem differentiellen DVH berechnet.

$$V_{\text{eff}} = \sum_i v_i \cdot \left(\frac{d_i}{D_{\text{max}}} \right)^{1/n}$$

(Gleichung 43)

Der Parameter n beschreibt hier, wie beim Lyman Modell, das Maß für die Volumenabhängigkeit des Organs. Das Wertepaar $(D_{\text{max}}, V_{\text{eff}})$ kann zur Evaluierung von Bestrahlungsplänen herangezogen werden.

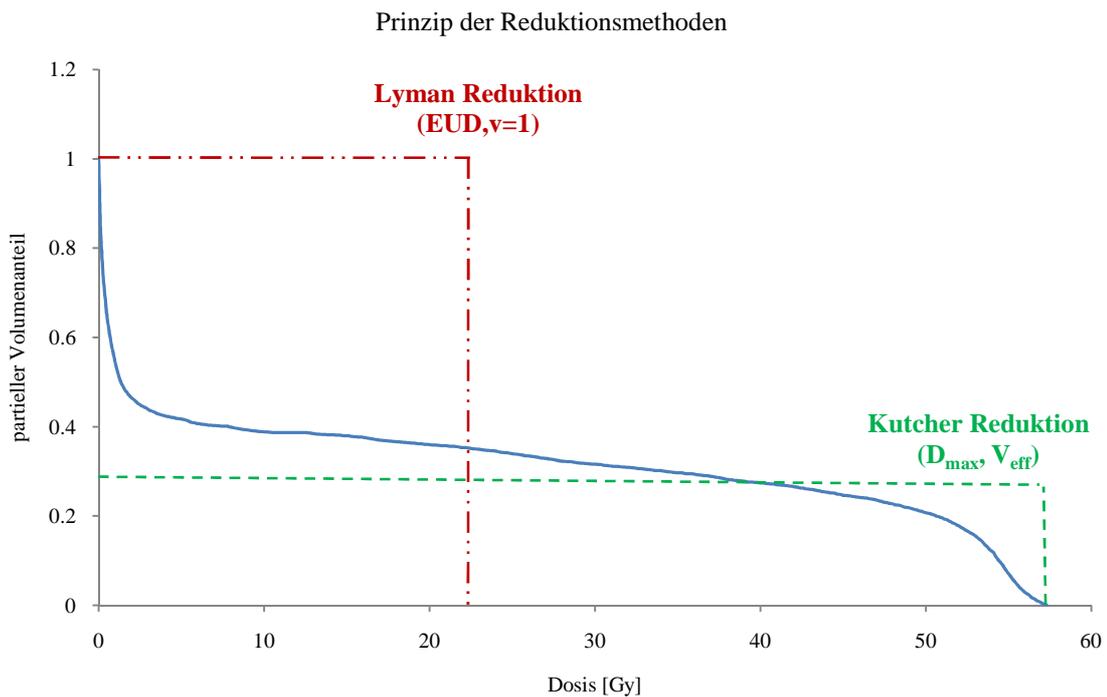


Abb. 15: Veranschaulichung der Reduktionsmethoden von Lyman und Kutcher nach [Moiseenko 2000]

Die Abbildung 15 zeigt das Prinzip beider Reduktionsmethoden. Die Lyman Reduktion resultiert in einer effektiven Dosis (EUD) für das gesamte Organvolumen $v=1$. Die Methode von Kutcher führt zu einem effektiven Volumen V_{eff} , welches homogen mit der Maximaldosis D_{max} des ursprünglichen DVHs bestrahlt wird.

6.6 „Fraction of the organ damaged“, f_{dam}

Ein weiterer Parameter, welcher zur Evaluierung verwendet werden kann (ähnlich dem effektiven Volumen V_{eff}) ist Jacksons f_{dam} („fraction of the organ damaged“) [Jackson 1993]. Er beschreibt den zerstörten Volumenanteil des Risikoorgans durch eine Bestrahlung und wird in dem von ihm vorgestellten NTCP Modell für parallele Organe verwendet.

$$f_{\text{dam}} = \sum_i v_i \cdot p(d_i)$$

(Gleichung 44)

Die Wertepaare (d_i, v_i) sind jene aus dem differentiellen Dosis-Volumen-Histogramm. $p(d_i)$ gibt die Wahrscheinlichkeit der Zerstörung der „subunits“ (Substrukturen) an. Sie kann z.B. durch eine logistische Funktion dargestellt werden [Jackson 1995].

$$p(d_i) = \frac{1}{1 + \left(\frac{d_{1/2}}{d_i}\right)^k}$$

(Gleichung 45)

$d_{1/2}$ repräsentiert die Dosis, bei der 50% der Substrukturen des parallelen Organs zerstört werden, und k die Steigung der Funktion.

7. Tumorkontrollrate (TCP) und Tumor-EUD

Zur Berechnung der Tumorkontrollrate (TCP) wurden etliche Modelle publiziert. Um die Grundlagen kurz zu halten, wird hier nur auf jenes Modell eingegangen, welches für die Berechnung der TCP im Rahmen dieser Arbeit herangezogen wurde.

$$\text{TCP}(d_i) = \frac{1}{1 + \exp \left[-4\gamma_{50} \left(\frac{d_i}{\text{TCD}_{50}} - 1 \right) \right]}$$

(Gleichung 46)

$$\text{TCP}(v_i, d_i) = \text{TCP}(d_i)^{v_i}$$

(Gleichung 47)

$$\text{TCP} = \prod \text{TCP}(v_i, d_i)$$

(Gleichung 48)

Das Wertepaar (d_i, v_i) sind jene aus dem differentiellen Dosis-Volumen-Histogramm, γ_{50} repräsentiert die Steigung der TCP Kurve, und TCD_{50} gibt die Dosis für eine 50%-ige Tumorkontrollwahrscheinlichkeit an [Okunieff 1995].

Um die Dosisinhomogenität im Zielvolumen und Fraktionierungseffekte zu berücksichtigen, führte Niemierko das Konzept der „equivalent uniform dose“ (EUD) für Tumoren ein [Niemierko 1997]. Für jede inhomogene Dosisverteilung im einem Volumen, appliziert mit einem bestimmten Fraktionierungsschema, existiert eine EUD-Dosisverteilung, welche, mit der gleichen Fraktionierung und in der gleichen Zeit appliziert, den gleichen radiobiologischen Effekt zeigt. Die Berechnung der EUD erfolgt unter Berücksichtigung des LQ-Modells mit folgender Formel:

$$\text{EUD} = \frac{N}{d_{\text{ref}}} \left[-\frac{\alpha}{\beta} + \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta} \right)^2 + 4 \frac{d_{\text{ref}}}{N} \left(\frac{\alpha}{\beta} + d_{\text{ref}} \right) \frac{\ln A}{\ln SF_2}} \right]$$

(Gleichung 49)

$$A = \sum_{i=1}^M V_i \rho_i SF_2^{\frac{d_i}{d_{\text{ref}}} \frac{\alpha/\beta + d_i/N}{\alpha/\beta + d_{\text{ref}}}} / \sum_{i=1}^M V_i \rho_i$$

(Gleichung 50)

N gibt die Anzahl der Fraktionen an, α/β ist das Verhältnis der Inaktivierungskonstanten und d_{ref} die Referenzdosis (meist 2 Gy). SF_2 wird als „surviving fraction after 2 Gy“ bezeichnet und beschreibt das Zellüberleben nach einer Bestrahlung mit 2 Gy. V_i repräsentiert das absolute Subvolumen mit der Dichte ρ_i der Tumorzellen, welches die Dosis d_i erhält.

8. Totale Komplikationsrate und Plan Scoring

Werden für einen Bestrahlungsplan die NTCPs für M betroffene voneinander unabhängige Risikoorgane bestimmt, kann die totale Komplikationsrate C des Plans berechnet werden [Lyman 1987].

$$C = 1 - \prod_{i=1}^M (1 - \text{NTCP}_i)$$

(Gleichung 51)

Um auch die berechnete TCP zu berücksichtigen, kann die Wahrscheinlichkeit S für die Tumorkontrolle ohne Normalgewebekomplikationen berechnet werden. S wird „plan scoring“ genannt und setzt sich aus dem Produkt der TCP und den berechneten NTCPs zusammen [Brown 1991].

$$S = \text{TCP} \prod_{i=1}^M (1 - \text{NTCP}_i)$$

(Gleichung 52)

9. Tumorentitäten

In Österreich erkranken jährlich über 30000 Menschen an Krebs. Die häufigste Krebsinzidenz bei den Männern ist seit 1994 die maligne Erkrankung der Prostata, gefolgt von Bronchial- und Kolorektalkarzinom. Bei den Frauen liegt das Mammakarzinom an der Spitze der diagnostizierten Krebsleiden. Nach Brustkrebs sind das kolorektale Karzinom und an dritter Stelle das Lungenkarzinom die häufigsten Lokalisationen [Statistik Austria 2004].

Das Bronchialkarzinom stellt die häufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen bei den Männern und die dritt häufigste bei den Frauen dar, welche in den letzten zehn Jahren eine steigende Tendenz, an Lungenkrebs zu erkranken, zeigen. Im Jahr 2000 war das Risiko einer Bronchialkarzinomerkrankung bei den Männern trotz sinkendem Verlauf und steigendem bei den Frauen dreimal so hoch. Der Häufigkeitsgipfel des Bronchialkarzinoms bei Männern liegt in der Altersgruppe der 75- bis 85-Jährigen und bei Frauen über dem 85. Lebensjahr. Im Jahr 2000 lag die Mortalität des Lungenkarzinom bei etwa 87% (absolute Zahl Männer: Mortalität 2285 Fälle von 2613, Frauen: Mortalität 984 Fälle von 1113) [Statistik Austria 2004].

Die Ursachen des Bronchialkarzinoms sind größtenteils bekannt. Als ein wesentlicher Faktor gilt die Inhalation exogener, chemischer Karzinogene. Hier steht an erster Stelle der Tabakrauch mit 85% der Lungenkrebstodesfällen [Kauczor 2006]. Für den malignen Prozess, verursacht durch das Rauchen, sind hauptsächlich Teer und ^{210}Po als Alphastrahler verantwortlich. Bei einer Temperatur von ca. 900°C in der Glutzone der Zigarette geht das ^{210}Po in die Gasphase über, wird inhaliert und führt zu einer direkten Dosisdeposition in den Bronchien und der Lunge. Bei einem Konsum von 20 Zigaretten pro Tag führt dies zu einer jährlichen Lungendosis von etwa $820\ \mu\text{Sv}$, wenn auch die Dosis verursacht durch die Inhalation von ^{210}Pb berücksichtigt wird [Steiner 2007]. Als jährliche effektive Folgedosis beim Aktivrauchen von 20 Zigaretten pro Tag werden Werte zwischen 105 und etwa $400\ \mu\text{Sv}$ verursacht durch Polonium und Blei angegeben [Steiner 2007, Khater 2004, Skwarzec 2001, Peres 2002]. Das 16-fache Risiko eines Rauchers, an Bronchialkarzinom zu erkranken, sinkt auf ein 5-faches nach 10 Jahren Zigarettenabstinenz und gleicht sich erst nach 15 Jahren an das Risiko der Nichtraucher an [Gärtner 1999]. Asbest, Chromate, Arsen, Radon, etc. zählen ebenfalls zu den Karzinogenen, jedoch spielen sie eher eine untergeordnete Rolle im Vergleich zum Rauchen. Im Einzelfall können die berufliche Belastung, eine Prädisposition und Umwelteinflüsse bei der Entstehung des Bronchialkarzinoms von Bedeutung sein.

Die histologische Klassifikation des Bronchialkarzinoms ist nicht immer eindeutig. Man unterscheidet hauptsächlich zwischen kleinzelligem und nichtkleinzelligem Karzinom. Zu den

nichtkleinzelligen Karzinomen gehören vor allem das Plattenepithel- und das Adenokarzinom, welche nach den WHO Kriterien [Travis 1999] klassifiziert werden.

Die Ausbreitung des Lungentumors kann über lokale Infiltration, über die Lymphwege oder über die Blutbahn in alle Teile des Körpers erfolgen. Die Metastasierung findet meist in der Leber, im Gehirn, im Knochenmark, im Skelet, in den Lymphknoten und den Nieren statt. Zur Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Karzinoms werden hier internationale Stagingssysteme² verwendet. Dazu zählen die TNM-Klassifikation und die UICC-Stadien (UICC=Union Internationale Centre le Cancer), welche Aussagen über Tumorzelltyp und die anatomische Tumorausdehnung treffen. Eine detaillierte Zusammenfassung der Stagingssysteme ist in [Kauczor 2006] zu finden.

Das kleinzellige Karzinom zeichnet sich durch ein rasches Wachstum aus, was eine sehr schlechte Prognose zur Folge hat. Bis zu 80% der Fälle zeigen bei Diagnosestellung bereits eine Metastasierung [Kauczor 2006]. Hier erfolgt die Einteilung nach der WHO-Klassifikation in „limited“ und „extensive disease“.

Da das Bronchialkarzinom generell keine charakteristischen Frühsymptome besitzt, wird die Diagnose in den meisten Fällen mit beträchtlicher Verzögerung gestellt. Das Wachstum des Bronchialkarzinoms charakterisiert sich durch eine Zellverdoppelungszeit zwischen 24 und 183 Tagen. Somit liegen die Anfänge eines Bronchialkarzinoms mit einem Durchmesser von 1 cm ca. 3 bis über 10 Jahre zurück [Gärtner 1999]. Symptome, wie Reizhusten, Fieber, Nachtschweiß und Hämoptysen (Aushusten von blutigem Sekret), welche einen Lungentumor begleiten können, kommen auch bei anderen Lungenerkrankungen vor und sind nicht unbedingt charakteristisch für das Bronchialkarzinom. Weitere Symptome können Gewichtsverlust, Leistungsabnahme und Schmerzen im Thoraxbereich sein.

Bei 30% der Patienten wird der Tumor bei einer Thoraxaufnahme zufällig diagnostiziert [Kauczor 2006]. Besteht ein Verdacht auf eine maligne Erkrankung in der Lunge, muss beim Patienten eine CT-Untersuchung und/oder eine Bronchoskopie durchgeführt werden. Bei der Bronchoskopie wird ein Endoskop über den Mund oder die Nase durch die Trachea in die Bronchien der Lunge vorgeschoben. Bei diesem Untersuchungsverfahren kann gleichzeitig eine Biopsie (Gewebeentnahme) durchgeführt werden, um die Histologie eines Bronchialkarzinoms festzustellen. Die Computertomographie spielt eine zentrale Rolle in der Onkologie. Sie dient vor allem zur Diagnosefeststellung, zur Einstufung und Einteilung des Tumorstadiums (Staging) und als Basis der Bestrahlungsplanung. Weitere Methoden zur Diagnosesicherstellung und

2 Systeme zur Einstufung und Einteilung des Tumorstadiums

Lokalisierung der Metastasen sind unter anderem Szintigraphie und Positronenemissionstomographie (PET).

Zur Behandlung des Bronchialkarzinoms existieren 3 Therapiemodalitäten: Operation, Strahlen- und Chemotherapie. Welche Therapie bzw. welche Therapiekombination im Einzelfall eingesetzt wird, hängt hauptsächlich von der Tumorphistologie, der anatomischen Ausdehnung und dem Allgemeinzustand des Patienten ab. Beim kleinzelligen Karzinom kommt vor allem die Chemotherapie zum Einsatz. Eine Strahlentherapie bzw. eine Operation können die Therapie ergänzen. Im Frühstadium des nichtkleinzelligen Karzinoms wird meist eine Operation durchgeführt, wenn der Tumor noch lokal begrenzt ist und somit chirurgisch entfernt werden kann. In der chirurgischen Therapie kommen bei Operabilität des Patienten die Lobektomie und Pneumektomie zum Einsatz. Bei der Pneumektomie wird das gesamte Lungengewebe einer Seite ab dem Hauptbronchus operativ entfernt. Die Lobektomie bezeichnet die Entfernung eines einzelnen Lungenlappens. Bei Inoperabilität des Karzinoms kommt primär die Strahlentherapie zum Einsatz. Je nach Stadium wirkt die Chemotherapie ergänzend. Im Sinne einer palliativen Behandlung ist die Chirurgie eher selten.

Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen empfiehlt im Falle eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms eine Mindestdosis von 60 Gy für die Strahlentherapie bei Inoperabilität bzw. bei der Ablehnung einer Operation. Die Gesamtdosis sollte mit einer Fraktionierung von 5 mal 1.8 Gy bis 5 mal 2 Gy pro Woche verabreicht werden [Gärtner 1999]. Bei der alleinigen Strahlentherapie kann laut der obigen Empfehlung die Bestrahlungsdosis bis ca. 80 Gy erhöht werden (Dosisescalation), um die lokale Tumorfreiheit gegenüber 60 Gy Gesamtdosis zu erhöhen. Damit verbunden sind verbesserte 2- und 3-Jahresüberlebensraten, wohingegen das 5-Jahresüberleben weitgehend unbeeinflusst bleibt. In der Literatur werden je nach Therapiemodalität und Tumorstadium 5-Jahresüberlebensraten von etwa 8 bis 29 % angegeben (Überleben unabhängig von der Todesursache="overall survival") [Talton 1990, Slotman 1996, Sibley 1998, Dosoretz 1992, Hayakawa 1999, Shioyama 2003].

Ein generelles Problem in der Strahlentherapie stellt die Organbewegung dar. Dies führt zu einer Abweichung des Zielvolumens von der Sollposition. Als Beispiel sei hier die Lageverschiebung der Prostata verursacht durch die Rektum- und Blasenfüllung genannt. Bei Lungentumoren wird die Bewegung vor allem durch die Atmung und dem Herzschlag verursacht. In Tabelle 1 sind einige Bewegungsamplituden von Lungentumoren bei freier Atmung zusammengefasst.

Referenz	Anzahl Patienten	Bewegung von	Amplitude ± Standardabweichung [mm]		
			LR	AP	SI
[Barnes 2001]	8	Lungentumor (allgemein)	k. A.	k. A.	12.9
		Untere Lappen Tumore	k. A.	k. A.	18.5
		Ober-, Mittellappen und mediastinale Tumore	k. A.	k. A.	7.5
[Shimizu 2000]	13	Lungentumor	k. A.	5.1±2.9	k. A.
[Ekberg 1998]	20	Lungentumor	2.4±1.4	2.4±1.3	3.9±2.6
[Stevens 2001]	22	Lungentumor	k. A.	k. A.	4.5±5
[Liu 2004]	7	Lungengefäße	k. A.	6.9±2.6	13.4±7.4
[Shirato 2000a]	4	Lungentumor	4.5±1.2	8.7±1.6	8.3±1.3
[Seppenwoolde 2002]	20	Untere Lappen Tumore	1.2±0.9	2.2±1.9	12±6
		Oberere Lappen Tumore	1.2±0.9	2.2±1.9	2±2
[Ross 1990]	20	Lungentumor	6.1	2.7	k. A.
		hiläre Tumore	9.2	0	k. A.
		mediastinale Tumore	7.3	1.3	k. A.
		Untere Lappen Tumore	10.5	9.8	k. A.
		Oberere Lappen Tumore	1	1.4	k. A.
[Erridge 2003]	25	Lungentumor	7.3±2.7	9.4±5.2	12.5±7.3

Tab. 1: Bewegung des Lungentumors in den Richtungen LR (links-rechts), AP (anterior-posterior) und SI (superior-inferior), k. A.=keine Angabe

Um die Bewegung des Lungentumors unter Kontrolle zu halten, wurden mehrere Methoden vorgeschlagen. Diese beinhalten unter anderem die Methode der „voluntary breath hold“ [Onishi 2003], „Deep Inspiration Breath Hold (DIBH)“ [Hanley 1999, Rosenzweig 2000, Barnes 2001] und „Active Breath Control (ABC)“ [Wong 1999, Cheung 2003]. Zwei sehr wesentliche Bestrahlungstechniken bei beweglichen Tumoren sind „gating“ (Strahl wird ein- und ausgeschaltet) und „tracking“ (bewegungskompensierte Bestrahlung). Beim „gating“ wird die Atmung über eine Ersatzgröße gemessen. Überschreitet diese Größe eine bestimmte Schwelle, wird der Strahl unterbrochen. Als Beispiel sei hier das „Respiratory Gating System“ genannt, das mit Hilfe einer Infrarot-Kamera die Bewegung von Markern verfolgt, welche auf den Abdomen bzw. der Brust des Patienten platziert sind [Mageras 2001, Ford 2002].

Beim „tracking“ wird der Linearbeschleuniger mit einem fluoroskopischen (=Durchleuchtung mit einem Röntgensystem) Echtzeit-Tumorlokalisierungssystem gekoppelt, welches die 3D-Koordinaten der im Tumor platzierten Goldmarker bestimmt. Der Tumor wird nur dann bestrahlt, wenn sich die Goldmarker auf Sollposition befinden [Shirato 2000a/b, Seppenwoolde 2002, Harada 2002].

Um sich auf das Wesentliche zu beschränken, wird in diesem Kapitel nicht auf die Grundlagen des Prostata- und Mammakarzinoms eingegangen. Diese sind in der Literatur zu finden (z.B. [Zierhut 2006] für Prostatakarzinom und [Freund 2006] für Mammakarzinom).

10. Material und Methoden

10.1 Lungen- und Prostatapatienten

Zur Evaluierung unterschiedlicher Bestrahlungsmethoden in der Therapie maligner Tumore wird für 10 Lungenpatienten und 4 Prostatapatienten jeweils ein optimierter Plan mit folgenden Modalitäten erstellt:

- 3D-konforme Photonentherapie (3D-CRT=3D-Conformal Radiation Therapy),
- intensitätsmodulierte Photonentherapie³ (IMRT=Intensity Modulated Radiation Therapy),
- passive gestreute Protonentherapie und
- intensitätsmodulierte Protonentherapie mit gescannten Protonen³ (IMPT=Intensity Modulated Proton Therapy).

Die Evaluierung der Bestrahlungsmodalitäten wird anhand von dosimetrischen Parametern und berechneten NTCPs und TCPs durchgeführt. Die dosimetrischen Parameter beinhalten das effektive Volumen resultierend aus der Kutcher Reduktion („effective volume“, [Kutcher 1989]), die EUD aus der Lyman Reduktion („effective uniform dose“, [Lyman 1989]), die min., max. und mittlere Organdosis und prozentuelle Organvolumina, welche eine bestimmte Dosis überschreiten [Graham 1999].

Unter den 10 Lungenpatienten befinden sich 4 mit einem Adenokarzinom, 4 mit einem Plattenepithelkarzinom und 2 mit einem kleinzelligen Karzinom. Alle Prostatapatienten leiden an einem Adenokarzinom. Da die Definition des PTVs vor allem beim Lungenkarzinom von der individuellen Atembewegung jedes einzelnen Patienten abhängt und diese Größe mit Hilfe der zur Verfügung stehenden CT-Daten nicht bestimmbar ist, wird ein einheitliches PTV mit 1 cm um CTV für alle Lungenpatienten definiert. Für alle Prostatapatienten wird das PTV durch einen Abstand von 1 cm um CTV inklusive Samenblasen bestimmt. Alle Lungen- und Prostatapläne werden mit dem Bestrahlungsplanungssystem XiO[®] von CMS[®] (Version 4.33.02) erstellt und mit Dichtekorrektur („heterogeneity correction“) berechnet. Die Dosisberechnung der Photonенpläne basiert auf dem Superposition Algorithmus (Kapitel 5.3.2) und die der Protonenpläne auf dem Pencil Beam Algorithmus (Kapitel 5.4). Die intensitätsmodulierte Bestrahlungsplanung im XiO[®] beruht auf dem Verfahren des konjugierten Gradienten (Kapitel 5.2). Die CT-Schichten haben einen Abstand von 3 bzw. 5 mm. 7 CT-Datensätze der Lungenpatienten stammen aus dem

³ Optimierung mit inverser Planung

Donauspital (SMZ-Ost) und 3 aus dem Krankenhaus Lainz. Alle Datensätze der Prostatapatienten sind vom Donauspital zur Verfügung gestellt worden.

Die Dosisangaben resultierend aus dem Planungssystem beziehen sich auf ein Volumen. Für die Photonenpläne und die passiv gestreuten Protonenpläne beträgt dieses Volumen 8 mm³ („dose grid“=2 mm). Bei den gescannten Protonen muss in einigen Fällen aufgrund der Berechnungskapazität ein „dose grid“ von 3 mm gewählt werden. Das Bestrahlungsplanungsprogramm XiO[®] verwendet für gescannte Protonen eine RBW von 1. Für passiv gestreute Protonen kann die Dosis sowohl als physikalische als auch als effektive Dosis mit einer RBW von 1.1 angegeben werden. Bei den hier erstellten Plänen wird für passiv gestreute Protonen die effektive Dosis zur Evaluierung herangezogen. Die vorgeschriebene PTV Dosis beträgt 60 Gy bzw. CGE für die Lungenpatienten und 70 Gy bzw. CGE für die Prostatapatienten. Bei allen Patienten wird eine Fraktionierung von 2 Gy bzw. CGE angenommen. Diese Vereinheitlichung ermöglicht für die folgenden Simulationen einen Vergleich zwischen den Patienten und den unterschiedlichen Modalitäten. In der Praxis ist es durchaus der Fall, dass ein kleineres Volumen innerhalb des PTVs definiert und mit zusätzlichen Fraktionen bestrahlt wird („boost“). Die verwendeten Planungsparameter sind in den Tabellen 2 und 3 aufgelistet.

Photon	IMRT	Proton		IMPT
Energie 15 MeV 3 oder 4 Felder MLC 1 cm um PTV Superposition Algorithmus	Energie 10 MeV 5 Felder step-and-shoot Superposition Algorithmus Optimierung: Conjugate Gradient	„Proton“ Maschine Energie 400 MeV max. Reichweite ⁴ 32 g/cm ² 3 oder 4 Felder Apertur 0.80 od.1 cm um PTV Pencil Beam Algorithmus	„NPTC“ Maschine Energie 160 MeV max. Reichweite 17.3 g/cm ² 4 oder 5 Felder Apertur 0.80 od.1 cm um PTV Pencil Beam Algorithmus	Energie 250 MeV max. Reichweite 37.84 g/cm ² 2 bis 4 Felder Pencil Beam Algorithmus

Tab. 2: Planungsdaten der Lungenpatienten

Photon	IMRT	Proton	IMPT
Energie 18 MeV Winkel: 0/90/180/270 MLC 1 cm um PTV Superposition Algorithmus	Energie 10 MeV Winkel: 0/72/144/216/288 step-and-shoot Superposition Algorithmus Optimierung: Conjugate Gradient	Energie 400 MeV max. Reichweite 32 g/cm ² Winkel: 0/90/180/270 Apertur 1 cm um PTV Pencil Beam Algorithmus	Energie 250 MeV max. Reichweite 37.84 g/cm ² Winkel: 0/90/180/270 Pencil Beam Algorithmus

Tab. 3: Planungsdaten der Prostatapatienten

Die NTCP/TCP Berechnung wird mit Hilfe der Software „Dark Lord“ entwickelt von Vitali Moiseenko durchgeführt. Anfänglich wurden einige NTCPs manuell berechnet und mit den Resultaten aus dem „Dark Lord“ verglichen, was eine sehr gute Übereinstimmung zeigte. Zur Berechnung der NTCP für die Lunge werden die Volumina der ipsilateralen (tumorseitigen) Lunge abzüglich des überlappenden PTV-Anteils angegeben (analog für beide Lungenhälften). Bei dem Patienten „LL1“ (Lunge) wurde eine Pneumektomie der linken Lunge durchgeführt, somit ist die Volumenangabe der contralateralen Lunge und beider Lungenhälften nicht möglich.

⁴ Reichweite der Protonen in g/cm² (siehe Kapitel 4.2)

Die Rektumwand wird je nach Rektumfüllung mit 3-4 mm Wanddicke auf den transversalen CT-Schichten eingezeichnet. Bei den hier verwendeten CT-Daten der Prostatapatienten wurde kein Rektumballon zur Stabilisierung des Rektums verwendet. Die Volumenangabe des Rektums definiert die sichtbare Luft auf den CT-Schichten (Abb. 16). Diese Definition des Rektums soll in der Evaluierung zeigen, wie hoch der Unterschied der Dosis- und NTCP-Werte des Rektums und der Rektumwand ist.

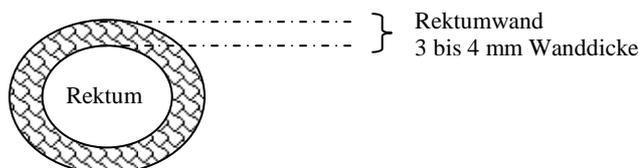


Abb. 16: Definition des Rektums und der Rektumwand

Die Volumina der konturierten Organe auf den CT-Schichten sind aus den Tabellen 4 und 5 zu entnehmen.

Patient	Volumina cm ³							
	Tumor	PTV	ipsilaterale Lunge-PTV	contralaterale Lunge	beide Lungen-PTV	Ösophagus	Herz	Meylon
300	37.13	165.8	2997	2811.7	5808.7	30.18	658.58	57.13
400	23.9	118.92	1325.71	1743.34	3069.05	24.18	584.15	42.26
500	39.52	186.66	1158.52	1440.82	2599.34	18.92	502.38	58.3
700	16.22	100.96	2225.59	1928.78	4154.38	13.41	522.8	49.53
SMZI	7.11	50.12	2042.06	1785.08	3827.14	18.32	564.45	49.74
SMZII	45.67	188.39	1805.26	1996.25	3801.51	20.39	591.46	52.98
SMZIII	85.55	286	1642.34	2272.69	3915.01	20.68	922.95	76.91
LL0	408.56	868.61	1499.5	2952.43	4451.94	32.98	590.87	107.27
LL1	78.89	249.19	3339.88	Pneumektomie	-	28.48	629.27	113.83
LL2	45.48	161.25	2501.46	3153.44	5654.9	20.42	500.02	72.38

Tab. 4: Organvolumina der Patienten mit einem Lungenkarzinom

Patient	Volumina cm ³						
	Prostata	PTV	Blase	Rektum	Rektumwand	HÜK rechts	HÜK links
prost1	63.94	261.79	169.90	27.33	17.31	146.12	152.43
prost2	36.86	217.90	148.62	51.44	18.77	183.09	178.77
prost3	86.55	336.44	299.98	85.78	29.41	168.37	166.23
prost4	104.70	330.80	201.76	10.18	17.22	146.93	152.44

Tab. 5: Organvolumina der Patienten mit einem Prostatakarzinom (HÜK=Hüftknochen)

Im Falle des Lungenkarzinoms wird die Normalgewebekomplikationsrate für 10 ipsilaterale Lungen, 9 contralaterale Lungen, 9 gepaarte Lungen, den Ösophagus, das Herz und das Myelon berechnet. Es werden unterschiedliche NTCP-Modelle und publizierte Parameter zur Berechnung herangezogen und ihre Abweichung voneinander für den gleichen Bestrahlungsplan bestimmt. Im Anschluss der Planoptimierung des Prostatakarzinoms werden die NTCPs für das definierte Rektum, der Rektumwand, der Blase und beide Hüftknochen („femoral head and neck“) bestimmt.

Zur Berechnung der NTCP wird das physikalische Dosis-Volumen-Histogramm wie im Kapitel 2.3 beschrieben zuerst in ein biologisch-effektives DVH („biologically effective DVH“, BEDVH) und schließlich in ein auf 2 Gy normiertes DVH („normalized total DVH“, NTDVH) umgewandelt. Diese Umwandlung basiert auf dem LQ-Modell [Withers 1982, Thames 1982, Fowler 1984]. Für alle Risikoorgane wird ein $\alpha/\beta=3$ Gy angenommen. Das Dosis-Volumen-Histogramm wird sowohl mit der Methode von Lyman als auch mit der Methode von Kutcher reduziert [Lyman 1989, Kutcher 1989]. Für das Källman s Modell [Källman 1992a] und das Schultheiss Modell [Schultheiss 1983] erfolgt die Berechnung der NTCP in einigen Fällen auch ohne Reduktion des DVHs.

Die Tabellen 6 bis 13 fassen die verwendeten Modelle und Parameter für die unterschiedlichen Organe zusammen.

- verwendete Modelle und Parameter für die Lunge als einzelnes Organ

Modell	Parameter Set		Endpunkt
[Lyman 1985]	[Burman 1991]	TD ₅₀ =24.5 Gy / n=0.87 / m=0.18	Pneumonitis
	[Martel 1994]	TD ₅₀ =28 Gy / n=0.87 / m=0.18	
Källman s [Källman 1992a]	[Källman 1992a]	TD ₅₀ =24.5 Gy / s=0.0061 / γ =2.1	
	[Gagliardi 2000]	TD ₅₀ =30.1 Gy / s=0.01 / γ =0.97	
	[Mah 1987]	TD ₅₀ =26 Gy / s=0.031 / γ =2	

Tab. 6: Modelle und Parameter für die Lunge als einzelnes Organ

Für das Källman s Modell wird die Reduktion des DVHs mit dem Parameter n=0.87 durchgeführt. Die dosimetrischen Parameter V_{eff} und EUD werden ebenfalls mit n=0.87 berechnet.

- verwendete Modelle und Parameter für beide Lungenhälften als ein Organ

Modell	Parameter Set		Endpunkt
[Lyman 1985]	[Moiseenko 2003]	TD ₅₀ =21.9 Gy / n=0.8 / m=0.37	Pneumonitis
	[Marks 1997]	TD ₅₀ =29.5 Gy / n=0.87 / m=0.18	
	[Seppenwoolde 2003]	TD ₅₀ =30.8 Gy / n=0.99 / m=0.37	
	[Kwa 1998]	TD ₅₀ =30.5 Gy / n=1 / m=0.3	
	[De Jaeger 2003]	TD ₅₀ =29.2 Gy / n=1 / m=0.45	
Källman s [Källman 1992a]	[Källman 1992a]	TD ₅₀ =24.5 Gy / s=0.0061 / γ =2.1	
	[Seppenwoolde 2003]	TD ₅₀ =34 Gy / s=0.06 / γ =0.9	
	[Mah 1987]	TD ₅₀ =26 Gy / s=0.031 / γ =2	

Tab. 7: Modelle und Parameter für beide Lungenhälften als ein gepaartes Organ

Für das Källman s Modell wird die Reduktion des DVHs mit dem Parameter n=1 (siehe Kwa bzw. De Jaeger) durchgeführt. Die dosimetrischen Parameter V_{eff} und EUD werden ebenfalls mit n=1 berechnet.

- verwendete Modelle und Parameter für den Ösophagus

Modell	Parameter Set		Endpunkt
[Lyman 1985]	[Burman 1991]	$TD_{50}=68 \text{ Gy} / n=0.06 / m=0.11$	klinische Stenose, Durchbruch (Perforation)
Källman s [Källman 1992a]	[Källman 1992a]	$TD_{50}=68.2 \text{ Gy} / s=3.4 / \gamma=3$	
Källman k [Källman 1992a]	[Källman 1992a]	$TD_{50}=68.2 \text{ Gy} / k=-0.47 / \gamma=3$	
[Schultheiss 1983]	[Burman 1991]	$TD_{50}=68 \text{ Gy} / \gamma=3.79$	

Tab. 8: Modelle und Parameter für den Ösophagus (Speiseröhre)

- verwendete Modelle und Parameter für das Herz

Modell	Parameter Set		Endpunkt
[Lyman 1985]	[Burman 1991]	$TD_{50}=48 \text{ Gy} / n=0.35 / m=0.1$	Perikarditis
	[Martel 1998]	$TD_{50}=50.6 \text{ Gy} / n=0.636 / m=0.13$	
Källman s [Källman 1992a]	[Källman 1992a]	$TD_{50}=49.2 \text{ Gy} / s=0.2 / \gamma=3$	
	[Gagliardi 1996]	$TD_{50}=52.4 \text{ Gy} / s=1 / \gamma=1.28$	

Tab. 9: Modelle und Parameter für das Herz

- verwendete Modelle und Parameter für das Myelon

Modell	Parameter Set		Endpunkt
[Lyman 1985]	[Burman 1991]	$TD_{50}=66.5 \text{ Gy} / n=0.05 / m=0.175$	Myelitis
Källman s [Källman 1992a]	[Agren 1995]	$TD_{50}=57 \text{ Gy} / s=1 / \gamma=6.7$	

Tab. 10: Modelle und Parameter für das Myelon (Rückenmark)

- verwendete Modelle und Parameter für das Rektum und die Rektumwand

Modell	Parameter Set		Endpunkt
[Lyman 1985]	[Burman 1991]	$TD_{50}=80 \text{ Gy} / n=0.12 / m=0.15$	schwere Proktitis, Nekrose, Stenose, Fistel
	[Rancati 2004]	$TD_{50}=81.8 \text{ Gy} / n=0.29 / m=0.22$	späte rektale Blutung, Grad ≥ 2 (RTOG/EORTC)
	[Cheung 2004]	$TD_{50}=53.6 \text{ Gy} / n=3.91 / m=0.156$	Grad 2 oder schwerere rektale Blutung (RTOG modifiziert)
Källman s [Källman 1992a]	[Källman 1992b]	$TD_{50}=55 \text{ Gy} / s=0.69 / \gamma=3$	schwere Proktitis, Nekrose, Stenose, Fistel
	[Lind 2001]	$TD_{50}=80 \text{ Gy} / s=0.7 / \gamma=2.2$	Proktitis, Nekrose, Stenose
[Schultheiss 1983]	[Burman 1991]	$TD_{50}=80 \text{ Gy} / \gamma=2.56$	schwere Proktitis, Nekrose, Stenose, Fistel

Tab. 11: Modelle und Parameter für das Rektum und die Rektumwand

Für das Källman s Modell und Schultheiss Modell wird die Reduktion des DVHs mit dem Parameter $n=0.12$ (Burman Parameter) durchgeführt. Die dosimetrischen Parameter V_{eff} und EUD werden ebenfalls mit $n=0.12$ berechnet.

- verwendete Modelle und Parameter für die Blase

Modell	Parameter Set		Endpunkt
[Lyman 1985]	[Burman 1991]	$TD_{50}=80 \text{ Gy} / n=0.5 / m=0.11$	symptomatische Blasenkontraktur, Volumenverlust
Källman s [Källman 1992a]	[Källman 1992b]	$TD_{50}=80 \text{ Gy} / s=1.3 / \gamma=3$	schwere Proktitis, Nekrose, Stenose, Fistel
	[Lind 2001]	$TD_{50}=80 \text{ Gy} / s=0.2 / \gamma=3$	Kontraktur, Volumenverlust
[Schultheiss 1983]	[Burman 1991]	$TD_{50}=80 \text{ Gy} / \gamma=3.55$	symptomatische Blasenkontraktur, Volumenverlust

Tab. 12: Modelle und Parameter für die Blase

Für das Källman s Modell und Schultheiss Modell wird die Reduktion des DVHs mit dem Parameter $n=0.5$ (Burman Parameter) durchgeführt. Die dosimetrischen Parameter V_{eff} und EUD werden ebenfalls mit $n=0.5$ berechnet.

- verwendete Modelle und Parameter für die Hüftknochen

Modell	Parameter Set		Endpunkt
[Lyman 1985]	[Burman 1991]	$TD_{50}=65 \text{ Gy} / n=0.25 / m=0.12$	Nekrose
[Schultheiss 1983]	[Burman 1991]	$TD_{50}=65 \text{ Gy} / \gamma=3.3$	Nekrose

Tab. 13: Modelle und Parameter für die Hüftknochen rechts und links

Zur Berechnung der Tumorkontrollrate werden das Modell und die Parameter publiziert von Okunieff herangezogen [Okunieff 1995]: für Adenokarzinom der Lunge eine Tumorkontrolldosis von $TCD_{50}=51.87 \text{ Gy}$ und $\gamma_{50}=2.17$, für Plattenepithelkarzinom der Lunge $TCD_{50}=54.92 \text{ Gy}$ und $\gamma_{50}=2.04$, für Prostatakarzinom der Stadien T0-T4 eine Tumorkontrolldosis von $TCD_{50}=38.39 \text{ Gy}$ und $\gamma_{50}=0.74$ (siehe Kapitel 7). Die Umwandlung des physikalischen DVHs des Tumors in ein NTDVH wird beim Lungenkarzinom mit einem $\alpha/\beta=10 \text{ Gy}$ und beim Prostatakarzinom mit $\alpha/\beta=1.5 \text{ Gy}$ [Brenner 1999, Fowler 2001] durchgeführt. Zur Berechnung der Tumor-EUD nach Niemierko [Niemierko 1997] wird sowohl für Photonen als auch für Protonen ein SF_2 („surviving fraction after 2 Gy“) von 0.5 für die Lunge und von 0.93 für die Prostata angenommen. Generell ist dieser Wert auf Grund der höheren biologischen Wirkung der geladenen Teilchen für Protonen kleiner (ca. 0.46 für die Lunge und 0.92 für die Prostata⁵). Der Unterschied in der EUD für $SF_2=0.5$ und $SF_2=0.46$ ist minimal (analog für die Werte der Prostata). Im „Dark Lord“ wird für die Berechnung der EUD eine homogene Dichteverteilung der Tumorzellen angenommen. Mit der berechneten NTCP und TCP werden die totale Komplikationsrate und das Plan Scoring, wie im Kapitel 8 beschrieben, bestimmt.

Im Rahmen der Evaluierung sollten vor allem folgende Fragen ausgearbeitet und beantwortet werden:

⁵ folgt aus dem ersten Teil der Formel für das Zellüberleben: $S=\exp(-\alpha \text{ RBW } d)$

- Welche Modalität liefert die beste bzw. die schlechteste Schonung der Risikoorgane (=Plan Ranking)?
- Führen Protonen tatsächlich zu einer besseren Dosisverteilung im Vergleich zu Photonen? Diese Frage sollte sowohl im Bezug auf die Dosisauslastung des PTVs als auch im Bezug auf die Schonung der Risikoorgane beantwortet werden!
- Wie sehr weichen die NTCP Werte berechnet mit unterschiedlichen Modellen und Parameter Sets für den gleichen Bestrahlungsplan des Patienten und das gleiche Risikoorgan voneinander ab?
- Wie sehr sind die Modelle von Reduktionsschemen abhängig bzw. wie hoch ist die Abweichung zwischen der Lyman und Kutcher Reduktion für die einzelnen Modelle?
- Liefert die Berechnung der NTCP mit Reduktion das gleiche Plan Ranking im Vergleich zur berechneten NTCP ohne Reduktion?
- Wie sehr unterscheiden sich die berechneten NTCPs und die Dosiswerte für das Rektum und die Rektumwand?

10.2 Mammapatienten

Um einen Vergleich zwischen der gepulsten Brachytherapie („Accelerated Partial Breast Irradiation with Pulsed Dose Rate Brachytherapy“, PDR) und der externen Strahlentherapie („External Beam Radiation Therapy“, EBRT) mit Photonen beim Mammakarzinom zu ziehen, werden jeweils pro Modalität 5 zufällig gewählte Patientinnen mit einem Tumor in der linken Brust ausgewählt. Die Daten aus der Brachytherapie resultierend aus einer Studie wurden von der Medizinischen Universität Wien (AKH Wien) zur Verfügung gestellt. Die Planung der EBRT erfolgt wie bei den Lungen- und Prostatapatienten mit dem Bestrahlungsplanungssystem XiO[®]. Die ganze Mamma wird mit zwei tangentialen Photonenfeldern und jeweils einem Keil im Feld bestrahlt. Beide Bestrahlungsmodalitäten folgen einer brusterhaltenden Operation, bei der der Tumor zuerst chirurgisch entfernt wird. Bei der PDR (Brachytherapie) wird eine Gesamtdosis von 50.4 Gy in 63 Fraktionen (0.8 Gy pro Puls) mit einer Pulsdauer von 0.1 h und einer Pulsperiode von 1 h appliziert. Die vorgeschriebene Dosis in der EBRT beträgt 50 Gy mit einer Fraktionierung von 2 Gy (25 Fraktionen).

Die Umwandlung des physikalischen DVHs erfolgt wie bei den Lungen- und Prostatapatienten, jedoch beruht die Berechnung der Biologisch-Effektiven Dosis auf der Methode von Dale [Dale 1985 und 1998], welche im Kapitel 2.3 vorgestellt wurde. Die Halbwertszeit für die Reparatur der subletalen Schäden wird mit 1.5 h angenommen. Von Interesse sind vor allem die Dosisbelastung des Herzen und der linken Lunge durch diese zwei Modalitäten. Die NTCP für beide

Risikoorgane wird mit dem Lyman Modell und der Kutcher Reduktion berechnet und basiert für die Lunge auf den definierten Parametern und Endpunkten von Burman (siehe Tabelle 6) und für das Herz auf den Parametern und Endpunkten von Burman und Martel (siehe Tabelle 9). Die Evaluierung anhand von dosimetrischen Parametern erfolgt wie im Kapitel 10.1. Hier wird noch zusätzlich der Wert von f_{dam} („fraction of the organ damaged“) herangezogen, welcher von Jackson eingeführt wurde [Jackson 1993 und 1995]. Die Berechnung basiert auf der Biologisch-Effektiven Dosis mit der Annahme $d_{1/2} = \text{TD}_{50}$ in der logistischen Funktion (siehe Gleichung 45).

Im Rahmen dieser Evaluierung sollen vor allem folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Modalität führt zu einer besseren Schonung der Risikoorgane Herz und Lunge?
- Ist dieses Ranking anhand der NTCP Berechnung möglich?

Die Organvolumina der Patientinnen der PDR und EBRT sind der Tabelle 14 zu entnehmen.

PDR Volumina [cm ³]			EBRT Volumina [cm ³]		
Patient	Herz	Lunge	Patient	Herz	Lunge
EG	494.36	1126.30	CG	562.96	858.56
MR	479.23	1177.69	HE	632.97	1011.42
KJ	416.24	1185.82	KE	416.58	1125.98
BG	510.94	1259.12	KJ	663.53	1009.76
MM	356.63	900.64	PE	534.05	1218.66
Mittelwert	451.48	1129.91	Mittelwert	562.02	1044.88

Tab. 14: Organvolumina der Patientinnen mit einem Mammakarzinom, links aus der Brachytherapie (PDR) und rechts aus der externen Strahlentherapie (EBRT)

11. Resultate

11.1 Resultate der Lungenpatienten

11.1.1 Ergebnisse für die ipsilaterale Lunge

Aus fast allen Mittelwerten der dosimetrischen Parameter (Abb. 17) folgt folgendes Plan Ranking für die ipsilaterale Lunge: im Mittel zeigen die gescaanten Protonen (IMPT) die beste Schonung des Risikoorgans, gefolgt von passiv gestreuten Protonen, der IMRT und von der 3D-konformen Photonentherapie. Der Volumenanteil, welcher mit mehr als 10 Gy bestrahlt wird (V_{10}), ist für die IMRT größer als jener der 3D-konformen Photonentherapie. Im Hochdosisbereich (V_{50}) liefern beide Modalitäten ähnliche Ergebnisse für das Volumen.

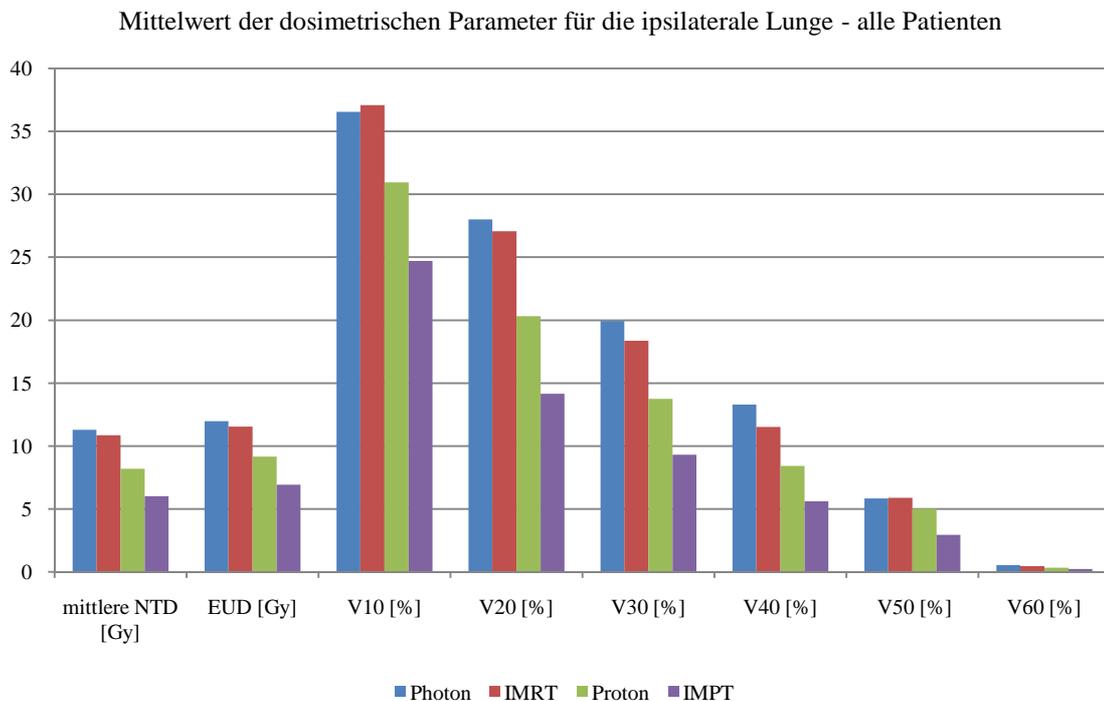


Abb. 17: Mittelwerte der dosimetrischen Parameter

NTD.....normalized total dose“, EUD.....effective uniform dose“, V_{th} ...prozentueller Anteil des Lungenvolumens, welcher die Dosis „th“ überschreitet

Die Tabelle 15 zeigt die min. und max. NTCP Werte, welche aus unterschiedlichen Modellen und Parameter Sets für jeden Patienten resultieren. Aus der Tabelle ist der große Unterschied der NTCP Ergebnisse des selben Bestrahlungsplanes ersichtlich. Besonders auffallend ist die Abweichung der NTCP Werte für den Photonenplan des Patienten „500“. Betrachtet man z.B. nur die Kutcher Reduktion, ergibt ein Parameter Set eine NTCP=0% (Källman s Modell und Gagliardi Parameter) und ein anderes Set eine NTCP=38.73% (Källman s Modell und Mah Parameter) für die ipsilaterale Lunge des selben Plans!

Patient	NTCP [%]	Photon		IMRT		Proton		IMPT	
		NTCP Lyman	NTCP Kutcher						
300	min. NTCP	0	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	3.38	0.37	3.01	0.25	1.18	0.03	0.57	0
400	min. NTCP	0	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	4.46	0.81	3.80	0.47	2.32	0.12	0.59	0
500	min. NTCP	10.95	0	9.71	0	0.86	0	0	0
	max. NTCP	27.25	38.73	24.52	36.27	10.81	8.75	4.09	0.55
700	min. NTCP	0	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	0.03	0	0.04	0	0.02	0	0.02	0
SMZI	min. NTCP	0	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	1.88	0.09	0.69	0.01	0.17	0	0.09	0
SMZII	min. NTCP	0	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	0.59	0	2.59	0.18	1.20	0.03	0.24	0
SMZIII	min. NTCP	0.4	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	9.36	7.03	4.55	1.10	3.50	0.37	1.28	0.03
LL0	min. NTCP	3.6	0	0.83	0	0.71	0	0.01	0
	max. NTCP	15.84	21.05	10.73	9.83	10.42	7.65	5.51	1.25
LL1	min. NTCP	0	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	1.18	0.02	1.12	0.03	0.05	0	0.07	0
LL2	min. NTCP	0	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	1.87	0.09	1.92	0.10	0.88	0.01	0.22	0

Tab. 15: berechnete min. und max. NTCP für jeden Patienten mit unterschiedlichen Modellen und Parameter Sets

In den meisten Fällen resultiert das Källman s Modell mit dem Gagliardi Parameter Set in der höchsten berechneten NTCP, jedoch nur, wenn die Reduktion des Dosis-Volumen-Histogramms auf der Methode von Lyman basiert (Tab.16).

	Mittelwert der NTCP [%] berechnet für einzelne Parameter Sets für alle Patienten							
	Photon		IMRT		Proton		IMPT	
	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher
Burman	4.10	5.18	2.96	3.71	0.81	1.01	0.11	0.14
Martel	1.57	2.05	1.14	1.47	0.26	0.33	0.04	0.05
Källman	3.59	1.63	2.60	1.17	0.28	0.03	0.00	0.00
Gagliardi	6.24	0.00	5.13	0.00	3.06	0.00	1.27	0.00
Mah	2.41	6.81	1.75	4.80	0.16	1.68	0.00	0.18

Tab. 16: gemittelte NTCP [%] über alle Patienten für unterschiedliche Parameter Sets

Auch der Unterschied zwischen der NTCP berechnet mit der Lyman Reduktion und jener mit der Kutcher Reduktion ist für das oben genannte Set am größten. Für die Photonenpläne ergibt sich im Mittel eine Abweichung von 6.24% mit einem Maximalwert von 23.83%! Einen relativ hohen Unterschied liefert auch das Mah Parameter Set mit dem Källman Modell (Tab. 17).

		Unterschied Lyman und Kutcher Reduktion [%]			
		Photon	IMRT	Proton	IMPT
Burman	Mittelwert	1.08	0.75	0.21	0.03
	Reichweite	0 - 5.27	0 - 4.93	0 - 1.11	0 - 0.14
Martel	Mittelwert	0.48	0.33	0.07	0.01
	Reichweite	0 - 2.71	0 - 2.45	0 - 0.38	0 - 0.04
Källman	Mittelwert	1.96	1.43	0.25	0.00
	Reichweite	0 - 13.34	0 - 13.03	0 - 1.36	0 - 0.02
Gagliardi	Mittelwert	6.24	5.13	3.06	1.27
	Reichweite	0.03 - 23.83	0.04 - 22.82	0.02 - 10.81	0.02 - 5.51
Mah	Mittelwert	4.40	3.05	1.53	0.18
	Reichweite	0 - 19.87	0 - 19.59	0 - 7.89	0 - 1.24

Tab. 17: Unterschied zwischen Lyman und Kutcher Reduktion für einzelne Parameter Sets
Burman und Martel Parameter für Lyman Modell
Källman, Gagliardi und Mah Parameter für Källman s Modell

Die Parameter von Gagliardi und Källman liefern im Mittel relativ ähnliche Ergebnisse für die NTCP berechnet mit der Lyman Reduktion im Vergleich zu den Werten berechnet ohne Reduktion (Tab. 18). Die Resultate aus der Kutcher Reduktion zeigen generell eine viel höhere Abweichung zu der NTCP berechnet ohne Reduktion. Für einen Patienten beträgt diese Abweichung 22.50% (Gagliardi Parameter Set).

	Gagliardi		Källman		Mah	
	Lyman/keine Reduktion	Kutcher/keine Reduktion	Lyman/keine Reduktion	Kutcher/keine Reduktion	Lyman/keine Reduktion	Kutcher/keine Reduktion
Maximum	2.58	22.50	0.30	13.61	10.98	9.42
Mittelwert	0.57	3.35	0.03	0.92	1.34	1.06
SD	0.62	5.36	0.08	3.05	3.02	2.31

Tab. 18: max. und mittlerer Unterschied zwischen NTCP berechnet mit und ohne Reduktion [%] für verschiedene Parameter Sets des Källman s Modells

Betrachtet man alle Modelle und alle berechneten NTCP Werte für die 10 Patienten, liefern die max. und mittlere NTCP folgendes Plan Ranking: im Mittel liefert die 3D-konforme Photonentherapie die schlechteste Schonung der ipsilateralen Lunge, gefolgt von der IMRT und den passiv gestreuten Protonen. Die beste Schonung zeigen die gescaanten Protonen (Tab. 19).

	max. und mittlere NTCP für alle Patienten [%]							
	Photon		IMRT		Proton		IMPT	
	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher
Maximum	27.25	38.73	24.52	36.27	10.81	8.75	5.51	1.25
Mittelwert	3.58	3.13	2.71	2.23	0.91	0.61	0.28	0.07
SD	7.10	8.06	6.26	6.93	2.23	1.85	0.97	0.24

Tab. 19: max. und mittlere NTCP [%] für alle Patienten berechnet mit unterschiedlichen Modellen und Parameter Sets

Die Abbildung 18 zeigt die berechnete NTCP mit dem Lyman Modell/Kutcher Reduktion/Burman Parameter Set und dem Källman s Modell/Lyman Reduktion/Gagliardi Parameter Set in Abhängigkeit der mittleren NTD für alle Pläne und Patienten. Bis knapp über einer mittleren NTD von 19 Gy dominiert die NTCP berechnet mit dem Källman s Modell, der Lyman Reduktion und dem Gagliardi Parameter Set.

Die Abbildung 19 veranschaulicht den Zusammenhang des V_{th} (prozentueller Anteil des Lungenvolumens, welcher die Dosis „th“ überschreitet) mit der mittleren NTD. Die lineare Regression zeigt eine sehr gute Korrelation für V_{20} und V_{30} mit der mittleren NTD. Aufgrund dieser Korrelation besteht auch ein starker Zusammenhang zwischen diesen Volumina und der berechneten NTCP (siehe Kapitel 12.1).

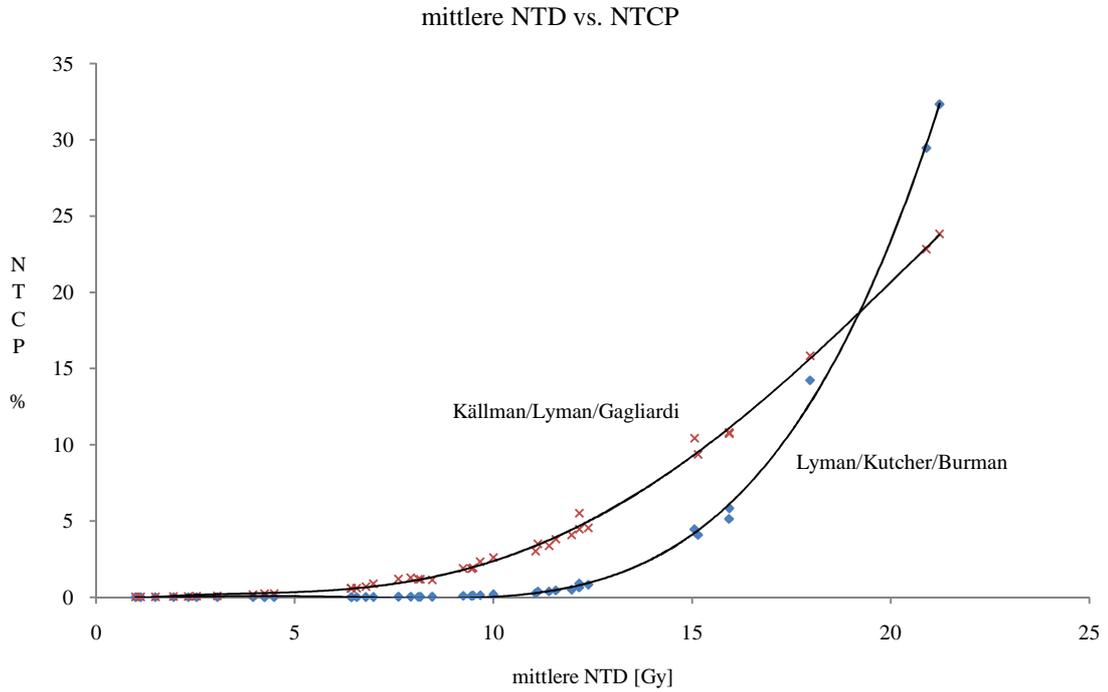


Abb. 18: mittlere NTD („normalized total dose“) vs. berechnete NTCP mit Källman s Modell/Lyman Reduktion/Gagliardi Parameter und Lyman Modell/Kutcher Reduktion/Burman Parameter

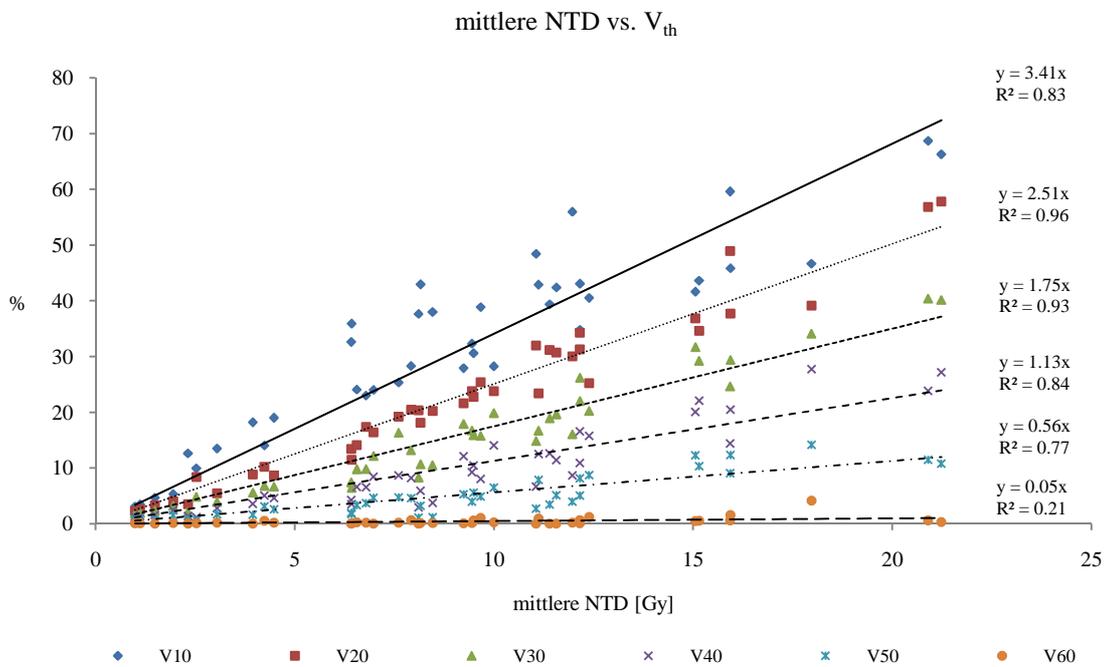


Abb. 19: mittlere NTD vs. prozentueller Volumenanteil, der die Dosisgrenze „th“ (10 bis 60 Gy) überschreitet

Das effektive bestrahlte Volumen sollte immer in Zusammenhang mit der max. NTD betrachtet werden. Hier handelt es sich um das Wertepaar (NTD_{max}, V_{eff}) , welches aus der Kutcher Reduktion folgt. Die folgende Abbildung stellt den Mittelwert des Wertepaares (NTD_{max}, V_{eff}) für die jeweiligen Modalitäten und alle Patienten dar. Die Abbildung zeigt, dass die IMPT im Mittel eine höhere Dosis auf ein kleines effektives Volumen (8.19%) appliziert. Im Gegensatz dazu liefert die 3D-konforme Photonentherapie im Mittel eine um etwa 3 Gy niedrigere Dosis, jedoch für das doppelte Volumen (16.1%) der ipsilateralen Lunge.

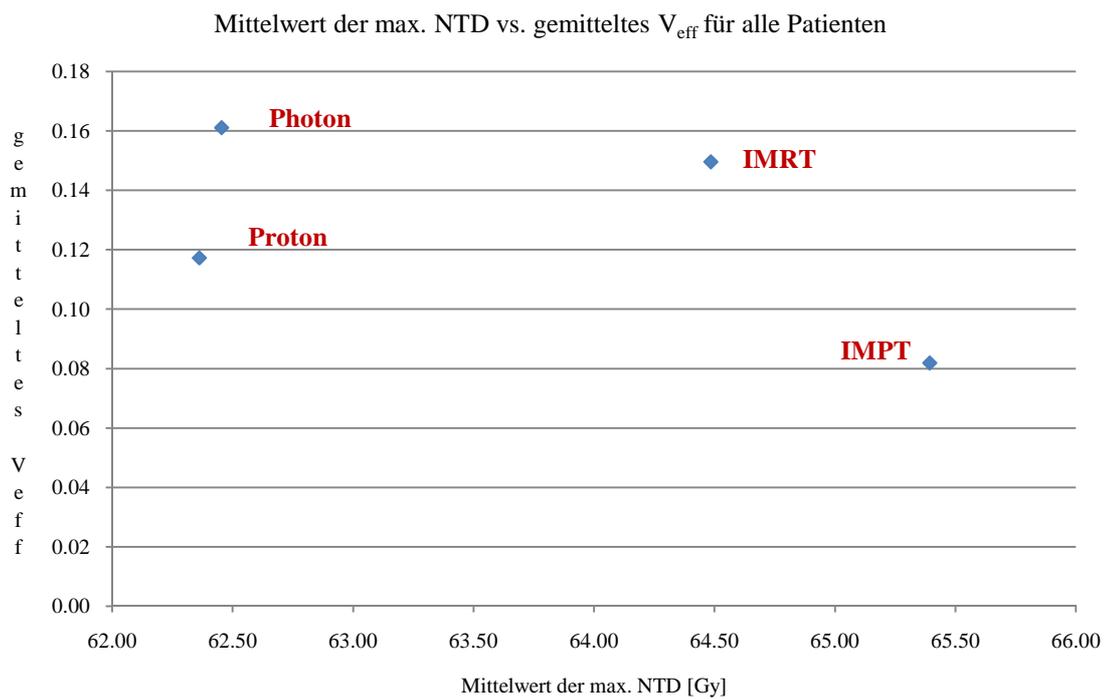


Abb. 20: Mittelwert der max. NTD vs. gemittelttes V_{eff} über alle Patienten je nach Modalität

11.1.2 Ergebnisse für die contralaterale Lunge

Die max. berechnete NTCP unter allen Patienten mit unterschiedlichen Modellen und Parameter Sets beträgt 0.29%! Daher basieren die Evaluierung und das Plan Ranking auf den dosimetrischen Parametern.

Die Tabelle 20 zeigt die max. und mittleren Werte der dosimetrischen Parameter für einzelne Modalitäten.

		mittlere NTD [Gy]	V ₁₀ [%]	V ₂₀ [%]	V ₃₀ [%]	V ₄₀ [%]	V ₅₀ [%]	EUD [Gy]	V _{eff}	max. NTD [Gy]
Photon	Mittelwert	2.79	17.70	1.69	1.15	0.33	0.10	2.98	0.10	30.34
	Maximum	3.98	32.51	6.96	5.27	2.82	0.87	4.28	0.21	60.84
IMRT	Mittelwert	2.74	10.29	2.25	0.82	0.20	0.01	2.88	0.08	27.60
	Maximum	5.43	26.79	9.57	4.79	1.81	0.05	5.78	0.15	57.92
Proton	Mittelwert	0.01	0.02	0.01	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	6.38
	Maximum	0.07	0.17	0.05	0.02	0.01	0.00	0.11	0.00	43.54
IMPT	Mittelwert	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.38
	Maximum	0.01	0.02	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	17.96

Tab. 20: Mittelwert und Maximalwert der dosimetrischen Parameter für die contralaterale Lunge

Aus den dosimetrischen Parametern ist ersichtlich, dass beide Photonenmodalitäten im Vergleich zu den Protonenmodalitäten eine schlechtere Schonung der contralateralen Lunge ergeben. Bezieht man sich auf die obigen Werte, resultieren die IMPT Pläne in eine optimale Schonung, gefolgt von passiv gestreuten Protonen, der IMRT und schließlich von der 3D-konformen Photonentherapie.

11.1.3 Ergebnisse für beide Lungenhälften als ein Organ

Aus fast allen Mittelwerten der dosimetrischen Parameter resultiert folgendes Plan Ranking für die gepaarten Lungenhälften: im Mittel zeigen die gesannten Protonen (IMPT) die beste Schonung des Risikoorgans, gefolgt von passiv gestreuten Protonen, der IMRT und von der 3D-konformen Photonentherapie. Die Volumenanteile, welche mit mehr als 20 Gy und 50 Gy bestrahlt werden (V_{20} und V_{50}) sind für die IMRT und die 3D-konforme Photonentherapie unter den 9 gepaarten Lungenhälften sehr ähnlich (Abb. 21).

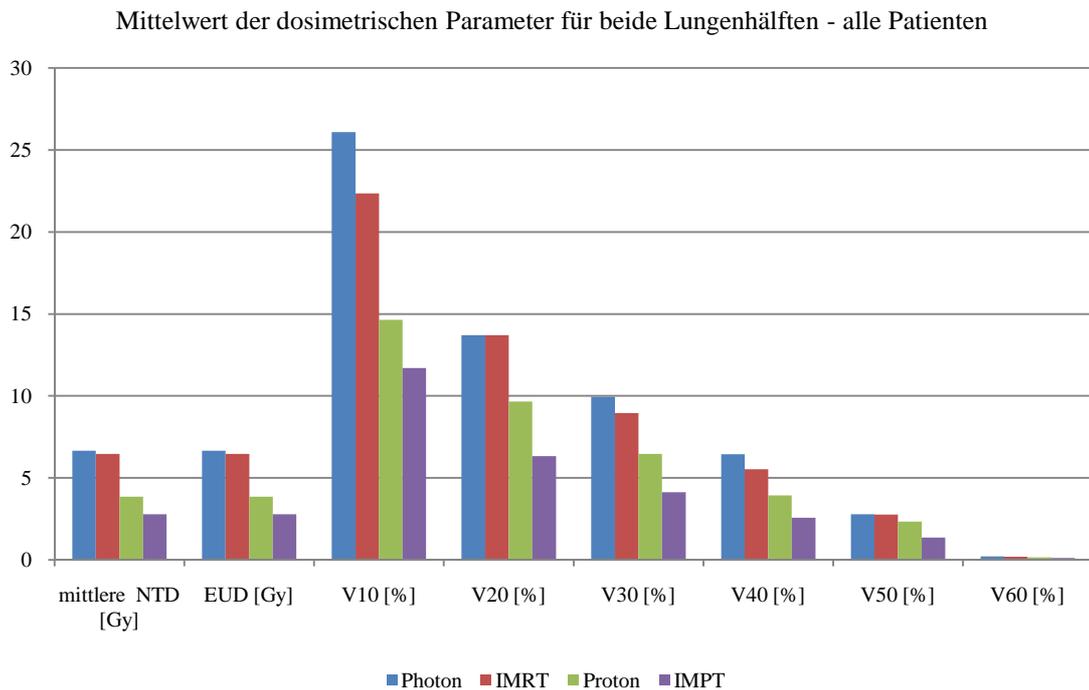


Abb. 21: Mittelwerte der dosimetrischen Parameter

NTD.....normalized total dose“, EUD...“effective uniform dose“, V_{th} ...prozentueller Anteil des Lungenvolumens, welcher die Dosis „th“ überschreitet

Die folgende Tabelle zeigt die min. und max. NTCP Werte, welche aus dem Lyman Modell und aus unterschiedlichen Parameter Sets für jeden Patienten resultieren. Ähnlich wie bei der ipsilateralen Lunge ist aus der Tabelle der große Unterschied der NTCP Ergebnisse des selben Bestrahlungsplanes ersichtlich. Dies wird am Beispiel des Photonenplans für den Patienten „500“ besonders deutlich. Die für die beiden Lungenhälften berechnete NTCP ist generell kleiner als jene berechnet für die ipsilaterale Lunge.

Patient	NTCP [%]	NTCP berechnet mit Lyman Modell [%]							
		Photon		IMRT		Proton		IMPT	
		NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher
300	Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0
	Maximum	4.86	5.7	4.88	5.31	2.86	2.86	2.44	2.44
400	Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0
	Maximum	4.92	5.81	4.51	5.11	2.84	2.84	2.22	2.22
500	Minimum	0.05	0.07	0.04	0.06	0	0	0	0
	Maximum	12.31	14.68	11.23	13.75	5.7	6.31	3.47	3.52
700	Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0
	Maximum	1.62	1.62	1.72	1.72	1.48	1.48	1.46	1.46
SMZI	Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0
	Maximum	3.68	3.95	2.85	2.85	1.96	1.96	1.79	1.79
SMZII	Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0
	Maximum	3.39	3.39	3.7	3.99	2.58	2.58	1.97	1.97
SMZIII	Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0
	Maximum	5.48	7.17	4.38	4.87	3.09	3.14	2.45	2.45
LL0	Minimum	0	0	0	0.01	0	0	0	0
	Maximum	6.31	8.08	7.07	8.9	3.67	3.93	2.81	2.81
LL2	Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0
	Maximum	3.72	3.72	3.77	3.77	2.34	2.34	1.88	1.88

Tab. 21: berechnete min. und max. NTCP für jeden Patienten mit dem Lyman Modell und verschiedenen Parameter Sets

Betrachtet man jeden Patienten individuell, dann erhält man für den selben Bestrahlungsplan die höchste berechnete NTCP mit dem Lyman Modell und den Moiseenko oder De Jaeger Parametern. Die Parameter von Marks liefern für dieses Modell die kleinste NTCP.

Für das Källman s Modell ergibt in den meisten Fällen das Seppenwoolde Parameter Set die höchste berechnete NTCP, jedoch nur, wenn die Reduktion des Dosis-Volumen-Histogramms auf die Methode von Lyman basiert (Evaluierung beruht auf eine Reduktion mit n=1). Alle Resultate für dieses Set berechnet mit der Kutcher Reduktion sind kleiner als 0.02%. Die Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse aus dem Källman s Modell, welche auf dem Parameter Set von Seppenwoolde beruhen. Verglichen mit dem Lyman Modell liefert das Källman Modell relativ niedrige Werte für die Normalgewebekomplikationsrate.

Patient	NTCP berechnet mit Källman s Modell und Seppenwoolde Parameter [%]							
	Lyman Reduktion				keine Reduktion			
	Photon	IMRT	Proton	IMPT	Photon	IMRT	Proton	IMPT
300	0.91	0.92	0.27	0.18	1.07	1.05	0.32	0.21
400	0.86	0.77	0.27	0.14	1.04	0.91	0.33	0.16
500	2.77	2.57	0.82	0.43	3.29	3.05	1.03	0.52
700	0.06	0.07	0.05	0.05	0.07	0.08	0.05	0.05
SMZI	0.49	0.27	0.1	0.08	0.6	0.32	0.12	0.09
SMZII	0.41	0.5	0.21	0.1	0.48	0.61	0.26	0.12
SMZIII	1.1	0.73	0.33	0.18	1.33	0.86	0.41	0.22
LL0	1.27	1.5	0.39	0.26	1.53	1.79	0.51	0.33
LL2	0.51	0.52	0.16	0.09	0.59	0.61	0.2	0.11

Tab. 22: berechnete NTCP für jeden Patienten basierend auf dem Källman s Modell und Seppenwoolde Parameter Set mit Lyman Reduktion und ohne Reduktion

Die mittlere Abweichung (Mittelwert über alle Patienten) der berechneten NTCP ohne Reduktion zur berechneten NTCP mit Lyman Reduktion beträgt 0.11% (Reichweite 0–0.52%) und zur Kutcher Reduktion 0.67% (Reichweite 0.05–3.27%).

Eine Evaluierung basierend auf den Parametern von Källman für das Källman s Modell ist nicht möglich, da alle Resultate für sämtliche Patienten gleich Null sind. Die Mah Parameter haben ebenfalls wenig Aussagekraft im Bezug auf das Plan Ranking, da alle berechneten NTCP mit der Lyman Reduktion und die der Protonenpläne gleich Null sind. Die Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse für die Photonenpläne.

Patient	NTCP Källman s Modell / Mah Par. [%] Kutcher Reduktion (keine Reduktion)	
	Photon	IMRT
300	0	0
400	0	0
500	1.15 (0.06)	0.91 (0.04)
700	0	0
SMZI	0	0
SMZII	0	0
SMZIII	0.02	0.02
LL0	0.05	0.11
LL2	0	0

Tab. 23: NTCP berechnet mit dem Källman s Modell und den Mah Parametern

Die folgende Tabelle zeigt den Mittelwert der berechneten NTCP für jeden Patienten mit unterschiedlichen Parameter Sets. Ein Unterschied für die Kwa und De Jaeger Parameter ist in der Reduktion nicht zu finden, da beide Sets das Dosis-Volumen-Histogramm mit n=1 reduzieren. Die hier verwendeten Parameter (Moiseenko, Marks und Seppenwoolde) liefern für das Lyman Modell immer eine höhere NTCP, wenn die Berechnung auf der Kutcher Reduktion basiert.

		Mittelwert der NTCP [%] berechnet für einzelne Parameter Sets für alle Patienten							
		Photon		IMRT		Proton		IMPT	
	Parameter	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher
Lyman Modell	Moiseenko	4.77	5.88	4.33	5.43	2.45	2.69	1.56	1.69
	Marks	0.01	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
	Seppenwoolde	1.93	1.96	1.85	1.88	0.98	0.99	0.74	0.74
	Kwa	0.60		0.56		0.21		0.14	
	De Jaeger	4.61		4.46		2.79		2.28	
	Källman s Modell	Källman	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Seppenwoolde		0.93	0.00	0.87	0.00	0.29	0.00	0.17	0.00
Mah		0.00	0.14	0.00	0.11	0.00	0.00	0.00	0.00

Tab. 24: Unterschied zwischen Lyman und Kutcher Reduktion für das Lyman Modell je nach Parameter Set

Für unterschiedliche n-Werte ist die Abweichung zwischen Lyman und Kutcher Reduktion für die zwei Modelle in den Tabellen 25 und 26 angeführt. Es ist zu beobachten, dass je höher die resultierenden NTCP Ergebnisse sind, desto größer ist der Unterschied in der Reduktion.

		Unterschied zwischen Lyman und Kutcher Reduktion [%]			
		Photon	IMRT	Proton	IMPT
Moiseenko (n=0.8)	Mittelwert	1.1	1.1	0.24	0.12
	Reichweite	0.05 - 2.37	0.08 - 2.52	0.02 - 0.61	0.02 - 0.34
Marks (n=0.87)	Mittelwert	0.002	0.003	0	0
	Reichweite	0 - 0.02	0 - 0.02	0	0
Seppenwoolde (n=0.99)	Mittelwert	0.03	0.03	0.004	0.002
	Reichweite	0 - 0.07	0 - 0.06	0 - 0.01	0 - 0.01

Tab. 25: Unterschied zwischen Lyman und Kutcher Reduktion für das Lyman Modell je nach Parameter Set

		Unterschied zwischen Lyman und Kutcher Reduktion [%]			
		Photon	IMRT	Proton	IMPT
Seppenwoolde	Mittelwert	0.93	0.87	0.29	0.17
	Reichweite	0.06 - 2.75	0.07 - 2.55	0.05 - 0.82	0.05 - 0.43
Mah	Mittelwert	0.14	0.11	0	0
	Reichweite	0 - 1.15	0 - 0.91	0	0

Tab. 26: Unterschied zwischen Lyman und Kutcher Reduktion für das Källman's Modell je nach Parameter Set

Reduziert man das Dosis-Volumen-Histogramm mit n=0.8 (Moiseenko) und nicht mit n=1 (Kwa bzw. De Jaeger) wie bei den obigen Resultaten, dann ist die Abweichung der berechneten NTCP basierend auf den Seppenwoolde Parametern vernachlässigbar klein (Maximalwert = 1.08%).

Mittelt man über alle NTCP Ergebnisse aus allen Modellen und Parameter Sets, ergibt sich folgendes Ranking der Modalitäten: die 3D-konforme Photonentherapie mit der schlechtesten Schonung beider Lungenhälften, gefolgt von der IMRT und den passiv gestreuten Protonen. Die beste Schonung zeigen die gescannten Protonen.

	max. und mittlere NTCP für alle Patienten [%]							
	Photon		IMRT		Proton		IMPT	
	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher
Maximum	12.31	14.68	11.23	13.75	5.70	6.31	3.47	3.52
Mittelwert	1.61	1.65	1.51	1.56	0.84	0.84	0.61	0.61
SD	2.34	2.69	2.20	2.55	1.25	1.33	0.89	0.93

Tab. 27: max. und mittlere NTCP [%] für alle Patienten berechnet mit unterschiedlichen Modellen und Parameter Sets

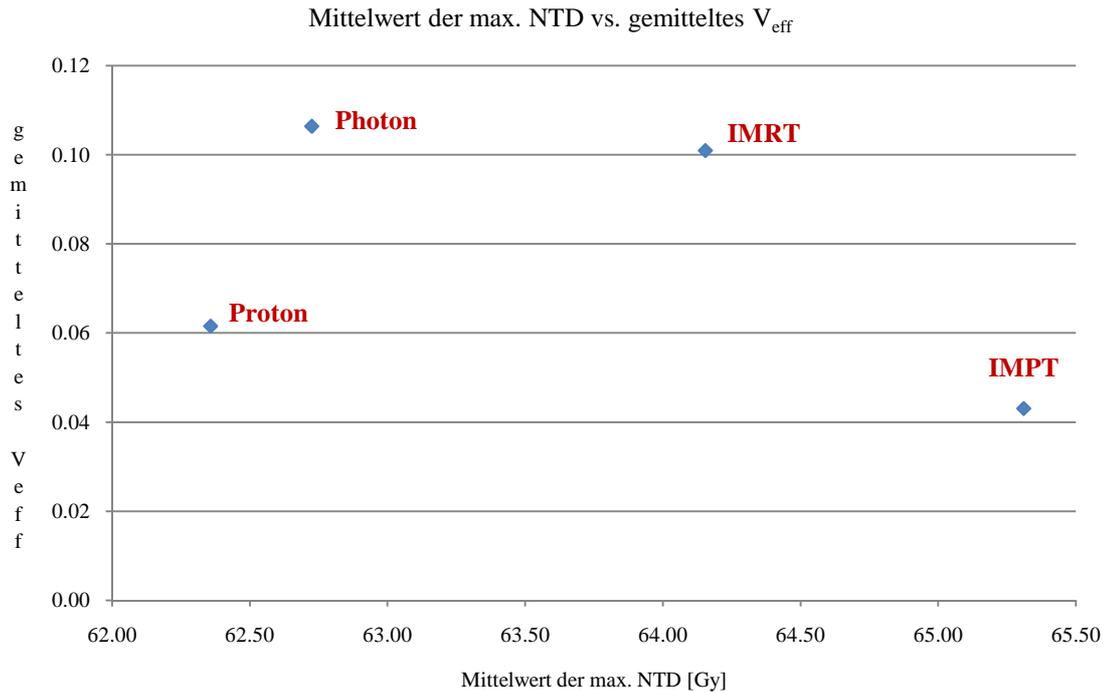


Abb. 22: Mittelwert der max. NTD vs. gemittelttes V_{eff} über alle Patienten je nach Modalität

Der Mittelwert des Wertepaares ($NTD_{\text{max}}, V_{\text{eff}}$) für die verschiedenen Modalitäten aus der obigen Abbildung zeigt ein ähnliches Resultat verglichen mit jener der ipsilateralen Lunge. Die gescannten Protonen liefern die höchste NTD_{max} , jedoch das kleinste effektive Volumen, welches mit dieser Dosis belastet wird. Die niedrigste max. NTD resultiert aus den Plänen mit passiv gestreuten Protonen. Das gemittelte effektive Volumen ist aber im Vergleich zu der IMPT größer (6.15% vs. 4.3%).

Die Abbildung 23 zeigt, dass das Lyman Modell mit den Parametern von Moiseenko für beide Reduktionsschemen und für die gleiche mittlere NTD im Risikoorgan eine wesentlich größere NTCP liefert als das Källman s Modell mit dem Seppenwoolde Parameter Set.

Die Abbildung 24 verdeutlicht den Zusammenhang des V_{th} (prozentueller Anteil des Lungenvolumens, welcher die Dosis „th“ überschreitet) mit der mittleren NTD. Die lineare Regression zeigt eine sehr gute Korrelation für V_{10} , V_{20} und V_{30} mit der mittleren NTD, ähnlich wie bei der ipsilateralen Lunge. Aufgrund dieser Korrelation besteht auch ein starker Zusammenhang zwischen diesen Volumina und der berechneten NTCP, was aus den Abbildungen 25 und 26 für V_{20} bzw. V_{30} vs. NTCP ersichtlich ist (siehe Diskussion, Kapitel 12.1).

mittlere NTD vs. NTCP

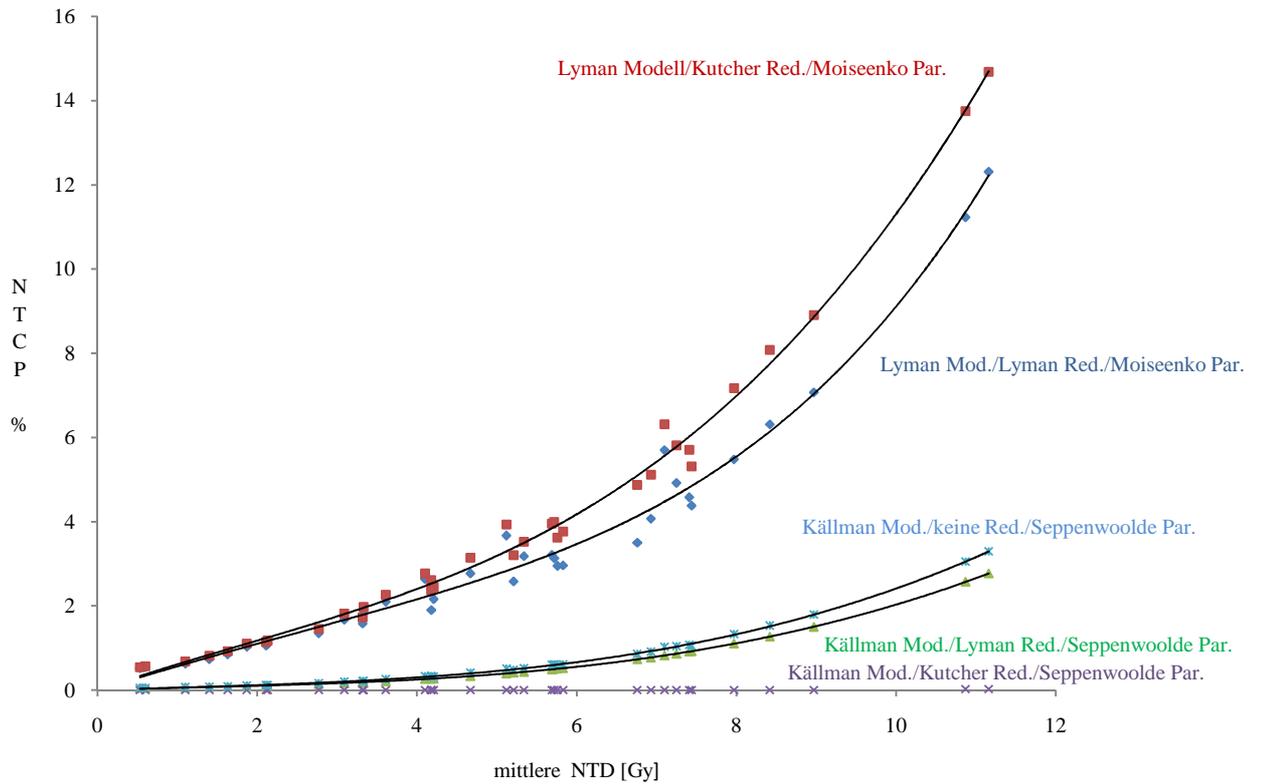


Abb. 23: mittlere NTD vs. berechnete NTCP mit unterschiedlichen Modellen, Reduktionsmethoden und Parameter Sets

mittlere NTD vs. V_{th}

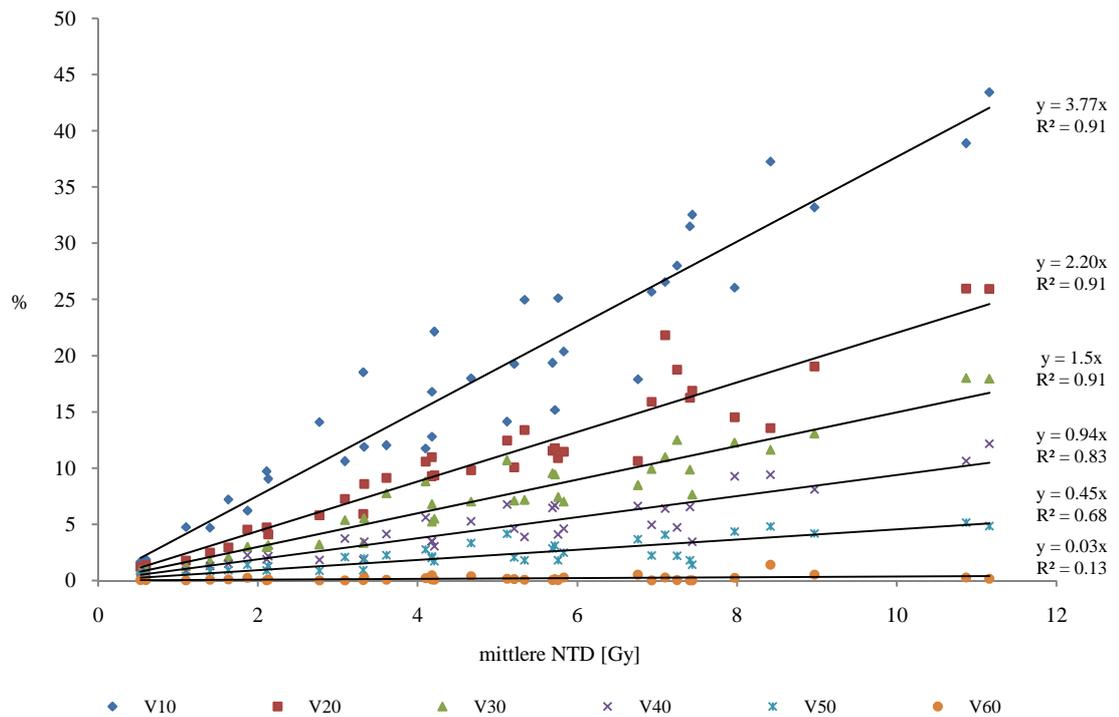


Abb. 24: mittlere NTD vs. prozentueller Volumenanteil, der die Dosisgrenze „th“ (10 bis 60 Gy) überschreitet

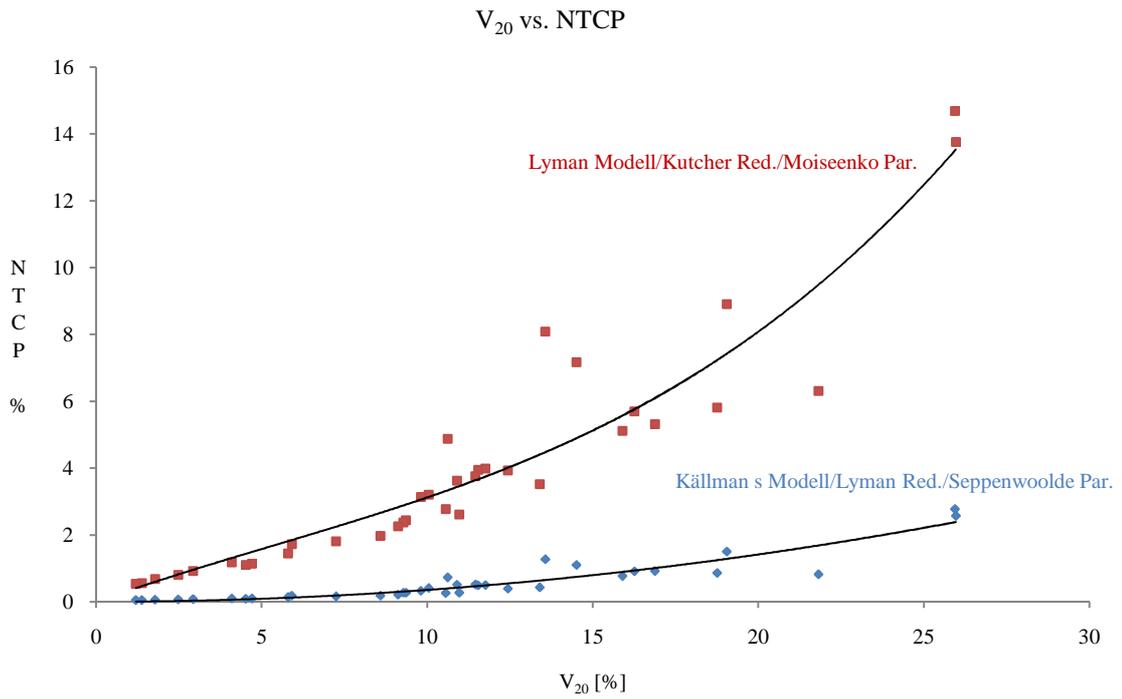


Abb. 25: V₂₀ (prozentueller Anteil des Volumens, welcher 20 Gy überschreitet) vs. berechnete NTCP

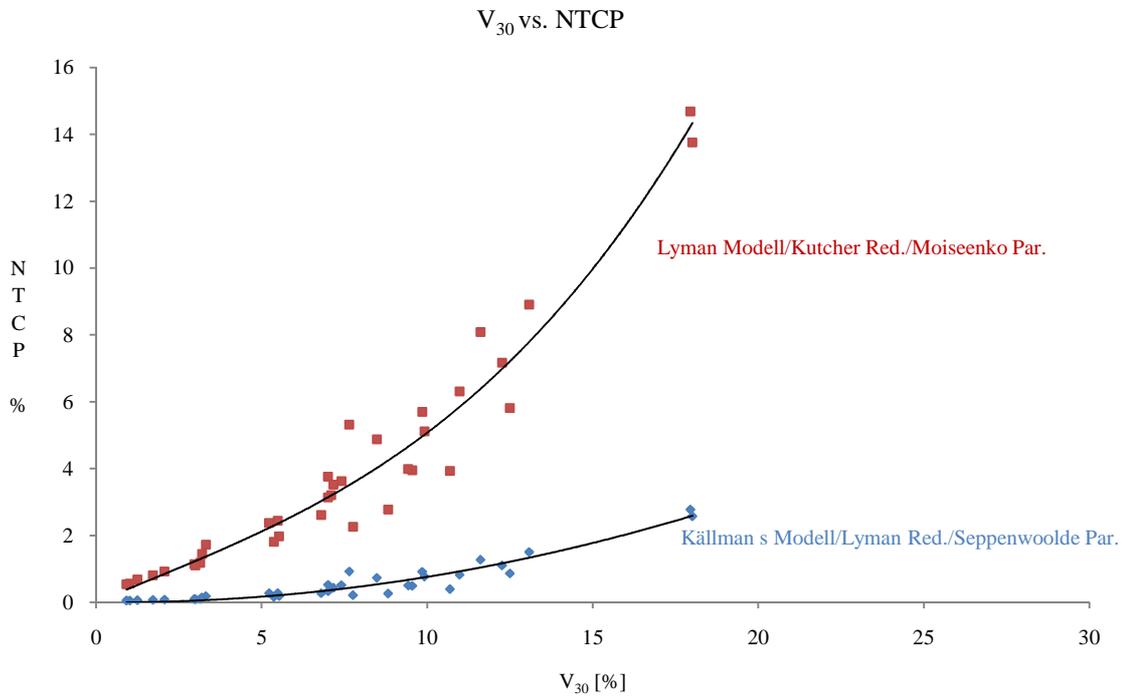


Abb. 26: V₃₀ (prozentueller Anteil des Volumens, welcher 30 Gy überschreitet) vs. berechnete NTCP

11.1.4 Ergebnisse für den Ösophagus (Speiseröhre)

Die folgende Tabelle zeigt die min., max. und mittlere NTCP berechnet mit unterschiedlichen Modellen für die Speiseröhre. Die über alle Patienten gemittelte Normalgewebekomplikationsrate ist für das Källman s Modell am größten, jedoch nur dann, wenn die Berechnung auf der Kutcher Reduktion basiert.

	NTCP Lyman Modell [%]							
	min. NTCP		max. NTCP		mittlere NTCP		SD NTCP	
	Lyman	Kutcher	Lyman	Kutcher	Lyman	Kutcher	Lyman	Kutcher
Photon	0.00	0.00	3.43	3.73	0.47	0.52	1.06	1.16
IMRT	0.00	0.00	2.83	3.42	0.54	0.70	0.89	1.08
Proton	0.00	0.00	5.19	5.54	0.81	0.90	1.64	1.76
IMPT	0.00	0.00	4.94	5.46	0.72	0.97	1.55	1.71

	NTCP Källman s Modell [%]							
	min. NTCP		max. NTCP		mittlere NTCP		SD NTCP	
	Lyman	Kutcher	Lyman	Kutcher	Lyman	Kutcher	Lyman	Kutcher
Photon	0.00	0.00	2.68	10.18	0.29	2.34	0.84	3.25
IMRT	0.00	0.00	2.01	13.65	0.27	4.76	0.63	5.30
Proton	0.00	0.00	4.77	16.03	0.60	4.35	1.49	5.83
IMPT	0.00	0.00	4.48	17.98	0.53	4.95	1.40	6.64

	NTCP Källman k Modell [%]							
	min. NTCP		max. NTCP		mittlere NTCP		SD NTCP	
	Lyman	Kutcher	Lyman	Kutcher	Lyman	Kutcher	Lyman	Kutcher
Photon	0.00	0.00	2.68	2.15	0.29	0.22	0.84	0.68
IMRT	0.00	0.00	2.01	1.67	0.27	0.20	0.63	0.52
Proton	0.00	0.00	4.77	4.00	0.60	0.46	1.49	1.25
IMPT	0.00	0.00	4.48	3.85	0.53	0.42	1.40	1.21

	NTCP Schultheiss Modell [%]							
	min. NTCP		max. NTCP		mittlere NTCP		SD NTCP	
	Lyman	Kutcher	Lyman	Kutcher	Lyman	Kutcher	Lyman	Kutcher
Photon	0.00	0.00	3.27	2.90	0.50	0.44	1.01	0.89
IMRT	0.00	0.00	2.74	2.29	0.58	0.49	0.87	0.73
Proton	0.00	0.00	4.79	3.76	0.80	0.63	1.52	1.19
IMPT	0.00	0.00	4.58	3.25	0.73	0.51	1.44	1.02

Tab. 28: min., max. und mittlere NTCP und Standardabweichung der NTCP für alle Patienten berechnet mit 4 Modellen

Betrachtet man die mittlere NTCP aller Modalitäten, ergibt sich je nach Modell folgendes Plan Ranking aus der Tabelle 29. Zu beachten ist, dass das Källman s und das Lyman Modell für die zwei Reduktionsmethoden ein unterschiedliches Ranking liefern!

	Plan Ranking nach der berechneten mittleren NTCP							
	1 für die kleinste NTCP und 4 für die höchste NTCP							
	Lyman Modell		Källman s Modell		Källman k Modell		Schultheiss Modell	
	Lyman	Kutcher	Lyman	Kutcher	Lyman	Kutcher	Lyman	Kutcher
Photon	1	1	2	1	2	2	1	1
IMRT	2	2	1	3	1	1	2	2
Proton	4	3	4	2	4	4	4	4
IMPT	3	4	3	4	3	3	3	3

Tab. 29: Plan Ranking nach der berechneten mittleren NTCP je nach verwendetem Modell

Die IMPT Pläne weisen z.B. im Vergleich zu den Photonenplänen höhere mittlere NTCP Werte auf. Dies liegt vor allem daran, dass bei 5 Patienten ein Teil des PTVs mit dem Ösophagus überlappt, und die IMPT Pläne generell eine bessere PTV Auslastung liefern, was zu einer höheren Dosis und somit zu einer höheren NTCP im Risikoorgan führt. Die 3D-konforme Photonentherapie mit der schlechtesten PTV Auslastung (Abb. 36) ergibt somit im Mittel bessere NTCP Ergebnisse für die Speiseröhre im Vergleich zur IMPT.

Der größte Unterschied zwischen den beiden Reduktionsmethoden resultiert aus dem Källman s Modell mit einem Maximalwert von 13.50% und einem Mittelwert von 3.68%. Die Abweichung aus der Tabelle 30 ist für die anderen drei Modelle vernachlässigbar klein.

	absoluter Unterschied Lyman u. Kutcher Red.			
	Lyman	Källman s	Källman k	Schultheiss
mittlere Abweichung	0.14	3.68	0.09	0.14
max. Abweichung	1.29	13.50	0.77	1.33

Tab. 30: Unterschied zwischen Lyman und Kutcher Reduktion für alle Pläne und Patienten [%]

Beruhet das Plan Ranking nur auf den dosimetrischen Parametern (Tab. 31), liefern die gesannten Protonen im Mittel die beste Schonung der Speiseröhre, gefolgt von den passiv gestreuten Protonen, der IMRT und schließlich der 3D-konformen Photonentherapie. Dieses Ergebnis stimmt mit den Resultaten und dem Plan Ranking aus der NTCP Berechnung nicht überein!

	V_{eff}	EUD [Gy]	max. NTD [Gy]	mittlere NTD [Gy]
Photon	0.0535	35.19	43.32	10.69
IMRT	0.0290	33.28	42.98	11.07
Proton	0.0242	28.27	36.43	6.56
IMPT	0.0124	26.70	35.19	5.52

Tab. 31: dosimetrische Parameter gemittelt über alle Patienten

Unter den 10 IMPT Plänen weisen 4 Pläne die höchste max. Dosis verglichen mit den anderen 3 Modalitäten auf. Kein IMPT Plan zeigt die höchste mittlere Dosis. Für ein serielles Organ, wie die Speiseröhre, ist die max. Dosis jedoch von größerer Bedeutung (Tabelle 32).

	max. Dosis	mittlere Dosis
Photon	2	5
IMRT	4	5
Proton	0	0
IMPT	4	0

Tab. 32: Anzahl der Fälle unter allen Patienten mit der max. und mittleren physikalischen Dosis im Risikoorgan

Den größten Unterschied zwischen der Lyman und Kutcher Reduktion findet man für das Källman s Modell. Dieses Modell berechnet mit Reduktion liefert auch die größte Abweichung zu den Resultaten berechnet ohne Reduktion.

	Källman s		Schultheiss	
	Lyman/keine Red.	Kutcher/keine Red.	Lyman/keine Red.	Kutcher/keine Red.
Mittelwert	2.61	1.07	0.05	0.09
Maximum	9.60	5.32	0.43	0.99

Tab. 33: mittlerer und max. Unterschied zwischen den Reduktionsschemen und zur NTCP berechnet ohne Reduktion für das Källman s und Schultheiss Modell [%]

Die folgende Tabelle zeigt den Zusammenhang der EUD aus der Lyman Reduktion und der berechneten NTCP mit den 4 Modellen. Ähnliche Ergebnisse liefern das Lyman und Schultheiss Modell. Exakt gleiche Resultate für die Lyman Reduktion sind für beide Källman Modelle zu finden (siehe Kapitel 6.4).

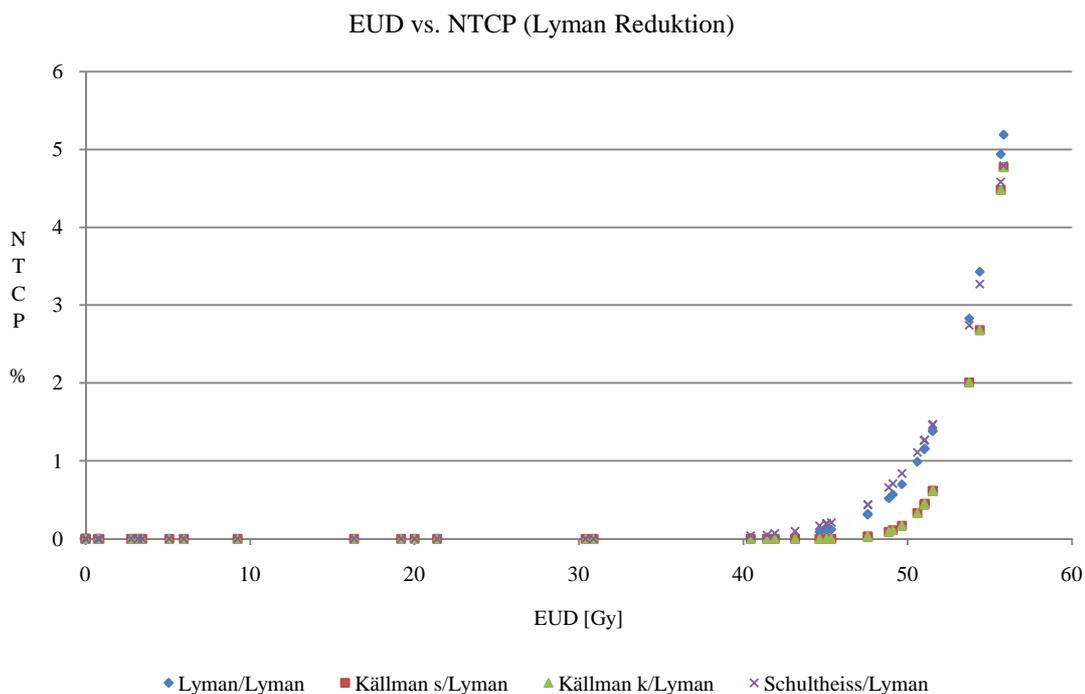


Abb. 27: Zusammenhang zwischen der EUD („effective uniform dose“) und der berechneten NTCP

Aus den Abbildungen 28 und 29 ist die stärkere Korrelation der berechneten NTCP mit der max. NTD im Vergleich zur mittleren NTD ersichtlich. Dies resultiert aus der seriellen Struktur des Risikoorgans.

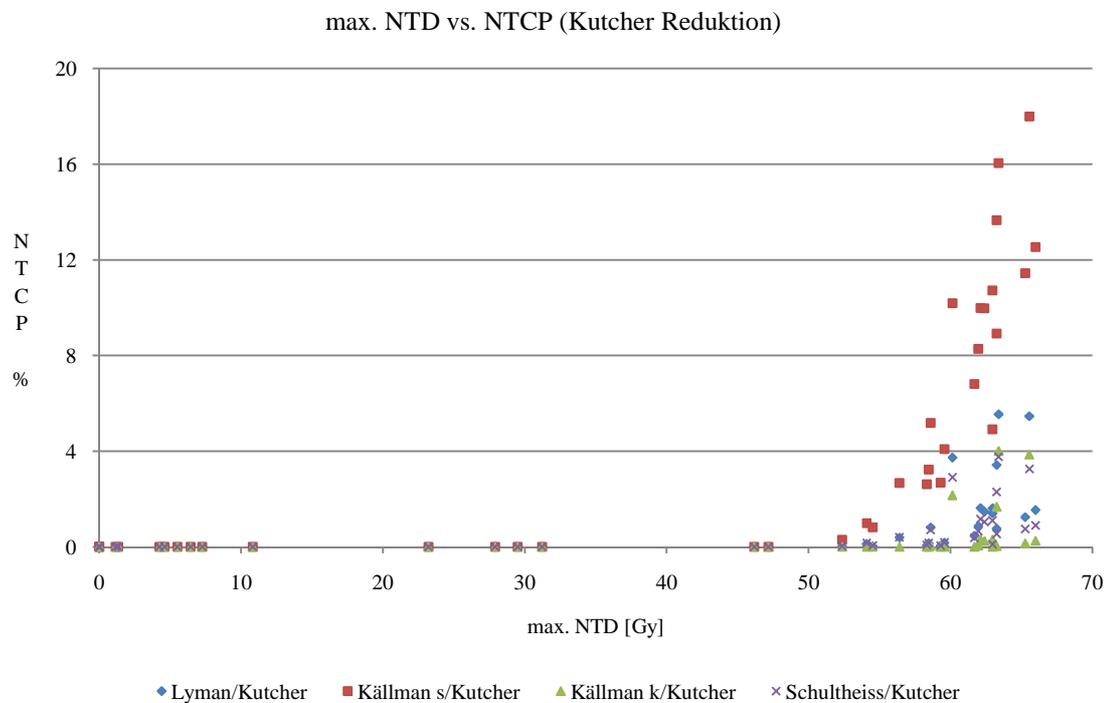


Abb. 28: Zusammenhang zwischen der max. NTD und der berechneten NTCP

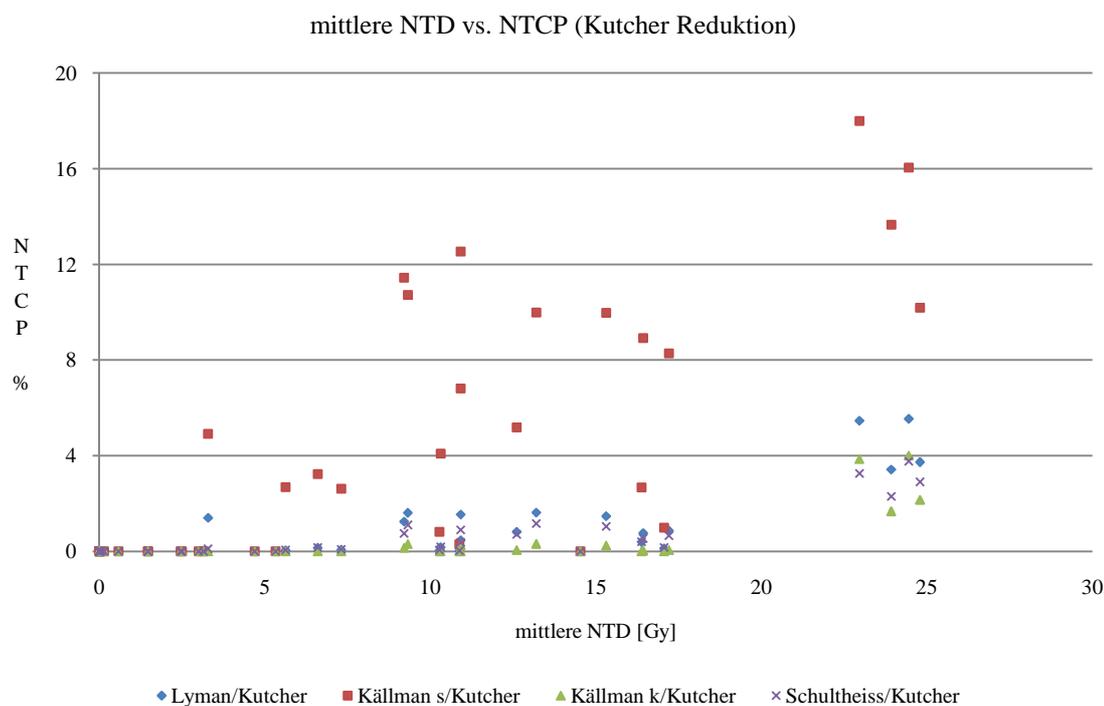


Abb. 29: Zusammenhang zwischen der mittleren NTD und der berechneten NTCP

Die folgende Abbildung zeigt die gemittelten Wertepaare (NTD_{max}, V_{eff}) aus der Kutcher Reduktion für die 4 Modalitäten. Wie bereits aus den Tabellen 29 und 31 ersichtlich, stimmt dieses Plan Ranking mit jenem aus der NTCP Berechnung nicht überein. Hier resultiert die IMPT in der höchstschonenden Modalität, d.h. im Mittel wird das kleinste effektive Volumen mit der kleinsten max. Dosis bestrahlt. Die 3D-konforme Photonentherapie zeigt die schlechtesten Ergebnisse für den Ösophagus.

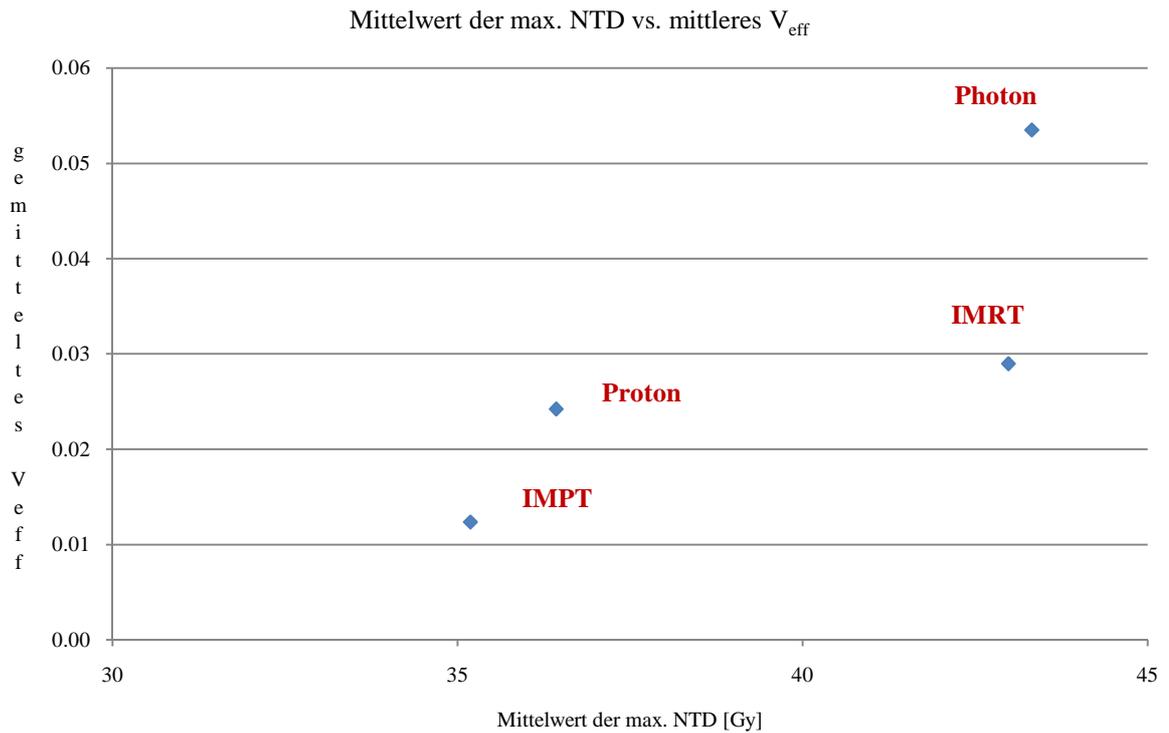


Abb. 30: Mittelwert der max. NTD vs. gemittelt es V_{eff} über alle Patienten je nach Modalität

11.1. 5 Ergebnisse für das Herz

Aus allen Mittelwerten der dosimetrischen Parametern resultiert folgendes Plan Ranking für das Herz: im Mittel zeigen die gescannten Protonen (IMPT) die beste Schonung des Risikoorgans, gefolgt von passiv gestreuten Protonen, der IMRT und der 3D-konformen Photonentherapie.

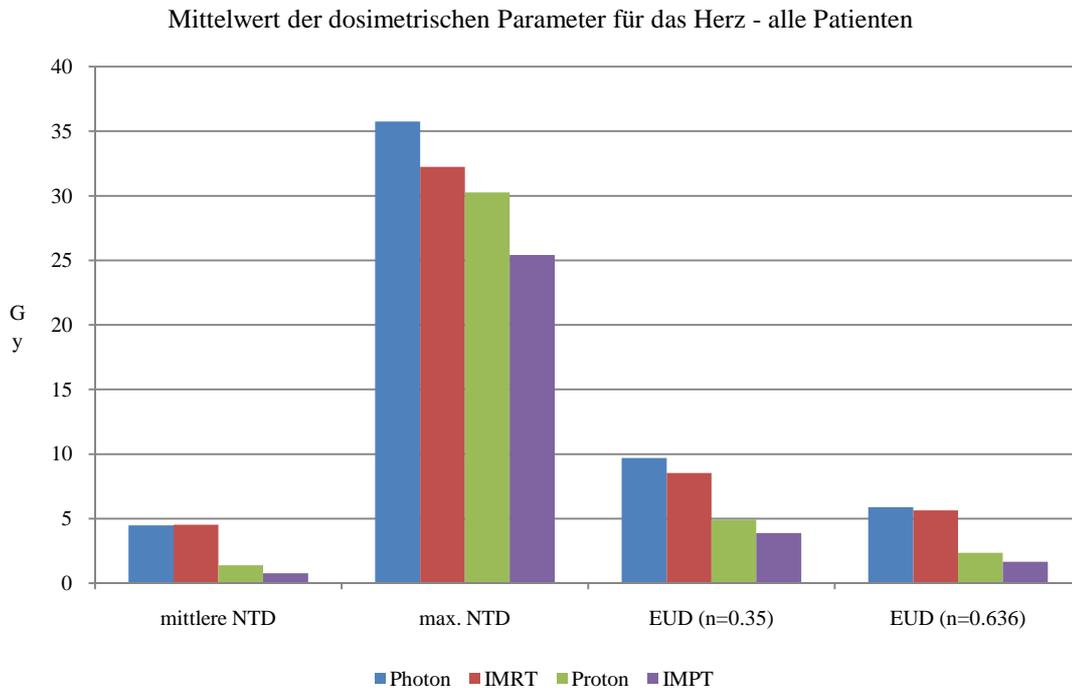


Abb. 31: Mittelwert der dosimetrischen Parameter für jede Modalität (EUD mit n=0.35 Burman Parameter, EUD mit n=0.636 Martel Parameter)

Alle berechneten NTCP Werte sind gleich Null für:

- 3 Patienten (700, SMZI und SMZII) für alle Pläne
- das Lyman Modell und beide Parameter Sets (Burman und Martel) für alle Patienten und Pläne
- das Källman s Modell mit dem Källman Parameter Set und der Lyman Reduktion mit n=0.35 (Burman) und n=0.636 (Martel).

Die Kutcher Reduktion liefert für die oben genannten zwei Sets eine höhere NTCP, welche in der folgenden Tabelle für alle Patienten mit einem Wert größer als Null aufgelistet ist.

Patient	Plan	NTCP [%] mit Kutcher Red. (n=0.35)
300	Photon	0.03
SMZIII	Photon	0.05
	IMRT	0.04
LL2	IMRT	0.01

Patient	Plan	NTCP [%] mit Kutcher Red. (n=0.636)
300	Photon	0.51
SMZIII	Photon	0.42
	IMRT	0.62
LL1	Photon	0.02
	IMRT	0.02
LL2	Photon	0.5
	IMRT	1.07

Tab. 34: berechnete NTCP > 0 für das Källman s Modell mit Källman Parametern und der Kutcher Reduktion (n=0.35 und n=0.636)

Aufgrund der relativ niedrigen Werte der berechneten NTCPs mit den oben genannten Modellen und Parameter Sets wird der Schwerpunkt der Evaluierung auf das Källman s Modell mit dem Gagliardi Parameter Set gesetzt (Endpunkt „cardiac mortality“).

Für dieses Set sind fast alle NTCPs berechnet mit der Lyman Reduktion gleich Null. Der max. Wert beträgt 0.53%. Die Abweichung der berechneten Werte mit beiden Reduktionsmethoden ist sehr groß gegenüber den NTCP Werten berechnet ohne Reduktion!

Patient	NTCP [%] mit Kutcher Red.	Photon	IMRT	Proton	IMPT
300	n=0.35	6	1.32	0.29	0.02
	n=0.636	11.39	3.58	0.85	0.05
	keine Red.	3.73	0.25	0.13	0
400	n=0.35	1.28	0.85	0.03	0
	n=0.636	2.81	1.6	0.07	0
	keine Red.	0.48	0.35	0.02	0
500	n=0.35	0	0	0	0
	n=0.636	0	0.01	0	0
	keine Red.	0	0	0	0
SMZIII	n=0.35	6.87	6.44	3.38	3.14
	n=0.636	11.12	12.29	4.96	4.26
	keine Red.	5.98	5	2.98	2.89
LL0	n=0.35	0.03	0	0	0
	n=0.636	0.07	0.02	0	0
	keine Red.	0	0	0	0
LL1	n=0.35	2.74	2.49	0.91	0.99
	n=0.636	5.71	5.62	2.39	1.81
	keine Red.	1.88	1.61	0.58	0.72
LL2	n=0.35	4.63	5.03	0.95	0.2
	n=0.636	11.39	13.78	3.21	1.44
	keine Red.	2.52	2	0.28	0.04

Tab. 35: NTCP berechnet mit dem Källman s Modell, den Gagliardi Parametern und der Kutcher Reduktion für n=0.35 und n=0.636

Die Tabelle 35 zeigt die Ergebnisse der Normalgewebekomplikationsrate berechnet mit der Kutcher Reduktion für $n=0.35$ und $n=0.636$ und ohne Reduktion. Betrachtet man die Resultate für den gleichen Patienten und den selben Bestrahlungsplan, zeigen diese nahezu die doppelte Abweichung der berechneten NTCP Werte. Bis auf den Patienten „LL2“ und „SMZIII“ ergibt sich für alle anderen Patienten das gleiche Plan Ranking (bezogen auf der Reduktion mit $n=0.636$): die IMPT als die bestschonende Modalität, gefolgt von den Protonenplänen, der IMRT und der 3D-konformen Photonentherapie.

Die folgende Tabelle zeigt die mittlere und max. NTCP für alle Patienten berechnet mit dem Källman s Modell und dem Gagliardi Parameter Set für $n=0.35$ und $n=0.636$.

	mittlere NTCP, Källman s II, $n=0.636$				mittlere NTCP, Källman s II, $n=0.35$		
	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	keine Red.		NTCP Lyman	NTCP Kutcher	keine Red.
Photon	0.00	4.25	1.46	Photon	0.11	2.16	1.46
IMRT	0.00	3.69	0.92	IMRT	0.05	1.61	0.92
Proton	0.00	1.15	0.40	Proton	0.01	0.56	0.40
IMPT	0.00	0.76	0.37	IMPT	0.01	0.44	0.37

	max. NTCP, Källman s II, $n=0.636$				max. NTCP, Källman s II, $n=0.35$		
	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	keine Red.		NTCP Lyman	NTCP Kutcher	keine Red.
Photon	0.01	11.39	5.98	Photon	0.53	6.87	5.98
IMRT	0.03	13.78	5	IMRT	0.31	6.44	5
Proton	0	4.96	2.98	Proton	0.07	3.38	2.98
IMPT	0	4.26	2.89	IMPT	0.06	3.14	2.89

Tab. 36: mittlere und max. NTCP berechnet für alle Patienten mit dem Källman s Modell und Gagliardi Parameter Set (Källman s II) für $n=0.35$ und $n=0.636$

Wie aus der Tabelle 36 zu sehen ist, liefert die DVH Reduktion mit $n=0.636$ im Vergleich zu jener mit $n=0.35$ eine höhere NTCP für die Kutcher Reduktion und eine niedrigere NTCP für die Lyman Reduktion. Dies liegt daran, dass generell mit zunehmendem n das effektive Volumen aus der Kutcher Reduktion steigt und die effektive Dosis (EUD=„effective uniform dose“) aus der Lyman Reduktion sinkt. Je nach dem, welche Parameter Sets für die Berechnung herangezogen werden, können die Mittelwerte der NTCP berechnet mit der Kutcher Reduktion den doppelten Wert der NTCP ohne Reduktion übersteigen (z.B.: NTCP der IMRT mit Kutcher Reduktion =13.78% vs. 5% ohne Reduktion).

Die folgenden Abbildungen zeigen den Zusammenhang zwischen der max. NTD und der mittleren NTD vs. NTCP. Erst bei einer mittleren NTD über 1 Gy und einer max. NTD über 40 Gy beginnt die NTCP zumindest bei der Kutcher Reduktion und ohne Reduktion zu steigen!

mittlere NTD vs. NTCP berechnet mit Källman s Modell und Gagliardi Parameter, $n=0.636$

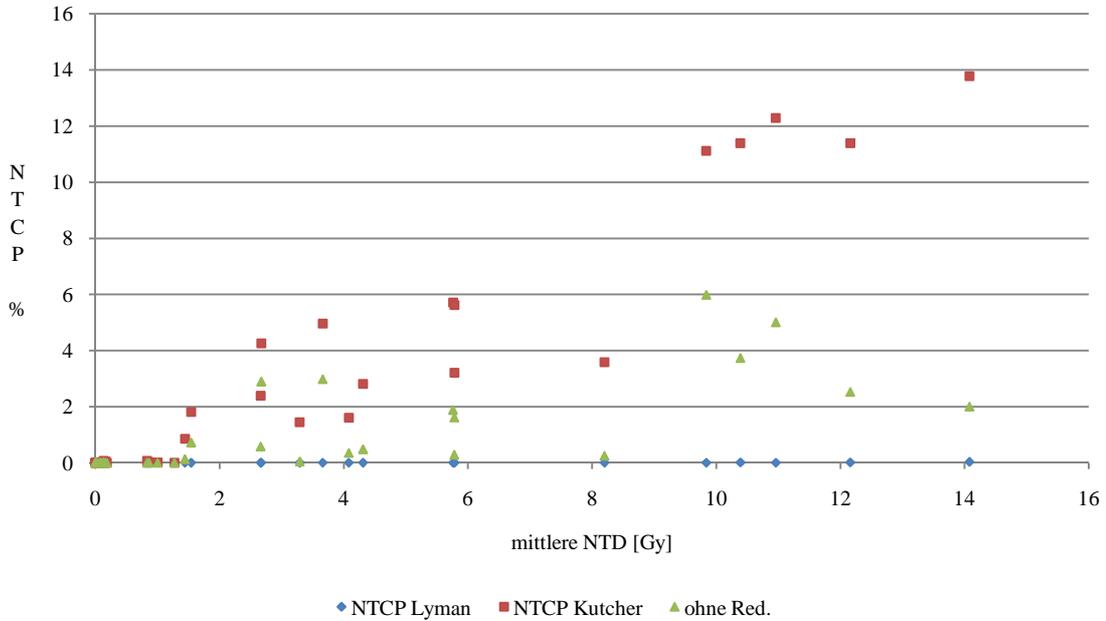


Abb. 32: Zusammenhang der mittleren NTD vs. berechnete NTCP

max. NTD vs. NTCP berechnet mit Källman s Modell und Gagliardi Parameter, $n=0.636$

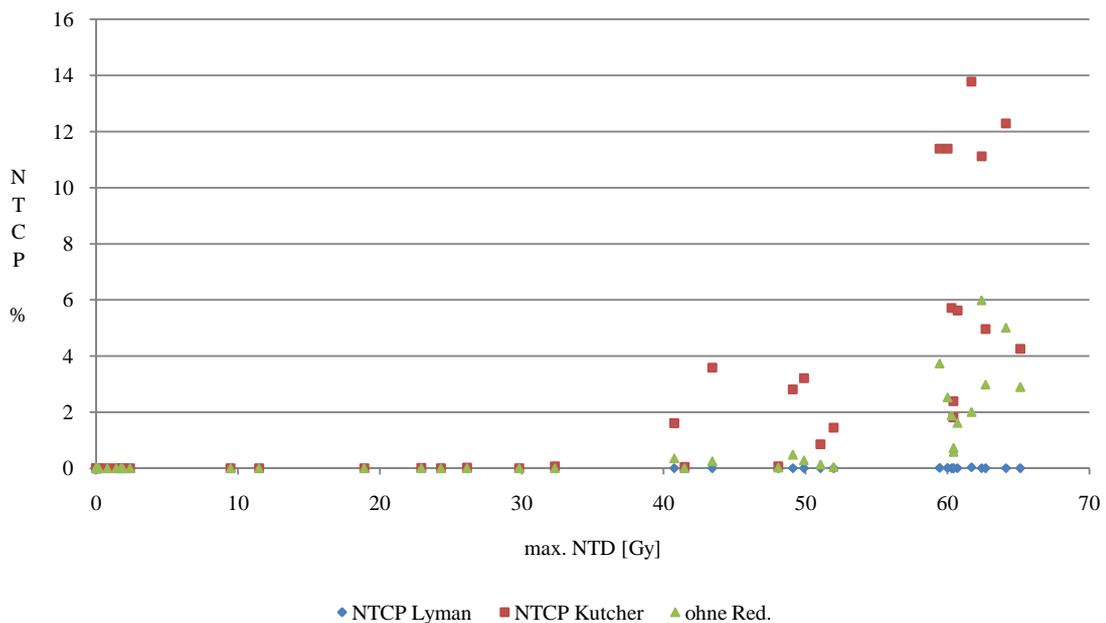


Abb. 33: Zusammenhang der max. NTD vs. berechnete NTCP

Die folgende Abbildung stellt die gemittelten Wertepaare NTD_{max} und V_{eff} für die jeweiligen Modalitäten dar. Das gemittelte Plan Ranking der IMRT und Photonenpläne unterscheidet sich für $n=0.35$ und $n=0.636$.

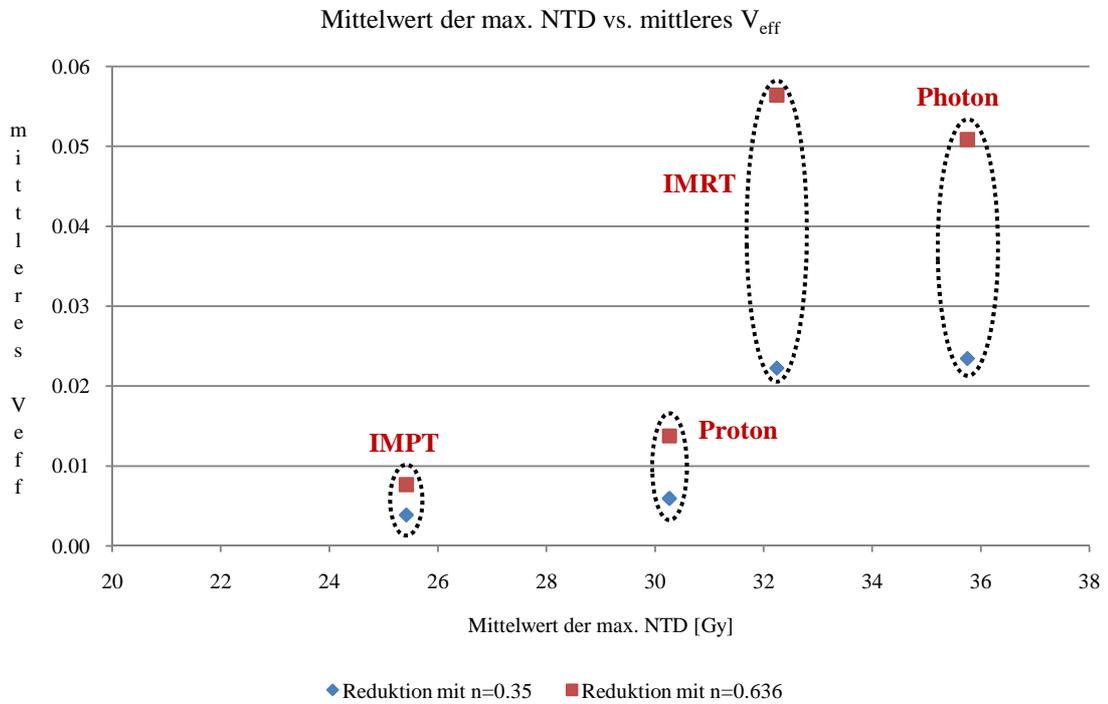


Abb. 34: Mittelwert der max. NTD vs. gemittelttes V_{eff} über alle Patienten für $n=0.35$ (Burman) und $n=0.636$ (Martel) je nach Modalität

11.1.6 Ergebnisse für das Myelon (Rückenmark)

Das hier verwendete Burman Parameter Set bezieht sich auf 20 cm des Myelons. Die 10 Lungenpatienten weisen eine Rückenmarklänge von 25.2 bis 42 cm abgebildet auf den CT-Schichten auf. Obwohl diese Längen über 20 cm sind, wurde trotzdem die NTCP unter anderem mit dem Lyman Modell und den Burman Parametern berechnet, um die relativen Werte resultierend aus den unterschiedlichen Modalitäten miteinander vergleichen zu können. Die maximal berechnete NTCP liegt bei 0.14%.

Alle berechneten NTCP Werte mit dem Källman s Modell und dem Agren Parameter Set sind für beide Reduktionsmethoden gleich Null. Daher wird der Schwerpunkt der Evaluierung auf die dosimetrischen Parameter gesetzt (Tabelle 37).

	Mittelwerte für alle Patienten					
	physikalische Dosis [Gy]		NTD [Gy]		Reduktionsparameter	
	Maximalwert	Mittelwert	Maximalwert	Mittelwert	Veff	EUD [Gy]
Photon	31.89	3.78	27.51	2.75	0.0039	18.85
IMRT	24.48	4.14	19.85	2.99	0.0065	14.40
Proton	19.65	1.73	15.77	1.22	0.0010	10.70
IMPT	9.22	0.43	7.18	0.29	0.0009	4.93

Tab. 37: Mittelwert der dosimetrischen Parameter für alle Patienten

Aus den obigen Resultaten folgt, dass der Mittelwert der Dosis für die IMRT Pläne höher ist als jener der Photonenpläne. Jedoch ist zu beachten, dass in 7 individuellen Fällen die 3D-konforme Photonentherapie eine höhere Maximaldosis als die IMRT deponiert (Tab. 38). Für ein serielles Organ, wie das Myelon, schreibt man der max. Dosis im Risikoorgan eine viel höhere Bedeutung zu. Von 10 IMRT Plänen ist in 6 Fällen (d.h. für 6 Patienten) die mittlere Dosis im Myelon im Vergleich zu den Photonenplänen größer.

	max. Dosis	mittlere Dosis
Photon	7	4
IMRT	3	6
Proton	0	0
IMPT	0	0

Tab. 38: Anzahl der Fälle unter allen Patienten mit der max. und mittleren physikalischen Dosis

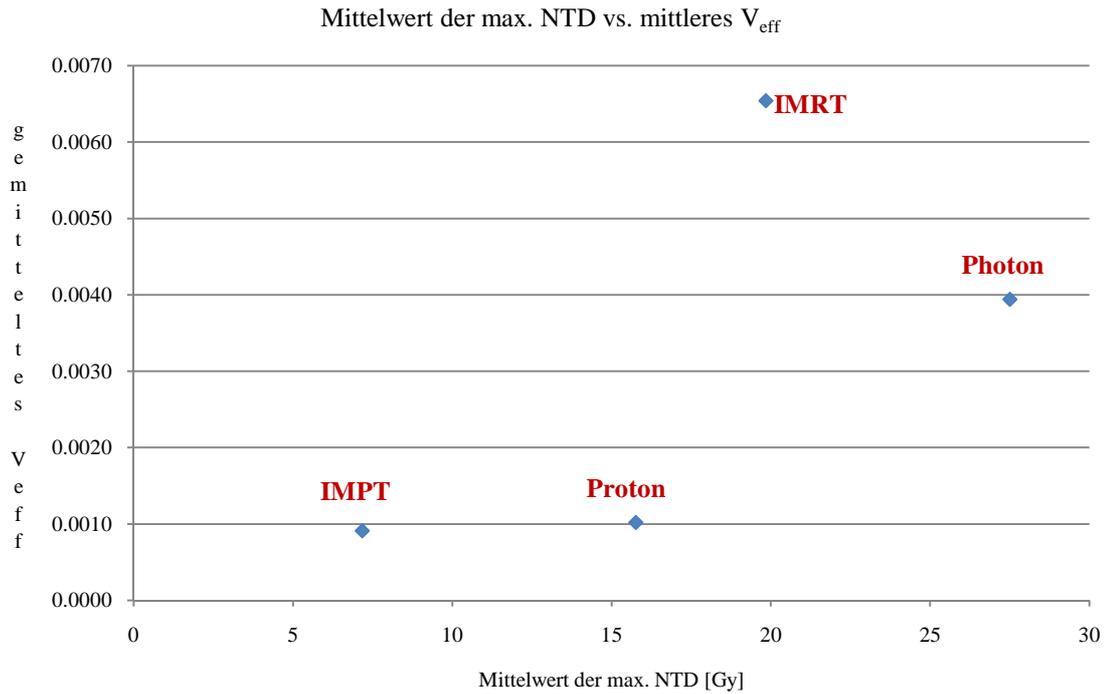


Abb. 35: Mittelwert der max. NTD vs. gemittelttes V_{eff} über alle Patienten je nach Modalität

Der Mittelwert der Wertepaare ($NTD_{\text{max}}, V_{\text{eff}}$) für die verschiedenen Modalitäten aus der Abbildung 35 zeigt, dass alle Modalitäten ein effektives Volumen weniger als 1% aufweisen. Die höchste max. Dosis wird im Mittel durch die 3D-konformen Photonenpläne und die niedrigste durch die IMPT erreicht.

11.1.7 CTV und PTV Dosisauslastung, Berechnung der TCP

Die Mittelwerte der physikalischen Dosis, der NTD und der Tumor-EUD sind in den Tabellen 39 und 40 für das CTV und PTV je nach Modalität dargestellt. Bezieht man sich auf die NTD, liefern die Photonenmodalitäten im Mittel eine kleinere min. NTD im Vergleich zu den Protonen und der IMPT. Vor allem beim PTV ist die Underdosierung eines Photonenplans bei einer vorgeschriebenen Dosis von 60 Gy besonders hoch (physikalische Dosis 40.26 Gy). Die EUD ist für beide Protonenmodalitäten größer, was auf eine bessere Dosisauslastung des PTVs hinweist. Die Maximalwerte der im PTV deponierten Dosis sind für die IMRT und die IMPT verglichen mit den anderen zwei Modalitäten größer. Die Mittelwerte unterscheiden sich nur minimal voneinander.

Mittelwerte für das CTV (Tumor) in Gy bzw. CGE

	physikalische Dosis			NTD			EUD
	Minimum	Maximum	Mittelwert	Minimum	Maximum	Mittelwert	
Photon	50.62	62.14	59.44	50.09	62.51	59.36	55.69
IMRT	52.67	63.55	60.37	52.36	64.19	60.44	57.03
Proton	58.27	62.49	60.28	57.99	62.93	60.33	60.20
IMPT	56.61	63.77	60.39	56.08	64.44	60.46	60.17

Tab. 39: Mittelwerte der physikalischen Dosis, der NTD und EUD über alle 10 Patienten für das CTV

Mittelwerte für das PTV in Gy bzw. CGE

	physikalische Dosis			NTD		
	Minimum	Maximum	Mittelwert	Minimum	Maximum	Mittelwert
Photon	40.26	62.84	58.59	38.95	63.35	58.37
IMRT	42.73	64.81	59.99	41.70	65.70	60.08
Proton	50.40	62.84	59.86	49.07	63.35	59.84
IMPT	52.45	65.68	60.43	51.37	66.72	60.51

Tab. 40: Mittelwerte der physikalischen Dosis und der NTD über alle 10 Patienten für das PTV

Die Tabellen 41 und 42 zeigen die berechnete TCP gemittelt für 4 Patienten mit einem Adenokarzinom und für 4 weitere mit einem Plattenepithelkarzinom. Die Patienten mit einem Adenokarzinom zeigen im Mittel die höchste mittlere TCP für die gescannten Protonen, gefolgt von passiv gestreuten Protonen, der IMRT und der 3D-konformen Photonentherapie. Bei der TCP des Plattenepithelkarzinom zeigt die IMRT Modalität eine um 1.47% höhere TCP im Vergleich zur IMPT (siehe Kapitel 12.1).

	TCP Adenokarzinom [%]		
	Minimum	Maximum	Mittelwert
Photon	64.55	78.46	74.13
IMRT	69.56	82.56	77.55
Proton	77.48	81.99	80.06
IMPT	79.43	81.82	80.43

Tab. 41: TCP des Adenokarzinoms für 4 Patienten

	TCP Plattenepithelkarzinom [%]		
	Minimum	Maximum	Mittelwert
Photon	66.38	69.86	67.63
IMRT	69.82	71.99	71.01
Proton	67.79	69.63	68.65
IMPT	67.36	71.60	69.54

Tab. 42: TCP des Plattenepithelkarzinoms für 4 Patienten

		vorgeschriebene PTV Dosis in %				
		95	98	100	107	
PTV Volumen %	300	73.62	41.32	19.56	0	Photon
		95.30	66.14	24.39	0	IMRT
		99.24	93.44	71.35	0	Proton
		98.77	87.56	59.72	0.28	IMPT
	400	87.21	52.88	18.97	0	Photon
		97.65	83.92	47.26	0	IMRT
		99.85	99.27	96.10	0.03	Proton
		99.43	93.96	63.52	0	IMPT
	500	86.50	53.27	22.99	0	Photon
		99.89	95.99	65.24	0	IMRT
		96.82	89.37	47.57	0	Proton
		99.25	91.15	42.11	0	IMPT
	700	89.14	63.73	24.96	0	Photon
		97.96	87.28	55.98	0.11	IMRT
		99.39	93.46	54.18	0	Proton
		98.22	88.23	56.35	0.25	IMPT
	SMZI	70.23	34.28	1.07	0	Photon
		100.00	94.46	56.22	0	IMRT
		91.51	61.15	16.06	0	Proton
		99.81	92.13	51.54	0	IMPT
SMZII	78.98	56.91	32.71	0.5	Photon	
	99.24	92.87	50.35	0	IMRT	
	97.00	78.69	42.84	0	Proton	
	99.65	93.84	62.41	0.14	IMPT	
SMZIII	90.08	70.88	37.37	0	Photon	
	98.24	92.72	75.50	0	IMRT	
	99.19	90.78	51.16	0	Proton	
	98.40	96.12	83.82	0.03	IMPT	
LL0	91.91	79.20	53.15	1.09	Photon	
	98.12	90.84	73.77	0.15	IMRT	
	93.75	75.26	39.60	0	Proton	
	99.42	97.21	86.29	0.18	IMPT	
LL1	83.08	52.06	17.97	0	Photon	
	78.77	58.44	39.68	1.95	IMRT	
	98.77	92.75	58.61	0	Proton	
	97.95	88.83	58.39	0.91	IMPT	
LL2	55.41	24.71	6.14	0	Photon	
	94.44	77.94	53.81	0.01	IMRT	
	90.72	54.43	6.57	0	Proton	
	98.58	90.26	70.05	2.21	IMPT	

Tab. 43: prozentueller Anteil der vorgeschriebenen PTV Dosis vs. prozentueller Anteil des PTV Volumens

Die Tabelle 43 zeigt das jeweilige PTV Volumen in % und den dazugehörigen deponierten Dosiswert, der 95%, 98%, 100% und 107% der vorgeschriebenen Dosis (60 Gy bzw. CGE) entspricht. Für einen idealen Plan sollte nach ICRU 50 [ICRU 50] die erste Spalte (95% der

Dosis) einen Volumenanteil von 100% aufweisen und die letzte Spalte (107% der Dosis) 0% entsprechen.

Gemittelt über alle Patienten ergibt sich Folgendes: die IMPT resultiert in der besten Modalität im Bezug auf die Dosisauslastung des PTVs, die schlechteste liefert die 3D-konforme Photonentherapie. Die IMRT und die passiv gestreuten Protonen stehen in Konkurrenz zueinander, wobei bei diesen 10 Patienten die Auslastung durch die IMRT zwischen 98 und 100% der vorgeschriebenen besser ist.

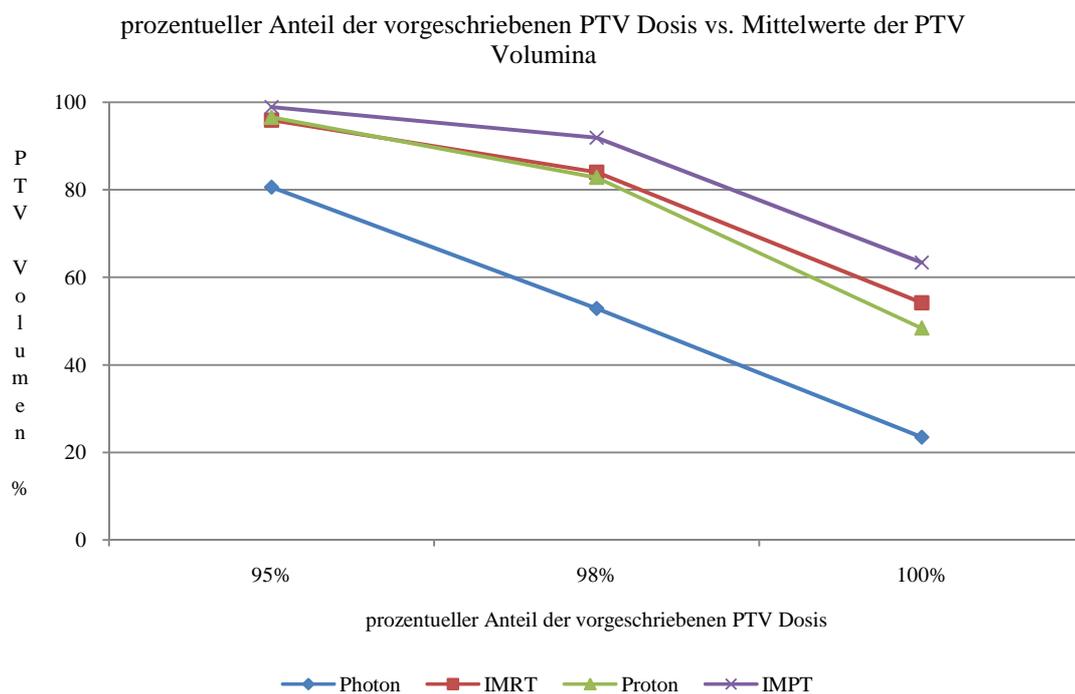


Abb. 36: prozentueller Anteil der vorgeschriebenen PTV Dosis (60 Gy bzw. CGE) vs. Mittelwert des prozentuellen Anteils des PTV Volumens

11.1.8 Zusammenfassung der NTCP und TCP Ergebnisse (totale Komplikationsrate C und Plan Scoring S)

Zur Berechnung der totalen Komplikationsrate und des Plan Scorings wurden jene Modelle und Parameter Sets herangezogen, welche meist die höchste NTCP liefern. Im Folgenden sind diese NTCP Werte für das jeweilige Risikoorgan des Patienten zusammengefasst (Tab. 44). Für die Lunge als gepaartes Organ sind die Resultate aus dem Lyman Modell sowohl mit den Moiseenko Parametern (Kutcher Reduktion) als auch mit dem De Jaeger Parameter Set angegeben.

		Überblick der NTCP Werte [%]						
		ipsilaterale Lunge (KLG)	contralaterale Lunge (KLG)	beide Lungen (LKM)	beide Lungen (LDJ)	Herz (KKG)	Ösophagus (KKK)	Rückenmark (LKB)
300	Photon	3.38	0.07	5.7	4.86	11.39	2.67	0
	IMRT	3.01	0.09	5.31	4.88	3.58	8.27	0
	Proton	1.18	0	2.44	2.86	0.85	9.98	0
	IMPT	0.57	0	1.72	2.44	0.05	12.52	0
400	Photon	4.46	0.1	5.81	4.74	2.81	5.18	0
	IMRT	3.8	0.08	5.11	4.51	1.6	6.8	0
	Proton	2.32	0	2.61	2.84	0.07	10.71	0
	IMPT	0.59	0	1.45	2.22	0	11.43	0
500	Photon	23.83	0.07	14.68	8.49	0	0.99	0.04
	IMRT	22.82	0.06	13.75	8.16	0.01	8.91	0
	Proton	10.81	0	6.31	4.63	0	4.08	0
	IMPT	4.09	0	3.52	3.47	0	2.61	0
700	Photon	0.03	0.01	0.68	1.62	0	0.81	0.11
	IMRT	0.04	0.01	0.81	1.72	0	9.96	0
	Proton	0.02	0	0.56	1.48	0	0	0.02
	IMPT	0.02	0	0.54	1.46	0	0	0
SMZI	Photon	1.88	0.02	3.95	3.68	0	0	0
	IMRT	0.69	0.02	2.37	2.85	0	0	0
	Proton	0.17	0	1.14	1.96	0	0	0
	IMPT	0.09	0	0.92	1.79	0	0	0
SMZII	Photon	0.59	0.13	3.2	3.39	0	3.23	0.07
	IMRT	2.59	0.03	3.99	3.7	0	0	0.14
	Proton	1.2	0	2.26	2.58	0	0	0
	IMPT	0.24	0	1.18	1.97	0	0	0
SMZIII	Photon	9.36	0.05	7.17	5.31	11.12	0	0
	IMRT	4.55	0.05	4.87	4.38	12.29	0	0
	Proton	3.5	0	3.14	3.09	4.96	0	0
	IMPT	1.28	0	1.97	2.45	4.26	0	0
LL0	Photon	15.84	0.1	8.08	5.69	0.07	0.3	0.02
	IMRT	10.73	0.29	8.9	6.18	0.02	0	0
	Proton	10.42	0	3.93	3.34	0	2.68	0
	IMPT	5.51	0	2.77	2.81	0	4.91	0
LL1	Photon	1.18				5.71	10.18	0.03
	IMRT	1.12				5.62	13.65	0.05
	Proton	0.05				2.39	16.03	0
	IMPT	0.07				1.81	17.98	0
LL2	Photon	1.87	0.06	3.62	3.72	11.39	0	0
	IMRT	1.92	0.06	3.76	3.77	13.78	0	0
	Proton	0.88	0	1.81	2.34	3.21	0	0
	IMPT	0.22	0	1.1	1.88	1.44	0	0

Tab. 44: Überblick der max. NTCP Werte für jedes Risikoorgan [%]

KLG (Källman Modell, Lyman Reduktion, Gagliardi Parameter), LKM (Lyman Modell, Kutcher Reduktion und Moiseenko Parameter), LDJ (Lyman Modell, beide Reduktionsmethoden, De Jaeger Parameter), KKG (Källman Modell, Kutcher Reduktion, Gagliardi Parameter), KKK (Källman Modell, Kutcher Reduktion, Källman Parameter)

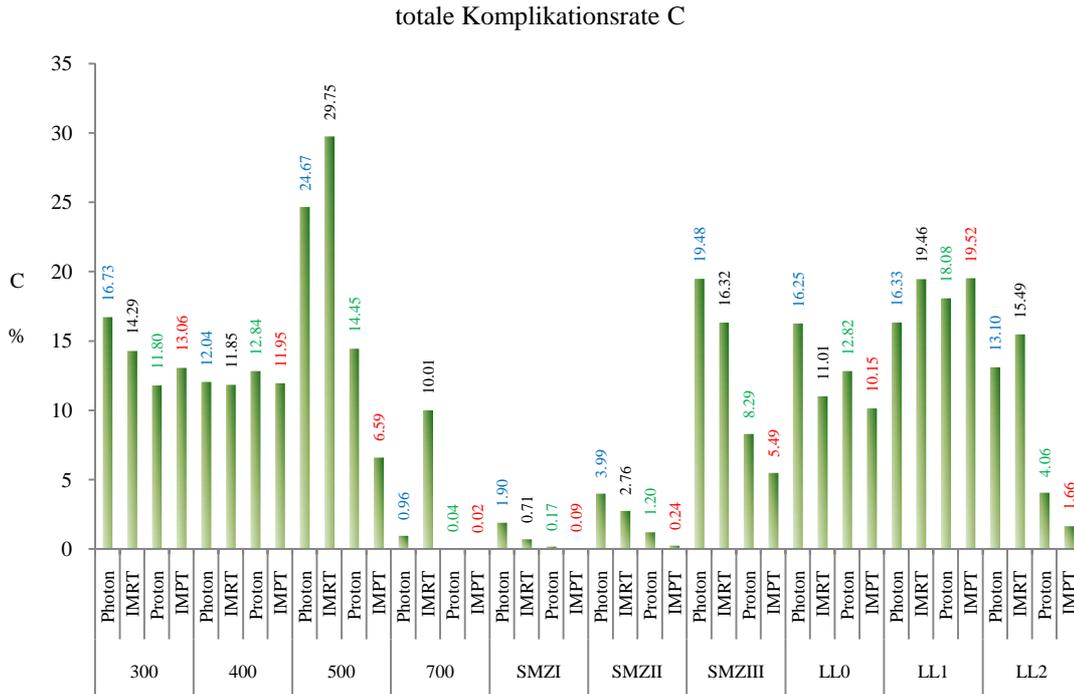


Abb. 37: berechnete totale Komplikationsrate C für jeden Patienten und jede Modalität

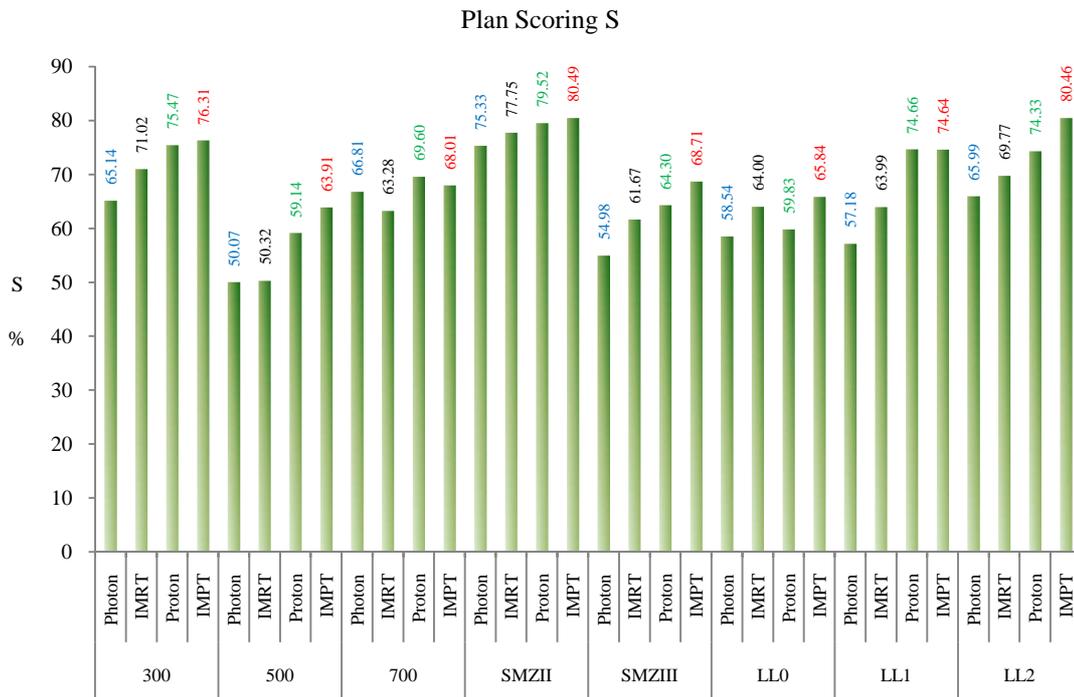


Abb. 38: Plan Scoring S für 8 Patienten und jede Modalität

Die Abbildung 37 zeigt die totale Komplikationsrate für jeden Patienten je nach Modalität. Zur Berechnung wurden unter anderem die NTCP Werte der ipsilateralen und der contralateralen Lunge herangezogen und nicht jene der gepaarten Lunge. Die Photonen zeigen in 5 Fällen die größte Komplikationsrate, und in 7 Fällen zeigen die gesannten Protonen die kleinste

Komplikationsrate. Dieser Parameter bezieht sich nur auf die NTCP und lässt die TCP außer Acht. Erst durch die Berechnung des Plan Scorings S und Berücksichtigung der Tumorkontrollrate ist eine generelle Aussage über die Planqualität möglich. Je höher der S -Wert, desto höher ist die TCP und desto besser die Schonung der Risikoorgane.

Die Tumorkontrollrate und folgend das Plan Scoring konnten nur für 8 Patienten berechnet werden. Die 3D-konforme Photonentherapie weist in 7 Fällen den kleinsten S Wert auf. In 6 Fällen zeigt die IMPT das höchste Resultat (Abbildung 38).

11.2 Resultate der Prostatapatienten

11.2.1 Ergebnisse für das Rektum und für die Rektumwand

Die berechneten NTCP Werte beziehen sich auf die im Kapitel 10.1 genannten Modelle. Die Parameter Sets von Cheung und Källman (Källman s Modell) wurden bei der unten angeführten Evaluierung nicht berücksichtigt (sehr hohe Abweichung der NTCP Werte und zu unterschiedliche Toleranzdosen). Streng genommen können nur die Ergebnisse aus dem Lyman Modell mit den Burman Parametern, dem Källman s Modell mit den Lind bzw. Källman Parametern und dem Schultheiss Modell mit dem Burman Parameter Set miteinander verglichen werden, da alle drei Sets exakt die gleichen Endpunkte beinhalten.

Patient	NTCP [%]	Rektum							
		Photon		IMRT		Proton		IMPT	
		Lyman Red.	Kutcher Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.
prost1	Minimum	7.21	7.77	0.54	1.51	1.15	2.23	0.20	0.94
	Maximum	9.48	11.03	2.06	2.88	3.00	3.92	1.41	1.91
	Mittelwert	7.93	9.11	1.32	2.23	2.05	3.11	0.82	1.44
prost2	Minimum	22.22	22.41	3.40	3.53	4.77	5.25	3.15	3.14
	Maximum	25.24	25.90	4.25	6.52	5.45	7.24	3.90	5.88
	Mittelwert	23.68	23.82	3.90	5.22	5.09	6.28	3.52	4.40
prost3	Minimum	21.03	21.26	3.23	3.67	3.97	4.39	4.38	4.50
	Maximum	23.98	23.45	4.34	6.09	4.55	6.47	5.20	7.21
	Mittelwert	22.32	22.08	3.82	4.98	4.34	5.38	4.85	5.68
prost4	Minimum	8.74	9.74	0.52	1.40	1.51	2.84	0.44	1.20
	Maximum	14.60	15.42	1.63	2.73	4.05	5.33	1.32	2.59
	Mittelwert	10.46	11.51	1.19	2.08	2.58	3.99	0.96	1.70

Tab. 45: min., max. und mittlere NTCP [%] für das Rektum mit unterschiedlichen Modellen und Parameter Sets (Red.=Reduktion)

Patient	NTCP [%]	Rektumwand							
		Photon		IMRT		Proton		IMPT	
		Lyman Red.	Kutcher Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.
prost1	Minimum	7.97	8.53	3.25	3.99	3.57	4.29	1.53	2.48
	Maximum	9.29	10.89	4.19	6.03	4.36	6.14	2.85	4.01
	Mittelwert	8.51	9.64	3.79	5.02	4.04	5.13	2.29	3.18
prost2	Minimum	16.92	16.58	7.89	7.29	7.37	7.69	6.41	6.28
	Maximum	19.47	19.71	8.69	10.55	8.30	9.69	8.04	9.51
	Mittelwert	17.87	18.37	8.19	9.12	7.81	8.50	7.40	7.74
prost3	Minimum	16.77	16.82	6.39	6.50	5.70	6.10	5.36	5.81
	Maximum	19.30	19.34	7.48	9.28	6.43	8.19	6.69	8.32
	Mittelwert	17.92	18.08	7.04	7.79	6.20	6.90	6.29	6.71
prost4	Minimum	7.79	8.84	1.03	2.05	2.71	3.79	1.42	2.35
	Maximum	11.82	13.18	2.48	3.70	4.48	5.71	2.41	4.22
	Mittelwert	8.99	10.24	1.82	2.92	3.51	4.86	2.00	3.07

Tab. 46: min., max. und mittlere NTCP [%] für die Rektumwand mit unterschiedlichen Modellen und Parameter Sets (Red.=Reduktion)

Beobachtet man die mittleren NTCP Werte für das Rektum und die Rektumwand (Tab. 45 und 46), dann ist die Differenz sowohl in der NTCP als auch in den dosimetrischen Parametern (Abbildung 39) relativ klein.

Aus der Abbildung 39 ist ersichtlich, dass die IMRT in Konkurrenz zu passiv gestreuten Protonen steht. In individuellen Fällen liefert die IMRT eine bessere Schonung als die Protonen bei den vier geplanten Patienten. Im Vergleich zu der 3D-konformen Photonentherapie und der passiv

gestreuten Protonentherapie zeigen die IMPT und IMRT im Mittel höhere Maximaldosen. Die mittlere NTD ist sowohl für das Rektum als auch für die Rektumwand bei der 3D-konformen Photonentherapie am größten und bei den gescannten Protonen am kleinsten.

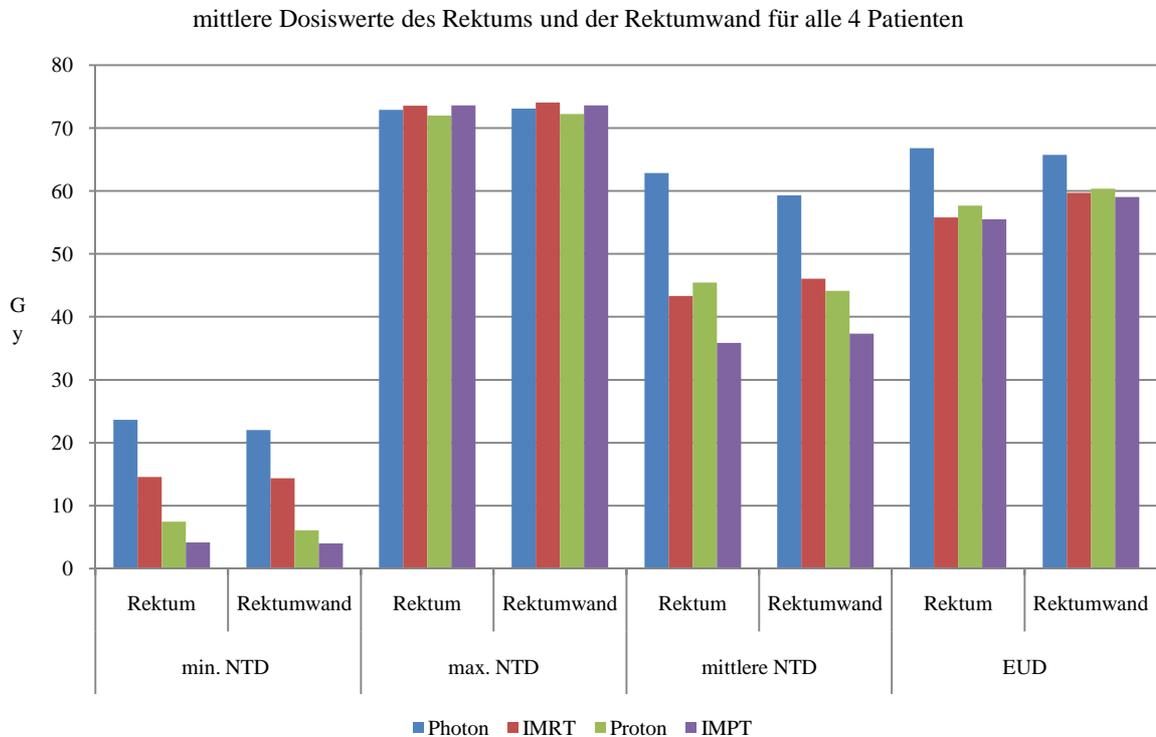


Abb. 39: dosimetrische Parameter für alle 4 Patienten für das Rektum und der Rektumwand

Das effektive bestrahlte Volumen sollte immer im Zusammenhang mit der max. NTD betrachtet werden. Hier handelt es sich um das Wertepaar (NTD_{max}, V_{eff}) , welches aus der Kutcher Reduktion folgt. Die Abbildung 40 zeigt diese Werte für die unterschiedlichen Modalitäten. Die grünen Punkte beziehen sich auf die Rektumwand und die blauen auf das Rektum. Ähnlich wie bei den Lungenpatienten resultieren die Modalitäten IMRT und IMPT in eine höhere max. NTD (um max. 1.78 Gy), aber mit einem kleineren effektiven Volumen im Vergleich zu den anderen zwei Modalitäten. Die Rektumwand wird durch die 3D-konforme Photonentherapie sehr stark belastet: 52.93% der Rektumwand erhält eine Dosis (NTD) von 73.12 Gy. Im Vergleich dazu werden nur 12.46% dieses Risikoorgan mit 74.04 Gy mit der IMRT belastet.

Die Abbildung 41 zeigt den Zusammenhang der gemittelten NTCP Werte des Rektum und der Rektumwand für jeden Patienten (aus Tabelle 45 und 46). Hier wurden pro Patient zwei NTCP Werte aufgetragen, einer resultierend aus der Lyman Reduktion und einer aus der Kutcher Reduktion. Nur bei den Photonenplänen ist die NTCP des Rektums fast immer größer als jene der Rektumwand (grüne Dreiecke). Die einzige Ausnahme ist hier der Patient „prost1“. Bei den anderen 3 Modalitäten sind alle Resultate der Rektumwand höher (blaue Quadrate).

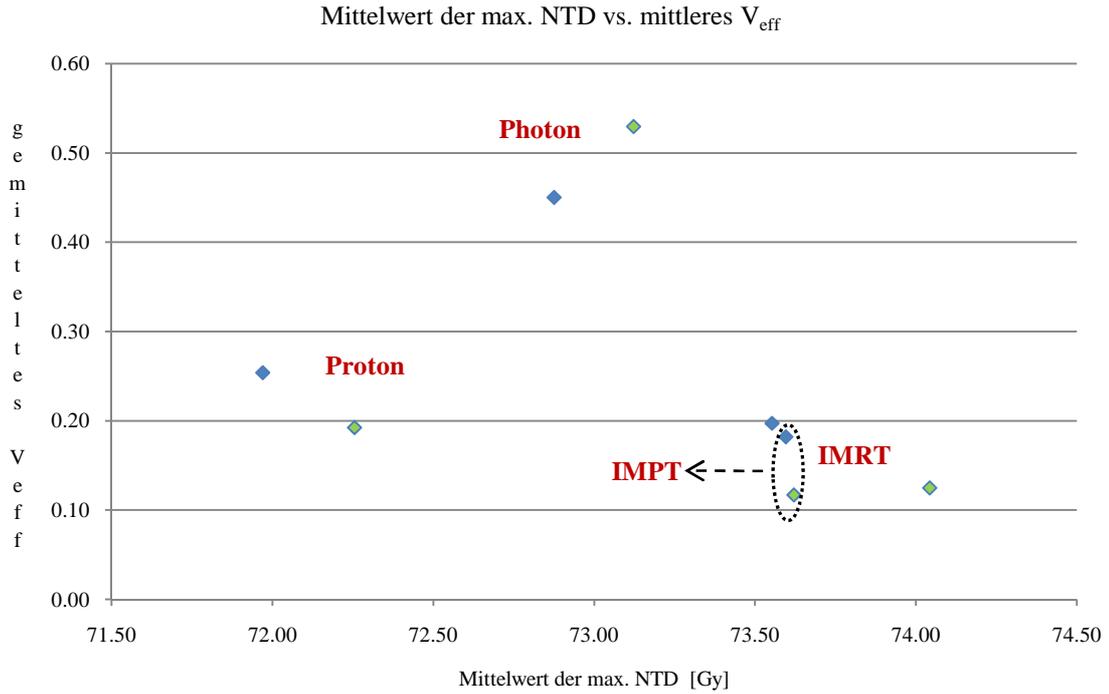


Abb. 40: Mittelwert der max. NTD vs. gemittelt V_{eff} aus der Kutcher Reduktion für alle Patienten (grün für die Rektumwand und blau für das Rektum)

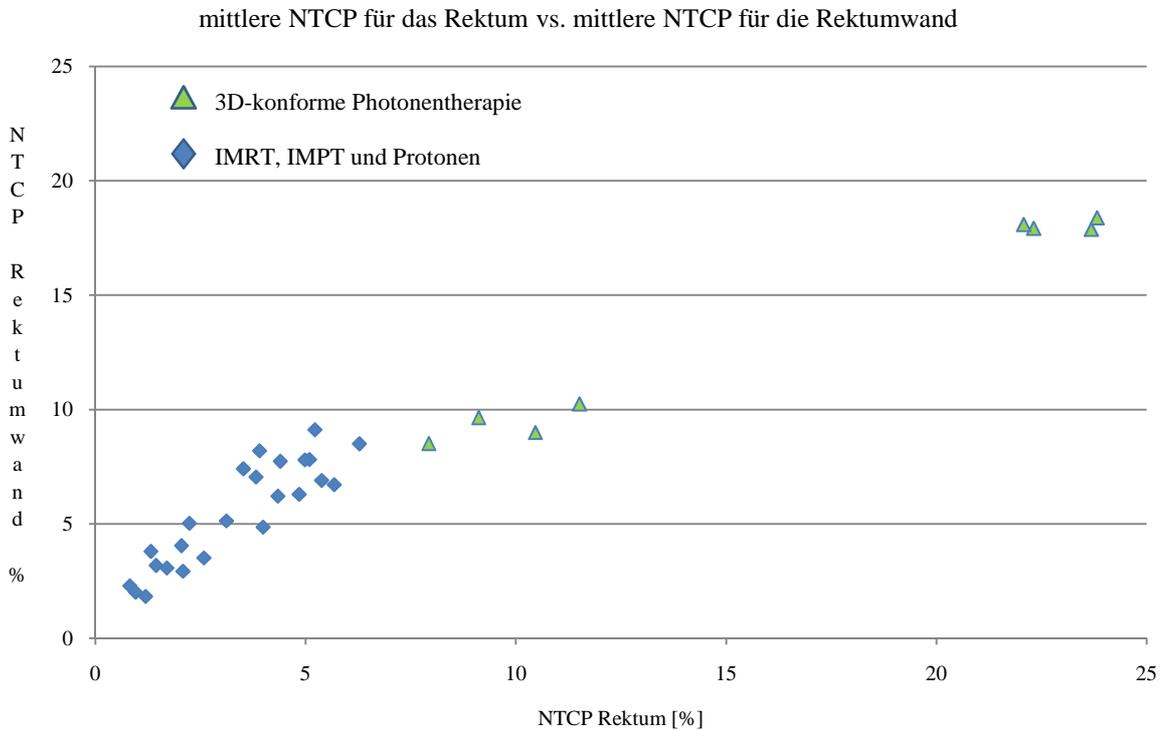


Abb. 41: NTCP des Rektums vs. der Rektumwand (blau für IMRT, IMPT und Protonen und grün für 3D-konforme Photonentherapie)

Die Abbildung 42 zeigt den stärkeren Zusammenhang zwischen der mittleren NTD vs. NTCP verglichen zur Abbildung 43 mit der max. NTD vs. NTCP für die Rektumwand (berechnet mit den Rancati, Cheung und den Källman Parametern). In dem angegebenen Dosisbereich ist die

sigmoide Form der NTCP Kurve resultierend aus dem Cheung Parameter Set besonders gut ersichtlich. Mit einem $n=3.91$ geht Cheung von einem sehr starken Volumeneffekt aus.

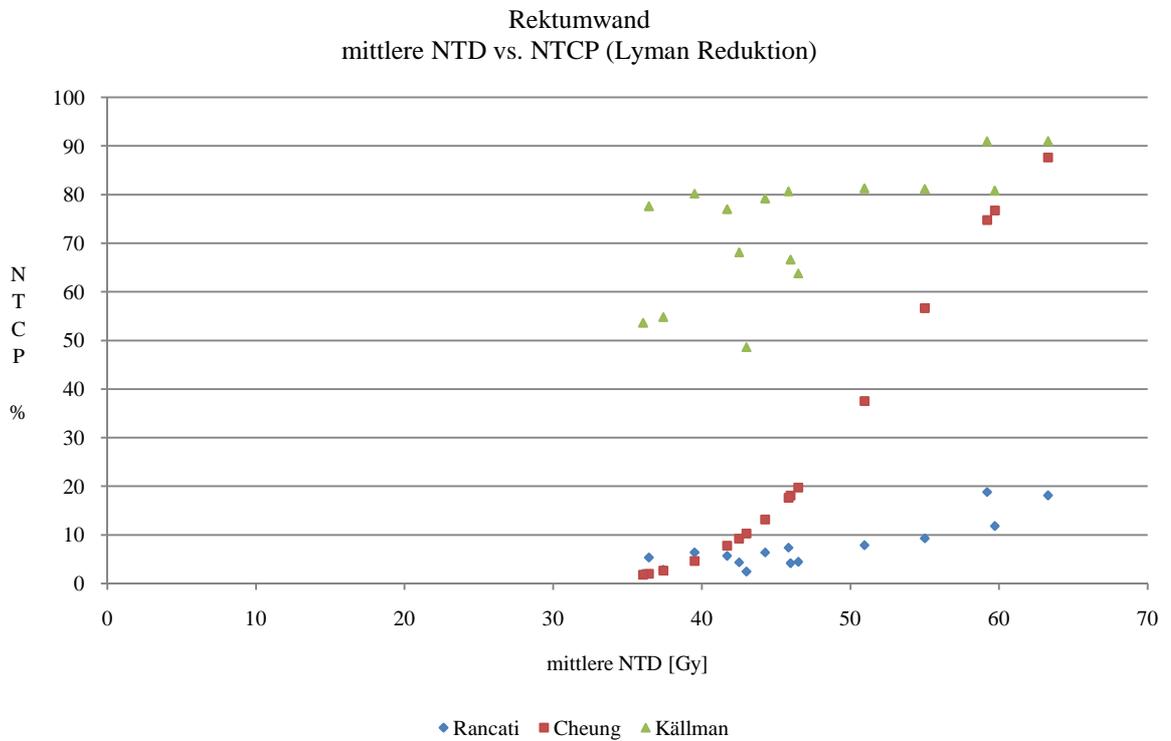


Abb. 42: mittlere NTD der Rektumwand vs. berechnete NTCP mit der Lyman Reduktion

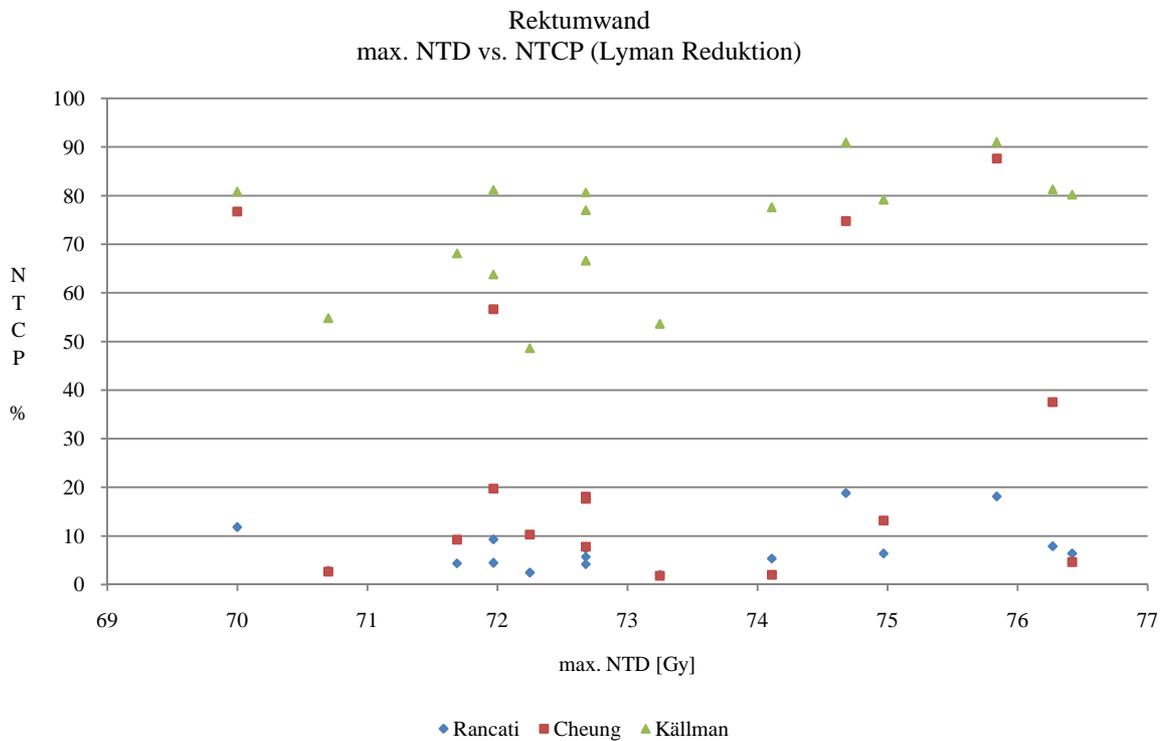


Abb. 43: max. NTD der Rektumwand vs. berechnete NTCP mit der Lyman Reduktion

Die in den Abbildungen 42 und 43 dargestellten Wertepaare sind in der Tabelle 47 angeführt.

		NTD		NTCP aus der Lyman Reduktion		
		Maximum	Mittelwert	Rancati	Cheung	Källman
prost1	Photon	71.97	55	9.29	56.67	81.22
	IMRT	72.68	45.97	4.19	18.09	66.68
	Proton	71.69	42.51	4.36	9.24	68.14
	IMPT	70.7	37.41	2.85	2.64	54.86
prost2	Photon	75.84	63.29	18.11	87.67	91.07
	IMRT	76.27	50.94	7.89	37.53	81.3
	Proton	72.68	45.83	7.37	17.65	80.67
	IMPT	76.42	39.51	6.41	4.59	80.23
prost3	Photon	74.68	59.19	18.79	74.82	90.98
	IMRT	74.97	44.26	6.39	13.19	79.21
	Proton	72.68	41.7	5.7	7.74	77.04
	IMPT	74.11	36.44	5.36	2	77.63
prost4	Photon	70	59.71	11.82	76.74	80.85
	IMRT	72.25	43	2.48	10.25	48.66
	Proton	71.97	46.49	4.48	19.76	63.83
	IMPT	73.25	36.05	2.02	1.79	53.68

Tab. 47: mittlere und max. NTD vs. berechnete NTCP Werte für jeden Patienten mit den Parametern von Rancati, Cheung und Källman

Unterschied Lyman und Kutcher Reduktion [%]			
Modell	Parameter	Mittelwert	Maximum
Lyman	Burman	0.76	1.29
	Rancati	1.01	1.6
	Cheung	7.22	38.93
Källman s	Källman	26.34	41.76
	Lind	0.98	2.89
Schultheiss	Burman	1.81	2.42

Tab. 48: mittlerer Unterschied zwischen Lyman und Kutcher Reduktion [%] für alle Pläne und Patienten gemittelt über das Rektum und die Rektumwand

Differenz [%]	Mittelwert	Maximum
Cheung - Rancati	19.59	71.72
Källman - Rancati	43.04	70.05

Tab. 49: mittlere und max. Abweichung der Cheung und Källman NTCP Werte im Vergleich zu Rancati Werten für das Rektum [%] (Lyman und Kutcher Reduktion)

Der Unterschied zwischen der Lyman und Kutcher Reduktion ist für die Källman und Cheung Parameter sehr groß (Maximalwerte bis zu 41.76%, Tab. 48). Beide Sets liefern die höhere NTCP, wenn die Reduktion des DVHs auf der Methode von Lyman basiert. Um zu zeigen, wie sehr diese Sets von der berechneten NTCP mit den Rancati Parametern abweichen, wurde die mittlere und max. Differenz für das Rektum berechnet (Tabelle 49).

NTCP [%]	Photon		IMRT		Proton		IMPT	
	Lyman Red.	Kutcher Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.
Maximum	25.24	25.90	4.34	6.52	5.45	7.24	5.20	7.21
Minimum	7.21	7.77	0.52	1.40	1.15	2.23	0.20	0.94
Mittelwert	16.10	16.63	2.56	3.63	3.51	4.69	2.53	3.30
SD	7.40	6.80	1.42	1.75	1.42	1.53	1.80	2.02

Tab. 50: max., min. und mittlere NTCP aller Pläne und Patienten für das Rektum (ausgenommen Cheung und Källman Parameter)

Im Mittel liefern die 3D-konformen Photonenpläne die schlechteste Schonung des Risikoorgans Rektum. Die IMRT und IMPT stehen für die vier geplanten Prostatapatienten in Konkurrenz zueinander. Die Protonenpläne schneiden im Vergleich zur IMRT und IMPT schlechter ab (Tabelle 50).

NTCP [%]	Photon		IMRT		Proton		IMPT	
	Lyman Red.	Kutcher Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.
Maximum	19.47	19.71	8.69	10.55	8.30	9.69	8.04	9.51
Minimum	7.79	8.53	1.03	2.05	2.71	3.79	1.42	2.35
Mittelwert	13.32	14.08	5.21	6.21	5.39	6.35	4.49	5.17
SD	4.87	4.47	2.65	2.67	1.83	1.71	2.52	2.35

Tab. 51: max., min. und mittlere NTCP aller Pläne und Patienten für die Rektumwand (ausgenommen Cheung und Källman Parameter)

Außer bei den Photonenplänen ist die berechnete NTCP im Mittel für die Rektumwand größer im Vergleich zum Rektum (vgl. Tab. 45 mit 46). Beobachtet man die einzelnen Modalitäten für die Rektumwand, liefern die 3D-konformen Photonenpläne erneut die schlechteste Schonung des Risikoorgans. Die gescannten Protonen zeichnen sich als die bestschonende Modalität aus. Die IMRT und die passiv gestreuten Protonen stehen in Konkurrenz zueinander, wobei die mittleren NTCP Werte aus der IMRT um 0.18% (Lyman Reduktion) und 0.14% (Kutcher Reduktion) kleiner sind.

Das Plan Ranking basierend auf den NTCP Werten hängt davon ab, ob die NTCP mit der Lyman oder Kutcher Reduktion oder ohne Reduktion berechnet wurde. Zwei von vier Patienten zeigen ein unterschiedliches Ranking je nach Modell, Parameter Set und Reduktionsschema. In der Tabelle 52 ist dieses Problem anhand von „prost3“ zu sehen.

			Photon			IMRT			Proton			IMPT		
			Lyman Red.	Kutcher Red.	no Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.	no Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.	no Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.	no Red.
			prost3	Lyman	Burman	1	1	4	2	2	4	3	3	4
Rancati	1	2			4	3	3	4	2	1	4			
Cheung	3	3			4	2	2	4	1	1	4			
Källman s	Källman	1		1	1	2	3	3	3	2	2			
	Lind	1		1	1	2	2	2	3	3	3			
Schultheiss	Burman	1		1	1	2	2	2	3	3	3			

Tab. 52: unterschiedliches Plan Ranking des Patienten „prost3“ je nach Modell, Parameter und Reduktion für das Rektum
1 für die beste und 4 für die schlechteste Schonung, Red.=Reduktion, no Red.=keine Reduktion

Alle berechneten NTCPs des 3D-konformen Photonenplans für den Patienten „prost3“ liefern den 4. Rang, also die schlechteste Schonung des Risikoorgans Rektum. Je nachdem, mit welchem Modell, mit welchem Parameter Set und Reduktionsschema (bzw. ohne Reduktion) die NTCP

berechnet wird, können der IMRT und IMPT Plan alle möglichen Ränge von 1 bis 3 aufweisen. Dies zeigt, wie sehr die Evaluierung der Bestrahlungsmodalitäten basierend auf der NTCP vom gewählten Modell, Parameter Set und Reduktionsschema abhängt.

Betrachtet man alle vier Patienten gibt es kein ausgezeichnetes Set, das immer bzw. meist die niedrigste oder höchste NTCP liefert.

11.2.2 Ergebnisse für die Blase

Patient	NTCP [%]	Photon		IMRT		Proton		IMPT	
		Lyman Red.	Kutcher Red.						
prost1	Minimum	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Maximum	0.00	7.49	0.00	11.61	0.00	5.05	0.00	6.82
	Mittelwert	0.00	3.28	0.00	5.05	0.00	2.03	0.00	2.77
prost2	Minimum	1.09	2.55	0.00	0.30	0.00	0.04	0.00	0.17
	Maximum	2.39	20.24	0.34	25.26	0.07	13.61	0.25	19.70
	Mittelwert	1.60	12.79	0.12	13.74	0.02	6.66	0.09	10.31
prost3	Minimum	0.16	1.03	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00	0.02
	Maximum	1.07	17.44	0.10	20.75	0.02	11.70	0.05	13.73
	Mittelwert	0.51	10.17	0.03	10.48	0.01	5.41	0.01	6.58
prost4	Minimum	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Maximum	0.00	8.52	0.00	12.17	0.00	6.12	0.00	8.16
	Mittelwert	0.00	3.87	0.00	5.47	0.00	2.51	0.00	3.40

Tab. 53: min., max. und mittlere NTCP der Blase für alle 4 Patienten je nach Modalität

Die max. berechnete NTCP wird bei allen 4 Patienten und allen Plänen für die Blase durch das Källman s Modell mit den Källman Parametern und der Kutcher Reduktion erreicht. Die Lyman Reduktion führt bei allen Modellen zu einer kleineren NTCP im Vergleich zur Kutcher Reduktion (Tab. 53). Das Lyman Modell mit dem Burman Parameter Set liefert die kleinste berechnete NTCP. Der mittlere und max. Unterschied zwischen den Reduktionsschemen und zur NTCP berechnet ohne Reduktion ist in der Tabelle 54 zu sehen.

Modell	Parameter	Lyman/Kutcher		Lyman/keine Reduktion		Kutcher/keine Reduktion	
		Maximum	Mittelwert	Maximum	Mittelwert	Maximum	Mittelwert
Lyman	Burman	0.72	0.09	-	-	-	-
Källman s	Källman	25.26	12.95	9.84	4.94	17.32	8.01
	Lind	10.40	2.82	3.20	0.63	7.20	2.20
Schultheiss	Burman	21.04	9.67	7.00	3.38	15.33	6.29

Tab. 54: mittlerer und max. Unterschied zwischen den Reduktionsschemen und zur NTCP berechnet ohne Reduktion [%]

Basiert das Plan Ranking auf den berechneten NTCP Werten mit der Kutcher Reduktion, dann liefern die passiv gestreuten Protonen die beste Schonung der Blase gefolgt von der IMPT, der 3D-konformen Photonentherapie und schließlich der IMRT (Tabelle 55). Dieses Ranking ändert sich, wenn zur Evaluierung die berechneten NTCP Werte ohne Reduktion herangezogen werden. Passiv gestreute Protonen sind erneut die ausgezeichnete Modalität, jedoch nun gefolgt von der IMRT, der IMPT und schließlich von 3D-konformer Photonentherapie. Somit ist das Plan Ranking abhängig davon, ob die NTCP mit der Lyman Reduktion, Kutcher Reduktion oder ohne Reduktion berechnet wurde.

NTCP [%]	Photon			IMRT			Proton			IMPT		
	Lyman Red.	Kutcher Red.	keine Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.	keine Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.	keine Red.	Lyman Red.	Kutcher Red.	keine Red.
Maximum	2.39	20.24	10.00	0.34	25.26	7.94	0.07	13.61	5.42	0.25	19.70	8.04
Minimum	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Mittelwert	0.53	7.53	4.45	0.04	8.68	2.90	0.01	4.15	1.99	0.02	5.76	3.16
SD	0.76	6.80	3.54	0.09	8.60	2.60	0.02	4.64	1.84	0.07	6.31	2.73

Tab. 55: max., min. und mittlere NTCP für alle 4 Patienten je nach Modalität und Reduktion

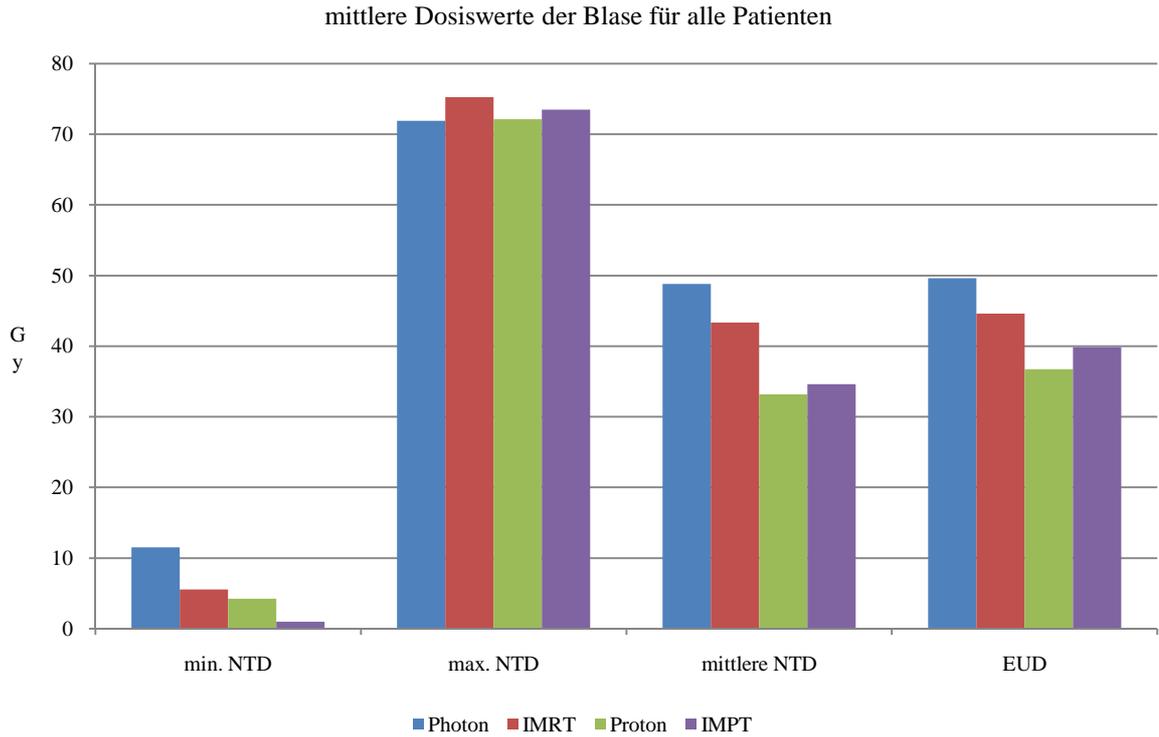


Abb. 44: Mittelwerte der berechneten Dosiswerte für alle Patienten

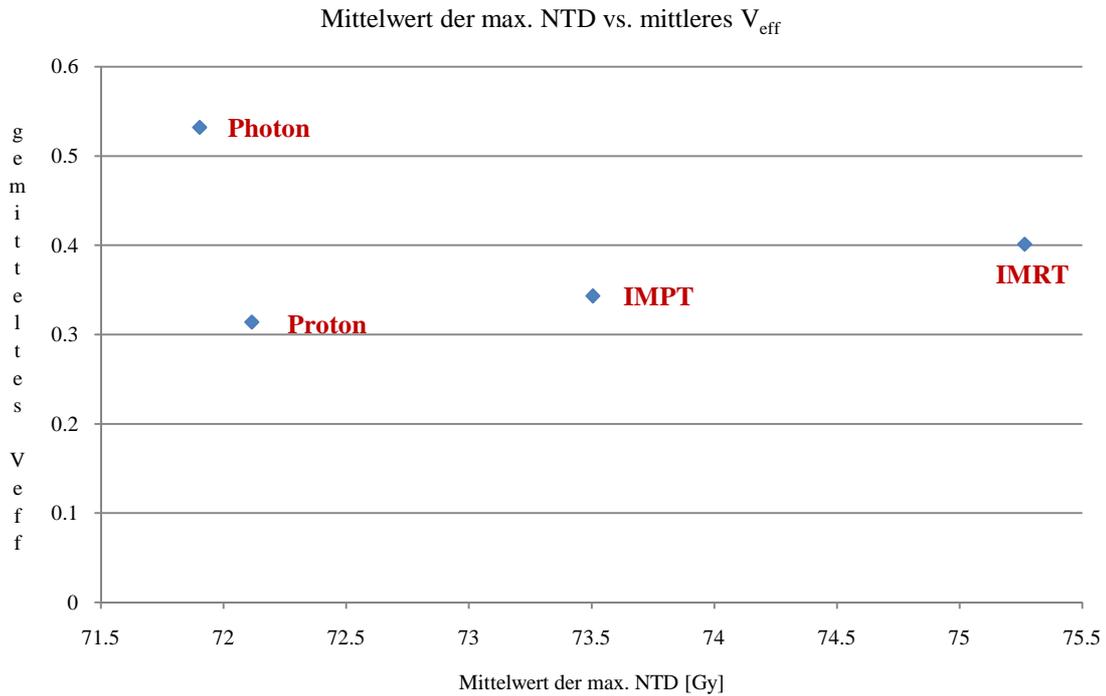


Abb. 45: Mittelwert der max. NTD vs. gemittelttes V_{eff} über alle Patienten für jede Modalität

Im Mittel zeigen die Dosiswerte die höchste max. NTD für die IMRT gefolgt von der IMPT (Abbildung 44). Die gescaunten Protonen liefern eine höhere mittlere Dosis verglichen mit den passiv gestreuten Protonen. Bezieht man sich nur auf das Resultat der mittleren NTD, liefert die 3D-konforme Photonentherapie die schlechteste Schonung des Risikoorgans.

Die Abbildung 45 zeigt erneut höhere max. NTD Werte für die Modalitäten IMRT und IMPT, jedoch auch mit höheren effektiven Volumina im Vergleich zu Protonen. Bei der 3D-konformen Photonentherapie wird mehr als die Hälfte des Risikoorgans mit einer Dosis von 71.9 Gy belastet. Im Folgenden veranschaulicht die Abbildung 46 die Abhängigkeit der NTCP Werte von der mittleren NTD, je nachdem welche Parameter Sets zur Berechnung herangezogen wurden.

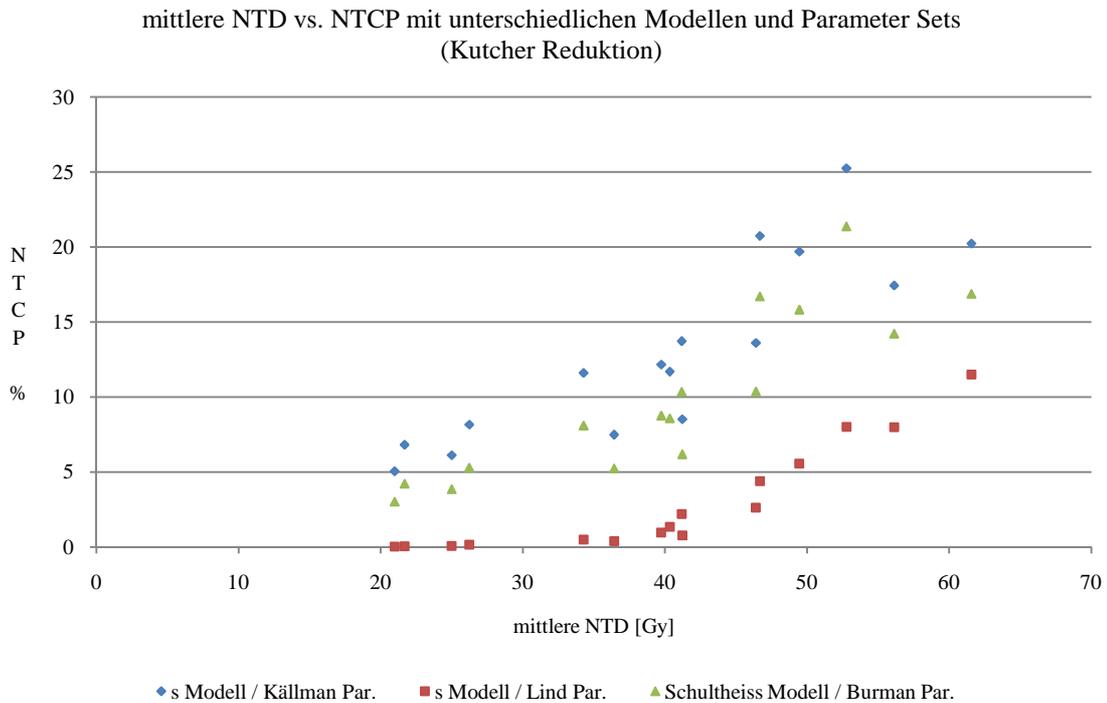


Abb. 46: mittlere NTD vs. NTCP berechnet mit dem Källman s Modell (Källman u. Lind Parameter) und dem Schultheiss Modell mit Burman Parametern

11.2.3 Ergebnisse für die Hüftknochen rechts und links

Das Lyman Modell mit dem Burman Parameter Set liefert sowohl für den linken als auch für den rechten Hüftknochen, für alle Patienten und Pläne eine NTCP gleich Null. Die maximal berechnete NTCP mit dem Schultheiss Modell für den rechten Knochen ist 0.6% und für den linken 1.15%. Daher werden nur die dosimetrischen Parameter für die Evaluierung herangezogen.

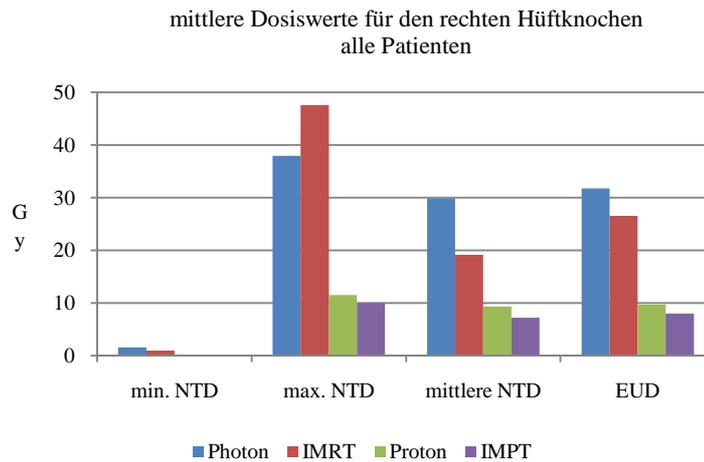


Abb. 47: mittlere Dosiswerte für den rechten Hüftknochen

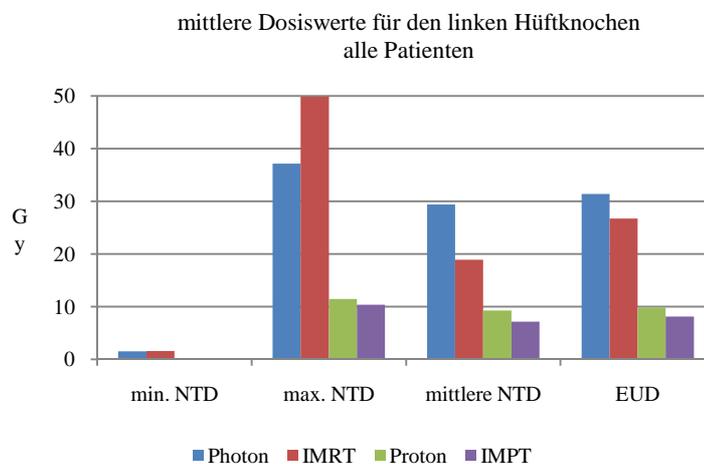


Abb. 48: mittlere Dosiswerte für den linken Hüftknochen

Die Abbildungen 47 und 48 zeigen, dass die IMRT die höchste Maximaldosis in den einzelnen Risikoorganen deponiert. Im Mittel ist die Schonung der Hüftknochen mit der IMRT jedoch besser als jene der 3D-konformen Photonentherapie (siehe mittlere NTD). Die gesamteten Protonen zeichnen sich wieder als die beste Modalität aus.

Die Abbildung 49 veranschaulicht die gemittelten Wertepaare für alle 4 Patienten. Vergleicht man beispielsweise die Modalitäten IMPT und IMRT, liefern die gesamteten Protonen im Mittel eine Volumenbelastung von 53.21% mit 11.54 CGE für den rechten Hüftknochen, wohingegen

die IMRT ein wesentlich kleineres V_{eff} aufweist. Dieses Volumen wird jedoch mit einer viel höheren NTD_{max} bestrahlt.

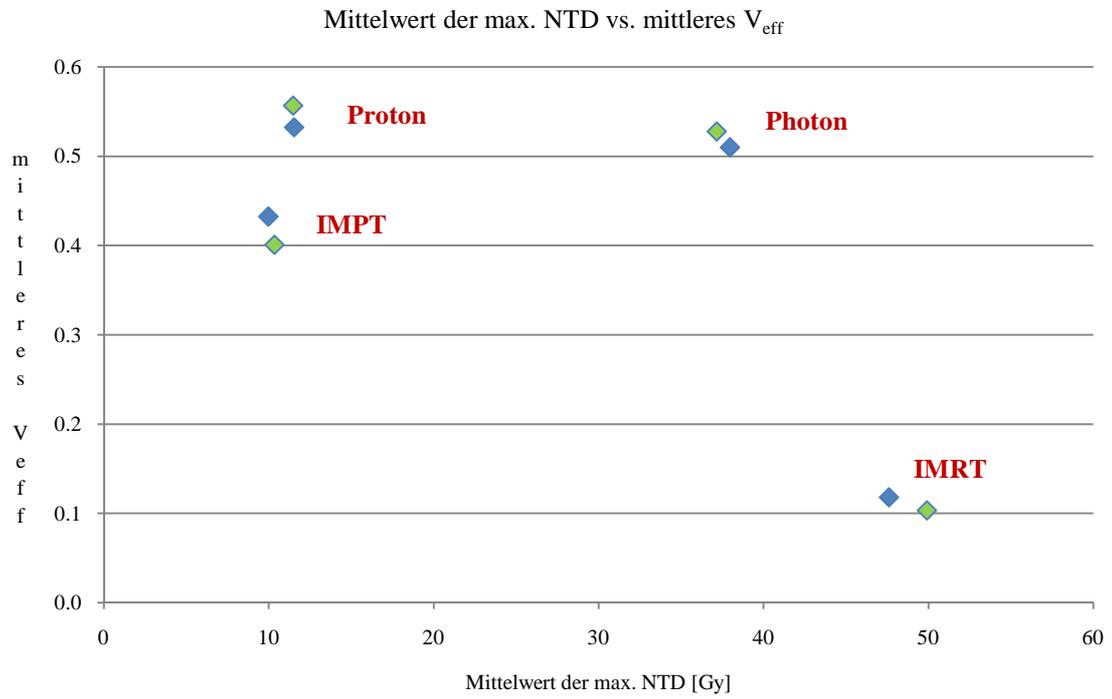


Abb. 49: Mittelwert der max. NTD vs. gemittelttes V_{eff} für jede Modalität (blau für rechten Hüftknochen, grün für linken Hüftknochen)

11.2.4 CTV und PTV Dosisauslastung, Berechnung der TCP

Die berechneten TCP Werte für die unterschiedlichen Modalitäten unterscheiden sich minimal voneinander (Tab. 56). Die TCP Berechnung ermöglicht somit in diesem Fall kein Plan Ranking.

	min. Dosis [Gy]	max. Dosis [Gy]	mittlere Dosis [Gy]	min. NTD [Gy]	max. NTD [Gy]	mittlere NTD [Gy]	EUD [Gy]	TCP [%]
Photon	69.00	70.88	69.93	68.44	71.38	69.89	69.93	91.89
IMRT	67.05	72.90	70.23	65.44	74.63	70.37	70.20	92.11
Proton	69.50	71.40	70.36	69.22	72.22	70.56	70.36	92.27
IMPT	68.33	71.88	70.44	67.40	72.98	70.70	70.43	92.33

Tab. 56: dosimetrische Parameter des CTVs, TCP und EUD für die Prostata gemittelt über alle 4 Patienten

	min. Dosis [Gy]	max. Dosis [Gy]	mittlere Dosis [Gy]	min. NTD [Gy]	max. NTD [Gy]	mittlere NTD [Gy]
Photon	66.18	72.53	70.20	64.11	74.04	70.32
IMRT	59.38	74.93	69.81	54.24	77.94	69.72
Proton	60.33	72.18	69.79	55.58	73.46	69.69
IMPT	57.13	74.10	70.31	51.40	76.58	70.51

Tab. 57: dosimetrische Parameter für das PTV gemittelt über alle 4 Patienten

Im Mittel liefern die IMPT und IMRT Pläne geringere min. Dosen und höhere max. Dosen im PTV. Diese Werte geben die Dosis in sehr kleinen Voxeln mit einer Größe von 8 mm³ (für Photon, IMRT und Proton) und 27 mm³ (für IMPT) an. Für eine bessere Beurteilung der Dosisauslastung des PTVs sollten auch die korrespondierenden PTV Volumina beobachtet werden. Die Tabelle 58 zeigt das jeweilige PTV Volumen in % und den dazugehörigen deponierten Dosiswert, der 95%, 98%, 100% und 107% der vorgeschriebenen Dosis (70 Gy bzw. CGE) entspricht. Für einen idealen Plan sollte nach ICRU 50 die erste Spalte (95% der Dosis) einen Volumenanteil von 100% aufweisen und die letzte Spalte (107% der Dosis) 0% entsprechen.

		vorgeschriebene PTV Dosis in %				
		95	98	100	107	
PTV Volumen %	prost1	99.30	93.85	45.48	0	Photon
		97.73	75.52	44.89	0	IMRT
		97.33	86.33	60.57	0	Proton
		96.62	87.36	56.49	0	IMPT
	prost2	100.00	97.19	54.02	0	Photon
		95.56	75.85	46.89	0.02	IMRT
		95.17	84.01	62.50	0	Proton
		96.23	93.07	63.95	0	IMPT
	prost3	99.76	96.44	72.42	0	Photon
		98.75	81.42	47.22	0	IMRT
		95.38	82.70	47.61	0	Proton
		99.95	99.41	77.07	0	IMPT
	prost4	99.56	92.09	29.66	0	Photon
		96.32	76.60	46.54	0.06	IMRT
		98.14	89.72	64.67	0	Proton
		99.02	96.33	77.43	0	IMPT

Tab. 58: prozentueller Anteil der vorgeschriebenen Dosis vs. PTV Volumen

Die Abbildung 50 zeigt den Mittelwert aus der obigen Tabelle. Hier ist der prozentuelle Anteil der vorgeschriebenen Dosis gegen die PTV Volumina gemittelt über alle Patienten aufgetragen. Die IMRT liefert unter den 4 Modalitäten die schlechteste PTV Auslastung, vor allem für 98% und 100% der vorgeschriebenen Dosis. Zwischen diesen Werten zeigt die 3D-konforme Photonentherapie einen starken Abfall des PTV Volumens. Die IMPT resultiert in einer sehr zufriedenstellenden Auslastung, gefolgt von den passiv gestreuten Protonen.

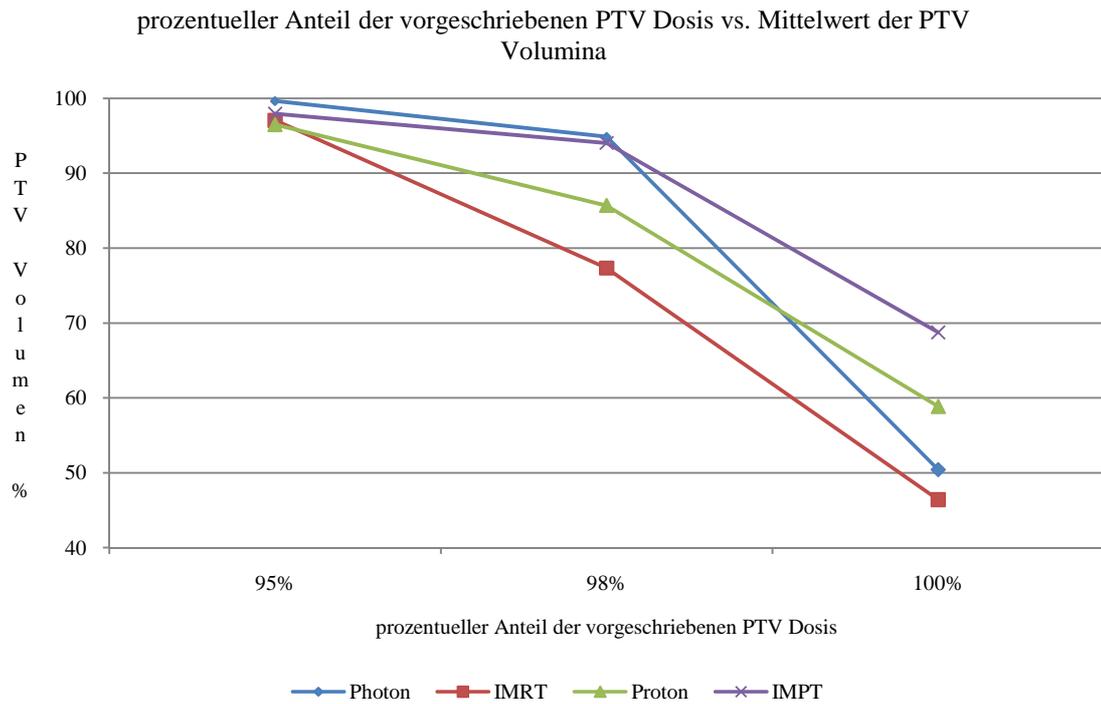


Abb. 50: prozentueller Anteil der vorgeschriebenen PTV Dosis (70 Gy bzw. CGE) vs. Mittelwert des prozentuellen Anteils des PTV Volumens

11.2.5 Zusammenfassung der NTCP und TCP Ergebnisse (totale Komplikationsrate C und Plan Scoring S)

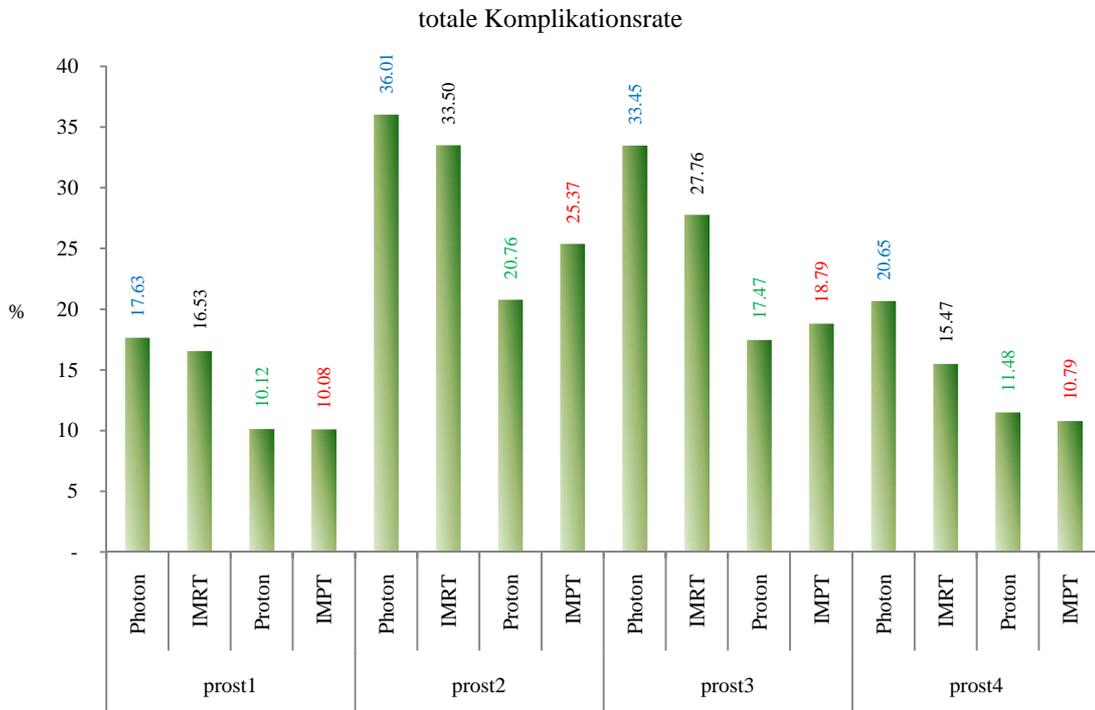


Abb. 51: totale Komplikationsrate C für alle Patienten je nach Modalität

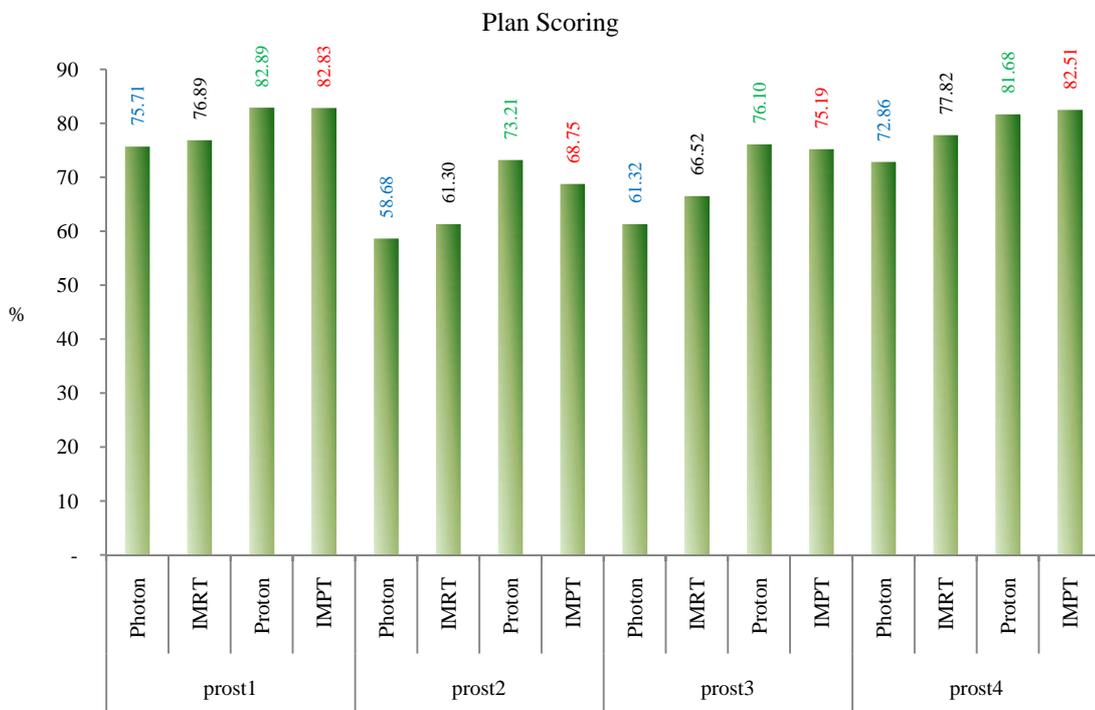


Abb. 52: Plan Scoring S für alle Patienten je nach Modalität

Zur Berechnung der totalen Komplikationsrate (Abb. 51) und des Plan Scorings (Abb. 52) wurden jene Modelle und Parameter herangezogen, die meist die höchste NTCP liefern. Diese

NTCP Werte sind in der Tabelle 59 für das jeweilige Organ zusammengefasst. Bei der Evaluierung kann man sich entweder auf die NTCP Werte des Rektums oder der Rektumwand beziehen. Die Abbildungen 51 und 52 beinhalten die NTCP der Rektumwand.

Patient	Plan	TCP [%]	NTCP [%]					C [%]	S [%]
			Rektum (LKR)	Rektumwand (LKR)	Blase (KKK)	HÜK rechts (SchultKB)	HÜK links (SchultKB)		
prost1	Photon	91.91	11.03	10.89	7.49	0.05	0.03	17.63	75.71
	IMRT	92.12	2.88	5.48	11.61	0.06	0.03	16.53	76.89
	Proton	92.22	3.92	5.34	5.05	0	0	10.12	82.89
	IMPT	92.12	1.9	3.5	6.82	0	0	10.08	82.83
prost2	Photon	91.69	25.9	19.71	20.24	0.04	0.03	36.01	58.68
	IMRT	92.18	5.78	9.44	25.26	0.6	1.15	33.50	61.30
	Proton	92.39	6.81	8.28	13.61	0	0	20.76	73.21
	IMPT	92.12	4.15	7.06	19.7	0	0	25.37	68.75
prost3	Photon	92.14	23.45	19.34	17.44	0.03	0.04	33.45	61.32
	IMRT	92.08	5.56	7.55	20.75	0.58	0.82	27.76	66.52
	Proton	92.2	5.64	6.53	11.7	0	0	17.47	76.10
	IMPT	92.59	5.29	5.87	13.73	0	0	18.79	75.19
prost4	Photon	91.82	15.42	13.18	8.52	0.05	0.04	20.65	72.86
	IMRT	92.07	2.58	3.52	12.17	0.08	0.17	15.47	77.82
	Proton	92.27	5.33	5.71	6.12	0	0	11.48	81.68
	IMPT	92.49	1.52	2.86	8.16	0	0	10.79	82.51

Tab. 59: Überblick der NTCP Werte für jedes Risikoorgan
 LKR (Lyman Modell, Kutcher Reduktion, Rancati Parameter), KKK (Källman Modell, Kutcher Reduktion, Källman Parameter),
 SchultKB (Schultheiss Modell, Kutcher Reduktion, Burman Parameter), C...totale Komplikationsrate, S...Plan Scoring, HÜK...Hüftknochen

Je niedriger die totale Komplikationsrate und je höher das Plan Scoring, desto besser ist ein Plan im Bezug auf die Schonung der Risikoorgane und die Dosisauslastung des Zielvolumens.

Bezogen auf die totale Komplikationsrate zeigen die Ergebnisse bei den Patienten „prost1“ und „prost4“ ein ähnliches Plan Ranking. Der idealste Plan unter den vier Modalitäten ist der IMPT Plan gefolgt von den passiv gestreuten Protonen, der IMRT und schließlich von der 3D-konformen Photonentherapie. Bei den Patienten „prost2“ und „prost3“ sind die ersten zwei Plätze des Rankings vertauscht. Dies liegt bei beiden vor allem daran, dass die IMPT Pläne höhere NTCP Werte im Vergleich zu passiv gestreuten Protonen für die Blase liefern.

11.3 Resultate der Mammapatienten

Auf Basis der NTCP Berechnung konnte keine Modalität ausgezeichnet werden. Der Maximalwert beträgt 0.01%. Zur Evaluierung wurden die dosimetrischen Parameter herangezogen.

Die Abbildung 53 zeigt im Mittel die max. und mittleren Dosiswerte (physikalische Dosis, BED und NTD) für die Lunge und das Herz, welche aus den beiden Modalitäten resultieren. Betrachtet man die maximalen Dosiswerte, dann liefert die EBRT für beide Risikoorgane deutlich höhere Ergebnisse. Im Bezug auf die mittleren Dosiswerte ist die Schonung des Herzen mit der EBRT um 0.49 Gy (physikalische Dosis) besser als jene der PDR.

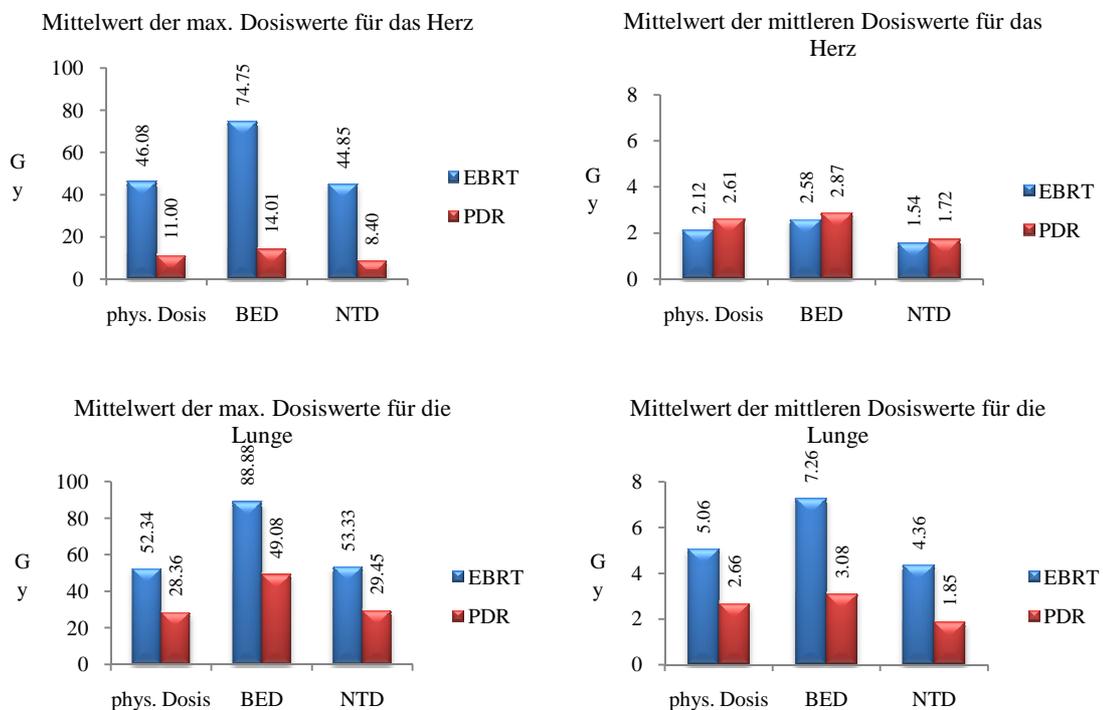


Abb. 53: Mittelwerte der max. und mittleren Dosiswerte aus der EBRT und PDR für die Lunge und das Herz
 phys. Dosis...physikalische Dosis, BED....,biologically effective dose“, NTD.....normalized total dose“
 PDR.....,Pulsed Dose Rate“ (Brachytherapie), EBRT.....,External Beam Radiation Therapy“

Die prozentuellen Volumenanteile der Risikoorgane, welche eine bestimmte Dosis überschreiten, zeigen die wesentlich höhere Belastung durch die EBRT für die Lunge und das Herz. Betrachtet man die mittlere V_{10} und V_{20} der Lunge, dann ergibt die gepulste Brachytherapie 3.2 und 0.2% für diese Volumina. Im Vergleich dazu liefert die EBRT 11.3 und 8.85% (Abbildung 54).

gemittelte Volumina (V_{th}) aus PDR und EBRT für die Lunge und das Herz

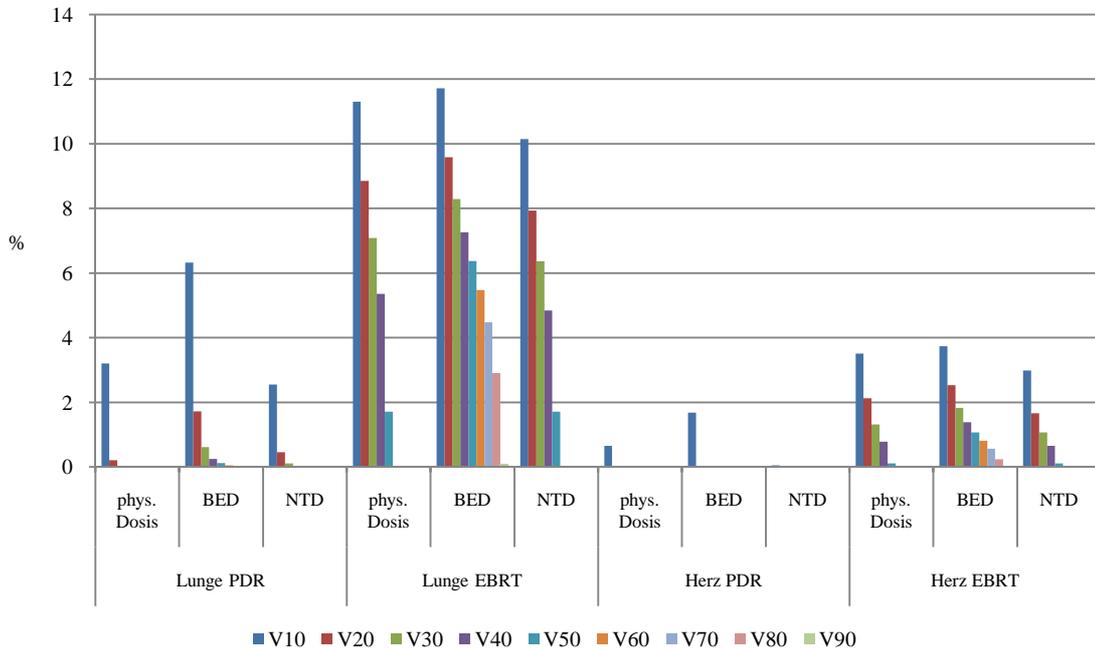


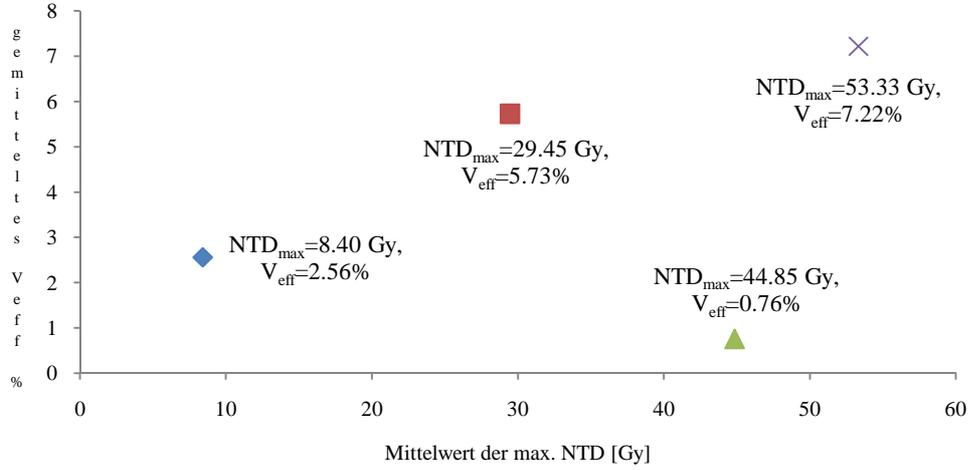
Abb. 54: prozentueller Anteil der Volumina, welche die Dosis „th“ überschreiten, gemittelt über alle PDR und EBRT Patienten für die Lunge und das Herz

phys. Dosis...physikalische Dosis, BED...„biologically effective dose“, NTD...„normalized total dose“
 PDR...„Pulsed Dose Rate“ (Brachytherapie), EBRT...„External Beam Radiation Therapy“

Die Abbildung 55 veranschaulicht das Wertepaar (NTD_{max}, V_{eff}) aus der Kutcher Reduktion gemittelt über alle Patienten für beide Modalitäten. Das Risikoorgan Herz zeigt eine viel höhere max. NTD (44.85 Gy) resultierend aus der externen Strahlentherapie im Vergleich zur Brachytherapie. Jedoch ist das effektive Volumen wesentlich kleiner (0.76% vs. 2.56%). 7.22% des Lungenvolumens wird in der EBRT mit 53.33 Gy bestrahlt, wohingegen sowohl die Dosis als auch das effektive Volumen aus der PDR für dieses Risikoorgan kleiner sind.

Im Gegensatz zum Parameter V_{eff} aus der Kutcher Reduktion ergibt der Parameter f_{dam} („fraction of the volume damaged“) von Jackson für das Herz einen niedrigeren Wert in der PDR verglichen mit der EBRT (Tab. 60). Für die Lunge sind sowohl f_{dam} als auch V_{eff} in der PDR kleiner im Vergleich zur EBRT (Tab. 61).

Mittelwert der NTD_{max} vs. gemitteltetes V_{eff} aus PDR und EBRT für die Lunge und das Herz



◆ PDR Herz (Burman Parameter) ■ PDR Lunge ▲ EBRT Herz (Burman Parameter) × EBRT Lunge

Abb. 55: Mittelwert von NTD_{max} und V_{eff} für jedes Risikoorgan und jede Modalität

Mittelwerte für das Herz				
Herz	f_{dam} [%]	V_{eff} (LKB) [%]	V_{eff} (LKM) [%]	NTD_{max} [Gy]
PDR	0	2.56	9.07	8.40
EBRT	1.12	0.76	1.42	44.85

Tab. 60: Mittelwerte von f_{dam} , V_{eff} und NTD_{max} für das Herz je nach Modalität

f_{dam} ... „fraction of the volume damaged“, V_{eff} ... „effective volume“, NTD_{max} ... „max. normalized total dose“
LKB...Lyman Modell/Kutcher Reduktion/Burman Parameter, LKM...Lyman Modell/Kutcher Reduktion/Martel Parameter

Mittelwerte für die Lunge			
Lunge	f_{dam} [%]	V_{eff} (LKB) [%]	NTD_{max} [Gy]
PDR	1.21	5.73	29.45
EBRT	8.95	7.22	53.33

Tab. 61: Mittelwerte von f_{dam} , V_{eff} und NTD_{max} für die Lunge je nach Modalität

f_{dam} ... „fraction of the volume damaged“, V_{eff} ... „effective volume“, NTD_{max} ... „max. normalized total dose“
LKB...Lyman Modell/Kutcher Reduktion/Burman Parameter

11.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

11.4.1 Lungenpatienten

ipsi- und contralaterale Lunge

- Im Mittel ergibt die IMPT (gescannte Protonen) die beste Schonung der Lunge, gefolgt von den passiv gestreuten Protonen, der IMRT und der 3D-konformen Photonentherapie (sowohl aus der NTCP Berechnung als auch aus den dosimetrischen Parametern).
- Für die ipsilaterale und contralaterale Lunge erhält man die höchste berechnete NTCP mit dem Källman s Modell, der Lyman Reduktion und den Gagliardi Parametern!
- Der Unterschied in der NTCP ist zwischen den Modellen und publizierten Parametern sehr hoch: bei der ipsilateralen Lunge ist die max. Abweichung für die gleiche Reduktionsmethode 38.73%! Hier handelt es sich um den selben Bestrahlungsplan des Patienten!
- Der Unterschied zwischen den beiden Reduktionsschemen nach Lyman und Kutcher ist ebenfalls sehr groß, mit einem Maximalwert von 23.83% für die ipsilaterale Lunge (resultierend aus dem Källman s Modell und den Gagliardi Parametern)!
- Das Ergebnis aus der Kutcher Reduktion zeigt eine max. Abweichung von 22.5% von der NTCP berechnet ohne Reduktion für den gleichen Bestrahlungsplan des Patienten (Gagliardi Parameter).
- Die mittlere NTD zeigt einen guten Zusammenhang mit der berechneten NTCP und den Volumina V_{20} und V_{30} .

beide Lungenhälften als ein Organ

- Das Plan Ranking ist im Mittel ident mit jenem der ipsilateralen Lunge (resultierend aus der NTCP Berechnung und den dosimetrischen Parametern).
- Die höchste berechnete NTCP resultiert aus dem Lyman Modell, der Kutcher Reduktion und den Moiseenko bzw. De Jaeger Parametern.
- Auch die Abweichung der NTCP Werte für den gleichen Bestrahlungsplan des Patienten sind wie bei der ipsilateralen Lunge sehr groß (Maximalwert 12.26%).
- Der Unterschied zwischen der Lyman und Kutcher Reduktion ist vernachlässigbar klein. Hier ist zu erwähnen, dass die Resultate deutlich niedriger sind im Vergleich zu den NTCPs der ipsilateralen Lunge. Je höher die berechnete NTCP, desto höher ist auch der Unterschied zwischen den Reduktionsschemen.
- Die Abweichung zur berechneten NTCP ohne Reduktion ist meist ebenfalls vernachlässigbar klein!

- Die mittlere NTD zeigt einen guten Zusammenhang mit der berechneten NTCP und den Volumina V_{10} , V_{20} und V_{30} .

Ösophagus

- Bezieht man sich auf die dosimetrischen Parameter, erhält man ein unterschiedliches Ranking der Modalitäten im Vergleich zu jenem Ranking resultierend aus der berechneten NTCP. Die dosimetrischen Parameter (z.B. mittlere und max. NTD) zeichnen im Mittel die gescannten Protonen als die bestschonende Modalität aus, gefolgt von den passiv gestreuten Protonen, der IMRT und der 3D-konformen Photonentherapie. Vergleicht man die unterschiedlichen Modelle untereinander, zeigen nicht alle das gleiche Ranking. Nicht einmal für das gleiche Modell und unterschiedliche Reduktionsschemen ergibt sich ein identes Resultat. Bezogen auf die NTCP Evaluierung liefert die IMPT im Mittel eine eher schlechte Schonung der Speiseröhre.
- Für 4 Patienten resultiert der IMPT Plan in der höchsten max. NTD. Auch der IMRT Plan zeigt bei 4 Patienten die höchste max. Dosis unter allen Modalitäten.
- Die höchste berechnete NTCP ergibt sich aus dem Källman s Modell, der Lyman Reduktion und den Källman Parametern. Hier ist auch der Unterschied zur Kutcher Reduktion im Mittel am größten (Maximalwert 13.5%). Die max. Abweichung zur NTCP berechnet ohne Reduktion ist 9.6%!
- Einen guten Zusammenhang findet man für die max. NTD mit der NTCP (siehe Abbildung 28).

Herz

- Die dosimetrischen Parameter und die NTCP Werte zeigen im Mittel das gleiche Resultat wie bei der ipsilateralen Lunge.
- Bis auf die Ergebnisse aus dem Källman s Modell mit der Kutcher Reduktion und den Gagliardi Parametern sind alle anderen berechneten NTCPs vernachlässigbar klein.
- Je nachdem, ob das DVH mit $n=0.35$ (Burman) oder $n=0.636$ (Martel) reduziert wird, kann die Abweichung der NTCP für den gleichen Bestrahlungsplan des Patienten mehr als doppelt so hoch sein.
- Eine sehr hohe Abweichung findet man zwischen der NTCP berechnet ohne Reduktion zur NTCP berechnet mit Reduktion!

Myelon

- Die NTCP Evaluierung erlaubt kein Ranking, da der Maximalwert 0.14% beträgt!
- Die dosimetrischen Parameter liefern das gleiche Ergebnis wie bei der ipsilateralen Lunge: die IMPT als die bestschonende und die 3D-konforme Photonentherapie als die für den Patienten ungünstigste Modalität!
- In 7 Fällen zeigt die 3D-konforme Photonentherapie unter allen Modalitäten die höchste Maximaldosis im Risikoorgan, in 3 Fällen die IMRT.
- Die IMPT zeichnet sich besonders durch das niedrigste effektive Volumen und die kleinste max. NTD aus (Wertepaar aus der Kutcher Reduktion).

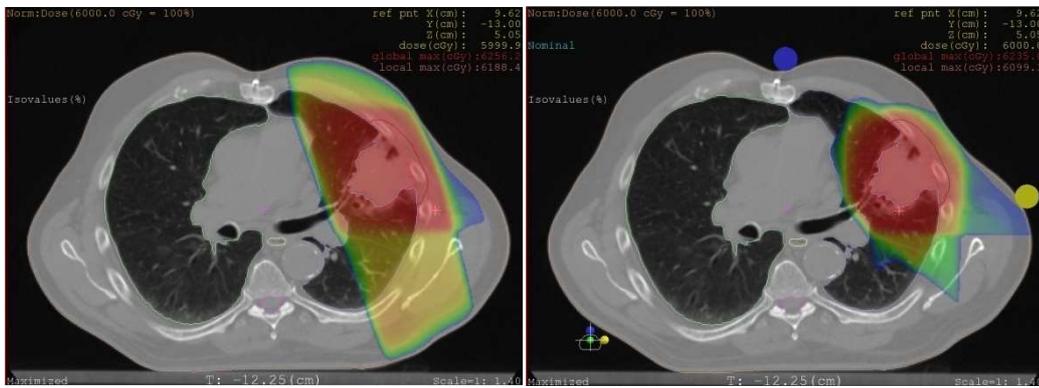
CTV/PTV Auslastung und TCP

- Bezüglich der berechneten Tumor-EUD zeichnen sich beide Protonenmodalitäten im Mittel durch eine bessere Dosisverteilung im Tumor aus.
- Die niedrigste min. Dosis im Zielvolumen resultiert im Mittel aus der 3D-konformen Photonentherapie, gefolgt von der IMRT.
- Höhere Maximaldosen zeigen die Modalitäten IMRT und IMPT.
- Die IMPT zeigt die höchste mittlere Dosis im Zielvolumen, die höchste TCP für das Adenokarzinom und die zweithöchste für das Plattenepithelkarzinom.
- Die niedrigste TCP ergibt sich aus der 3D-konformen Photonentherapie.
- Bezüglich der Dosisauslastung des Tumors stehen vor allem die IMRT und die passiv gestreuten Protonen in Konkurrenz zueinander (siehe Abbildung 36).

totale Komplikationsrate und Plan Scoring

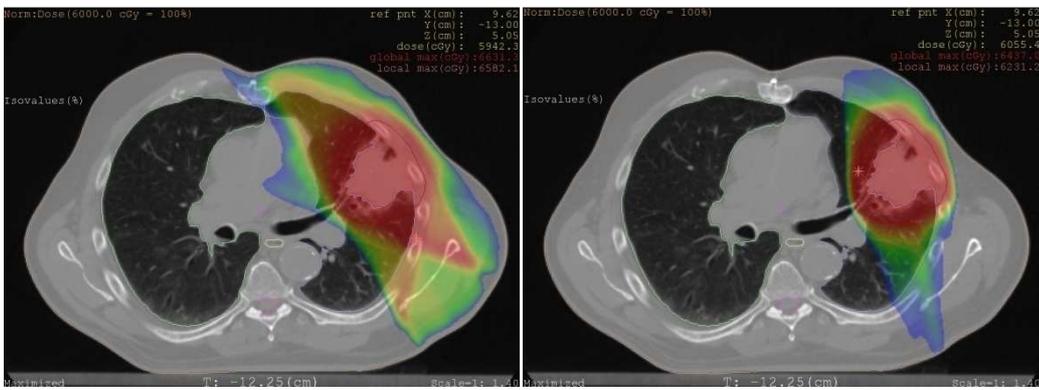
- Die 3D-konforme Photonentherapie zeigt in 5 Fällen die größte totale Komplikationsrate und in 7 Fällen das niedrigste Plan Scoring (7 Fälle unter 8 Patienten).
- In 7 Fällen resultieren die gescannten Protonen in der kleinsten totalen Komplikationsrate unter allen Modalitäten, und in 6 Fällen liefert diese Modalität das höchste Plan Scoring.

	Gesamtdosis 60 Gy bzw. CGE	
rot	100%	60 Gy / CGE
orange	85%	51 Gy / CGE
gelb	70%	42 Gy / CGE
grün	55%	33 Gy / CGE
blau	40%	24 Gy / CGE



3D-CRT

passiv gestreute Protonen



IMRT

IMPT

Abb. 56: Vergleich der Modalitäten für einen Patienten mit einem Lungenkarzinom

11.4.2 Prostatapatienten

Rektum und Rektumwand

- Die Parameter von Cheung und Källman zeigen eine sehr hohe Abweichung zu der NTCP berechnet mit den übrigen Parametern für den gleichen Bestrahlungsplan des Patienten (Maximalwert der Abweichung zu den Rancati Parametern 71.72%). Auch der Unterschied zwischen der NTCP berechnet mit den Reduktionsschemen ist für diese Parameter sehr hoch.
- Der Unterschied in der NTCP berechnet mit verschiedenen Modellen und Parametern ist für den gleichen Bestrahlungsplan des Patienten sowohl für das Rektum als auch für die Rektumwand sehr klein (ausgenommen Cheung und Källman Parameter).
- Im Bezug auf die Schonung des Risikoorgans zeigt die mittlere NTD die Konkurrenz zwischen der IMRT und den passiv gestreuten Protonen.
- Die mittlere NTD ist bei der 3D-konformen Photonentherapie am größten und bei der IMPT am kleinsten.
- Die NTCP der Rektumwand ist fast immer größer als jene des Rektums.
- Einen wesentlich besseren Zusammenhang findet man zwischen der mittleren NTD und der NTCP verglichen mit der max. NTD vs. NTCP!
- Basierend auf den gemittelten NTCP Werten ergibt die 3D-konforme Photonentherapie für die Rektumwand die höchste Belastung des Risikoorgans. Die IMRT und die passiv gestreuten Protonen stehen in Konkurrenz zueinander. Die gescannten Protonen zeichnen sich als die bestschonende Modalität aus.
- 2 von 4 Patienten zeigen ein unterschiedliches Ranking, je nachdem welches Modell mit welchem Parameter Set und welche Reduktionsmethode zur Berechnung der NTCP herangezogen wurden.

Blase

- Das Källman s Modell mit der Kutcher Reduktion und den Källman Parametern resultiert in der höchsten berechneten NTCP. Dieses Set liefert auch den größten Unterschied zwischen der NTCP berechnet mit der Lyman und Kutcher Reduktion (Maximalwert 25.26%) und NTCP berechnet ohne Reduktion (max. Abweichung der NTCP aus der Kutcher Reduktion und jener ohne Reduktion 17.32%).
- Das Ranking basierend auf der NTCP hängt davon ab, ob man die Werte aus einer Reduktionsmethode oder jene ohne Reduktion zur Evaluierung heranzieht. In jedem Fall zeichnen sich die passiv gestreuten Protonen als die bestschonende Modalität aus.

- Nach der mittleren NTD liefert die 3D-konforme Photonentherapie die schlechteste Schonung, gefolgt von der IMRT und IMPT. Die beste Schonung zeigen die passiv gestreuten Protonen.
- Die IMRT und IMPT zeigen im Mittel eine höhere max. NTD verglichen mit den anderen zwei Modalitäten.

Hüftknochen

- Die Evaluierung basiert auf den dosimetrischen Parametern, weil die NTCP Werte sehr klein sind (Maximalwert 1.15%).
- Die IMRT zeigt im Mittel die höchste Maximaldosis unter den vier Modalitäten. Bezogen auf die mittlere NTD zeichnet sich die IMPT als die bestschonende Modalität aus, gefolgt von den passiv gestreuten Protonen, der IMRT und schließlich der 3D-konformen Photonentherapie.

CTV/PTV Auslastung und TCP

- Die TCP Berechnung erlaubt kein aussagekräftiges Ranking, da die Resultate der Modalitäten sehr ähnlich sind. Der Maximalwert beträgt im Mittel 92.33% für die IMPT und der Minimalwert 91.89% für die 3D-konforme Photonentherapie.
- Im Mittel ist erneut die max. NTD für die IMRT und IMPT (vor allem für das PTV) am größten verglichen mit den anderen zwei Modalitäten.
- Bezogen auf den prozentuellen Anteil der vorgeschriebenen PTV Dosis vs. PTV Volumen zeigt die IMRT die schlechteste und die IMPT die beste Auslastung.

totale Komplikationsrate und Plan Scoring

- Die 3D-konforme Photonentherapie resultiert in der höchsten totalen Komplikationsrate für alle 4 Patienten.
- Das Plan Scoring zeigt bei 3 Protonenplänen und einem IMPT Plan den höchsten Wert (Unterschied für IMPT und Protonen minimal!).

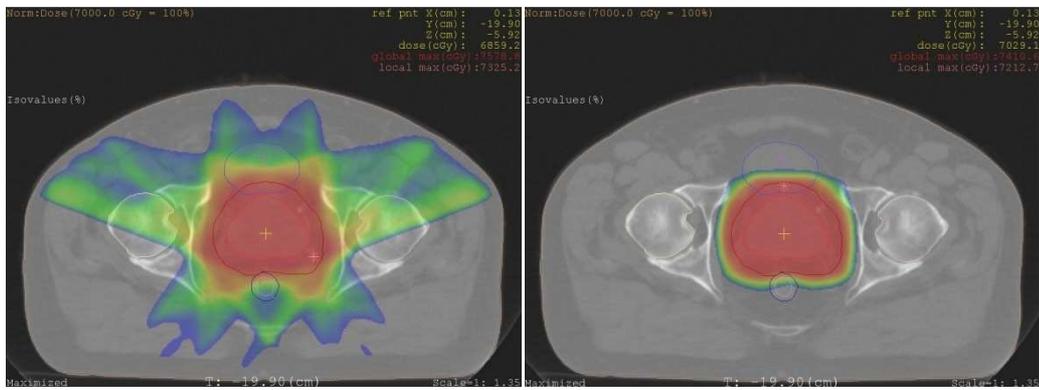
Gesamtdosis 70 Gy bzw. CGE

rot	100%	70 Gy / CGE
orange	85%	59.5 Gy / CGE
gelb	70%	49 Gy / CGE
grün	55%	38.5 Gy / CGE
blau	40%	28 Gy / CGE



3D-CRT

passiv gestreute Protonen



IMRT

IMPT

Abb. 57: Vergleich der Modalitäten für einen Patienten mit einem Prostatakarzinom

11.4.3 Mammapatienten

- Die NTCP Berechnung konnte keine Modalität auszeichnen. Die Evaluierung basiert auf den dosimetrischen Parametern.
- Bezogen auf die Lunge liefert die EBRT im Mittel höhere max. und mittlere Dosiswerte im Vergleich zur PDR.
- Für das Herz sind die max. Dosiswerte aus der EBRT größer als jene aus der PDR, jedoch zeigt die PDR höhere mittlere Resultate.
- Nach der Kutcher Reduktion zeigt die PDR ein höheres effektives Volumen als die EBRT für das Herz, welches mit der max. NTD bestrahlt wird. Die max. NTD ist aber für die Brachytherapie wesentlich kleiner als jene der externen Strahlentherapie.
- Alle Volumenanteile beider Risikoorgane, welche die Dosis 10 bis 50 Gy überschreiten, sind im Mittel für die EBRT größer als für die PDR.

12. Diskussion

Ein Bestrahlungsplanungsvergleich von Teilchen mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften sollte immer mit Vorsicht genossen werden. In dieser Arbeit basiert diese Evaluierung auf Modalitäten der Photonen- und Protonentherapie. Das Eindringverhalten ins Gewebe, der LET und die RBW von Protonen unterscheiden sich stark von jenen der Photonen. Somit wird das Therapieergebnis vor allem davon abhängen, ob es gelingt, eine einwandfrei reproduzierbare Patientenlagerung zu erzielen und die Organbewegung verursacht durch die Atmung bzw. Organfüllung unter Kontrolle zu halten. Dies sind sehr kritische Faktoren für die präzise Protonentherapie mit einem starken Dosisgradienten am Ende der Teilchenreichweite im Gewebe.

Das wesentliche Ziel dieser Arbeit ist es, publizierte Modelle zur Berechnung der Normalgewebekomplikationsrate und die dafür verwendeten Modell Parameter zu untersuchen. Weiteres sollen die Modelle als Basis der Evaluierung der 4 Bestrahlungsmodalitäten dienen. Die Berücksichtigung der Organbewegung verursacht durch die Atmung beim Lungenkarzinom und die Rektum- und Blasenfüllung beim Prostatakarzinom sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Im Folgenden werden die Tumorentitäten separat behandelt, wobei der Schwerpunkt auf die Evaluierung der Patienten mit einem Lungenkarzinom gelegt wird.

12.1 Diskussion der Lungenpatienten

Sowohl für die ipsilaterale und contralaterale Lunge als auch für beide Lungenhälften zeichnen sich im Mittel die gescannten Protonen als die bestschonende Modalität aus. Das Ergebnis folgt aus den dosimetrischen Parametern und der NTCP Berechnung. Dieses Resultat ist in der Praxis nur dann realisierbar, wenn die Atembewegung des Patienten in einer Art und Weise kontrolliert wird, dass die Istposition des Zielvolumens während der Bestrahlung mit der Sollposition übereinstimmt, und somit auch die Belastung des umliegenden gesunden Gewebes jene der Bestrahlungsplanung entspricht. Für die präzise IMPT spielt die mögliche Dosisverschmierung durch die Atmung eine zentrale Rolle [Muzik 2008]. Einige sehr gute Ansätze für die Kontrolle der Organbewegung verursacht durch die Atmung findet man bereits in der Photonentherapie [Hanley 1999, Wong 1999]. Den passiv gestreuten Protonen als die zweitbeste Modalität im Bezug auf die Schonung des Risikoorgans Lunge folgt die intensitätsmodulierte Photonentherapie und anschließend die im Mittel für den Patienten ungünstigste 3D-konforme Photonentherapie.

Beobachtet man die gemittelten Resultate aus der IMRT und der 3D-konformen Photonentherapie (Abbildung 17) für die ipsilaterale Lunge, zeigen die IMRT Pläne eine geringe Reduktion für V_{20} , V_{30} und V_{40} um 0.94%, 1.57% und 1.77%. In der Studie von Murshed [Murshed 2004] werden für das Volumen V_{20} der gesamten Lunge und die mittlere Lungendosis folgende mediane Werte angegeben: 35% und 19 Gy für die 3D-CRT vs. 25% und 17 Gy für die IMRT. Die IMRT Resultate der Dissertation zeigen eine geringere Schonung der gepaarten Lungenhälften im Vergleich zu der Studie von Murshed: V_{20} =13.57% und mittlere Lungendosis=9.03 Gy für die 3D-CRT vs. 11.76% und 8.56 Gy für die IMRT (mediane Werte der physikalischen Dosis). Die wesentlich höheren angegebenen Werte für die NTCP und V_{20} von Murshed folgen vor allem daraus, dass diese für das Risikoorgan Lunge abzüglich GTV berechnet wurden (Definition des Risikoorgans Lunge in der Dissertation: Lungenvolumen abzüglich PTV). Die mittlere Lungendosis (NTD) der ipsilateralen Lunge von 10.86 Gy (IMRT) vs. 11.28 Gy (3D-CRT) zeigt keine wesentliche Verbesserung. Hier soll erwähnt werden, dass diese Ergebnisse von 10 Patienten stammen und sich die IMRT in einer Studie mit einer höheren Patientenzahl weitaus Organ-schonender auszeichnen kann. Weiteres muss auf die Abb. 36 verwiesen werden, welche im Mittel eine wesentlich bessere Dosisauslastung des PTVs durch die IMRT gegenüber der 3D-CRT verdeutlicht. Im Vergleich zur 3D-CRT zeichnet sich die IMRT in einigen weiteren Studien als eine Organ-schonende Modalität aus [Derycke 1998, Brugmans 1999].

Der prozentuelle Anteil der Volumina V_{10} - V_{50} resultiert vor allem bei den Protonenmodalitäten in einer wesentlichen Reduktion im Vergleich zu den Photonenmodalitäten. In der Studie von Chang [Chang 2006] zeigen passiv gestreute Protonen eine Abnahme der deponierten Dosis um 4.1 Gy gegenüber 3D-CRT (10 Patienten) und um 2.6 Gy gegenüber der IMRT (5 Patienten) für die gesamte Lunge. Diese Tendenz ist ebenfalls bei den hier evaluierten Volumina V_5 , V_{10} und V_{20} gegenüber der 3D-CRT und der IMRT zu beobachten. Für V_{20} gibt Chang eine Reduktion um 4.8% im Vergleich zur 3D-CRT und um 3.7% im Vergleich zur IMRT an. Sogar eine Dosisescalation um 11 CGE bei der Protonentherapie resultiert nach wie vor in einer höheren Schonung der Risikoorgane. Die Bestrahlungsplanungsstudie von Lee [Lee 1999] zeigt ebenfalls, dass im Vergleich zur Photonentherapie eine Dosisescalation in der Protonentherapie zu keiner Erhöhung der Komplikationsrate führt.

Eine Abnahme der mittleren NTD in der passiv gestreuten Protonentherapie ist bei den 9 gepaarten Lungenhälften evaluiert im Rahmen dieser Arbeit zu finden: 2.81 Gy gegenüber 3D-CRT und 2.61 Gy gegenüber IMRT. Die Protonen zeichnen sich in der Studie von Chang auch im Bezug auf die Schonung der Risikoorgane Herz, Ösophagus und Rückenmark aus. Diese Tendenz ist bei den hier evaluierten Plänen zu beobachten, wobei die gescannten Protonen meist den passiv gestreuten Protonen überlegen sind. Der Vergleich der IMRT und IMPT bei 5 Patienten

mit einem Paraspinal-Tumor⁶ zeigt in der Studie von Weber [Weber 2004] eine deutliche Reduktion der mittleren Dosis unter anderem für das Herz und die Lunge. Bei einer vorgeschriebenen Dosis von 50.4 Gy bzw. CGE liefern die IMRT und IMPT folgende mittlere Dosiswerte (medianer Wert) für das Herz und die Lunge: 17.3 und 19.4 Gy vs. 0.7 und 3 CGE. Eine derart hohe Reduktion durch die gescannten Protonen konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht gefunden werden. Die unterschiedlichen Tumorentitäten und ihre Lokalisation macht eine Gegenüberstellung der Ergebnisse des Lungenkarzinoms resultierend aus der Dissertation und jene aus der Studie von Weber schwierig. Bis heute existiert noch keine einzige Studie über die Behandlung des Lungenkarzinoms mit gescannten Protonen. Einer der Gründe wird auf jeden Fall die Problematik der Atembewegung sein. Erste Erfahrungen mit der IMPT wurden am Paul Scherrer Institut bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren und Weichteiltumoren bei Kindern gesammelt [Timmermann 2006, 2007]. Aus den Bestrahlungsplanungsstudien von Baumert [Baumert 2004] und Stenecker [Stenecker 2006] geht hervor, dass die IMPT bei Kopf-Hals-Tumoren den konventionellen Protonen und der IMRT im Bezug auf die Schonung der Risikoorgane überlegen ist. Die alleinige Protonentherapie und die kombinierte Photonen-Protonen-Therapie beim Lungenkarzinom zeigen vielversprechende Überlebensraten und eine erhöhte Tumorkontrolle in den Arbeiten von Bush [Bush 1999 und 2004] und Nihei [Nihei 2006].

Im Kapitel 11 wird gezeigt, wie hoch die Abweichung der berechneten NTCPs mit unterschiedlichen Modellen, Modell Parametern und Reduktionsschemen für den selben Bestrahlungsplan des Patienten sein kann. Dies lässt die Frage entstehen, welches Modell, welches Parameter Set und welche Reduktionsmethode zur Evaluierung konkurrierender Bestrahlungspläne in der klinischen Routine herangezogen werden sollen. Es erscheint sinnvoll, für jedes Organ jenes Set (Modell, Parameter und Reduktion) zu verwenden, das die höchste NTCP liefert. Diese Sets für die einzelnen Risikoorgane sind dem Kapitel 11 zu entnehmen. Zu beachten ist, dass die Sets nur für einen bestimmten Dosisbereich die höchste NTCP liefern. Der NTCP Wert soll vor allem neben dem resultierenden Dosis-Volumen-Histogramm und der dreidimensionalen Dosisverteilung dem Radioonkologen eine Entscheidungshilfe bieten. Die mittlere NTD, V_{20} und V_{30} können ebenfalls als Grundlage dienen, in Konkurrenz stehende Pläne zu selektieren. Ein sehr guter Zusammenhang dieser Werte mit der berechneten NTCP und der Kurvenverlauf unterschiedlicher Sets sind in den Abbildungen 18, 19 und 23 bis 26 zu sehen. In einigen Studien wird die Pneumonitis Rate in der 3D-CRT in Abhängigkeit der bestrahlten Lungenvolumina, der berechneten NTCP und der Dosis untersucht. Manche Resultate dieser Arbeiten sind in der Tabelle 62 zusammengefasst. Es erweist sich als sehr schwierig einen Vergleich dieser Arbeiten durchzuführen, weil die Kriterien zur Definition der Pneumonitis sich

6 neben dem Rückenmark liegende Tumoren

oft unterscheiden, unterschiedliche NTCP Modell Parameter zur Evaluierung herangezogen werden und die applizierte Dosis und die Fraktionierung nicht einheitlich sind.

Referenz	applizierte Dosis (Frak.) [Gy]	Patienten	RP Endpunkt	V _x [%]	RP Rate [%]	NTCP [%]	RP Rate [%]	mittlere Lungendosis [Gy]	RP Rate [%]				
[Oetzel 1995]*	50-60 (2 od. 2.5)	46	alle Grade [§]			22.8 [†] 39.8 [†]	0 20	20.1 23.8	0 20				
[Graham 1999]**	50-70 (1.8 bis 2)	99	Grad \geq 2 [§]	V ₂₀ <22	0			<10	0				
				V ₂₀ =22-31	7			11-20	9				
				V ₂₀ =32-40	13			21-30	24				
				V ₂₀ >40	36			>30	25				
[Kwa 1998]**	35-92 (1.6 bis 2.5)	400	Grad \geq 2 [§]						0-8 ^b	5			
									8-16	11			
									16-24	18			
									24-36	43			
[Hernando 2001]**	26-86.4 (2)	201	alle Grade ^{&}	V ₃₀ ≤18	6			<10	10				
				V ₃₀ >18	24			2.5-8.8	18	10-20	16		
								8.9-18	16	21-30	27		
								19-79	33	>30	44		
[Tsuji no 2003]**	48-66 (1.8 bis 2)	71	Grad \geq 2 ^{&}	V ₂₀ ≤20	8.7								
				V ₂₀ =21-25	18.3								
				V ₂₀ =26-30	51								
				V ₂₀ ≥31	85								
[Kim 2005]**	54-66 (1.8 bis 2)	76	Grad \geq 3 [§]	V ₂₀ <32	0								
				V ₂₀ =32-41	8					<17 [†]	0	<10	0
				V ₂₀ ≥42	40					17-49	8	10-14.9	11
				V ₃₀ <25	0								
				V ₃₀ =25-34	11								
				V ₃₀ ≥35	39					≥50	37	≥15	45

*Daten zur ipsilateralen Lunge. **Daten für beide Lungenhälften (gepaarte Lunge). §,„Radiation Therapy Oncology Group“ Kriterien, [§],„Southwest Oncology Group“ Kriterien, [&],„Common Toxicity Criteria“ (Version 2), [†]Lyman Modell/Kutcher Reduktion/Burman Parameter, ^{††}Lyman Modell/Kutcher Reduktion/Kwa Parameter. ^bAngabe der Dosis in NTD („normalized total dose“)

Tab. 62: RP Rate in Abhängigkeit von V_x, NTCP und der mittleren Lungendosis

RP=„radiation pneumonitis“, V_x=prozentueller Volumenanteil, welcher die Dosis x überschreitet, NTCP=Normalgewebekomplikationsrate, Frak.=Fraktionierung

Die mittlere Lungendosis zeigt eine statistische Signifikanz für die Pneumonitis Rate in den Studien von Kim [Kim 2005], Hernando [Hernando 2001] und Yorke [Yorke 2002]. In der letzten Studie beschränkt sich die Signifikanz vor allem auf die ipsilaterale und die gesamte Lunge. Im Gegensatz zu diesen Arbeiten findet Graham unter den 99 untersuchten Patienten keine signifikante Korrelation zwischen Pneumonitis und der mittleren Lungendosis [Graham 1999]. In dieser Studie und weiteres auch in der Studie von Tsujino [Tsujino 2003] wird V₂₀ als statistisch signifikant angegeben. Aus Yorkes Arbeit resultiert, dass diese Korrelation für V₂₀ nur für die ipsilaterale Lunge gilt, jedoch nicht für die contralaterale und gesamte Lunge [Yorke 2002].

Die berechnete NTCP der gesamten Lunge zeigt in den Arbeiten von Hernando und Yorke eine statistische Signifikanz für die strahleninduzierte Pneumonitis. Seppenwoolde gibt an, dass bei den im Rahmen seiner Studie untersuchten Patienten die mittlere Lungendosis der genaueste Prognosefaktor für die Entstehung von strahleninduzierter Pneumonitis ist [Seppenwoolde 2003]. Eine eindeutige Aussage über Parameter, welche die Entstehung von Pneumonitis begünstigen, kann auf Grund unterschiedlicher Resultate nicht gemacht werden.

Der in dieser Arbeit angegebene Zusammenhang zwischen V_{20} , V_{30} , der mittleren NTD und NTCP beruht nicht auf der Überprüfung der statistischen Signifikanz, da die geringe Patientenzahl keine gute Basis darstellt. Eine erste Analyse durch lineare Regression zeigt vor allem einen Zusammenhang der Größen V_{20} und V_{30} mit der mittleren NTD und der NTCP für die Lunge.

Als ein wesentlicher Punkt muss hier erwähnt werden, dass die individuelle Evaluierung für den einzelnen Patienten basierend auf der NTCP oft auf berechnete Werte unter 5% beruht. Auf die klinische Nachweisgrenze der NTCP wird in den bekannten Studien und Publikationen nicht eingegangen. Die in dieser Arbeit angegebenen NTCPs sollen daher als theoretisch berechnete Werte betrachtet werden, deren klinischer Nachweis offen bleibt. Sie dienen hauptsächlich dem Vergleich der Modelle untereinander und der Bestimmung der Abweichung der Ergebnisse für unterschiedliche Modell Parameter. Ihr relativer Wert ist sehr hilfreich im Bezug auf das Plan Ranking und die Evaluierung konkurrierender Pläne.

Die Modelle und Parameter zur NTCP Berechnung wurden ursprünglich für die 3D-konforme Photonentherapie entwickelt. Obwohl sie in der Literatur oft auch für andere Modalitäten eingesetzt werden, sollte ihre Gültigkeit für die IMRT [Moiseenko 2004], die Protonentherapie aber auch für die Brachytherapie mit Vorsicht betrachtet werden.

Die Abb. 58 veranschaulicht den Verlauf der NTCP für das Lyman Modell mit den Burman Parametern und das Källman s Modell mit den Gagliardi Parametern in Abhängigkeit der Dosis und des bestrahlten Lungenvolumenanteils. Das letztgenannte Set zeigt für die Lunge der evaluierten Patienten (einzelnes Organ) in der Lyman Reduktion ($v=1$) meist die höchste NTCP. Dies ist nur bis zu einer Dosis von ca. 19 Gy der Fall. Ab diesem Wert dominiert das Lyman Modell (Burman Parameter). Der gleiche Kurvenverlauf (gelbe Kurve) ist ebenfalls bei den berechneten Werten in der Abb. 18 zu sehen. Im Vergleich zum Källman s Modell zeigt das Lyman Modell einen wesentlich steileren Anstieg der NTCP mit der Dosis. Für ein bestimmtes Volumen steigt mit zunehmender Dosis der Unterschied in der NTCP resultierend aus beiden Modellen.

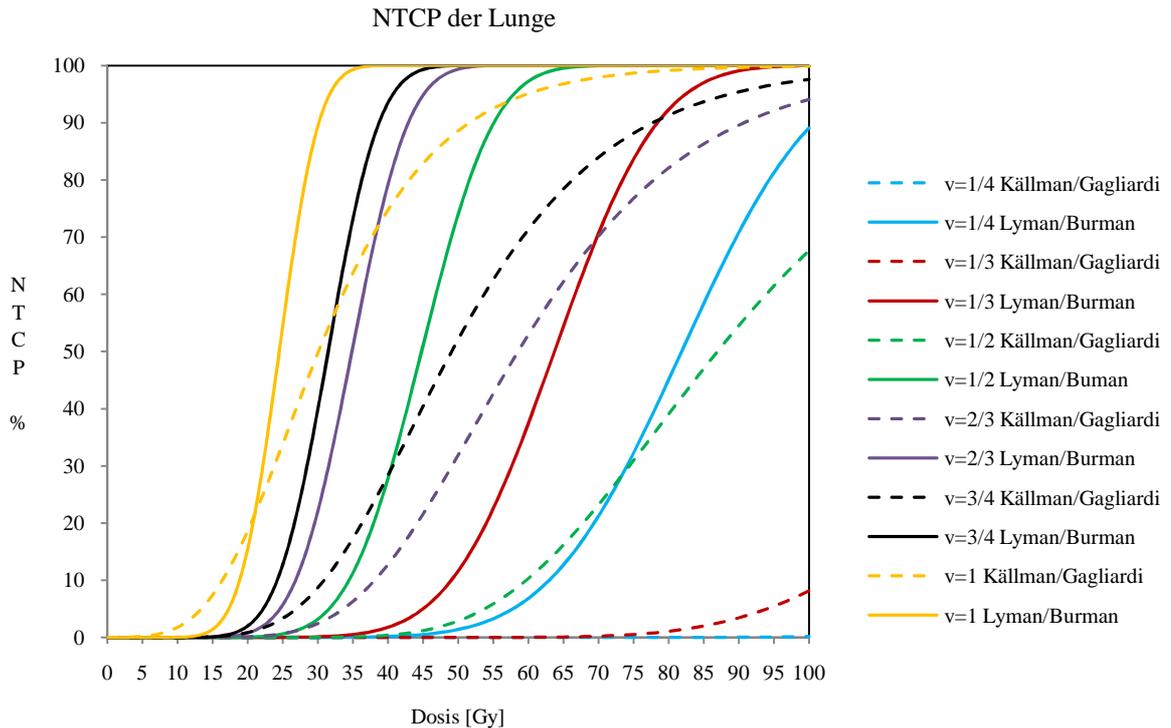


Abb. 58: NTCP Kurve der Lunge berechnet mit dem Källman s Modell (Gagliardi Parameter) und Lyman Modell (Burman Parameter)

In der Studie von Ragazzi [Ragazzi 1999] liefert das Lyman Modell mit den Burman Parametern im Vergleich zum Källman s Modell mit den Källman Parametern höhere NTCP Werte für die ipsilaterale Lunge. Die Berechnung wird ohne DVH Reduktion durchgeführt. Bei den Resultaten der Dissertation ist eine ähnliche Tendenz der NTCP (berechnet mit Reduktion) zu beobachten (siehe Tabelle 16).

Bei der Evaluierung des Lyman Modells und unter anderem des Källman Modells für den Fall des Lungenkarzinoms folgt aus der Arbeit von Tsougos eine gute Übereinstimmung der NTCP Resultate der Lunge aus dem Lyman Modell mit den klinischen Daten, wenn die Seppenwoolde Parameter zur Berechnung herangezogen werden [Tsougos 2007]. Hier wird das Parameter Set von Seppenwoolde auch für die ipsilaterale Lunge verwendet und liefert mit dem Lyman Modell und der Kutcher Reduktion eine gute Prognose der Pneumonitis. In der Originalarbeit von Seppenwoolde werden die Modell Parameter für die Lunge als gepaartes Organ angegeben. Eine gute Übereinstimmung der berechneten NTCPs mit den klinischen Daten findet auch Kong unter Verwendung des Lyman Modells und der Seppenwoolde Parameter [Kong 2006].

Am Beispiel des Ösophagus wird in der Tabelle 29 gezeigt, wie sehr das Plan Ranking vom verwendeten NTCP Modell und der Reduktionsmethode abhängt. Das Lyman Modell und Källman s Modell zeigen für die Lyman und Kutcher Reduktion ein unterschiedliches Ranking. Aus dieser Tabelle ist weiteres zu sehen, dass die IMPT Pläne im Vergleich zu den 3D-

konformen Photonenplänen eine höhere mittlere NTCP liefern. Dieses Ergebnis resultiert daraus, dass es bei 5 Patienten zu einer Überlappung des PTVs mit der Speiseröhre kommt und die geschnittenen Protonen im Allgemeinen eine bessere Dosisauslastung des PTVs zeigen (Abbildung 36). Der Ösophagus als ein serielles Organ reagiert strahlenempfindlicher auf die maximal applizierte Dosis im Vergleich zur mittleren Dosis. Diese Eigenschaft, welche sich auch in der berechneten NTCP widerspiegelt, wird sehr gut in den Abbildungen 28 und 29 dargestellt. Sowohl Burman [Burman 1991] als auch Källman [Källman 1992] gehen von einem kleinen Volumeneffekt und hoher seriellen Struktur dieses Risikoorgans aus. Beim Vergleich von mehreren Bestrahlungstechniken der Photonentherapie mit der IMPT zeigt Muzik, dass die IMPT vor allem dann einen wesentlichen Vorteil in der Schonung der Risikoorgane mit sich bringt, wenn diese eine parallele Struktur (großer Volumeneffekt) aufweisen [Muzik 2008].

Es ist sehr fragwürdig, ob sich die NTCP Berechnung als eine aussagekräftige Methode zum Plan Ranking eignet, da z.B. die Resultate der dosimetrischen Parameter (Mittelwerte aus der Tab. 31), im Gegensatz zu den Resultaten aus der NTCP Berechnung, die IMPT als die bestschonende Modalität auszeichnen.

Der unterschiedliche Verlauf der NTCP aus dem Lyman Modell, Schultheiss Modell und den beiden Källman Modellen, welche in der Abb. 59 für die Speiseröhre dargestellt werden, zeigt vor allem mit zunehmender Dosis und sinkendem Volumen eine steigende Abweichung des Källman s Modells und Schultheiss Modells vom Lyman Modell und Källman k Modell.

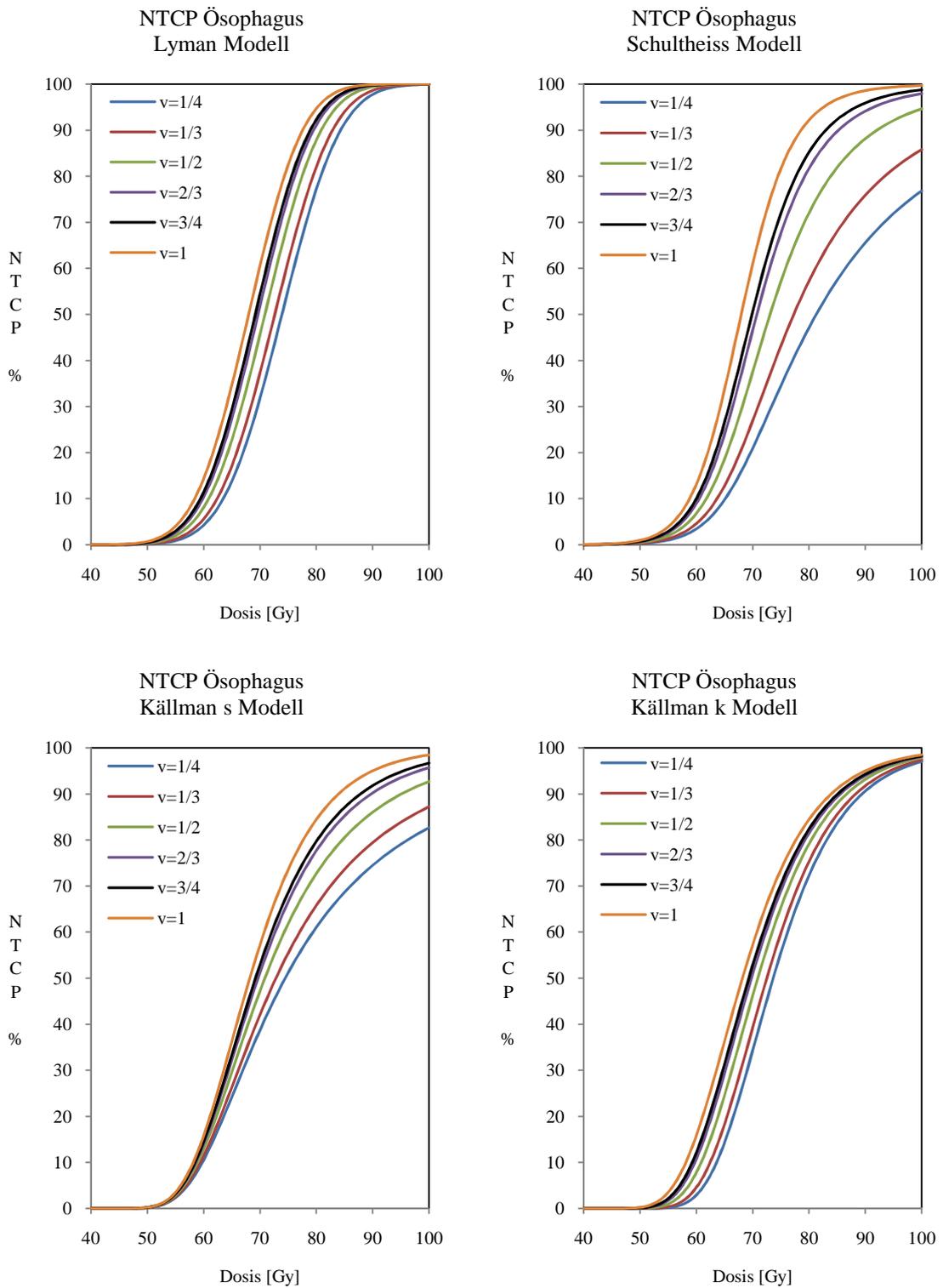


Abb. 59: NTCP Kurven des Ösophagus resultierend aus unterschiedlichen Modellen in Abhängigkeit der bestrahlten Volumenanteile $v=1/4$ bis 1

Als weiteres Beispiel für die große Abweichung in der NTCP soll auf die Tabelle 35 erstellt für das Herz verwiesen werden. Hier ist individuell für jeden Patienten die NTCP berechnet mit der Kutcher Reduktion (2 verschiedene Volumenparameter n) und berechnet ohne Reduktion aufgelistet. Die Abb. 60 zeigt den unterschiedlichen NTCP Verlauf des Källman s Modells für das Parameter Set von Källman und Gagliardi. Zu beachten ist, dass das Källman Parameter Set einen steileren Kurvenverlauf zeigt und erst ab etwa 37 Gy für alle Volumina einen NTCP Wert ungleich Null liefert. Im Hochdosisbereich dominiert für ein bestimmtes Volumen das Källman Parameter Set und liefert höhere NTCPs. Die genannten Parameter Sets gehen von unterschiedlicher Serialität s für das Herz aus. Källman gibt für s einen Wert von 0.2 an. Im Gegensatz dazu gibt Gagliardi eine Serialität von 1 an. Dies ist mit einer stark seriellen Struktur gleichzusetzen. Es muss erwähnt werden, dass diese Sets auf unterschiedlich definierten Endpunkten, Perikarditis (Källman) und strahleninduzierter Herz mortalität (Gagliardi), basieren. Der Unterschied zwischen den definierten Endpunkten wird als eher klein angenommen.

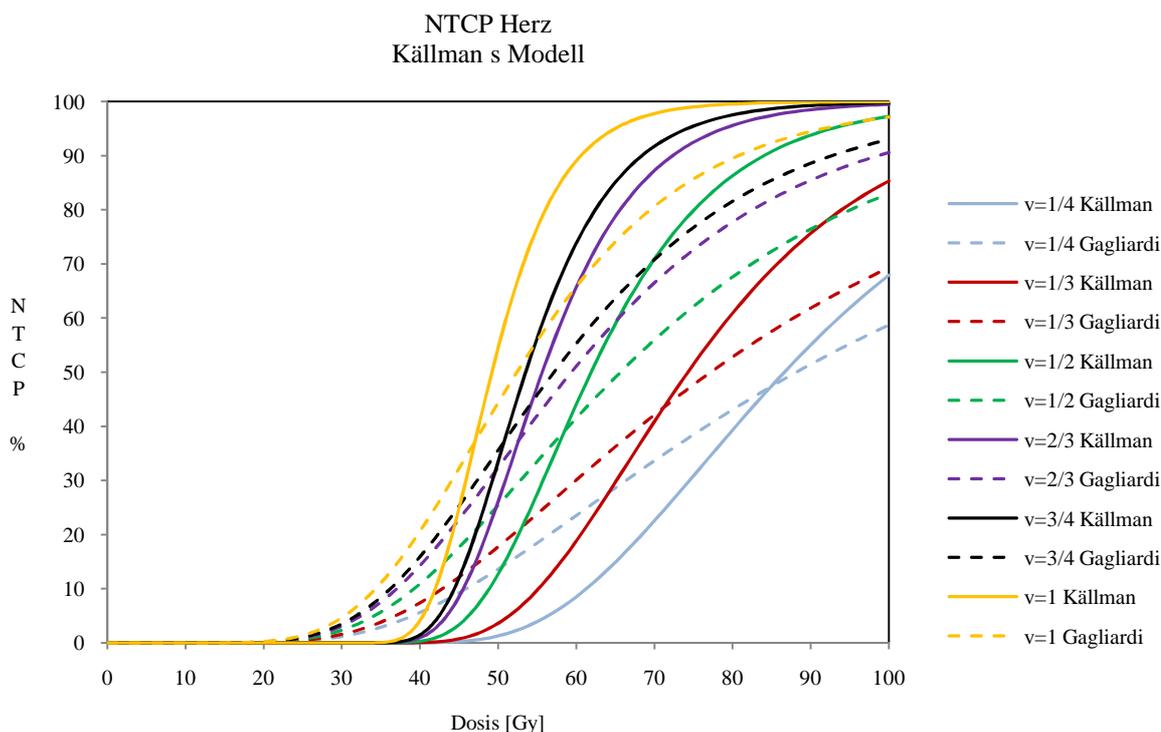


Abb. 60: NTCP Kurven für das Herz mit dem Källman s Modell und Källman und Gagliardi Parametern in Abhängigkeit der bestrahlten Volumenanteile $v=1/4$ bis 1

Die max. Dosis unter den 10 Lungenpatienten für das Herz ist 65.13 Gy für ein effektives Volumen von 0.03 (entspricht 3%), und das max. effektive Volumen beträgt 0.13 (entspricht 13%) für eine max. Dosis von 61.69 Gy. Die Kurven in der Abbildung 61 zeigen, dass für beide Wertepaare das Parameter Set von Gagliardi die höhere NTCP im Vergleich zu den Källman Parametern liefert. Aus diesem Grund resultiert die max. NTCP unter den 10 Lungenpatienten

immer aus dem erstgenannten Set. Ab einer bestimmten Dosis dominiert für ein definiertes Volumen das Källman Modell mit den Källman Parametern (siehe Abb. 60).

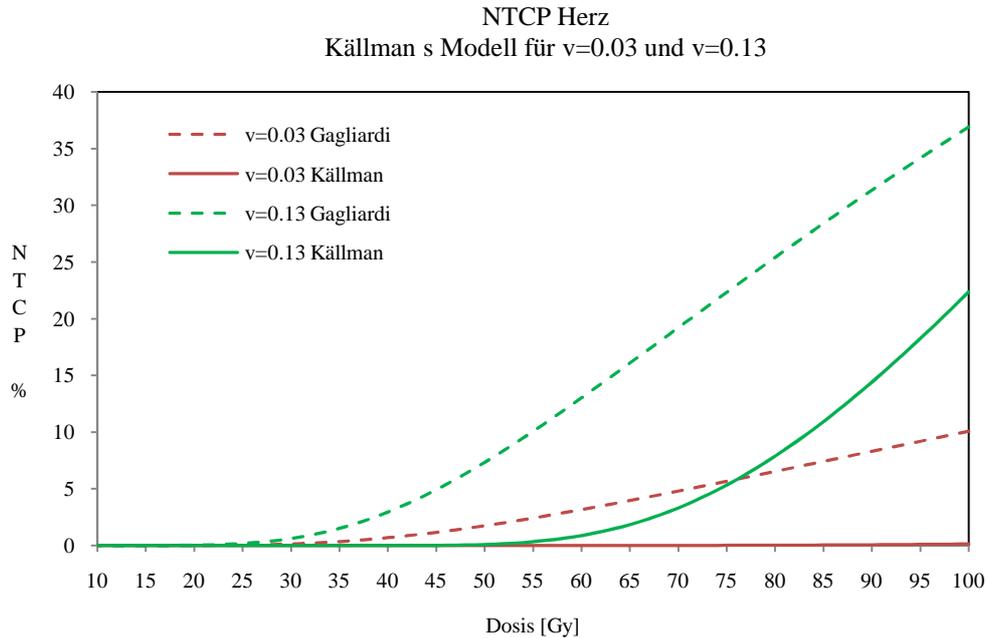


Abb. 61: NTCP Kurve für das Herz resultierend aus dem Källman Modell mit den Parametern von Gagliardi und Källman für einen bestrahlten Volumenanteil von $v=0.03$ und $v=0.13$

Als Ergänzung und zur Veranschaulichung des Lyman Modells wird in Abb. 62 der Kurvenverlauf mit den Burman Parametern gezeigt. Mit zunehmender Dosis unterscheiden sich die Kurvenverläufe des Lyman Modells für ein bestimmtes Volumen immer mehr von jenen des Källman s Modells (vgl. Abb. 60).

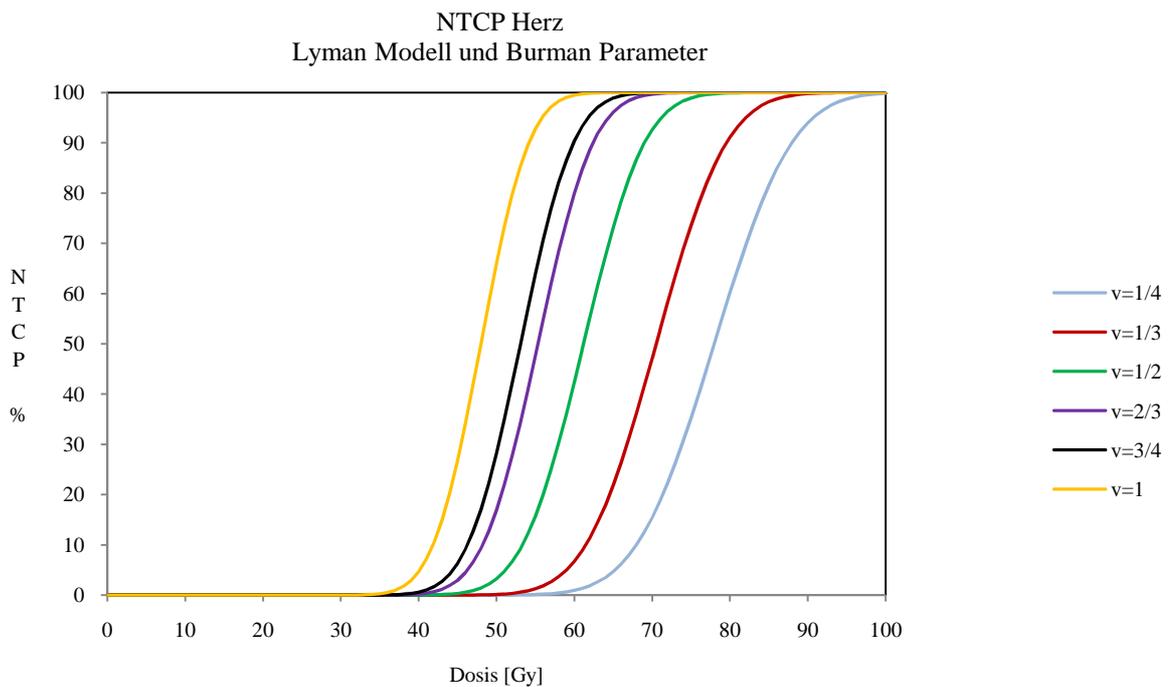


Abb. 62: NTCP Kurven für das Herz resultierend aus dem Lyman Modell und den Burman Parametern in Abhängigkeit der bestrahlten Volumenanteil $v=1/4$ bis 1

In der Literatur wird vor allem die steigende Dosis pro Fraktion als ein wesentlicher Faktor angegeben, der eine Zunahme des Perikarditis-Risikos bewirkt [Stewart 1995, Martel 1998].

Die fehlende, präzise Kenntnis über die Reaktion unterschiedlicher Organe auf Strahlung und ihre Strahlensensibilität spiegelt sich besonders in den berechneten NTCPs und der Abweichung der Modelle und Parameter voneinander wieder. Die Berechnung der NTCP bringt einige Annahmen und somit Unsicherheiten mit sich. Als erstes sei die Reduktion der dreidimensionalen Dosisverteilung aus dem Bestrahlungsplanungsprogramm auf eine zweidimensionale Darstellung des Dosis-Volumen-Histogramms erwähnt. Die NTCP Berechnung basiert auf dem DVH und oft auf der Reduktion des DVHs. Weiteres wird von einer homogenen Strahlensensibilität der Substrukturen des Risikoorgans ausgegangen. Dies wird in Tierversuchen wiederlegt [Liao 1995, Tucker 1997].

Um neben der NTCP auch die Dosisauslastung des Zielvolumens zu berücksichtigen, sind eine Tumor-EUD und TCP Berechnung hilfreich. Die Tabellen 41 und 42 zeigen die gemittelten Werte für Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome. Hier ist zu sehen, dass die Differenz in der TCP zwischen den Modalitäten relativ gering und womöglich klinisch nicht nachweisbar ist. Als Beispiel soll hier das mittlere Resultat der 3D-konformen Photonentherapie von 74.13% mit jenem der gescannten Protonen von 80.43% im Falle des Adenokarzinoms verglichen werden. Dies ergibt eine Differenz von 6.3% in der TCP für die gleiche vorgeschriebene Dosis von 60 Gy bzw. CGE. Es ist möglich, dass diese Differenz in der klinischen Praxis nachweisbar ist, jedoch wird es z.B. im Falle des Plattenepithelkarzinoms bei einem Vergleich der passiv gestreuten Protonen und der IMRT mit einer TCP Differenz von 2.36% eher schwierig sein, die klinische Relevanz zu zeigen. Die Parameter von Okunieff, welche zur Berechnung der TCP der Lungenpatienten herangezogen wurden, resultieren aus Studien basierend auf der Elektronen- und Photonentherapie. Ihre Gültigkeit für die Protonentherapie muss mit Vorsicht betrachtet werden. Johansson zeigt in seiner Bestrahlungsplanungsstudie des Hypopharynx⁷-Karzinoms, dass die berechneten TCPs der Pläne mit gescannten Protonen (ohne 3D Optimierung mit inverser Planung) keinen signifikanten Unterschied zu jenen der IMRT Pläne aufweisen. Beide Methoden stehen in Konkurrenz zu einander und liefern höhere TCP Werte im Vergleich zur 3D-CRT [Johansson 2004].

Bei der Berechnung der Tumor-EUD wird sowohl für Photonen als auch für Protonen ein identer Wert von 0.5 für SF₂ angenommen. Generell ist dieser Wert auf Grund der höheren Biologischen Wirksamkeit für Protonen niedriger (ca. 0.46⁸). Jedoch ist der Unterschied in der EUD für

⁷ Rachenkarzinom

⁸ folgt aus der Formel für das Zellüberleben

$SF_2=0.5$ und 0.46 minimal. Dies wurde anhand von einigen Fällen überprüft, wird aber hier nicht angeführt. Im Gegensatz zur TCP Berechnung zeichnet besonders die Tumor-EUD die bessere Dosisauslastung der Protonen aus. Dies wird für die gescannten Protonen durch das Plan Scoring weiter untermauert, welche für 6 von 8 Patienten das höchste Resultat liefern. In 7 von 8 Fällen zeigt die 3D-CRT den niedrigsten Wert des Plan Scorings unter den 4 Modalitäten.

Obwohl die IMPT in den meisten Fällen unter den 10 evaluierten Lungenpatienten die kleinste totale Komplikationsrate liefert, ist eine allgemeingültige Aussage über die bestschonende Modalität für den individuellen Patienten nicht möglich. Das bei der Einführung dieses Kapitels genannte mittlere Plan Ranking kann im Einzelfall variieren. Auch ein Vergleich der IMRT mit den passiv gestreuten Protonen zeigt z.B. bei den Patienten „400“, „LL0“ und „LL1“ eine höhere NTCP des Ösophagus für die Protonen (Tabelle 44). Beim Patient „LL0“ liefert die Gesamtbeurteilung der Pläne durch das Plan Scoring S einen höheren Wert für den IMRT Plan im Vergleich zu passiv gestreuten Protonen. Welche Modalität sich am besten für einen Patienten erweist, wird möglicherweise vor allem von der Tumorlokalität, Tumorgöße und den Dichteschwankungen des Gewebes, welches die Teilchen durchqueren, abhängen.

12.2 Diskussion der Prostatapatienten

Bei der Evaluierung basierend auf der mittleren NTD resultieren die 3D-konformen Photonenpläne in die höchste Dosisbelastung für alle Risikoorgane (Rektum, Rektumwand, Blase und Hüftknochen). Werden die gemittelten NTCP Werte aus der Kutcher Reduktion für das Plan Ranking herangezogen, liefern im Falle der Blase die IMRT Pläne die schlechteste Schonung (Tabelle 55). Das Ranking der Modalitäten basierend auf der NTCP hängt bei den 4 Prostatapatienten vor allem davon ab, welches Modell, welche Parameter und welche Reduktionsmethode bei der Berechnung verwendet werden. Dies wird anhand eines Beispiels in der Tabelle 52 gezeigt. Hier stellt sich die Frage, ob die NTCP Berechnung für die Gegenüberstellung unterschiedlicher Modalitäten geeignet ist. Obwohl die Abweichung der NTCP Werte und der dosimetrischen Parameter für das definierte Rektumvolumen und jenes der Rektumwand relativ klein ist, sollte für eine möglichst repräsentative Dosisbelastung und der daraus folgenden NTCP die Rektumwand auf den CT-Schichten eingezeichnet werden. In individuellen Fällen zeigt sich, dass das Plan Ranking davon abhängt, ob ein Rektum oder eine Rektumwand definiert wird. Bei den hier evaluierten Patienten wurde kein Rektumballon eingesetzt. Somit muss angenommen werden, dass die Resultate der Dosiswerte und daraus resultierend die NTCP nicht ganz der Realität entsprechen, da bei jeder Bestrahlung sich die Lage der Risikoorgane durch die Organfüllung und somit auch die der Prostata ändern. Bei gleichen Dosis-Volumen-Vorgaben der IMRT und IMPT für alle Organe in der inversen Planung stehen

diese zwei Modalitäten im Bezug auf die Schonung des Rektums und der Rektumwand oft in Konkurrenz zueinander. Auch die passiv gestreuten Protonen liefern ähnliche Ergebnisse wie die IMRT und IMPT. Der Unterschied zwischen den drei Modalitäten in der Schonung ist relativ klein (Tab. 45, 46 und 51), wobei die IMRT Pläne die schlechteste Dosisauslastung liefern (Abb. 50). Um die Dosisauslastung des PTVs in der IMRT zu verbessern, müssten die Dosis-Volumen-Vorgaben erhöht werden. Die IMPT mit der höchsten Dosisauslastung des PTVs zeichnet sich trotz der Überlappung des PTVs mit der Rektumwand und der Blase als die bestschonende Modalität aus. Aus der Bestrahlungsplanungsstudie von Trofimov resultiert eine Reduktion der mittleren (physikalischen) Dosis mit passiv gestreuten Proton vs. IMRT um 26% für das Rektum und um 20% für die Blase. Mit gescannten Protonen wird eine weitere Reduktion gegenüber passiv gestreuten Protonen erreicht [Trofimov 2007]. In der Studie von Mock sind die mittleren (physikalischen) Dosiswerte der passiv gestreuten Protonen und der IMRT für die Rektumwand 23.22 CGE vs. 41.74 Gy und für die Blase 10.78 CGE vs. 18.92 Gy [Mock 2005]. Die im Rahmen der Dissertation evaluierten Pläne der passiv gestreuten Protonen und der IMPT liefern im Vergleich zur IMRT eine Reduktion der mittleren NTD um etwa 4% und 19% für die Rektumwand und um 23% und 20% für die Blase.

Die sehr unterschiedlich definierten Toleranzdosen der publizierten Parameter von Källman ($TD_{50}=55$ Gy) und Cheung ($TD_{50}=53.6$ Gy) führen im Vergleich zu den Burman Parametern ($TD_{50}=80$ Gy) zu einer hohen Abweichung der berechneten NTCPs für das Rektum und der Rektumwand. Cheung geht im Gegensatz zu Källman und Burman von einer stark parallelen Struktur des Rektums aus [Zhang 2006]. Dies resultiert aus dem definierten Volumenparameter n und der Serialität s (Tabelle 11). Wie es aus den Maximal- und Minimalwerten der NTCP aufgelistet in den Tabellen 45 und 46 ersichtlich ist, liefern alle anderen Parameter Sets und Modelle ähnliche NTCP Resultate für das Rektum und die Rektumwand. Die Abhängigkeit der berechneten NTCP von Reduktionsschemen und die daraus resultierende hohe Abweichung spiegelt sich besonders in der Tabelle 54 für die Blase wieder. Sehr hohe Unterschiede liefern das Källman s Modell und das Schultheiss Modell. Moiseenko empfiehlt diese Modelle ohne Reduktion zu verwenden [Moiseenko 2004]. In diesem Fall sollen die Resultate ähnlich jenen des Lyman Modells sein. Dies hängt natürlich auch von den verwendeten Parametern und der definierten Organstruktur ab und kann im Allgemeinen bei den 4 evaluierten Patienten mit einem Prostatakarzinom nicht gezeigt werden. Die Werte berechnet ohne Reduktion aus dem Källman Modell mit den Lind Parametern zeigen zu den Resultaten aus dem Lyman Modell (Burman Parameter) die kleinste Abweichung und sind in der Tabelle 63 für die IMRT Pläne angeführt.

		IMRT			
Modell	Parameter	Lyman Red.	Kutcher Red.	keine Red.	
prost1	Lyman	Burman	0	0	
	Källman s	Källman	0	11.61	2.59
		Lind	0	0.49	0
	Schultheiss	Burman	0	8.1	1.62
prost2	Lyman	Burman	0.14	0.3	
	Källman s	Källman	0	25.26	7.94
		Lind	0	8.01	1.17
	Schultheiss	Burman	0.34	21.38	6.05
prost3	Lyman	Burman	0.02	0.06	
	Källman s	Källman	0	20.75	5.86
		Lind	0	4.38	0.4
	Schultheiss	Burman	0.1	16.71	4.28
prost4	Lyman	Burman	0	0	
	Källman s	Källman	0	12.17	2.89
		Lind	0	0.96	0.02
	Schultheiss	Burman	0	8.76	1.92

Tab. 63: NTCP Ergebnisse der Blase (Red.=Reduktion)

Die NTCP Berechnung der Hüftknochen kann bei den hier evaluierten Patienten nicht als Grundlage für das Plan Ranking dienen, da die Toleranzdosis von 65 Gy (Burman Parameter) im Vergleich zu den applizierten Dosiswerten relativ hoch ist. Beide Protonenmodalitäten zeigen eine mittlere NTD unter 10 CGE, wohingegen die 3D-konforme Photonentherapie nahezu 30 Gy erreicht (Abb. 47 und 48). Dies ist aufgrund des Eindringverhaltens der Protonen ins Gewebe zu erwarten.

Sowohl aus der TCP als auch aus der EUD Berechnung kann keine Aussage über das Plan Ranking gemacht werden. Hier ist der Unterschied zwischen den Modalitäten vernachlässigbar klein und spiegelt die Tendenz der Dosisauslastung des PTVs, welche in der Abbildung 50 zu sehen ist, nicht wieder. Zu erwähnen ist, dass die TCP und die EUD für den Tumor (=Prostata) und nicht für das PTV berechnet wurden. Somit zeigt dieses Resultat, dass alle evaluierten Modalitäten eine ähnliche Dosisverteilung zwar im Tumolvolumen aber nicht im PTV liefern.

12.3 Diskussion der Mammapatienten

Beim Vergleich der EBRT mit der PDR für die 10 Patientinnen mit einem Mammakarzinom ermöglicht die NTCP Berechnung der Lunge und des Herzen aufgrund der niedrig applizierten Dosiswerten keine Gegenüberstellung dieser Modalitäten. Ähnlich niedrige NTCP Resultate findet Bovi in seiner Bestrahlungsplanungsstudie der 3D-CRT vs. Brachytherapie [Bovi 2007]. Hier muss erwähnt werden, dass die NTCP Modelle und ihre Parameter ursprünglich aus der 3D-konformen Photonentherapie stammen und ihre Gültigkeit für die Brachytherapie vor allem wegen dem hohen Dosisgradienten mit Vorsicht betrachtet werden soll. Es existiert keine Studie, welche beweist, dass die Toleranzdosen, die NTCP Modelle und die Reduktionsschemen aus der

externen Strahlentherapie auf die Brachytherapie übertragen werden können [Moiseenko 2008]. Um einen relativen NTCP Vergleich und eine erste Evaluierung durchzuführen, wurden die Relative Effektivität (RE) und die Biologisch-Effektive (BED) Dosis für jeden einzelnen physikalischen Dosiswert des differentiellen DVHs resultierend aus den Plänen der Brachytherapie berechnet. Diese Vorgangsweise basiert auf die Aussage von Dale, dass jeder Wert der BED oder RE nur an dem Dosispunkt gültig ist, für den diese Parameter berechnet werden [Dale 2000].

Wie aus der Abbildung 54 ersichtlich ist, zeigen die gemittelten Volumina V_{10-90} die wesentlich höhere Schonung der Risikoorgane Lunge und Herz in der PDR im Vergleich zur EBRT. Bovi berichtet ebenfalls von der höheren Dosisbelastung der Lunge und des gesunden Brustvolumens in der externen Strahlentherapie des Mammakarzinoms [Bovi 2007]. Betrachtet man die gemittelten Wertepaare (NTD_{max}, V_{eff}) für das Herz in der Abbildung 55, dann zeigt die PDR ein höheres effektiv bestrahltes Volumen (2.56%) im Vergleich zur EBRT (0.76%), jedoch wird dieses Volumen mit einer viel geringen Dosis belastet (8.40 Gy vs. 44.85 Gy). Welche Modalität sich auf Basis dieser Parameter als günstiger erweist, hängt vor allem davon ab, ob das Herz ein großes bestrahltes Volumen mit einer geringen Dosis oder ein kleineres bestrahltes Volumen mit einer höheren Dosis toleriert. Die Abbildung 53 zeigt eine um 0.49 Gy höhere mittlere physikalische Dosis für das Herz resultierend aus der PDR. Je nach Lage des ursprünglichen Tumors und möglicherweise mit einer höheren Patientenanzahl kann sich dieses Ergebnis für die Brachytherapie wesentlich verbessern. Diese Schlussfolgerung wird vor allem durch die abgebildeten Volumenanteil V_{10-90} (siehe Abb. 54) untermauert.

13. Anhang

13.1 Referenzen

[Agren 1995]

Agren C., Quantification of the response of heterogeneous tumours and organized normal tissues to fractionated radiotherapy, PhD Thesis (1995), Medical Radiation Physics, Stockholm University

[Ahnesjö 1987]

Ahnesjö A., Andreo P., Brahme A., Calculation and application of point spread functions for treatment planning with high energy photon beams, *Acta Oncol.* 26 (1987) 49-56

[Ahnesjö 1999]

Ahnesjö A., Aspradakis M., Dose calculations for external photon beams in radiotherapy, *Phys. Med. Biol.* 44 (1999) R99-R155

[Andreo 1991]

Andreo P., Monte Carlo techniques in medical radiations physics, *Phys. Med. Biol.* 36 (1991) 861-920

[Armstrong 2000]

Armstrong J., Mc Gibney C., The impact of three-dimensional radiation on the treatment of non-small cell lung cancer, *Radioth. Oncol.* 56 (2000) 157-167

[Barendsen 1982]

Barendsen G., Dose, fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8 (1982) 1981-1997

[Barnes 2001]

Barnes E., Murray B., Robinson D. et al, Dosimetric evaluation of lung tumor using breath hold at deep inspiration, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50 (2001) 1091-1098

[Baumert 2004]

Baumert B., Norton I., Lomax A. et al, Dose conformation of intensity-modulated stereotactic photon beams, proton beams and intensity modulated proton beams for intracranial lesions, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 60 (2004) 1314-1324

[Bethe 1930]

Bethe H., Zur Theorie des Durchganges schneller Korpuskularstrahlung durch Materie, *Annalen der Physik* 5 (1930) 325-400

[Bloch 1933]

Bloch F., Zur Bremsstrahlung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie, *Annalen der Physik* 5 (1933) 285-321

[Bohr 1913]

Bohr N., On the theory of the decrease of velocity of moving electrified particles on passing through matter, *Phil. Mag.* 25 (1915) 10-31

[Bortfeld 1990]

Bortfeld T., Bürkelbach J., Boesecke R. et al, Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy, *Phys. Med. Biol.* 35 (1990) 1423-1434

[Bortfeld 1994]

Bortfeld T., Kahler D., Waldron T. et al, X-ray field compensation with multileaf collimators, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28 (1994) 723-730

[Bortfeld 1997]

Bortfeld T., An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams, *Med. Phys.* 24 (1997) 2024-2033

[Bortfeld 1998]

Bortfeld T., Stein J., Schlegel W., Inverse Planung und Bestrahlungstechniken mit intensitätsmodulierten Feldern, *Strahlenphysik für die Radioonkologie*, Hrsg. Richter J. und Flentje M., Thieme Verlag 1998

[Bortfeld 1999]

Bortfeld T., Optimized planning using physical objectives and constraints, *Semin. Radiat. Oncol.* 9 (1999) 20-34

[Bortfeld 2002]

Bortfeld T., Schlegel W., Bendl R. et al, *Bestrahlungsplanung, Medizinische Physik 2*, Hrsg. Schlegel W. und Bille J., Springer Verlag 2002

[Bovi 2007]

Bovi J., Qi S., White J. et al, Comparison of three accelerated partial breast irradiation techniques: treatment effectiveness based upon biological models, *Radioth. Oncol.* 84 (2007) 226-232

[Boyer 1985]

Boyer A, Mok E., A photon dose distribution model employing convolution calculations, *Med. Phys.* 12 (1985) 169-177

[Bragg 1905]

Bragg W., Kleemann R., On the α -particles of radium and their loss of range in passing through various atoms and molecules, *Phil. Mag.* 10 (1905) 318-340

[Brahme 1982]

Brahme A., Roos J., Lax I., Solution of an integral equation encountered in rotation therapy, *Phys. Med. Biol.* 27 (1982) 1221-1229

[Brahme 1988]

Brahme A., Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques, *Radiother. Oncol.* 12 (1988) 129-140

[Brahme 1995]

Brahme A., Treatment optimization using physical and radiobiological objective function, *Medical Radiology*, Hrsg. Smith A., Springer Verlag 1995

[Brenner 1999]

Brenner D., Hall E., Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 43 (1999) 1095-1101

[Breuer 2000]

Breuer H., Smit B., Interaction of Protons with Matter, *Proton Therapy and Radiosurgery*, Springer Verlag 2000

[Brown 1991]

Brown A., Urie M., Barest G. et al, Three-dimensional photon treatment planning for Hodgkin's disease, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21 (1991) 205-215

[Brugmans 1999]

Brugmans M., Van Der Horst A., Lebesque J. et al, Beam intensity modulation to reduce the field size for conformal irradiation of lung tumors: a dosimetric study, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 43 (1999) 893-904

[Burman 1991]

Burman C., Kutcher G., Emami B. et al, Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21 (1991) 123-135

[Bush 1999]

Bush D., Slater J., Bonnet R. et al, Proton-beam radiotherapy for early-stage lung cancer, *Chest* 116 (1999) 1313-1319

[Bush 2004]

Bush D., Slater J., Shin B. et al, Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer, *Chest* 126 (2004) 1198-1203

[Chang 2006]

Chang J., Zhang X., Wang X. et al, Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in stage I or stage III non-small-cell lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65 (2006) 1087-1096

[Cheung 2003]

Cheung P., Sixel K., Tirona R. et al, Reproducibility of lung tumor position and reduction of lung mass within the planning target volume using active breathing control (ABC), *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57 (2003) 1437-1442

[Cheung 2004]

Cheung R., Tucker S., Ye J. et al, Characterization of rectal normal tissue complication probability after high-dose external beam radiotherapy for prostate cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 58 (2004) 1513-1519

[Chu 1993]

Chu W., Ludewigt B., Renner T., Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams, *Rev. Sci. Instrum.* 64 (1993) 2055-2122

[Chu 2006]

Chu W., Overview of light-ion beam therapy, LBNL 59883 (2006),

<http://repositories.cdlib.org/lbnl/LBNL-59883>, Juli 2008

[CWG 2001]

IMRT Collaborative Working Group, Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51 (2001) 880-914

[Dale 1985]

Dale R., The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy, *Br. J. Radiol.* 58 (1985) 515-528

[Dale 1998]

Dale R., Jones B., The clinical radiobiology of brachytherapy, *Br. J. Radiol.* 71 (1998) 465-483

[Dale 2000]

Dale R., Jones B., Regarding Giap and Massullo, *IJROBP* 1999;45:1355-1358, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48 (2000) 304-305

[De Jaeger 2003]

De Jaeger K., Hoogeman M., Engelsman M. et al, Incorporating an improved dose-calculation algorithm in conformal radiotherapy of lung cancer: re-evaluation of dose in normal lung tissue, *Radioth. Oncol.* 69 (2003) 1-10

[Debus 2002]

Debus J., Kraft G., *Hadronentherapie* (2002),

www.bio.gsi.de/PUBS/Debus_Hadronentherapie.pdf, Juni 2008

[DEGRO 2005]

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik, Leitlinien zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT) 2005:

http://www.degro.org/dav/html/download/pdf/IMRT_Leitlinie.pdf, Juli 2008

[Derycke 1998]

Derycke S., De Gerssem W., Van Duyse B. et al, Conformal radiotherapy of stage III non-small cell lung cancer: a class solution involving non-coplanar intensity-modulated beams, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41 (1998) 771-777

[Dosoretz 1992]

Dosoretz D., Katin M., Blitzer P. et al, Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: Results and implications for future treatment strategies, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 24 (1992) 3-9

[Ekberg 1998]

Ekberg L., Holmberg O., Wittgren L. et al, What margins should be added to clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer?, *Radioth. Oncol.* 48 (1998) 71-77

[Emami 1991]

Emami B., Lyman J., Brown A. et al, Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21 (1991) 109-122

[Erridge 2003]

Erridge S., Seppenwoolde Y., Muller S. et al, Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer, *Radioth. Oncol.* 66 (2003) 75-85

[Fippel 2004]

Fippel M., Soukup M., A Monte Carlo dose calculation algorithm for proton therapy, *Med. Phys.* 31 (2004) 2263-2273

[Ford 2002]

Ford E., Mageras G., Yorke E. et al, Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 52 (2002) 522-531

[Fowler 1984]

Fowler J., What next in fractionated radiotherapy?, *Br. J. Cancer* 49 Suppl. VI (1984) 285-300

[Fowler 1989]

Fowler J., The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy: a review, *Br. J. Radiol.* 62 (1989) 679-694

[Fowler 2001]

Fowler J., Chappell R., Ritter M., Is α/β for prostate tumors really low?, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50 (2001) 1021-1031

[Fowler 2006]

Fowler J., Practical time-dose evaluations, or how to stop worrying and learn to love linear quadratics, *Technical Basis of Radiation Therapy*, Hrsg. Levitt S., Purdy J., Perez C. und Vijayakumar S., Springer Verlag 2006

[Freund 2006]

Freund U., Harms W., Mammakarzinom, Strahlentherapie, Hrsg. Wannemacher M., Debus J. und Wenz F., Springer Verlag 2006

[Gagliardi 1996]

Gagliardi G., Lax I., Ottolenghi A. et al, Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer – application of the relative seriality model, *Br. J. Radiol.* 69 (1996) 839-846

[Gagliardi 2000]

Gagliardi G., Bjöhle J., Lax I. et al, Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 46 (2000) 373-381

[Gärtner 1999]

Gärtner V., Albes J., Brugger W. et al, Bronchialkarzinom (Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge), Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (Stand November 1999)

[Gottschalk 1992]

Gottschalk B., Koehler A., Schneider R. et al, Multiple coulomb scattering of 160 MeV protons, *Nucl. Instr. and Meth. B74* (1992) 467-490

[Graham 1999]

Graham M., Purdy J., Emami B. et al, Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC), *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45 (1999) 323-329

[Hanley 1999]

Hanley J., Debois M., Mah D. et al, Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45 (1999) 603-611

[Harada 2002]

Harada T., Shirato H., Ogura S. et al, Real-time tumor-tracking radiation therapy for lung carcinoma by the aid of insertion of a gold marker using bronchofiberscopy, *Cancer* 95 (2002) 1720-1727

[Hartmann 2006]

Hartmann G., Schlegel W., *Physikalische Grundlagen, Strahlentherapie*, Hrsg. Wannemacher M., Debus J. und Wenz F., Springer Verlag 2006

[Hayakawa 1999]

Hayakawa K., Mitsuhashi N., Saito Y. et al, Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer, *Lung Cancer* 26 (1999) 137-142

[Hernando 2001]

Hernando M., Marks L., Bentel G. et al, Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 210 patients with lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51 (2001) 650-659

[Hilbig 2002]

Hilbig M., Hanne R., Kneschaurek P. et al, Entwicklung eines inversen Bestrahlungsplanungssystems mit linearer Optimierung, *Z. Med. Phys.* 12 (2002) 89-96

[Hogstrom 1981]

Hogstrom K., Mills M., Almond P., Electron beam dose calculations, *Phys. Med. Biol.* 26 (1981) 445-459

[Holthusen 1936]

Holthusen H., Erfahrungen über Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzenanwendung zur Verhütung von Schäden, *Strahlentherapie* 57 (1936) 254-269

[Hong 1996]

Hong L., Goitein M., Bucciolini M. et al, A pencil beam algorithm for proton dose calculations, *Phys. Med. Biol.* 41 (1996) 1305-1330

[ICRU 40]

ICRU-Report 40, The Quality Factor in Radiation Protection 1986

[ICRU 50]

ICRU-Report 50, Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy 1993

[ICRU 62]

ICRU-Report 62, Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU-Report 50) 1999

[Jackson 1993]

Jackson A., Kutcher G., Probability of radiation-induced complications for normal tissues with parallel architecture subject to non-uniform irradiation, *Am. Assoc. Phys. Med.* 20 (1993) 613-625

[Jackson 1995]

Jackson A., Ten Haken R., Robertson J. et al, Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31 (1995) 883-891

[Johansson 2004]

Johansson J., Blomquist E., Montelius A. et al, Potential outcomes of modalities and techniques in radiotherapy for patients with hypopharyngeal carcinoma, *Radioth. Oncol.* 72 (2004) 129-138

[Källman 1992a]

Källman P., Agren A., Brahme A., Tumor and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery, *Int. J. Radiat. Biol.* 62 (1992) 249-262

[Källman 1992b]

Källman P., Lind B., Brahme A., An algorithm for maximizing the probability of complication-free tumour control in radiation therapy, *Phys. Med. Biol.* 37 (1992) 871-890

[Kauczor 2006]

Kauczor H., Drings P., Ley S., Bronchialkarzinom, Radiologische Diagnostik in der Onkologie, Band 1, Hrsg. Layer G., van Kaick G. und Delorme S., Springer Verlag 2006

[Khater 2004]

Khater A., Polonium-210 budget in cigarettes, Journal of Environmental Radioactivity 71 (2004) 33-41

[Kim 2005]

Kim T., Cho K., Pyo H. et al, Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer, Radiology 235 (2005) 208-215

[Kirkpatrick 1983]

Kirkpatrick S., Gelatt C., Vecchi M., Optimization by simulated annealing, Science 220/4598 (1983) 671-680

[Kong 2006]

Kong F., Hayman J., Griffith K. et al, Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 65 (2006) 1075-1086

[Kraft 2000]

Kraft G., Tumor therapy with heavy charged particles, Progress in Particle and Nuclear Physics 45 (2000) 473-544

[Krieger 1997]

Krieger H., Dosisverteilungen perkutaner Photonenstrahlung, Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz, Band 2, Teubner Verlag 1997

[Krieger 2007]

Krieger H., Grundlagen der Strahlenphysik und des Strahlenschutzes, Teubner Verlag 2007

[Kutcher 1989]

Kutcher G., Burman C., Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16 (1989) 1623-1630

[Kwa 1998]

Kwa S., Lebesque J., Theuws J. et al, Radiation pneumonitis as function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 42 (1998) 1-9

[Langer 1996]

Langer M., Brown R., Morrill S. et al, A genetic algorithm for generating beam weights, Med. Phys. 23 (1996) 965-971

[Lebesque 1991]

Lebesque J., Keus R., The simultaneous boost technique: the concept of relative normalized total dose, *Radiother. Oncol.* 22 (1991) 45-55

[Lee 1999]

Lee C., Tait D., Nahum A. et al, Comparison of proton therapy and conformal X-ray therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC), *Br. J. Radiol.* 72 (1999) 1078-1084

[Leibel 1991]

Leibel S., Ling C., Kutcher G. et al, The biological basis for conformal three-dimensional radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21 (1991) 805-811

[Liao 1995]

Liao Z., Travis E., Tucker S., Damage and morbidity from pneumonitis after irradiation of partial volumes of mouse lung, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32 (1995) 1359-1370

[Lind 2001]

Lind B., Nilsson J., Löf J. et al, Generalization of normalized dose-response gradient to non-uniform dose delivery, *Acta Oncologica* 40 (2001) 718-724

[Liu 2004]

Liu H., Koch N., Starkschall G. et al, Evaluation of internal lung motion for respiratory-gated radiotherapy using MRI: part II – margin reduction of internal target volume, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 60 (2004) 1473-1483

[Lomax 1999]

Lomax A., Intensity modulation methods for proton radiotherapy, *Phys. Med. Biol.* 44 (1999) 185-205

[Low 2006]

Low D., Lu W., Purdy J. et al, Intensity-Modulated Radiation Therapy, Technical Basis of Radiation Therapy, Hrsg. Levitt S., Purdy J., Perez C. und Vijayakumar S., Springer Verlag 2006

[Lyman 1985]

Lyman J., Complication probability assessed from dose-volume histograms, *Radiat. Res.* 104 (1985) S13-S19

[Lyman 1987]

Lyman J., Wolbarst A., Optimization of radiation therapy, III: a method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13 (1987) 103-109

[Lyman 1989]

Lyman J., Wolbarst A., Optimization of radiation therapy, IV: a dose-volume histogram reduction algorithm, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17 (1989) 433-436

[Ma 1999]

Ma C., Mok E., Kapur A. et al, Clinical implementation of a Monte Carlo treatment planning system, *Med. Phys.* 26 (1999) 2133-2143

[Maciejewski 1986]

Maciejewski B., Taylor J., Withers H., Alpha/beta value and the importance of size of dose per fraction for late complications in the supraglottic larynx, *Radioth. Oncol.* 7 (1986) 323-326

[Mackie 1985]

Mackie T., Scrimger J., Battista J., A convolution method of calculation dose for 15-MV x rays, *Med. Phys.* 12 (1985) 188-196

[Mageras 2001]

Mageras G., Yorke E., Rosenzweig K. et al, Fluoroscopic evaluation of diaphragmatic motion reduction with a respiratory gated system, *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2 (2001) 191-200

[Mah 1987]

Mah K., Van Dyk J., Keane T. et al, Acute radiation induced pulmonary damage: a clinical study on the response to fractionated radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13 (1987) 179-188

[Marks 1997]

Marks L., Munley M., Bentel G. et al, Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39 (1997) 563-570

[Martel 1994]

Martel M., Ten Haken R., Hazuka M. et al, Dose-volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28 (1994) 575-581

[Martel 1998]

Martel M., Sahijdak W., Ten Haken R. et al, Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40 (1998) 155-161

[Meeks 1998]

Meeks S., Buatti J., Bova F. et al, Potential clinical efficacy of intensity-modulated conformal therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40 (1998) 483-495

[Miften 2000]

Miften M., Wiesmeyer M., Monthofer S. et al, Implementation of FFT convolution and multigrid superposition models in the FOCUS RTP system, *Phys. Med. Biol.* 45 (2000) 817-833

[Mock 2005]

Mock U., Bogner J., Georg D. et al, Comparative treatment planning on localized prostate carcinoma: Conformal photon- versus proton-based radiotherapy, *Strahlenther. Onkol.* 7 (2005) 448-455

[Mohan 1986]

Mohan R., Chui C., Differential pencil beam dose computation model for photons, *Med. Phys.* 13 (1986) 64-73

[Moiseenko 2003]

Moiseenko V., Craig T., Bezjak A. et al, Dose-volume analysis of lung complications in the radiation treatment of malignant thymoma: a retrospective review, *Radioth. Oncol.* 67 (2003) 265-274

[Moiseenko 2004]

Moiseenko V., Kron T., Van Dyk J., Biologically-based treatment plan optimization: a systematic comparison of NTCP models for tomotherapy treatment plans, XIVth ICCR May 10-13, Seoul, Korea (2004), 461-463

[Moiseenko 2008]

persönliche Diskussion mit Prof. Vitali Moiseenko per Email

[Molière 1948]

Molière G., Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen II, Mehrfach- und Vielfachstreuung, *Z. Naturforschung* 3a (1948) 78-97

[Murshed 2004]

Murshed H., Liu H., Liao Z. et al, Dose and volume reduction for normal lung using intensity-modulated radiotherapy for advanced-stage non-small-cell lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 58 (2004) 1258-1267

[Muzik 2008]

Muzik J., Soukup M., Alber M., Comparison of fixed-beam IMRT, helical tomotherapy and IMPT for selected cases, *Med. Phys.* 35 (2008) 1580-1592

[NCI 2005]

The National Cancer Institute Guidelines for the use of intensity-modulated radiation therapy in clinical trials 2005, http://atc.wustl.edu/home/NCI/IMRT_NCI_Guidelines_v4.0.pdf, Juli 2008

[Newcomb 1993]

Newcomb C., Van Dyk J., Hill R., Evaluation of isoeffect formulae for predicting radiation-induced lung damage, *Radioth. Oncol.* 26 (1993) 51-63

[Niemierko 1991]

Niemierko A., Goitein M., Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture, *Radioth. Oncol.* 20 (1991) 166-176

[Niemierko 1997]

Niemierko A., Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose, *Med. Phys.* 24 (1997) 103-110

[Nihei 2006]

Nihei K., Ogino T., Ishikura S. et al, High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65 (2006) 107-111

[Nocedal 1999]

Nocedal J., Wright S., Numerical Optimization (Springer Series in Operations Research and Financial Engineering), Springer Verlag 1999

[Oelfke 2002]

Oelfke U., Physikalische Wechselwirkungen ionisierender Strahlung mit Materie, Medizinische Physik 2, Hrsg. Schlegel W. und Bille J., Springer Verlag 2002

[Oetzel 1995]

Oetzel D., Schraube P., Hensley F. et al, Estimation of pneumonitis risk in three-dimensional treatment planning using dose-volume histogram analysis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33 (1995) 455-460

[Okunieff 1995]

Okunieff P., Morgan D., Niemierko A. et al, Radiation dose-response of human tumors, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32 (1995) 1227-1237

[Onishi 2003]

Onishi H., Kuriyama K., Komiyama T., A new irradiation system for lung cancer combining linear accelerator, computed tomography, patient self-breath-holding, and patient directed beam-control without respiratory monitoring devices, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56 (2003) 14-20

[Ostapiak 1997]

Ostapiak O., Zhu Y., Van Dyk J., Refinements of the finite-size pencil beam model of three-dimensional photon dose calculation, *Med. Phys.* 24 (1997) 743-750

[Paganetti 2002a]

Paganetti H., Niemierko A., Ancukiewicz M. et al, Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 53 (2002) 407-421

[Paganetti 2002b]

Paganetti H., Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles, *Phys. Med. Biol.* 47 (2002) 747-764

[Pedroni 1995]

Pedroni E., Bacher R., Blattmann H. et al, The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: conceptual design and practical realization, *Med. Phys.* 22 (1995) 37-53

[Peres 2002]

Peres A., Hiromoto G., Evaluation of ^{210}Pb and ^{210}Po in cigarette tobacco produced in Brazil, *Journal of Environmental Radioactivity* 62 (2002) 115-119

[Petti 1996]

Petti P., Evaluation of a pencil-beam dose calculation technique for charged particle radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35 (1996) 1049-1057

[Phillips 1992]

Phillips M., Pedroni E., Blattmann H. et al, Effects of respiratory motion on dose uniformity with a charged particle scanning method, *Phys. Med. Biol.* 37 (1992) 223-234

[Preiser 1998]

Preiser K., Bortfeld T., Hartwig K. et al, Inverse Strahlentherapieplanung für intensitätsmodulierte Photonenfelder, *Der Radiologe* 38 (1998) 228-234

[Press 2002]

Press W., Teukolsky S., Vetterling W. et al, *Numerical recipes in C++*, Cambridge University Press 2002

[Ragazzi 1999]

Ragazzi G., Cattaneo G., Fiorino C. et al, Use of dose-volume histograms and biophysical models to compare 2D and 3D irradiation techniques for non-small cell lung cancer, *Br. J. Radiol.* 72 (1999) 279-288

[Rancati 2004]

Rancati T., Fiorino C., Gagliardi G. et al, Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101), *Radioth. Oncol.* 73 (2004) 21-32

[Redpath 1976]

Redpath A., Vickery B., Wright D., A new technique for radiotherapy planning using quadratic programming, *Phys. Med. Biol.* 21 (1976) 781-791

[Richter 1998a]

Richter J., Schwab F., *Charakterisierung und Eigenschaften von Dosisverteilungen, Strahlenphysik für die Radioonkologie*, Hrsg. Richter J. und Flentje M., Thieme Verlag 1998

[Richter 1998b]

Richter J., *Dosisberechnung, Strahlenphysik für die Radioonkologie*, Hrsg. Richter J. und Flentje M., Thieme Verlag 1998

[Rosen 1991]

Rosen I., Lane R., Morrill S. et al, Treatment plan optimisation using linear programming, *Med. Phys.* 18 (1991) 141-152

[Rosenzweig 2000]

Rosenzweig K., Hanley J., Mah D. et al, The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48 (2000) 81-87

[Ross 1990]

Ross C., Hussey D., Pennington E. et al, Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 18 (1990) 671-677

[Schultheiss 1983]

Schultheiss T., Models in radiotherapy: volume effects, *Med. Phys.* 10 (1983) 410-415

[Schulz-Ert. 2006]

Schulz-Ertner D., Debus J., Hadronentherapie, Strahlentherapie, Hrsg. Wannemacher M., Debus J. und Wenz F., Springer Verlag 2006

[Seppenwoolde 2002]

Seppenwoolde Y., Shirato H., Kitamura K. et al, Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 53 (2002) 822-834

[Seppenwoolde 2003]

Seppenwoolde Y., Lebesque J., De Jaeger K. et al, Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55 (2003) 724-735

[Shimizu 2000]

Shimizu S., Shirato H., Kagei K. et al, Impact of respiratory movement on the computed tomographic images of small lung tumors in three-dimensional (3D) radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 46 (2000) 1127-1133

[Shioyama 2003]

Shioyama Y., Tokuyue K., Okumura T. et al, Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small-cell lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56 (2003) 7-13

[Shirato 2000a]

Shirato H., Shimizu S., Kunieda T. et al, Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48 (2000) 1187-1195

[Shirato 2000b]

Shirato H., Shimizu S., Kitamura K. et al, Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48 (2000) 435-442

[Sibley 1998]

Sibley G., Jamieson T., Marks L. et al, Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: the Duke experience, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40 (1998) 149-154

[Sisterson 2005]

Sisterson J., Newsletter Particles 35 (2005),

<http://www.ptcog.com/particles/Particles%2035%20Jan%202005.pdf>, Juli 2008

[Skwarzec 2001]

Skwarzec B., Ulatowski J., Struminska D. et al, Inhalation of ^{210}Po and ^{210}Pb from cigarette smoking in Poland, *Journal of Environmental Radioactivity* 57 (2001) 221-230

[Slotman 1996]

Slotman B., Antonisse I., Njo K., Limited field irradiation in early stage ($T_{1-2}N_0$) non-small cell lung cancer, *Radioth. Oncol.* 41 (1996) 41-44

[Soukup 2005]

Soukup M., Fippl M., Alber M., A pencil beam algorithm for intensity modulated proton therapy derived from Monte Carlo simulations, *Phys. Med. Biol.* 50 (2005) 5089-5104

[Statistik Austria 2004]

Hackl M., Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich 2004, *Statistik Austria*

[Steiner 2007]

Steiner M., Hiersche L., Poppitz-Spuhler A. et al, Tabakrauch – die tägliche Dosis Polonium-210, *Umweltmedizinischer Informationsdienst* 1 (2007) 18-20

[Steneker 2006]

Steneker M., Lomax A., Schneider U., Intensity modulated photon and proton therapy for the treatment of head and neck tumors, *Radioth. Oncol.* 80 (2006) 263-267

[Stevens 2001]

Stevens C., Munden R., Forster K. et al, Respiratory-driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location and pulmonary function, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51 (2001) 62-68

[Talton 1990]

Talton B., Constable W., Kersh C., Curative radiotherapy in non-small cell carcinoma of the lung, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19 (1990) 15-21

[Thames 1982]

Thames H., Withers H., Peters L. et al, Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8 (1982) 219-226

[Timmermann 2006]

Timmermann B., Schuck A., Niggli F. et al, Protonentherapie mit „Spot-Scanning“ bei Rhabdomyosarkomen im frühen Kindesalter, *Strahlenther. Onkol.* 11 (2006) 653-659

[Timmermann 2007]

Timmermann B., Schuck A., Niggli F. et al, Spot-scanning proton therapy for malignant soft tissue tumors in childhood: first experiences at the Paul Scherrer Institute, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67 (2007) 497-504

[Travis 1987]

Travis E., Tucker S., Isoeffect models and fractionated radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13 (1987) 283-287

[Travis 1999]

Travis W., Colby T., Corrin B et al, *Histological typing of lung and pleural tumours (WHO)*, 3rd edition, Springer Verlag 1999

[Trofimov 2003]

Trofimov A., Bortfeld T., Optimization of beam parameters and treatment planning for intensity modulated proton therapy, *Technology in Cancer Research & Treatment* 2 (2003) 437-444

[Trofimov 2007]

Trofimov A., Nguyen P., Coen J. et al, Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69 (2007) 444-453

[Tsougos 2007]

Tsougos I., Nilsson P., Theodorou K. et al, NTCP modeling and pulmonary function tests evaluation for prediction of radiation induced pneumonitis in non-small-cell lung cancer radiotherapy, *Phys. Med. Biol.* 52 (2007) 1055-1073

[Tsujino 2003]

Tsujino K., Hirota S., Endo M. et al, Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55 (2003) 110-115

[Tucker 1997]

Tucker S., Liao Z., Travis E., Estimation of the spatial distribution of target cells for radiation pneumonitis in mouse lung, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 38 (1997) 1055-1066

[Van Dyk 1989]

Van Dyk J., Mah K., Keane T., Radiation-induced lung damage: dose-time-fractionation considerations, *Radioth. Oncol.* 14 (1989) 55-69

[Webb 1989]

Webb S., Optimization of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing, *Phys. Med. Biol.* 34 (1989) 1349-1370

[Webb 1991]

Webb S., Optimization of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing: 2. Inclusion of scatter in the 2D technique, *Phys. Med. Biol.* 36 (1991) 1227-1237

[Weber 2004]

Weber D., Trofimov A., Delaney T. et al, A treatment planning comparison of intensity modulated photon and proton therapy for paraspinal sarcomas, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 58 (2004) 1596-1606

[Weber 2006]

Weber K., Wenz F., Strahlenbiologische Grundlagen, Strahlentherapie, Hrsg. Wannemacher M., Debus J. und Wenz F., Springer Verlag 2006

[Wilson 1946]

Wilson R., Radiological use of fast protons, Radiology 47 (1946) 487-491

[Withers 1982]

Withers H., Thames H., Peters L., Differences in the fractionation response of acutely and late-reacting tissues, Progress in Radio-Oncology Vol. II, Hrsg. Karcher M., Kogelnik H. und Reinartz G., Raven Press New York 1982

[Withers 1988]

Withers H., Taylor J., Maciejewski B., Treatment volume and tissue tolerance, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14 (1988) 751-759

[Wong 1999]

Wong J., Sharpe M., Jaffray D. et al, The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 44 (1999) 911-919

[XiO[®]a]

User Manuel XiO[®] IMRT Training Guide, © 2006 by CMS Inc.

[XiO[®]b]

User Manuel XiO[®] Dose Calculation – FFT Convolution and Multigrid Superposition, © 2006 by CMS Inc.

[Yorke 2002]

Yorke E., Jackson A., Rosenzweig K. et al, Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 54 (2002) 329-339

[Zhang 2006]

Zhang M., Moiseenko V., Liu M. et al, Internal fiducial markers can assist dose escalation in treatment of prostate cancer: result of organ motion simulations, Phys. Med. Biol. 51 (2006) 269-285

[Zierhut 2006]

Zierhut D., Prostatakarzinom, Strahlentherapie, Hrsg. Wannemacher M., Debus J. und Wenz F., Springer Verlag 2006

13.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildungen gezeichnet nach:

[Abb. 1:](#) [Holthusen 1936]

Holthusen H., Erfahrungen über Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzenanwendung zur Verhütung von Schäden, *Strahlentherapie* 57 (1936) 254-269

[Abb. 2:](#) [Knedlitschek 2002]

Knedlitschek G., Weibezahn K., Biologische Grundlagen der Strahlenwirkung, *Medizinische Physik 2*, Hrsg. Schlegel W. und Bille J., Springer Verlag 2002

[Abb. 3:](#) [Weber 2006]

Weber K., Wenz F., *Strahlenbiologische Grundlagen, Strahlentherapie*, Hrsg. Wannemacher M., Debus J. und Wenz F., Springer Verlag 2006

[Abb. 4:](#) [Weber 2006]

Weber K., Wenz F., *Strahlenbiologische Grundlagen, Strahlentherapie*, Hrsg. Wannemacher M., Debus J. und Wenz F., Springer Verlag 2006

[Abb. 5:](#) [Krieger 2007]

Krieger H., Wechselwirkung ionisierender Photonenstrahlung, *Grundlagen der Strahlenphysik und des Strahlenschutzes*, Teubner Verlag 2007

[Abb. 6:](#) [Bortfeld 1998]

Bortfeld T., Stein J., Schlegel W., Inverse Planung und Bestrahlungstechniken mit intensitätsmodulierten Feldern, *Strahlenphysik für die Radioonkologie*, Hrsg. Richter J. und Flentje M., Thieme Verlag 1998

[Abb.7:](#) [Bortfeld 1998]

Bortfeld T., Stein J., Schlegel W., Inverse Planung und Bestrahlungstechniken mit intensitätsmodulierten Feldern, *Strahlenphysik für die Radioonkologie*, Hrsg. Richter J. und Flentje M., Thieme Verlag 1998

[Abb. 8:](#) [Schulz-Ert. 2006]

Schulz-Ertner D., Debus J., *Hadronentherapie, Strahlentherapie*, Hrsg. Wannemacher M., Debus J. und Wenz F., Springer Verlag 2006

[Abb. 9:](#) [Yock 2004]

Yock T., Tarbell N., Technology Insight: proton beam radiotherapy for treatment in pediatric brain tumors, *Nature Clinical Practice Oncology* 1 (2004) 97-103

[Abb. 10:](#) [Chu 1993]

Chu W., Ludewigt B., Renner T., Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams, *Rev. Sci. Instrum.* 64 (1993) 2055-2122

Abb. 12: [Bortfeld 1998]

Bortfeld T., Stein J., Schlegel W., Inverse Planung und Bestrahlungstechniken mit intensitätsmodulierten Feldern, Strahlenphysik für die Radioonkologie, Hrsg. Richter J. und Flentje M., Thieme Verlag 1998

Abb. 15: [Moiseenko 2000]

Moiseenko V., Battista J., Van Dyk J., Normal tissue complication probabilities: depending on choice of biological model and dose-volume histogram reduction scheme, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 46 (2000) 983-993

13.3 Publikationen im Rahmen der Dissertation

13.3.1 Poster 1 Lungenpatienten

OeGMP-AISCMP 2008 Abstract Form (Deadline March 21st, 2008)

Poster

Titel: Optimized treatment planning for lung carcinoma comparing modalities of photons and protons by different NTCP models

Autor(s): Teymournia L.¹, Poljanc K.¹, Aiginger H.¹, Schmidt W.², Hawliczek R.², Freund R.³

Institution(s): ¹TU Vienna - Atomic Institute of the Austrian Universities, ²Karl Landsteiner Association (SMZ-Ost, Department of Radiotherapy and Oncology), ³General Hospital Hietzing with Neurological Department Rosenhügel (Department of Radiotherapy)

Abstract

Purpose: Treatment plan modalities and their benefits were ranked by means of different Normal Tissue Complication Probability (NTCP) models and varying published model parameter sets.

Material and methods: Treatment plans were set up for 10 lung cancer patients. Each patient was planned using 3D-conformal photons, Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), passive scattered protons and scanned protons (IMPT). The prescribed total dose delivered to the PTV was 60 Gy and 60 CGE, respectively (2 Gy/fraction) following ICRU 50 criteria. For plan ranking and NTCP calculation the physical dose was converted into the normalized total dose (NTD) using the linear quadratic model with an α/β ratio of 3 Gy. NTCPs were calculated for the ipsilateral and contralateral lung, both lungs, esophagus, heart and spinal cord. The evaluation was based on Lyman's, Källman-s, Källman-k and Schultheiss model depending on the organ's architecture. Two different DVH reduction schemes proposed by Lyman and Kutcher were used.

Results: For 10 ipsilateral lungs the calculated mean NTCP (\pm SD) with different models and parameter sets was 3.58% (\pm 7.10%) for photons (range: 0-27.25%), 2.71% (\pm 6.26%) for IMRT (range: 0-24.52%), 0.91% (\pm 2.23%) for protons (range: 0-10.81%) and 0.28% (\pm 0.97) for IMPT (range: 0-5.51%) using Lyman's reduction scheme. In particular cases the difference between the two reductions was up to 24% for the NTCP of the same plan. For the contralateral lung all calculated NTCP values remained below 0.29%. Both lungs as one organ showed a similar plan ranking as for the ipsilateral lung. The highest NTCP for the other OAR was mostly reached using 3D-conformal photons and the lowest by scanned protons.

Conclusions: NTCP values calculated with different models, reduction schemes and parameter sets for the same plan and organ can vary up to 39%. Plan ranking showed scanned protons to be superior to other modalities in terms of sparing normal tissue.

OeGMP-AISCMP 2008 Abstract Form (Deadline March 21st, 2008)

Poster

Titel: Comparison of PDR Brachytherapy and External Beam Radiation Therapy in case of breast cancer

Autor(s): Teymournia L.¹, Berger D.², Kauer-Dorner D.², Poljanc K.¹, Seitz W.², Aiginger H.¹, Kirisits C.²

Institution(s): ¹TU Vienna - Atomic Institute of the Austrian Universities, ²Department of Radiotherapy, Medical University of Vienna

Abstract

Purpose: Pulsed Dose Rate Brachytherapy (PDR) was compared to External Beam Radiation Therapy (EBRT) in case of breast cancer. The benefits were figured out by evaluation of dosimetric parameters and calculating Normal Tissue Complication Probability (NTCP).

Material and methods: PDR plans were set up for 5 randomly chosen left sided breast cancer patients delivering a total dose of 50.4 Gy to the target (doserate 0.8 Gy/h). For EBRT 5 left sided breast cancer patients were planned using 3D-conformal tangential photon beams with a prescribed total dose of 50 Gy (2 Gy/fraction). For plan ranking and NTCP calculation the physical dose was first converted into the biologically effective dose (BED) and then into the normalized total dose (NTD) using the linear quadratic model with an α/β ratio of 3 Gy. In PDR the relative effectiveness (RE) was calculated for each dose bin of the differential dose volume histogram to get the BED. NTCPs were calculated for the ipsilateral lung and the heart as contoured on CT slices based on the Lyman-Kutcher-Burman/Martel model. Dosimetric parameters as V_{th} (% of total volume exceeding a threshold dose) and Jackson's f_{dam} (fraction of the organ damaged) were also used to figure out the benefits.

Results: The comparison of calculated NTCPs in PDR and EBRT showed no difference between these two modalities. All values were below 0.01%. The f_{dam} derived from EBRT was always higher (mean value 8.95% vs. 1.21% for the lung). The mean V_{10} and V_{20} of the lung related to BED were 6.32% and 1.72% for PDR vs. 11.72% and 9.59% for EBRT.

Conclusions: When using dosimetric parameters as V_{th} and f_{dam} , PDR was mostly superior to EBRT for sparing normal tissues. NTCP calculation as a single method of modality ranking showed a lack of information, especially when normal tissue was exposed to low radiation doses.

13.3.3 1. eingereichte Publikation Lungenpatienten

eingereicht am 13. Oktober 2008 bei der *Zeitschrift der Medizinischen Physik*

Optimization and evaluation of different radiation therapy modalities in case of lung cancer using photons and protons Comparison of Normal Tissue Complication Probability models

Teymournia Leila¹, Poljanc Karin¹, Kirisits Christian², Schmidt Werner³, Hüpfel Herbert⁴, Freund Ruth⁴, Aiginger Hannes¹

¹Vienna University of Technology-Atomic Institute of the Austrian Universities

²Medical University of Vienna (Department of Radiotherapy)

³Karl Landsteiner Institute (SMZ-Ost, Department of Radiotherapy and Oncology)

⁴General Hospital Hietzing with Neurological Department Rosenhügel (Department of Radiotherapy)

Abstract

The recent highly conformal radiation treatment modalities allow in most instances optimal dose coverage to the tumor and a reduction of applied dose to normal tissues. Charged particles, such as protons, particularly enable better sparing of the OAR (Organs At Risk) adjacent to the target volume.

In the context of this work different treatment modalities for lung carcinoma were evaluated and optimized by means of dosimetric parameters and NTCP (Normal Tissue Complication Probability) and TCP calculations (Tumor Control Probability). This included 3D-Conformal Radiation Therapy (3D-CRT), Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), passive scattered proton therapy and Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT, scanned protons). The NTCP calculation was based on different published models and parameter sets.

NTCP values calculated with different models and parameter sets varied up to 39% in single cases for the same treatment plan. Averaged plan ranking showed that scanned protons were superior to other modalities in terms of sparing normal tissue. This doesn't need to hold for particular cases.

In general the superior treatment modality varied from patient to patient, particularly when IMRT, IMPT and passive scattered protons were compared. The results showed that for single cases the IMRT competed with passive scattered protons. On average scanned protons resulted in the best normal tissue sparing with the highest PTV (planning target volume) coverage.

NTCP calculation and the subsequent plan ranking must be considered critically, because different models, parameter sets and reduction schemes result in different NTCP values for the same patient's treatment plan.

Keywords: lung carcinoma, photon therapy, proton therapy, NTCP models

Optimierung und Evaluierung unterschiedlicher Bestrahlungsmodalitäten mit Photonen und Protonen für das Lungenkarzinom

Vergleich der Modelle zur Berechnung der Normalgewebekomplikationsrate

Zusammenfassung

Die Bestrahlungsmodalitäten in der heute modernen Strahlentherapie erlauben eine konforme und in vielen Fällen eine optimale Anpassung der Felder auf den Tumor und eine Reduktion der applizierten Dosis im Normalgewebe. Vor allem geladene Teilchen, wie Protonen, ermöglichen aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften eine bessere Schonung der Risikoorgane, welche den Tumor umgeben.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht mit Hilfe von medizinphysikalischen und dosimetrischen Parametern und der NTCP- (Normalgewebekomplikationsrate) und TCP-Berechnung (Tumorkontrollrate) eine Optimierung und Evaluierung unterschiedlicher Therapiemodalitäten für das Lungenkarzinom durchzuführen. Diese beinhaltete die 3D-konforme Photonentherapie (3D-CRT), die intensitätsmodulierte Photonentherapie (IMRT), die passiv gestreute Protonentherapie und die intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT, gescannte Protonentherapie). Zur Berechnung der NTCP wurden verschiedene Modelle und Parameter herangezogen und deren Abweichung für den gleichen Bestrahlungsplan bestimmt. Diese Abweichung in der NTCP betrug in einzelnen Fällen bis zu 39%. Im Mittel zeichneten sich die gescannten Protonen durch die beste Schonung der Risikoorgane aus, jedoch muss dies für den Einzelfall nicht gelten.

Die Frage nach einer ausgezeichneten Therapiemodalität konnte meist nur für den individuellen Fall beantwortet werden, vor allem wenn ein Vergleich zwischen der IMRT, IMPT und den passiv gestreuten Protonen gezogen wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass bei einzelnen Patienten die Modalitäten IMRT und passiv gestreute Protonen in Konkurrenz stehen. Im Mittel zeichneten sich die gescannten Protonen meist als die bestschonende Modalität mit der höchsten Dosisauslastung des PTVs (planning target volume) aus.

Die NTCP Berechnung und das daraus folgende Plan Ranking muss als kritisch betrachtet werden, da unterschiedliche Modelle, Parameter und Reduktionsschemen zu unterschiedlichen Ergebnissen für den gleichen Bestrahlungsplan des Patienten führen.

Schlüsselwörter: Lungenkarzinom, Photonentherapie, Protonentherapie, NTCP Modelle

1 Introduction

In spite of technical advances in conventional radiotherapy with photons there is still the problem of insufficient radiation-induced damage for many malignant tumors and sparing the Organs At Risk (OAR). The use of higher doses in 3D-CRT (3D-Conformal Radiation Therapy) would successfully treat less radiation-sensitive lung tumors implicating the disadvantage of exceeding tolerance doses of normal tissue so that significant toxicity may occur. In radiation therapy of lung carcinoma the most dose-limiting aspects are particularly radiation induced pneumonitis, esophagitis, myelitis and pericarditis.

IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) allows better sparing of normal tissues in many tumor sites [1]. Compared to conventional radiotherapy of lung carcinoma, many groups showed a reduction in mean lung dose and other critical structures using intensity modulation [2, 3, 4]. Another dose-sparing approach is the use of passive scattered and scanned protons [5, 6, 7].

In IMPT (Intensity Modulated Proton Therapy) a proton pencil beam is scanned magnetically over the target volume, while both the energy and the intensity of the beam are modulated. IMPT can lead to significant improvements in proton therapy. Concerning the sparing of the OAR it is in many cases superior to passive scattered protons and IMRT according to published data [8, 9].

For calculating the NTCP (Normal Tissue Complication Probability) different models and DVH (dose volume histogram) reduction schemes are published in literature. In general the Lyman model [10, 11] is one of the most used models. NTCP calculation is a feasible approach for plan ranking and evaluating competing plans.

The purpose of this study was to rank treatment plan modalities and to figure out their benefits by means of different NTCP models in case of lung carcinoma. The variation in calculated NTCP

values depending on different published model parameter sets and two different reduction schemes were elaborated.

2 Material and methods

Treatment plans were performed for 10 patients suffering from lung cancer. Each patient was planned using 3D-CRT, IMRT, passive scattered protons and IMPT. A total of 40 plans were available for evaluation. The prescribed total dose delivered to the PTV (planning target volume) was 60 Gy and 60 CGE, respectively, using the standard fractionation scheme of 2 Gy / fraction.

Each patient underwent computed tomography (CT) in supine treatment position with a slice thickness of 3 or 5 mm. The machine energies used were 10 or 15 MeV for photons and 160 MeV, 250 MeV or 400 MeV for protons. 3D dose calculations were performed on the treatment planning software XiO® (Version 4.33.02, CMS®, St. Louis, MO USA) with tissue heterogeneity correction. All photon plans were set up using the superposition algorithm to account for the high lung tissue inhomogeneity. XiO® uses a conjugate gradient optimization algorithm (special type of gradient descent optimization algorithm) for IMRT and IMPT. For accuracy all proton plans were calculated with the pencil beam algorithm.

The PTV was obtained by 1 cm 3D expansion from the CTV (clinical target volume). The individual tumor movement caused by respiration and cardiac motion and the subsequent PTV margin for each patient was not taken into account. The planning target volumes ranged from 1159 cm³ to 3340 cm³. Four patients suffered from adenocarcinoma of the lung, four from squamous cell carcinoma and two from small cell carcinoma.

NTCP calculation was performed using the software “Dark Lord” developed by Vitali Moiseenko. For plan ranking and NTCP calculation the physical dose was converted into the normalized total dose (NTD) using the linear quadratic model [12, 13, 14] with an α/β ratio of 3 Gy. NTCPs were calculated for the ipsilateral lung excluding the PTV, contralateral lung, both lungs excluding the PTV, esophagus, heart and spinal cord. The evaluation was based on the Lyman model [10], Källman s model [15], Källman k model [15] and Schultheiss model [16] depending on the organ’s architecture (serial or parallel structure). Two different DVH reduction schemes proposed by Lyman [17] and Kutcher [18] were used. The models and parameter sets for NTCP calculation of each organ are listed in tables 1 to 5.

Dosimetric parameters such as V_{th} (percent of the total organ volume exceeding a threshold dose), EUD (effective uniform dose resulting from Lyman reduction), V_{eff} (effective volume resulting from Kutcher reduction), min., max. and mean doses were used for plan ranking and evaluation.

For the eight patients suffering from adenocarcinoma and squamous cell carcinoma TCP model parameter sets were available [31]: $TCD_{50}=51.87$ Gy and $\gamma_{50}=2.17$ for adenocarcinoma and $TCD_{50}=54.92$ Gy and $\gamma_{50}=2.04$ for squamous cell carcinoma (TCD_{50} =dose that locally controls 50% of tumors, γ_{50} =slope of the dose response curve). TCP calculation was performed using Okunieff’s model [31] and an α/β ratio of 10 Gy in the linear quadratic formula to get the NTD. The tumor EUD (equivalent uniform dose) similar to the EUD proposed by Niemierko [32] was calculated for all 10 patients to evaluate dose coverage assuming a SF_2 value (surviving fraction after 2 Gy) of 0.5 and that clonogen density does not change across the tumor volume.

model	parameter set		endpoint
Lyman [10]	Burman [19]	$TD_{50}=24.5 \text{ Gy} / n=0.87 / m=0.18$	pneumonitis
	Martel [20]	$TD_{50}=28 \text{ Gy} / n=0.87 / m=0.18$	
Källman s [15]	Källman [15]	$TD_{50}=24.5 \text{ Gy} / s=0.0061 / \gamma=2.1$	
	Gagliardi [21]	$TD_{50}=30.1 \text{ Gy} / s=0.01 / \gamma=0.97$	
	Mah [22]	$TD_{50}=26 \text{ Gy} / s=0.031 / \gamma=2$	

tab. 1: models and parameter sets for the lung as a single organ
 abbreviations: TD_{50} =tolerance dose for 50% complication probability, n=magnitude of the volume effect, m=steepness of the dose response function, s=relative seriality, γ =maximum normalized gradient

model	parameter set		endpoint
Lyman [10]	Moiseenko [23]	$TD_{50}=21.9 \text{ Gy} / n=0.8 / m=0.37$	pneumonitis
	Marks [24]	$TD_{50}=29.5 \text{ Gy} / n=0.87 / m=0.18$	
	Seppenwoolde [25]	$TD_{50}=30.8 \text{ Gy} / n=0.99 / m=0.37$	
	Kwa [26]	$TD_{50}=30.5 \text{ Gy} / n=1 / m=0.3$	
	De Jaeger [27]	$TD_{50}=29.2 \text{ Gy} / n=1 / m=0.45$	
Källman s [15]	Källman [15]	$TD_{50}=24.5 \text{ Gy} / s=0.0061 / \gamma=2.1$	
	Seppenwoolde [25]	$TD_{50}=34 \text{ Gy} / s=0.06 / \gamma=0.9$	
	Mah [22]	$TD_{50}=26 \text{ Gy} / s=0.031 / \gamma=2$	

tab. 2: models and parameter sets for both lungs as one organ
 abbreviations: TD_{50} =tolerance dose for 50% complication probability, n=magnitude of the volume effect, m=steepness of the dose response function, s=relative seriality, γ =maximum normalized gradient

model	parameter set		endpoint
Lyman [10]	Burman [19]	$TD_{50}=68 \text{ Gy} / n=0.06 / m=0.11$	clinical stricture / perforation
Källman s [15]	Källman [15]	$TD_{50}=68.2 \text{ Gy} / s=3.4 / \gamma=3$	
Källman k [15]	Källman [15]	$TD_{50}=68.2 \text{ Gy} / k=-0.47 / \gamma=3$	
Schultheiss [16]	Burman [19]	$TD_{50}=68 \text{ Gy} / \gamma=3.79$	

tab. 3: models and parameter sets for the esophagus
 abbreviations: TD_{50} =tolerance dose for 50% complication probability, n=magnitude of the volume effect, m=steepness of the dose response function, s=relative seriality, Källman s model: γ =maximum normalized gradient, Källman k model: k=magnitude of the volume effect, Schultheiss model: $\gamma=k/4$ with k=slope of the dose response curve

model	parameter set		endpoint
Lyman [10]	Burman [19]	$TD_{50}=48 \text{ Gy} / n=0.35 / m=0.1$	pericarditis
	Martel [28]	$TD_{50}=50.6 \text{ Gy} / n=0.636 / m=0.13$	
Källman s [15]	Källman [15]	$TD_{50}=49.2 \text{ Gy} / s=0.2 / \gamma=3$	cardiac mortality
	Gagliardi [29]	$TD_{50}=52.4 \text{ Gy} / s=1 / \gamma=1.28$	

tab. 4: models and parameter sets for the heart
 abbreviations: TD_{50} =tolerance dose for 50% complication probability, n=magnitude of the volume effect, m=steepness of the dose response function, s=relative seriality, γ =maximum normalized gradient

model	parameter set		endpoint
Lyman [10]	Burman [19]	$TD_{50}=66.5 \text{ Gy} / n=0.05 / m=0.175$	myelitis
Källman s [15]	Agren [30]	$TD_{50}=57 \text{ Gy} / s=1 / \gamma=6.7$	

tab. 5: models and parameter sets for the spinal cord
 abbreviations: TD_{50} =tolerance dose for 50% complication probability, n=magnitude of the volume effect, m=steepness of the dose response function, s=relative seriality, γ =maximum normalized gradient

3 Results

3.1 Results for the ipsilateral lung

The calculated maximum and mean NTCPs (\pm SD) for the 10 ipsilateral lungs with different models, parameter sets and two different reduction schemes are shown in table 6, dosimetric parameters in figure 1. The averaged plan ranking resulting from table 6 and figure 1 indicates that scanned protons are superior to other modalities in terms of sparing the ipsilateral lung. The highest NTCP and dosimetric values were on average achieved using 3D-CRT. Only in the low dose region (V_{10}) 3D-CRT showed lower values compared to IMRT (figure 1).

In most cases the Källman s model with the Gagliardi parameter set resulted in the highest calculated NTCP, but only when using the Lyman reduction scheme. Regarding the highest difference between Lyman and Kutcher reduction resulting from the above mentioned model and parameter set, the maximum value was 23.83% (identical patient and treatment plan)! In this study absolute NTCP values varied up to 39% for the same patient, the same plan and organ using different models, parameter sets and reduction schemes. Calculated values depended on the model and parameter set chosen. Table 7 shows the min. and max. calculated NTCP for each patient and for the same treatment plan using different models, parameter sets and reduction schemes.

Figure 2 depicts the good correlation between the mean NTD and calculated NTCP with two different models and parameter sets. The Källman s model leads to a higher NTCP for a mean NTD in the range of approximately 5 to 19 Gy. In figure 3 linear regression results in a good correlation for V_{20} and V_{30} with the mean NTD, which implies good correlation between calculated NTCP and V_{20} or V_{30} .

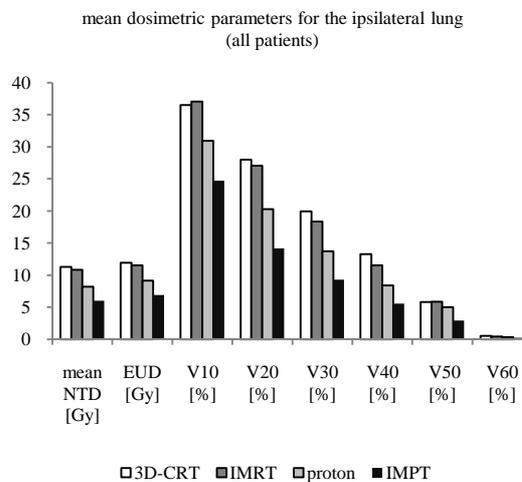


fig. 1: mean dosimetric values for the ipsilateral lung
NTD=normalized total dose, EUD=effective uniform dose,
 V_n =percent of the lung volume exceeding a threshold dose

	max. und mean NTCP for all patients[%]							
	3D-CRT		IMRT		proton		IMPT	
	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher	NTCP Lyman	NTCP Kutcher
maximum	27.25	38.73	24.52	36.27	10.81	8.75	5.51	1.25
mean	3.58	3.13	2.71	2.23	0.91	0.61	0.28	0.07
SD	7.10	8.06	6.26	6.93	2.23	1.85	0.97	0.24

tab. 6: max. and mean NTCP [%] for all patients and the ipsilateral lung calculated with different models and parameter sets

patient ID	NTCP [%]	3D-CRT		IMRT		proton		IMPT	
		NTCP Lyman	NTCP Kutcher						
300	min. NTCP	0	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	3.38	0.37	3.01	0.25	1.18	0.03	0.57	0
400	min. NTCP	0	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	4.46	0.81	3.80	0.47	2.32	0.12	0.59	0
500	min. NTCP	10.95	0	9.71	0	0.86	0	0	0
	max. NTCP	27.25	38.73	24.52	36.27	10.81	8.75	4.09	0.55
700	min. NTCP	0	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	0.03	0	0.04	0	0.02	0	0.02	0
SMZI	min. NTCP	0	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	1.88	0.09	0.69	0.01	0.17	0	0.09	0
SMZII	min. NTCP	0	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	0.59	0	2.59	0.18	1.20	0.03	0.24	0
SMZIII	min. NTCP	0.4	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	9.36	7.03	4.55	1.10	3.50	0.37	1.28	0.03
LL0	min. NTCP	3.6	0	0.83	0	0.71	0	0.01	0
	max. NTCP	15.84	21.05	10.73	9.83	10.42	7.65	5.51	1.25
LL1	min. NTCP	0	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	1.18	0.02	1.12	0.03	0.05	0	0.07	0
LL2	min. NTCP	0	0	0	0	0	0	0	0
	max. NTCP	1.87	0.09	1.92	0.10	0.88	0.01	0.22	0

tab. 7: calculated min. and max. NTCP for each patient and the ipsilateral lung with different models and parameter sets
NTCP Lyman=Lyman reduction, NTCP Kutcher=Kutcher reduction

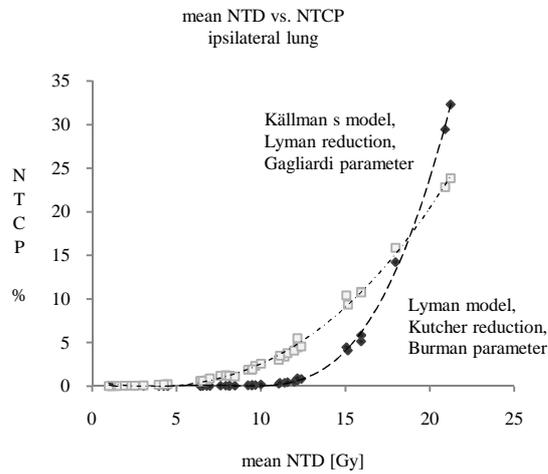


fig. 2: mean NTD vs. calculated NTCP using the Källman s model/Lyman reduction/Gagliardi parameter and Lyman model/Kutcher reduction/Burman parameter for all patients and the ipsilateral lung

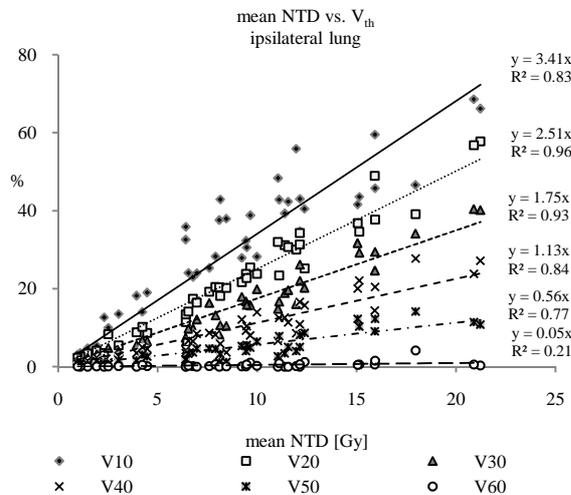


fig. 3: mean NTD vs. percent of lung volume exceeding a threshold dose for all patients and the ipsilateral lung

3.2 Results for the contralateral lung

The maximum calculated NTCP was 0.29% among all plans and patients. Plan ranking was based on dosimetric parameters, which showed a low dose exposure by photons and nearly no exposure by protons.

3.3 Results for both lungs as one organ

Regarding all models and parameters, which were used for NTCP calculations, scanned protons were again on average superior to other modalities. For the Lyman model the highest calculated NTCP mostly resulted from parameter sets published by Moiseenko or De Jaeger and the lowest NTCP from Mark's parameter set shown in table 2.

Concerning the Källman s model, the Seppenwoolde parameter resulted in the highest NTCP, but only when using the Lyman reduction! NTCP values derived from the s model and the Seppenwoolde parameter were still lower compared to values calculated with the Lyman model. Dosimetric parameters showed that scanned protons resulted again in the lowest values and the best sparing of normal tissue, followed by passive scattered protons, IMRT and finally 3D-CRT. According to figure 3 the mean NTD is a suitable parameter to estimate NTCP depending on the model and parameter set chosen. A similar correlation was found for the paired lung. The figures 4 and 5 show the relation between the mean NTD and V_{20} with calculated NTCP.

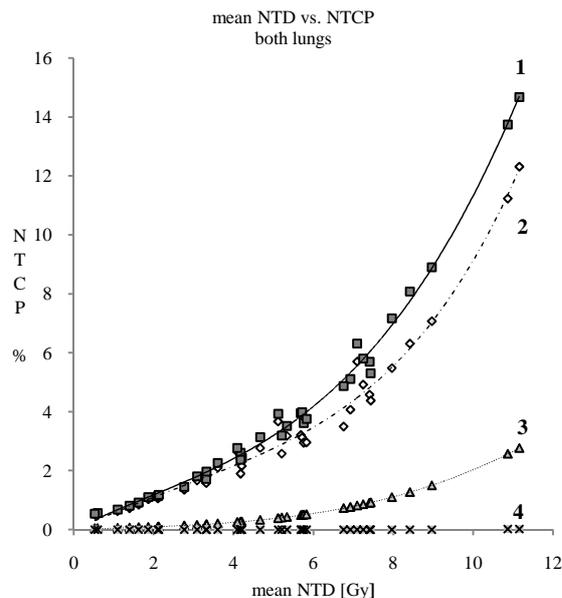


fig. 4: mean NTD vs. calculated NTCP with different models, reduction schemes and parameter sets for both lungs as one organ

- 1=Lyman model, Kutcher reduction and Moiseenko parameter;
- 2=Lyman model, Lyman reduction and Moiseenko parameter;
- 3=Källman s model, Lyman reduction and Seppenwoolde parameter,
- 4=Källman s model, Kutcher reduction and Seppenwoolde parameter

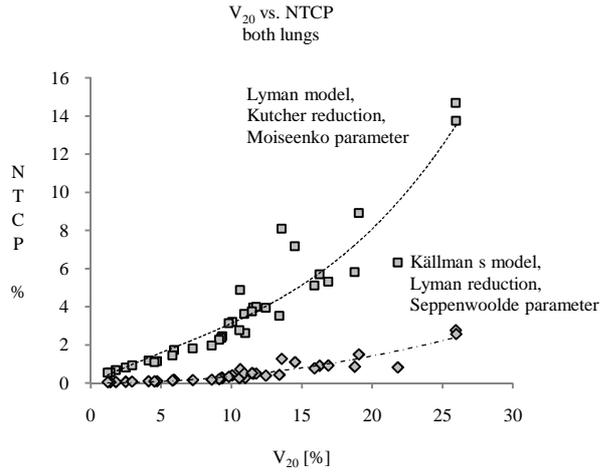


fig. 5: V_{20} (percent of organ volume exceeding 20 Gy) vs. calculated NTCP for both lungs as one organ

3.4 Results for the heart

Due to the very low NTCP results calculated with other models and parameter sets for the heart, the focus was placed on the Källman s model and the Gagliardi parameter set (reduction $n=0.636$) with cardiac mortality as endpoint.

Table 8 shows the mean and maximum NTCP for all patients. The averaged plan ranking was equal to the results derived from the lung NTCP evaluation. The maximum calculated NTCP was in 2 cases higher for the IMRT plan compared to the 3D-CRT plan.

	mean NTCP [%]		max. NTCP [%]	
	Lyman reduction	Kutcher reduction	Lyman reduction	Kutcher reduction
3D-CRT	0.00	4.25	0.01	11.39
IMRT	0.00	3.69	0.03	13.78
proton	0.00	1.15	0	4.96
IMPT	0.00	0.76	0	4.26

tab. 8: mean and max. NTCP of the heart calculated with Källman s model and Gagliardi parameter (averaged values for all patients, reduction $n=0.636$)

3.5 Results for the spinal cord

All calculated NTCPs for all patients and plans were $<0.14\%$. The focus was placed on dosimetric parameters which are listed below in table 9. The number of cases with the highest maximum and mean dose to the spinal cord are shown in table 10. In general both proton modalities were superior to photon plans in case of sparing the spinal cord.

	mean values for all patients					
	physical dose [Gy]		NTD [Gy]		reduction parameter	
	max.	mean	max.	mean	V_{eff}	EUD [Gy]
3D-CRT	31.89	3.78	27.51	2.75	0.0039	18.85
IMRT	24.48	4.14	19.85	2.99	0.0065	14.40
proton	19.65	1.73	15.77	1.22	0.0010	10.70
IMPT	9.22	0.43	7.18	0.29	0.0009	4.93

tab. 9: mean dosimetric values of the spinal cord for all patients

	max. dose	mean dose
3D-CRT	7	4
IMRT	3	6
proton	0	0
IMPT	0	0

tab. 10: number of cases among 10 patients with the max. and mean physical dose to the spinal cord

3.6 Results for the esophagus

The highest NTCP was always achieved by the Källman s model and parameter using the Kutcher reduction scheme. This set resulted in the biggest difference between the two reduction schemes. NTCP calculated with the Lyman model resulted in quite the same NTCP and plan ranking as derived from the Schultheiss model. Table 11 shows the number of cases with the highest maximum and mean dose among all competing plans for each patient. In four cases the IMPT plans resulted in the highest max. dose to the esophagus. The mean dose is higher for photon plans. Figures 6 and 7 demonstrate that the calculated NTCP is rather correlated to the maximum NTD than to the mean NTD for the esophagus. This is a consequence of the organ's seriality.

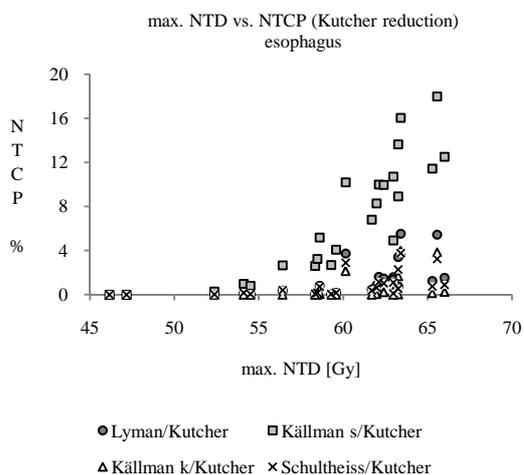


fig. 6: relation between max. NTD and calculated NTCP for the esophagus

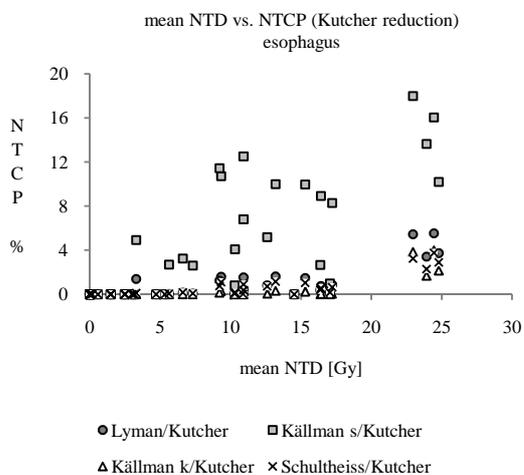


fig. 7: relation between mean NTD and calculated NTCP for the esophagus

	max. dose	mean dose
3D-CRT	2	5
IMRT	4	5
proton	0	0
IMPT	4	0

tab. 11: number of cases among 10 patients with the max. and mean physical dose to the esophagus

3.7 TCP calculation and dose coverage

TCP was calculated for eight patients, four suffering from adenocarcinoma and four from squamous cell carcinoma. Tables 13 and 14 show the averaged minimum, maximum and mean calculated TCP for each plan. In general 3D-conformal photon plans resulted in the lowest TCP and tumor EUD in contrast to the other three modalities. The averaged EUD for 3D-CRT was 55.69 Gy vs. 57.03 Gy for IMRT, 60.20 CGE for passive scattered protons and 60.17 CGE for IMPT. An insufficient dose coverage of PTV and CTV was mostly characteristic for 3D-conformal photon plans. Figure 8 shows the percent of the prescribed PTV dose vs. averaged PTV volumes. IMPT resulted in the best and 3D-CRT in the worst dose coverage. IMRT competed with passive scattered protons.

	TCP adenocarcinoma [%]		
	min.	max.	mean
3D-CRT	64.55	78.46	74.13
IMRT	69.56	82.56	77.55
proton	77.48	81.99	80.06
IMPT	79.43	81.82	80.43

tab. 12: averaged TCP of adenocarcinoma (4 patients)

	TCP squamous cell carcinoma [%]		
	min.	max.	mean
3D-CRT	66.38	69.86	67.63
IMRT	69.82	71.99	71.01
proton	67.79	69.63	68.65
IMPT	67.36	71.60	69.54

tab. 13: averaged TCP of squamous cell carcinoma (4 patients)

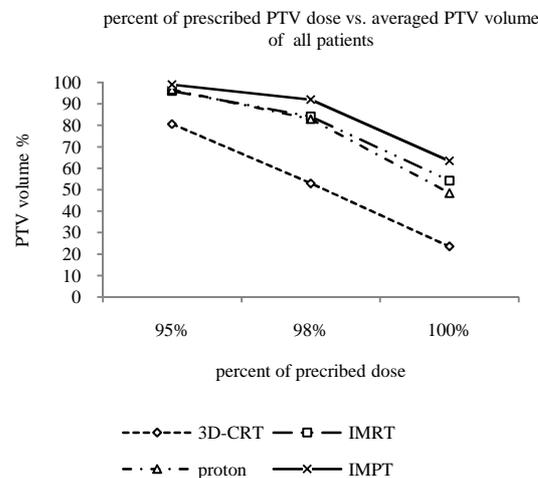


fig. 8: percent of prescribed PTV dose (60 Gy or CGE) vs. averaged PTV volume

4 Discussion

Concerning sparing normal tissue, the averaged plan ranking showed scanned protons to be superior to passive scattered protons followed by intensity modulated photons and finally 3D-conformal photons. This could be found both in calculated relative NTCP values and dosimetric parameters. This result can only be realized if the tumor motion caused by respiration and cardiac motion is taken into account. Respiration movement plays an essential role especially in IMPT and its ability of precise dose deposition inside the target [33]. Some useful approaches to keep breathing under control during radiotherapy are already existing in 3D-CRT [34, 35].

Regarding the mean values of the ipsilateral lung, IMRT showed a low reduction for V_{20} , V_{30} and V_{40} about 0.94%, 1.57% and 1.77% compared to 3D-CRT. In the study of Murshed [2] the volume V_{20} of the total lung and the mean lung dose were 35% and 19 Gy for 3D-CRT vs. 25% and 17 Gy for IMRT (median values). In our study we found a lower reduction of V_{20} and the mean dose to the total lung in IMRT vs. 3D-CRT: 11.76% and 8.56 Gy for IMRT and 13.57% and 9.03 Gy for 3D-CRT. It must be mentioned that in contrast to 3D-CRT, IMRT resulted in a high dose coverage of PTV comparable to passive scattered protons (figure 8).

The percent of the organ volume exceeding a threshold dose, V_{10} - V_{50} , resulting from proton plans showed a substantial reduction vs. values derived from the photon plans. In the study of Chang [36] passive scattered protons showed a decrease in the mean total lung dose compared to 3D-CRT (about 4.1 Gy) and IMRT (about 2.6 Gy). We found similar results (a reduction about 2.81 Gy compared to 3D-CRT and about 2.61 Gy compared to IMRT), whereas scanned protons were superior to passive scattered protons. Even dose escalation using protons resulted in Chang's study in a higher sparing of normal tissue (including lung, heart, esophagus and spinal cord). Lee showed that a dose escalation in proton therapy didn't lead to an increased risk of complication compared to photon therapy [37]. Proton therapy alone or combined photon-proton-therapy in case of lung carcinoma resulted in auspicious surviving rates and increased tumor control in the studies of Bush [38, 39] and Nihei [40].

In a treatment plan study of Weber [41] IMPT plans showed a noticeable reduction of the mean dose to the heart and the lung compared to IMRT in case of paraspinal sarcomas. Other studies resulted in similar outcomes and pointed out the advantage of scanned protons especially in cases of head-and-neck and soft tissue tumors [7, 8, 9]. Our study showed in four cases the highest max. dose to the esophagus resulting from IMPT. This is the consequence of the best dose coverage achieved with scanned proton plans. For these four patients the esophagus was part of the PTV. Comparing different photon treatment modalities with IMPT, Muzik [33] supposed that mainly normal tissues with parallel structure benefit from IMPT.

In this study NTCP calculations showed that absolute values can vary up to 39% for the same patient, the same plan and organ using different models, parameter sets and reduction schemes. The question is: Which model should be used for plan evaluation and ranking? It seems reasonable to use the set (model, parameter and reduction scheme) which leads to the highest calculated NTCP. This is only valid for a certain dose range (e.g. figure 2). It must be mentioned that NTCP models and their parameter sets were primarily derived from conformal photon therapy. Their validity for other treatment modalities such as IMRT with different dose distribution [42] and especially for charged particles hasn't been proven yet. The relative NTCP results are only a suitable approach for ranking of competing plans. The lack of knowledge about the organ's structure (more serial or parallel), about the tolerance doses of an organ and its radiation sensibility is reflected in the NTCP calculation. This is one of the reasons, which leads to the high difference between calculated values using different models and parameter sets for the same treatment plan.

Among other prognostic factors the calculated NTCP using the Lyman model was significantly correlated with the incidence of pneumonitis in the studies of Hernando [43] and Yorke [44]. Hernando used the parameter set of Kwa and Yorke those published by Burman. Tsougos found

also a good correlation of the calculated NTCP values (Lyman model and Seppenwoolde parameter) with the clinical outcomes [45]. Other prognostic factors such as V_{20} [46, 47] and the mean lung dose [43, 44, 48] are reported to be significantly correlated with the rate of radiation induced pneumonitis. This relation was shown for the 10 lung cancer patients of this study in figure 3 (no statistical analysis).

TCP and EUD calculation showed a minor difference between the modalities IMRT, IMPT and passive scattered protons. In most cases 3D-CRT plans resulted in the worst dose coverage and the highest dose to normal tissues.

5 Acknowledgments

The first author thanks the Austrian Academy of Sciences for the DOC-fForte fellowship and for sponsoring this work. Special thanks to Vitali Moiseenko (Adjunct Professor, Medical Physics, University of Columbia, BC Cancer Agency) for providing his software “Dark Lord” for NTCP/TCP calculation and the helpful discussions.

6 References

- [1] Guerrero Urbano M, Nutting C. Clinical use of intensity-modulated radiotherapy: part I. *Br J Radiol* 2004;77:88-96
- [2] Murshed H, Liu H, Liao Z et al. Dose and volume reduction for normal lung using intensity-modulated radiotherapy for advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1258-1267
- [3] Brugmans M, Van Der Horst A, Lebesque J et al. Beam intensity modulation to reduce the field size for conformal irradiation of lung tumors: a dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:893-904
- [4] Derycke S, De Gerssem W, Van Duyse B et al. Conformal radiotherapy of stage III non-small cell lung cancer: a class solution involving non-coplanar intensity-modulated beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:771-777
- [5] Gimelius B, Isacson U, Blomquist E et al. Potential gains using high-energy protons for therapy of malignant tumors. *Acta Oncol* 1999;38:137-145
- [6] Bonnet R, Bush D, Cheek G et al. Effects of proton and combined proton/photon beam radiation on pulmonary function in patients with resectable but medically inoperable non-small cell lung cancer. *Chest* 2001;120:1803-1810
- [7] Timmermann B, Schuck A, Niggli F et al. Spot-scanning proton therapy for malignant soft tissue tumors in childhood: first experiences at the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:497-504
- [8] Baumert B, Norton I, Lomax A et al. Dose conformation of intensity-modulated stereotactic photon beams, proton beams and intensity-modulated proton beams for intracranial lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1314-1324
- [9] Steneker M, Lomax A, Schneider U. Intensity modulated photon and proton therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radioth Oncol* 2006;80:263-267
- [10] Lyman J. Complication probability assessed from dose-volume histograms. *Radiat. Res.* 1985;104:S13-S19
- [11] Lyman J, Wolbarst A. Optimization of radiation therapy, III: a method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:103-109
- [12] Withers H, Thames H, Peters L. Differences in the fractionation response of acutely and late-reacting tissues. In: Kärcher K, Kogelnik H, Reinartz G, editors. *Progress in Radio-Oncology Vol. II*, Raven Press New York; 1982, p. 287-296
- [13] Thames H, Withers H, Peters L et al. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:219-226
- [14] Fowler J. What next in fractionated radiotherapy?. *Br J Cancer* 1984;49 (Suppl. VI):285-300
- [15] Källman P, Agren A, Brahme A. Tumor and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int J Radiat Biol* 1992;62:249-262
- [16] Schultheiss T. Models in radiotherapy: volume effects. *Med Phys* 1983;10:410-415
- [17] Lyman J, Wolbarst A. Optimization of radiation therapy, IV: a dose-volume histogram reduction algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:433-436
- [18] Kutcher G, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1623-1630
- [19] Burman C, Kutcher G, Emami B et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:123-135
- [20] Martel M, Ten Haken R, Hazuka M et al. Dose-volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:575-581
- [21] Gagliardi G, Bjöhle J, Lax I et al. Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: Analysis of the complication probability using the relative seriality model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:373-381
- [22] Mah K, Van Dyk J, Keane T et al. Acute radiation-induced pulmonary damage: a clinical study on the response to fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:179-188
- [23] Moiseenko V, Craig T, Bezjak A et al. Dose-volume analysis of lung complications in the radiation treatment of malignant thymoma: a retrospective review. *Radioth Oncol* 2003;67:265-274
- [24] Marks L, Munley M, Bentel G et al. Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:563-570
- [25] Seppenwoolde Y, Lebesque J, De Jaeger K et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:724-735
- [26] Kwa S, Lebesque J, Theuvs J et al. Radiation Pneumonitis as function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1-9
- [27] De Jaeger K, Hoogeman M, Engelsman M et al. Incorporating an improved dose-calculation algorithm in conformal radiotherapy of lung cancer: re-evaluation of dose in normal lung tissue. *Radioth Oncol* 2003;69:1-10

- [28] Martel M, Sahijdak W, Ten Haken R et al. Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:155-161
- [29] Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A et al. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer – application of the relative seriality model. *Br J Radiol* 1996;69:839-846
- [30] Agren C. Quantification of the response of heterogeneous tumours and organized normal tissues to fractionated radiotherapy. PhD Thesis. 1995. Medical Radiation Physics. Stockholm University
- [31] Okunieff P, Morgan D, Niemierko A et al. Radiation dose-response of human tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1227-1237
- [32] Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:103-110
- [33] Muzik J, Soukup M, Alber M. Comparison of fixed-beam IMRT, helical tomotherapy and IMPT for selected cases. *Med Phys* 2008;35:1580-1592
- [34] Hanley J, Debois M, Mah D et al. Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:603-611
- [35] Wong J, Sharpe M, Jaffray D et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:911-919
- [36] Chang J, Zhang X, Wang X et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in stage I or stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1087-1096
- [37] Lee C, Tait D, Nahum A et al. Comparison of proton therapy and conformal X-ray therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Br J Radiol* 1999;72:1078-1084
- [38] Bush D, Slater J, Bonnet R et al. Proton-beam radiotherapy for early-stage lung cancer. *Chest* 1999;116:1313-1319
- [39] Bush D, Slater J, Shin B et al. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004;126:1198-1203
- [40] Nihei K, Ogino T, Ishikura S et al. High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:107-111
- [41] Weber D, Trofimov A, Delaney T et al. A treatment planning comparison of intensity modulated photon and proton therapy for paraspinal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1596-1606
- [42] Moiseenko V, Kron T, Van Dyk J, Biologically-based treatment plan optimization: A systematic comparison of NTCP models for tomotherapy treatment plans, XIVth ICCR May 10-13, Seoul, Korea, 2004, 461-463
- [43] Hernando M, Marks L, Bentel G. Radiation-induced pulmonary toxicity: A dose-volume histogram analysis in 210 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:650-659
- [44] Yorke E, Jackson A, Rosenzweig K et al. Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:329-339
- [45] Tsougos I, Nilsson P, Theodorou K et al. NTCP modeling and pulmonary function tests evaluation for prediction of radiation induced pneumonitis in non-small-cell lung cancer radiotherapy. *Phys Med Biol* 2007;52:1055-1073
- [46] Graham M, Purdy J, Emami B et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323-329
- [47] Tsujino K, Hirota S, Endo M et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:110-115
- [48] Kim T, Cho K, Pyo H et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology* 2005;235:208-215

Comparison of PDR brachytherapy and external beam radiation therapy in case of breast cancer

L Teymournia¹, D Berger², D Kauer-Dorner², K Poljanc¹, W Seitz², H Aiginger¹ and C Kirisits²

¹ Vienna University of Technology, Atomic Institute of the Austrian Universities, Vienna, Austria

² Medical University of Vienna, Department of Radiotherapy, Vienna, Austria

E-mail: teymournia@ati.ac.at

Abstract

Purpose: Pulsed dose rate brachytherapy (PDR) was compared to external beam radiation therapy (EBRT) in case of breast cancer. The benefits were figured out by evaluation of dosimetric parameters and calculating normal tissue complication probability (NTCP).

Material and methods: PDR plans were set up for 5 randomly chosen left sided breast cancer patients delivering a total dose of 50.4 Gy to the target (doserate 0.8 Gy/h). For EBRT 5 left sided breast cancer patients were planned using 3D-conformal tangential photon beams with a prescribed total dose of 50 Gy (2 Gy/fraction) to the total breast volume. For plan ranking and NTCP calculation the physical dose was first converted into the biologically effective dose (BED) and then into the normalized total dose (NTD) using the linear quadratic model with an α/β ratio of 3 Gy. In PDR the relative effectiveness (RE) was calculated for each dose bin of the differential dose volume histogram to get the BED. NTCPs were calculated for the ipsilateral lung and the heart as contoured on CT slices based on the Lyman model and Kutcher reduction scheme. Dosimetric parameters as V_{th} (percentage of the total volume exceeding a threshold dose) and Jackson's f_{dam} (fraction of the organ damaged) were also used to figure out the benefits.

Results: The comparison of calculated NTCPs in PDR and EBRT showed no difference between these two modalities. All values were below 0.01%. The f_{dam} derived from EBRT was always higher (mean value 8.95% vs. 1.21% for the lung). The mean V_{10} and V_{20} of the lung related to BED were 6.32% and 1.72% for PDR vs. 11.72% and 9.59% for EBRT.

Conclusions: When using dosimetric parameters as V_{th} and f_{dam} , PDR was mostly superior to EBRT in respect of sparing normal tissues. NTCP calculation as a single method of modality ranking showed a lack of information, especially when normal tissue was exposed to low radiation doses.

1. Introduction

A feasible approach to rank competing treatment plans in radiation therapy is the calculation of normal tissue complication probability (NTCP). The evaluation of different external beam radiation modalities and treatment techniques is often based on NTCP calculation using different published models and parameter sets (Oetzel et al 1995, Ragazzi et al 1999, Moiseenko et al 2003, Cheung et al 2004, Johansson et al 2004).

In addition to external beam radiation therapy (EBRT), accelerated partial breast irradiation (APBI) has become an auspicious method to treat patients suffering from breast cancer (Das et al

2004, Polgár et al 2004, Wazer et al 2006). Brachytherapy techniques treat smaller volumes compared to the standard whole breast irradiation (Polgár et al 2002, 2004).

In this study accelerated partial breast irradiation with pulsed dose rate (PDR) brachytherapy was compared to whole breast external beam radiation therapy. The benefits were worked out by evaluation of dosimetric parameters and calculating normal tissue complication probability.

The main questions were:

1. Which modality results in a higher sparing of normal tissues, as the ipsilateral lung and the heart?
2. Does NTCP calculation allow such a ranking in case of breast cancer?

2. Material and methods

PDR plans of 5 randomly chosen left sided breast cancer patients delivering a total dose of 50.4 Gy to the target (doserate 0.8 Gy/h) were provided by the Medical University of Vienna, Department of Radiotherapy. In APBI with PDR the treatment planning system (TPS) PLATO (Version 14.3, Nucletron B.V., Veenendaal, The Netherlands) was used. For EBRT 5 left sided breast cancer patients were planned on the TPS XiO (Version 4.33.02, CMS, St. Louis, MO USA) using 3D-conformal tangential photon beams with a prescribed total dose of 50 Gy (2 Gy/fraction) to the total breast volume. All 10 plans were set up for patients after breast conserving surgery.

For plan ranking and NTCP calculation the physical dose was first converted into the biologically effective dose (BED) and then into the normalized total dose (NTD) using the linear quadratic model with an α/β ratio of 3 Gy (Barendsen 1982, Maciejewski et al 1986, Fowler 1989, Van Dyk et al 1989).

$$BED = \frac{E}{\alpha} = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)$$

$$BED = D \cdot RE$$

$$NTD = nd \frac{1 + \frac{d}{\alpha/\beta}}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}}$$

The total physical dose D is given by the number of fractions n and applied dose d per fraction. In PDR the relative effectiveness (RE) was calculated using Dale's formula for each dose bin of the differential dose volume histogram to get the BED (Dale 1985, Dale and Jones 1998).

$$BED = NRT \left[1 + \frac{2R}{\mu(\alpha/\beta)} \left(1 - \frac{NY - SY^2}{N\mu T} \right) \right]$$

$$S = \frac{NK - K - NK^2Z + Z^N K^{N+1}}{(1 - KZ)^2}$$

$$Z = \exp(-\mu T)$$

$$Y = 1 - Z$$

$$K = \exp(-\mu x)$$

$$\mu = \frac{\ln(2)}{T_{1/2}}$$

where N=number of pulses, R=dose rate, T=duration of each pulse and $T_{1/2}$ =halftime for repair of sublethal damage. The value of $T_{1/2}$ was assumed to be 1.5 h.

NTCPs were calculated for the ipsilateral lung and the heart as contoured on CT slices based on the Lyman model and the Kutcher reduction scheme. The heart volume included the muscular parts and the coronary vessels. The empirical Lyman model represents the NTCP for uniform organ irradiation by an error function of dose and volume using the power law relationship (Lyman 1985).

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp\left(\frac{-u^2}{2}\right) du$$

$$t = \frac{D - TD_{50}(v)}{m \cdot TD_{50}(v)}$$

$$v = \frac{V}{V_{ref}}$$

$$TD_{50}(1) = TD_{50}(v) \cdot v^n$$

TD_{50} gives the tolerance dose for the whole organ irradiation with 50% complication, m represents the steepness of the dose response function, V_{ref} the reference volume, V the irradiated organ volume and n defines the magnitude of the volume effect. To account for dose inhomogeneities the effective volume method proposed by Kutcher and Burman (1989) was used. This reduction scheme makes use of the differential dose volume histogram (d_i, v_i). The effective volume is the volume irradiated uniformly to the maximum dose D_{max} of the dose volume histogram, that would give the same probability of complication as that, which results from the non-uniform dose distribution (Kutcher and Burman 1989).

$$V_{eff} = \sum_i v_i \cdot \left(\frac{d_i}{D_{max}}\right)^{\frac{1}{n}}$$

The volume effect is described by n , such as used in the Lyman model. NTCP calculation was based on 2 different model parameter sets published by Burman et al (1991) and Martel et al (1998). Following parameter sets were used for the heart: $TD_{50}=48$ Gy, $n=0.35$ and $m=0.1$ (Burman) and $TD_{50}=50.6$ Gy, $n=0.636$ and $m=0.13$ (Martel) with pericarditis as endpoint. For radiation pneumonitis Burman proposed $TD_{50}=24.5$ Gy, $n=0.87$ and $m=0.18$. Dosimetric parameters as V_{th} (percentage of the total organ volume exceeding a threshold dose) (Graham et al 1999) and f_{dam} (fraction of the organ damaged) proposed by Jackson and Kutcher (1993) were also used to work out the benefits for PDR and EBRT. The fraction of the organ damaged is calculated from the differential dose volume histogram (d_i, v_i) expressed in terms of biologically equivalent doses.

$$f_{dam} = \sum_i v_i \cdot p(d_i)$$

$$p(d_i) = \frac{1}{1 + \left(\frac{d_{1/2}}{d_i}\right)^k}$$

$p(d_i)$ describes the probability of damaging a subunit at a given biologically equivalent dose and can be expressed by a logistic function (Jackson et al 1995). $d_{1/2}$ is the dose at which 50% of the subunits are damaged and k determines the slope parameter of the dose response function. $d_{1/2}$ was assumed to be 48 Gy for the heart and 24.5 Gy for the lung.

3. Results

The comparison of calculated NTCPs in PDR and EBRT showed no difference between these two modalities. All values were below 0.01%. To work out the benefits the focus was placed on dosimetric parameters. The averaged mean and maximum doses (physical dose, BED and NTD) among all patients are shown in figures 1 to 4 for the heart and the lung in PDR and EBRT.

The figures demonstrate that PDR was superior to EBRT, especially in case of sparing the lung. In case of the heart the averaged mean doses were higher in PDR compared to EBRT, however the difference was negligible. The fraction of the organ damaged derived from EBRT was always higher than the values resulted from PDR, which is shown in table 1 for each patient.

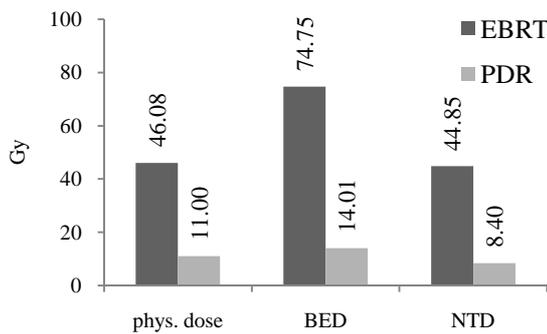


Figure 1. Averaged max. doses to the heart in EBRT and PDR (phys. dose=physical dose, BED=biologically equivalent dose, NTD=normalized total dose).

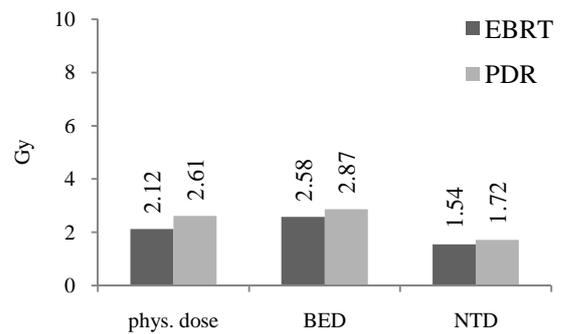


Figure 2. Averaged mean doses to the heart in EBRT and PDR (phys. dose=physical dose, BED=biologically equivalent dose, NTD=normalized total dose).

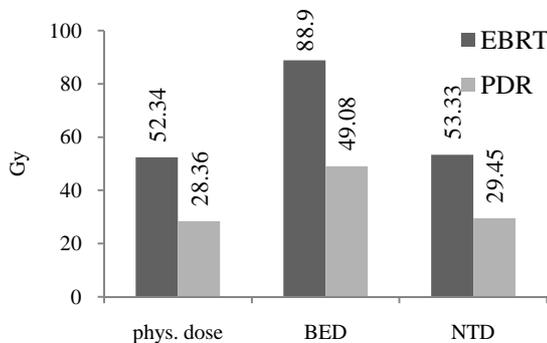


Figure 3. Averaged max. doses to the lung in EBRT and PDR (phys. dose=physical dose, BED=biologically equivalent dose, NTD=normalized total dose).

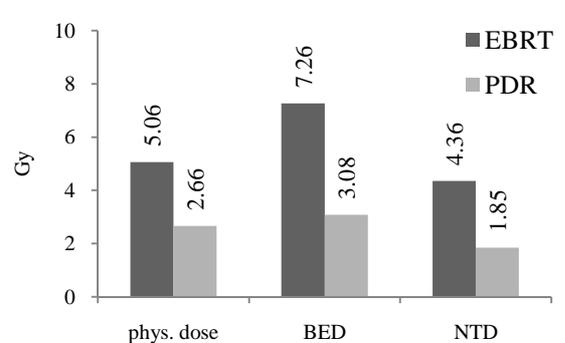


Figure 4. Averaged mean doses to the lung in EBRT and PDR (phys. dose=physical dose, BED=biologically equivalent dose, NTD=normalized total dose).

Table 1. Fraction of the organ volume damaged (f_{dam}) for the lung and the heart resulting from PDR and EBRT.

patient ID	lung	heart
<i>PDR f_{dam} [%]</i>		
A	0.05	0
B	0.32	0
C	1.74	0
D	0.44	0
E	3.49	0
mean f_{dam}	1.21	0
<i>EBRT f_{dam} [%]</i>		
F	8.39	3.17
G	6.03	0.03
H	5.18	0
I	14.40	0.13
J	10.76	2.29
mean f_{dam}	8.95	1.12

The percent of the total organ volume exceeding the threshold doses from 10 to 90 Gy showed that external beam radiation therapy resulted in a higher dose exposure both to the lung and the heart. The mean values of V_{10} to V_{50} are demonstrated in figure 5 for EBRT and PDR. Concerning the pair of values NTD_{max} and V_{eff} resulting from the Kutcher reduction scheme (Burman parameter), the heart showed on average a higher NTD_{max} in EBRT but with a lower corresponding V_{eff} compared to PDR (44.85 Gy and 0.76% vs. 8.40 Gy and 2.56%). In EBRT 7.22% of the lung volume was irradiated to 53.33 Gy (averaged value among all 5 patients). For the patients treated with PDR both the dose and volume were lower, which is shown in figure 6.

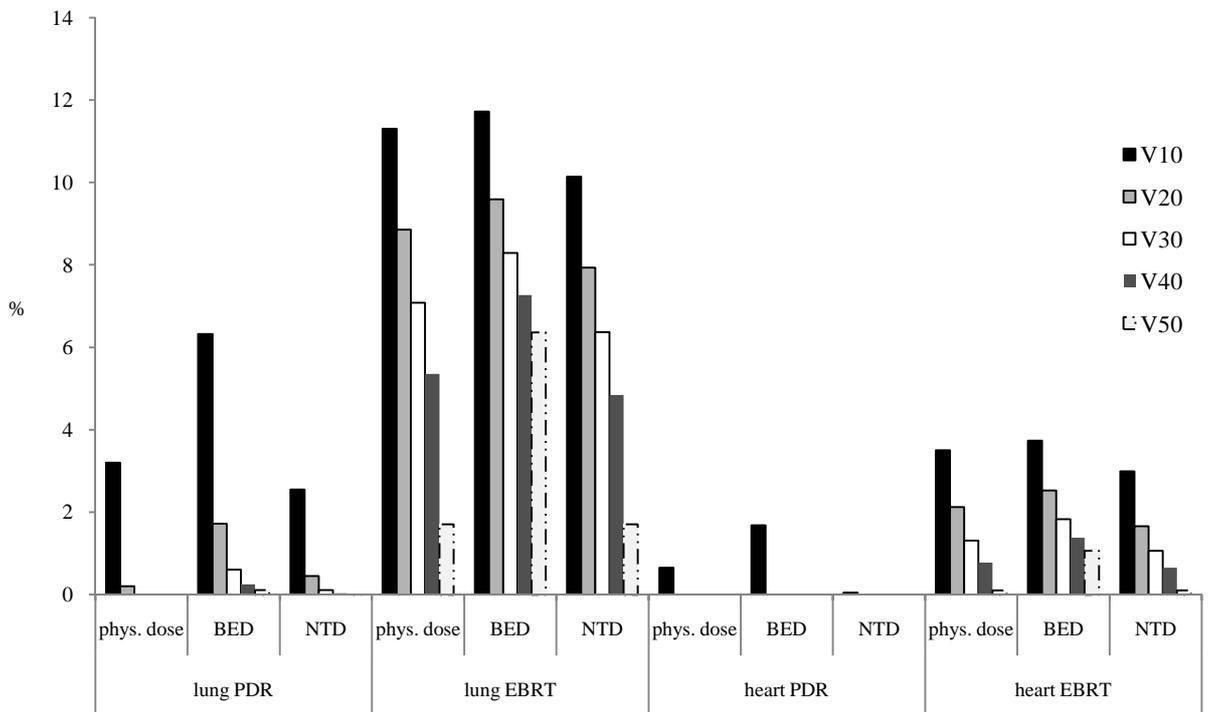


Figure 5. Averaged lung and heart volumes [%] exceeding 10 to 50 Gy in PDR and EBRT.

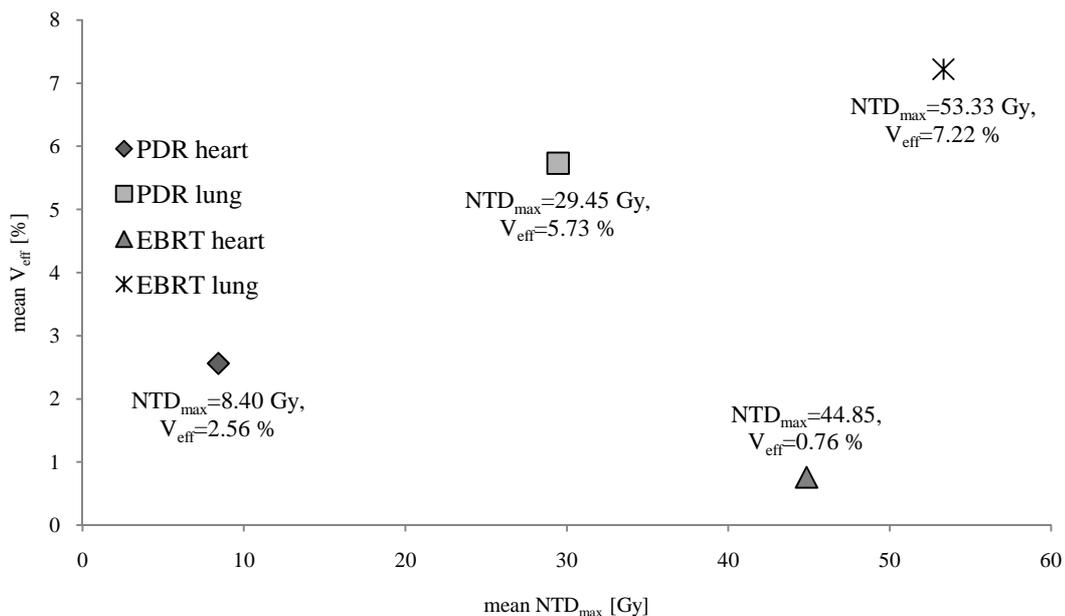


Figure 6. Averaged pairs of values (NTD_{max}, V_{eff}) in PDR and EBRT for the lung and the heart ($NTD_{max}=\max.$ normalized total dose, V_{eff} =effective volume).

4. Discussion

In this study the benefits and the difference in the dose distribution between APBI using PDR and EBRT could not be worked out by means of NTCP. Figures 7 and 8 show the dependence of V_{eff} on the calculated NTCP value for different maximum normalized total doses to the heart and the lung based on the Lyman model. Both organs at risk represent a threshold type behavior, which means, that for a given dose, the complication probability does not vary with the partial volume until a certain part of the volume is irradiated. After exceeding this threshold the probability rises rapidly depending on the dose. Among all 10 patients the maximum effective volume for the lung was 11% (i.e. $V_{eff}=0.11$) with a NTD_{max} equal to 56 Gy. For the heart it was 3% using Burman's parameter and 11% using Martel's parameter with a NTD_{max} equal to 12 Gy. According to figures 7 and 8 both normal tissues did not exceed their thresholds in this study. The NTCP calculation as a single method of modality ranking showed a lack of information, especially when normal tissue was exposed to low radiation doses. In the treatment plan study of Bovi et al (2007) comparing three accelerated partial breast irradiation techniques (3D-conformal radiation therapy vs. brachytherapy) all NTCP values for normal breast tissue and for the lung were low for all three methods. Similar to our study higher doses to normal tissues in EBRT compared to brachytherapy did not translate into significantly higher calculated NTCP values. The evaluation was based on the concept of equivalent uniform dose (EUD).

It must be mentioned that NTCP models and their parameter sets were primarily derived from conformal photon therapy. Their validity for other treatment modalities such as brachytherapy hasn't been proven yet (Moiseenko 2008).

Among other prognostic factors the calculated NTCP derived from the Lyman model was significantly correlated with the incidence of pneumonitis in the studies of Hernando et al (2001) and Yorke et al (2002). Tsougos et al (2007) found also a good correlation of the calculated NTCP values with the clinical outcomes. The mentioned studies were based on conformal photon therapy. Important factors, which put the use of NTCP models for brachytherapy in question, are completely different dose distributions and high dose gradients in brachytherapy compared to conformal photon therapy. In the study of Dale E. et al (2000) the Lyman-Kutcher model was applied to calculate NTCP values for a combined high dose rate (HDR) brachytherapy and EBRT treatment in case of uterine cervix cancer. The calculated NTCPs were compared with clinical complication frequencies. The Lyman model used in that study provided a reasonable NTCP for the rectum, whereas the calculated complication probability for the bladder was too high

compared to the clinical complication frequency. Dale also pointed out that it is still an open question whether the NTCP models need modifications before incorporating extremely heterogeneous dose distributions such as those in brachytherapy.

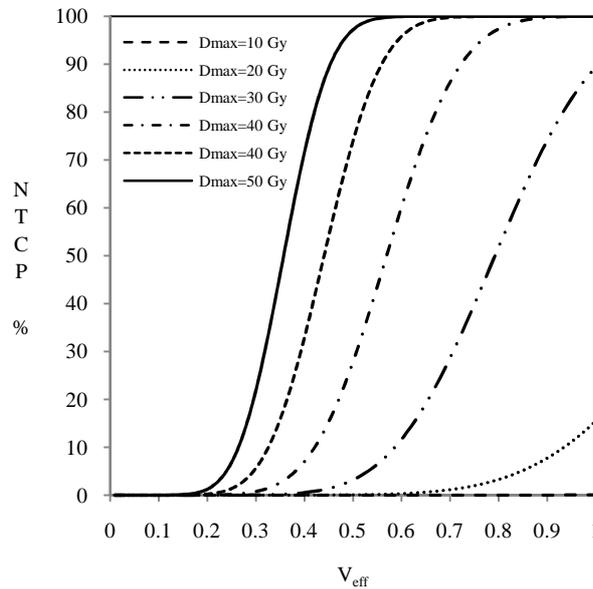


Figure 7. Effective volume vs. calculated NTCP for the lung.

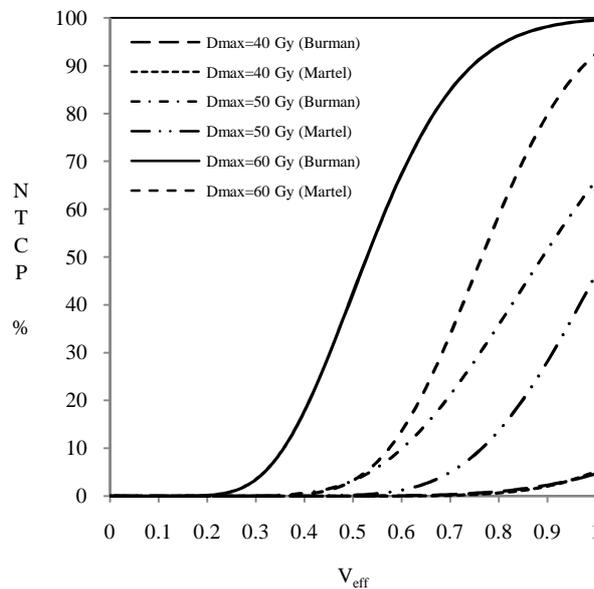


Figure 8. Effective volume vs. calculated NTCP for the heart using Burman's and Martel's parameter set.

To draw a comparison between APBI with PDR and EBRT and to perform a first evaluation NTCP values were calculated in this study. For brachytherapy plans the relative effectiveness and the BED were assessed for each physical dose bin resulting from the differential dose volume histogram. Due to the high dose gradients around the sources in brachytherapy any BED or relative effectiveness value is valid only at the point at which it is calculated (Dale RG. et al 2000). After determining the biologically effective dose volume histogram in brachytherapy the

uncertainty of NTCP calculation consists mainly in the validity of tolerance doses and DVH (dose volume histogram) reduction schemes derived from conformal photon therapy.

With regard to figures 1, 3 and 4 PDR was superior to EBRT in case of sparing normal tissues. In figure 2 the mean doses to the heart are lower in external beam radiation therapy, however the difference between these two modalities is negligible. One reason could be the mostly higher heart volumes contoured on CT slices of randomly chosen patients in EBRT compared to those in PDR (mean value: 562.02 cm³ vs. 451.48 cm³). Hence, we assume that APBI using PDR could probably result in a better sparing of the heart in a study with more patients, particularly because the dosimetric parameters, such as f_{dam} and V_{th} shown in table 1 and figure 5, point out the benefits of this modality in case of limiting the dose to the heart. Figure 5 shows the volumes (%) exceeding the threshold doses 10 to 50 Gy. The use of DVH parameters has been proposed as a sophisticated method to report the dose to organs at risk in brachytherapy (Berger et al 2008).

According to figure 6 PDR showed a higher mean irradiated effective volume (2.56%) compared to EBRT (0.76%), however this volume corresponded to a lower NTD_{max} in PDR (8.40 Gy vs. 44.85 Gy). Based on the pairs of values ($\text{NTD}_{\text{max}}, V_{\text{eff}}$), the question arises, if the heart more tolerates a small irradiated volume to a high dose or vice versa. EBRT definitely resulted in a lower sparing of normal lung tissue, which was a consequence of the tangential photon fields irradiating higher volumes in contrast to PDR.

5. Conclusions

NTCP calculation as a single method of modality ranking showed a lack of information, especially when normal tissue was exposed to low radiation doses. It must be taken into account that the validity of NTCP models, model parameter sets and DVH reduction schemes hasn't been proven yet for brachytherapy.

When using dosimetric parameters as V_{th} and f_{dam} , APBI with PDR was mostly superior to EBRT in respect of sparing normal tissues.

Acknowledgments

The first author thanks the Austrian Academy of Sciences for the DOC-fForte fellowship and for sponsoring this work. Special thanks to Vitali Moiseenko (Adjunct Professor, Medical Physics, University of Columbia, BC Cancer Agency) for the helpful discussions and the valuable comments.

References

- Barendsen G W 1982 Dose, fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **8** 1981-97
- Berger D, Kauer-Dorner D, Seitz W, Pötter R and Kirisits C 2008 Concepts for critical organ dosimetry in three-dimensional imaged-based breast brachytherapy *Brachytherapy* **7** 320-6
- Bovi J, Qi X S, White J and Li X A 2007 Comparison of three accelerated partial breast irradiation techniques: treatment effectiveness based upon biological models *Radioth. Oncol.* **84** 226-32
- Burman C, Kutcher G J, Emami B and Goitein M 1991 Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **21** 123-35
- Cheung R, Tucker S L, Ye J S, Dong L, Liu H, Huang E, Mohan R and Kuban D 2004 Characterization of rectal normal tissue complication probability after high-dose external beam radiotherapy for prostate cancer *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **58** 1513-9
- Dale E, Hellebust T P, Skjonsberg A, Hogberg T and Olsen D R 2000 Modeling normal tissue complication probability from repetitive computed tomography scans during fractionated high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy of the uterine cervix *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **47** 963-71
- Dale R G 1985 The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy *Br. J. Radiol.* **58** 515-28
- Dale R G and Jones B 1998 The clinical radiobiology of brachytherapy *Br. J. Radiol.* **71** 465-83
- Dale R G, Coles I P and Jones B 2000 Regarding Giap and Massullo, IJROBP 1999;45:1355-1358 *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **48** 304-5

- Das R K, Patel R, Shah H, Odau H and Kuske R R 2004 3D CT-based high-dose-rate breast brachytherapy implants: treatment planning and quality assurance *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **59** 1224-8
- Fowler J F 1989 The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy: a review *Br. J. Radiol.* **62** 679-94
- Graham M V, Purdy J A, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett M A and Perez C A 1999 Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC) *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **45** 323-9
- Hernando M L et al 2001 Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 210 patients with lung cancer *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **51** 650-9
- Jackson A and Kutcher G J. 1993 Probability of radiation-induced complications for normal tissues with parallel architecture subject to non-uniform irradiation *Am. Assoc. Phys. Med.* **20** 613-25
- Jackson A, Ten Haken R K, Robertson J M, Kessler M L, Kutcher G J and Lawrence T S 1995 Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **31** 883-91
- Johansson J, Blomquist E, Montelius A, Isacson U and Glimelius B 2004 Potential outcomes of modalities and techniques in radiotherapy for patients with hypopharyngeal carcinoma *Radioth. Oncol.* **72** 129-138
- Kutcher G J and Burman C 1989 Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **16** 1623-30
- Lyman J T 1985 Complication probability assessed from dose-volume histograms *Radiat. Res.* **104** S13-9
- Maciejewski B, Taylor J M and Withers H R 1986 Alpha/beta value and the importance of size of dose per fraction for late complications in the supraglottic larynx *Radioth. Oncol.* **7** 323-6
- Martel M K, Sahijdak W M, Ten Haken R K, Kessler M L and Turrisi A T 1998 Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **40** 155-61
- Moiseenko V 2008 personal communication
- Moiseenko V, Craig T, Bezjak A and Van Dyk J 2003 Dose-volume analysis of lung complications in the radiation treatment of malignant thymoma: a retrospective review *Radioth. Oncol.* **67** 265-74
- Oetzel D, Schraube P, Hensley F, Sroka-Pérez G, Menke M and Flentje M 1995 Estimation of pneumonitis risk in three-dimensional treatment planning using dose-volume histogram analysis *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **33** 455-60
- Polgár C et al 2004 High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **60** 1173-81
- Polgár C, Sulyok Z, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takácsi-Nagy Z, Mangel L C, Somogyi A, Kásler M and Németh G 2002 Sole brachytherapy of the tumor bed after conservative surgery for T1 breast cancer: five-year results of a phase I-II study and initial findings of a randomized phase III trial *J. Surg. Oncol.* **80** 121-8 discussion 129
- Ragazzi G, Cattaneo G M, Fiorino C, Ceresoli G, Verusio C, Villa E and Calandrino R 1999 Use of dose-volume histograms and biophysical models to compare 2D and 3D irradiation techniques for non-small cell lung cancer *Br. J. Radiol.* **72** 279-88
- Tsougos I, Nilsson P, Theodorou K, Kjellén E, Ewers S B, Jarlman O, Lind B K, Kappas C and Mavroidis P 2007 NTCP modeling and pulmonary function tests evaluation for prediction of radiation induced pneumonitis in non-small-cell lung cancer radiotherapy *Phys. Med. Biol.* **52** 1055-73
- Van Dyk J, Mah K and Keane T J 1989 Radiation-induced lung damage: dose-time-fractionation considerations *Radioth. Oncol.* **14** 55-69
- Wazer D E, Kaufman S, Cuttino L, DiPetrillo T and Arthur D W 2006 Accelerated partial breast irradiation: an analysis of variables associated with late toxicity and long-term cosmetic outcome after high-dose-rate interstitial brachytherapy *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **64** 489-95
- Yorke E D, Jackson A, Rosenzweig K E, Merrick S A, Gabrys D, Venkatraman E S, Burman C M, Leibel S A and Ling C C 2002 Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **54** 329-39

13.4 Curriculum Vitae

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum	4. Juli 1982
Geburtsort	Teheran/Iran
Staatsangehörigkeit	Österreich
Familienstand	ledig

AUSBILDUNG UND WEITERBILDUNG

10/2006 – 01/2009	Technische Universität Wien Atominstytut der Österreichischen Universitäten Dissertation
10/2000 – 06/2006	Technische Universität Wien Studium der Technischen Physik
09/1996 – 06/2000	Bundesrealgymnasium Schloss Wagrain Vöcklabruck (OÖ)

BERUFSERFAHRUNG SEIT BEGINN DES STUDIUMS

Seit 01/2008	Technische Universität Wien Atominstytut der Österreichischen Universitäten Projektassistentin, finanziert durch das verliehene Dissertanten-Stipendium der Österreichischen Akademie der Wissenschaften
10/2007 – 12/2007	Ordination Dr. med. Szalay, Wien Assistentin für diverse Laborarbeiten und Patientenbetreuung
07/2006 – 10/2007	Technische Universität Wien Atominstytut der Österreichischen Universitäten Projektassistentin für das Nationalbank-Projekt „Evaluation of different radiation therapy modalities by Tumor Control- and Normal Tissue Complication Probability with respect to organ movement of prostate cancer“ Datensammlung, Datenauswertung, Evaluierung der Resultate, Verfassung des Endberichtes

- 05/2001 – 11/2006 **Kunsthistorisches Museum, Wien**
 freier Dienstnehmer im „Studenten-Aufsichtspool“
 Aufsicht in den Sammlungen, Kontrolle der Eintrittskarten,
 Garderobendienst, Betreuung der Besucher am Audio-Guide
 Stand
- 07/2004 **Technische Universität Wien**
Atominstytut der Österreichischen Universitäten
 Projektmitarbeiterin (Ferialpraktikantin)
 Aktualisierung und Mitgestaltung des Skriptums
 „Strahlenphysik“

AUSLANDSERFAHRUNG

- 07/2005 – 09/2005 **Deutsches Elektronen Synchrotron (DESY), Hamburg**
 Teilnahme am „Summerstudent“ Programm
 täglicher Besuch von wissenschaftlichen Vorlesungen in
 englischer Sprache, Mitarbeit im Bereich der
 Mikrofluoreszenzanalyse (Beamline L)

WISSENSCHAFTLICHE UND WIRTSCHAFTLICHE LAUFBAHN

- 06/2008 Absolvierung der Prüfung EBCL (European Business
 Competence Licence) Stufe A
 Themen: Unternehmensziele und Kennzahlen, Bilanzierung,
 Kostenrechnung, Wirtschaftsrecht
 Bfi Wien
- 05/2008 Teilnahme an der jährlichen Tagung der Österreichischen
 Gesellschaft für Medizinische Physik (ÖGMP), Graz
 Präsentation der Ergebnisse der Dissertation durch zwei Poster
- 01/2008 Zuerkennung des DOC-ffORTE-Stipendiums der
 Österreichischen Akademie der Wissenschaften für die
 Dissertation
- 10/2007 Grundausbildung zum Strahlenschutzbeauftragten (für den
 Umgang mit Strahlenquellen zu nichtmedizinischen Zwecken)
 Verband für Medizinischen Strahlenschutz in Österreich, Wien
- 02/2006 Teilnahme am „NIRS-MedAustron Joint Symposium on carbon
 ion therapy in cancer“, Innsbruck
- 06/2004 Poster für die jährliche Tagung der ÖGMP
 Mitarbeit und Mitgestaltung

07/1999 und 09/1999

Teilnahme am Kurs „Einführung in die Praxis des wissenschaftlichen Arbeitens“
BRG Schloss Wagrain, Vöcklabruck

SPRACHKENNTNISSE

Deutsch	Muttersprache
Englisch	fließend in Wort und Schrift
Persisch	fließend in Wort und schriftliche Basiskenntnisse
Französisch	Basiskenntnisse

EDV-KENNTNISSE

Betriebssysteme Windows und Linux, MS-Office Anwendungen

FREIZEITINTERESSEN

Laufen, Fitness Center, Reisen

Wien, Dezember 2008