

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik für Strahlentherapie

Univ.-Prof. Dr. med. Hans Th. Eich

Einsatz der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) beim
mediastinalen Hodgkin-Lymphom

Vergleich zwischen der intensitätsmodulierten Radiotherapie und
der konventionellen Anterior-Posterior/Posterior-Anterior
Bestrahlung (APPA)

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der westfälischen Wilhelmsuniversität

vorgelegt von Linnebach, Julian

aus Bad Soden (Ts)

2014

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelmsuniversität

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: PD Dr. rer. medic. U. Haverkamp

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. F.-J. Prott

Tag der mündlichen Prüfung: 11.04.2014

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik für Strahlentherapie

Univ.-Prof. Dr. med. Hans Th. Eich

ZUSAMMENFASSUNG

Titel: Einsatz der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) beim mediastinalen Hodgkin-Lymphom; Vergleich zwischen der intensitätsmodulierten Radiotherapie und der konventionellen Anterior-Posterior/Posterior-Anterior Bestrahlung (APPA)

Verfasser: Linnebach, Julian

Methode: Verglichen werden APPA-Bestrahlungspläne mit simulierten IMRT-Plänen von 18 Patienten (10 weiblich, 8 männlich), die mit einer Gesamtdosis von 30 Gy im Involved-Field bestrahlt wurden. Betrachtet werden das Zielvolumen sowie die Risikoorgane Lunge, Herz, Myelon, Ösophagus, weibliche Brust und Haut. Als IMRT-Modalität wurde eine Sliding-Window Technik über elf Felder gewählt.

Ergebnis: Für das Zielvolumen erreicht die IMRT eine konformere Bestrahlung. Bezüglich der Risikoorgane ergibt sich für die Lunge eine erhöhte D_{mean} bei der IMRT-Bestrahlung. Die APPA erzielt außerdem niedrigere NTCP-Werte. Hinsichtlich des Myelons hat die IMRT sowohl für die D_{max} als auch für die D_{mean} Vorteile. Bei Betrachtung des Herzens zeigt sich ein Vorteil für die IMRT, die die niedrigere D_{max} erbringt. Hinsichtlich der weiblichen Brust ist die D_{max} bei der IMRT deutlich geringer, während die APPA-Bestrahlung bei der D_{mean} klare Vorteile zeigt. Für Haut und Ösophagus besteht kein Verfahrensunterschied.

Fazit: Die IMRT erlaubt eine konformere Dosisapplikation im Zielvolumen. Bezüglich der Risikoorgane sind auf Grund der Folgeschäden die Lunge, die weibliche Brust und das Herz von Relevanz. Hier zeigt die IMRT Vorteile für das Herz, während die APPA die Brust und die Lungen effektiver schont. Die Verfahrenswahl sollte individuell an das Risikoprofil des Patienten angepasst werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.04.2014

Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Einsatz der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) beim mediastinalen Hodgkin-Lymphom; Vergleich zwischen der intensitätsmodulierten Radiotherapie und der konventionellen Anterior-Posterior/Posterior-Anterior Bestrahlung (APPA)“

in der Klinik für Strahlentherapie unter der Anleitung von PD Dr. rer. medic. U. Haverkamp:

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, den 14.04.2014 Name: Julian Linnebach

Unterschrift

Gewidmet meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Fragestellung.....	3
3. Morbus Hodgkin	4
3.1 Definition und Einführung.....	4
3.2 Epidemiologie.....	4
3.3 Ätiopathogenese	4
3.4 Histologie	5
3.5 Stadieneinteilung.....	6
3.6 Risikofaktoren	7
3.7 Klinik	7
3.8 Diagnostik	7
3.9 Prognose.....	8
4. Strahlentherapie des Morbus Hodgkin – Historie und aktuelle Leitlinien	9
4.1 Therapie von Patienten im frühen Stadium	11
4.2 Therapie von Patienten im mittleren Stadium	11
4.3 Therapie von Patienten im fortgeschrittenem Stadium.....	11
4.4 Weitere Studien der GHSG.....	12
4.5 Studiendesign bei Kindern und Jugendlichen	13
5. Bestrahlungstechniken	14
5.1 3D Conformal Radiotherapy (3D-CRT)	14
5.2 APPA-Feldanordnung	14
5.3 Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT).....	15
6. Langzeitschäden und Organklassifikation	17
7. Methode	20
7.1 Patientenkollektiv	20
7.2 Bestrahlungsplanung	21
7.3 Zielvolumen und Risikoorgane	23
7.4 Klinische Volumina nach der ICRU 83	25
7.5 Einzelfallvorstellung	27

7.6 Berechnung der physikalischen Indices	33
7.7 Berechnung der Normal Tissue Complication Probability	33
7.8 Statistische Auswertung	35
8. Ergebnisse	37
8.1 Zielvolumen.....	37
8.2 Physikalische Indices	39
8.3 Lunge links	40
8.4 Lunge rechts	45
8.5 Ösophagus.....	49
8.6 Myelon	50
8.7 Herz	53
8.8 Brust links	56
8.9 Brust rechts	58
8.10 Haut	61
9. Überblick bisherige Forschung	62
9.1 Goodman et al. 2005 (39)	62
9.2 Girinsky et al. 2006 (38)	62
9.3 Nieder et al. 2007 (64)	62
9.4 Chera et al. 2009 (9)	63
9.5 Cella et al. 2010 (8).....	63
9.6 De Sanctis et al. 2012 (14).....	63
9.7 Koeck et al. 2012 (52)	64
10. Diskussion	65
10.1 Zielvolumen und Behandlungsvolumen	65
10.2 Physikalische Indices	67
10.3 Grafische Übersicht der Mittelwertvergleiche der Risikoorgane	68
10.4 Lunge links	69
10.5 Lunge rechts	71
10.6 Lunge gesamt	71
10.7 Ösophagus.....	73
10.8 Myelon	74

10.9 Herz	76
10.10 Brust links.....	80
10.11 Brust rechts	81
10.12 Brust gesamt	81
10.13 Haut	83
10.14 Zusammenfassung.....	84
11. Ausblick	85
12. Abkürzungsverzeichnis.....	86
12.1 Allgemein	86
12.2 Messpunkte.....	87
13. Literaturverzeichnis	88
14. Abbildungsverzeichnis.....	96
15. Tabellenverzeichnis.....	97
16. Lebenslauf.....	99
17. Danksagung	101
18. Anhang	I
18.1 Gesamtdatensatz	I
18.2 Statistische Kennwerte.....	XIII

1. Einleitung

1832 wurde der Morbus Hodgkin erstmals von seinem späteren Namensgeber Thomas Hodgkin beschrieben. Die Lymphogranulomatose, wie der Morbus Hodgkin lange Zeit betitelt wurde, blieb aber zunächst eine deskriptive Beschreibung einer infausten Lymphknotenerkrankung. Erst in der Mitte des 20. Jahrhunderts berichtet Mildred Vera Peters erstmals von der Heilbarkeit der Erkrankung mittels Strahlentherapie (67). Es folgt eine sukzessive Weiterentwicklung der Therapie in den folgenden Jahrzehnten. So wird 1970 die Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie eingeführt (16). Es beginnt unter stetiger Verbesserung der Prognose die Optimierung der Behandlung hinsichtlich einer Verknüpfung von Tumorkontrolle und Nebenwirkungsreduktion. Dazu werden neue Kombinationen von Chemotherapeutika und die Größenreduktion des Bestrahlungsfeldes vom Extended-Field zum Involved-Field erprobt (27,78). Ziel dessen war bei gleicher Tumorkontrolle die iatrogenen Strahlenschäden zu minimieren. Bei der Therapie eines Mediastinalbefalles stehen insbesondere kardiale und pulmonale Langzeitschäden sowie die Brustkrebsinduktion im Fokus der Aufmerksamkeit (13,23,40,60,62). Unter Betrachtung der Überlebensraten fünf Jahre nach der Therapie weisen stadienadaptiert um die 90% (43) (s. Kapitel 3.9 Prognose) der Patienten ein rezidivfreies Überleben auf. Auf Grund dieser sehr guten Langzeitprognose nimmt die Reduktion der oben genannten Spätfolgen eine zunehmend zentrale Bedeutung für die Therapieoptimierung ein.

Die heute übliche Bestrahlungstechnik ist das Anterior-Posterior/Posterior-Anterior-Verfahren (APPA), bei der die Dosis über ein anteriores und ein posteriores Feld in das Mediastinum eingestrahlt wird (14). Die Weiterentwicklung der Bestrahlungstechnik machte es möglich, dass heute mittels Intensitätsmodulierung (IMRT) die Dosisverteilung innerhalb der einzelnen Felder individuell variiert werden kann und die Einstrahlrichtung aus jedem Winkel möglich ist. Diese Arbeit soll die Vor- und Nachteile dieser neuen Technik hinsichtlich eines möglichen Einsatzes beim mediastinalen Befall des

Hodgkin-Lymphoms prüfen. Im Fokus steht dabei vor allem die Evaluierung der Wahrscheinlichkeit möglicher Langzeitschäden der im Strahlenfeld befindlichen Risikoorgane.

Grundlage zur Beantwortung der im folgenden Kapitel detailliert dargelegten Fragestellung ist der Vergleich zwischen den APPA-Bestrahlungsplänen und den 11-Felder-IMRT-Sets. Ausgewertet werden dabei die Daten der Dosis-Volumen-Histogramme (DVH), die Komplikationswahrscheinlichkeit für das Normalgewebe (NTCP) hinsichtlich der Lunge und eine Bandbreite an physikalischen Indices bezüglich des Zielvolumens. Die Ergebnisse dieser Auswertungen werden anschließend an Hand der dosisabhängigen Nebenwirkungswahrscheinlichkeiten bezüglich ihrer klinischen Priorität eingeordnet. Auf Basis dieser Diskussionsergebnisse und des Literaturvergleichs soll abschließend die Beantwortung der Fragestellung erfolgen.

2. Fragestellung

Dieser Dissertation liegt die Fragestellung zu Grunde, welche Unterschiede, Vor- und Nachteile sich bei dem Vergleich von klassischer APPA-Bestrahlung mit der neuen IMRT-Feldmodulation ergeben.

Die bisher übliche Bestrahlungstechnik beim mediastinalen Hodgkin-Lymphom ist die APPA-Feldanordnung (14). Die APPA-Feldanordnung erzeugt in ihrem Bestrahlungskorridor auf Grund der nur geringen Anzahl von zwei gegenüberliegenden Einstrahlrichtungen hohe Dosisbelastungen für das Normalgewebe. Diese erstreckt sich über das gesamte Mediastinum sowie die anterior und posterior davon gelegenen Körperpartien. Durch diese Feldanordnung lassen sich aber auch große Volumenanteile der Lunge und der weiblichen Brust von Strahleneinwirkung aussparen.

Mit der IMRT, die über eine deutlich höhere Anzahl von Einstrahlrichtungen sowie über die Möglichkeit der Fluenzmodulierung innerhalb der Bestrahlungsfelder verfügt, sollte die Dosis im Umfeld des Zielvolumens, insbesondere der Risikoorgane im Mediastinum geringer sein, so die Hypothese. Allerdings liegen hier große Areale der Lunge und der weiblichen Brust in den Einstrahlfeldern, sodass hier eine höhere Strahlenbelastung zu befürchten ist.

Anhand der Datengrundlage soll eine differenzierte Analyse der Vor- und Nachteile der beiden Bestrahlungstechniken erfolgen. Auf Grundlage dieser Auswertung soll dann die Frage nach einer Empfehlung für eine der beiden Bestrahlungsmodi diskutiert und beantwortet werden.

3. Morbus Hodgkin

Im Folgenden Kapitel soll das Hodgkin-Lymphom im grundlegenden klinischen Kontext dargestellt werden.

3.1 Definition und Einführung

Das Hodgkin-Lymphom gehört zur Gruppe der malignen Lymphome. Diese sind definiert als eine heterogene Gruppe von neoplastischen Erkrankungen der lymphatischen Zellen. Neben dem Hodgkin-Lymphom unterscheidet man die Klasse der Non-Hodgkin-Lymphome (1).

Der Morbus Hodgkin zählt zu den monoklonalen B-Zell-Lymphomen. Klassisch sind der histologische Nachweis von Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen sowie ein begleitendes entzündliches Infiltrat. Im Frühstadium der Erkrankung ist der maligne Befall zumeist auf die Lymphknoten beschränkt. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zur systemischen Ausbreitung mit extralymphatischen Organmanifestationen wie Leber und Knochenmark (43).

3.2 Epidemiologie

Die Inzidenz beträgt 3 pro 100.000 im Jahr. Männer sind mit einem Anteil von 60% etwas häufiger betroffen als Frauen mit 40%. Die altersspezifische Häufigkeitsverteilung zeigt einen zweigipfeligen Verlauf. Der erste liegt bei etwa 30 Jahren, der zweite um die 60 Jahre. Die Inzidenz ist global allerdings sehr unterschiedlich, sodass diverse Umwelteinflüsse wie Ernährung und Infektionskrankheiten diskutiert werden (5).

3.3 Ätiopathogenese

Die Entstehung des Hodgkin-Lymphoms ist weitgehend unbekannt. Allerdings wird eine Epstein-Barr-Virus-Assoziation angenommen, da in 50% der Fälle DNA von Epstein-Barr-Viren in den malignen Zellen gefunden wurde. Zu diesem Befund passt auch die Feststellung, dass Zellen, die durch den Epstein-Barr-Virus immortalisiert wurden, eine enorme Zytokinexpression zeigen (5). Diese könnte eine Ursache für die hodgkintypische „bunte“ Histologie mit „Bystander-Zellen“ sein. Folge dieses vermuteten Pathomechanismus ist das

dreifach erhöhte Risiko nach durchgemachter Mononukleose am Morbus Hodgkin zu erkranken. In der weiteren Diskussion um ätiologische Faktoren spielen außerdem die HIV-Infektion und die Immunsuppression eine Rolle (43).

3.4 Histologie

Charakteristisch für das Hodgkin-Lymphom sind zwei Zelltypen. Zum einen die großen, einkernigen Hodgkin-Zellen, zum anderen die mehrkernigen Sternberg-Reed-Zellen, die wegen ihrer großen, prominenten Nukleolen auch „Eulenaugenzellen“ genannt werden. Beide Zellarten sind monoklonale, maligne Zellen aus dem Keimzentrum des Lymphknotens. Diese beiden Zelltypen finden sich umgeben von reichlich entzündlichem Begleitinfiltrat, das sich vor allem aus Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen, Epitheloidzellen, Neutrophilen und Eosinophilen zusammensetzt.

Die einzelnen Subtypen lassen sich nach der Anzahl an Hodgkin- sowie Sternberg-Reed-Zellen, der Zusammensetzung des nicht-neoplastischen Zellinfiltrats und des Wachstumsmusters differenzieren. Unterschieden werden zunächst das nodulär-lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom, auch Paragranulom genannt und die Varianten des klassischen Hodgkin-Lymphoms. Diese Unterteilung trägt der unterschiedlichen Herkunft und Prognose dieser beiden Entitäten Rechnung. Die Varianten des klassischen Hodgkin-Lymphoms sind das nodulär-sklerosierende, das gemischtzellige, das lymphozytenreich-klassische und das lymphozytenarme Hodgkin-Lymphom. Des Weiteren lassen sich beim Paragranulom regelhaft B-Zell-Antigene (z.B. CD 20 und CD 79a) nachweisen, allerdings nicht die für das klassische Hodgkin-Lymphom typischen Antigene CD 15 und 30 (5).

Eine Übersicht über die Thematik gibt Tabelle 1 „Histologische Klassifikation des Hodgkin-Lymphoms“, in der vertiefend auch auf die spezifischen histologischen Differenzierungen eingegangen wird.

Tabelle 1 Histologische Klassifikation des Hodgkin Lymphoms

Hodgkin-Subtyp	Zusammensetzung des Zellinfiltrats					Bevorzugte Lymphknoten-region	Häufigkeit
	Hodgkin/Sternberg-Reed-Zellen	Lymphozyten	Neutrophile	Eosinophile	Nekrosen		
Paragranulom	+ (atypisch)	++++	-	(+)	-	zervikal	5 %
nodulär-sklerosierend	++	++	+	+	+	Mediastinal, supraclavikulär	65 %
gemischtzellig	+++	+++	+	+	-	zervikal und abdominal	20%
lymphozytenreich-klassisch	++	+++	-	-	-	periphere Lymphknoten	5 %
lymphozytenarm	++++	+	-	-	++	abdominal	5%

Entnommen aus Böcker et al. S.566 (5) und ergänzt mittels Arastéh et al. (1)

3.5 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt beim Hodgkin-Lymphom mittels der rein klinischen Ann-Arbor-Klassifikation. Diese sieht folgende vier Stadien vor:

- I. Eine befallene Lymphknoten-Region (I/N) oder ein extranodaler Befund (I/E)
- II. Zwei oder mehr befallene Lymphknoten-Regionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N), oder eine extranodaler Befund und eine oder mehr befallene Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)
- III. Zwei oder mehr befallene Lymphknotenregionen beidseits des Zwerchfells oder ein extranodaler Befund und eine oder mehr befallene Lymphknotenregionen beidseits des Zwerchfells
- IV. Disseminierte Befall von einem oder mehr extralymphatischen Organen mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Zusätzlich lassen sich Patienten ohne Allgemeinsymptomatik (A) von Patienten mit typischer B-Symptomatik (B) unterscheiden.

Als B-Symptomatik ist definiert: Fieber über 38°C und/oder Nachtschweiß und/oder ein Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes in einem Zeitraum von sechs Monaten, ohne dass sonstige Ursachen für diese Befunde zu erkennen sind (43).

3.6 Risikofaktoren

Für das Hodgkin-Lymphom sind vier Risikofaktoren von Bedeutung, die für die Prognose und die Wahl der Therapie eine Rolle spielen (43):

1. ein Mediastinaltumor, der mehr als 1/3 des Thoraxdurchmessers befasst
2. ein extranodaler Befall
3. der Befall von drei oder mehr Lymphknotenregionen
4. eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (bei B-Symptomen ≥ 50 mm/1h; ohne B-Symptome ≥ 30 mm/1h)

3.7 Klinik

Die häufigsten klinischen Manifestationen lassen sich in fünf Teilaspekte gliedern (43):

- 1) B-Symptomatik, Leistungsminderung, Juckreiz, lokale Schmerzen in Lymphknoten nach dem Trinken von Alkohol (selten)
- 2) Lymphknotenschwellungen: meist peripher stammnah (70%) im zervikalen Bereich, mediastinal 30%, abdominal 5%
- 3) Hepato- und Splenomegalie (20%)
- 4) Neurologische und endokrine Störungen, Befall des Skelettsystems, der Lunge und des Urogenitaltraktes
- 5) Labor: BSG- und zumeist LDH-Erhöhung, häufig begleitende Anämie, typisch ist eine Lymphozytopenie ($<1000/\mu\text{l}$)

3.8 Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik benötigt man zunächst eine histologische Sicherung des Hodgkin-Lymphoms. Hierbei ist zu beachten, dass man möglichst keine inguinalen Lymphknoten biopsiert, da deren diagnostische Aussagekraft stark eingeschränkt ist.

Es folgt das klinische Staging, das folgende Bestandteile enthalten sollte:

- Anamnese unter besonderer Beachtung der B-Symptomatik
- Manueller Lymphknotenstatus
- Laboruntersuchung (siehe Klinik)
- Sonographie des Abdomens
- Röntgen des Thorax in zwei Ebenen
- Computertomographie (CT) des Halses, Thorax und Abdomens
- Knochenmarkbiopsie mit anschließender Histologie und Zytologie
- Positronen-Emissions-Tomographie (PET) im Rahmen von Studien
- Leberbiopsie, wenn deren Ergebnis eine Therapierelevanz hat

Um die Therapie bezüglich ihrer Toxizität zu überwachen, sind ein EKG zu schreiben sowie eine Echokardiographie und eine Lungenfunktionsprüfung durchzuführen.

Männliche Patienten mit einem bestehenden Kinderwunsch kann die Möglichkeit zur Spermakonservierung angeboten werden (43).

3.9 Prognose

Die Prognose für Patienten, die an einem Hodgkin-Lymphom erkrankt sind, ist durch die stetige Weiterentwicklung der Therapie (s. Strahlentherapie des Morbus Hodgkin) heute sehr gut. Für Patienten im frühen Stadium (Stadien IA bis IIB) beträgt das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben > 90%, im mittleren Stadium etwa 90% und im fortgeschrittenem Stadium noch bis zu 88% (43).

4. Strahlentherapie des Morbus Hodgkin – Historie und aktuelle Leitlinien

Ausgangspunkt der Möglichkeit zur Strahlentherapie war die Entdeckung der Röntgenstrahlen (X-Strahlen) durch Wilhelm Conrad Röntgen 1895. 1896 bereits findet der erste Versuch einer Strahlentherapie durch Leopold Freund statt, der einen behaarten Naevus bestrahlt (15).

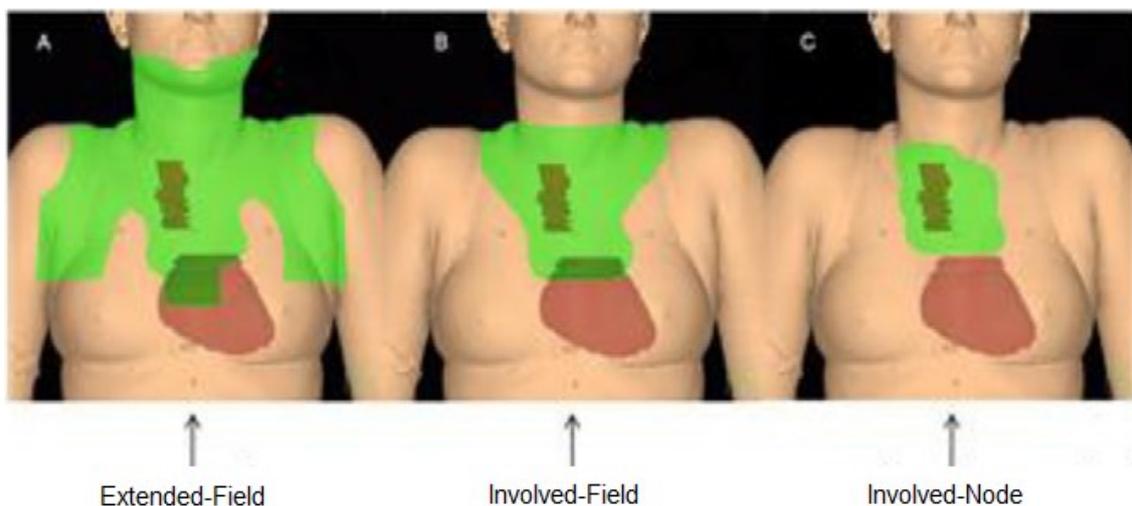
1902 kommt es dann zu den ersten Bestrahlungstherapien des Hodgkin-Lymphoms durch Nicholas Senn (15) und William Allen Pusey (70), die über die Möglichkeit der Schrumpfung von Lymphknotenschwellungen berichten. 1939 erweitert René Gilbert das Bestrahlungsgebiet, indem er zusätzlich zu den befallenen Lymphknotenstationen auch die benachbarten, klinisch nicht befallenen Lymphknoten in das Bestrahlungsfeld mit einbezieht (37).

1950 publiziert Mildred Vera Peters (67) erstmals die Heilbarkeit des Hodgkin-Lymphoms mittels Bestrahlung, welches bis zu diesem Zeitpunkt als nicht heilbar galt (10). Nachdem Ginzton, Hansen und Kennedy 1948 den ersten Linearbeschleuniger für 1,5 MeV entwickelten (15), konnte Henry Seymour Kaplan im Laufe der 1960er erstmals die von ihm erdachte Großfeldtechnik, eine Erweiterung der Bestrahlungsplanung nach René Gilbert, im klinischen Alltag umsetzen. Kaplans Bestrahlungsfelder beinhalteten ein supradiaphragmales Mantelfeld und ein infradiaphragmales umgekehrtes Y-Feld (75), die im klinischen Sprachgebrauch als sogenannte Extended-Field Technik Eingang finden sollte.

1962 beginnen Kaplan und Rosenberg mit den ersten prospektiv randomisierten Studien (46). In diesen vergleichen sie unter anderem die Größe von Zielvolumina unter dem Aspekt der möglichen Feldverkleinerung. In der L1-Studie werden deshalb eine Strahlentherapie (40 Gy) des Extended-Field mit der des Involved-Field verglichen, welches in den folgenden Jahrzehnten zum Standardzielvolumen werden sollte (75,76). Das Konzept der Involved-Field Bestrahlung beschränkt das zu bestrahlende Zielvolumen auf die klinisch befallenen Lymphknoten sowie die direkt benachbarten Lymphknotenstationen

mit Umfassung eines geringen Sicherheitssaumes. Diese Methode führt damit zu einer Reduktion des zu bestrahlenden Gewebes und damit zu einer Verringerung der Strahlentoxizität (20,29,78). Eine weitere Verringerung des Zielvolumens im Kontext der Involved-Node Bestrahlung ist Gegenstand aktueller Studien (22,30).

Abbildung 1 Veränderung der Bestrahlungsfelder im Forschungsverlauf



Entnommen aus: Merchant, T E 2013; S.106 (59)

Die Abbildung 1 „Veränderung der Bestrahlungsfelder im Forschungsverlauf“ stellt die Weiterentwicklung und einhergehende Verkleinerung der Bestrahlungsfelder dar. So wurde zu Beginn der Strahlentherapie beim mediastinalen Hodgkin-Lymphom noch das große Extended-Field-Mantelfeld genutzt, welches vom Involved-Field abgelöst wurde, während die weitere Verkleinerung hin zum Involved-Node noch beforscht wird.

Im Verlauf der weiteren Forschung zur Therapie des Hodgkin-Lymphoms veröffentlichten Devita, Serpick und Carbone 1970 erste Ergebnisse zu den Vorteilen einer kombinierten Radio-Chemotherapie (16). Die Auswahl der einzelnen Chemotherapeutika war im weiteren Verlauf wiederholt Gegenstand der Forschung.

1978 wird die „German Hodgkin Study Group“ (GHSG) mit dem Ziel der Verbesserung und Standardisierung von Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms gegründet (36). Diese hat sich in der Folge zur

europaweit führenden Studiengruppe in diesem Bereich entwickelt. Die aktuellen Therapiestandards sowie die einzelnen Studien, die Grundlage der Therapie der Patienten dieser Arbeit sind, werden an Hand der Studienprotokolle und Therapieempfehlungen der GHSG vorgestellt.

4.1 Therapie von Patienten im frühen Stadium

Als frühes Stadium werden die Ann-Arbor-Stadien IA, IB, IIA und IIB ohne Risikofaktoren klassifiziert. Die Therapieempfehlung der GHSG, basierend auf der Endauswertung der HD 10 Studie durch Engert et al. (24), ist hier zurzeit eine Chemotherapie mit zwei Zyklen Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (ABVD) gefolgt von einer Strahlentherapie mit 20 Gy Involved-Field. Möglich ist auch die Behandlung in der HD16 Studie. Hierbei wird nach den beiden Zyklen ABVD ein Fluordesoxyglucose-PET (FDG-PET) gemacht. Im Falle eines negativen PET-Befundes wird auf die anschließende Strahlentherapie verzichtet (31,32).

4.2 Therapie von Patienten im mittleren Stadium

Als mittleres Stadium werden die Ann-Arbor-Stadien IA, IB, IIA und IIB mit Risikofaktoren klassifiziert. Die Therapieempfehlung der GHSG ist hier eine Chemotherapie beginnend mit zwei Zyklen Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, und Prednisolon eskaliert (BEACOPPesk), gefolgt von zwei Zyklen Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (ABVD) und anschließender Strahlentherapie mit 30 Gy Involved-Field. Alternativ kann im Rahmen der HD17 Studie behandelt werden. In diesem Fall wird nach den vier Chemotherapiezyklen eine FDG-PET-Untersuchung durchgeführt. Fällt diese negativ aus, wird auf die anschließende Strahlentherapie verzichtet. Ist der PET-Befund positiv, folgt eine Bestrahlung mit 30 Gy eines Involved-Node Zielvolumens (33).

4.3 Therapie von Patienten im fortgeschrittenem Stadium

Als fortgeschrittenes Stadium werden die Ann-Arbor-Stadien IIIA, IIIB und IV klassifiziert. Die GHSG empfiehlt hier, basierend auf der Endauswertung der HD 15 Studie durch Engert et al. (26), sechs Zyklen BEACOPPesk mit einer

anschließenden Bestrahlung mit 30 Gy bei $\geq 2,5$ cm PET positivem Restgewebe. Für Patienten über 60 Jahren werden sechs bis acht Zyklen ABVD gefolgt von einer folgenden Strahlentherapie mit 30 Gy bei $\geq 1,5$ cm PET positivem Restgewebe empfohlen. Alternativ können Patienten zwischen 18 und 60 Jahren im Kontext der HD18 Studie behandelt werden. Hierbei wird nach zwei Zyklen BEACOPPesk eine PET erstellt (PET-2). Im Standardarm folgen unabhängig vom PET Befund weitere vier Zyklen BEACOPPesk. Anschließend wird erneut eine PET (PET-6) durchgeführt. Lassen sich darin noch PET positives Restgewebe $\geq 2,5$ cm nachweisen, folgt eine Strahlentherapie mit 30 Gy. Im experimentellen Arm werden Patienten mit PET-2 negativem Befund mit insgesamt nur vier Zyklen BEACOPPesk therapiert. Nach den vier Chemotherapiezyklen wird auch hier erneut ein PET gemacht. Bei PET negativem Befund wird auf die Radiotherapie verzichtet, bei PET positivem Restgewebe $\geq 2,5$ cm folgt eine Strahlentherapie mit 30 Gy (34).

4.4 Weitere Studien der GHSG

Im Folgenden werden die weiteren Studien der GHSG vorgestellt, in deren Regime Patienten dieser Arbeit behandelt wurden (siehe Methode Patientenkollektiv).

HD13: Bei Patienten im frühen Stadium wurden vier verschiedene Chemotherapiekonzepte verglichen. Standardarm waren zwei Zyklen ABVD, experimentell wurden jeweils zwei Zyklen Adriamycin, Bleomycin und Vinblastin, zwei Zyklen Adriamycin, Bleomycin und Dacarbazin sowie zwei Zyklen Adriamycin und Vinblastin getestet. Sowohl im Standardarm als auch in den drei experimentellen Armen folgte eine Bestrahlung mit 30 Gy Involved-Field Strahlentherapie (35,53).

HD14: Bei Patienten im mittleren Stadium wurden vier Zyklen ABVD gegen zwei Zyklen BEACOPPesk gefolgt von zwei Zyklen ABVD getestet. In beiden Armen folgte anschließend eine 30 Gy Involved-Field Strahlentherapie (35,53,81).

4.5 Studiendesign bei Kindern und Jugendlichen

Die Therapie bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren unterscheidet sich vor allem bei den Einzelsubstanzen der Chemotherapie von der der Erwachsenen. Das Studienprotokoll, das für diese Patientengruppe in dieser Arbeit verwendet wurde, ist das EuroNet-PHL-C1. Hier erhalten Patienten aller Stadien zunächst zwei Zyklen Vincristin, Etoposid, Prednisolon und Adriamycin (OEPA). Anschließend wird ein PET-CT erstellt. Zeigt sich hier ein positiver Befund, folgt nach Abschluss der Chemotherapie eine Involved-Field-Bestrahlung mit 20 bis 30 Gy (51,87).

In Therapiegruppe 1 (frühe Stadien) ist die Therapie bei einem negativen PET-Befund beendet.

In Therapiegruppe 2 (mittlere Stadien) folgen entweder zwei Zyklen Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, und Prednisolon (COPP) oder vier Zyklen Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon und Dacarbazine (COPDAC).

In Therapiegruppe 3 (fortgeschrittene Stadien) folgen entweder vier Zyklen COPP oder vier Zyklen COPDAC.

5. Bestrahlungstechniken

Das nachfolgende Kapitel gibt eine Übersicht über die beiden in dieser Arbeit verwendeten Bestrahlungstechniken. Erläutert werden die technischen Unterschiede, die verschiedenen Planungsmodalitäten und die Dosisevaluierungen im Zielvolumen.

5.1 3D Conformal Radiotherapy (3D-CRT)

Mit der Entwicklung der dreidimensionalen Bildgebung, insbesondere durch die Computertomographie, wurde eine neue Form der Bestrahlungsplanung und Durchführung möglich. Die Zielvolumina können in jeder einzelnen CT-Schicht exakt eingezeichnet werden und erlauben somit eine präzisere Anpassung der Bestrahlungsfelder an das Zielvolumen. Es folgt eine bessere Schonung des umliegenden Gewebes und der Risikoorgane. Die Verbindung der 3D-Bildgebung mit erweiterten technischen Möglichkeiten der Dosisverabreichung und der computergestützten Bestrahlungsplanung ist die Grundlage der 3D-CRT (2).

5.2 APPA-Feldanordnung

Die APPA-Feldanordnung, wie sie in dieser Studie verwendet wird (s. Methode Bestrahlungsplanung), ist eine 3D-CRT Bestrahlung mit zwei gegenüberliegenden Stehfeldern. Hierbei werden die Multi-Leaf-Kollimatoren (MLC) exakt an das Zielvolumen angepasst, sodass zwei homogene, zielvolumenadaptierte Bestrahlungsfelder entstehen (72).

Die Planung erfolgt in Sinne einer Vorwärtsplanung. Der Physiker optimiert dabei manuell die Feldeigenschaften (Feldwichtung, Feldform, Einstrahlrichtung), bis die gewünschte Dosisversorgung im Zielvolumen erreicht ist. Dieser Vorgang entspricht einem Vorgehen nach dem Trial-and-Error Prinzip (69).

Die Dosierung erfolgt an Hand des ICRU Reference Point. (47) Auf diesen wird die Referenzdosis appliziert, die im Zielvolumen erreicht werden soll. Dabei sollte die $D_{\max} < 107\%$ der verordneten Dosis sein, die $D_{\min} > 95\%$. Dieses

Konzept ist für eine APPA-Bestrahlung oder Mehrfelderboxanordnung gut geeignet (49).

5.3 Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)

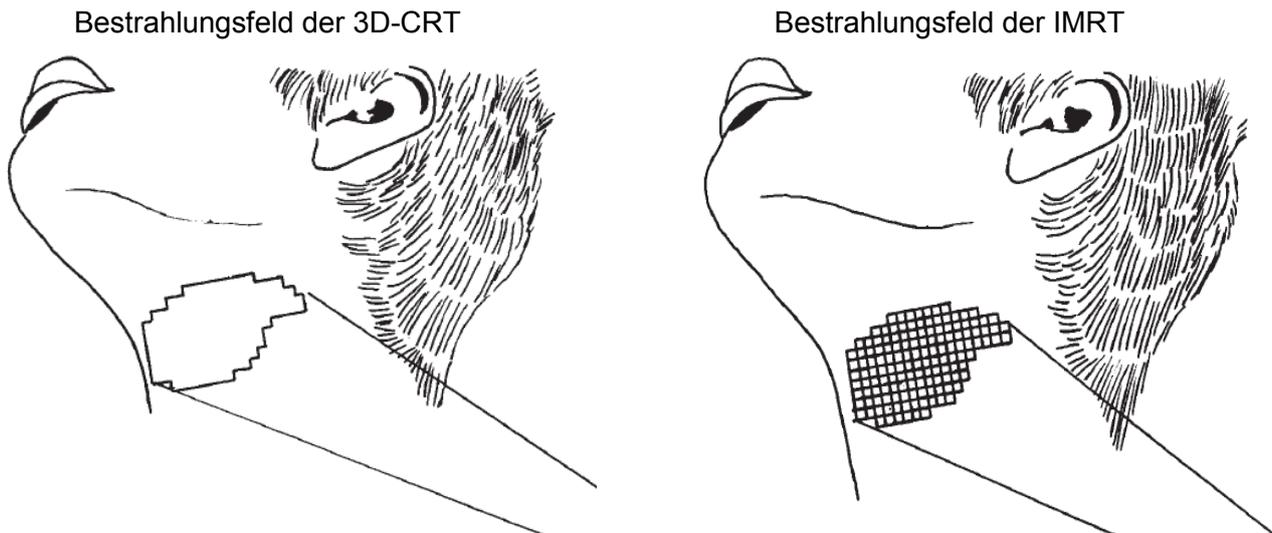
Die IMRT ist die Weiterentwicklung der konventionellen Stehfeld-3D-CRT. Die MLCs lassen sich nicht nur statisch an das Zielvolumen anpassen, sondern fahren in der bei dieser Arbeit verwendeten Sliding-Window Technik mit variabler Spaltbreite und Geschwindigkeit die jeweiligen Felder ab (63). Dies ermöglicht eine Fluenzmodulierung innerhalb der Felder, deren Feinheit von der Breite der MLCs abhängt. Die zusätzlich meist höhere Feldanzahl im Vergleich zur konventionellen 3D-CRT macht eine Verbindung von konformerer Dosisversorgung des Zielvolumens und Risikoorganschonung sowie eine Spitzenreduktion im Normalgewebe möglich (83).

Auf Grund der enorm gestiegenen Anzahl an Freiheitsgraden bei der Feldoptimierung und Risikoorganschonung ist das Konzept der Vorwärtsplanung bei der IMRT nicht zu realisieren. Deshalb tritt die inverse Planung an deren Stelle (69,82). Der Physiker gibt hierbei der Planungssoftware die verordnete Dosis im Zielvolumen und die gewünschten Risikoorganschonungen vor. Die Planungssoftware errechnet aus diesen Angaben einen möglichen Bestrahlungsplan. Dieser wird im Anschluss vom Physiker an Hand von Dosis-Volumen-Histogrammen und der Isodosenverteilung überprüft und gegebenenfalls über Änderungen der Organschonungen und deren Prioritätsgraden optimiert. An Hand dieser Überarbeitung errechnet die Planungssoftware einen neu adaptierten Plan.

Zur Verschreibung der Dosisversorgung des Zielvolumens ist hierbei das Konzept des ICRU Reference Point nicht mehr angemessen (17,28). Die höhere Anzahl der Felder und deren heterogene Optimierung kann zu größeren Dosischwankungen im Zielvolumen von bis zu 10% führen, sodass die Dosisvalidierung an Hand eines einzigen Punktes innerhalb des PTV unzureichend erscheint. An dessen Stelle tritt nach ICRU 83 die Angabe von D_{mean} , D_{98} und D_2 . Dabei sollte die $D_{98} > 90\%$ der verordneten Dosis sein. Die

D_2 sollte $< 107\%$ der verschriebenen Dosis sein. Diese Werte sind allerdings ausschließlich Richtwerte, die zur Optimierung von Gewebeschonungen mittels IMRT über- oder unterschritten werden können (49).

Abbildung 2 Bestrahlungsfelder bei der 3D-CRT und IMRT



Entnommen aus Webb, S 2003; S.679 (82)

Abbildung 2 „Bestrahlungsfelder bei der 3D-CRT und IMRT“ verdeutlicht graphisch den technischen Unterschied zwischen den beiden Verfahren. Beim Bestrahlungsfeld der 3D-CRT erfolgt eine Anpassung der Feldkontur mit Hilfe von MLC-Blenden an das Zielvolumen. Die IMRT ermöglicht darüber hinaus eine Fluenzmodulierung innerhalb des Bestrahlungsfeldes, wobei jedes kleine Quadrat innerhalb des Gitters einzeln in der Dosis moduliert werden kann.

6. Langzeitschäden und Organklassifikation

Die im Rahmen der heutigen Therapieregimes in allen Stadien sehr gute Prognose des Morbus Hodgkin (19) (s. Kapitel Morbus Hodgkin – Prognose) hat dazu geführt, dass die Evaluierung von Langzeitschäden und das Risiko für Zweitmalignome zunehmend in den Fokus der Therapiestudien gerückt sind.

Nach Behringer et al. (3) ist das relative Risiko (RR) für die Entwicklung eines soliden Tumors im Verlauf von 72 Monaten nach Therapieende mit 2,4 deutlich erhöht, wobei bei einer längeren Nachbeobachtung noch höhere Werte zu erwarten sind. Die absolute Wahrscheinlichkeit liegt bei 2%. Häufigste Tumorarten im Mediastinum sind hierbei das Lungenkarzinom (23,6%, RR:3,8) und das Mammakarzinom (10,2%, RR:1,9). Dieses Ergebnis wird auch von Dores et al. (18) bekräftigt.

Neben den Sekundärmalignomen spielen aber auch eine ganze Reihe weiterer Langzeitfolgen (Entzündungen, Fibrose, Funktionsversagen etc.) eine wichtige Rolle bei der Therapieplanung. Einen ersten Ansatz zur Analyse von Folgeschäden in Abhängigkeit von der Strahlendosis und dem bestrahlten Volumen stammt von Rubin und Casarett aus dem Jahr 1968. (77) Es folgte 1991 eine umfangreiche Metaanalyse von Emami et al. (23), deren Toleranzdosenkonzept bis heute Bestand hat. In dieser Arbeit wurde die Wahrscheinlichkeit eine Langzeitfolge der Bestrahlung innerhalb von 5 Jahren nach Therapieende zu erleiden organspezifisch ermittelt. Die Toleranzdosis 5/5 (TD5/5) beschreibt dabei ein Risiko von 5%, die TD50/5 ein Risiko von 50%. Basierend auf diesem Konzept haben Milano et al. 2007 (60) einige Modifikationen hinzugefügt, sodass die Risikoevaluierung der Langzeitschäden in dieser Arbeit auf diesen beiden Studien fußen wird.

Die Risikoorgane kann man wie in der ICRU 50 (47) beschrieben auf Basis von Withers et al. 1988 (85) und Källmann et al. 1992 (50) in serielle, parallele und seriell-parallele Organe einteilen.

Bei seriellen Organen führt die Schädigung einzelner Funktionseinheiten zum Verlust der Gesamtorganfunktion. Zu diesen gehören das Rückenmark – ist

eine Nervenfaser an einer einzigen Stelle geschädigt, ist die gesamte Nervenfasern funktionslos - und der Ösophagus. Hier ist vor allem die Maximaldosis entscheidend für die Langzeitschäden.

Bei parallelen Organen kann die Organfunktion trotz des Verlustes einzelner Funktionseinheiten erhalten bleiben. Zu den parallelen Organen zählt unter anderem die Lunge, bei der der Verlust einzelner Alveolen ohne Weiteres kompensierbar ist. Bei den parallelen Organen ist daher die mittlere Dosis, mit der das Organgewebe bestrahlt wird, wichtiger als die Spitzendosiswerte.

Die seriell-parallelen Organe haben folglich Eigenschaften von beiden Formen. Es müssen also sowohl mittlere als auch maximale Dosen berücksichtigt werden. Ein seriell-paralleles Organ ist unter anderem das Herz. Die Koronararterien haben seriellen Charakter, während das Myokard eher parallele Eigenschaften aufweist.

Auf Basis der Arbeiten von Emami et al. 1991 (23) und Milano et al. 2007 (60) werden nachfolgend die Toleranzdosen und die zu Grunde liegenden Endpunkte der Risikoorgane in Tabelle 2 „Langzeitschäden“ vorgestellt.

Tabelle 2 Langzeitschäden

Risikoorgan	Emami (TD5/5)	Endpunkt	Milano	Endpunkt
Lunge	$D_{\text{mean}} = 17,5\text{Gy}$	Pneumonitis	$V_{30} < 10\text{-}15\%$ $V_{20} < 25\text{-}30\%$	Grad 3 Schäden in $< 5\text{-}10\%$ Grad 2 Schäden in $< 10\text{-}20\%$
Ösophagus	$D_{\text{max}} = 55\text{ Gy}$	Striktur/ Perforation	1) $D_{\text{max}} < 30\text{ Gy}$ 2) $D_{\text{max}} < 50\text{ Gy}$	Spättoxizität
Myelon	$D_{\text{max}} = 47\text{ Gy}$	Myelitis/ Nekrose	1) $D_{\text{max}} < 40\text{ Gy}$ 2) $D_{\text{max}} < 50\text{ Gy}$	\geq Grad 3 Schäden
Herz	$D_{\text{max}} = 40\text{ Gy}$	Pericarditis	2) $V_{33} < 60\%$	Steigerung der kardialen Sterblichkeit

Herz 2			2) $D_{max} < 30 \text{ Gy}$; 3) $D_{mean} > 20 \text{ Gy}$; $D_{max} > 30 \text{ Gy}$	Spättoxizität
Haut	$D_{max} = 50 \text{ Gy}$ $D_{max} = 55 \text{ Gy}$			Teleangiectasien Nekrose
<p>V_x bezeichnet das Volumen, das mit mindestens X Gy bestrahlt wird</p> <p>D_{max} beschreibt die maximale Dosis</p> <p>D_{mean} beschreibt die mittlere Dosis</p> <p>1) Wahrscheinlichkeit für Langzeitschäden < 1%</p> <p>2) Wahrscheinlichkeit für Langzeitschäden < 5%</p> <p>3) Wahrscheinlichkeit für Langzeitschäden > 5%</p>				

Für die Lunge wird zusätzlich als genaueres Instrument zur Vorhersage von Spätfolgen die NTCP berechnet. Die hier genannten Grenzwerte werden folglich nur als Eckpunkte in die Auswertung mit einbezogen.

Hinsichtlich des Herzens konnte zusätzlich von Darby et al. (11) ein linearer Anstieg des Risikos einer ischämischen, koronaren Herzkrankheit gezeigt werden. Die relative Risikosteigerung in Bezug auf die D_{mean} beträgt dabei 7,4%/Gy.

Die Brust als Risikoorgan wird in beiden Arbeiten nicht thematisiert. Für diese scheint besonders das Risiko eines strahleninduzierten Tumors von zentraler Relevanz (3,4,13,18,41,80,84). Die Studien von Weber et al. (84) und Van Leeuwen et al. (80) legen einen linearen Risikofaktor zur Erhöhung des relativen Risikos nahe. Bei Weber et al. wird dieser mit 0,43/Gy in Bezug auf die D_{mean} beziffert. Weber et al. weisen aber darauf hin, dass der reale Risikofaktor auf Basis der Arbeit von Hall et al. (41) zwischen 0,086/Gy und 0,43/Gy liegen könnte. Van Leeuwen et al. beziffern auf Basis ihrer Daten diesen Risikofaktor mit 0,03/Gy. Allerdings haben sie das Brustvolumen in einzelne Quadranten unterteilt, sodass die mittleren Dosiswerte, die sie zur Berechnung ihres Risikofaktors genutzt haben, nicht zwangsweise mit der von uns angegeben

D_{mean} übereinstimmen. Als Orientierungsmaß soll deshalb die ungefähre Mitte zwischen beiden Risikofaktoren gelten. In dieser Arbeit wird die Erhöhung des relativen Risikos mit 0,25/Gy bezüglich der D_{mean} für die Entstehung eines strahleninduzierten Brustkrebses zu Grunde gelegt.

7. Methode

Im folgenden Kapitel wird die Methodik dieser Studie vorgestellt. Zunächst wird dabei die Patientengruppe betrachtet. Anschließend folgen die Erörterung der Bestrahlungsplanung und die Definition der Zielvolumina, Risikoorgane und der klinischen Volumina. Auf dieser Basis wird exemplarisch ein Einzelfall mittels Planungsabbildungen und Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) dargestellt. Abschließend werden die Berechnungen der physikalischen Indices, des V_{eff} und des NTCPs erläutert und die statistische Auswertung erklärt.

7.1 Patientenkollektiv

Tabelle 3 „Patientenkollektiv“ soll eine Übersicht über das Geschlecht, das Alter, das Stadium und die Studiengruppe der Patienten geben.

Tabelle 3 Patientenkollektiv

Patient	Geschlecht	Alter	Stadium	Studiengruppe
1	Weiblich	33	IIB	HD 14
2	Männlich	28	IIA	HD 13
3	Weiblich	40	II	HD 14
4	Männlich	39	III	keine
5	Weiblich	40	IIA	HD 14
6	Weiblich	16	IIBE	Euro-Net-PHL-C1
7	Weiblich	43	IB	Analog HD 14
8	Männlich	67	IIB	keine
9	Männlich	16	IIA	Euro-Net-PHL-C1
10	Männlich	20	IIAE	HD 14
11	Weiblich	16	IIAE	Euro-Net-PHL-C1
12	Weiblich	35	IIIAE	HD 18
13	Männlich	35	IIA	HD 13

14	Weiblich	34	IIA	HD 13
15	Männlich	45	IIA	HD 16
16	Weiblich	22	IIBE	HD 14
17	Weiblich	14	IVA	Euro-Net-PHL-C1
18	Männlich	17	IVA	Euro-Net-PHL-C1

7.2 Bestrahlungsplanung

Zur Bestrahlungsplanung wird zunächst eine Computertomographie des Thorax einschließlich des Halses und des oberen Abdomens in Rückenlage angefertigt. In diesen Schnittbildern konturiert ein Strahlentherapeut die Risikoorgane und das Zielvolumen. Zur Konturierung und weiteren Bestrahlungsplanung wird die Planungssoftware „Eclipse“ in Version 10.1 von Varian Medical Systems verwendet.

Die hier verwendeten 3D-CRT-Pläne entsprechen einer APPA-Feldanordnung. Die Dosis wird über zwei gegenüberliegende Felder (0° und 180°) eingestrahlt. Dosisunterversorgungen im Zielvolumen werden mittels Field-In-Field-Technik patientenindividuell korrigiert (68). Das dorsale Feld wird mit einer Energie von 15 MeV und das anteriore Feld mit einer Energie von 6 MeV versorgt. Die unterschiedlichen Energien begründen sich mit der Lage des PTV. Dieses befindet sich beim Hodgkin-Lymphom nicht exakt in der Mitte des Thorax, sondern in der Regel weiter frontal. Deshalb ist es sinnvoll, die Eindringtiefe des dorsalen Feldes höher zu wählen als die des Anteriores, was mit dieser Energieverteilung realisiert wird (2). Die analysierten APPA-Pläne entsprechen denen in der Realität für die einzelnen Patienten genutzten. Die APPA-Daten der Patienten, die im Rahmen der HD-Studienprotokolle mit 20 Gy bestrahlt wurden, sind auf 15 Fraktionen zu je 2 Gy nachberechnet worden, sodass auch hier zur Vergleichbarkeit eine verordnete Gesamtdosis von 30 Gy erreicht wird. Die IMRT-Pläne sind demgegenüber ausschließlich für diese Studie geplant worden. Die genutzte Energie beträgt für alle Felder 6 MeV.

Um eine valide Entscheidung über die optimale Anzahl der Felder zu treffen, werden das V_{Part} (Volumen des PTV, das mindestens 95% der Zieldosis erhält) und das V_{Bhl} (entspricht dem Gewebsvolumen, das mindestens 95% der Zieldosis erhält) bei der Variation zwischen sieben, neun und elf Feldern exemplarisch für drei Patienten verglichen. Die Einstrahlwinkel werden dabei wie folgt gewählt:

- 7 Felder: 0°, 51°, 102°, 153°, 204°, 255°, 306°
- 9 Felder: 0°, 40°, 80°, 120°, 160°, 200°, 240°, 280°, 320°
- 11 Felder: 0°, 33°, 65°, 98°, 131°, 165°, 196°, 229°, 262°, 294°, 327°

Im Sinne der objektiven Vergleichbarkeit wird das V_{Part} bei 95% des PTV-Volumens konstant gehalten. Evaluiert wird dann die Größe des V_{Bhl} , wobei gilt: je kleiner das V_{Bhl} , desto geringer die Volumenbelastung um das PTV, die mit der 95%-Isodose korrespondiert (2). Die Auswertung ist in Tabelle 4 „Analyse des V_{BHL} bei Variation der Felderzahl“ dargestellt:

Tabelle 4 Analyse des V_{Bhl} bei Variation der Felderzahl

	7 Felder	9 Felder	11 Felder
V_{Bhl} Patient A (cm ³)	742,5	725,1 (-2,4%)	719,3 (-3,1%)
V_{Bhl} Patient B (cm ³)	403,0	398,5 (-1,1%)	397,9 (-1,3%)
V_{Bhl} Patient C (cm ³)	1251,4	1243,8 (-0,6%)	1228,0 (-1,9%)

Es imponiert eine zunehmende Verringerung des V_{Bhl} bei Erhöhung der Feldanzahl. Auf Basis dieser Daten wird für die IMRT-Planung das oben beschriebene 11-Felder-Set gewählt.

Zur Optimierung der computergestützten Bestrahlungsberechnung müssen der Planungssoftware Dosisbegrenzungen („dose constraints“) vorgegeben werden. Obere Limits sollen dabei nicht überschritten werden, untere nicht unterschritten. Somit sollen Über- und Unterversorgungen der einzelnen Zielstrukturen vermieden werden. Da die Erfüllung aller Dosisbegrenzungen nicht immer zur Gänze möglich ist, muss zusätzlich ein Prioritätsgrad

angegeben werden. Dieser gibt der Planungssoftware die Gewichtung der Dosisbegrenzungen untereinander vor. Je höher der Prioritätsgrad, desto wichtiger ist die Erfüllung der betreffenden Dosisbegrenzung, auf deren Umsetzung die Software dann einen höheren Wert legt. Die in dieser Studie verwendete Planungsoptimierung zielt auf eine möglichst konforme Bestrahlung des Zielvolumens und einen raschen Dosisabfall im umliegenden Gewebe. Auf mögliche gezielte Risikoorganschonungen wurde hier bewusst verzichtet. Als Dosisbeschränkungen werden der Planungssoftware folgende Dosisbeschränkungen und Prioritäten vorgegeben:

Obere Limits für das PTV (Zielvolumen in %):

- 0% > 31 Gy, Priorität: 80
- Nicht mehr als 50% > 30Gy, Priorität 20

Untere Limits für das PTV:

- Nicht mehr als 50% < 30 Gy, Priorität 80
- 100% > 29,5 Gy, Priorität 150

Oberes Limit für das Gewebe im Umkreis von 2 cm um das Zielvolumen ohne das PTV selbst einzuschließen („Saum“)

- 0% > 27 Gy, Priorität 120

Oberes Limit für das Körpergewebe exklusive dem Saum- und Zielvolumen

- Nicht mehr als 1% > 11 Gy, Priorität 70

7.3 Zielvolumen und Risikoorgane

Die Zielvolumina sind im Modus des Involved-Field nach den Richtlinien der German Hodgkin Study Group konturiert (21). Neben dem Zielvolumen werden als Risikoorgane der linke und rechte Lungenflügel, der Ösophagus, das Myelon, das Herz, die linke und rechte weibliche Brust sowie die Haut analysiert. Erläuterungen zu den Messpunkten sind auch im Kapitel „Abkürzungsverzeichnis“ zu finden. Die Auswertung erfolgt anhand folgender Messpunkte:

V_{PTV} = Gesamtvolumen des Zielvolumens

V_{Bhl} = Behandlungsvolumen (Treated Volume); entspricht dem Gewebsvolumen, das mindestens 95% der Zieldosis erhält

V_{Part} = Volumen des PTV, das mindestens 95% der Zieldosis erhält

D_{mean} = Durchschnittliche Dosis innerhalb des spezifischen Gewebes

D_{max} = Maximale Dosis innerhalb des spezifischen Gewebes

D_{min} = Minimale Dosis innerhalb des spezifischen Gewebes

D_x = Mindestdosis, die X% des Volumens des spezifischen Gewebes erhalten

V_x = Volumen des spezifischen Gewebes, das mindestens X Gy Dosis erhält

V_{ges} = Gesamtvolumen des spezifischen Organs

NTCP = Normal Tissue Complication Probability

CX, HI, F = physikalische Indizes (s. Berechnung der physikalischen Indizes)

Für Zielvolumen und die Risikoorgane wurden folgende Messpunkte bestimmt:

Zielvolumen: V_{PTV} , V_{Bhl} , V_{Part} , D_2 , D_{98} , D_{mean} , D_{max} , D_{min} , C_{ICRU} , C_{delta} , CN, CI_{95} , CRCI, COV, CI, HI, F

Lunge: D_{max} , D_{mean} , V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} , V_{25} , V_{30} , V_{ges} , V_{eff} , NTCP

Ösophagus: D_{max} , D_{mean}

Myelon: D_{max} , D_{mean} , D_{min} , V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} , V_{25} , V_{30} , V_{ges}

Herz: D_{max} , D_{mean} , D_{33} , D_{50} , V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} , V_{25} , V_{30} , V_{ges}

Weibliche Brust: D_{max} , D_{mean} , D_1 , V_5 , V_{10} , V_{25} , V_{ges}

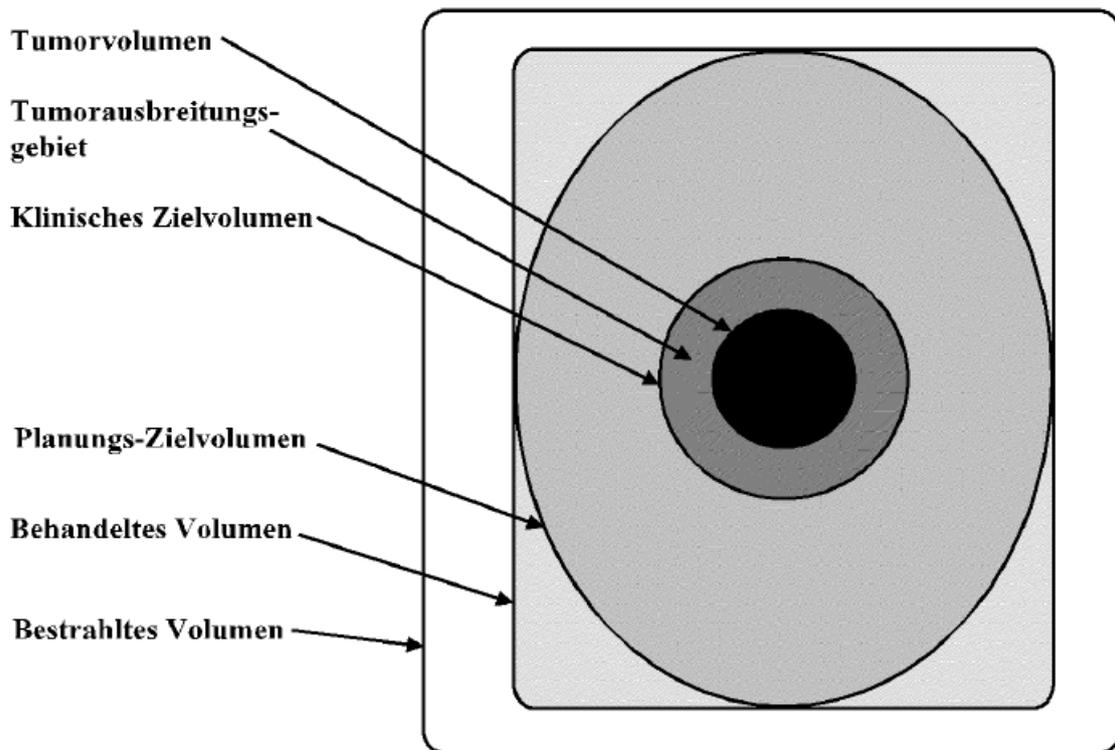
Haut: D_{max}

Insgesamt wurden somit 59 Parameter und Indices bestimmt, welche 2268 Einzelwerten entsprechen.

7.4 Klinische Volumina nach der ICRU 83

Nachfolgend soll das Konzept der klinischen Volumina nach der ICRU 83 dargestellt werden. Für die Bestrahlungsplanung und die anschließende Evaluation ist dabei das PTV von besonderer Bedeutung, da dieses dem zu bestrahlenden Zielvolumen entspricht.

Abbildung 3 Klinische Volumina



Entnommen aus Richter, J 1998; S.3 (73)

Gross Tumor Volume (GTV): Volumen, das klinisch in den diversen Bildgebungen – im Falle der Strahlentherapieplanung zumeist computertomographische Darstellung - als Tumorgewebe sichtbar ist. Das GTV umfasst sowohl den Primärtumor wie auch befallene Lymphknoten und eventuelle Metastasen. In der Abbildung 3 „Klinische Volumina“ entspricht das GTV dem Tumorvolumen (49).

Clinical Target Volume (CTV): Volumen, das das GTV und die mögliche subklinische/mikroskopische Ausbreitung des Tumors umfasst. In das CTV werden möglichst alle Gewebeareale eingeschlossen, in denen die Wahrscheinlichkeit für eine Infiltration > 5-10% ist. Entscheidend für die Größe des CTV sind folglich die Tumorentität und das entsprechende Infiltrationsverhalten. Die subklinische Infiltrationszone entspricht in der Abbildung 3 „Klinische Volumina“ dem Tumorausbreitungsgebiet. Das CTV entspricht dem klinischen Zielvolumen (49).

Planning Target Volume (PTV): Volumen, das das CTV mit einem Sicherheitssaum umschließt. Dieser Saum trägt den verschiedenen Stör- und Ungenauigkeitsmöglichkeiten im Rahmen einer Bestrahlung Rechnung. Er soll gewährleisten, dass das CTV die geplante Dosis auch bei Organbewegungen (Atmung etc.), leichten Positionsabweichungen des Patienten oder minimalen Feldabweichungen durch die Bestrahlungsgeräte erhält. Das PTV entspricht dem Planungszielvolumen in der Abbildung 3 „Klinische Volumina“ (49).

Treated Volume (TV oder hier V_{BHI}): Volumen, das innerhalb der Referenzisodose liegt. In dieser Arbeit wurde dazu die 95% Isodose gewählt. Es sollte darauf geachtet werden, dass das PTV und das V_{BHI} einen möglichst hohen Deckungsgrad haben. Das Treated Volume entspricht dem behandelten Volumen in der Abbildung 3 „Klinische Volumina“ (2,49).

Organ at Risk (OAR): Gewebe/Organe, dessen/deren Strahlenempfindlichkeit die Bestrahlungsplanung im Sinne einer möglichen Dosisreduktion beeinflussen kann. Die Zieldosis ist dabei in dieser Studie nicht beeinflusst worden und konstant bei 30 Gy gehalten worden. Grundsätzlich ist jedes Gewebe, das nicht zum bestrahlten Tumorgewebe gehört, als Risikogewebe/Risikoorgan zu betrachten (49).

7.5 Einzelfallvorstellung

Im folgenden Abschnitt werden die Bestrahlungsplanung und die DVHs von Patientin Nr. 16 dargestellt. Die Bilder sind dabei der Planungssoftware „Eclipse“ in Version 10.1 von Varian Medical Systems entnommen. Die Abbildungen 4 „APPA kranial“ und 5 „APPA kaudal“ zeigen jeweils eine Transversalschicht aus dem CT mit den entsprechenden Bestrahlungsfeldern und den Dosisverteilungen. Dieselben Schichten sind dabei in den Abbildungen 6 „IMRT kranial“ und 7 „IMRT kaudal“ gewählt worden.

Abbildung 5 APPA kaudal

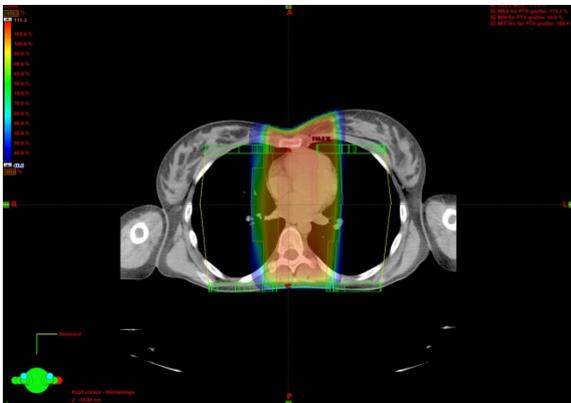


Abbildung 4 APPA kranial



Abbildung 7 IMRT kaudal

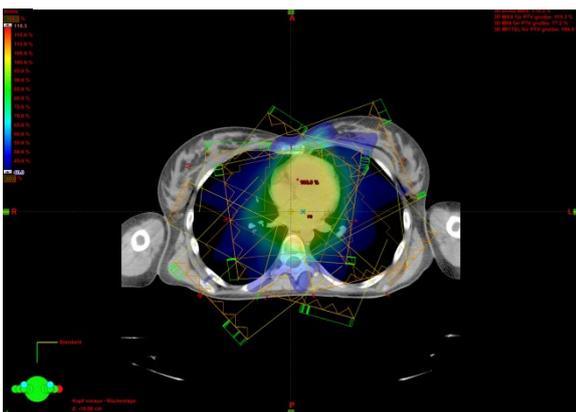
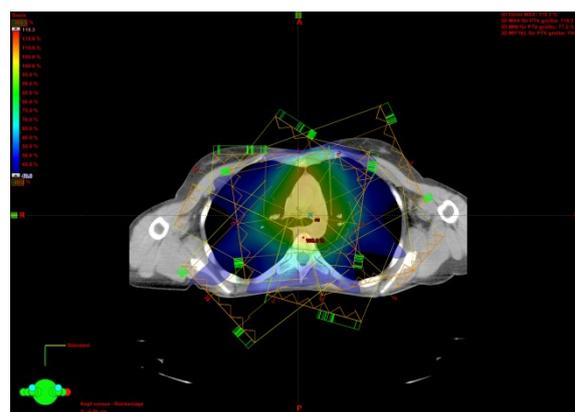


Abbildung 6 IMRT kranial



Es folgen nun die Abbildungen der DVHs, wobei auf der Abszisse jeweils die Dosis und auf der Ordinate das Volumen aufgetragen ist. Die Linien, die mit Quadraten gekennzeichnet sind, entsprechen dabei den IMRT-Daten, die mit Dreiecken der APPA.

Abbildung 8 DVH PTV

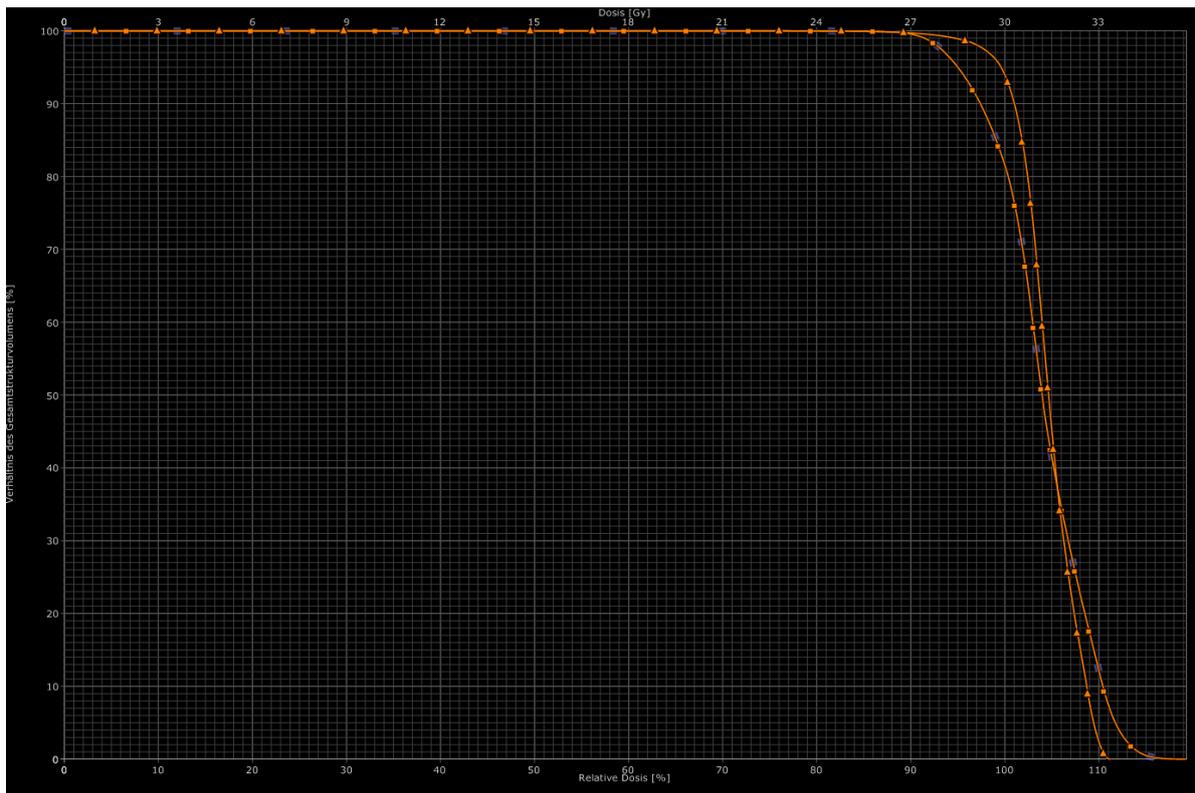


Abbildung 9 DVH Körper



Siehe Dosisabdeckung und Sampling-Abdeckung in Dosisstatistik!

Abbildung 10 DVH Lunge links

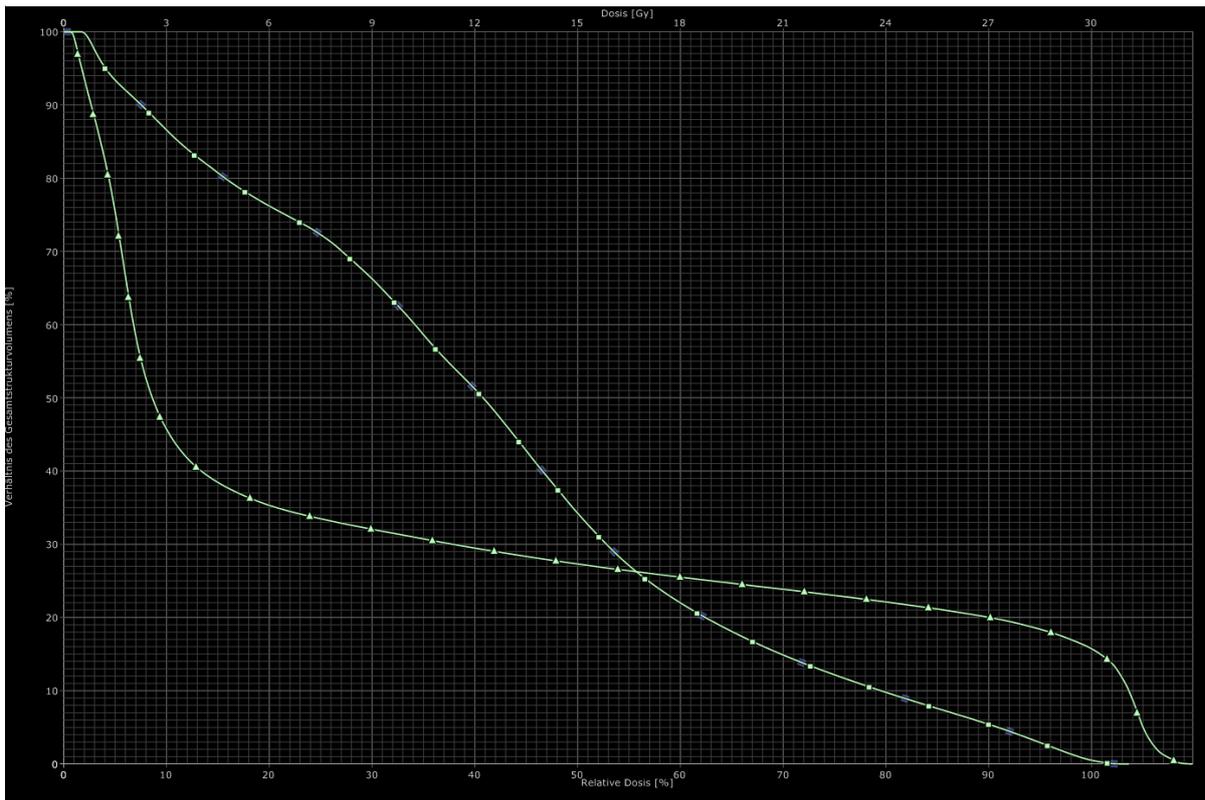


Abbildung 11 DVH Lunge rechts

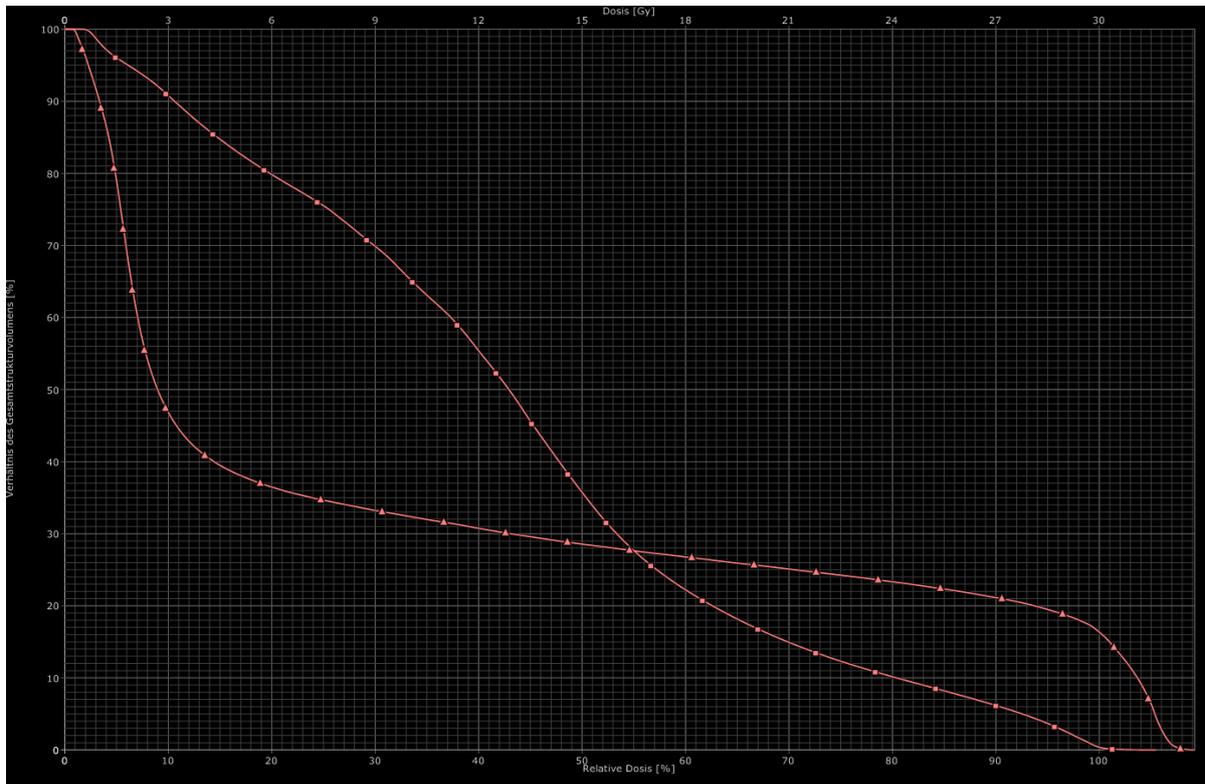


Abbildung 12 DVH Ösophagus

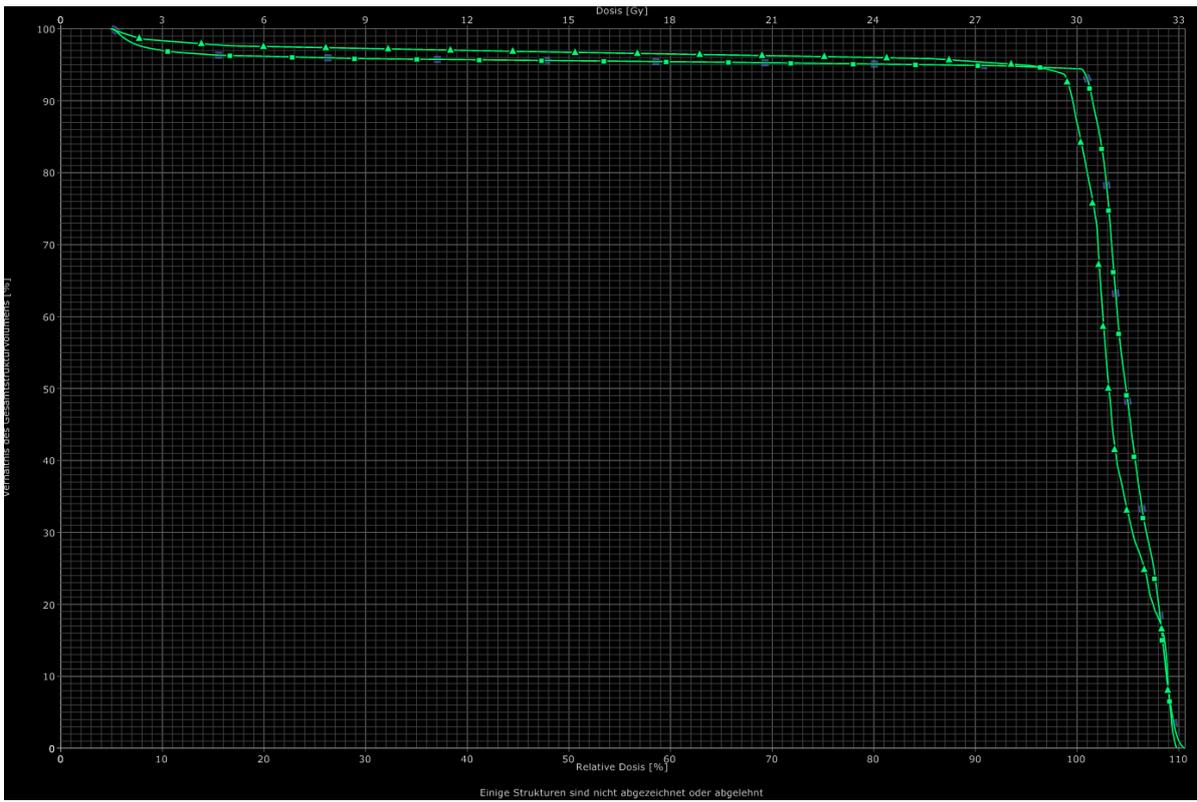


Abbildung 13 DVH Myelon

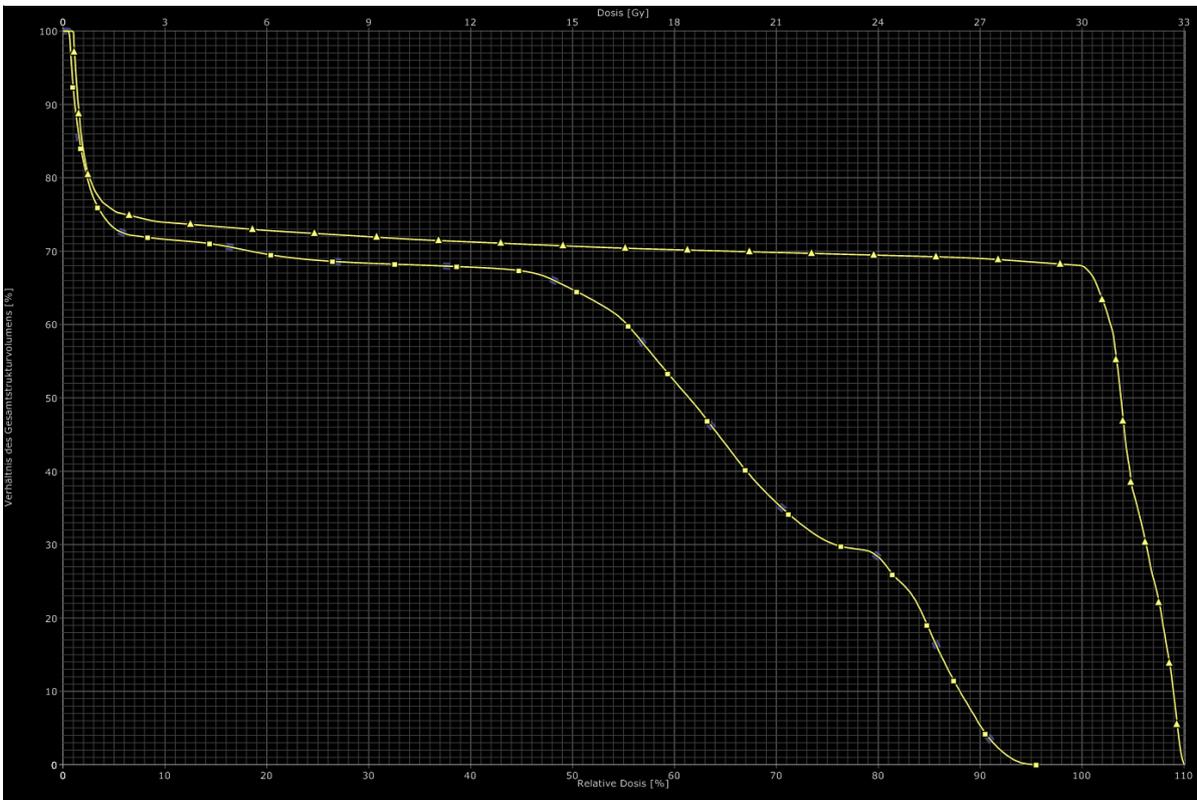


Abbildung 14 DVH Herz

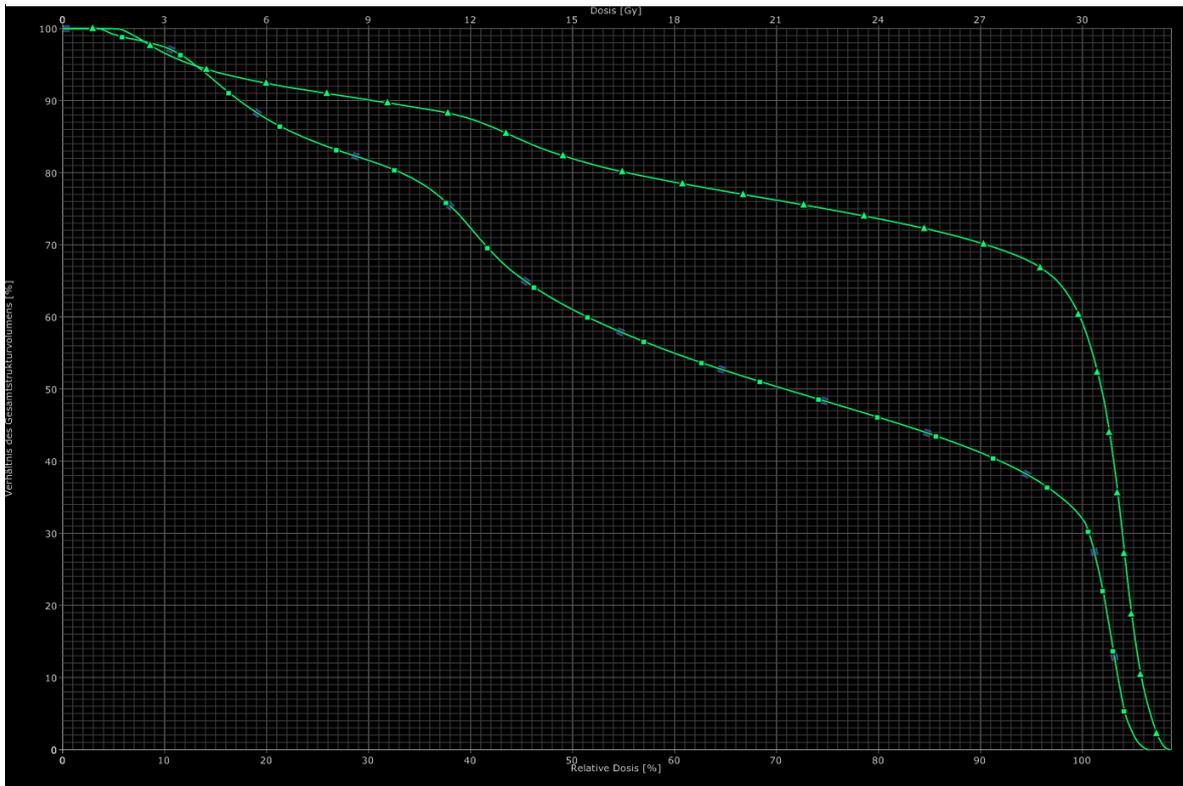


Abbildung 15 DVH Brust links

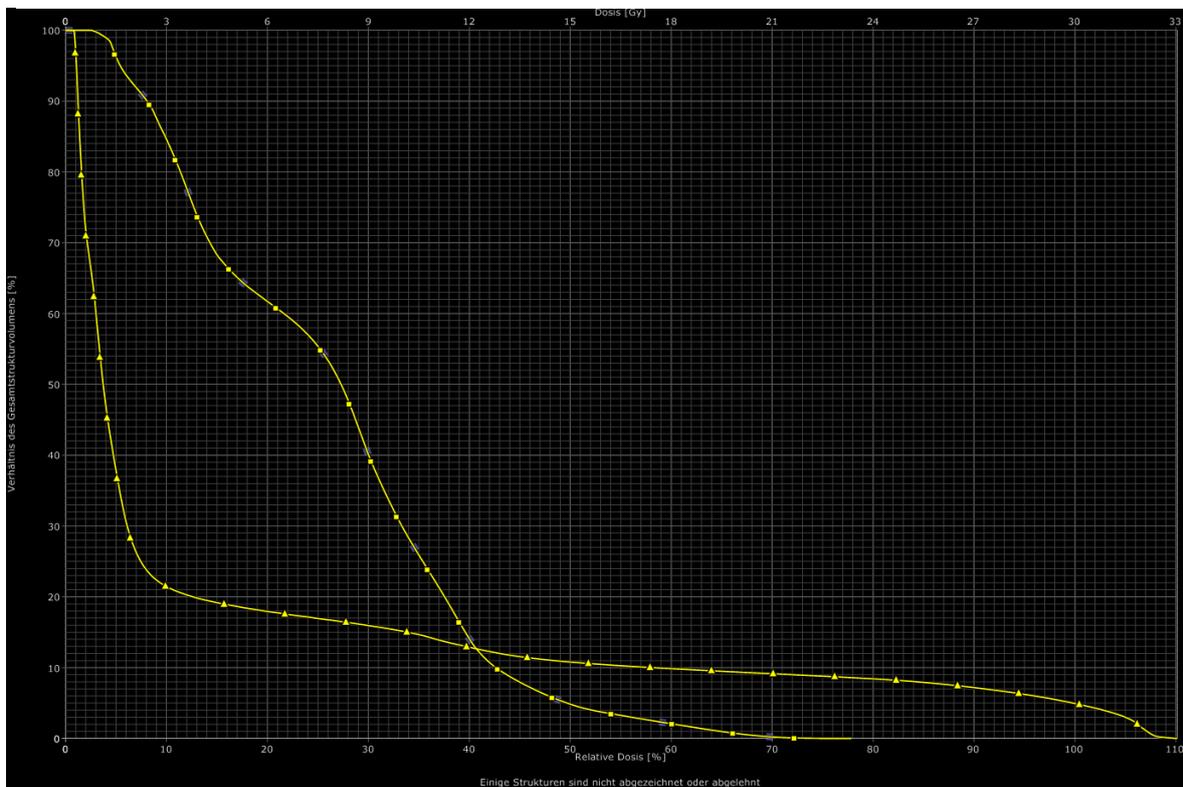


Abbildung 16 DVH Brust rechts

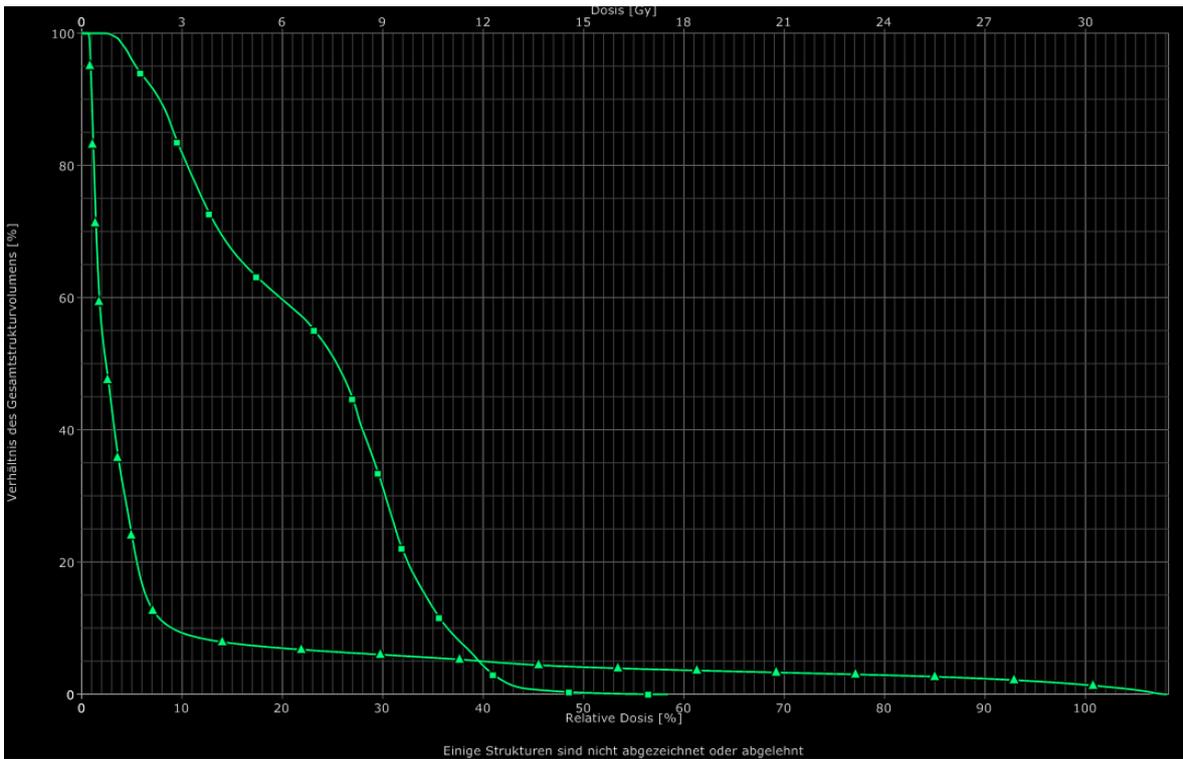
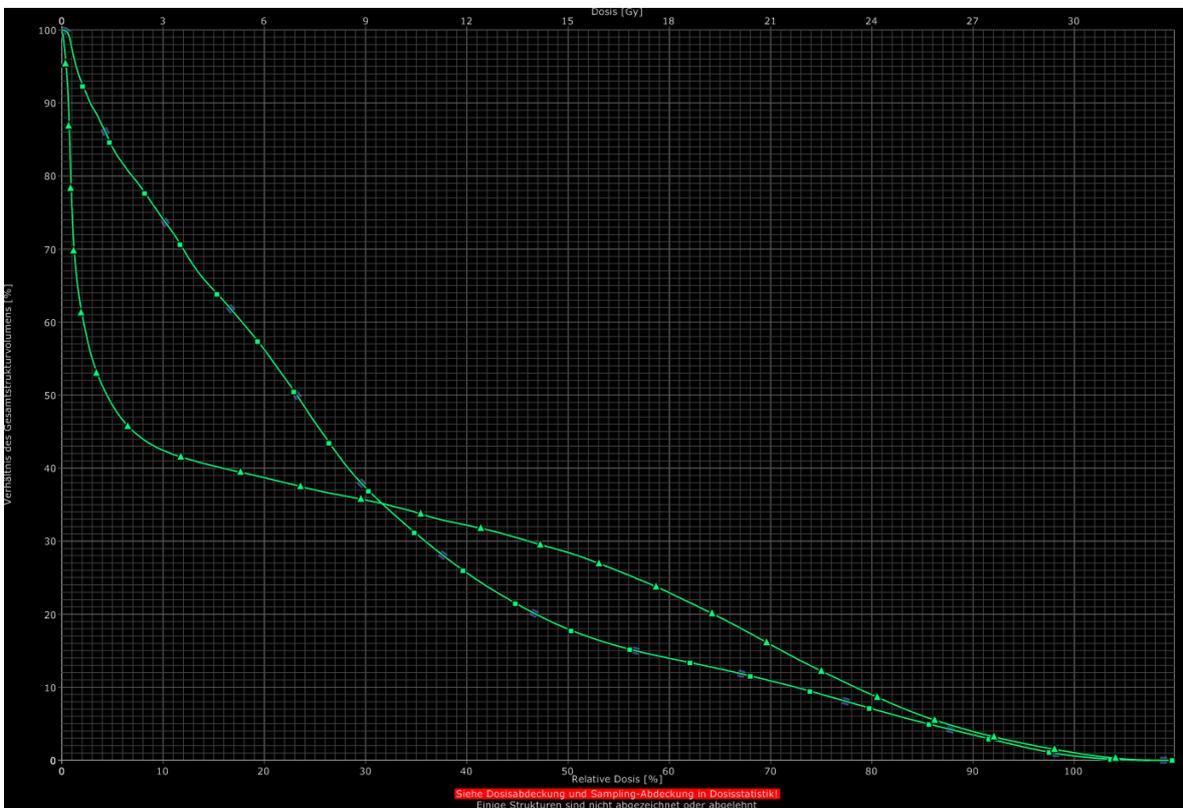


Abbildung 17 DVH Haut



7.6 Berechnung der physikalischen Indices

Aus den für das Zielvolumen erhobenen Daten V_{PTV} , V_{Bhl} , V_{Part} , D_2 , D_{98} und D_{mean} werden die Konformitätsindices C_{ICRU} , C_{delta} , CN , CI_{95} , $CRCI$, COV , CI und F sowie der Homogenitätsindex HI berechnet. Dazu wird das Programm „MS-Dos QBasic“ auf Basis der DosBOX Version 0.74 verwendet (Haverkamp, persönliche Mitteilung). Die zu Grunde liegenden Formeln und Zielwerte werden im Folgenden dargestellt.

$$C_{ICRU} = V_{Bhl} / PTV \quad \text{Zielwert } C_{ICRU} = 1 \quad (48)$$

$$C_{delta} = (V_{Bhl} - V_{Part}) / PTV \quad \text{Zielwert } C_{delta} = 0 \quad (79)$$

$$CN = (V_{Part} / PTV) * (V_{Part} / V_{Bhl}) \quad \text{Zielwert } CN = 1 \quad (74)$$

$$CI = (PTV / V_{Bhl}) - (PTV - V_{Part}) / PTV \quad \text{Zielwert } CI = 1 \quad (86)$$

$$CI_{95} = 1 + (V_{Bhl} - V_{Part}) / V_{Part} \quad \text{Zielwert } CI_{95} = 1 \quad (61)$$

$$CRCI = PTV / V_{Bhl} \quad \text{Zielwert } CRCI = 1 \quad (55)$$

$$COV = V_{Part} / PTV \quad \text{Zielwert } COV = 1 \quad (12)$$

$$HI = (D_2 - D_{98}) / D_{mean} \quad \text{Zielwert } HI = 0 \quad (49)$$

$$F = 100 * (HI + C_{Delta}^2) * (HI + C_{Delta}^2) \quad \text{Zielwert } F = 0 \quad (42)$$

7.7 Berechnung der Normal Tissue Complication Probability

Das Risiko des Auftretens einer Komplikation in gesundem Gewebe/Organen nach einer Bestrahlung lässt sich als Normal Tissue Complication Probability (NTCP) ausdrücken. Mit deren Hilfe kann das Risiko organspezifischer Bestrahlungsschäden abgeschätzt werden. In dieser Arbeit wird die NTCP für die Lunge errechnet, wobei die NTCP hierbei das Risiko einer Strahlenpneumonitis beziffert.

Zur Berechnung der NTCP haben wir das Lyman-Kutcher-Burman (LKB) Modell benutzt (7). Dieses basiert auf dem Lyman Modell (57), mit welchem man die

NTCP für ein uniform bestrahltes Gewebe/Organ berechnen kann. Mit dem LKB Modell ist die Ermittlung des NTCP für inhomogen bestrahlte Gewebe/Organe, basierend auf der Berechnung des effektiven Volumens (V_{eff}) mittels eines Volumenreduktionsalgorithmus, möglich (54,56). Zur computergestützten Berechnung wird das Programm „MS-Dos QBasic“ auf Basis der DosBOX Version 0.74 verwendet (Haverkamp, persönliche Mitteilung). Die zu Grunde liegenden Gleichungssysteme sind nachfolgend dargestellt.

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{tg} e^{-\frac{t^2}{2}} dt$$

$$tg = \frac{Dmax - TD}{m \times TD}$$

$$TD = TD(50) \times V_{eff}^{-n}$$

$$V_{eff} = \sum_i^N \left(\frac{vi \times di}{V_{ges} \times Dmax} \right)^{\frac{1}{n}}$$

Variablenlegende mit den spezifischen Werten für die Lunge nach Burman et al. (7)

- n ist der organspezifische Volumenkoeffizient (Lunge: 0,87)
- m ist der organspezifische Steigungsfaktor (Lunge: 0,18)
- TD ist die Toleranzdosis
- TD(50) ist die Toleranzdosis, mit der 50% Komplikationswahrscheinlichkeit in fünf Jahren nach der Bestrahlung des gesamten Organs einhergehen (Lunge: 24,5 Gy)
- vi ist das partielle Subvolumen (in dieser Arbeit je nach V_{ges} 100 cm³ oder 200cm³), welches mit der Dosis di bestrahlt wird (56)
- N ist die Summe der Subvolumina

7.8 Statistische Auswertung

Im Folgenden wird die statistische Datenauswertung dargestellt. Die verglichenen Messwerte lassen sich dabei in drei Gruppen einteilen: Dosiswerte, Volumenwerte und Prozentwerte. Bei diesen Gruppen handelt es sich um metrische Daten auf Intervallskalenniveau. Statistisch sollen die Ergebnisse der APPA- mit denen der IMRT-Bestrahlung verglichen werden. Auf Grund der interindividuellen Unterschiede der einzelnen Patienten (Zielvolumengrößenunterschiede, Zielvolumenlageunterschiede, Organgrößen-differenzen) handelt es sich bei den Daten um abhängige Messwerte.

Zur Entscheidung des geeigneten Tests muss beurteilt werden, ob die Normalverteilungsvoraussetzung erfüllt ist. Diese wird mit dem Kolmogoroff-Smirnov-Test geprüft (6). Dieser Test zeigt bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$, dass für die D_{\min} des Myelons und V_{20} der linken Lunge nicht von einer Normalverteilung der Grundgesamtheit der Messwerte ausgegangen werden kann. Des Weiteren finden sich bei der V_{20} und der NTCP der linken Lunge als auch bei der V_{25} der linken Brust Ausreißer aus der Stichprobenverteilung. Diese statistischen Testergebnisse zeigen, dass es sich bei den Daten um nicht vollständig normalverteilte Daten handelt.

Zusammenfassend handelt es sich also um abhängige, nicht vollständig normalverteilte Daten mit Ausreißern, sodass ein Testverfahren ohne Verteilungsannahmen zu wählen ist. Für die statistische Auswertung der Daten dieser Studie wird deshalb der Wilcoxon-Test benutzt.

Der Wilcoxon-Test ist ein nichtparametrisches Verfahren für abhängige Messwertpaare, das keine Normalverteilung der Grundgesamtheit voraussetzt und eine hohe Toleranz gegenüber Ausreißern aufweist. Grundlage dieses Tests ist die Bildung der Differenz von Messwertpaaren. In dieser Arbeit wird die Differenz aus dem APPA-Messwert – IMRT-Messwert gebildet. Aus diesen Differenzen werden mittels Zuordnung von Rangplätzen gerichtete Ränge (sign ranks) ermittelt (71). Diese sind der Ausgangspunkt der weiteren statistischen Analyse, die die folgenden Hypothesen gegeneinander testet:

Nullhypothese: Es gibt keinen Unterschied zwischen der APPA- und der IMRT-Bestrahlung. Die ermittelten Differenzen der Messwertpaare sind zufällig zustande gekommen.

Alternativhypothese: Die beobachteten Differenzen sind systematisch und somit auf die Unterschiede zwischen der APPA- und IMRT-Bestrahlungstechnik zurückzuführen.

Als statistisch signifikant wird ein $p \leq 0,05$, als sehr signifikant ein $p \leq 0,01$ und als hochsignifikant ein $p \leq 0,001$ gewertet.

Zur Datenauswertung wurde die Software SPSS 17.0 verwendet.

8. Ergebnisse

Im Folgenden werden die erhobenen Daten des Zielvolumens und der einzelnen Organe separat veranschaulicht und erläutert. Dazu werden zunächst der statistische Kennwert des Wilcoxon-Tests (z-Wert) und dessen Wahrscheinlichkeit (p -Wert) dargestellt. Die Anzahl der Ränge N , der mittlere Rang sowie die Rangsumme sind im Anhang beigefügt.

Zum tiefergehenden Verständnis der Daten folgt anschließend eine deskriptive Analyse der Messpunkte, Mittelwerte und Standardabweichungen. Mit einem “*” markiert sind in den Tabellen die signifikanten p -Werte, die niedrigeren Mittelwerte für die Dosis- und Volumendaten, die geringere Standardabweichung sowie bei den physikalischen Indices das jeweils näher am Zielwert liegende Ergebnis.

8.1 Zielvolumen

Tabelle 5 Statistik Zielvolumen

	<i>Stat. Kennwert z</i>	<i>p</i>
V-Bhl	-3,724	<0,001 *
V-Part	-2,417	0,016 *
D2	-1,809	0,070
D98	-2,202	0,028 *
Dmax	-0,616	0,538
Dmean	-1,731	0,083
Dmin	-3,027	0,002 *

Der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben zeigt, wie in Tabelle 5 „Statistik Zielvolumen“ dargestellt, einen hochsignifikanten Unterschied für V_{Bhl} , einen statistisch sehr signifikanten Unterschied für D_{min} sowie signifikante Unterschiede für V_{Part} und D_{98} . Statistisch nicht signifikant werden D_2 , D_{max} und D_{mean} getestet.

Unter Betrachtung der Anzahl positiver und negativer Rangplätze sowie der mittleren Ränge wird deutlich, dass die APPA für das V_{Bhl} , V_{Part} und die D_{98} höhere Werte, für D_{min} niedrigere Werte als die IMRT in dieser Studie erzielt.

Tabelle 6 Übersicht Zielvolumen

	Mittelwert		Standardabweichung	
	APPA	IMRT	APPA	IMRT
$V_{PTV} (cm^3)$	1659,47		548,90	
$V_{Bhl} (cm^3)$	3889,27	1656,02 *	1498,94	659,80 *
$V_{Part} (cm^3)$	1541,91	1509,28 *	591,86	583,94 *
D2 (Gy)	32,69	32,24 *	0,64 *	1,06
D98 (Gy)	28,52	27,91 *	0,80	0,07 *
Dmax (Gy)	33,38 *	33,67	0,70 *	1,48
Dmean (Gy)	30,79	30,47 *	0,58	0,51 *
Dmin (Gy)	18,17	23,17 *	6,76	1,68 *

Die Auswertung der Daten aus der Tabelle 6 „Übersicht Zielvolumen“ zeigen ein wesentlich geringeres V_{Bhl} sowie ein etwas geringeres V_{Part} für die IMRT. D_2 , D_{max} und D_{mean} sind marginal größer für die APPA. Die D_{98} imponiert mit einem etwas höheren Wert für die APPA. Zuletzt lässt sich eine deutlich größere Minstdosis (D_{min}) im Zielvolumen für die IMRT beobachten. Die prominenteste und wesentlichste Abweichung für die Parameter des Zielvolumens ist aber die enorme Differenz beim Vergleich von V_{Bhl} . Hier erzielt die IMRT einen deutlichen niedrigeren Mittelwert, welcher die Schonung des Gewebes in unmittelbarer Nähe zum Zielvolumen beschreibt. Diese Beobachtung wird von den Ergebnissen der Konformitätsindices im folgenden Abschnitt unterstützt.

8.2 Physikalische Indices

Tabelle 7 Statistik Physikalische Indices

	<i>Stat. Kennwert z</i>	<i>p</i>
CICRU	-3,724	<0,001 *
Cdelta	-3,724	<0,001 *
CN	-3,727	<0,001 *
CI95	-3,724	<0,001 *
CRCI	-3,726	<0,001 *
COV	-2,512	0,012 *
CI	-3,728	<0,001 *
HI	-0,415	0,678
F	-3,724	<0,001 *

Der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben zeigt, wie in Tabelle 7 „Statistik Physikalische Indices“ dargestellt, einen hochsignifikanten Unterschied für CIRCUC, Cdelta, CN, CI95, CRCI, CI und F sowie einen signifikanten Unterschied für COV. Statistisch nicht signifikant wird HI getestet.

Unter Betrachtung der Anzahl positiver und negativer Rangplätze sowie der mittleren Ränge wird deutlich, dass die APPA für CIRCUC, C_{delta}, CI₉₅, COV und F höhere Werte, für CN, CRCI und CI niedrigere Werte als die IMRT in dieser Studie erzielt.

Tabelle 8 Übersicht physikalische Indices

	Mittelwert		Standardabweichung		Zielwert
	APPA	IMRT	APPA	IMRT	
CIRCUC	2,547	1,038 *	0,498	0,045 *	1
Cdelta	1,572	0,087 *	0,487	0,047 *	0
CN	0,385	0,872 *	0,065	0,036 *	1

CI95	2,609	1,076 *	0,48	0,07 *	1
CRCI	0,41	0,96 *	0,07	0,04 *	1
COV	0,98 *	0,95	0,03	0,00 *	1
CI	0,38	0,92 *	0,07	0,04 *	1
HI	0,14	0,14	0,04	0,03 *	0
F	1099,24	2,45 *	1473,15	1,43 *	0

Der bereits im Abschnitt „Zielvolumen“ erläuterte Größenunterschied von V_{BHI} führt zu den markanten Unterschieden bei den Konformitätsindices wie in Tabelle 8 „Übersicht physikalische Indices“ dargestellt. C_{IRCU} , C_{Delta} , CN, CI_{95} , CRCI, CI und F sind allesamt wesentlich näher an ihren Zielwerten bei Verwendung der IMRT, als sie das für die APPA sind. Einzig beim COV erreicht die APPA zielnähere Werte als die IMRT. Ein höheres Maß an Konformität bezüglich des Zielvolumens und seiner Umgebung lässt sich folglich für die IMRT feststellen. Analysiert man allerdings die Homogenität mittels HI, also die gleichmäßig hohe Dosisverteilung im Zielvolumen, so imponieren beide Verfahren gleichwertig.

8.3 Lunge links

Tabelle 9 Statistik Lunge links

	<i>Stat. Kennwert z</i>	<i>p</i>
Dmax	-3,727	<0,001 *
Dmean	-3,622	<0,001 *
V5	-3,724	<0,001 *
V10	-3,724	<0,001 *
V15	-3,593	<0,001 *
V20	-2,940	0,003 *
V25	-3,724	<0,001 *
V30	-3,724	<0,001 *
Veff	-3,623	<0,001 *
NTCP	-3,413	0,001 *

Der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben zeigt, wie in Tabelle 9 „Statistik Lunge links“ dargestellt, einen hochsignifikanten Unterschied für D_{max} , D_{mean} , V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{25} , V_{30} und V_{eff} sowie einen sehr signifikanten Unterschied für V_{20} und NTCP.

Unter Betrachtung der Anzahl positiver und negativer Rangplätze sowie der mittleren Ränge wird deutlich, dass die APPA für D_{max} , V_{20} , V_{25} , V_{30} höhere Werte, für D_{mean} , V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{eff} und NTCP niedrigere Werte als die IMRT in dieser Studie erzielt.

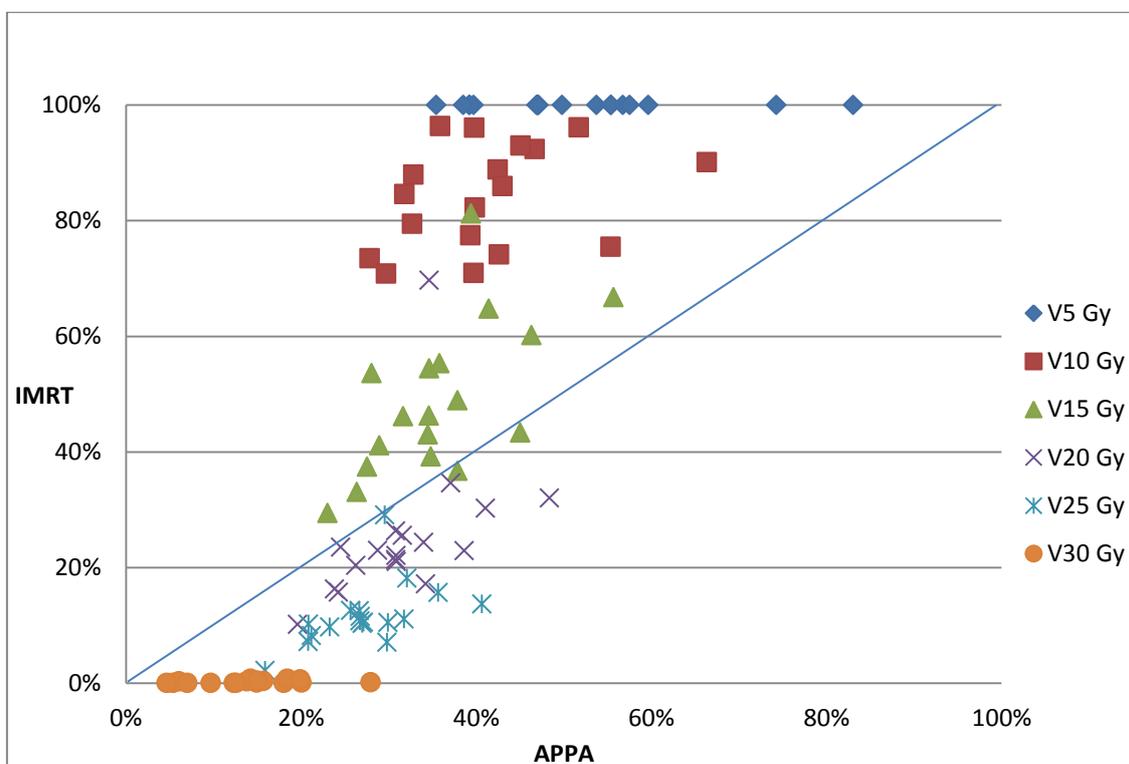
Tabelle 10 Übersicht Lunge links

	Mittelwert		Standardabweichung	
	APPA	IMRT	APPA	IMRT
Dmax (Gy)	32,53	30,59 *	0,71	0,46 *
Dmean (Gy)	9,67 *	13,05	2,92 *	4,30
V5 (cm ³)	612,10 *	1294,15	247,54 *	690,07
V10 (cm ³)	496,94 *	1077,87	212,00 *	530,70
V15 (cm ³)	433,11 *	618,21	189,52 *	317,66
V20 (cm ³)	385,08	323,33 *	171,47 *	223,89
V25 (cm ³)	333,81	150,74 *	152,80	99,45 *
V30 (cm ³)	178,10	3,44 *	115,87	4,02 *
Veff	0,320 *	0,428	0,087 *	0,128
NTCP (%)	0,73 *	4,08	1,18 *	6,24
Vges (cm ³)	1968,26		1049,00	

Bei der Analyse der Tabelle 10 „Übersicht Lunge links“ zeigt D_{max} eine leichte Überlegenheit der IMRT- gegenüber der APPA-Bestrahlung, die etwas höhere Spitzendosiswerte erzielt. Bei der D_{mean} ist das Ergebnis hingegen umgekehrt. Hier erreicht die APPA-Feldanordnung einen niedrigeren Wert.

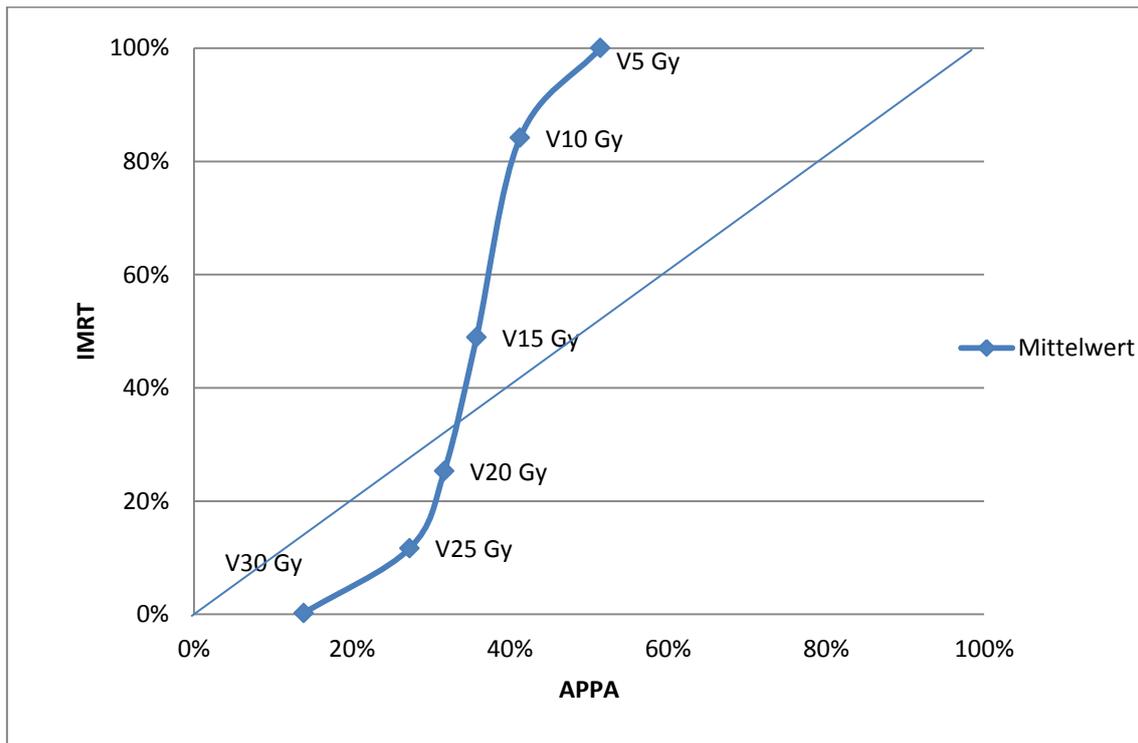
Die Grundlage für dieses Resultat lässt sich bei der Betrachtung der V_5 - V_{30} weiter aufgliedern und begründen. Hier zeigt sich eine deutlich höhere Volumenbelastung in geringen Dosisbereichen (V_5 - V_{15}), die bei V_5 die größte Überlegenheit der APPA-Bestrahlung zeigt. Dieser Vorteil wird bis zur V_{15} zunehmend kleiner, ehe sich die IMRT in höheren Dosisbereichen (V_{20} - V_{30}) als schonender erweist. Dieser Verlauf ist in den unteren Abbildungen 18 „APPA gegen IMRT Lunge links“ und 19 „Mittelwertvergleich Lunge links“ noch einmal graphisch dargestellt. Bei diesen Grafiken wurde wegen der hohen Standardabweichungen der einzelnen Messpunktmittelwerte für jeden Patienten das individuell größte V_5 als 100% festgelegt und die weiteren Werte auf diesen Ausgangswert referenziert. Aufgetragen wurden dann die Koordinatenpaare mit dem prozentualen X-Wert der APPA und dem korrespondierenden, prozentualen Y-Wert der IMRT, sodass jeder Punkt oberhalb der Geraden eine höhere Volumenbelastung durch die IMRT anzeigt und jeder Punkt unterhalb eine niedrigere.

Abbildung 18 APPA gegen IMRT Lunge links



Ausgehend von dieser graphischen Darstellung wurden dann die jeweiligen Mittelwerte der einzelnen Messpunkte errechnet und eine entsprechende Ausgleichskurve erstellt.

Abbildung 19 Mittelwertvergleich Lunge links



In der Abbildung 19 „Mittelwertvergleich Lunge links“ zeigt sich hierdurch ein etwa sigmaförmiger Verlauf. Dieser stellt sehr eindrücklich den Verlauf der Volumenbelastung der beiden Verfahren gegenüber, wie er zu Beginn des Abschnitts beschrieben wurde.

Zum Abschluss wurden aus den erhobenen Daten die V_{eff} und die NTCP errechnet. Es zeigen sich in der Tabelle 11 „ V_{eff} und NTCP Lunge links“ deutliche Unterschiede zu Gunsten der APPA-Bestrahlung, bei der sehr viel niedrigere Belastungen imponieren. Auffällig sind aber auch die sehr großen Differenzen innerhalb der beiden Verfahren sowie in der gesamten Patientengruppe. So liegt die NTCP bei der APPA zwischen 0,003% und 4,8%, bei der IMRT sogar zwischen 0,003% und 25,0%. Bei den Patienten 6 und 11

erklärt die Breite des PTV, speziell im oberen Mediastinum, dieses Ergebnis. Bei Patient 7 teilt sich das PTV in zwei Teile, wobei eines im Bereich der linken Axilla liegt. In diesem Fall konnte durch die APPA, bei der hier zwei getrennte Bestrahlungsfelder gewählt wurden, die Lunge deutlich besser geschont werden als mit der IMRT.

Tabelle 11 Veff und NTCP Lunge links

Patient	Veff		NTCP	
	APPA	IMRT	APPA	IMRT
1	0,16 *	0,18	0,003%	0,003%
2	0,19 *	0,24	0,006% *	0,02%
3	0,36 *	0,53	0,75% *	6,37%
4	0,23 *	0,36	0,02% *	0,28%
5	0,39 *	0,48	1,03% *	2,97%
6	0,43 *	0,57	1,95% *	10,30%
7	0,41 *	0,66	1,68% *	25,00%
8	0,30 *	0,5	0,13% *	4,14%
9	0,37 *	0,48	0,53% *	2,71%
10	0,28 *	0,4	0,10% *	0,88%
11	0,49 *	0,57	4,80% *	10,48%
12	0,30 *	0,31	0,16% *	0,17%
13	0,23 *	0,34	0,03% *	0,25%
14	0,30 *	0,45	0,14% *	1,81%
15	0,40 *	0,55	1,24% *	6,37%
16	0,30 *	0,39	0,17% *	0,69%
17	0,34 *	0,42	0,39% *	1,06%
18	0,28	0,28	0,06%	0,06%

8.4 Lunge rechts

Zur Betrachtung der Daten der rechten Lunge ist zunächst anzumerken, dass Patientin 17 ausgenommen wurde. Der Grund hierfür liegt in der zusätzlichen Bestrahlung der gesamten rechten Lunge mit 15 Gy bei der APPA. Dieses zusätzliche PTV verhindert eine objektive Vergleichbarkeit der beiden Verfahren in Bezug auf die rechte Lunge, hat aber keinen Einfluss auf die anderen Risikoorgane (außer der rechten Brust), weswegen Patient 17 nur an dieser Stelle (und bei der rechten Brust) ausgenommen wurde.

Tabelle 12 Statistik Lunge rechts

	<i>Stat. Kennwert z</i>	<i>p</i>
Dmax	-3,625	<0,001 *
Dmean	-3,623	<0,001 *
V5	-3,621	<0,001 *
V10	-3,621	<0,001 *
V15	-3,527	<0,001 *
V20	-3,621	<0,001 *
V25	-3,621	<0,001 *
V30	-3,621	<0,001 *
Veff	-3,626	<0,001 *
NTCP	-3,516	<0,001 *

Der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben zeigt, wie in Tabelle 12 „Statistik Lunge rechts“ dargestellt, einen hochsignifikanten Unterschied für D_{\max} , D_{mean} , V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} , V_{25} , V_{30} , V_{eff} und NTCP.

Unter Betrachtung der Anzahl positiver und negativer Rangplätze sowie der mittleren Ränge wird deutlich, dass die APPA für D_{\max} , V_{20} , V_{25} , V_{30} höhere Werte, für D_{mean} , V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{eff} und NTCP niedrigere Werte als die IMRT in dieser Studie erzielt.

Tabelle 13 Übersicht Lunge rechts

	Mittelwert		Standardabweichung	
	APPA	IMRT	APPA	IMRT
Dmax (Gy)	32,65	30,78 *	0,76	0,72 *
Dmean (Gy)	8,45 *	12,24	3,03 *	3,99
V5 (cm ³)	638,26 *	1501,07	314,27 *	739,78
V10 (cm ³)	521,37 *	1205,54	276,21 *	563,25
V15 (cm ³)	458,60 *	639,76	249,77 *	312,43
V20 (cm ³)	412,27	309,44 *	229,71	166,46 *
V25 (cm ³)	362,34	155,80 *	209,63	90,19 *
V30 (cm ³)	200,86	4,45 *	150,77	6,04 *
Veff	0,275 *	0,397	0,088 *	0,118
NTCP (%)	0,46 *	2,47	1,19 *	3,45
Vges (cm ³)	1711,86		1016,43	

Die Daten der rechten Lunge zeigen, wie in Tabelle 13 „Übersicht Lunge rechts“ dargestellt, erwartungsgemäß dieselben Resultate wie die der linken Lunge. Dieses Ergebnis basiert auf der zentralen Lage des PTV, welche für eine gleichförmige Belastung beider Lungenflügel bei der Bestrahlung sorgt. Die Ergebnisse werden deshalb im Folgenden fokussiert zusammengefasst. Es imponiert erneut eine Überlegenheit der IMRT im Bereich der höheren Volumina (V₂₀ bis V₃₀) und der D_{max}, während die APPA in den geringeren Dosisbereichen vorteilhaft ist. Die Abbildungen 20 „APPA gegen IMRT Lunge rechts“ und 21 „Mittelwertvergleich Lunge rechts“ wurden in Analogie zu den entsprechenden Abbildungen für die linke Lunge erstellt.

Abbildung 20 APPA gegen IMRT Lunge rechts

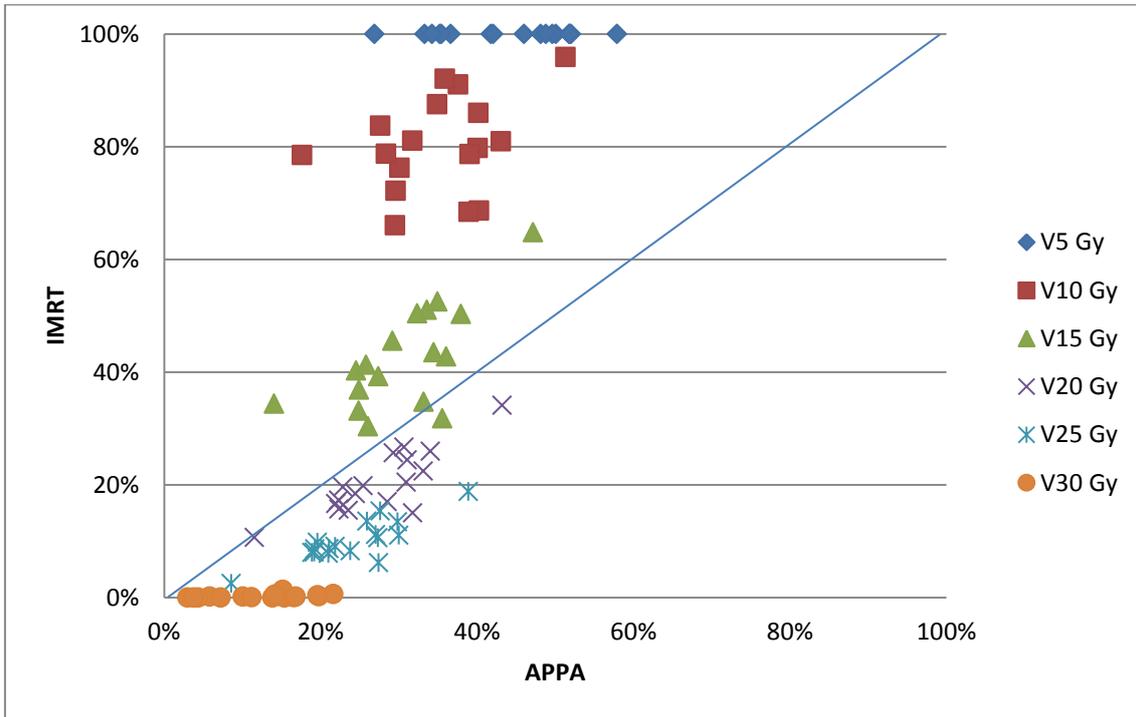
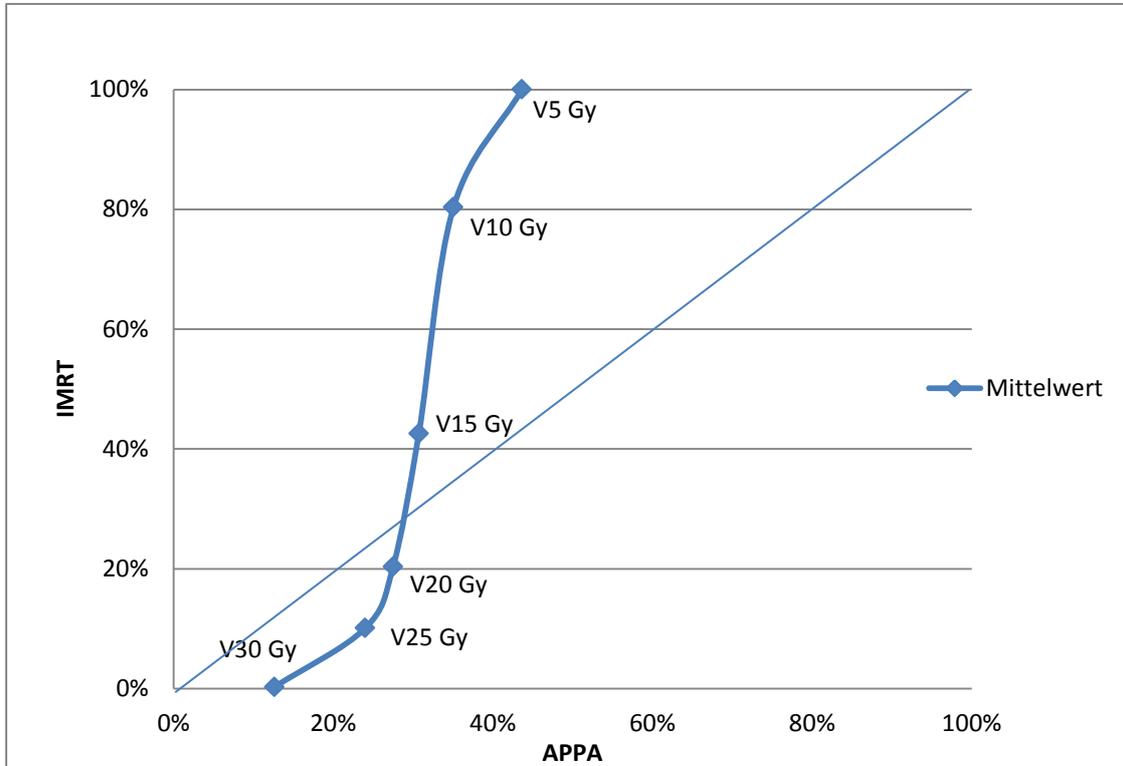


Abbildung 21 Mittelwertvergleich Lunge rechts



Abschließend wurden auch für die rechte Lunge die V_{eff} und die NTCP bestimmt. Auch hier sind die Ergebnisse analog zu denen der linken Lunge zu sehen und in Tabelle 14 „ V_{eff} und NTCP Lunge rechts“ dargestellt. Es zeigt sich eine niedrigere V_{eff} für die APPA und daraus resultierend auch eine niedrigere NTCP. In Klammern sind die Werte für Versuchsperson 17 beigefügt. Hieran kann man exemplarisch erkennen, wie sich die NTCP-Werte bei einer deutlich höheren Strahlenbelastung verändern. Die Werte für die APPA sind hier auf Grund des zusätzlichen PTV, das die ganze rechte Lunge umfasst, wesentlich höher.

Tabelle 14 V_{eff} und NTCP Lunge rechts

Patient	V_{eff}		NTCP	
	APPA	IMRT	APPA	IMRT
1	0,13 *	0,15	0,001%	0,001%
2	0,19 *	0,23	0,006% *	0,02%
3	0,37 *	0,52	0,85% *	7,43%
4	0,17 *	0,37	0,003% *	0,34%
5	0,36 *	0,54	0,61% *	7,15%
6	0,28 *	0,44	0,08% *	1,56%
7	0,26 *	0,46	0,06% *	1,64%
8	0,24 *	0,39	0,03% *	0,77%
9	0,32 *	0,47	0,19% *	2,42%
10	0,32 *	0,42	0,31% *	1,31%
11	0,49 *	0,57	5,00% *	12,41%
12	0,22 *	0,31	0,02% *	0,12%
13	0,22 *	0,31	0,02% *	0,16%
14	0,28 *	0,45	0,08% *	1,72%
15	0,32 *	0,5	0,41% *	4,05%
16	0,31 *	0,39	0,21% *	0,92%
(17)	(0,8)	(0,4)	(71,10%)	(0,72%)
18	0,19 *	0,23	0,006% *	0,01%

8.5 Ösophagus

Tabelle 15 Statistik Ösophagus

	<i>Stat. Kennwert z</i>	<i>p</i>
Dmax	-0,676	0,499
Dmean	-0,142	0,887

Der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben zeigt, wie in Tabelle 15 „Statistik Ösophagus“ dargestellt, keinen statistisch signifikanten Unterschied für D_{\max} und D_{mean} .

Tabelle 16 Übersicht Ösophagus

	Mittelwert		Standardabweichung	
	APPA	IMRT	APPA	IMRT
Dmax (Gy)	32,12	31,88 *	0,87	0,91
Dmean (Gy)	26,41	26,14 *	5,73	6,14

Betrachtet man die Auswertung des Ösophagus an Hand der Tabelle 16 „Übersicht Ösophagus“, so lassen sich keine relevanten Unterschiede bei der D_{\max} und der D_{mean} feststellen.

8.6 Myelon

Tabelle 17 Statistik Myelon

	Stat. Kennwert z	p
Dmax	-3,724	<0,001 *
Dmean	-3,724	<0,001 *
Dmin	-2,034	0,042 *
V5	-2,866	0,004 *
V10	-3,485	<0,001 *
V15	-3,245	<0,001 *
V20	-3,593	<0,001 *
V25	-3,724	<0,001 *
V30	-3,724	<0,001 *

Der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben zeigt, wie in Tabelle 17 „Statistik Myelon“ dargestellt, einen hochsignifikanten Unterschied für D_{\max} , D_{mean} , V_{10} , V_{15} , V_{20} , V_{25} und V_{30} , einen statistisch sehr signifikanten Unterschied für V_5 , sowie einen signifikanten Unterschied für D_{\min} .

Unter Betrachtung der Anzahl positiver und negativer Rangplätze sowie der mittleren Ränge wird deutlich, dass die APPA für D_{\max} , D_{mean} , D_{\min} , V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} , V_{25} , V_{30} höhere Werte erzielt als die IMRT.

Tabelle 18 Übersicht Myelon

	Mittelwert		Standardabweichung	
	APPA	IMRT	APPA	IMRT
Dmax (Gy)	32,52	28,04 *	0,81	1,36
Dmean (Gy)	18,88	13,46 *	7,07	5,35
Dmin (Gy)	1,03	0,68 *	2,60	1,45
V5 (cm ³)	36,27	35,05 *	13,54	13,55
V10 (cm ³)	35,13	33,21 *	13,14	12,98

V15 (cm ³)	33,70	30,92 *	12,64	12,27
V20 (cm ³)	32,24	21,33 *	12,50	9,82
V25 (cm ³)	31,54	10,19 *	12,38	6,76
V30 (cm ³)	26,38	0,01 *	12,26	0,02
Vges (cm ³)	59,14		17,57	

Bei der Auswertung der Tabelle 18 „Übersicht Myelon“ fallen zunächst die niedrigeren Werte von D_{max} , D_{mean} und D_{min} für die IMRT auf. Im Falle des Rückenmarks bringt die Anwendung der IMRT also nicht nur eine Reduktion der Spitzendosiswerte, sondern erreicht auch eine niedrigere durchschnittliche Belastung. Die weitere Aufschlüsselung der Volumenbelastungen soll im Folgenden analog zu den Grafiken der Lunge erfolgen.

Abbildung 22 APPA gegen IMRT Myelon

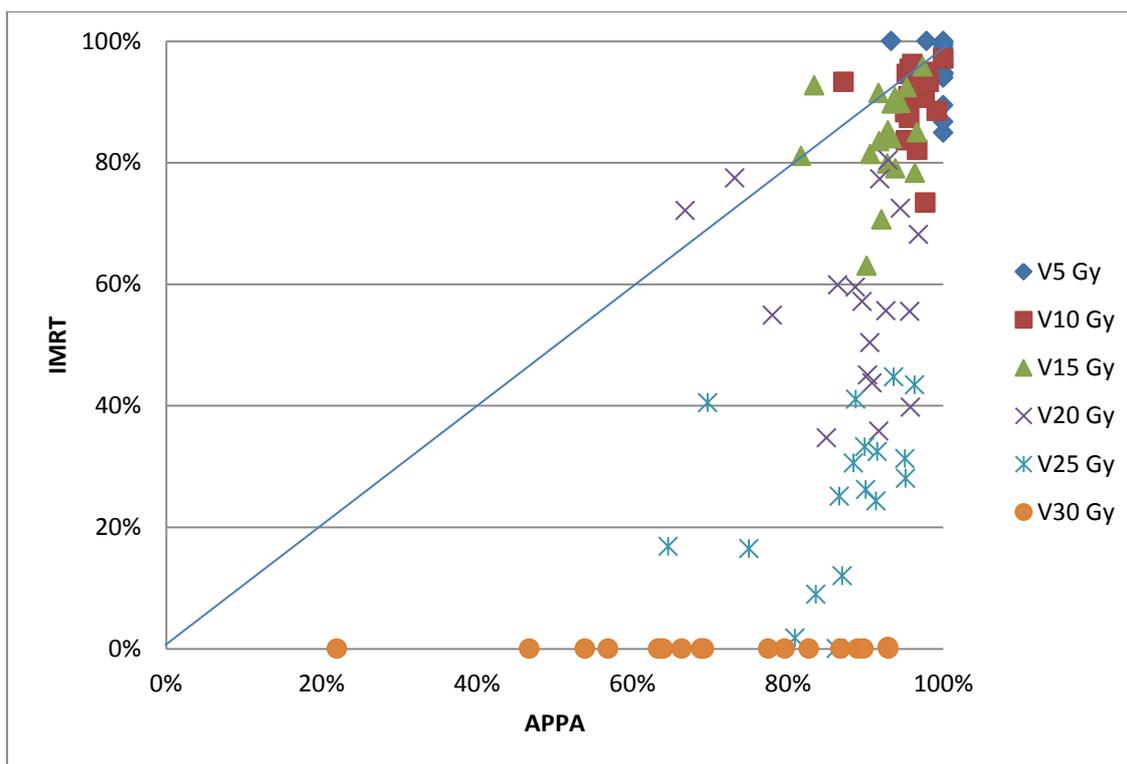
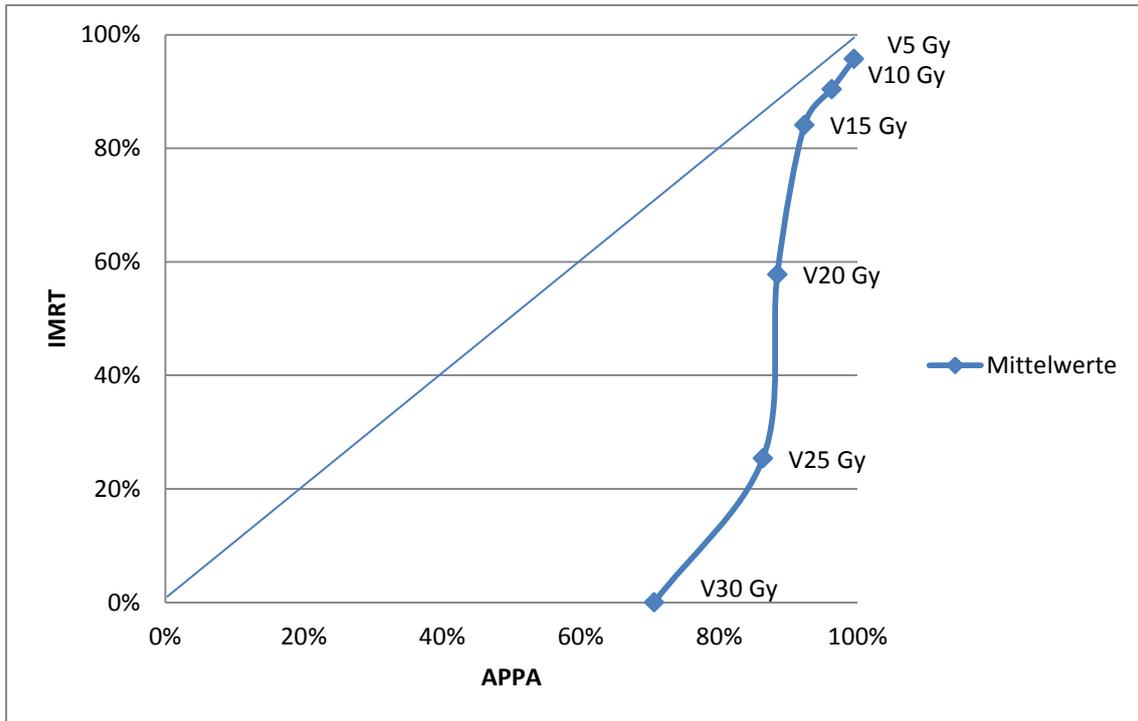


Abbildung 23 Mittelwertvergleich Myelon



Die Abbildung 22 „APPA gegen IMRT Myelon“ deutet bereits an, was die Abbildung 23 „Mittelwertvergleich Myelon“ noch übersichtlicher erfasst. Die APPA erzeugt in den niedrigeren Dosisbereichen (V_5 bis V_{15}) nicht wesentlich höhere Volumenbelastungen. In den oberen Dosisbereichen (V_{20} bis V_{30}) hingegen wird die Belastung durch die APPA zunehmend größer.

8.7 Herz

Tabelle 19 Statistik Herz

	<i>Stat. Kennwert z</i>	<i>p</i>
Dmax	-2,311	0,021 *
Dmean	-1,918	0,055
D33	-3,029	0,002 *
D50	-2,134	0,033 *
V5	-2,249	0,025 *
V10	-1,396	0,163
V15	-0,876	0,381
V20	-2,275	0,023 *
V25	-3,413	0,001 *
V30	-2,068	0,039 *

Der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben zeigt, wie in Tabelle 19 „Statistik Herz“ dargestellt, einen statistisch hochsignifikanten Unterschied für V_{25} , einen sehr signifikanten Unterschied für D_{33} sowie signifikante Unterschiede für D_{max} , D_{50} , V_5 , V_{20} und V_{30} . Statistisch nicht signifikant werden D_{mean} , V_{10} und V_{15} getestet.

Unter Betrachtung der Anzahl positiver und negativer Rangplätze sowie der mittleren Ränge wird deutlich, dass die APPA für die D_{max} , D_{33} , D_{50} , V_{20} , V_{25} und V_{30} höhere Werte, für V_5 niedrigere Werte als die IMRT in dieser Studie erzielt.

Tabelle 20 Übersicht Herz

	Mittelwert		Standardabweichung	
	APPA	IMRT	APPA	IMRT
Dmax (Gy)	29,98	28,68 *	7,60 *	8,05
Dmean (Gy)	17,58	16,17 *	8,75	8,83 *
D33 (Gy)	23,07	19,53 *	12,10	11,24 *

D50 (Gy)	20,34	15,78 *	12,93	11,07 *
V5 (cm ³)	344,12 *	382,41	185,71 *	222,51
V10 (cm ³)	323,75 *	347,04	183,75 *	207,29
V15 (cm ³)	300,23	271,66 *	173,35	165,94 *
V20 (cm ³)	282,16	212,44 *	165,18	141,01 *
V25 (cm ³)	262,44	171,54 *	159,09	130,03 *
V30 (cm ³)	142,88	106,22 *	109,55	100,72 *
Vges (cm ³)	564,43		149,35	

Die Analyse der Tabelle 20 „Übersicht Herz“ zeigt nur marginale Unterschiede bei D_{\max} und D_{mean} zu Gunsten der IMRT. Bei D_{33} und D_{50} erzielt die IMRT hingegen schon deutlich niedrigere Dosen. Bei V_5 zeigt die APPA noch eine leichte Volumenreduktion, bei V_{10} und V_{15} lässt sich unter Einbezug der großen Standardabweichungen kaum ein Verfahrensunterschied feststellen. Bei den höheren Dosisbelastungen imponiert die IMRT dann zunehmend als schonender. Die Ursache der hohen Standardabweichungen liegt in der Lage der individuellen PTVs. Bei einigen Patienten befindet sich das Zielvolumen so weit im oberen Mediastinum, dass das Herz kaum in das Bestrahlungsfeld hineinragt.

Die Volumenwerte werden analog zu den Grafiken der Lunge weiter differenziert. In der Abbildung 24 „APPA gegen IMRT Herz“ sind auf Grund der sehr großen Standardabweichungen nur grobe Trends zu erkennen, die sich in der Abbildung 25 „Mittelwertvergleich Herz“ übersichtlicher evaluieren lassen. Es zeigen sich die sehr geringen Unterschiede im Bereich von $V_{5 \text{ Gy}}$ bis $V_{15 \text{ Gy}}$, die dann für $V_{20 \text{ Gy}}$ bis $V_{30 \text{ Gy}}$ ansteigen.

Abbildung 24 APPA gegen IMRT Herz

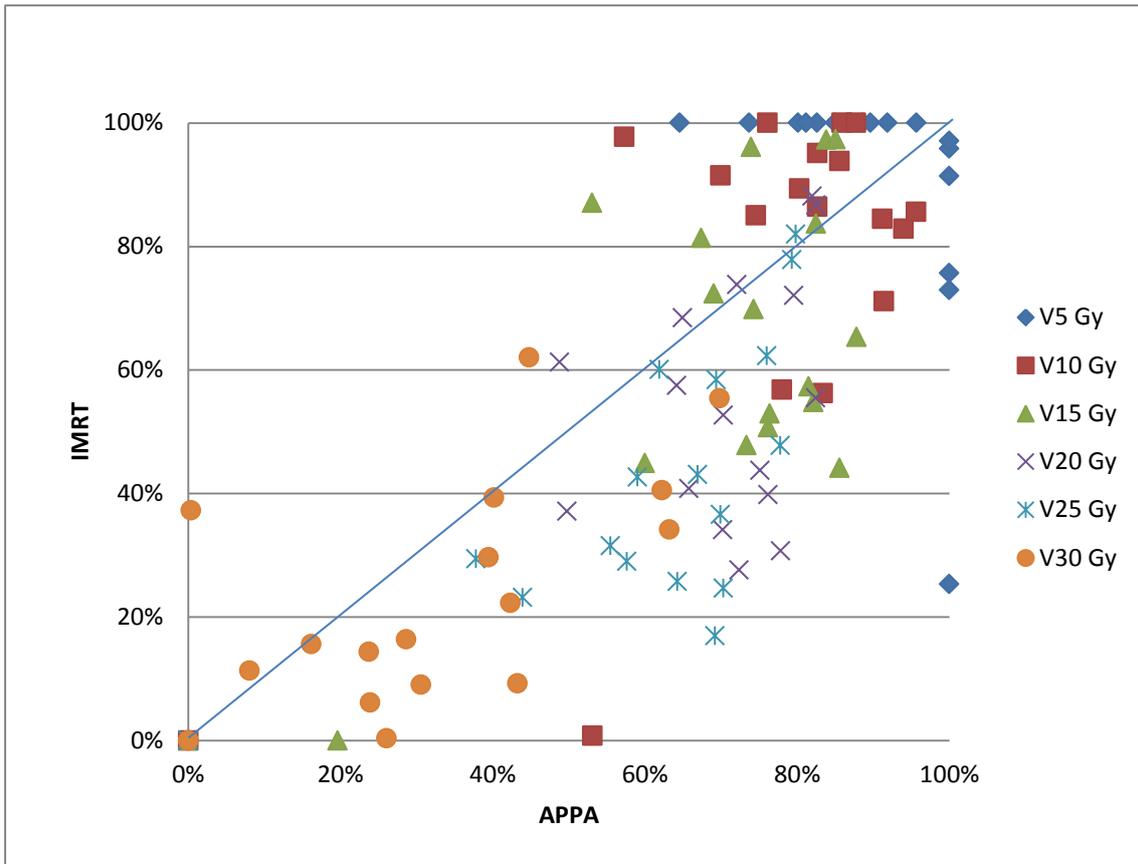
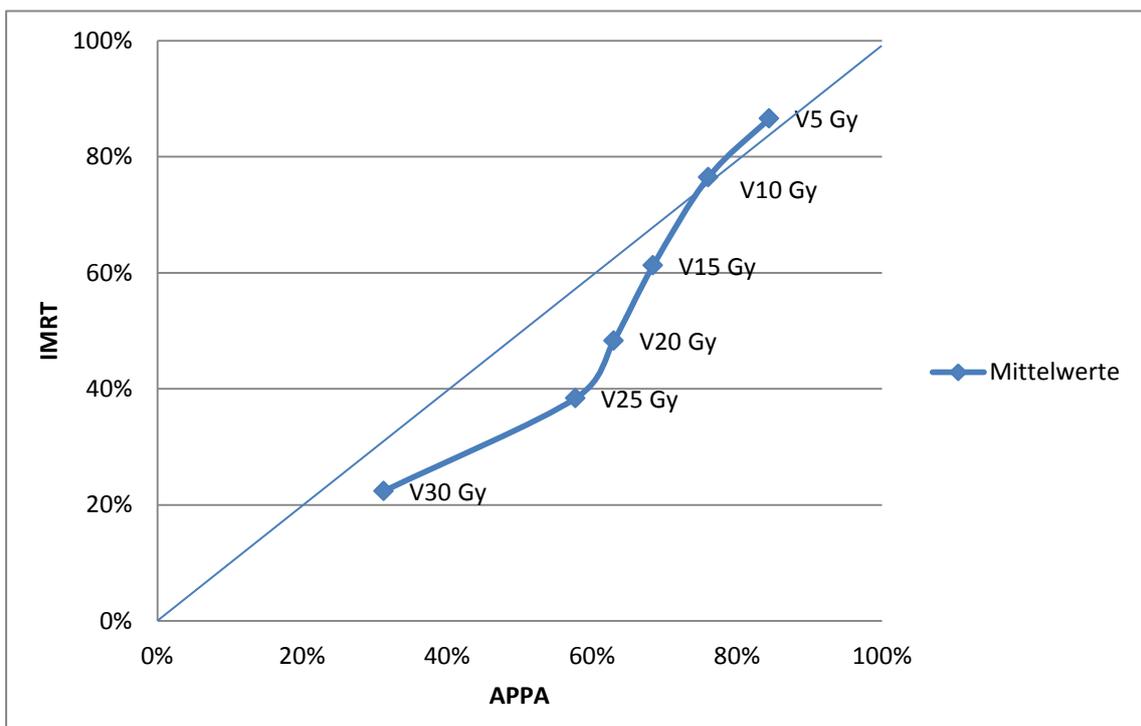


Abbildung 25 Mittelwertvergleich Herz



8.8 Brust links

Tabelle 21 Statistik Brust links

	<i>Stat. Kennwert z</i>	<i>p</i>
Dmax	-1,938	0,053
Dmean	-2,547	0,011 *
D1	-1,327	0,185
V5	-2,666	0,008 *
V10	-2,666	0,008 *
V25	-2,380	0,017 *

Der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben zeigt, wie in Tabelle 21 „Statistik Brust links“ dargestellt, einen statistisch sehr signifikanten Unterschied für V_5 und V_{10} sowie signifikante Unterschiede für D_{mean} und V_{25} . Statistisch nicht signifikant werden D_{max} und D_1 getestet.

Unter Betrachtung der Anzahl positiver und negativer Rangplätze sowie der mittleren Ränge wird deutlich, dass die APPA für das V_{25} höhere Werte, für D_{mean} , V_5 und V_{10} niedrigere Werte als die IMRT in dieser Studie erzielt.

Tabelle 22 Übersicht Brust links

	Mittelwert		Standardabweichung	
	APPA	IMRT	APPA	IMRT
Dmax (Gy)	26,59	21,47 *	12,75	8,67 *
Dmean (Gy)	4,56 *	8,66	5,12	4,28 *
D1 (Gy)	23,71	19,13 *	12,52	8,58 *
V5 (cm ³)	110,08 *	390,71	157,18 *	306,29
V10 (cm ³)	92,58 *	220,03	139,59 *	197,62
V25 (cm ³)	55,59	3,68 *	87,07	7,95 *
Vges (cm ³)	577,31		458,93	

Beim Auswerten der Daten aus der Tabelle 22 „Übersicht Brust links“ fallen zunächst die sehr großen Standardabweichungen auf. Dennoch sind aus den Messwerten einige Trends zu sehen. So führt die IMRT, ähnlich wie bei den Lungen als ebenfalls paarige, nicht mittelständige Organe, zu einer Reduktion der Maximaldosis bei einer höheren mittleren Dosis. Die D_1 ist auf Grund der hohen Standardabweichung nicht aussagekräftig. Im niedrigen Dosisbereich von V_5 und V_{10} erreicht die APPA niedrigere Werte, während sie bei V_{25} größere erbringt. Diese Zusammenhänge sind in den Abbildungen 26 „APPA gegen IMRT Brust links“ und 27 „Mittelwertvergleich Brust links“ nochmals graphisch dargestellt. Die große Streubreite in 26 „APPA gegen IMRT Brust links“ ist dabei Ausdruck der hohen Standardabweichung.

Abbildung 26 APPA gegen IMRT Brust links

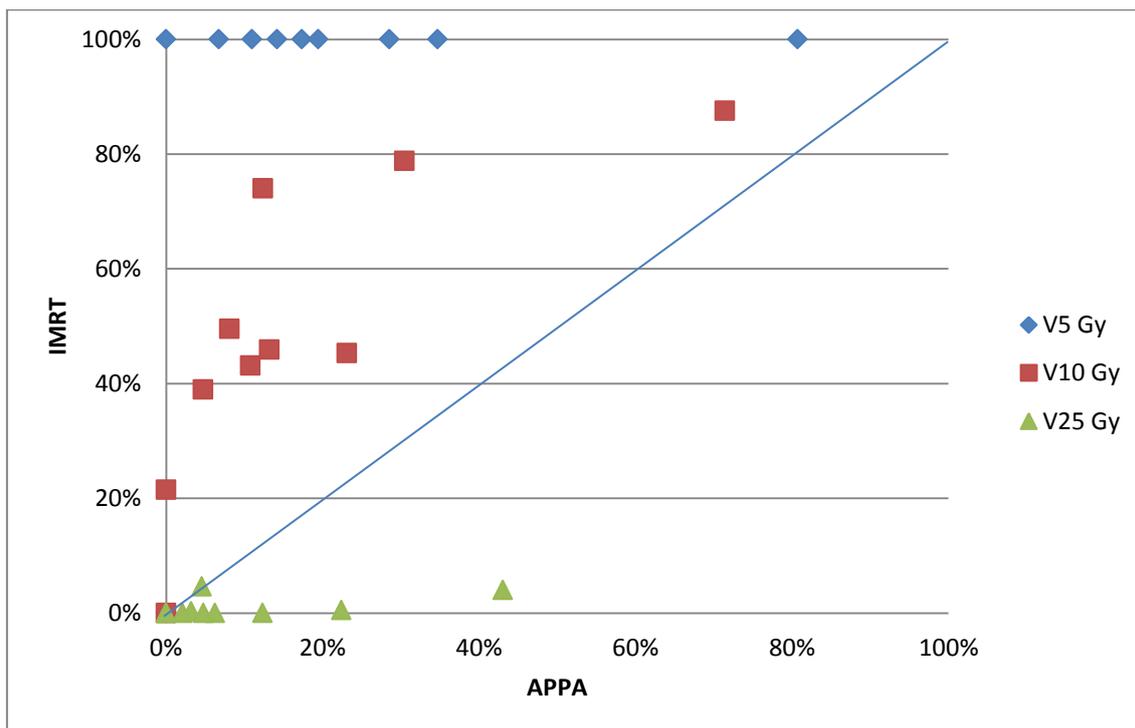
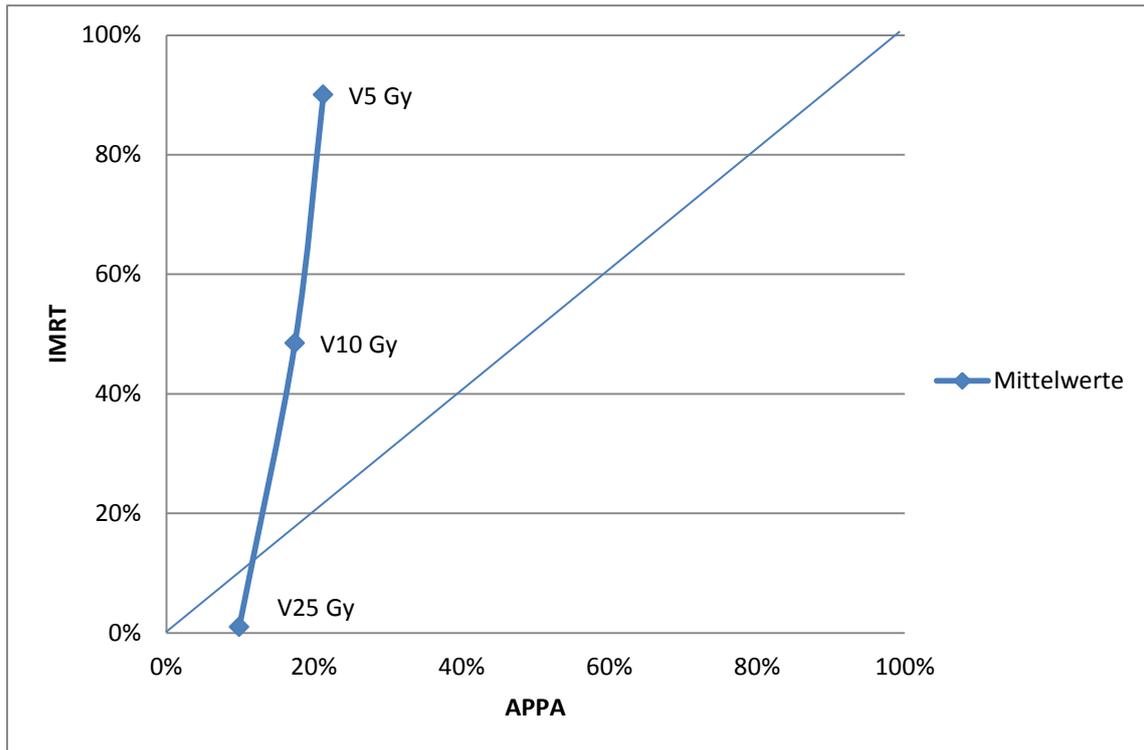


Abbildung 27 Mittelwertvergleich Brust links



8.9 Brust rechts

Zur Betrachtung der Daten der rechten Brust ist anzumerken, dass Patientin 17 ausgenommen wurde. Der Grund hierfür liegt in der zusätzlichen Bestrahlung der gesamten rechten Lunge mit 15 Gy bei der APPA. Dieses zusätzliche PTV verhindert eine objektive Vergleichbarkeit der beiden Verfahren auch in Bezug auf die rechte Brust, da diese ebenfalls in diesem Bestrahlungsfeld liegt.

Tabelle 23 Statistik Brust rechts

	<i>Stat. Kennwert z</i>	<i>p</i>
Dmax	-2,312	0,021 *
Dmean	-2,533	0,011 *
D1	-2,073	0,038 *
V5	-2,521	0,012 *
V10	-2,521	0,012 *
V25	-2,366	0,018 *

Der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben zeigt, wie in Tabelle 23 „Statistik Brust rechts“ dargestellt, einen signifikanten Unterschied für D_{max} , D_{mean} , D_1 , V_{10} und V_{25} .

Unter Betrachtung der Anzahl positiver und negativer Rangplätze sowie der mittleren Ränge wird deutlich, dass die APPA für D_{max} , D_1 und V_{25} höhere Werte, für D_{mean} , V_5 und V_{10} niedrigere Werte als die IMRT in dieser Studie erzielt.

Tabelle 24 Übersicht Brust rechts

	Mittelwert		Standardabweichung	
	APPA	IMRT	APPA	IMRT
Dmax (Gy)	26,52	17,11 *	12,38	6,53 *
Dmean (Gy)	2,44 *	7,64	1,88 *	3,28
D1 (Gy)	22,91	14,31 *	13,07	5,68 *
V5 (cm ³)	43,47 *	418,13	34,84 *	291,39
V10 (cm ³)	33,34 *	145,97	27,52 *	102,79
V25 (cm ³)	17,47	0,00 *	16,07	0,00 *
Vges (cm ³)	579,08		412,86	

Die Daten der rechten Brust sind auf Grund der zentralen Lage des PTV nahezu analog zu denen der linken Brust wie in Tabelle 24 „Übersicht Brust rechts“ zu sehen. Es folgt deshalb eine fokussierte Zusammenfassung der wesentlichen Trends. Die D_{max} und D_1 sind niedriger für die IMRT, während die D_{mean} größer ist. V_5 und V_{10} zeigen Vorteile bei der APPA, während V_{25} für die IMRT bessere Werte ergibt. Die Abbildungen 28 „APPA gegen IMRT Brust rechts“ und 29 „Mittelwertvergleich Brust rechts“ stellen die Verfahrensunterschiede noch einmal graphisch dar.

Abbildung 28 APPA gegen IMRT Brust rechts

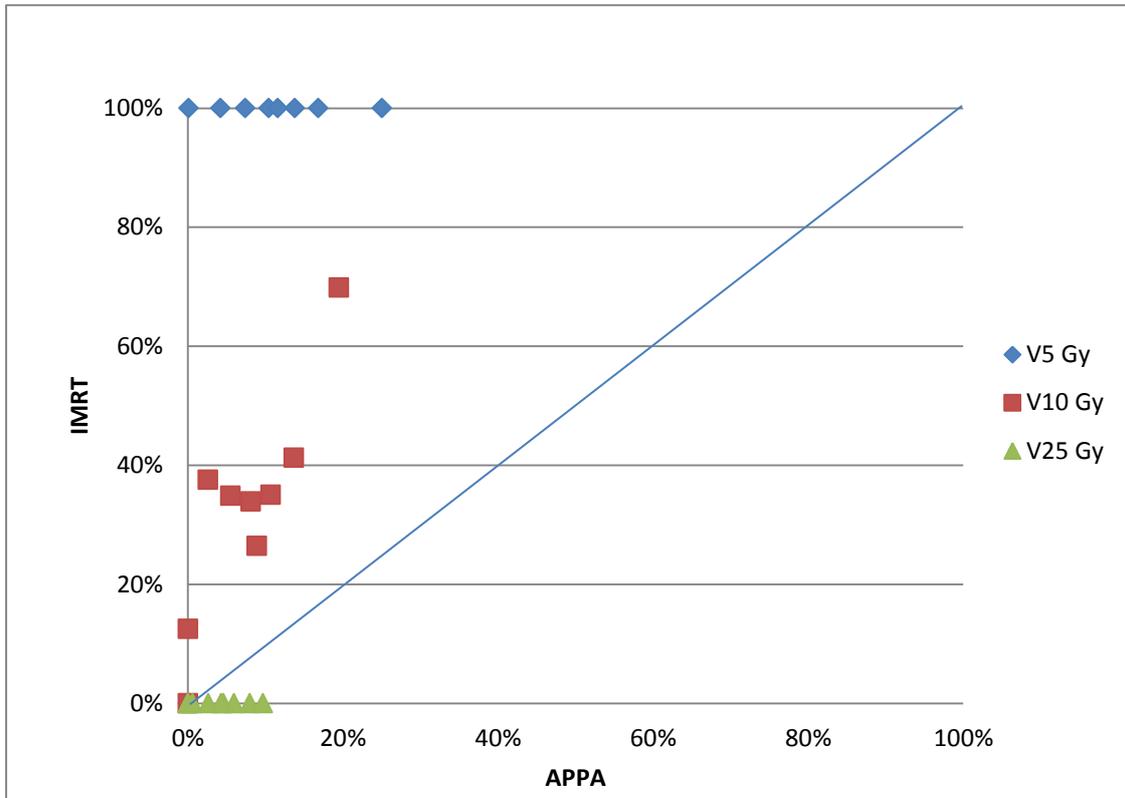
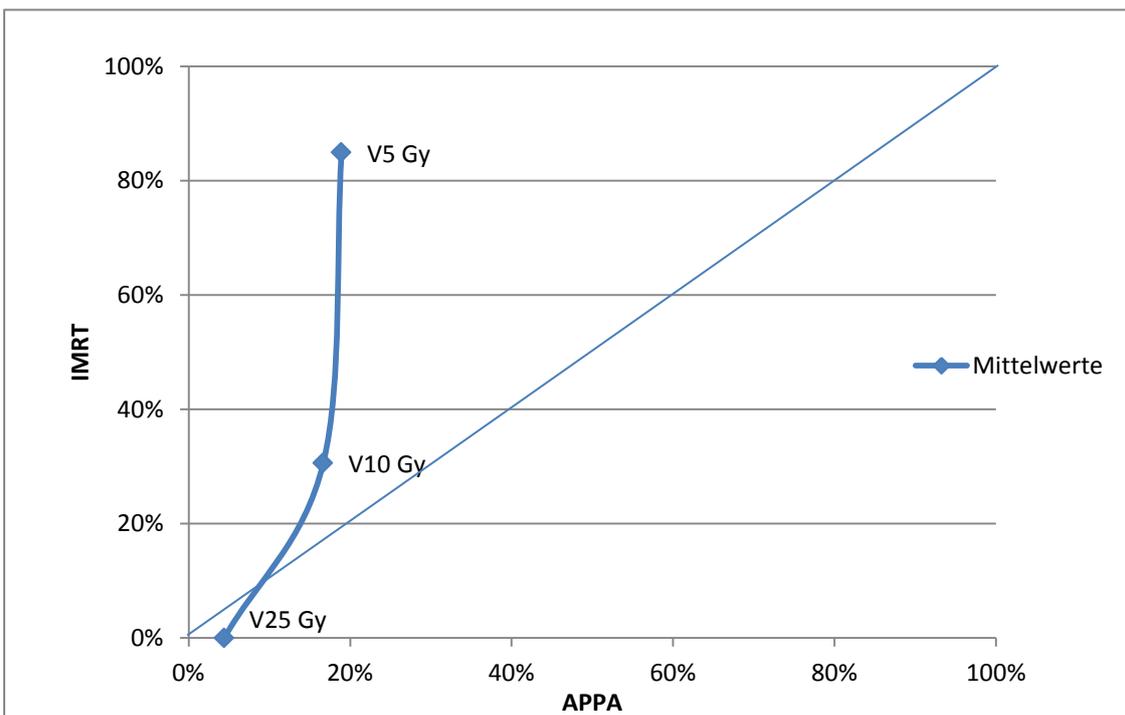


Abbildung 29 Mittelwertvergleich Brust rechts



8.10 Haut

Tabelle 25 Statistik Haut

	<i>Stat. Kennwert z</i>	<i>p</i>
Dmax	-1,960	0,05 *

Der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben zeigt, wie in Tabelle 25 „Statistik Haut“ dargestellt, einen signifikanten Unterschied für D_{\max} .

Tabelle 26 Übersicht Haut

	Mittelwert		Standardabweichung	
	APPA	IMRT	APPA	IMRT
Dmax (Gy)	30,33	29,04 *	3,37 *	4,96

Bei der Evaluierung der D_{\max} ergibt sich, wie in Tabelle 26 „Übersicht Haut“ gezeigt, ein signifikanter, geringer Vorzug der IMRT, die hier ein etwas besseres Ergebnis erbringt.

9. Überblick bisherige Forschung

Als Grundlage für die Diskussion wird nachfolgend die zu erörternde Vergleichsliteratur mit ihren Rahmenbedingungen vorgestellt. Auffällig ist die teilweise sehr unterschiedliche Methodik, die an manchen Stellen zu einer deutlich reduzierten Vergleichbarkeit führt.

9.1 Goodman et al. 2005 (39)

In dieser Arbeit wurden die Daten von 16 Patienten mit mediastinalem Lymphombefall (elf Patienten mit Hodgkin-Lymphom; fünf Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom) aller Stadien ausgewertet. Es handelte sich um vier Frauen und zwölf Männer. Die verordnete Dosis lag zwischen 18 Gy und 45 Gy. Die IMRT wurde mit dem Fokus auf Herz- und Lungenschonung mittels 5-Felder-Set geplant. Fazit der Arbeit ist, dass die IMRT eine bessere Dosisversorgung des Zielvolumens sowie eine Verringerung der Lungentoxizität erbringt. Auch wird ein möglicher Vorteil durch die IMRT bei einer Rezidivbestrahlung hinsichtlich der kumulativen Dosis für das Myelon berichtet.

9.2 Girinsky et al. 2006 (38)

In dieser Studie wurden die Daten von zwölf Patienten (sieben weiblich, fünf männlich) mit mediastinalem Hodgkin-Lymphom (keine Stadienangabe) ausgewertet. Die verordnete Dosis lag bei 40 Gy. Die IMRT wurde mit einem 5-Felder-Set geplant. Dosislimitierungen hinsichtlich der Risikoorgane wurden für die Brust (20 Gy) und das Herz (30 Gy) festgelegt. Ergebnis ist, dass bezüglich der Dosisversorgung und der Risikoorganschonung die Anordnung der Felder in gleichen Winkelabständen am besten ist. Die APPA zeigt hier Vorteile für die Lunge und die Brust, während die IMRT das Herz, den Ösophagus und das Myelon besser schont.

9.3 Nieder et al. 2007 (64)

Es wurde das Datenmaterial von acht Patientinnen mit mediastinalem Hodgkin-Lymphom analysiert. Die Zieldosis war 30 Gy hinsichtlich des Involved-Field konturierten Zielvolumens. Der Fokus der Auswertung liegt auf dem Herz und

der Brust. Die IMRT wurde mit einem 7-Felder-Set geplant, wobei eine Organschonung für das Herz genutzt wurde. Eine patientenindividuelle Planoptimierung wurde nicht durchgeführt. Diskussionsergebnis ist die bessere Schonung des Herzens durch die IMRT, die allerdings das Brustgewebe stärker belastet. Die Wahl des Verfahrens sollte nach Alter, Komorbidität und persönlichem Risikoprofil des Patienten gewählt werden.

9.4 Chera et al. 2009 (9)

Grundlage dieser Studie waren die Datensätze von neun Patienten (ohne Angabe des Geschlechts) mit mediastinalem Hodgkin-Lymphom im Stadium IIA und IIB ohne Befall unterhalb der Hilusregion. Die Zieldosis war 30 Gy im Involved-Node konturierten PTV. Die IMRT wurde mit fünf Feldern geplant. Verglichen wurde zusätzlich zur APPA und IMRT noch eine 3D-Protonenradiotherapie. Bezüglich des Vergleichs APPA und IMRT zeigt sich eine etwas bessere Dosisverteilung im PTV durch die IMRT, kein Unterschied aber für das Herz sowie für die Lunge. Bei der Brust imponiert die APPA im Mittel leicht schonender.

9.5 Cella et al. 2010 (8)

Basis für die Arbeit von Cella et al. waren zehn Patienten (sechs weiblich, vier männlich) mit mediastinalem Hodgkin-Lymphom aller Stadien mit einem Zielvolumen größer als 900 cm³ bei Involved-Field Konturierung. Zieldosis im PTV waren 30 Gy, wobei die D_{max} im PTV kleiner als 120% der Zieldosis (36 Gy) und die $V_{95\%} > 95\%$ des Zielvolumens sein sollten. Die IMRT wurde durch Ergänzung von vier bis sieben Feldern zum APPA-Plan errechnet. Als Ergebnis wurden eine bessere Dosisversorgung des Zielvolumens und niedrigere NTCP-Werte für die Lunge, die Schilddrüse und das Myelon bei Bestrahlung mit der IMRT festgestellt.

9.6 De Sanctis et al. 2012 (14)

Grundlage dieser Arbeit waren die Daten von zehn Patienten (fünf weiblich, fünf männlich) mit mediastinalem Hodgkin-Lymphom im Stadium IIA und IIB. Zieldosis im Involved-Field konturierten PTV war 30 Gy. Die IMRT wurde mit

einem 5-Felder-Set berechnet, während die 3D-CRT mit zwei bis sechs Feldern geplant wurde. Ergebnisse dieser Studie sind Vorteile der IMRT hinsichtlich des Myelons und des Ösophagus. Ein geteiltes Bild zeigt sich für die Lunge, während die IMRT Nachteile für die weibliche Brust hat. Die IMRT sollte bei Frauen folglich unter großer Vorsicht zum Einsatz kommen. Bei Männern stelle sie eine praktikable Alternative zur APPA da.

9.7 Koeck et al. 2012 (52)

Grundlage dieser Studie waren 20 Patienten (zehn weiblich, zehn männlich) mit mediastinalem Hodgkin-Lymphom im frühen und mittleren Stadium. Zieldosis im PTV war 30 Gy, wobei Involved-Field und Involved-Node konturiert wurde. Die IMRT wurde mit neun bis elf Feldern durchgeführt, wobei die Organschonung auf das Herz fokussiert wurde. Fazit der Arbeit ist die verbesserte Organschonung durch die Verringerung des Zielvolums. Die IMRT hat Vorteile hinsichtlich des Herzens, des Myelons und der Dosisverteilung im Zielvolumen. Bezüglich der Lunge und der Brust ist eher die APPA zu bevorzugen. Die IMRT ist eine lohnenswerte Option bei großen Zielvolumina besonders im vorderen Mediastinum.

10. Diskussion

Nach der statistischen und deskriptiven Analyse der Ergebnisse sowie der Darstellung der bisherigen Forschung erfolgt nun die Diskussion. Dazu werden zunächst die Ergebnisse der Studie interpretiert, die Relevanz bezüglich der Langzeitschäden für die Risikoorgane ermittelt und anschließend mit der aktuellen Literatur verglichen.

10.1 Zielvolumen und Behandlungsvolumen

Bei der Interpretation des Zielvolumens und des Behandlungsvolumens sind zwei wesentliche Aspekte zu beachten. Einerseits die Dosisversorgung innerhalb des Zielvolumens, andererseits die Schonung des umliegenden Gewebes.

Bei den Messpunkten der Dosisversorgung im Zielvolumen erzielt die APPA für das V_{Part} einen höheren Wert und damit näher am V_{PTV} liegendes Ergebnis. Dieser Hinweis auf eine etwas bessere Dosisversorgung mittels APPA wird durch die leicht höhere D_{98} ebenfalls unterstützt. Die schlechteren Werte bei V_{Part} und D_{98} für die IMRT lassen sich mit den Dosislimitierungen für das umgebende Gewebe (s. Methode – Bestrahlungsplanung) begründen. Hier wird in der Planung der Schonung des gesunden Gewebes eine höhere Priorität als der Optimierung der Zielvolumenversorgung gegeben. Die D_{min} hingegen ist trotzdem für die IMRT deutlich besser, was für Vorteile der IMRT in den absoluten Randbereichen der Dosisversorgung spricht und Hinweis auf eine insgesamt konformere Dosisverteilung ist. Sie verhindert effizienter, wenn auch noch nicht optimal, die Unterversorgung kleinster Volumina des Zielvolumens. Die Frage nach der Konformität wird im Abschnitt „Physikalische Indices“ im Anschluss noch weitergehend behandelt.

Für die D_{mean} , D_2 und D_{max} lassen sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Verfahren erkennen. Im Mittel und in der Spitzendosisbelastung sind die beiden Verfahren folglich nahezu identisch.

Es stellt sich allerdings bei Betrachtung des V_{Bhl} ein hochgradiger Vorteil der IMRT bei der Schonung des Gewebes in unmittelbarer Umgebung des

Zielvolumens dar. Diese Beobachtung erklärt sich durch die höhere Anzahl von Einstrahlwinkeln bei der IMRT, die eine gute Dosisversorgung durch die Feldüberschneidungen im PTV erreicht. Gleichzeitig fällt die Dosisbelastung in der Peripherie um das PTV durch die, pro Feld betrachtet, geringere Strahlenbelastung deutlich ab. Bei der APPA, die die Gesamtdosis für das PTV über nur zwei Felder einstrahlt, ist die Dosisbelastung in den beiden Einstrahlfeldern folglich deutlich höher als bei der IMRT, die diese Dosis auf elf Einstrahlwinkel verteilt. Ein weiterer Grund für die sehr gute Normalgewebsschonung in Bezug auf die 95% Isodose (V_{Bhl}) sind die gesetzten Dosislimitierungen, die zwar zu geringen Nachteilen bei der Dosisversorgung im PTV führen, allerdings die Normalgewebsschonung sehr effektiv machen.

Goodman et al. (39) stellen eine bessere Dosisversorgung des Zielvolumens an Hand der V_{95} (entspricht dem V_{Part}) und der D_{95} durch die IMRT fest, während sie für D_{max} und D_{min} keinen Unterschied feststellen.

Girinsky et al. (38) konnten ebenfalls für die D_{95} eine bessere Dosisversorgung im PTV durch die IMRT zeigen.

Die Ergebnisse von Nieder et al. (64) stellen keinen Unterschied hinsichtlich der V_{95} und der D_{max} fest.

Chera et al. (9) beschreiben Vorteile bei der D_{max} und D_{min} für die IMRT, wohingegen bei der D_{mean} kein Unterschied zwischen den beiden Verfahren besteht.

Bei Cella et al. (8) finden sich optimalere Dosiswerte für die IMRT bei D_{max} und D_{mean} , während bei D_{min} kein Unterschied besteht.

De Sanctis et al. (14) berichten keinen Unterschied für die D_{mean} , während bei D_{min} und D_{max} die IMRT Vorteile zeigt.

Bei Koeck et al. (52) lässt sich kein Verfahrensvorteil bei der D_{mean} finden.

Vergleicht man diese Ergebnisse zusätzlich mit denen der hiesigen Studie (Vorteile der APPA bei V_{Part} und D_{98} , Nachteile bei D_{min} und V_{Bhl}) lässt sich kein

gemeinsames Fazit finden. Ursächlich für die mangelnde Vergleichbarkeit sind dabei die sehr unterschiedliche Anzahl der IMRT-Felder (zwischen fünf und elf), die genutzten Dosislimits für das Zielvolumen sowie die teilweise gesetzten Grenzdosen zur Organ- und Normalgewebsschonung. Insgesamt lässt sich sagen, dass kein eindeutiger Vorteil zu Gunsten eines der beiden Verfahren im Hinblick auf die Dosisversorgung im Zielvolumen besteht. Anzumerken bleibt das wesentlich niedrigere V_{BHI} in der hiesigen Studie. Dieses zeigt eine wesentlich effizientere Schonung des zielvolumenumgebenden Gewebes bei der 95% Isodose durch die IMRT, die sich im folgenden Abschnitt an Hand der Konformitätsindices bestätigen lässt.

10.2 Physikalische Indices

Beim Vergleich der Konformitätsindices ergibt sich ein eindeutiges Ergebnis zu Gunsten der IMRT. Diese ist bei fast allen errechneten Indices (C_{ICRU} , C_{delta} , CN, CI_{95} , CRCI, CI, F) der APPA bezüglich der Konformität deutlich überlegen. Einzig beim COV schneidet die APPA etwas besser ab, weil lediglich das V_{Part} und nicht das V_{BHI} Einfluss nimmt. Das COV hat deshalb auch nur eine bedingte Aussagekraft bezüglich der Konformität der Bestrahlung. Analysiert man allerdings die Homogenität mittels HI, also die gleichmäßig hohe Dosisverteilung im Zielvolumen, so imponieren beide Verfahren absolut gleichwertig. Technische Grundlage für die konformere Bestrahlung mittels IMRT sind zwei Unterschiede zur APPA. Zum einen ermöglichen die elf verschiedenen Einstrahlwinkel der IMRT eine optimalere Dosisanpassung an das Zielvolumen, zum anderen wird durch die Fluenzmodulierung innerhalb der einzelnen Felder dieser Effekt noch verstärkt. Die IMRT ermöglicht folglich eine sehr exakte Anpassung des Hochdosisbereichs (95% Isodose) an das PTV und damit eine sehr gute Spitzendosis Schonung des umliegenden Normalgewebes.

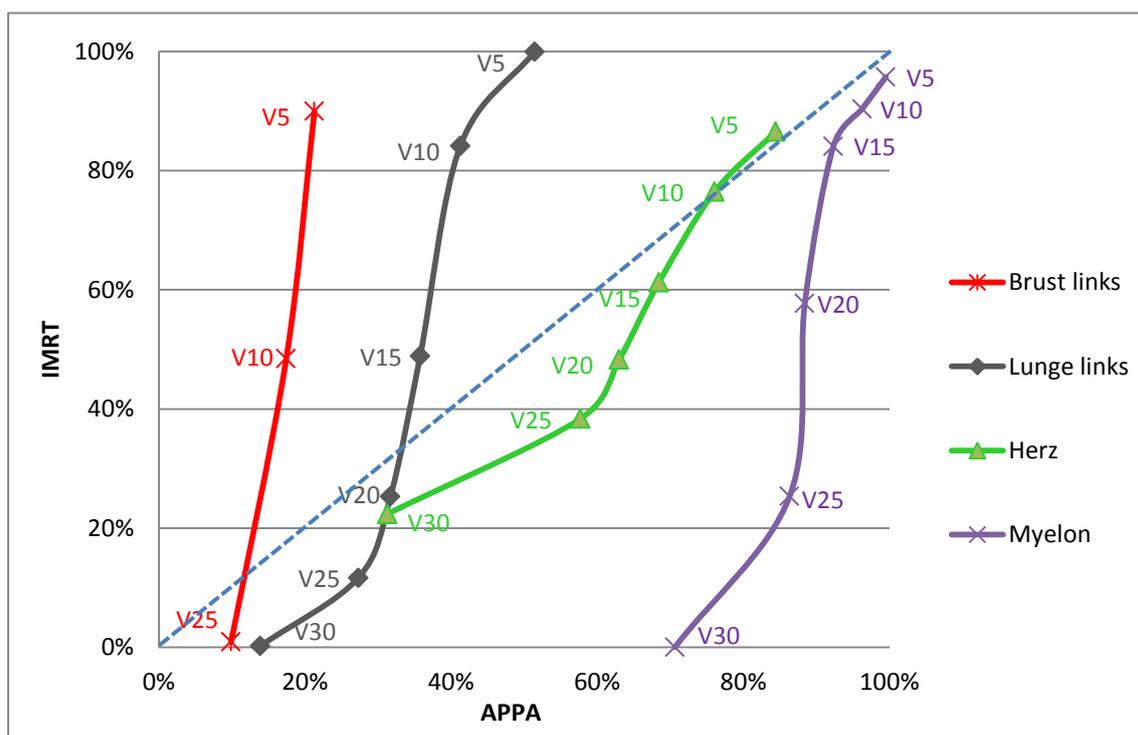
Der Literaturvergleich für die Indices beschränkt sich auf die Arbeit von Koeck et al. (52), die CI und HI (hier benutzte Formel: $HI = D_{99}/D_1$). Für HI ergibt sich ein leichter Vorteil der APPA (APPA 0,82; IMRT 0,77; Zielwert 1), die IMRT erzielt bessere Werte für CI. Die Differenz hinsichtlich der HI zwischen dem Ergebnis von Koeck et al. (52) und der hiesigen Studie lässt sich einerseits

durch die unterschiedlichen Berechnungsformeln begründen. Andererseits könnten Zielkonflikte bei der Berechnung der IMRT-Pläne zu dem besseren Abschneiden der APPA bei der HI geführt haben. Bei Koeck et al. (52) wird die Schonung des Herzens fokussiert. Da sich dessen Kontur häufig mit dem Zielvolumen überschneidet, könnten die Absicht der homogenen Dosisversorgung des PTVs und die Dosisreduktion für das Herz nicht optimal zu vereinbarende Absichten sein, die zur Minderung der HI geführt haben. Insgesamt lässt sich eine deutliche Überlegenheit der IMRT hinsichtlich der Konformität der Zielvolumenbestrahlung feststellen. Für die Homogenität ist je nach den verwendeten Limits für die Organschonungen allenfalls ein geringer Vorteil der APPA zu erkennen.

10.3 Grafische Übersicht der Mittelwertvergleiche der Risikoorgane

Bevor im Anschluss die Ergebnisse der einzelnen Risikoorgane diskutiert werden, soll die Abbildung 30 „Mittelwertvergleich der Risikoorgane“ analog zu den Abbildungen im Ergebnisteil eine gemeinsame Darstellung der relevanten Risikoorgane erbringen. Die rechte Lunge und rechte Brust wurden wegen der Übereinstimmung mit der jeweils linken Seite nicht mit aufgetragen.

Abbildung 30 Mittelwertvergleich der Risikoorgane



10.4 Lunge links

Die Ergebnisse der Lunge zeigen Vorteile der IMRT in Bereich der höheren Dosen ab 20 Gy. Die Volumenbelastung für V_{20} , V_{25} und V_{30} ist signifikant geringer bei Verwendung der IMRT. Auch die D_{\max} ist für die IMRT niedriger. Die APPA hingegen zeigt eine bessere Lungenschonung bei V_5 , V_{10} , und V_{15} sowie für D_{mean} . Die APPA ermöglicht also die Volumenreduktion von bestrahltem Lungengewebe im Bereich niedriger Dosen und erzielt eine niedrigere mittlere Dosisbelastung.

Die Erklärung für diese Resultate lässt sich mit dem Vergleich der Feldanordnungen und den daraus resultierenden Dosisverteilungen finden. Die IMRT schafft es durch das 11-Felderset höhere Dosisbereiche und Dosispitzen zu verringern, da sie die geforderte Dosis im PTV über elf Einstrahlfelder verteilen kann. Dies führt aber zu einer höheren Volumenbelastung in niedrigeren Dosisbereichen, da große Teile der Lunge in den Einstrahlfeldern liegen.

Zur Evaluierung der Spätkomplikationen gibt es zwei unterschiedliche Möglichkeiten. Einerseits den praxisnäheren, weil zeitsparenden Abgleich an Hand von Referenzdosen, andererseits die aufwändigere Berechnung der NTCP. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der beiden Varianten dargestellt und verglichen werden.

Die TD(5/5) für eine Strahlenpneumonitis liegt bei einer D_{mean} von 17,5 Gy (23). Sowohl die Mittelwerte, als auch fast alle Individualdaten übersteigen diese Grenzdosis nicht. Einzig bei der IMRT liegt die D_{mean} bei zwei Patienten darüber. Insgesamt kann die Wahrscheinlichkeit einer Strahlenpneumonitis für beide Verfahren unter 5% beziffert werden. Höhere Komplikationsraten sind aber bei der IMRT auf Grund der höheren D_{mean} zu erwarten. Mit < 5-10% ist mit Grad 3 Schäden bei einer V_{30} < 10-15% zu rechnen, mit < 10-20% ist mit Grad 2 Schäden bei einer V_{20} < 25-30%. (60) Hinsichtlich der V_{30} (prozentual auf das V_{ges} referenzierte Volumen, das mindestens 30 Gy erhält) ist die IMRT mit einem Mittelwert von 0,2% (Werte siehe Anhang „Tabelle Risikostratifizierung

Lunge links“) unbedenklich, während die APPA bei einem Mittel von 10,57% und einer Standardabweichung von 4,93% hier wesentlich schlechter abschneidet. Analysiert man die V_{20} , imponiert die IMRT (Mittelwert 20,53%; Standardabweichung 13,95%) nach wie vor schonender als die APPA (Mittelwert 24,32%; Standardabweichung 8,19%). Allerdings überschreiten auch bei der IMRT die Pläne einiger Patienten diesen Grenzwert. Eine Grad 3 Schädigung ist vornehmlich bei der APPA zu erwarten, während eine Grad 2 Schädigung in relevantem Umfang bei beiden Verfahren vorkommen kann, allerdings mit deutlichem Vorteil für die IMRT.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Berechnungen der NTCP, stellt sich ein gänzlich anderes Bild dar. Hinsichtlich des Risikos einer Strahlenpneumonitis ergibt diese einen erheblichen Vorteil für die APPA. Diese reduziert die Komplikationswahrscheinlichkeit sehr deutlich. Wichtig ist hierbei allerdings nicht nur die Betrachtung des Mittelwertes, sondern auch der patientenindividuellen Einzeldaten. Diese zeigen auf Grund der zugrunde liegenden Gaußschen Fehlerfunktion und deren Exponentialverlaufs teilweise sehr große Unterschiede innerhalb eines Verfahrens. Insbesondere die IMRT schneidet bei einigen Patienten mit sehr hohen NTCP-Werten (bis 25%) ab, sodass die APPA bei Betrachtung der NTCP als das schonendere Verfahren zu bewerten ist.

Insgesamt lässt sich ein besseres Abschneiden der IMRT für die Grenzdosen feststellen, während sich die APPA bei der NTCP Berechnung als schonender erweist. Unter Berücksichtigung der hohen Validität der NTCP, die über die Berechnung des V_{eff} die Dosisverteilung aller Isodosen auf das Lungengewebe berücksichtigt, ist deren Berechnung die höhere Aussagekraft zuzurechnen. Die APPA ist also als das lungenschonendere Verfahren zu betrachten. Die Grenzdosen haben im klinischen Alltag auf Grund ihrer einfachen Handhabung eine Relevanz. Die hier diskutierten Ergebnisse zeigen aber, dass diese zwar zur groben Abschätzung der Risiken nutzbar sind, in grenzwertigen Fällen oder bei wissenschaftlicher Diskussion und Verfahrensvergleichen die NTCP-Berechnung zu nutzen ist.

10.5 Lunge rechts

Die Ergebnisse der rechten Lunge sind analog zu denen der linken Lunge einzuordnen. Auffällig sind allerdings die absolut betrachtet etwas größeren Volumenwerte im Vergleich zur rechten Lunge, insbesondere bei V_5 und V_{10} der IMRT. Dies lässt sich anatomisch durch die regelhaft größere rechte Lunge erklären. Die hohe Standardabweichung der Volumenwerte (V_5 - V_{30}) beider Lungen ist dagegen durch die individuelle sehr unterschiedliche Anatomie, PTV-Größe und PTV-Lage begründet. Die Differenzen der Standardabweichungen zwischen IMRT und APPA sind relativ zu den Mittelwerten der jeweiligen Messpunkte zu verstehen. Je höher hier der Mittelwert, desto größer ist die absolute Standardabweichung.

Die Auswertung für die Risikostratifizierung hinsichtlich der Grenzdosen und der NTCP erfolgt analog zur linken Lunge und zeigt dasselbe Ergebnis wie die linke Lunge. Die IMRT erreicht bei V_{30} einen Mittelwert von 0,22% (prozentual auf das V_{ges} referenzierte Volumen, das mindestens 30 Gy erhält) bei einer Standardabweichung von 0,35 %, die APPA einen Mittelwert von 9,73% bei einer Standardabweichung von 5,81%. Bei V_{20} ergibt sich ein Mittelwert von 15,97% bei einer Standardabweichung von 7,69% für die IMRT. Die APPA erzielt einen Mittelwert von 20,94% bei einer Standardabweichung von 8,95% (Werte siehe Anhang „Tabelle Risikostratifizierung Lunge rechts“).

10.6 Lunge gesamt

Da die Daten der linken und der rechten Lunge nahezu äquivalent sind und in den Vergleichsstudien häufig keine seitengetrennte Analyse durchgeführt wurde, soll der Literaturvergleich in dieser Arbeit für die linke und rechte Lunge gemeinsam erfolgen.

Goodman et al. (39) stellen bei Nutzung einer Lungenschonung im Rahmen der IMRT eine größere $V_{20\%}$ (vergleichbar in etwa mit der V_5 der hiesigen Arbeit, die $V_{17\%}$ entpricht), aber eine niedrigere D_{mean} fest.

Bei Girinsky et al. (38) wird ein leichter Vorteil hinsichtlich der D_{mean} für die APPA deutlich (11,2 Gy; 12,8 Gy). Bei V_{20} zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Verfahren.

Nieder et al. (64) berichten keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Verfahren bei V_{20} und D_{Median} (14,0 Gy; 16,5 Gy), wobei der Trend bei der D_{Median} zu Vorteilen der APPA neigt. Eine erhöhte Patientenzahl könnte hier zu signifikanten Differenzen führen (in dieser Studie wurden die Daten von acht Patientinnen ausgewertet).

In der Studie von Chera et al. (9) imponiert kein signifikanter Unterschied bei der D_{mean} (4,83 Gy; 5,38 Gy). Bei V_4 und V_{10} zeigt sich die APPA als das schonendere Verfahren. Bei V_{16} , V_{20} , V_{24} und V_{30} lässt sich ein nicht signifikanter Trend zu leichten Vorteilen für die IMRT erkennen.

Bei Cella et al. (8) findet sich kein Unterschied bei D_{mean} und D_{max} . Bei V_{30} und der NTCP zeigt die IMRT Vorteile. Dieses Ergebnis ist der großen PTV-Breite auf Grund vieler Patienten mit befallenen axillären Lymphknoten geschuldet. Die APPA ist hierbei um zusätzliche axilläre Subfelder ergänzt worden, sodass die in der hiesigen Studie gezeigten Vorteile hinsichtlich der NTCP für die APPA nicht bestätigt werden.

De Sanctis et al. (14) beschreiben eine optimalere Volumenschonung durch die APPA bei V_5 und V_{10} , während diese bei V_{20} und V_{30} zu größeren Werten führt. Für die D_{mean} (6,75 Gy; 8,69 Gy) und die NTCP ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Der Trend bei der D_{mean} weist allerdings auf einen Vorteil der APPA für diesen Messpunkt hin. Eine erhöhte Patientenzahl könnte hier zu signifikanten Differenzen führen (in dieser Studie wurden die Daten von zehn Patienten ausgewertet). Ein weiterer Grund für die fehlende Signifikanz hinsichtlich der D_{mean} ist die APPA-Feldanordnung. Diese ist in der Arbeit von De Sanctis et al. patientenindividuell um zwei bis vier Felder erweitert worden, was zu einer Annäherung der Lungenergebnisse der beiden Verfahren führt.

Koeck et al. (52) berichten eine höhere V_{10} und D_{mean} (10,62 Gy; 12,77 Gy) für die IMRT. Bei V_{20} erzielt die APPA die größere Volumenbelastung.

Zusammenfassend zeigt sich eine Spitzendosisreduktion (D_{\max} , V_{20} bis V_{30}) durch die IMRT, die aber bei niedrigeren Dosen größere Volumina belastet (V_5 bis V_{15}). Hinsichtlich der D_{mean} ist die APPA als das schonendere Verfahren zu betrachten. Die nicht signifikanten Ergebnisse einiger Arbeiten zeigen hier einen gemeinsamen Trend zu niedrigeren Dosiswerten bei der APPA. Bei der Analyse einer größeren Patientenanzahl in den einzelnen Studien, wie bei Koeck et al. (52) (20 Patienten) und in der hiesigen Arbeit, wäre das Erreichen des Signifikanzniveaus zu erwarten. Auch die höhere Anzahl der Einstrahlfelder bei der IMRT ist Ursache für die deutlicheren Unterschiede bei Koeck et al. (52) (neun bis elf Felder) und in der hiesigen Studie (elf Felder).

Die NTCP ist bei einem PTV, das axilläre Regionen (Cella et al. (8)) ausspart, und bei einer reinen APPA-Feldanordnung ohne individuelle Zusatzfelder (De Sanctis et al. (14)) niedriger für die APPA (Ergebnis der hiesigen Studie). Die Einordnung in die Toleranzdosen zeigt Vorteile für die APPA bei der TD(5/5) nach Emami et al. (23). Hinsichtlich der Grenzdosen von Milano et al. (60) ist die IMRT als das schonendere Verfahren zu sehen. Im Hinblick auf die größere Validität der NTCP ist die APPA als das Verfahren der Wahl für die Lunge zu betrachten. Bei sehr breiten Zielvolumen und einer niedrigen Anzahl von Einstrahlungsfeldern bei der IMRT sind beide Verfahren patientenindividuell zu vergleichen.

10.7 Ösophagus

Weder D_{mean} noch D_{\max} zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen APPA und IMRT. Die Äquivalenz der beiden Verfahren lässt sich auf die Lageverhältnisse von PTV und Ösophagus zurückführen. Dieser liegt meist entweder direkt im PTV oder so nah daran, dass er als annähernd mittelständiges Organ im Hochdosisbereich beider Techniken liegt. Die IMRT zeigt hier keine Abweichung, da sich die Bestrahlungsfelder im mittleren Mediastinum bündeln und es somit zu keiner Spitzendosisreduktion im Bereich des Ösophagus kommt.

Bezüglich der Langzeitfolgen ist der Ösophagus ein wenig gefährdetes Risikoorgan. Die TD(5/5) für eine Strikturen oder Perforation liegt bei einer D_{max} von 55 Gy. Die Wahrscheinlichkeit einer Spättoxizität liegt bei einer $D_{max} < 30$ Gy bei $< 1\%$, bei einer $D_{max} < 50$ Gy bei $< 5\%$. Der Mittelwert der D_{max} liegt bei beiden Verfahren mit einer sehr geringen Standardabweichung bei etwa 32 Gy, sodass mit Langzeitschäden um 1% zu rechnen ist.

Girinsky et al. (38) stellen bei der Analyse der D_{mean} einen signifikanten Vorteil der IMRT (APPA 33,3 Gy; IMRT 28,7 Gy) fest. Dieser ist als ein Nebeneffekt der Herzschonung zu werten, von der der Ösophagus wegen der topographischen Nähe ebenfalls profitiert. Die insgesamt hohen Dosiswerte sind mit der höheren Zieldosis von 40 Gy bei Girinsky et al. zu erklären.

Nieder et al. (64) stellen hingegen keinen Unterschied hinsichtlich der D_{max} fest, obwohl auch hier eine Organschonung für das Herz genutzt wurde. Diese hat aber eher Auswirkungen auf die D_{mean} als auf die D_{max} , da meist geringe Areale des Ösophagus im PTV oder sehr nahe daran liegen, sodass dort einzelne Dosis Spitzen zu erwarten sind. Zum Vergleich fehlen allerdings die D_{max} und D_{mean} Werte der jeweils anderen Arbeit.

Vergleicht man mit diesen Ergebnissen die Daten der vorliegenden Studie, so lässt sich bei fehlender Herzschonung kein signifikanter Unterschied hinsichtlich D_{mean} und D_{max} feststellen.

Insgesamt ist der Ösophagus bei der Erstbestrahlung nicht von höchster Schonungspriorität, da die Dosisgrenzwerte einzig hinsichtlich der D_{max} von 30 Gy überschritten werden. Dieses Überschreiten ist mit einer Komplikationswahrscheinlichkeit von etwa 1% tolerierbar. Bezüglich des Vergleiches zeigt sich insbesondere in Bezug auf die Toleranzdosen, für die die D_{max} beim Ösophagus als serielles Organ entscheidend ist, kein Vorteil für eines der beiden Verfahren.

10.8 Myelon

Bezüglich des Myelons ist die IMRT bei jedem Parameter das zu bevorzugende Verfahren. Bei den Dosisanalysen erbringt die IMRT sowohl niedrigere

Spitzenwerte (D_{\max}), als auch verminderte mittlere Dosen (D_{mean}) und niedrigere Mindestdosen (D_{\min}). Bei den Volumina zeigt sich eine bessere Schonung in allen Dosisbereichen (V_5 bis V_{30}) mit größeren Vorteilen, desto höher die Dosis ist.

Dieses Ergebnis lässt sich durch die Lage des Myelons erklären. Es liegt soweit dorsal, dass es nicht von allen IMRT-Feldern erfasst wird. Außerdem sind die dorsalen Einstrahlwinkel des 11-Feldersets 165° und 195° . Sie strahlen somit nicht direkt über das Myelon ein. Da es sich aber um ein mittelständiges Organ handelt, liegt es zentral in den beiden Feldern der APPA, was zu den deutlich höheren Dosis- und Volumenwerten führt. Die großen Standardabweichungen der Volumenwerte erklären sich durch die unterschiedlichen vertikalen Ausdehnungen der PTVs.

Betrachtet man die Langzeitfolgen einer Bestrahlung des Myelons, so stellt man quasi keine Planungsrelevanz dieses Organs bei der Erstbestrahlung fest. Die TD(5/5) für eine Nekrose oder Myelitis liegt bei einer D_{\max} von 47 Gy. Das Risiko von Schäden \geq Grad 3 liegt bei $< 1\%$ für eine $D_{\max} < 40$ Gy. Die durchschnittliche D_{\max} bei Nutzung der IMRT liegt dagegen bei nur 28,04 Gy, die der APPA bei 32,54 Gy. Im Falle einer Rezidivbestrahlung können allerdings relevante kumulative Dosen erreicht werden, sodass in diesem Fall die IMRT zu bevorzugen ist, zumal diese durch die Vorgabe von Organgrenzdosen noch zusätzliches Schonungspotential hat.

Goodman et al. (39) beschreiben einen Trend für eine niedrigere D_{\max} bei der IMRT. Allerdings wird dieser für nur 5 Patienten beschrieben. In der Arbeit wird auf einen relevanten Vorteil der IMRT vor allem im Falle einer Rezidivbestrahlung hingewiesen, da hier kumulative Spitzendosen geringer ausfallen könnten.

Girinsky et al. (38) stellen eine deutlich niedrigere D_{mean} für die IMRT fest (27,0 Gy; 15,5 Gy). Die insgesamt im Vergleich besonders bei der APPA deutlich höheren Werte erklären sich mit der höheren PTV-Dosis von 40 Gy.

Nieder et al. (64) beschreiben einen Vorteil der IMRT sowohl mit Blick auf die D_{median} (Median APPA 30,9 Gy; Median IMRT 15,0 Gy), als auch auf die D_{max} (Median APPA 33,0 Gy; Median IMRT 27,0 Gy). Die absoluten Zahlenwerte sind allerdings bei einer Fallzahl von nur 8 Patientinnen und der Bestimmung des Medians anstelle des Mittelwertes nicht eindeutig mit anderen Ergebnissen zu vergleichen.

Cella et al. (8) beschreiben ebenfalls eine niedrigere D_{max} für die IMRT.

De Sanctis et al. (14) konnten Vorteile der IMRT bei D_{mean} , V_{20} und V_{30} zeigen, die aber weniger deutlich ausfallen als in der hiesigen Studie. Ursächlich für die geringeren Unterschiede ist die Planung der 3D-CRT bei De Sanctis et al. Die APPA-Planung ist dort in einigen Fällen um bis zu vier Felder erweitert worden und hat sich somit dem IMRT-Plan mit fünf Feldern deutlich angenähert.

Koeck et al. (52) berichten ebenfalls von signifikanten Vorteilen der IMRT bezüglich der D_{max} (31,59 Gy; 29,27 Gy) und der D_{mean} (23,93 Gy; 19,16 Gy).

Abschließend lässt sich ein eindeutiger Vorteil für die IMRT das Myelon betreffend feststellen. In dieser Studie wie in der Vergleichsliteratur wird übereinstimmend ein Vorteil bei D_{mean} und D_{max} festgestellt. Dieser Vorteil hat aber für die Erstbestrahlung nur geringe Bedeutung, da die Toleranzdosen bei einer Zieldosis von 30 Gy von beiden Verfahren deutlich unterschritten werden. Im Falle einer Rezidivbestrahlung ist die IMRT allerdings vorzuziehen.

10.9 Herz

Die IMRT schont das Herzgewebe vor allem im Hochdosisbereich (V_{20} bis V_{30}). Bei der Betrachtung der Dosisbelastung mittlerer Volumina (D_{33} und D_{50}) imponieren ebenfalls signifikant niedrigere Werte, während in den niedrigeren Dosisbereichen kein Unterschied der Verfahren zu erkennen ist. Einzig bei V_5 zeigt die APPA einen geringen Vorzug. Im Mittel (D_{mean}) allerdings sind keine signifikanten Dosisunterschiede zwischen den beiden Verfahren feststellbar. Die hohen Standardabweichungen erklären sich durch die unterschiedliche vertikale Lage und Ausdehnung der PTVs, die zu sehr großen Schwankungen der im Bestrahlungsfeld liegenden Herzvolumina führen. So führt eine

hauptsächliche Bestrahlung in Arealen des oberen Mediastinums zu nur sehr geringen Volumenbelastungen des Herzens. Insgesamt ist ein leichter Vorteil der IMRT gegenüber der APPA festzustellen.

Bei der Evaluierung der Folgeschäden empfiehlt es sich die einzelnen Endpunkte getrennt zu betrachten. Die TD(5/5) für eine Perikarditis liegt bei einer D_{\max} von 40 Gy. Davon sind beide Verfahren mit Mittelwerten von 29,98 Gy (APPA) und 28,68 Gy (IMRT) und individuellen Höchstwerten von 34,0 Gy (APPA) und 32,1 Gy (IMRT) verhältnismäßig weit entfernt, sodass eine Perikarditis nur sehr selten zu erwarten ist. Ebenso ist mit einer deutlichen Erhöhung der kardialen Sterblichkeit nicht zu rechnen. Hier liegt ein Risiko < 5% bei einer V_{33} von < 60% vor. Die V_{33} beider Verfahren beträgt, wie an Hand der D_{\max} -Werte zu sehen, bei beiden Verfahren und für jeden Patienten 0% (außer Patient 15 bei der APPA). Es ist folglich nicht mit einer starken Erhöhung der kardialen Sterblichkeit zu rechnen. Eine entscheidendere Rolle nimmt allerdings die Betrachtung der Wahrscheinlichkeit von Spättoxizitäten und Folgeschäden insgesamt ein. Hier ist bei einer D_{\max} < 30 Gy mit < 5% von Schäden auszugehen, bei einer $D_{\text{mean}} > 20$ Gy oder einer $D_{\max} > 30$ Gy sogar mit 5-15%. Bei Betrachtung der Individualdaten (s. Anhang) zeigt sich, dass die meisten Bestrahlungspläne diese Grenzwerte deutlich überschreiten, allerdings bei signifikant niedrigeren Werten für die IMRT bei der D_{\max} . Eine etwas geringere Risikoerhöhung nach Darby et al. (11) für eine ischämische, koronare Herzkrankheit lässt sich bei marginaler Signifikanz der D_{mean} ($p=0,055$) für die IMRT erwarten. Die Berechnung der relativen Risikoerhöhung ($RR=D_{\text{mean}}*7,4\%/Gy$) ergibt hierbei für die APPA einen Faktor von 2,31, während die IMRT im Mittel einen Wert von 2,20 erzielt. Beachtenswert sind hierbei die interindividuell möglichen großen Schwankungen dieses Faktors auf Grund der hohen Streubreite der D_{mean} (s. Gesamtdatensatz im Anhang). Das Herz hat bezüglich der Langzeittoxizität eine hohe Planungsrelevanz bei leichten Vorteilen der IMRT. Auf Grund der häufigen Überschneidung von PTV und Herzgewebe ist das Schonungspotential durch das Setzen von Organgrenzwerten in der Berechnung der IMRT-Pläne als individuell variabel anzunehmen. Je höher der Überlappungsgrad, desto geringer sind die

Möglichkeiten einer Organschonung für das Herz, weil es zu einem Zielkonflikt zwischen Dosisversorgung des PTVs und der Dosisreduktion des Herzens kommt.

Goodman et al. (39) berichten Vorteile der IMRT bei der D_{mean} , während für die D_{max} etwas höhere Werte erzielt werden, wobei hier eine Herzschonung bei der IMRT verwendet wird.

Girinsky et al. (38) können keinen Unterschied bei der D_{mean} feststellen, während mit der IMRT im Hochdosisbereich bei V_{30} (24,7%; 14%) eine bessere Gewebeschonung erreicht wird. Die Absolutwerte für die D_{mean} (Median 7,8 Gy; 7,9 Gy) sind dabei wesentlich niedriger als die Ergebnisse der hiesigen Arbeit (18,79 Gy; 17,34 Gy), obwohl die Zieldosis bei 40 Gy liegt. Dies lässt auf eine insgesamt kranialere Lage der PTVs bei Girinsky et al. schließen. Die verwendete Herzschonung bei 30 Gy ist dabei von untergeordneter Rolle. Deren Auswirkungen sind bei der deutlich niedrigeren V_{30} für die IMRT zu vermuten.

In der Studie von Nieder et al. (64) imponiert eine etwas geringere D_{max} für die APPA, während die D_{mean} deutlich höher ist (Median 30,0 Gy; 12,6 Gy). Die große Differenz ist dabei durch mehrere Faktoren zu erklären. Zum einen wird eine Herzschonung für die IMRT benutzt. Außerdem wurde der Median angegeben und eine nur sehr geringe Fallzahl von acht Patientinnen ausgewertet.

Bei Chera et al. (9) wird kein Verfahrensunterschied hinsichtlich der D_{mean} berichtet (2,97 Gy; 2,74 Gy). Die sehr niedrigen Dosiswerte sind mit der Lage der PTVs zu erklären. Es sind nur die Daten von Patienten ohne subhilären Befall ausgewertet worden, sodass das Herz nur zu einem sehr geringen Teil im Bestrahlungsfeld liegt.

Cella et al. (8) berichten keinen Unterschied hinsichtlich D_{mean} und D_{max} . Es wurde keine Herzschonung bei der IMRT hinzugefügt. Allerdings stand die Analyse von großen Zielvolumina ($>900\text{cm}^3$) im Vordergrund, sodass ein hoher

Überlappungsgrad von Herzkontur und Zielvolumen zu den nahezu identischen Ergebnissen zwischen APPA und IMRT geführt haben könnte.

Bei De Sanctis et al. (14) findet sich kein Unterschied für die D_{\max} , D_{mean} , V_2 , V_5 , V_{10} , V_{20} , V_{30} und die NTCP. Die NTCP liegt dabei bei unter 0,001% für beide Verfahren, allerdings bei einer D_{mean} von 4,25 Gy für die APPA und 4,21 Gy für die IMRT. Die niedrigen Daten für die D_{mean} sind erneut auf die Lage des PTV zurückzuführen, sodass bei einer höheren Überlappung von Herzkontur und Zielvolumen mit einer höheren D_{mean} und folglich auch mit einer größeren NTCP zu rechnen ist. Die Verfahrensäquivalenz lässt sich dabei auf die Erweiterung der APPA um individuell bis zu vier Felder erklären, die sich dadurch der IMRT stark annähert.

Koeck et al. (52) fokussieren in ihrer Studie besonders das Herz und nutzen dazu auch eine Organschonung bei der IMRT. Es wird ein Vorteil bei der D_{mean} (17,95 Gy; 13,76 Gy), der D_{33} , D_{50} , V_{20} und V_{25} für die IMRT deutlich. Einzig bei V_4 zeigt die APPA eine bessere Volumenschonung. Insgesamt sind die Differenzen zwischen den beiden Verfahren größer als in der hiesigen Studie. Die bessere Schonung des Herzens durch die IMRT ist hier als Folge der Organschonung zu sehen und zeigt das Potenzial derselbigen in Bezug auf das Herz. Es ist anzunehmen, dass die hohe Anzahl der IMRT-Felder (neun bis elf) diesen Effekt unterstützt, da sie der Planungssoftware mehr Möglichkeiten zur Umsetzung der Schonungsprioritäten gibt.

Zusammenfassend lässt sich allenfalls ein sehr geringer Verfahrensunterschied bezüglich der D_{\max} feststellen. Eine bessere D_{mean} hingegen lässt sich über die Nutzung einer Organschonung und eine hohe Feldanzahl für die IMRT erreichen. In welchem Ausmaß das Herz als Risikoorgan Relevanz hat, ist je nach Patientenauswahl und Lage des PTVs individuell sehr unterschiedlich (s. Gesamtdatensatz im Anhang). Mit Hilfe einer Organschonung lassen sich aber besonders hinsichtlich der D_{mean} eindeutige Vorteile für die IMRT generieren.

10.10 Brust links

Durch die, wegen der Rückenlage der Patientinnen, in den meisten Fällen weit lateral liegenden Brüste, kann die APPA die Strahlenbelastung großer Volumina (V_5 und V_{10}) durch niedrige Strahldosen und die mittlere Dosisbelastung (D_{mean}) sehr effizient und noch eindrücklicher als bei den Lungen vermeiden. Währenddessen bringt die IMRT durch ihre elf Einstrahlfelder bei diesen Messpunkten keine Schonung. Es lässt sich aber auch feststellen, dass die APPA es dennoch nicht schafft, das Brustgewebe vollständig auszusparen, so dass im Hochdosisbereich von V_{25} die IMRT zu bevorzugen ist. Auch D_{max} zeigt hier einen Trend zu niedrigeren Werten durch die IMRT, allerdings ist dieser auf Grund der hohen Standardabweichungen nur marginal signifikant ($p=0,053$).

Die hohen Standardabweichungen haben zwei Ursachen. Einerseits die cranio-kaudale Ausdehnung des PTV, dessen unteres Ende in einigen Fällen den oberen Beginn der Brüste nur unwesentlich überschneidet. Zum anderen die interindividuell sehr unterschiedliche Lage und Volumengröße der Brüste, welche sich in der großen Standardabweichung von V_{ges} niederschlägt.

Insgesamt zeigt sich eine hochgradige Analogie zu den Ergebnissen der Lunge. Die jeweils paarige, nicht mittelständige Lage von Lunge und weiblicher Brust ist Ursache für diese Ergebniskongruenz. Bei beiden Organen gelingt es mittels APPA große Volumenbelastungen bei niedrigeren Dosen (V_5 bis V_{15}) durch die beiden mittelständigen APPA-Felder zu vermeiden, während in Hochdosisbereichen (V_{25} , D_{max}) größere Volumenbelastungen mittels 11-Felderset IMRT verhindert werden.

Bei der Analyse der Folgeschäden legt die Literatur eine besondere Relevanz des Zweitmaligomrisikos nahe (3,4,13,18,80,84). Da diese mit der D_{mean} korreliert ist, können wir mit einem angenäherten Risikofaktor zur Erhöhung des relativen Risikos von 0,25/Gy (s. Kapitel Langzeitschäden und Organklassifikation) eine Abschätzung der Tumorinduktion durch die beiden Strahlentherapieverfahren vornehmen. Für die APPA ergibt sich bei einer D_{mean} von 4,56 Gy eine Erhöhung des relativen Risikos um 1,14, sodass dieses mit

2,14 beziffert werden kann. Für die IMRT ergibt sich bei einer D_{mean} von 8,66 Gy eine Erhöhung des relativen Risikos um 2,17, sodass das relative Risiko mit 3,17 beziffert werden kann. Während die APPA das Risiko für ein Mammakarzinom also etwa verdoppelt, erhöht die IMRT dieses sogar auf das dreifache. Belastbarer und aussagekräftiger als die absoluten Werte, deren Berechnungsfaktor eher orientierenden Charakter hat, ist aber das Ergebnis, dass die APPA das brustschonendere Verfahren hinsichtlich der Karzinominduktion ist.

10.11 Brust rechts

Im Wesentlichen sind die Ergebnisse und Trends der rechten Brust identisch mit denen der linken Brust, weswegen hier nur noch einmal auf die Unterschiede eingegangen werden soll. Es gibt zwei Signifikanzunterschiede. D_{max} und D_1 sind bei der rechten Brust zusätzlich signifikant und belegen damit die schon bei der linken Brust beobachteten Verfahrensunterschiede. Die IMRT erbringt eine Schonung des Gewebes im Hochdosisbereich, während die APPA weniger Volumen mit geringer Dosis belastet. Die unterschiedlichen Signifikanzen sind durch die intraindividuellen anatomischen Unterschiede der beiden Brüste, die hohen Standardabweichungen und die niedrige Fallzahl (zehn Patientinnen) zu erklären.

Die Risikoevaluierung hinsichtlich der Karzinominduktion wird analog zur linken Brust durchgeführt. Für die APPA ergibt sich dabei, bei einer D_{mean} von 2,44 Gy, eine Erhöhung des relativen Risikos um 0,61, sodass das relative Risiko mit 1,61 beziffert werden kann. Für die IMRT ergibt sich dabei, bei einer D_{mean} von 7,64 Gy, eine Erhöhung des relativen Risikos um 1,91, sodass das relative Risiko mit 2,91 beziffert werden kann.

10.12 Brust gesamt

Da die Daten der linken und der rechten Brust nahezu äquivalent sind und in den Vergleichsstudien häufig keine seitengetrennte Analyse durchgeführt wurde, soll der Literaturvergleich in dieser Arbeit für die linke und rechte Brust gemeinsam erfolgen.

Bei Girinsky et al. (38) wird ein Dosislimit von 20 Gy bei der IMRT für die weibliche Brust verwendet. Für V_{20} lassen sich dadurch keine Unterschiede für die beiden Verfahren feststellen. Ohne Dosislimit könnte man bei dem hier verwendeten 5-Felder-Set höhere Werte für die IMRT erwarten, da die beiden von frontolateral einstrahlenden Felder die Brüste miteinschließen. Auf Grund der niedrigen Anzahl von Feldern wäre dabei die Dosis, die pro Einzelfeld eingestrahlt wird, verhältnismäßig hoch. Bei V_5 hingegen ist die Volumenbelastung durch die APPA sehr viel niedriger als mit der IMRT.

Nieder et al. (64) berichten eine wesentlich geringere D_{max} für die IMRT (re. 27,9 Gy; 9,2 Gy / li. 30,2 Gy; 7,8 Gy), während diese zu einer deutlich höheren D_{Median} führt (re. 0,9 Gy; 5,1 Gy / li. 0,9 Gy; 4,8 Gy).

Chera et al. (9) können eine höhere D_{mean} für die IMRT zeigen. Nicht signifikant zeigt die APPA niedrigere Werte für V_4 und V_{10} , während die IMRT bei V_{24} besser abschneidet. Der Trend dieser Messpunkte ist mit denen der hiesigen Arbeit vergleichbar.

In der Arbeit von Cella et al. (8) lassen sich keine Verfahrensunterschiede hinsichtlich D_{mean} (8,9 Gy; 7,4 Gy), D_{max} (34,2 Gy; 33,0 Gy) und V_{20} finden. Ursache hierfür sind die häufigen axillären Lymphknotenbefälle in der Patientengruppe, die zu sehr breiten PTVs führen. Dies hat eine großvolumige Bestrahlung beider Brüste mit beiden Verfahren zur Folge, sodass sich deren Ergebnisse stark angleichen.

Bei De Sanctis et al. (14) imponiert die APPA bei V_5 und V_{10} signifikant schonender als die IMRT. Bei V_{20} und V_{30} schneidet die APPA dagegen eher schlechter ab (nur V_{20} Brust rechts signifikant).

Die Daten von Koeck et al. (52) zeigen ein besseres Abschneiden der IMRT im Hochdosisbereich (V_{25} und D_1), während die APPA bei D_{mean} und V_4 eine optimalere Gewebeschonung erreicht.

Insgesamt lässt sich ein mäßiger Vorteil der IMRT im Hochdosisbereich ab V_{20} feststellen. Diesem entgegen steht die wesentlich effektivere Schonung im

niedrigen Dosisbereich (V_5 und V_{10}) durch die APPA, welche auch zur niedrigeren D_{mean} in fast allen Studien führt. Die Nutzung von Dosislimits zur Schonung der Brust wie bei Girinsky et al. (38), kann die IMRT hinsichtlich der Brust den APPA-Ergebnissen angleichen. Dadurch geht aber auch der IMRT-Vorteil bezüglich des Herzens verloren, da bei dieser nun mehr Dosis durch die medialen Felder eingestrahlt werden muss. Es zeigt sich, dass eine Schonung einzelner Risikoorgane zwangsläufig zu Nachteilen bei anderen führt, sodass eine patientenindividuelle Abwägung am geeignetsten erscheint. Da die D_{mean} der entscheidende Faktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms durch die Bestrahlung ist, ist die APPA als das Verfahren der Wahl bezüglich der Brust anzusehen.

10.13 Haut

Die Evaluierung der D_{max} zeigt eine signifikant bessere Spitzendosisverringering durch die IMRT. Die dennoch unerwartet hohen Spitzendosiswerte der IMRT erklären sich durch die Nähe der meisten PTVs zur Haut in Höhe des oberen Mediastinums. Für die Hautpartien im Bereich des unteren Mediastinums wären deutlich niedrigere D_{max} -Werte der IMRT zu erwarten, da diese außerhalb des Überschneidungsbereiches der einzelnen IMRT-Felder liegen und es somit zu einer Reduktion der D_{max} kommen sollte.

Hinsichtlich der Folgeschäden liegen die gemessenen D_{max} -Werte von 30,33 Gy für die APPA und 29,04 Gy für die IMRT weit unter den TD(5/5)-Grenzdosien von 50 Gy für Teleangiektasien und 55 Gy für Nekrosen. Bei der Erstbestrahlung sind Folgeschäden an der Haut kaum zu erwarten. Im Falle einer Rezidivbestrahlung allerdings könnte die IMRT Vorteile bieten, da die Hautpartien, auf die eine hohe D_{max} trifft theoretisch geringer sein sollten als bei der APPA. Zur Überprüfung sollten im Rezidivfall die D_{mean} und die Isodosenverteilung berücksichtigt werden.

In der Vergleichsliteratur wird die Haut als Risikoorgan einzig von Koeck et al. (52) thematisiert. Diese stellen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der D_{mean} fest.

Zusammenfassend zeigt die IMRT leichte Vorteile bei der Spitzendosisreduktion, während für die D_{mean} kein Verfahrensunterschied zu finden ist. Auf Grund der hohen Toleranzdosis ist diese bei einer Erstbestrahlung aber ohnehin von untergeordneter Bedeutung. Im Falle einer Rezidivbestrahlung könnten die IMRT leichte Vorteile bei der Größe der Areale, die mit sehr hohen Dosen bestrahlt werden, haben. Dies ist im Einzelfall anhand der Isodosenverteilung zu prüfen.

10.14 Zusammenfassung

Betrachtet man die Risikoorgane des Mediastinums hinsichtlich ihrer Strahlungsempfindlichkeit bei einer Zieldosis von 30 Gy, so sind im Falle einer Erstbestrahlung wesentlich die beiden Lungenflügel, das Herz und die weibliche Brust von Relevanz. Bezüglich der Brust und der Lunge als jeweils paarige, laterale Organe ist die APPA als das schonendere Verfahren zu betrachten und damit zu bevorzugen. Das Herz dagegen ist bei der IMRT, insbesondere bei Nutzung von Dosislimits, niedrigeren Dosisbelastungen ausgesetzt. Im Einzelfall können die Organbelastungen aber je nach kraniokaudaler Ausdehnung des PTV für die Brust und das Herz sehr gering sein. Bezüglich des Zielvolumens stellt man eine deutlich höhere Konformität mittels IMRT fest, ohne Differenzen bei der Homogenität festzustellen. Die Dosisversorgung innerhalb des Zielvolumens ist bei beiden Verfahren vergleichbar gut.

Es empfiehlt sich, die Entscheidung zwischen APPA und IMRT patientenindividuell zu treffen, wobei besonders auf das persönliche Risikoprofil, Vorerkrankungen und Geschlecht geachtet werden sollte. Bei einem erhöhten kardialen Risiko ist die IMRT das optimalere Verfahren. Für Patientinnen ohne weitere Risikofaktoren oder bei einer Lungenvorerkrankung ist die APPA das Verfahren der Wahl.

Im Falle einer erneuten Bestrahlung bei einem Rezidiv erhalten auf Grund der Kumulativdosen auch der Ösophagus, die Haut und das Myelon Planungsrelevanz, da nun auch sie schädigende Dosisbereiche erreichen. Der Ösophagus könnte hingegen im Falle der Nutzung einer spezifischen

Organschonung in geringem Maße ebenso wie die Haut von der IMRT profitieren. Besonders aber das Myelon würde hierbei aus der Nutzung der IMRT Vorteile ziehen. Insgesamt ist die IMRT bei einer Rezidivbestrahlung eine sehr gute Option, die in jedem Falle erwogen werden sollte.

11. Ausblick

Die gegenwärtige Forschung beschäftigt sich in drei Bereichen mit der Optimierung der Bestrahlungstherapie beim Morbus Hodgkin.

Es wird zum einen auf Studienbasis überprüft, ob eine weitere Reduktion der Bestrahlungsdosis eine ebenso hohe Tumorkontrolle erlaubt. Der Vorteil liegt hier in der weiteren Reduktion der Bestrahlungsschäden. Erprobt wurde die Reduktion von 30 Gy auf 20 Gy bei frühen Stadien (25). Die ersten Ergebnisse lassen hierbei auf einen erfolgsverbrechenden Ansatz hoffen, Langzeitdaten fehlen hier aber noch.

Ebenso ist es mit der Reduktion des Bestrahlungsfeldes bestellt. Hier wird versucht, das Zielvolumen von der Involved-Field-Konturierung (klinisch befallene Lymphknoten und die direkt angrenzenden tumorfreien Lymphknotenstationen) zur Involved-Node-Konturierung (nur die klinisch befallenen Lymphknoten) zu verkleinern um somit die Größe des PTV und damit der Einstrahlfelder zu verkleinern (30,52,58,65,66). Auch hier sind die ersten Ergebnisse positiv. Die Langzeitergebnisse bleiben aber abzuwarten.

Als drittes befindet sich momentan die Erforschung der Bestrahlung mit Hilfe von Protonen im Fokus (9,44,45). Von ihr erhofft man sich eine bessere Risikoorganschonung bei gleichwertiger Tumorkontrolle. Erste Daten legen hier ebenfalls eine positive Entwicklung nahe. Es fehlen aber auch hier noch verlässliche Langzeitdaten.

12. Abkürzungsverzeichnis

Das Abkürzungsverzeichnis gliedert sich in einen allgemeinen Teil und einen speziellen Abschnitt für die Messpunkte.

12.1 Allgemein

3D-CRT = 3D-Conformal Radiotherapy

ABVD = Chemotherapie mit Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin

APPA = Anterior-Posteriore/Posterior-Anteriore Bestrahlung

BEACOPPesk = Chemotherapie mit Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, und Prednisolon eskaliert (BEACOPP esk)

CD = Cluster of Differentiation

COPDAC = Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon und Dacarbazin

COPP = Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, und Prednisolon

CTV = Clinical Target Volume

DVH = Dosis-Volumen-Histogramm

EBV = Epstein-Barr-Virus

GHSG = German Hodgkin Study Group

GTV = Gross Tumor Volume

HD = Hodgkin's Disease

ICRU = International Commission on Radiation Units & Measurements

IMRT = Intensity-Modulated Radiation Therapy (intensitätsmodulierte Strahlentherapie)

MLC = Multileaf Collimator (Multilamellenkollimator)

NTCP = Normal Tissue Complication Probability

OAR = Organ at Risk (Risikoorgan)

OEPA = Chemotherapie mit Vincristin, Etoposid, Prednisolon und Adriamycin

PTV = Planning Target Volume (Zielvolumen)

RR = Relative Risiko

12.2 Messpunkte

D_{\max} = Maximale Dosis innerhalb des spezifischen Gewebes

D_{mean} = Durchschnittliche Dosis innerhalb des spezifischen Gewebes

D_{\min} = Minimale Dosis innerhalb des spezifischen Gewebes

D_X = Mindestdosis, die X% des Volumens des spezifischen Gewebes erhalten

TD(5/5) = Dosis, bei der eine Komplikationswahrscheinlichkeit von 5 % in den ersten fünf Jahren nach Bestrahlung gegeben ist

TD(50/5) = Dosis, bei der eine Komplikationswahrscheinlichkeit von 50 % in den ersten fünf Jahren nach Bestrahlung gegeben ist

V_{Bnl} = Behandlungsvolumen (Treated Volume); entspricht dem Gewebsvolumen, das mindestens 95% der Zieldosis erhält

V_{eff} = Effektive Volumen nach dem Modell von Kutcher et al. (54)

V_{ges} = Gesamtvolumen des spezifischen Organs

V_{Part} = Volumen des PTV, das mindestens 95% der Zieldosis erhält

V_{PTV} = Gesamtvolumen des Zielvolumens

V_X = Volumen des spezifischen Gewebes, das mindestens X Gy Dosis erhält

$V_{X\%}$ = Volumen des spezifischen Gewebes, das mindestens X% der Zieldosis erhält

13. Literaturverzeichnis

- (1) Arastéh K (2009) Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose). In: Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose). Innere Medizin. Thieme, Stuttgart, 2. Aufl., S. 1224-1226
- (2) Barrett A, Dobbs J, Morris SL, Roques T (2009) Treated Volume. In: Treated Volume. Practical Radiotherapy Planning. Hodder Arnold, London, 4. Aufl., S. 13-22
- (3) Behringer K, Josting A, Schiller P, Eich HT, Bredenfeld H, Diehl V, et al. (2004) Solid tumors in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann.Oncol.* 15 (7): 1079-1085
- (4) Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et al. (1996) Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N.Engl.J.Med.* 334 (12): 745-751
- (5) Böcker W (2012) Hodgkin-Lymphom. In: Hodgkin-Lymphom. Pathologie. Elsevier, Urban & Fischer, München, 5. Aufl., S. 565-566
- (6) Bortz J, Lienert GA, Boehnke K (2008) Analyse von Messwerten. In: Analyse von Messwerten. Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Springer, Heidelberg, 3. Aufl., S. 295-325
- (7) Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M (1991) Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 21 (1): 123-135
- (8) Cella L, Liuzzi R, Magliulo M, Conson M, Camera L, Salvatore M, et al. (2010) Radiotherapy of large target volumes in Hodgkin's lymphoma: normal tissue sparing capability of forward IMRT versus conventional techniques. *Radiat.Oncol.* 5: 33-717X-5-33
- (9) Chera BS, Rodriguez C, Morris CG, Louis D, Yeung D, Li Z, et al. (2009) Dosimetric comparison of three different involved nodal irradiation techniques for stage II Hodgkin's lymphoma patients: conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and three-dimensional proton radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 75 (4): 1173-1180
- (10) Cowan DH (2008) Vera Peters and the curability of Hodgkin disease. *Curr.Oncol.* 15 (5): 206-210

- (11) Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. (2013) Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 368 (11): 987-998
- (12) Das IJ, Cheng CW, Healey GA (1995) Optimum field size and choice of isodose lines in electron beam treatment. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 31 (1): 157-163
- (13) De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, et al. (2009) Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J.Clin.Oncol.* 27 (26): 4239-4246
- (14) De Sanctis V, Bolzan C, D'Arienzo M, Bracci S, Fanelli A, Cox MC, et al. (2012) Intensity modulated radiotherapy in early stage Hodgkin lymphoma patients: is it better than three dimensional conformal radiotherapy? *Radiat.Oncol.* 7: 129-717X-7-129
- (15) Deutsches Röntgenmuseum Chronik 100 Jahre Anwendungen der Röntgenstrahlen in der Strahlentherapie. Online im Internet: URL: <http://www.roentgenmuseum.de/fileadmin/bilder/PDF/ChronikTherapie.pdf> [Abrufdatum: 17.02.2013]
- (16) Devita VT, Jr, Serpick AA, Carbone PP (1970) Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann.Intern.Med.* 73 (6): 881-895
- (17) Donovan EM, Bleackley NJ, Evans PM, Reise SF, Yarnold JR (2002) Dose-position and dose-volume histogram analysis of standard wedged and intensity modulated treatments in breast radiotherapy. *Br.J.Radiol.* 75 (900): 967-973
- (18) Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, et al. (2002) Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J.Clin.Oncol.* 20 (16): 3484-3494
- (19) Eich HT, Muller RP, Ansen S, Josting A, Engert A, Hansemann K, et al. (2003) New therapeutic strategies for Hodgkin lymphoma in cooperation of radiation oncology and medical oncology. *Rontgenpraxis* 55 (3): 114-124
- (20) Eich HT, Haverkamp U, Engert A, Kocher M, Skripnitchenko R, Brillant C, et al. (2005) Biophysical analysis of the acute toxicity of radiotherapy in Hodgkin's lymphoma--a comparison between extended field and involved field radiotherapy based on the data of the German Hodgkin Study Group. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 63 (3): 860-865

(21) Eich HT, Engenhardt-Cabillic R, Hansemann K, Lukas P, Schneeweiss A, Seegenschmiedt H, et al. (2008) Quality control of involved field radiotherapy in patients with early-favorable (HD10) and early-unfavorable (HD11) Hodgkin's lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 71 (5): 1419-1424

(22) Eich HT, Muller RP, Engenhardt-Cabillic R, Lukas P, Schmidberger H, Staar S, et al. (2008) Involved-node radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. Definition and guidelines of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Strahlenther.Onkol.* 184 (8): 406-410

(23) Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 21 (1): 109-122

(24) Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. (2010) Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 363 (7): 640-652

(25) Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. (2010) Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 363 (7): 640-652

(26) Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. (2012) Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 379 (9828): 1791-1799

(27) Evens AM, Hutchings M, Diehl V (2008) Treatment of Hodgkin lymphoma: the past, present, and future. *Nat.Clin.Pract.Oncol.* 5 (9): 543-556

(28) Frank SJ, Forster KM, Stevens CW, Cox JD, Komaki R, Liao Z, et al. (2003) Treatment planning for lung cancer: traditional homogeneous point-dose prescription compared with heterogeneity-corrected dose-volume prescription. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 56 (5): 1308-1318

(29) GHSG-Studienzentrale Strahlentherapie. Online im Internet: URL: <http://www.ghsg.org/strahlentherapie> [Abrufdatum: 11.03.2013]

(30) GHSG-Studienzentrale HD17. Online im Internet: URL: <http://www.ghsg.org/aktive-studien/articles/hd17-studie> [Abrufdatum: 11.03.2013]

(31) GHSG-Studienzentrale HD 16 Protokollsynopse + Flowsheet. Online im Internet: URL: http://www.ghsg.org/hd16-downloads?file=tl_files/content/downloads/hd16/trial_documents/HD16_Protokollsynopse%20%2B%20Flowsheet.pdf [Abrufdatum: 17.02.2013]

- (32) GHSG-Studienzentrale Therapie. Online im Internet: URL: <http://www.ghsg.org/therapie> [Abrufdatum: 11.03.2013]
- (33) GHSG-Studienzentrale HD17 für intermediäre Stadien – Synopse und Flow Sheet. Online im Internet: URL: http://www.ghsg.org/hd17-downloads?file=tl_files/content/downloads/hd17/trial_documents/HD17_Synopse-FlowSheet_V1.0_November%202011.pdf [Abrufdatum: 11.03.2013]
- (34) GHSG-Studienzentrale HD 18 Protokollsynopse mit Amandment 02. Online im Internet: URL: http://www.ghsg.org/hd18-downloads?file=tl_files/content/downloads/hd18/trial_documents/HD18_Protokollsynopse_mit%20Amendment_02.pdf [Abrufdatum: 17.02.2013]
- (35) GHSG-Studienzentrale Abgeschlossene Studien. Online im Internet: URL: <http://www.ghsg.org/abgeschlossene-studien-ueberblick> [Abrufdatum: 11.03.2013]
- (36) GHSG-Studienzentrale (2007) Geschichte. Online im Internet: URL: <http://www.ghsg.org/geschichte> [Abrufdatum: 11.03.2013]
- (37) Gilbert R (1939) Radiotherapy in Hodgkin's disease [malignant granulomatosis]. Anatomic and clinical foundations; governing principles; results. Am J Roentgenol Radium Ther. 41: 198-241
- (38) Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, Ghalibafian M, Lefkopoulos D (2006) Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 64 (1): 218-226
- (39) Goodman KA, Toner S, Hunt M, Wu EJ, Yahalom J (2005) Intensity-modulated radiotherapy for lymphoma involving the mediastinum. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 62 (1): 198-206
- (40) Graham MV, Purdy JA, Emami B, Matthews JW, Harms WB (1995) Preliminary results of a prospective trial using three dimensional radiotherapy for lung cancer. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 33 (5): 993-1000
- (41) Hall EJ, Wu CS (2003) Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 56 (1): 83-88
- (42) Haverkamp U, Löbbel M, Miller A, Norkus D (2012) Is there a best practise using indices in the process of treatment planning? Radiotherapy and Oncology Bd 103: 598
- (43) Herold G (2011) Hodgkin-Lymphome. In: Hodgkin-Lymphome. Innere Medizin. Gerd Herold, Köln, S. 65-68

- (44) Hoppe BS, Flampouri S, Lynch J, Slayton W, Zaiden R, Li Z, et al. (2012) Improving the therapeutic ratio in Hodgkin lymphoma through the use of proton therapy. *Oncology (Williston Park)* 26 (5): 456-9, 462-5
- (45) Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, Latif N, Dang NH, Lynch J, et al. (2012) Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 84 (2): 449-455
- (46) Hoppe RT, Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Weiss LM (2007) Principles and Techniques of Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma. In: Principles and Techniques of Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma. Hodgkin Lymphoma. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2. Aufl., S. 177-178
- (47) ICRU Report No. 50 (1993) International Commission on Radiation Units and Measurements - Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU (50)
- (48) ICRU Report No. 62 (1999) International Commission on Radiation Units and Measurements - Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU (62)
- (49) ICRU Report No. 83 (2010) International Commission on Radiation Units and Measurements - Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy. ICRU 83
- (50) Källman P, Agren A, Brahme A (1992) Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int.J.Radiat.Biol.* 62 (2): 249-262
- (51) Kluge R, Korholz D (2011) Role of FDG-PET in Staging and Therapy of Children with Hodgkin Lymphoma. *Klin.Padiatr.* 223 (6): 315-319
- (52) Koeck J, Abo-Madyan Y, Lohr F, Stieler F, Kriz J, Mueller RP, et al. (2012) Radiotherapy for early mediastinal Hodgkin lymphoma according to the German Hodgkin Study Group (GHSG): the roles of intensity-modulated radiotherapy and involved-node radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 83 (1): 268-276
- (53) Kriz J, Bangard C, Haverkamp U, Bongartz R, Baues C, Engert A, et al. (2012) Quality control of involved-field radiotherapy for patients with early stage Hodgkin's lymphoma based on a central prospective review. Comparison of the results between two study generations of the German Hodgkin Study Group. *Strahlenther.Onkol.* 188 (8): 660-665
- (54) Kutcher GJ, 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 (6): 1623-1630

- (55) Lomax NJ, Scheib SG (2003) Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 55 (5): 1409-1419
- (56) Luxton G, Keall PJ, King CR (2008) A new formula for normal tissue complication probability (NTCP) as a function of equivalent uniform dose (EUD). *Phys.Med.Biol.* 53 (1): 23-36
- (57) Lyman JT (1985) Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat.Res.Suppl.* 8: S13-9
- (58) Maraldo MV, Aznar MC, Vogelius IR, Petersen PM, Specht L (2013) Involved node radiation therapy: an effective alternative in early-stage hodgkin lymphoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 85 (4): 1057-1065
- (59) Merchant TE (2013) Clinical Controversies: Proton Therapy for Pediatric Tumors. *Semin.Radiat.Oncol.* 23 (2): 97-108
- (60) Milano MT, Constine LS, Okunieff P (2007) Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin.Radiat.Oncol.* 17 (2): 131-140
- (61) Murthy V, Jalali R, Sarin R, Nehru RM, Deshpande D, Dinshaw KA (2003) Stereotactic conformal radiotherapy for posterior fossa tumours: a modelling study for potential improvement in therapeutic ratio. *Radiotherapy and Oncology* 67 (2): 191-198
- (62) Ng AK (2011) Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. *Br.J.Haematol.* 154 (1): 23-31
- (63) Nicolini G, Fogliata A, Cozzi L (2005) IMRT with the sliding window: comparison of the static and dynamic methods. Dosimetric and spectral analysis. *Radiother.Oncol.* 75 (1): 112-119
- (64) Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molls M (2007) Comparison of three different mediastinal radiotherapy techniques in female patients: Impact on heart sparing and dose to the breasts. *Radiother.Oncol.* 82 (3): 301-307
- (65) Paumier A, Khodari W, Beaudre A, Ghalibafian M, Blanchard P, Al Hamokles H, et al. (2011) Intensity-modulated radiotherapy and involved-node concept in patients with Hodgkin lymphoma: experience of the Gustave-Roussy Institute. *Cancer Radiother.* 15 (8): 709-715
- (66) Paumier A, Bakkour M, Ghalibafian M, Beaudre A, Blanchard P, Martinetti F, et al. (2012) Involved-node radiotherapy combined with deep-inspiration breath-hold technique in patients with Hodgkin lymphoma. *Cancer Radiother.* 16 (2): 85-90

- (67) Peters MV (1950) A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. *Am J Roentgenol Radium Ther.* 63: 299-311
- (68) Prabhakar R, Julka PK, Rath GK (2008) Can field-in-field technique replace wedge filter in radiotherapy treatment planning: a comparative analysis in various treatment sites. *Australas.Phys.Eng.Sci.Med.* 31 (4): 317-324
- (69) Preiser K, Bortfeld T, Hartwig K, Schlegel W, Stein J (1998) Inverse radiotherapy planning for intensity modulated photon fields. *Radiologe* 38 (3): 228-234
- (70) Pusey WA (1902) Cases of sarcoma and Hodgkin's disease treated by exposure to X-rays—a preliminary report. *J Am Med Assoc.* (38): 166-196
- (71) Rasch B, Friese M, Hofmann W, Naumann E (2006) *Quantitative Methoden 2: Einführung in die Statistik.* Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2. Aufl.
- (72) Reiser M, Kuhn F, Debus J (2011) *Radiologie.* In: Reiser M-], Bartenstein P (Hrsg) Thieme, Stuttgart, 3. Aufl., S. 115
- (73) Richter J (1998) 2. Klinische Volumina. In: Kommission "Qualitätssicherung in der Radioonkologie" (Hrsg) *Dosisspezifikation für die Teletherapie mit Photonenstrahlung* Leitlinien in der Radioonkologie (Leitlinie P3)., Bd. DGMP-Bericht Nr. 11, S. 3
- (74) Riet Av, Mak ACA, Moerland MA, Elders LH, van der Zee W (1997) A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: Application to the prostate. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 37 (3): 731-736
- (75) Rosenberg SA, Kaplan HS (1970) Hodgkin's Disease and Other Malignant Lymphomas. *Calif.Med.* 113 (4): 23-38
- (76) Rosenberg SA, Kaplan HS (1985) The evolution and summary results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962-1984. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 11 (1): 5-22
- (77) Rubin P, Casarett GW (1968) Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy. *Cancer* 22 (4): 767-778
- (78) Staar S, Müller RP (2000) Von der Extended-field- zur Involved-field-Radiotherapie des Morbus Hodgkin in frühen Stadien. *Der Onkologe* 6 (12): 1160-1168
- (79) Van Gellekom MP, Moerland MA, Battermann JJ, Lagendijk JJ (2004) MRI-guided prostate brachytherapy with single needle method—a planning study. *Radiother.Oncol.* 71 (3): 327-332

(80) van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, et al. (2003) Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J.Natl.Cancer Inst.* 95 (13): 971-980

(81) von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. (2012) Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German hodgkin study group HD14 trial. *J.Clin.Oncol.* 30 (9): 907-913

(82) Webb S (2003) The physical basis of IMRT and inverse planning. *Br.J.Radiol.* 76 (910): 678-689

(83) Webb S (2000) Advances in three-dimensional conformal radiation therapy physics with intensity modulation. *The Lancet Oncology* 1 (1): 30-36

(84) Weber DC, Johanson S, Peguret N, Cozzi L, Olsen DR (2011) Predicted risk of radiation-induced cancers after involved field and involved node radiotherapy with or without intensity modulation for early-stage hodgkin lymphoma in female patients. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 81 (2): 490-497

(85) Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B (1988) Treatment volume and tissue tolerance. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 14 (4): 751-759

(86) Wu VWC, Kwong DLW, Sham JST (2004) Target dose conformity in 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 71 (2): 201-206

(87) Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. EuroNet-PHL-C1 und R1. Online im Internet: URL: http://www.lymphome.de/Gruppen/GPOH-HD/Protokolle/EuroNet-PHL-C1_und_R1/index.jsp [Abrufdatum: 04.04.2013]

14. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Veränderung der Bestrahlungsfelder im Forschungsverlauf.....	10
Abbildung 2 Bestrahlungsfelder bei der 3D-CRT und IMRT	16
Abbildung 3 Klinische Volumina	25
Abbildung 4 APPA kranial	27
Abbildung 5 APPA kaudal	27
Abbildung 6 IMRT kranial	27
Abbildung 7 IMRT kaudal	27
Abbildung 8 DVH PTV	28
Abbildung 9 DVH Körper	28
Abbildung 10 DVH Lunge links	29
Abbildung 11 DVH Lunge rechts	29
Abbildung 12 DVH Ösophagus.....	30
Abbildung 13 DVH Myelon	30
Abbildung 14 DVH Herz	31
Abbildung 15 DVH Brust links	31
Abbildung 16 DVH Brust rechts.....	32
Abbildung 17 DVH Haut	32
Abbildung 18 APPA gegen IMRT Lunge links	42
Abbildung 19 Mittelwertvergleich Lunge links.....	43
Abbildung 20 APPA gegen IMRT Lunge rechts.....	47
Abbildung 21 Mittelwertvergleich Lunge rechts	47
Abbildung 22 APPA gegen IMRT Myelon.....	51
Abbildung 23 Mittelwertvergleich Myelon	52
Abbildung 24 APPA gegen IMRT Herz.....	55
Abbildung 25 Mittelwertvergleich Herz	55
Abbildung 26 APPA gegen IMRT Brust links.....	57
Abbildung 27 Mittelwertvergleich Brust links	58
Abbildung 28 APPA gegen IMRT Brust rechts	60
Abbildung 29 Mittelwertvergleich Brust rechts.....	60

Abbildung 30 Mittelwertvergleich der Risikoorgane	68
---	----

15. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Histologische Klassifikation des Hodgkin Lymphoms	6
Tabelle 2 Langzeitschäden.....	18
Tabelle 3 Patientenkollektiv	20
Tabelle 4 Analyse des V_{BHI} bei Variation der Felderzahl.....	22
Tabelle 5 Statistik Zielvolumen	37
Tabelle 6 Übersicht Zielvolumen	38
Tabelle 7 Statistik Physikalische Indices	39
Tabelle 8 Übersicht physikalische Indices	39
Tabelle 9 Statistik Lunge links	40
Tabelle 10 Übersicht Lunge links	41
Tabelle 11 V_{eff} und NTCP Lunge links	44
Tabelle 12 Statistik Lunge rechts	45
Tabelle 13 Übersicht Lunge rechts.....	46
Tabelle 14 V_{eff} und NTCP Lunge rechts	48
Tabelle 15 Statistik Ösophagus.....	49
Tabelle 16 Übersicht Ösophagus	49
Tabelle 17 Statistik Myelon.....	50
Tabelle 18 Übersicht Myelon	50
Tabelle 19 Statistik Herz	53
Tabelle 20 Übersicht Herz	53
Tabelle 21 Statistik Brust links.....	56
Tabelle 22 Übersicht Brust links	56
Tabelle 23 Statistik Brust rechts	58
Tabelle 24 Übersicht Brust rechts	59
Tabelle 25 Statistik Haut	61
Tabelle 26 Übersicht Haut.....	61
Tabelle 27 Datensatz Zielvolumen	I
Tabelle 28 Datensatz Physikalische Indices	II

Tabelle 29 Datensatz Lunge links	III
Tabelle 30 Datensatz Risikostratifizierung Lunge links	IV
Tabelle 31 Datensatz Lunge rechts	V
Tabelle 32 Datensatz Risikostratifizierung Lunge rechts	VI
Tabelle 33 Datensatz Ösophagus	VII
Tabelle 34 Datensatz Myelon	VIII
Tabelle 35 Datensatz Herz	IX
Tabelle 36 Datensatz Brust links	X
Tabelle 37 Datensatz Brust rechts	XI
Tabelle 38 Datensatz Haut	XII
Tabelle 39 Statistikkenwerte Zielvolumen	XIII
Tabelle 40 Statistikkenwerte Physikalische Indices	XIV
Tabelle 41 Statistikkenwerte Lunge links	XIV
Tabelle 42 Statistikkenwerte Lunge rechts	XIV
Tabelle 43 Statistikkenwerte Ösophagus	XIV
Tabelle 44 Statistikkenwerte Haut	XIV
Tabelle 45 Statistikkenwerte Myelon	XIV
Tabelle 46 Statistikkenwerte Herz	XIV
Tabelle 47 Statistikkenwerte Brust links	XIV
Tabelle 48 Statistikkenwerte Brust rechts	XIV

16. Lebenslauf

17. Danksagung

Ich möchte allen Personen ganz herzlich danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

dem Leiter der Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Münster Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich für die Möglichkeit in dieser Abteilung zu promovieren und für die Mitgestaltung der Fragestellung.

meinem Doktorvater Herrn PD Dr. rer. medic. Uwe Haverkamp für die tolle Betreuung. Sie haben mir jederzeit mit fachlichem Rat bei der Erarbeitung der Thematik geholfen und mich auf beste Art und Weise bei der Erstellung der Arbeit betreut. Eine bessere Unterstützung hätte ich mir nicht wünschen können.

dem gesamten Team der medizinischen Physik, besonders bei Herrn Philipp Lehrich, Dr. Christos Moustakis, Matthias Rüter und Christopher Kittel, für die Beantwortung aller meiner Fragen sowie die Hilfe bei der Erstellung der Bestrahlungspläne.

Herrn Dr. med. Kriz für das Korrekturlesen und die Unterstützung bei der Posterpräsentation.

Frau Mareike Last für die geduldige Erörterung der statistischen Testmethodik.

meiner Familie für die Unterstützung in all den Jahren, ohne die diese Arbeit niemals möglich gewesen wäre.

18. Anhang

Es schließt sich nun der Gesamtdatensatz der Messwerte, der dieser Arbeit zu Grunde liegt, an.

18.1 Gesamtdatensatz

Tabelle 27 Datensatz Zielvolumen

Verfahren: Messpunkt: Patient	V-PTV		APPA		IMRT		APPA		IMRT		APPA		IMRT		APPA		IMRT	
	V-PTV	V-Bhl	V-Part	V-Part	V-Bhl	V-Part	V-Part	V-Part	V-Bhl	V-Part	V-Part	V-Part	V-Part	V-Bhl	V-Part	V-Part	V-Part	V-Part
1	362,5	1294	374,6	361,3	345,6	33,9	31,3	29,3	28	32,2	30	34,2	32,1	26,9	25,3			
2	1881,4	4386,6	2145	1826	1788,8	32	34,4	28,1	27,8	30,6	31,6	32,9	35,9	11,5	23,8			
3	1726,5	3374,8	1823,8	1554,1	1644,2	33,5	33,1	26,1	27,9	30,2	30,5	34,3	35,9	13,5	17,9			
4	887,6	1728,9	872,6	882,1	844,7	31,9	30,9	29	28	30,7	30	32,2	31,4	26,6	24,2			
5	2045,1	4071	2098,3	2012,4	1944,3	32,6	31,8	28,7	28	31,2	30,2	33,3	32,6	20,1	23,6			
6	1557,3	3640,3	1569,3	1519,4	1482,4	32,4	31,9	28,3	28	30,6	30,3	33	33,3	19,4	24,7			
7	2345,8	5969	2533,5	2299	2230,9	33,3	31,9	28,5	27,9	30,8	30,1	34	34,1	15,7	21,7			
8	2533,8	5966,9	2597	2428	2409,1	32,2	31,9	28,2	27,9	30,1	30,5	33	33	18,4	23,6			
9	1688,9	4077	1703	1541,9	1606,4	32,2	31,6	27,3	28	29,8	30,1	33	35,6	12,5	21,3			
10	1984,3	5847,8	2144,4	1964,4	1883,9	32,5	33,3	28,9	27,8	30,8	31	33	34,5	19,5	23,7			
11	1814,9	4358,4	1885,5	1780,4	1725,4	32	32,1	28,5	27,9	30,4	30,4	33	33,5	0	24,8			
12	930,1	2846,1	900,2	916,2	883,6	33,3	31,1	29,2	27,9	31,3	30,1	34	32,3	24,8	23,9			
13	1839,6	5102,7	2015	1825,5	1749,1	33,7	34	29	27,8	31,4	31,5	34,1	34,9	18,4	22,7			
14	1539,1	3241,4	1579,3	1522,8	1463,1	32,9	32	29	27,9	31	30,4	33,3	33,2	12,5	22,2			
15	2155,6	5695,4	2137,6	2076,1	2050	32,8	32	28,1	27,9	30,2	30,1	34,8	33,6	22,1	23,4			
16	1673,8	4104,8	1803,3	1655,9	1590,4	33	34	29,2	27,8	31,4	31,2	33,4	35,8	16,4	23,2			
17	1225,3	2899,4	1228	1207,5	1164,2	32,5	31,9	28,8	27,9	31	30,3	33,1	32,9	21,4	22,9			
18	381,9	1402,4	397,9	381,3	361	31,8	31,1	29,2	27,9	30,5	30,1	32,3	31,5	27,3	24,2			
Mittelwert	1659,47	3889,27	1656,02	1541,91	1509,28	32,69	32,24	28,52	27,91	30,79	30,47	33,38	33,67	18,17	23,17			
Standardabweichung	548,90	1498,94	659,80	591,86	583,94	0,64	1,06	0,80	0,07	0,58	0,51	0,70	1,48	6,76	1,68			

Tabelle 28 Datensatz Physikalische Indices

		Physikalische Indices																			
Verfahren:	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	
Messpunkt:	CICRU	CICRU	C delta	C delta	CN	CN	Ci 95	Ci 95	Ci 95	Ci 95	CRCI	CRCI	COV	COV	CI	CI	HI	HI	HI	F	
Patient																					
1	3,57	1,03	2,57	0,08	0,28	0,88	3,58	1,08	0,28	0,97	1	0,95	0,28	0,92	0,14	0,11	4573,83	1,35			
2	2,33	1,14	1,36	0,19	0,4	0,79	2,4	1,2	0,43	0,88	0,97	0,95	0,4	0,83	0,13	0,21	392,07	5,99			
3	1,95	1,06	1,05	0,1	0,41	0,86	2,17	1,11	0,51	0,95	0,9	0,95	0,41	0,9	0,25	0,17	184,18	3,29			
4	1,95	0,98	0,95	0,003	0,51	0,92	1,96	1,03	0,51	1,02	0,99	0,95	0,51	0,97	0,09	0,1	100,93	0,95			
5	1,99	1,03	1,01	0,08	0,49	0,88	2,02	1,08	0,5	0,97	0,98	0,95	0,49	0,93	0,12	0,13	129,6	1,73			
6	2,34	1,01	1,36	0,06	0,41	0,9	2,4	1,06	0,43	0,99	0,98	0,95	0,4	0,94	0,13	0,13	395,53	1,74			
7	2,54	1,08	1,56	0,13	0,38	0,84	2,6	1,14	0,39	0,93	0,98	0,95	0,37	0,88	0,16	0,13	677,82	2,24			
8	2,35	1,02	1,4	0,07	0,39	0,88	2,46	1,08	0,42	0,96	0,96	0,95	0,38	0,93	0,13	0,13	434,14	1,87			
9	2,41	1,01	1,5	0,06	0,35	0,9	2,64	1,06	0,41	0,99	0,91	0,95	0,33	0,94	0,16	0,12	584,45	1,51			
10	2,95	1,08	1,96	0,13	0,33	0,83	2,98	1,14	0,34	0,93	0,99	0,95	0,33	0,87	0,12	0,18	1557,86	3,79			
11	2,4	1,04	1,42	0,09	0,4	0,87	2,45	1,09	0,42	0,96	0,98	0,95	0,4	0,91	0,12	0,14	454,9	2,13			
12	3,06	0,97	2,07	0,02	0,32	0,93	3,11	1,02	0,33	1,03	0,99	0,95	0,31	0,98	0,13	0,11	1968,13	1,14			
13	2,77	1,1	1,78	0,15	0,36	0,83	2,76	0,86	0,36	0,91	0,99	0,95	0,35	0,86	0,15	0,2	1104,45	4,74			
14	2,11	1,03	1,12	0,08	0,47	0,88	2,13	1,08	0,48	0,98	0,99	0,95	0,46	0,93	0,13	0,14	188,42	1,976			
15	2,64	0,99	1,68	0,04	0,35	0,91	2,74	1,04	0,38	1	0,96	0,95	0,34	0,96	0,16	0,14	884,9	1,9			
16	2,45	1,08	1,46	0,13	0,4	0,84	2,48	1,13	0,41	0,93	0,99	0,95	0,4	0,88	0,12	0,2	511,49	4,62			
17	2,37	1	1,38	0,05	0,41	0,9	2,4	1,06	0,42	1	0,99	0,95	0,41	0,95	0,12	0,13	410,46	1,82			
18	3,67	1,04	2,67	0,1	0,27	0,86	3,68	1,1	0,27	0,96	1	0,95	0,27	0,91	0,08	0,11	5233,2	1,34			
Mittelwert	2,55	1,04	1,57	0,09	0,39	0,87	2,61	1,08	0,41	0,96	0,98	0,95	0,38	0,92	0,14	0,14	1099,24	2,45			
Standardabw.	0,50	0,04	0,49	0,05	0,06	0,04	0,48	0,07	0,07	0,04	0,03	0,00	0,07	0,04	0,04	0,03	1473,15	1,43			

Tabelle 29 Datensatz Lunge links

		Lunge links																					
		V5			V10			V15			V20			V25			V30			Vges.			
Verfahren:	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	
Messpunkt:	D max	Dmax	D mean	Dmean	V5	V10	V15	V10	V15	V20	V25	V20	V25	V30	V30	V30	V30	V30	V30	V30	Vges.	Veff	NTCP
Patient																							
1	33,7	29,9	4	4,7	190,4	354,3	151	262,6	134,2	129,9	121,3	60,6	105,6	24,9	63,9	0	1224,3	0,16	0,18	0,003%	0,003%		
2	32,5	30,9	5,8	7,3	802,1	1710,3	679	1213,2	595,3	670,3	528,3	359,2	456,9	182,9	255,1	1,2	3657,1	0,19	0,24	0,006%	0,02%		
3	33,3	30,9	11,5	16,3	585,9	1243,7	446,2	1198,4	393,5	573,7	357,6	285,5	319,2	156,2	177,1	9	1243,7	0,36	0,53	0,75%	6,37%		
4	32,5	29,6	7	10,6	401	1022,1	284,4	751,2	235,2	300,2	200,3	103,1	162,4	22,2	54,9	0	1321,5	0,23	0,36	0,02%	0,28%		
5	32,7	30,8	11,9	17	533,1	1134,3	451,1	1090,1	392,9	617,1	349,6	298,1	302,2	141,5	177,8	3,5	1136,6	0,39	0,48	1,03%	2,97%		
6	31,7	30,6	13,1	17,4	580,5	1047,9	489,1	968	434,2	678,6	388,6	362,5	336,2	189,7	148	4,5	1106	0,43	0,57	1,95%	10,30%		
7	32,8	30,7	13,2	20,5	831,7	1466	660,4	1363	577,7	1190,6	507,7	1021,7	433,4	425,7	294	0,6	1526,3	0,41	0,66	1,68%	25,00%		
8	32,2	30,8	9,6	16	776,2	1954,5	641,9	1719	548,6	1047,2	479,4	459,2	407,5	198,4	118,2	5,2	2013	0,3	0,5	0,13%	4,14%		
9	31,5	30,1	10,9	14,4	516,2	1036,6	413	852,8	358,5	479,3	319,6	228,8	279,8	106,6	72,7	0	1150	0,37	0,48	0,53%	2,71%		
10	33	31,3	7,9	11,9	1100,1	2805	916,3	2228,5	812	1152,3	736,6	570,1	653,2	272	386,9	8,2	3720,1	0,28	0,4	0,10%	0,88%		
11	32	31	15	17,7	704,8	1181,8	611	1136,2	547,3	711,3	485,2	357	421,4	184,7	217,7	8,2	1181,8	0,49	0,57	4,80%	10,48%		
12	33,1	30,6	8,8	8,8	394,8	475,4	315,3	428,4	264,8	317,3	229,9	152,2	193,2	64,9	132,9	0,6	1057	0,3	0,31	0,16%	0,12%		
13	33,7	31,1	6,6	9,9	937,9	2647,4	786,6	1875,4	698,3	875	630,6	429,9	560,9	217,1	396,9	9,6	3983,9	0,23	0,34	0,03%	0,25%		
14	32,2	30,5	9	13,8	419,3	1088,8	346,4	921,1	299,7	407,1	264,1	170,7	226,6	77,6	134,1	0,2	1195,3	0,3	0,45	0,14%	1,81%		
15	32,5	30	12,7	16,5	785,4	1365,7	579,9	1213,4	488,8	755,1	431,2	348,7	365,5	157,3	132	0	1362,6	0,4	0,55	1,24%	6,37%		
16	33	31,1	9,8	12,5	828,4	1762,4	693,5	1364,7	607,7	757,3	543	375,9	478,3	184,9	350,6	10,9	2226	0,3	0,39	0,17%	0,69%		
17	32,1	30,4	9,8	12	327,4	591,2	254,3	508,2	223,8	289	201	143,7	177	61,7	74,1	0,1	826,2	0,34	0,42	0,39%	1,06%		
18	31,1	30,3	7,4	7,6	302,6	407,3	225,5	307,5	183,4	176,5	157,4	93,1	129,3	45,1	18,9	0,1	882	0,28	0,28	0,06%	0,06%		
Mittelwert	32,53	30,59	9,67	13,05	612,10	1294,15	496,94	1077,87	433,11	618,21	385,08	323,33	333,81	150,74	178,10	3,44	1711,86	0,32	0,43	0,01	0,04		
Standardabw.	0,71	0,46	2,92	4,30	247,54	690,07	212,00	530,70	189,52	317,66	171,47	223,89	152,80	99,45	115,87	4,02	1016,43	0,09	0,13	0,01	0,06		

Tabelle 30 Datensatz Risikostratifizierung Lunge links

Risikostratifizierung Lunge links				
Verfahren:	APPA	IMRT	APPA	IMRT
Messpunkt:	V20%	V20%	V30%	V30%
Patient				
1	9,9%	4,95%	5,22%	0,00%
2	14,4%	9,82%	6,98%	0,03%
3	28,8%	22,96%	14,24%	0,72%
4	15,2%	7,80%	4,15%	0,00%
5	30,8%	26,23%	15,64%	0,31%
6	35,1%	32,78%	13,38%	0,41%
7	33,3%	66,94%	19,26%	0,04%
8	23,8%	22,81%	5,87%	0,26%
9	27,8%	19,90%	6,32%	0,00%
10	19,8%	15,32%	10,40%	0,22%
11	41,1%	30,21%	18,42%	0,69%
12	21,8%	14,40%	12,57%	0,06%
13	15,8%	10,79%	9,96%	0,24%
14	22,1%	14,28%	11,22%	0,02%
15	31,6%	25,59%	9,69%	0,00%
16	24,4%	16,89%	15,75%	0,49%
17	24,3%	17,39%	8,97%	0,01%
18	17,8%	10,56%	2,14%	0,01%
Mittelwert	24,32%	20,53%	10,57%	0,20%
Standardabw.	8,19%	13,95%	4,93%	0,24%

Tabelle 32 Datensatz Risikostratifizierung Lunge rechts

Risikostratifizierung Lunge rechts				
Verfahren:	APPA	IMRT	APPA	IMRT
Messpunkt:	V20%	V20%	V30%	V30%
Patient				
1	7,70%	3,64%	3,72%	0,00%
2	14,25%	10,88%	6,66%	0,10%
3	30,70%	26,73%	15,20%	1,39%
4	8,49%	7,83%	2,21%	0,00%
5	29,26%	25,65%	16,60%	0,09%
6	21,12%	14,84%	9,49%	0,20%
7	20,39%	15,49%	12,88%	0,00%
8	19,04%	16,36%	4,86%	0,18%
9	22,88%	17,23%	4,07%	0,00%
10	25,94%	17,57%	15,48%	0,18%
11	43,24%	34,11%	21,62%	0,67%
12	15,07%	11,84%	8,15%	0,10%
13	15,02%	9,88%	9,01%	0,32%
14	20,89%	16,21%	10,48%	0,05%
15	25,38%	19,80%	7,21%	0,05%
16	25,66%	16,95%	16,26%	0,37%
17	x	x	x	x
18	10,97%	6,53%	1,45%	0,00%
Mittelwert	20,94%	15,97%	9,73%	0,22%
Standardabw.	8,95%	7,69%	5,81%	0,35%

Tabelle 33 Datensatz Ösophagus

	Ösophagus			
Verfahren:	APPA	IMRT	APPA	IMRT
Messpunkt:	Dmax	Dmax	Dmean	Dmean
Patient				
1	34	30,8	12	11,1
2	31,3	33,5	23,7	24,1
3	32,3	33,4	30,1	30,8
4	31,5	30,8	18,1	18
5	32,1	31,6	31,4	30,4
6	31,7	31,8	30,5	30,7
7	32,7	31,3	28,6	29,2
8	30,8	31,4	28	27,9
9	31,1	31,3	28,9	29,9
10	32,2	32,6	28,4	29
11	31,5	32	30,2	30,8
12	32,8	31,1	14,6	13,9
13	32,4	33,2	26,6	26,5
14	32,9	31,8	30,5	30,5
15	33,1	31,7	29,8	30,3
16	33	33,2	30,2	30,3
17	32	31,3	28,4	25,9
18	30,8	31	25,4	21,2
Mittelwert	32,12	31,88	26,41	26,14
Standardabw.	0,87	0,91	5,73	6,14

Tabelle 34 Datensatz Myelon

Verfahren: Messpunkt: Patient	Myelon																		
	APPA Dmax	IMRT Dmax	APPA Dmean	IMRT Dmean	APPA Dmin	IMRT Dmin	APPA V5	IMRT V5	APPA V10	IMRT V10	APPA V15	IMRT V15	APPA V20	IMRT V20	APPA V25	IMRT V25	APPA V30	IMRT V30	Vges.
1	33,7	27,4	8,4	5,3	0	0	20,8	18,6	19,8	17,4	19,3	16,6	18,9	9,1	18,1	2,5	14,4	0	75,6
2	31,8	28,9	14,8	10,2	0	0	45,3	42,9	43,1	40	41,7	32	40,9	20,4	40,2	18,6	28,7	0	88,6
3	34	30,4	31,2	22,8	10,9	5,5	38	38	38	36,9	37	36,4	36,8	25,9	36,6	16,5	35,3	0,1	38
4	32,2	26,6	10,8	8,2	0	0	15,3	16,4	14,3	15,3	13,4	13,3	12,8	9	12,3	2,7	11,3	0	41,3
5	32,8	28,7	23,7	17,5	0,3	0,3	47,2	46,9	46,2	44,8	45	43,6	44,6	34,2	44,2	21,1	42	0	61,1
6	32,4	27,6	17,6	12,7	0,1	0	25,5	24,1	24,7	23,4	24,1	22,9	23,7	20,5	23,3	6,2	20,3	0	43,3
7	33,3	30,1	19,8	15,4	0,2	0,2	50,4	51,5	49,1	48,7	48,1	46,2	47,3	39,8	46,3	17,1	42,6	0	77,3
8	32,6	28,9	20,2	14,3	0,4	0,3	60,6	58,2	57,9	55,1	56,3	51,7	54,9	30,5	53,6	18,5	40,2	0	87,4
9	31,5	27,9	13,4	11,5	0	0	37,3	37,2	35,7	35,6	34,2	34,1	27,3	28,9	26	15,1	20,1	0	74,1
10	32,7	29,2	23,2	15,3	0,3	0,2	53,1	52,5	51,1	49,5	49,6	44,6	48,7	19	47,8	13,9	46,1	0	68
11	32	28,2	27,9	19,6	2	2,6	47,9	45,4	47,5	42,4	43,4	39	42,5	28,5	41,5	12	33	0	48,8
12	33	24,3	8,7	5,8	0	0	18,2	17,1	17,4	15,9	16,7	15,2	16,3	10,4	15,7	0	14,1	0	63,1
13	33,6	27,9	20	12,5	0,1	0	33,2	32,5	32,4	30,1	32	26	31,8	13,2	31,6	9,3	29,8	0	50,9
14	32,8	27,9	24,3	17,4	0,3	0,2	25,9	24,9	25,1	24	24,3	23,5	24	14,4	23,7	8,4	12,1	0	31
15	32,7	27,4	24,9	20,8	3,3	2,6	45,2	45,1	43,4	43,5	37,7	41,9	30,2	32,6	29,2	7,6	25,7	0	46
16	33	28,7	22,7	15,2	0,3	0,2	32,6	31,4	32	30,4	31,5	27,7	31,2	18,1	31	10,2	30,3	0	44,6
17	31,8	27,2	21,8	14	0,4	0,1	39,1	33,2	37,8	32,1	36,7	30,9	33,8	23,4	32,7	3,5	25	0	51,1
18	30,7	27,5	6,4	3,7	0	0	17,3	15	16,9	12,7	15,6	10,9	14,7	6	14	0,3	3,8	0	74,3
Mittelwert	32,52	28,04	18,88	13,46	1,03	0,68	36,27	35,05	35,13	33,21	33,70	30,92	32,24	21,33	31,54	10,19	26,38	0,01	59,14
Standardabw.	0,81	1,36	7,07	5,35	2,60	1,45	13,54	13,55	13,14	12,98	12,64	12,27	12,50	9,82	12,38	6,76	12,26	0,02	17,57

Tabelle 36 Datensatz Brust links

		Brust links																					
Verfahren:		APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT		
Messpunkt:		Dmax	Dmax	Dmean	Dmean	D1	D1	D1	D1	V5	V5	V5	V5	V10	V10	V10	V10	V25	V25	V25	Vges.		
Patient																							
1		0,6	0,9	0,1	0,1	0,3	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	540	
2																							
3		4,5	15,5	1	8,1	2,9	13,9	0	224,9	0	48,3	0	265,1										
4																							
5		32,1	28,7	2,8	10,3	29,2	21,6	39,8	362,6	29,4	179,5	11,6	391,8										
6		33	28	9,5	13	31,8	24	205,8	592,8	180,7	467,1	132,9	593,2										
7		33,4	31,5	17,1	14,7	32,8	29,7	509,6	631,3	451	552,7	271,9	716,3										
8																							
9																							
10																							
11		30,4	25,3	4,2	12,4	29,2	21,4	28,9	166,7	20,6	123,4	7,6	166,7										
12		34,6	20,7	2,1	6,5	32,7	15,5	147,3	1037,2	111,9	447,2	64,7	1766,9										
13																							
14		32,1	19,5	1,8	8,8	28,9	15,4	23,9	353,6	16,7	137,8	7,4	419,6										
15																							
16		33	23,4	4,7	7,7	32,1	19,5	128,4	450	103,9	203,9	55,6	685,9										
17		32,2	21,2	2,3	5	17,2	29,8	17,1	88	11,6	40,4	4,2	227,6										
18																							
Mittelwert		26,59	21,47	4,56	8,66	23,71	19,13	110,08	390,71	92,58	220,03	55,59	577,31										
Standardabw.		12,75	8,67	5,12	4,28	12,52	8,58	157,18	306,29	139,59	197,62	87,07	458,93										

Tabelle 37 Datensatz Brust rechts

		Brust rechts													
Verfahren:	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	APPA	IMRT	
Messpunkt:	Dmax	Dmax	Dmean	Dmean	D1	D1	V5	V5	V10	V10	V25	V25	V25	V25	Vges.
Patient															
1	0,6	0,8	0,1	0,1	0,2	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	554,7
2															
3	9,6	14,7	0,8	7,4	2,9	13,4	0,2	236	0	29,5	0	0	0	0	293
4															
5	33,2	23	4,4	10,1	32,4	19,5	57,2	340,5	46,5	140,5	27,1	0	0	0	360,3
6	33,1	20,5	3,4	9,6	32	17,6	82,4	598,2	63,8	209,5	35,5	0	0	0	633,2
7	32,6	18,4	1,3	7,9	16,5	16,4	26,2	625,5	16,1	234,9	3,8	0	0	0	863,7
8															
9															
10															
11	30,9	20,6	6,1	11,7	30,4	18,7	44,5	177,7	34,6	124,1	17,2	0	0	0	177,7
12	34,2	19,3	1,7	6,6	31,7	14,8	103	988,8	80,1	335,3	45,3	0	0	0	1573,6
13															
14	32	19,1	2	8,6	29,2	14,9	25,5	345,6	19	120,5	9	0	0	0	404,4
15															
16	32,5	17,6	2,2	6,8	30,9	13,1	52,2	450,9	40	119,4	19,3	0	0	0	703
17	33	21,3	22,5	5,6	31,4	15,9	225,6	111	220,7	32,4	18,8	0	0	0	227,2
18															
Mittelwert	27,17	17,53	4,45	7,44	23,76	14,47	61,68	387,42	52,08	134,61	17,60	0,00	0,00	0,00	579,08
Standardabw.	11,85	6,29	6,59	3,16	12,61	5,38	66,30	291,39	64,68	103,35	15,15	0,00	0,00	0,00	412,86

Tabelle 38 Datensatz Haut

	Haut	
Verfahren:	APPA	IMRT
Messpunkt:	Dmax	Dmax
Patient		
1	27,9	22,8
2	32	34,1
3	32,2	34
4	23,4	21,9
5	32,6	30
6	31,5	30,7
7	32,7	31,2
8	32	30,6
9	30,6	34,1
10	31,6	29,8
11	32,7	31,3
12	24,7	19
13	33,1	32,7
14	33	31,8
15	30,4	27,5
16	32,3	33
17	30,7	29,1
18	22,6	19,2
Mittelwert	30,33	29,04
Standardabw.	3,37	4,96

18.2 Statistische Kennwerte

Anbei sind die statistischen Kennwerte des Wilcoxon-Tests beigefügt. Diese sind die Anzahl positiver und negativer Rangplätze, die mittleren Ränge, die Stichprobengröße N und die Rangsumme. Die Buchstaben in der Potenz sind interne Rechenspezifika der SPSS Version 17.0 ohne Auswertungsrelevanz.

Tabelle 39 Statistikkenwerte Zielvolumen

		Zielvolumen		
Messpunkt		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
V-Bhl	Negative Ränge	18 ^a	9,50	171,00
	Positive Ränge	0 ^b	,00	,00
	Bindungen	0 ^c		
	Gesamt	18		
V-Part	Negative Ränge	16 ^d	8,81	141,00
	Positive Ränge	2 ^e	15,00	30,00
	Bindungen	0 ^f		
	Gesamt	18		
D2	Negative Ränge	13 ^g	9,77	127,00
	Positive Ränge	5 ^h	8,80	44,00
	Bindungen	0 ⁱ		
	Gesamt	18		
D98	Negative Ränge	16 ^j	8,50	136,00
	Positive Ränge	2 ^k	17,50	35,00
	Bindungen	0 ^l		
	Gesamt	18		
Dmean	Negative Ränge	11 ^m	10,27	113,00
	Positive Ränge	6 ⁿ	6,67	40,00
	Bindungen	1 ^o		
	Gesamt	18		
Dmax	Negative Ränge	8 ^p	7,94	63,50
	Positive Ränge	9 ^q	9,94	89,50
	Bindungen	1 ^r		
	Gesamt	18		
Dmin	Negative Ränge	4 ^s	4,00	16,00
	Positive Ränge	14 ^t	11,07	155,00
	Bindungen	0 ^u		
	Gesamt	18		

Tabelle 40 Statistikkennwerte Physikalische Indices

Physikalische Indices				
Messpunkt		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
CIRCU	Negative Ränge	18 ^v	9,50	171,00
	Positive Ränge	0 ^w	,00	,00
	Bindungen	0 ^x		
	Gesamt	18		
Cdelta	Negative Ränge	18 ^y	9,50	171,00
	Positive Ränge	0 ^z	,00	,00
	Bindungen	0 ^{aa}		
	Gesamt	18		
CN	Negative Ränge	0 ^{ab}	,00	,00
	Positive Ränge	18 ^{ac}	9,50	171,00
	Bindungen	0 ^{ad}		
	Gesamt	18		
CI95	Negative Ränge	18 ^{ae}	9,50	171,00
	Positive Ränge	0 ^{af}	,00	,00
	Bindungen	0 ^{ag}		
	Gesamt	18		
CRCI	Negative Ränge	0 ^{ah}	,00	,00
	Positive Ränge	18 ^{ai}	9,50	171,00
	Bindungen	0 ^{aj}		
	Gesamt	18		
COV	Negative Ränge	16 ^{ak}	8,91	142,50
	Positive Ränge	2 ^{al}	14,25	28,50
	Bindungen	0 ^{am}		
	Gesamt	18		
CI	Negative Ränge	0 ^{an}	,00	,00
	Positive Ränge	18 ^{ao}	9,50	171,00
	Bindungen	0 ^{ap}		
	Gesamt	18		
HI	Negative Ränge	6 ^{aq}	10,00	60,00
	Positive Ränge	10 ^{ar}	7,60	76,00
	Bindungen	2 ^{as}		
	Gesamt	18		
F	Negative Ränge	18 ^{at}	9,50	171,00
	Positive Ränge	0 ^{au}	,00	,00
	Bindungen	0 ^{av}		
	Gesamt	18		

Tabelle 41 Statistikkennwerte Lunge links

		Lunge links							
Messpunkt		N	Mittlerer Rang	Rangsumme	Messpunkt		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dmax	Negative Ränge	18 ^{aw}	9,50	171,00	V20	Negative Ränge	17 ^{bl}	9,00	153,00
	Positive Ränge	0 ^{ax}	,00	,00		Positive Ränge	1 ^{bm}	18,00	18,00
	Bindungen	0 ^{ay}				Bindungen	0 ^{bn}		
	Gesamt	18				Gesamt	18		
Dmean	Negative Ränge	0 ^{az}	,00	,00	V25	Negative Ränge	18 ^{bo}	9,50	171,00
	Positive Ränge	17 ^{ba}	9,00	153,00		Positive Ränge	0 ^{bp}	,00	,00
	Bindungen	1 ^{bb}				Bindungen	0 ^{bq}		
	Gesamt	18				Gesamt	18		
V5	Negative Ränge	0 ^{bc}	,00	,00	V30	Negative Ränge	18 ^{br}	9,50	171,00
	Positive Ränge	18 ^{bd}	9,50	171,00		Positive Ränge	0 ^{bs}	,00	,00
	Bindungen	0 ^{be}				Bindungen	0 ^{bt}		
	Gesamt	18				Gesamt	18		
V10	Negative Ränge	0 ^{bf}	,00	,00	Veff	Negative Ränge	0 ^{bu}	,00	,00
	Positive Ränge	18 ^{bg}	9,50	171,00		Positive Ränge	17 ^{bv}	9,00	153,00
	Bindungen	0 ^{bh}				Bindungen	1 ^{bw}		
	Gesamt	18				Gesamt	18		
V15	Negative Ränge	2 ^{bi}	1,50	3,00	NTCP	Negative Ränge	1 ^{bx}	2,00	2,00
	Positive Ränge	16 ^{bj}	10,50	168,00		Positive Ränge	15 ^{by}	8,93	134,00
	Bindungen	0 ^{bk}				Bindungen	2 ^{bz}		
	Gesamt	18				Gesamt	18		

Tabelle 42 Statistikkennwerte Lunge rechts

		Lunge rechts								
Messpunkt		N	Mittlerer Rang	Rangsumme		Messpunkt		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dmax	Negative Ränge	17 ^a	9,00	153,00		V20	Negative Ränge	17 ^p	9,00	153,00
	Positive Ränge	0 ^b	,00	,00			Positive Ränge	0 ^q	,00	,00
	Bindungen	0 ^c					Bindungen	0 ^r		
	Gesamt	17					Gesamt	17		
Dmean	Negative Ränge	0 ^d	,00	,00		V25	Negative Ränge	17 ^s	9,00	153,00
	Positive Ränge	17 ^e	9,00	153,00			Positive Ränge	0 ^t	,00	,00
	Bindungen	0 ^f					Bindungen	0 ^u		
	Gesamt	17					Gesamt	17		
V5	Negative Ränge	0 ^g	,00	,00		V30	Negative Ränge	17 ^v	9,00	153,00
	Positive Ränge	17 ^h	9,00	153,00			Positive Ränge	0 ^w	,00	,00
	Bindungen	0 ⁱ					Bindungen	0 ^x		
	Gesamt	17					Gesamt	17		
V10	Negative Ränge	0 ^j	,00	,00		Veff	Negative Ränge	0 ^y	,00	,00
	Positive Ränge	17 ^k	9,00	153,00			Positive Ränge	17 ^z	9,00	153,00
	Bindungen	0 ^l					Bindungen	0 ^{aa}		
	Gesamt	17					Gesamt	17		
V15	Negative Ränge	1 ^m	2,00	2,00		NTCP	Negative Ränge	0 ^{ab}	,00	,00
	Positive Ränge	16 ⁿ	9,44	151,00			Positive Ränge	16 ^{ac}	8,50	136,00
	Bindungen	0 ^o					Bindungen	1 ^{ad}		
	Gesamt	17					Gesamt	17		

Tabelle 44 Statistikkennwerte Haut

		Haut		
Messpunkt		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dmax	Negative Ränge	14 ^{hx}	9,32	130,50
	Positive Ränge	4 ^{hy}	10,13	40,50
	Bindungen	0 ^{hz}		
	Gesamt	18		

Tabelle 43 Statistikkennwerte Ösophagus

		Ösophagus		
Messpunkt		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dmax	Negative Ränge	8 ^{gh}	12,63	101,00
	Positive Ränge	10 ^{gi}	7,00	70,00
	Bindungen	0 ^{gj}		
	Gesamt	18		
Dmean	Negative Ränge	8 ^{gk}	9,94	79,50
	Positive Ränge	9 ^{gl}	8,17	73,50
	Bindungen	1 ^{gm}		
	Gesamt	18		

Tabelle 45 Statistikkennwerte Myelon

		Myelon		
Messpunkt		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dmax	Negative Ränge	18 ^{ec}	9,50	171,00
	Positive Ränge	0 ^{ed}	,00	,00
	Bindungen	0 ^{ee}		
	Gesamt	18		
Dmean	Negative Ränge	18 ^{ef}	9,50	171,00
	Positive Ränge	0 ^{eg}	,00	,00
	Bindungen	0 ^{eh}		
	Gesamt	18		
Dmin	Negative Ränge	9 ^{ei}	5,22	47,00
	Positive Ränge	1 ^{ej}	8,00	8,00
	Bindungen	8 ^{ek}		
	Gesamt	18		
V5	Negative Ränge	15 ^{el}	9,13	137,00
	Positive Ränge	2 ^{em}	8,00	16,00
	Bindungen	1 ^{en}		
	Gesamt	18		
V10	Negative Ränge	16 ^{eo}	10,34	165,50
	Positive Ränge	2 ^{ep}	2,75	5,50
	Bindungen	0 ^{eq}		
	Gesamt	18		
V15	Negative Ränge	17 ^{er}	9,41	160,00
	Positive Ränge	1 ^{es}	11,00	11,00
	Bindungen	0 ^{et}		
	Gesamt	18		
V20	Negative Ränge	16 ^{eu}	10,50	168,00
	Positive Ränge	2 ^{ev}	1,50	3,00
	Bindungen	0 ^{ew}		
	Gesamt	18		
V25	Negative Ränge	18 ^{ex}	9,50	171,00
	Positive Ränge	0 ^{ey}	,00	,00
	Bindungen	0 ^{ez}		
	Gesamt	18		
V30	Negative Ränge	18 ^{fa}	9,50	171,00
	Positive Ränge	0 ^{fb}	,00	,00
	Bindungen	0 ^{fc}		
	Gesamt	18		

Tabelle 46 Statistikkenwerte Herz

		Herz								
Messpunkt		N	Mittlerer Rang	Rangsumme		Messpunkt		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dmax	Negative Ränge	14 ^{fd}	9,89	138,50	V10	Negative Ränge	7 ^{fs}	6,71	47,00	
	Positive Ränge	4 ^{fe}	8,13	32,50		Positive Ränge	10 ^{ft}	10,60	106,00	
	Bindungen	0 ^{ff}				Bindungen	1 ^{fu}			
	Gesamt	18				Gesamt	18			
Dmean	Negative Ränge	13 ^{fg}	9,96	129,50	V15	Negative Ränge	10 ^{fv}	9,50	95,00	
	Positive Ränge	5 ^{fn}	8,30	41,50		Positive Ränge	7 ^{fw}	8,29	58,00	
	Bindungen	0 ^{fi}				Bindungen	1 ^{fx}			
	Gesamt	18				Gesamt	18			
D33	Negative Ränge	14 ^{fi}	11,07	155,00	V20	Negative Ränge	11 ^{fy}	10,18	112,00	
	Positive Ränge	4 ^{fk}	4,00	16,00		Positive Ränge	5 ^{fz}	4,80	24,00	
	Bindungen	0 ^{fi}				Bindungen	2 ^{ga}			
	Gesamt	18				Gesamt	18			
D50	Negative Ränge	12 ^{fm}	11,21	134,50	V25	Negative Ränge	15 ^{gb}	8,93	134,00	
	Positive Ränge	6 ^{fn}	6,08	36,50		Positive Ränge	1 ^{gc}	2,00	2,00	
	Bindungen	0 ^{fo}				Bindungen	2 ^{gd}			
	Gesamt	18				Gesamt	18			
V5	Negative Ränge	6 ^{fp}	4,83	29,00	V30	Negative Ränge	13 ^{ge}	8,31	108,00	
	Positive Ränge	11 ^{fq}	11,27	124,00		Positive Ränge	3 ^{gf}	9,33	28,00	
	Bindungen	1 ^{fr}				Bindungen	2 ^{gg}			
	Gesamt	18				Gesamt	18			

Tabelle 47 Statistikkennwerte Brust links

		Brust links		
Messpunkt		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dmax	Negative Ränge	8 ^{gn}	5,81	46,50
	Positive Ränge	2 ^{go}	4,25	8,50
	Bindungen	0 ^{gp}		
	Gesamt	10		
Dmean	Negative Ränge	1 ^{gq}	1,00	1,00
	Positive Ränge	8 ^{gr}	5,50	44,00
	Bindungen	1 ^{gs}		
	Gesamt	10		
D1	Negative Ränge	7 ^{gt}	5,79	40,50
	Positive Ränge	3 ^{gu}	4,83	14,50
	Bindungen	0 ^{gv}		
	Gesamt	10		
V5	Negative Ränge	0 ^{gw}	,00	,00
	Positive Ränge	9 ^{gx}	5,00	45,00
	Bindungen	1 ^{gy}		
	Gesamt	10		
V10	Negative Ränge	0 ^{gz}	,00	,00
	Positive Ränge	9 ^{ha}	5,00	45,00
	Bindungen	1 ^{hb}		
	Gesamt	10		
V25	Negative Ränge	7 ^{hc}	5,00	35,00
	Positive Ränge	1 ^{hd}	1,00	1,00
	Bindungen	2 ^{he}		
	Gesamt	10		

Tabelle 48 Statistikkennwerte Brust rechts

		Brust rechts		
Messpunkt		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dmax	Negative Ränge	7 ^{ae}	6,00	42,00
	Positive Ränge	2 ^{af}	1,50	3,00
	Bindungen	0 ^{ag}		
	Gesamt	9		
Dmean	Negative Ränge	0 ^{ah}	,00	,00
	Positive Ränge	8 ^{ai}	4,50	36,00
	Bindungen	1 ^{aj}		
	Gesamt	9		
D1	Negative Ränge	7 ^{ak}	5,71	40,00
	Positive Ränge	2 ^{al}	2,50	5,00
	Bindungen	0 ^{am}		
	Gesamt	9		
V5	Negative Ränge	0 ^{an}	,00	,00
	Positive Ränge	8 ^{ao}	4,50	36,00
	Bindungen	1 ^{ap}		
	Gesamt	9		
V10	Negative Ränge	0 ^{aq}	,00	,00
	Positive Ränge	8 ^{ar}	4,50	36,00
	Bindungen	1 ^{as}		
	Gesamt	9		
V25	Negative Ränge	7 ^{at}	4,00	28,00
	Positive Ränge	0 ^{au}	,00	,00
	Bindungen	2 ^{av}		
	Gesamt	9		