

Aus der Klinik und Poliklinik
für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Ludwig- Maximilians- Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. C. Belka

**Bildgeführte Strahlentherapie zur Optimierung der
Behandlung von Knochenmetastasen –
Eine klinische Planungsstudie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Diana Schulz
aus Wien
2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Belka

Mitberichterstatter: Priv.Doiz. Dr. med. St. Wirth

Prof. Dr. med. P. Bartenstein

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.2012

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	5
	1.1 Allgemeine Aspekte	5
	1.1.1 Diagnostik	6
	1.1.2 Therapieprinzipien	7
	1.1.3 Therapiestrategien	7
	1.1.4 Strahlentherapie von Knochenmetastasen	10
	1.2 Strahlenbiologische und strahlenphysikalische Grundlagen	16
	1.2.1 Linear quadratisches Modell (LQ-Modell)	16
	1.2.2 α/β -Wert	16
	1.2.3 Biologisch effektive Dosis	17
	1.2.4 Isoeffektive Dosis	17
	1.3 Skelettszintigraphie/SPECT-CT	19
2	FRAGESTELLUNG	23
3	METHODIK	24
	3.1 Einleitung	24
	3.2 Strahlentherapie	24
	3.3 SPECT/CT	30
	3.4 Statistische Auswertung	30
4	ERGEBNISSE	31
	4.1 Patienten	31
	4.1.1 Altersverteilung	33
	4.1.2 Vorausgegangene Systemtherapie	33
	4.1.3 Diagnostik vor Einleitung der Radiotherapie	33
	4.1.4 Differenzierung Knochenmetastasen	34
	4.1.5 Bestrahlungsindikation	35
	4.2 Zielvolumina	35
5	FALLBEISPIELE	40
6	DISKUSSION	43

7	SCHLUSSFOLGERUNG	48
8	ZUSAMMENFASSUNG	49
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	51
	TABELLENVERZEICHNIS	51
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	52
	LITERATURVERZEICHNIS	53
	DANKSAGUNG	58

1 EINLEITUNG

1.1 Allgemeine Aspekte

Bei 30% der Tumorpatienten treten im Krankheitsverlauf Knochenmetastasen mit Schwerpunkt im Bereich der Wirbelsäule auf. Weiters kommen ossäre Filiae häufig im Bereich der Epiphysen der langen Röhrenknochen und im Bereich der Rippen vor. Im Umkehrschluss sind die häufigsten malignen Skelettläsionen Knochenmetastasen.

Ossäre Filiae sind nach Absiedelungen in Lunge und Leber die dritthäufigste Metastasenlokalisation [1]. Die Häufigkeit von Knochenmetastasen ist abhängig von der zugrunde liegenden Histologie.

Einer Knochenmetastasierung liegen folgende fünf pathophysiologischen Gesichtspunkte zugrunde:

- Loslösung der Tumorzellen vom Primärherd
- Invasion in Lymph- bzw. Blutgefäße
- Dissemination über Lymphsystem bzw. Blutkreislauf
- Anlagerung ans Endothel und Invasion
- Wachstum der Zellkolonie – Entstehung eines Tumorzellklons.

Knochenmetastasen entstehen vorwiegend durch hämatogene Tumorzellaussaat und gelangen in die Knochenmarksinus [2]. Abbauprodukte des osteoklastischen Prozesses im Rahmen des physiologischen Knochenumbaus begünstigen einen Eintritt der Tumorzellen ins Knochenmark. Maligne Zellen können über eine Reihe von osteotropen Faktoren den Knochenstoffwechsel beeinflussen und über Osteoklasten und Makrophagen zur Entstehung von Osteolysen bzw. Tumorosteopathien führen [3].

Bis zu 70% der Patienten mit Prostata- und Mammakarzinom entwickeln im Krankheitsverlauf Knochenmetastasen. Bei bis zu 30% der Patienten mit Bronchialkarzinom, Blasen- sowie Schilddrüsentumoren treten im Verlauf ossäre Filiae auf [4, 5].

Ungefähr 65% der Patienten mit Knochenmetastasen klagen über Schmerzen [5]. Bei ossär metastasiertem Mammakarzinom werden Überlebenszeiten von 23 Monaten beschrieben, bei Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen 30 Monate; Patienten mit Nierenzellkarzinom leben durchschnittlich 12 Monate und Patienten mit Bronchialkarzinom 33 Monate [3].

Unter klinischen Gesichtspunkten stellen bei rund 25% der Patienten Knochenmetastasen die Hauptbeschwerdeursache dar. Sie führen zu eingeschränkter oder fehlender Mobilität, Angst, sowie depressiver Stimmungslage und verursachen so eine starke Einschränkung der Lebensqualität [2].

Von Seiten der pathologischen Manifestation unterscheidet man osteoblastische Metastasen, die vorwiegend bei Prostata- und Mammakarzinom auftreten, und osteolytische Metastasen, die bei jeder Tumorentität vorkommen können. Zusätzlich gibt es Mischformen, die vorwiegend beim Mammakarzinom auftreten [2]. Darüber hinaus kann noch in solitäre, multiple oder diffuse Metastasierungsmuster differenziert werden.

1.1.1 Diagnostik

Routinemäßig werden bei bekannter Tumorerkrankung zur Diagnosestellung Knochenszintigraphie und konventionelle Röntgenaufnahmen, in neuerer Zeit jedoch eine Schnittbildgebung mittels Computertomographie herangezogen, wobei sich eine symptomorientierte Diagnostik empfiehlt.

Der besondere Vorteil einer Skelettszintigraphie liegt in der Möglichkeit der kompletten Abbildung des Skelettsystems im prätherapeutischen Screening. Nicht immer lässt sich aufgrund der Mehranreicherungen eine Aussage bezüglich der Dignität der ossären Veränderungen treffen, weswegen sich eine gezielte Röntgendiagnostik der interessierenden Areale anschließen sollte [6].

Konventionelle Röntgenaufnahmen haben eine hohe Spezifität (95-100%) und eine geringere Sensitivität (60-70%) [7, 8].

Primäre Knochentumoren und Knochennekrosen müssen bei der Diagnostik berücksichtigt werden [9].

Die weite Verbreitung von CT und MRT hat aber dazu geführt, dass heutzutage vielfach eine CT- und insbesondere im Wirbelsäulenbereich – eine MRT durchgeführt werden [6].

Mittels Computertomographie lässt sich am besten eine mögliche Frakturgefährdung im Bereich der Wirbelsäule beurteilen.

Eine MRT gehört nicht zur Routinediagnostik, kann aber bei speziellen Fragestellungen, z. B. zur Beurteilung einer Weichteilraumforderung oder Nachweis einer nur sehr kleinen Knochenmarkinfiltration, ergänzend hinzugezogen werden.

Auch eine FDG/PET bzw. FDG-PET/CT eignet sich zum Nachweis von Knochenmarkveränderungen, ist aber nicht Teil der Routinediagnostik [2].

1.1.2 Therapieprinzipien

Da es sich bei Vorliegen von Knochenmetastasen um eine metastasierte Erkrankung und damit um ein fortgeschrittenes Tumorleiden handelt, erfolgt die Therapie im Regelfall unter palliativen Gesichtspunkten. Deswegen stellt das wichtigste Therapieziel die Verbesserung der Lebensqualität dar. Diese kann durch Verbesserung der Schmerzsituation bzw. Verbesserung der Funktionalität und damit der Mobilität erreicht werden [2].

Die Kombination unterschiedlicher Therapiemaßnahmen ist von Vorteil [9].

Vor Durchführung einer kausalen bzw. symptomatischen Therapie sollte zunächst das Therapieziel definiert werden; bei meist begrenzter Lebenserwartung des Patienten sollte besonders auch auf mögliche Belastungen und individuelle Organisation eingegangen werden.

Ins Kalkül gezogen werden sollte unter Berücksichtigung der Gesamtprognose insbesondere auch die Dauer des Therapiererfolges [3]. Bedacht werden müssen zusätzlich potentiell längere Überlebenszeiten, insbesondere im Hinblick auf mögliche chronische Therapiefolgen.

1.1.3 Therapiestrategien

1.1.3.1 *Symptomatisch-analgetische Therapie*

Es steht eine Reihe von Analgetika mit verschiedenen pharmakologischen Eigenschaften zur Verfügung, die je nach Schmerzcharakter und -intensität im Rahmen der Therapie gemäß WHO-Schema miteinander kombiniert werden können. Bei Knochenmetastasen wurde ein sehr gutes Ansprechen von Prostaglandinsynthesehemmern nachgewiesen [10].

1.1.3.2 *Spezifische antineoplastische Therapie - Systemtherapie*

Je nach Tumorentität erfolgt eine entsprechende Systemtherapie. Prinzipiell gilt, dass Knochenmetastasen auf eine Hormontherapie besser ansprechen als auf eine zytostatische Behandlung [9].

Die Hormontherapie findet insbesondere bei Mamma- und Prostatakarzinom Anwendung und hat ihren festen Platz in der kausalen Anti-Tumor-Therapie. Beim Mammakarzinom ist zusätzlich zur Chemotherapie bei exprimiertem Her2/neu-Rezeptor auch eine biologische Therapie mit Trastuzumab möglich.

Einer Chemotherapie wird eine wichtige Rolle in der Schmerz palliation zugeschrieben. Beim Mammakarzinom jedoch liegen die Ansprechraten bei Knochenmetastasen nur zwischen 0% und 30% [11] für eine Dauer von neun bis 12 Monaten.

1.1.3.3 Bisphosphonat - Therapie

Bisphosphonate - als Analoga der natürlich vorkommenden Pyrophosphate - besitzen sowohl eine analgetische als auch eine antiosteoklastische Wirkung und führen auf diesem Weg zu einer Stabilisierung der Knochenmatrix, zu einer Senkung des Serumkalziums und zu einer Rekalzifizierung von Tumorosteolysen [12]. Die Wirkung ist bei jeder Tumorentität gegeben, eine rasche analgetische Wirkung bei günstigem Nebenwirkungsprofil ist nachgewiesen.

Bei diffusen Knochenschmerzen ist eine symptomatische Therapie aus einer Kombination von Bisphosphonaten mit Analgetika einer Radiatio überlegen [9].

1.1.3.4 Antikörper -Therapie

Pathophysiologisch spielt ein von den Osteoblasten gebildetes Protein - Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL) – als Signalüberträger im Knochenstoffwechsel eine große Rolle. Vorläuferzellen werden in Osteoklasten umgebaut; so entsteht die Grundlage für knochenabbauende Prozesse.

Im gesunden Knochen stellt ein weiteres Protein – Osteoprotegrin (OPG) – den Gegenspieler zu RANKL dar, um die Balance zwischen Knochenauf- und -abbau zu halten.

Auf Basis dieser Knochenstoffwechselprozesse wurde Denosumab, ein humaner monoklonaler Antikörper gegen RANKL, entwickelt.

In einer randomisierten Studie konnte die Wirkung von Denosumab bei Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom nachgewiesen werden – Denosumab zeigte sich der Bisphosphonattherapie überlegen. Im untersuchten Patientenkollektiv traten weniger pathologische Frakturen auf, eine Radiatio oder eine chirurgische Intervention war seltener notwendig. Vorteile der Denosumab-Therapie bestehen in der subkutanen Applikation sowie einer fehlenden Limitierung durch eine eingeschränkte Nierenfunktion [13].

1.1.3.5 Weitere Therapien

Neben der kausalen bzw. symptomatischen Therapie ist zusätzlich eine externe Unterstützung der Patienten mittels z. B. Stützkorsett oder Gehhilfen sinnvoll.

1.1.3.6 Operative Versorgung/pathologische Fraktur

Bei einer pathologischen Fraktur besteht grundsätzlich die Indikation zur operativen Versorgung, insbesondere bei Auftreten an einer die Stabilität des Skeletts bedrohenden Lokalisation.

Eine relative Operationsindikation kann gegeben sein, wenn ein CUP-Syndrom vorliegt bzw. die pathologische Fraktur die erste Krankheitsmanifestation darstellt. Zusätzlich kann eine operative Maßnahme auch bei (drohender) Spinalkanalkompression bzw. drohender pathologischer Fraktur und bei Tumorwachstum oder Rezidiv unter Radio- oder Chemotherapie indiziert sein. Es stehen folgende Verfahren zur Verfügung:

- intramedulläre Schienung
- Verbundosteosynthese
- Prothesen
- Spondylodese
- Ventro-dorsale Dekompression
- Stabilisierung
- Amputation oder Exartikulation.

Kontraindikationen zur operativen Versorgung liegen vor, wenn bestehende internistische Begleiterkrankungen mit einem erhöhten Narkoserisiko verbunden sind oder wenn von einer Überlebenszeit von weniger als vier Wochen ausgegangen werden muss.

Eine diffuse Metastasierung kann den operativen Eingriff durch die fehlende Möglichkeit einer Stabilisierung ebenfalls verhindern [9]. Grundsätzlich stellen potentiell vorhandene viszerale Metastasen keine Kontraindikation zur Operation dar [14].

Häufig treten nach operativer Versorgung von Knochenmetastasen Rezidive auf. Je radikaler die Exstirpation, desto geringer ist die Rezidivwahrscheinlichkeit. Aufgrund dieser Tatsache ist der Einsatz eines Marknagels wegen einer intraoperativen Tumorzellverschleppung umstritten [15]. Aus dieser Erkenntnis leitet sich die Indikation zu einer postoperativen Radiatio ab. Eine interdisziplinäre Therapieabstimmung zwischen Chirurgie und Strahlentherapie ist besonders in dieser Situation wichtig.

1.1.3.7 Radionuklid-Therapie

Diese nuklearmedizinische Technik mit intravenösem Einbringen eines β -Strahlers (z. B. Strontium-89) in den Körper findet ihre Anwendung bei einer sehr ausgedehnten

Knochenmetastasierung. Eine Anreicherung des Tracers erfolgt besonders in osteoblastischen Veränderungen.

Eine Indikation zur Radionuklidtherapie besteht, wenn starke Skelettschmerzen mit schmerzhafter Immobilisierung bestehen, ein diffuses Metastasierungsmuster vorliegt, eine Mehranreicherung im Knochenszintigramm auftritt oder eine Korrelation zwischen Speicherherd und Schmerzen besteht [3].

1.1.4 Strahlentherapie von Knochenmetastasen

Wie bereits dargestellt, kommt dem Problem der ossären Metastasierung eine erhebliche klinische Bedeutung in der Onkologie zu. Neben systemtherapeutischen Ansätzen (Chemo- oder Hormontherapie und Bisphosphonate) ist die Behandlung von Knochenmetastasen immer noch eine Domäne der Strahlentherapie.

Bereits in den Anfängen der Röntgentherapie konnte deren Effekt auf ossäre Metastasen nachgewiesen werden [16].

Nach Doppelstrangbruch und so bedingter Zerstörung der DNA und damit des Tumorgewebes durch die Strahlentherapie kann durch den Wiederaufbau des Knochens eine Re-Stabilisierung erzielt werden. Schon lange ist der Effekt der Remineralisierung nach Bestrahlung bekannt [17].

Ca. 60% der strahlentherapeutischen Indikationen nehmen ossäre Fokale ein. 18% der gesamten bestrahlten Patienten in Deutschland sind Patienten mit Knochenmetastasen [18].

1.1.4.1 Indikation zur Strahlentherapie

Schmerzen im Bereich der ossären Läsionen (70%), Stabilitätsgefährdung (15%) im Sinne (drohender) pathologischer Frakturen oder neurologische Ausfälle aufgrund von Tumorkompression auf das umliegende Gewebe stellen eine Indikation zur palliativen Strahlenbehandlung dar [19-24].

Eine Notfallindikation zur Bestrahlung besteht bei einer drohenden bzw. eingetretenen Myelomkompression mit entsprechender Klinik, sofern eine operative Entlastung in diesem Bereich nicht möglich ist. Die Radiotherapie sollte innerhalb der ersten 12 Stunden erfolgen, begleitend empfiehlt sich eine antiödematöse Therapie.

Auch wenn es sich um einen palliativen Therapieansatz handelt, sollte die Therapie sorgfältig geplant werden, um mögliche Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten.

Vor Durchführung einer Strahlentherapie empfiehlt sich eine Kontrolle der hämatologischen Parameter, da der Bestrahlung häufig eine Chemotherapie vorausgegangen ist und somit bereits eine iatrogen verursachte Zytopenie vorliegen kann. Häufig ist mit einer Osteolysenbildung auch eine Erhöhung des Serumkalziums verbunden, weswegen auch eine Kontrolle der Serumelektrolyte stattfinden sollte [3].

1.1.4.2 Zielsetzung der Strahlentherapie

- Linderung und Beseitigung von Schmerzen
- Stabilisierung frakturgefährdeter bzw. bereits frakturerter Knochen
- Abtötung von Tumorzellen – Verkleinerung der Tumorzellmasse (z.B. Verhinderung oder Rückbildung einer Myelonkompression)

Um das strahlentherapeutische Vorgehen optimal auf die individuelle Krankheitssituation des Patienten abstimmen zu können, gelten Lebenserwartung des Patienten, therapeutisches Ziel im Sinne einer Schmerzlinderung, Rekalzifikation und therapeutischer Aufwand als wesentliche Orientierungspunkte [25].

1.1.4.3 Dosiskonzepte

In den letzten Jahren haben sich verschiedene Fraktionierungs- bzw. Dosiskonzepte etabliert. Die meisten verwendeten Schemata sind: 4x5 Gy, 10x3 Gy, 6x5 Gy, 7x3 Gy, 10x2 Gy und 2x8 Gy. Im Hinblick auf die Schmerzwirkung der Bestrahlung ergibt sich kein Vorteil eines bestimmten Fraktionierungsschemas. Den Remineralisierungsprozess betreffend ergeben sich nach einem fraktionierten Schema bessere Ergebnisse [22, 26].

Es ergeben sich lediglich erhöhte Re-Bestrahlungsraten nach Durchführung eines Kurzzeitkonzepts [26].

Die Fraktionierung erfolgt in Abhängigkeit des verfolgten Ziels (Analgesie; Remineralisation) [9].

In Anbetracht dieser Fakten sollte die Indikation bzw. das Behandlungskonzept individuell je nach Allgemeinzustand des Patienten, Lebenserwartung, Ort der knöchernen Läsion und Größe des zu bestrahlenden Gebiets gestellt werden [20].

1.1.4.3.1 Konventionell fraktionierte Strahlentherapie

Eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie (40 Gy in 20 Fraktionen) erreicht bei 73-96% der Patienten nach zwei bis drei Wochen eine analgetische Wirkung. Abzuwägen bleibt die damit verbundene lange Behandlungszeit über vier Wochen [3].

1.1.4.3.2 *Akzelerierte Strahlentherapie*

In einer RTOG-Studie wurden alternative Fraktionierungsschemata untersucht: Einzeldosen zwischen 2,7 und 5 Gy, Gesamtdosen zwischen 15 und 40,5 Gy. Das Ausmaß der Schmerzlinderung (57-87%) und der Schmerzfreiheit (49-61%) waren nicht signifikant unterschiedlich [27].

1.1.4.3.3 *Einzeitbestrahlung*

Eine analgetische Wirkung der Radiotherapie mit einer Dosis von einmalig 4 oder 8 Gy konnte nachgewiesen werden, wobei 8 Gy sich gegenüber 4 Gy als vorteilhaft erwiesen [28, 29].

1.1.4.3.4 *Re-Bestrahlung*

Hauptziele stellen, genauso wie in der primären Situation, Schmerzreduktion, lokale Tumorkontrolle und Verhinderung von Komplikationen (pathologische Fraktur, Nervenkompression) dar.

Einzeitdosen von 4-8 Gy oder fraktionierte Schemata mit 1,8 – 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 15-30 Gy sind möglich. Eine ähnliche analgetische Wirkung (in 80-90%) wie in der Primärsituation ist nachgewiesen. Ein Unterschied in den einzelnen Fraktionierungsschemata besteht nicht [3].

Wichtigste Risikostruktur und oft limitierender Faktor bei Re-Bestrahlungen im Bereich der Wirbelsäule ist das Myelon. Eine Stereotaxie in IMRT-Technik bietet in dieser Situation einen möglichen Ausweg [30].

1.1.4.4 *Zielvolumendefinition*

Aktuell werden zur Zielvolumendefinition das Skelettszintigramm, konventionelle Röntgenaufnahmen, CT- und ggfs. MRT-Aufnahmen herangezogen. Des Weiteren fließen klinische Faktoren wie Schmerzlokalisierung und Statik in die Erwägungen mit ein. Dem Skelettszintigramm und den konventionellen Röntgenaufnahmen kommt momentan eine Hauptbedeutung zu.

Die Bestrahlungsfelder sollten sich über die komplette Länge der Läsion ausdehnen und eventuell vorhandenes Osteosynthese-Material nach operativer Stabilisierung zur Gänze einschließen [20].

Besonderes Augenmerk sollte auf einen möglichen Weichteilanteil bzw. paravertebrale Tumoran-teile gelegt werden. Diese Veränderungen können am besten mittels Schnittbildgebung - CT/MRT erfasst werden.

Bei Patienten, bei denen im Verlauf eine Chemotherapie vorgesehen ist, sollte das Zielvolumen so klein wie möglich gehalten werden, um die Knochenmarkreserven nicht auszuschöpfen.

Da die meisten Patienten mit ossären Metastasen im Verlauf der Erkrankung mehrfach an unterschiedlichen Läsionen bestrahlt werden, ist eine gute Dokumentation der Bestrahlungsdaten unumgänglich [2].

Die Bestrahlung kann in 2D-Technik mittels eines dorsalen Stehfeldes oder ventrodorsaler Gegenfelder erfolgen, wobei mittels opponierender Gegenfelder eine bessere Dosishomogenität erlangt werden kann [31].

Erfolgt keine CT- gestützte Bestrahlungsplanung, muss auf eine ausreichende Feldbreite geachtet werden [32].

Zudem ist eine konformale Radiotherapie mittels CT-gestützter 3D-Planung möglich. Auch hier wird die komplette Metastasenausdehnung erfasst (GTV – Gross Tumor Volume) und ein Sicherheitsabstand (PTV – Planning Target Volume) eingehalten. Die Feldanordnung richtet sich nach strahlenbiologischen und regionären Parametern.

Metastasen im Bereich der oberen HWS werden meist in Rückenlage über seitliche Felder bestrahlt.

Die untere HWS/BWS und LWS werden üblicherweise in Bauchlage über ein dorsales Stehfeld bestrahlt. Ein oder zwei benachbarte Wirbelkörper werden ins Zielvolumen mit einbezogen, die Feldgrenzen befinden sich in den Zwischenwirbelräumen.

Oberflächlich gelegene Knochen können über tangentielle Felder bestrahlt werden.

Im Becken werden meist ventrodorsale Felder eingesetzt [19].

1.1.4.5 Wirkung der Strahlentherapie

In 50% beobachtet man eine komplette, in weiteren 30-40% eine weitgehende Schmerzemission. Die analgetische Wirkung der Radiatio tritt üblicherweise eine bis drei Wochen nach Beginn der Therapieserie ein [33-35] und ist unabhängig von der Histologie [29, 36], aber weniger ausgeprägt [37] oder verzögert [34] bei Prostata- und Bronchialkarzinom.

Osteolytische Destruktionen im Stammskelett remineralisieren besser als im Bereich der Extremitäten [34].

Gesunder Knochen zeigt nach Bestrahlung keine Veränderungen im Mineralgehalt [15, 22].

Erste mikroskopische Veränderungen durch die Bestrahlung sind in einer Degeneration und Nekrose von Tumorzellen, gefolgt von einer Kollagenproliferation zu beobachten, wodurch ein gut durchblutetes, faserhaltiges Bindegewebe entsteht, das nach einer Phase intensiver osteoblastischer Aktivität in einen Geflechtknochen übergeht. Im weiteren Verlauf wird dieser Geflechtknochen durch einen Lamellenknochen ersetzt, die Zwischenräume zunächst durch Bindegewebe, dann durch Knochengewebe aufgefüllt. [9].

Bei 40-50% der Patienten kann die eintretende Remineralisierung mittels radiologischer Bildgebung, frühestens nach vier bis sechs Wochen, nachgewiesen werden [3].

1.1.4.6 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)

Als neueres Verfahren der Radiotherapie hat die IMRT in den letzten Jahren breiten Einsatz in der klinischen Routine gefunden. Mit ihrer Hilfe kann eine noch bessere Konformalität der Dosisverteilung im Zielvolumen erlangt werden. So ist es einerseits möglich, das gewünschte Zielgebiet homogen mit der gewünschten Dosis zu versorgen, andererseits wird auf diese Weise eine bessere Schonung der umliegenden Normalgewebe/Risikoorgane erreicht.

Eine präzisere Definition des Behandlungsziels und damit auch des Zielvolumens stellen eine wichtige Voraussetzung für eine Radiotherapie in IMRT-Technik dar. Ein großer Vorteil der IMRT gegenüber der konformalen Bestrahlung liegt in einer effizienteren und schonenderen Behandlung in einem hoch individualisierten Behandlungskonzept. Ein weiterer Vorteil liegt in der Möglichkeit der Applikation eines simultanen Boosts (lokale Dosisaufsättigung) in der gleichen Behandlungsserie.

Erreicht wird diese Dosisverteilung mithilfe der sogenannten Fluenzmodulation – diese entspricht einer ortsabhängigen Abschwächung des Strahlenfeldes und kann sowohl mittels Kompensatoren als auch mittels der Blenden des Linearbeschleunigers erfolgen.

Verglichen mit der konventionellen Bestrahlung kommt es bei der IMRT-Technik zu einer Verlängerung der Strahlzeit, weil Teile des Bestrahlungsfeldes ausgeblendet werden, um so eine Schonung der direkt an den Tumor angrenzenden Risikostrukturen zu schaffen [38].

Man unterscheidet zwei Techniken:

- Kompensatortechnik
- IMRT mithilfe von Multi-Leaf-Kollimatoren (MLC)

Bei der Kompensatortechnik kann der Photonenstrahl mittels Absorber unterschiedlicher Dicke moduliert werden [39, 40]. Die gewünschte Intensitätsmodulation ergibt sich aus der Transmission des Strahls durch den Kompensator.

Die Standardtechnik stellt die IMRT mithilfe von Multi-Leaf-Kollimatoren dar, welche in der Lage sind, kegelförmige Photonenstrahlen zu formen.

Zwei Verfahren werden unterschieden:

- „Step-And-Shoot-Technik“ – statisches Verfahren
- „Sliding Window- bzw. Close-In-Technik“ – dynamisches Verfahren

Die Höhe der Strahlendosis wird durch die individuell geformten Wolframlamellen variiert, wodurch die Intensitätsmodulation erreicht werden kann.

Die Step-And-Shoot-Technik benutzt eine größere Anzahl statischer Bestrahlungsfelder (Segmente) mit unterschiedlichen Monitoreinheiten je Einstrahlrichtung – Strahlung wird also abgegeben, wenn die Lamellen die entsprechende Position erreicht haben; vor der nächsten Strahlungsabgabe fahren die Leaves in die nächste vorgegebene Position – die Überlagerung der jeweiligen Lamellenkonfiguration und damit der Bestrahlungsfelder ergibt in Summe die IMRT-Dosisverteilung.

Bei der Sliding Window- bzw. Close-In-Technik werden die Lamellen während der Strahlungsabgabe zu einer bestimmten Anzahl von Kontrollpunkten bewegt. Die IMRT-Dosisverteilung ergibt sich so aus der Überlagerung von dynamisch (linear) veränderten Strahlenfeldern.

Als Grundlage für die IMRT dient (neben der technischen Ausstattung des Linearbeschleunigers) die sogenannte inverse Therapieplanung. Dazu müssen sowohl die Konturen des Zielvolumens, die Zielvolumendosis als auch die maximal tolerierbaren Normalgewebisdosen sowie bestimmte mathematisch-physikalische Größen vorgegeben werden. Auf dieser Basis erfolgt die Berechnung des „idealen“ Bestrahlungsplanes, der zur Realisierung in Segmente bzw. Kontrollpunkte übersetzt werden muss. Die Qualität der Dosisverteilung wird bei der statischen Methode durch die Begrenzung der Anzahl von Segmenten, bei der dynamischen Methode durch die maximale Anzahl an Kontrollpunkten limitiert [41].

1.1.4.6.1 Integrierter Boost

Mit Hilfe der IMRT ist es möglich, mit einem einzelnen Bestrahlungsplan Bereiche innerhalb eines Zielvolumens mit unterschiedlichen Bestrahlungsdosen zu versorgen (Dose Painting). Ein integrierter Boost bezeichnet also eine Region innerhalb eines Zielvolumens, die in einer Bestrahlungssitzung mit einer höheren Dosis versorgt werden kann.

1.2 Strahlenbiologische und strahlenphysikalische Grundlagen

1.2.1 Linear quadratisches Modell (LQ-Modell)

Kellerer und Rossi haben 1973 erstmals das linear-quadratische Modell – zur mathematischen Quantifizierung von Zellüberlebenskurven – beschrieben, das seit den 1980er Jahren Einsatz in der klinischen Anwendung ionisierender Strahlung findet. Das Modell beschreibt den strahlenbiologischen Einfluss der Dosis pro Fraktion und in der Weiterführung auch den Fraktionierungseffekt. Diese Effekte wurden in den 1980er Jahren von Barendsen und Thames beschrieben.

Darüber hinaus können mit dem LQ-Modell Strahlenwirkungen am Gewebe beurteilt werden.

Mit Hilfe folgender Formel kann die Überlebensfraktion von Zellen mathematisch ausgedrückt werden:

$$\ln SF = -\alpha D - \beta D^2$$

SF Zellüberlebensfraktion

$-\alpha D$ Lineare Komponente: bestimmt Anfangsneigung der Überlebenskurve

$-\beta D^2$ Quadratische Komponente: beschreibt die Krümmung der Kurve [42].

1.2.2 α/β -Wert

Das α/β -Verhältnis beschreibt die Ausprägung der Schulter der Zellüberlebenskurve. Der α/β -Wert entspricht jener Dosis, bei der $-\alpha D$ und $-\beta D^2$ den gleichen Anteil der Zellabtötung haben.

Nimmt man an, dass α/β unendlich ist, nimmt das Zellüberleben exponentiell ohne Schulter mit der Dosis ab. Ist α/β hingegen klein, ist die Schulter groß [42].

1.2.3 Biologisch effektive Dosis

Mithilfe der biologisch effektiven Dosis ist es möglich, strahlenbiologische Zell- und Gewebseffekte, die durch ionisierende Strahlen hervorgerufen werden, zu beurteilen. Die strahlenbiologische Wirkung durch die einzelnen Fraktionierungsschemata kann so abgeschätzt und beurteilt werden [43].

Sie ist definiert durch:

$$BED = n \times d \times \left[1 + \frac{d}{(\alpha/\beta)} \right]$$

n.....Anzahl Fraktionen

d..... Fraktionsdosis

1.2.4 Isoeffektive Dosis

Die biologische Wirkung einer Bestrahlung hängt von der Fraktionsdosis ab.

Mit Hilfe folgender Formel kann in der strahlentherapeutischen Praxis eine entsprechende Fraktionierung unter Beibehaltung einer gegebenen Wirkung (Isoeffektivität) berechnet werden:

$$D = D_{Ref} \times \frac{(d_{Ref} + \alpha/\beta)}{(d + \alpha/\beta)}$$

D isoeffektive Dosis.

d angewandte Fraktionsdosis.

Diese Formel lässt sich einfach aus der "biologisch effektiven Dosis" ableiten:

Die biologisch effektive Dosis aus einer Bestrahlung mit Fraktionsdosis d ist genauso groß wie die biologisch effektive Dosis einer Referenzbestrahlung, wenn

$$BED = n \times d \times \left[1 + \frac{d}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)} \right] = n_{Ref} \times d_{Ref} \times \left[1 + \frac{d_{Ref}}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)} \right] = BED_{Ref}$$

Mit $n \times d = D$ und $n_{Ref} \times d_{Ref} = D_{Ref}$

$$D \times \left[1 + \frac{d}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)} \right] = D_{Ref} \times \left[1 + \frac{d_{Ref}}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)} \right]$$

Nach Multiplikation beider Seiten mit α/β

$$D \times \left[1 + \frac{d}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)} \right] = D_{Ref} \times \left[1 + \frac{d_{Ref}}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)} \right] \quad \Bigg| \quad \times \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)$$

$$D \times \left(d + \frac{\alpha}{\beta}\right) = D_{Ref} \times \left(d_{Ref} + \frac{\alpha}{\beta}\right)$$

$$D = D_{Ref} \times \frac{\left(d_{Ref} + \frac{\alpha}{\beta}\right)}{\left(d + \frac{\alpha}{\beta}\right)}$$

$BED_{1/2}$ biologisch effektive Dosis.

$n_{1/2}$ Anzahl der Fraktionen.

D_{Ref} angestrebte Dosis, deren Wirkung bekannt ist.

d_{Ref} zugehörige Fraktionsdosis.

Die isoeffektive Dosis D entspricht derjenigen Dosis, die mit einer Fraktionsdosis d_{Ref} erzielt würde, wenn man stattdessen die Dosis D_{Ref} mit einer Fraktionsdosis d bestrahlt.

Auf diese Weise kann entweder bei neu festgelegter Einzeldosis die Gesamtdosis oder bei neuer Gesamtdosis die jeweilige Einzeldosis berechnet werden [44].

Die folgende Beispieltabelle gibt die theoretische isoeffektive Dosis für einen α/β -Wert von 3,0 (angenommene Normalgewebstoleranz) bei einer Referenzdosis von 2,0 Gy/Fraktion an.

Tabelle 1: Isoeffektive Dosis - Übersicht

Isoeffektive Dosis		
α/β	D_{Ref}	
3,0	2,0	
15 Fraktionen à d [Gy] wirken wie		
D [Gy]	D [Gy]	D_{Ref} [Gy]
2,0	30,0	30,0
2,1	31,5	32,1
2,2	33,0	34,3
2,3	34,5	36,6
2,4	36,0	38,9
2,5	37,5	41,3
2,6	39,0	43,7
2,7	40,5	46,2
2,8	42,0	48,7
2,9	43,5	51,3
3,0	45,0	54,0

1.3 Skelettszintigraphie/SPECT-CT

Die Skelettszintigraphie mit Technetium-99m-Diphosphonopropandicarbonsäure (Tc-99m-DPD) ist seit über 40 Jahren ein etabliertes nuklearmedizinisches Verfahren zur Beurteilung der osteoblastischen Aktivität von ossären Strukturen im Körper. Besonders geeignet ist dieses Verfahren zur Detektion von Knochenmetastasen bei Patienten mit malignen Tumoren, insbesondere bei Bronchial-, Mamma- und Prostatakarzinomen. So hat sie sich in der Vergangenheit als sehr wertvolle diagnostische Methode in Klinik und Forschung erwiesen. Sie ist hinreichend verfügbar, relativ kostengünstig und hoch sensitiv, um Knochenmetastasen festzustellen [45]

Knochenmetastasen kommen häufig vor und deren Nachweis hängt stark von der gewählten Methodik ab [46].

Trotz der hohen Sensitivität ist die Knochenszintigraphie nicht spezifisch [45-47].

Die Spezifität des Verfahrens wird dadurch gemindert, dass die dem Stoffwechsel zugrunde liegende und zuzuordnende anatomische Struktur nur eingeschränkt oder teils nicht sicher identifiziert werden kann. ^{99m}Tc-markierte Diphosphonate sind keine tumorspezifischen Tracer. Benigne Knochenveränderungen wie zum Beispiel Degenerationen, Infektionen und gutartige Knochentumoren können ebenso einen erhöhten Knochenstoffwechsel aufweisen [46].

Ein multifokales Auftreten kann auch bei benignen Veränderungen vorkommen. Um gutartige von bösartigen Läsionen zu unterscheiden, muss oft eine zusätzliche morphologische Bildgebung hinzugezogen werden. Während bei den überlagerungsfreien Bereichen wie den langen Röhrenknochen und den peripheren Gelenken oft eine konventionelle Röntgenaufnahme in zwei Ebenen ausreichen kann, ist bei der Wirbelsäule und dem Becken meist eine Schnittbildtechnik erforderlich. Die Korrelation der Knochenszintigraphie mit einem morphologischen Schnittbildverfahren erscheint daher in vielen Fällen sinnvoll.

Die PET/CT ist mittlerweile ein etabliertes Verfahren, welches das diagnostische Leistungsvermögen durch die morphologisch-funktionelle Korrelation gegenüber der PET (Positronen-Emissions-Tomographie) steigert [48, 49]. So konnte in verschiedenen Studien mit FDG (Fluorodeoxyglukose) belegt werden, dass durch die PET/CT bei etwa 5-10% aller PET-Studien klinisch relevante Zusatzinformationen gewonnen werden konnten. Auch eine die Therapie beeinflussende Änderung der Diagnose durch die PET/CT im Vergleich zur alleinigen PET und CT wird mit etwa 10% angegeben [50].

Durch die Einführung der PET/CT konnte gezeigt werden, dass durch die Kombination von Morphologie und Stoffwechsel bei vielen soliden Tumoren die Dosisverteilung im Rahmen der Planung einer Strahlentherapie adaptiert werden musste [51].

Ähnlich wie bei der PET/CT verspricht die SPECT/CT (Single Photon Emission Computed Tomography) die geringe Spezifität der planaren Knochenszintigraphie und der alleinigen SPECT zu überwinden [52-54].

Die SPECT/CT ist der alleinigen SPECT-Aufnahme überlegen [55].

Die Fusion von SPECT und Computertomographie trägt dazu bei, einzelne Läsionen präziser zu lokalisieren und zu bestimmen [56].

In der Bestrahlungsplanung ist eine genaue Lokalisation von Befunden erforderlich. Eine SPECT/CT könnte folglich bei der Bestrahlungsplanung helfen, die Knochenmetastasen besser zu detektieren, präzise zu lokalisieren und somit das Zielvolumen besser zu platzieren.

Die Kombination aus Knochenszintigraphie und low-dose Computertomographie wird bei Patienten mit malignen Primärerkrankungen zur Identifikation und Lokalisation vorliegender Knochenmetastasen routinemäßig in der Diagnostik eingesetzt. Durch die Kombination beider Verfahren wird ein höherer Nutzen beschrieben [55].

Die im Rahmen der SPECT/CT durchgeführte Darstellung der Metastasen dient der Routine-diagnostik in der Klinik. Sie stellt also keine studienbedingte zusätzliche Strahlenbelastung dar, da sie standardmäßig durchgeführt wird.

Für die Skelettszintigraphie ist die zu applizierende Aktivitätsmenge des Radiopharmakons abhängig vom Alter und Gewicht des Patienten. Die diagnostischen Referenzwerte des Bundesamts für Strahlenschutz liegen bei malignen Erkrankungen bei 700 MBq. Dies entspricht einer effektiven Dosis von etwa 4,0 mSv.

Die low-dose Computertomographie wird mit der geringst möglichen Dosis und ohne Kontrastmittel durchgeführt. Die effektive Dosis einer Low-dose-Computertomographie konnte in der Klinik für Nuklearmedizin der LMU München anhand von 50 Standardpatienten für eine Ganzkörper-CT - Aufnahme (= Thorax, Abdomen, Becken) berechnet werden (Minimum: 1,4 mSv, Maximum: 5,0 mSv, Mittelwert: 2,9 mSv, Standardabweichung: 0,9 mSv). Individuell werden Teilkörperaufnahmen bzw. ggf. Ganzkörperaufnahmen angefertigt.

Die Strahlenexposition durch Knochenszintigraphie und low-dose CT ist additiv, unabhängig davon, ob diese beiden Untersuchungsmethoden getrennt oder zur gleichen Zeit durchgeführt werden. Die erhöhte Befundsicherheit der SPECT/CT könnte jedoch durch eine Vermeidung weiterer Untersuchungen auch zu einer Verringerung der Strahlenexposition führen, so dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis optimiert wird.

Bei nachfolgender therapeutischer Bestrahlung trägt die SPECT/CT ohnehin nur in geringem Maße zur Gesamtstrahlenexposition bei.

Ein potentieller Nutzen für die Patienten ist wahrscheinlich, da analog zur Einführung der PET/CT bei vielen soliden Tumoren die Dosisverteilung im Rahmen der Planung einer Strahlentherapie adaptiert werden kann [51].

Ferner ist zu berücksichtigen, dass Patienten, bei denen die Indikation zur Bestrahlung gestellt wird, zumeist unter einem fortgeschrittenen Tumorleiden erkrankt sind. Das Risiko der Strahlenexposition hinsichtlich der etwaigen Entstehung maligner Zweiterkrankungen ist somit geringer zu bewerten als der Nutzen, der sich für die Studienteilnehmer sowie nachfolgender Patientengenerationen ergibt.

Da die Knochenszintigraphie und die SPECT/CT zu den klinischen Routineverfahren gehören und die Untersuchungsprotokolle nicht abgeändert werden müssen, ergeben sich für die Patienten keine Risiken, die über das derzeitige Maß bei klinischer Verwendung der Untersuchungsmodalitäten hinaus gehen.

2 FRAGESTELLUNG

In den letzten Jahren wurde nicht nur die praktische Anwendung der Radioonkologie bedeutend weiterentwickelt, auch hat die Bestrahlungsplanung einen großen Wandel erfahren:

Wo bis vor gar nicht allzu langer Zeit eine Zielvolumenfestlegung mittels Röntgenbildgebung, der Ausdehnung im zweidimensional (planar) rekonstruierten Szintigramm und unter Berücksichtigung klinischer Aspekte stattfand, erfolgt diese nach aktuellem Standard mittels CT-gestütztem 3D-Plan mit der Möglichkeit der Bildfusion (CT- und MRT sowie SPECT/CT und PET/CT). So wurde sowohl eine exaktere Zielvolumendefinition bzw. Dosisberechnung einerseits als auch eine reduzierte Normalgewebsbelastung andererseits möglich und zur täglichen Routine.

Mithilfe der SPECT/CT und ihrem Einsatz zur Detektion ossärer Läsionen wird vermutlich eine exaktere Lokalisation der Metastasenregion möglich – auf Basis dieses Wissens soll die vorliegende Arbeit nun eine Aussage bezüglich einer verbesserten Zielvolumendefinition durch die Integration der modernen Bildgebung in die strahlentherapeutische Routine treffen.

In einer weiteren Fragestellung gilt es zu klären, inwieweit ein simultaner integrierter Boost, wie er in der IMRT-Technik in der klinischen Routine bereits Anwendung findet, mittels konventioneller Radiotherapieplanung umzusetzen ist und ab welcher Dosis eine Limitierung durch die umgebenden Risikostrukturen besteht. Zusätzlich sollen IMRT und konventionelle 3D-geplante Radiotherapie bei ossären Wirbelkörperläsionen miteinander verglichen werden. Ist eine bessere Zielvolumenabdeckung mittels IMRT möglich? Kann mittels IMRT eine höhere Dosis eingestrahlt werden?

3 METHODIK

3.1 Einleitung

Es handelt sich bei der folgenden Arbeit um eine prospektive Planungsstudie. Vor Studienbeginn lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Ludwig Maximilians Universität vor.

Eingeschlossen wurden Patienten mit ossären Metastasen aller Lokalisationen und unabhängig von der malignen Grunderkrankung mit einer klinischen Indikation zu einer palliativen Radiotherapie (analgetisch bzw. stabilisierend).

Als Ausschlusskriterien wurden eine fehlende Einwilligungsfähigkeit des Patienten sowie ein bereits vorliegendes aktuelles, konventionelles Szintigramm (< 6 Wochen) definiert.

Abbruchkriterien wurden keine festgelegt.

Initial wurde von einer Patientenzahl von 50 ausgegangen, diese wurde jedoch im vorgesehenen Zeitrahmen nicht erreicht.

Die jeweilige Tumorentität, der individuelle Krankheitsverlauf (zeitliches Auftreten der ossären Metastasen) und die eventuell bereits erhaltene systemische Therapie (Chemotherapie, Hormontherapie) wurden nicht berücksichtigt. Eine Differenzierung zwischen osteoblastischen oder osteolytischen Knochenmetastasen erfolgte nicht.

Alle Patienten erhielten (eventuell zusätzlich zu einem bereits vorhandenen Skelettszintigramm) eine SPECT/CT über die Nuklearmedizinische Klinik unseres Hauses. Die Bilddatensätze wurden uns im Anschluss an die Untersuchung zur Verfügung gestellt.

3.2 Strahlentherapie

In einem ersten Schritt erfolgte die Definition der Bestrahlungszielvolumina mit der Planungssoftware Oncentra Masterplan (Oncentra External Beam v4.1 - Software 4.4.0.132, Documentation 4.1.0.11) in Unkenntnis der 3D-Fusionsbilddaten, welche nach Freigabe durch den zuständigen Fach-/Oberarzt als Referenzdatensatz diente. Dieser Schritt erfolgte im Wesentlichen als CT-gestützte 3D-Planung – die Wahl der Bestrahlungsfelder entsprach dem klassischen Vorgehen.

Nach vollständigem Abschluss dieses Schrittes erfolgte eine zweite Planung unter Einbeziehung der vollständigen Bildgebung inklusive SPET/CT-Daten.

Die zweite Bestrahlungsplanung erfolgte dann individualisiert unter Beachtung der konventionellen Planungsvorgehensweisen. Eine etwaige bereits vorausgegangene Strahlentherapie wurde schon im ersten Schritt berücksichtigt.

Dokumentiert wurden das absolute PTV (Planning Target Volume) (ml), der Grad der Änderungen (weniger als 10%, weniger als 25% Änderung gegenüber dem Referenzvolumen sowie mehr als 25%) und die Tatsache, ob relevante Teile nicht bestrahlt worden wären (Geographical miss).

Ausgewertet wurde die volumetrische und qualitative Analyse von Zielvolumenänderungen unter Verwendung distinkter diagnostischer Werkzeuge zur Zielvolumendefinition. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich somit um eine reine Planungsstudie ohne direkten interventionellen Charakter.

Ein weiterer Endpunkt war die Quantifizierung relevanter Zielvolumenänderungen einer konventionellen Bestrahlungsplanung (CT plus planare Rekonstruktion des Szintigramms) im Vergleich einer vollständig auf dem integrierten Datensatz basierten Definition des Bestrahlungsvolumens.

Es handelt sich um eine Studie ohne Kontrollgruppe.

In einer weiteren Fragestellung wurde überprüft, inwieweit ein integrierter Boost als lokale Dosisaufsättigung mittels konventioneller 3D-Planung möglich ist bzw. ab welcher Dosispräzision eine IMRT Vorteile sowohl in der applizierbaren Dosis bzw. Abdeckung des Zielvolumens bei gleichzeitiger Schonung der Risikostrukturen bringen kann.

Es wurden fünf Patienten mit Zielvolumina im Bereich der Wirbelsäule ausgewählt, die eine gut zu lokalisierende Osteolyse bzw. Mehranreicherung in der SPECT/CT-Bildgebung aufwiesen.

Das bestrahlte Volumen beinhaltete eine „adjuvante Bestrahlung“ der jeweiligen direkt angrenzenden Wirbelkörper, sodass sich das Bestrahlungsvolumen bei allen Patienten auf je drei Wirbelkörper erstreckte.

Die Osteolyse wurde als GTV (Gross Target Volume) definiert und entsprach unter Einschluss eines Sicherheitssaumes von 3 mm dem Boost-PTV. Je nach Lokalisation des Zielvolumens wurden die üblichen Risikoorgane definiert: im Bereich der unteren BWS wurden Rückenmark, Lunge, Herz und Leber berücksichtigt. Bei einem Zielvolumen im Bereich der LWS wurden neben dem Rückenmark bzw. der Cauda auch Nieren und Darm als Risikostrukturen definiert.

Die „adjuvante Dosis“, appliziert in die nicht befallenen angrenzenden Wirbelkörper („PTV Spect“), betrug 30,0 Gy in 15 Fraktionen (entspricht 2,0 Gy pro Fraktion.) Die Osteolysen entsprachen dem GTV und wurden mit einem Sicherheitssaum von drei Millimeter als integrierter Boost („PTV-Boost“) in der gleichen Behandlungssitzung behandelt.

Zur Errechnung der isoeffektiven Dosis wurde ein α/β -Wert von 3,0 angenommen, wie er üblicherweise für die Normalgewebstoleranz an spät reagierenden Geweben Anwendung findet. Die Referenzdosis wurde mit 2,0 Gy angegeben, welche der konventionellen Fraktionierung entspricht.

Gemäß Berücksichtigung der isoeffektiven Dosis in Zusammenschau mit der Normalgewebstoleranz im jeweiligen Risikoorgan wurde die Maximaldosis entsprechend begrenzt.

Folgende Risikoorgangrenzdosens wurden festgelegt und bei der Planung berücksichtigt:

Tabelle 2: Objectives - Risikoorgane

Objectives OAR – isoeffektive Dosis			
	Max[Gy]	Vol[%]	W
Myelon	38	100	30/300
Niere li/re	12	25/20	300
Lunge bds.	20	30	300
Leber	30	30	300
Darm	45	0	3
Herz	45	0	300

Vol Volumen

W Weight (Wichtungsfaktor)

Die in der Tabelle aufgeführten Maximaldosen entsprechen der jeweiligen isoeffektiven Dosis. Konventionell fraktioniert entspräche sie folgenden Werten:

Tabelle 3: Objectives Risikoorgane - Referenzdosis

Objectives OAR – Referenzdosis			
	Max[Gy]	Vol[%]	W
Myelon	42	100	30/300
Niere li/re	12	25/20	300
Lunge bds.	20	30	300
Leber	30	30	300
Darm	54	0	3
Herz	54	0	300

Es wurde festgelegt, dass der konformale 3D-Plan fünf Bestrahlungsfelder (davon ein bis zwei individuell konfigurierte Felder zur Erfassung des Boost-Volumens) beinhalten sollte. Auf weitere zusätzliche Einstrahlrichtungen wurde verzichtet, um der palliativen Bestrahlungssituation gerecht zu werden.

Für den IMRT-Plan wurden sechs Felder in Form eines regelmäßigen Sechseckes ausgewählt. Es wurden maximal 50 Segmente zugelassen.

Die minimale offene Feldgröße betrug drei cm², die Mindestanzahl Monitoreinheiten/Segment betrug 3,0. Die kleinste Anzahl von offenen Leaf-Paaren wurde auf zwei festgesetzt.

Die restlichen Parameter entsprachen dem Software-Standard (Oncontra External Beam v4.1 - Software 4.4.0.132, Documentation 4.1.0.11) in der Voreinstellung.

Folgende Richtwerte die Zielvolumina betreffend wurden definiert:

Tabelle 4: Objectives - Zielvolumen

Objectives - Target			
	Min/Max [Gy]	Vol	W
PTV Spect	Min 30	100	3
PTV Boost	Min 45	98	1
PTV Boost	Max 48	5	1

Unten aufgeführte Tabelle zeigt die Referenzdosis unter Berücksichtigung der jeweiligen Fraktionsdosis als Funktion der (physikalischen) Dosis im Tumorgewebe, welches dem Boostvolumen entspricht.

Für das Tumorgewebe wurde ein α/β -Wert von 10,0 angenommen.

Tabelle 5: Umrechnungstabelle isoeffektive Dosis – Referenzdosis Tumorzellen

Umrechnungstabelle Tumorzellen		
15 Frakt.	$d_{\text{Ref}}=2.0 \text{ Gy}$	$\alpha/\beta=10$
D[Gy]	d[Gy]	D_{Ref}[Gy]
30,0	2,0	30,0
31,0	2,1	31,2
32,0	2,1	32,4
33,0	2,2	33,6
34,0	2,3	34,8
35,0	2,3	36,0
36,0	2,4	37,2
37,0	2,5	38,4
38,0	2,5	39,7
39,0	2,6	41,0
40,0	2,7	42,2
41,0	2,7	43,5
42,0	2,8	44,8
43,0	2,9	46,1
44,0	2,9	47,4
45,0	3,0	48,8
46,0	3,1	50,1
47,0	3,1	51,4
48,0	3,2	52,8

In der folgenden Tabelle findet sich eine Übersicht über die Referenzdosis unter Berücksichtigung der jeweiligen Fraktionsdosis als Funktion der (physikalischen) Dosis im Normalgewebe, welches den Risikostrukturen entspricht.

Für das Normalgewebe wurde ein α/β -Wert von 3,0 angenommen.

Tabelle 6: Umrechnungstabelle isoeffektive Dosis - Referenzdosis Normalgewebe

Umrechnungstabelle Normalgewebe		
15 Frakt.	$d_{\text{Ref}}=2.0 \text{ Gy}$	$\alpha/\beta=3$
D[Gy]	d[Gy]	D_{Ref}[Gy]
30,0	2,0	30,0
31,0	2,1	31,4
32,0	2,1	32,9
33,0	2,2	34,3
34,0	2,3	35,8
35,0	2,3	37,3
36,0	2,4	38,9
37,0	2,5	40,5
38,0	2,5	42,1
39,0	2,6	43,7
40,0	2,7	45,3
41,0	2,7	47,0
42,0	2,8	48,7
43,0	2,9	50,5
44,0	2,9	52,2
45,0	3,0	54,0
46,0	3,1	55,8
47,0	3,1	57,7
48,0	3,2	59,5

3.3 SPECT/CT

2,5 Stunden nach intravenöser Verabreichung von etwa 750 MBq ^{99m}Tc (Technetium-99m-Diphosphonopropandicarbonsäure (Tc-99m-DPD)) (TECEOS 13mg/0,23 mg; iba Molecular, CIS bio GmbH, member of IBA group, GIF-SUR-YVETTE CEDEX, France) wurden planare Ganzkörperscans mit Hilfe einer Zweikopfkamera angefertigt. (Siemens Symbia T, Siemens Medical Solutions USA, Inc., Molecular Imaging, 2501 North Barrington Road, Hoffmann Estates, IL 60192-2061, USA). Das Gerät besteht aus einer Röntgenröhre und einem Detektorset und ist in der Lage, mit Gammadetektoren um den Patienten zu rotieren. Die Lagerung im Rahmen der Untersuchung erfolgte in Bestrahlungsposition.

Emissions- (180° SPECT Erfassung, Hochauflösende niedrige-Energie Kollimatoren, Matrix Größe 128 * 128, 3° Winkel, 15 s pro Schicht) und Transmissionsdatensätze wurden sequentiell generiert und mittels entsprechender Software (Hybrid Viewer version 1,1; Hermes Medical Solutions, Stockholm, Sweden) fusioniert.

3.4 Statistische Auswertung

Zur Bearbeitung der erhobenen Daten und Erstellung von Diagrammen diente das Programm Microsoft Excel.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patienten

Ausgewertet wurden 14 Patienten mit 16 Zielvolumina, die zwischen 12/2009 und 03/2011 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Klinikums der LMU München bestrahlt wurden. Die zugrunde liegende Tumorerkrankung war bei fünf Patienten ein Prostatakarzinom (35,7%), bei drei Patientinnen ein Mammakarzinom (21,4%), bei zwei Patienten ein Bronchialkarzinom (14,3%) sowie jeweils ein(e) Patient(in) mit Rektumkarzinom, Nierenzellkarzinom, CUP-Syndrom und DCIS (je 7,1%).

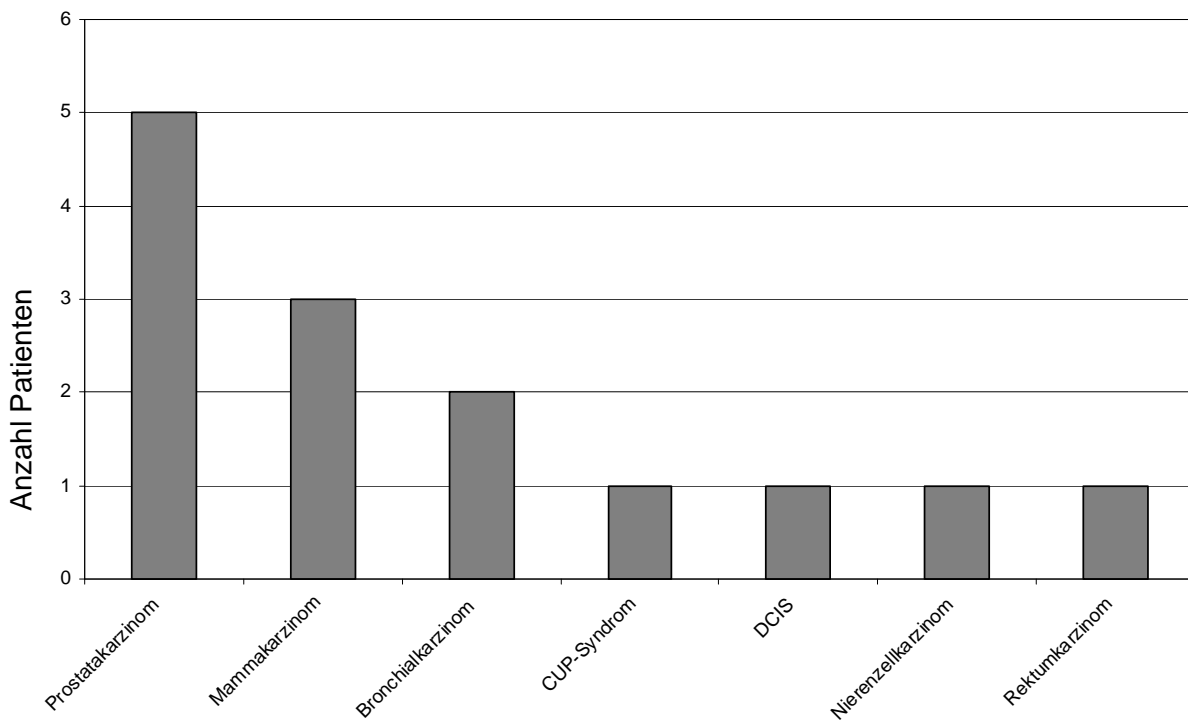


Abbildung 1: Tumorentitäten

Die insgesamt 14 Patienten setzten sich zusammen aus sechs Frauen (42,9%) und acht Männern (57,1%). Bei den Frauen hatten vier Patientinnen ein Mammakarzinom (66,7%), jeweils eine ein Bronchial- bzw. Nierenzellkarzinom (je 16,7%). Bei den Männern bestanden fünf Prostatakarzinome (62,5%) und jeweils ein Bronchialkarzinom, Rektumkarzinom bzw. CUP-Syndrom (jeweils 12,5%).

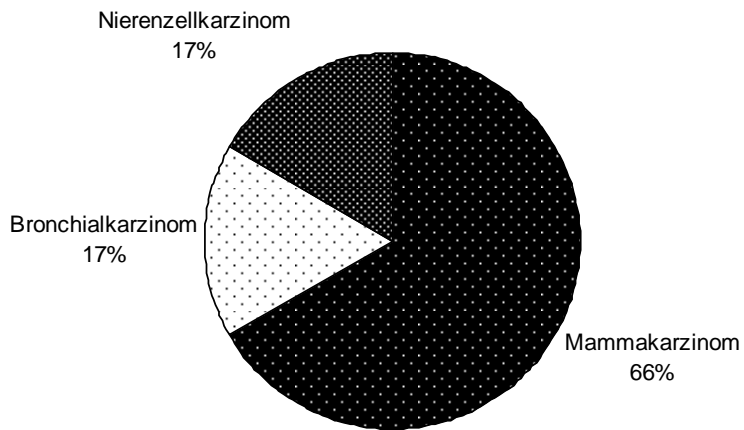


Abbildung 2: Tumorverteilung Frauen

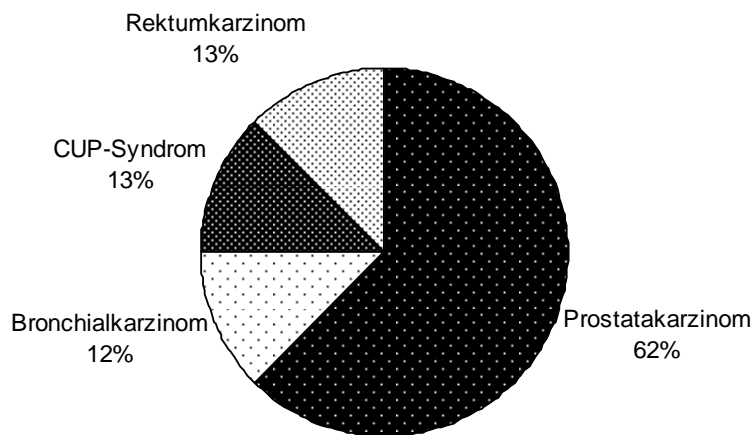


Abbildung 3: Tumorverteilung Männer

4.1.1 Altersverteilung

Das Alter der Patienten betrug bei Durchführung der Radiotherapie zwischen 48 und 86 Jahren, im Mittel 65 Jahre.

Bei den Frauen zeigte sich eine Altersverteilung zwischen 48 und 70 Jahren – im Mittel 60 Jahre.

Die Männer waren zwischen 52 und 86 Jahre – im Mittel 69,9 Jahre alt.

4.1.2 Vorausgegangene Systemtherapie

Neun der 14 Patienten (64,3%) hatten vor Radiotherapie eine Systemtherapie entweder im Sinne einer Chemo- oder Hormontherapie. Eine Chemotherapie war bei fünf Patienten (35,6%) appliziert worden, eine Hormontherapie wurde in sechs Fällen (42,9%) gegeben. Bisphosphonate wurden bei vier Patienten (28,6%) appliziert. Ein Patient (7,1%) hatte aufgrund der diffus bestehenden ossären Metastasierung eine Radionuklidtherapie.

4.1.3 Diagnostik vor Einleitung der Radiotherapie

Bei zehn Patienten (71,4%) wurde eine Computertomographie durchgeführt, vier der Patienten hatten eine Skelettszintigraphie (28,6%). Eine Kernspintomographie wurde in sechs Fällen (42,9%) durchgeführt. Je ein Patient (7,1%) erhielt eine PET/CT beziehungsweise ein konventionelles Röntgenbild der entsprechenden Region. Sieben Patienten (50%) hatten eine Kombination aus den oben aufgeführten Untersuchungen.

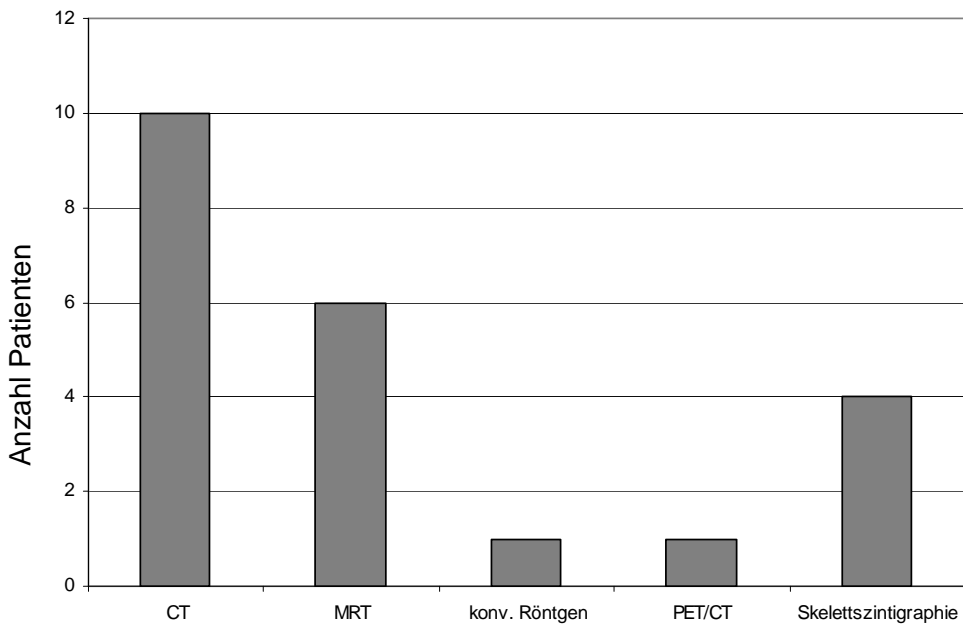


Abbildung 4: Untersuchungen vor Radiotherapie

4.1.4 Differenzierung Knochenmetastasen

Bei 13 Patienten (92,9%) lagen osteolytische Läsionen vor, ein Patient (7,1%) hatte eine osteoblastische Knochenmetastase.

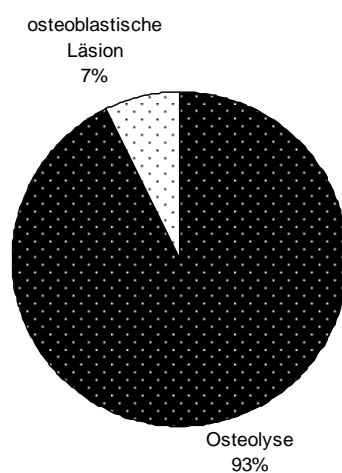


Abbildung 5: Knochenläsionen

4.1.5 Bestrahlungsindikation

Bei zehn Patienten (71%) waren Schmerzen die Indikation zur Radiotherapie, bei vier Patienten (29%) bestanden Osteolysen mit (drohender) Statikgefahr.

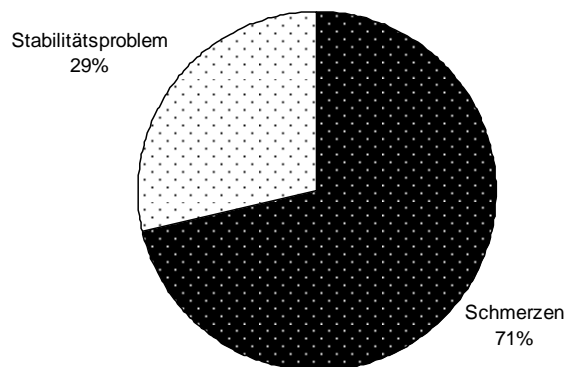


Abbildung 6: Bestrahlungsindikation

4.2 Zielvolumina

In zehn Fällen (62,5%) wurden ossäre Metastasen im Wirbelsäulenbereich bestrahlt, zwei Zielvolumina waren im Becken lokalisiert (12,5%), drei im Bereich des Rippenthorax (18,8%) und eines im Bereich des Femurs links (6,3%).

Die Volumina der PTV ergaben Werte von 69 ml bis 3100 ml ohne SPECT/CT und 43 ml bis 3574 ml mit den Informationen aus dem SPECT/CT.

Die größte Abweichung zeigte sich beim Zielvolumen im Bereich des proximalen Femurs (ohne SPECT/CT 269 ml, mit SPECT/CT 168 ml – Abweichung 37,7%) gefolgt von einem Zielvolumen im Bereich des Rippenthorax (433 ml ohne SPECT/CT, 321 ml mit SPECT/CT – Abweichung 25,9%). Die kleinste Abweichung war im Wirbelsäulenbereich festzustellen (3577 ml ohne SPECT/CT, 3574 ml mit SPECT/CT – Abweichung 0,1%). Ein „Geographical miss“ zeigte sich in keinem der Fälle.

Tabelle 7: Volumenänderung mit/ohne SPECT/CT

Zielvolumina	PTV ohne SPECT/CT [ml]	PTV mit SPECT/CT [ml]	Diff. < 10%	Diff <25%	Diff > 25%	Differenz [%]
8. Rippe rechts ventral	69	43			x	37,7
proximaler Femur links	269	168			x	37,5
8./9. Rippe links	433	321			x	25,9
11. Rippe links ventral	81	65		x		19,8
HWK 6-BWK 3	386	400	x			3,6
Os sacrum	667	689	x			3,3
BWK 9-11	402	397	x			1,2
HWK 1- BWK 1	524	530	x			1,1
LWK 4 - Becken	3100	3070	x			1,0
LWK 2-4	695	689	x			0,9
Os ileum/Acetabulum rechts	1005	997	x			0,8
BWK 8 - LWK 1	1128	1119	x			0,8
LWK 1-3	645	641	x			0,6
BWK 9-11	522	519	x			0,6
LWK 2-4	545	548	x			0,6
BWK 12-Becken	3577	3574	x			0,1

In 18,8% der Zielvolumina ergab sich eine Abweichung von größer als 25%, in 6,3% war die Differenz kleiner als 25%.

Für die zweite Fragestellung wurden folgende Patienten ausgewählt:

Tabelle 8: Übersicht Patienten - Zielvolumina

Patient	ZV	Osteolyse
Pat 1	BWK 9-11	BWK 10
Pat 2	BWK 9-11	BWK 10
Pat 3	LWK 1-3	LWK 2
Pat 4	LWK 2-4	LWK 3
Pat 5	LWK 2-4	LWK 3

Bei zwei (40%) der Patienten befand sich das Zielvolumen im Bereich der BWS und bei vier (60%) im Bereich der LWS.

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die Dosisverteilung im jeweiligen Zielvolumen:

Tabelle 9: Übersicht Dosisverteilung

Patient	PTV Spect				PTV Boost				
	D _{min} [Gy]	D _{max} [Gy]	V _{95%}	D _{ICRU}	D _{Min}	D _{Max}	D _{98%}	D _{ICRU}	
1	23,0	41,3	99,1	30,0	37,2	41,2	37,5	39,5	5F
	27,1	52,7	99,8	30,0	38,0	52,7	38,1	40,1	IMRT
2	21,4	50,6	98,7	30,0	40,8	47,5	41,0	43,2	5F
	27,6	51,8	99,9	30,0	40,7	51,8	41,9	44,1	IMRT
3	17,0	46,4	99,0	30,0	39,9	46,3	39,9	42,0	5F
	26,0	49,1	99,6	30,0	39,9	49,1	39,9	42,0	IMRT
4	27,2	45,0	99,5	30,0	38,5	45,0	39,4	41,5	5F
	25,7	50,1	99,1	30,0	39,8	50,1	40,3	42,4	IMRT
5	28,5	45,3	99,8	30,0	36,6	45,3	38,2	40,2	5F
	26,4	53,5	98,6	30,0	35,7	53,5	37,8	39,8	IMRT

D_{min} Minimaldosis in Gy

D_{max}: Maximaldosis in Gy

V_{95%} Volumen, das mit 95% der Bestrahlungsdosis versorgt wird

D_{ICRU} Zielvolumendosis

D_{98%} Dosis, die 98% des Zielvolumens versorgt

Die mit Hilfe des konventionellen Fünf-Felder-Planes eingestrahlte Gesamtdosis(D_{ICRU}) bewegte sich zwischen 39,5 Gy und 43,2 Gy und entsprach im Mittel einer Gesamtdosis von 41,28 Gy. Mittels IMRT wurden Dosen zwischen 40,1 Gy und 44,1 Gy – im Mittel 41,68 Gy – eingestrahlt.

Bei einem Patienten (20%) war der konventionelle Fünf-Felder-Plan der IMRT überlegen, bei den restlichen vier (80%) konnte in IMRT-Technik eine höhere Dosis appliziert werden.

Die V_{95%} entsprach bei allen Patienten > 98,5%. Die D_{98%} war in konventioneller Technik mindestens 37,5 Gy, maximal 41,0 Gy – im Mittel 39,2 Gy. In IMRT Technik ergab die D_{98%} mindestens 37,8 Gy, maximal 41,9 Gy – im Mittel 39,6 Gy.

Die folgende Tabelle zeigt eine Auflistung der jeweiligen vorhandenen Risikoorgane und deren Belastung. Die aufgeführten Dosen entsprechen der physikalischen Dosis.

Tabelle 10: Übersicht Risikoorganbelastung

Patient	Myelon		Niere li.	Niere re.	Lunge bds.	Leber	Darm
	V _{38,0Gy} [cm ³]	D _{max} [Gy]	V _{12Gy} [%]	V _{12Gy} [%]	V _{20Gy} [%]	V _{30Gy} [%]	V _{45Gy} [cm ³]
1	0,1	38,2	10,9	7,3	X	X	0,0
	0,4	38,8	8,9	9,0	X	X	0,0
2	0,7	38,9	X	X	9,0	1,4	X
	0,3	38,7	X	X	17,0	1,6	X
3	1,2	40,1	X	X	7,3	0,1	X
	1,2	40,3	X	X	13,1	0,1	X
4	0,4	38,5	14,6	22,9	X	X	0,0
	0,7	40,3	20,7	24,4	X	X	0,0
5	0,9	39,7	3,5	24,8	X	0,0	0,0
	0,4	38,4	13,6	18,9	X	0,0	0,0

In der unten aufgeführten Tabelle findet sich eine Übersicht über die Dosis im Boostvolumen und die eingestrahelte Dosis pro Fraktion sowie die daraus resultierende Referenzdosis.

Tabelle 11: Übersicht Dosis pro Fraktion

$\alpha/\beta=10$	PTV Boost			
Patient	D	Fx [Gy]	D _{Ref}	
1	39,5	2,6	41,5	5F
	40,1	2,7	42,4	IMRT
2	43,2	2,9	46,3	5F
	44,1	2,9	47,6	IMRT
3	42,0	2,8	44,8	5F
	42,0	2,8	44,8	IMRT
4	41,5	2,8	44,1	5F
	42,4	2,8	45,3	IMRT
5	40,2	2,7	42,5	5F
	39,8	2,7	41,9	IMRT

Mit der IMRT konnte keine wesentlich höhere Dosis pro Fraktion eingestrahlt werden als mit der konventionellen Technik. Es zeigten sich zwischen den einzelnen strahlentherapeutischen Verfahren Dosisdifferenzen zwischen minus 0,6 Gy und plus 1,3 Gy der erreichten Referenzdosis. In einem Fall zeigte sich keine Abweichung zwischen IMRT und konventioneller 3D-geplanter Strahlentherapie – mittels IMRT konnte bei einem Patienten sogar nur eine geringere biologisch wirksame Dosis eingestrahlt werden.

Die folgende Tabelle zeigt die von der Planungssoftware zur Umsetzung der Vorgaben benötigten Segmente – wie bereits dargestellt wurde die zur Verfügung stehende Segmentzahl vor Planungsbeginn auf 50 beschränkt:

Tabelle 12: Übersicht IMRT-Segmente

Patient	Anzahl Segmente
Pat 1	48
Pat 2	46
Pat 3	47
Pat 4	49
Pat 5	50

5 FALLBEISPIELE

Die folgenden Bilder zeigen eine Osteolyse im Bereich der rechten Hüftregion, dargestellt im Oncentra Masterplan. Abbildung 7 bildet die Knochenmetastase in der Computertomographie ab, in Abbildung 8 ist die gleiche Osteolyse als Mehranreicherung in der SPECT zu sehen. Abbildung 9 zeigt die Fusion der beiden Bilddatensätze, wie sie in der strahlentherapeutischen Routine als Grundlage zur Zielvolumendefinition dienen.



Abbildung 7: CT

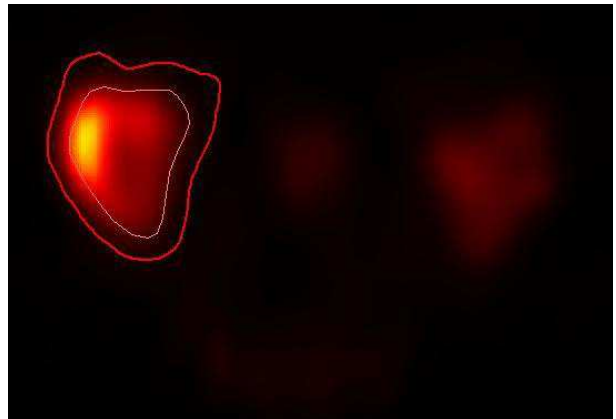


Abbildung 8: SPECT

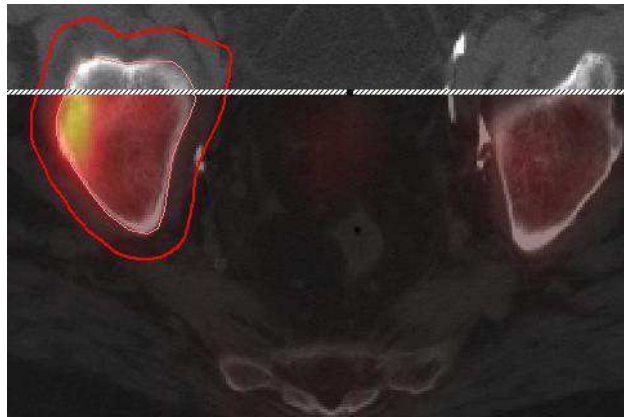


Abbildung 9: Fusion SPECT - CT

In Abbildung 10 zeigt sich eine Osteolyse im Bereich der LWS. Der 3D-Bestrahlungsplan zeigt Isodosenverlauf sowie zugehöriges DVH (Dosis-Volumen-Histogramm).

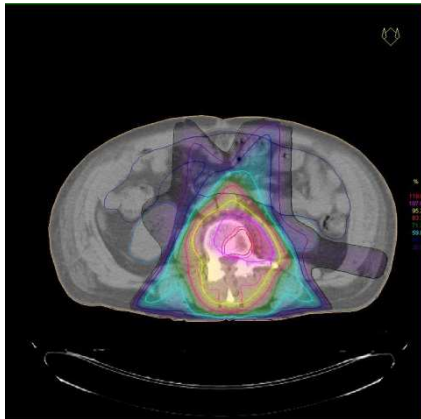


Abbildung 10: 3D-Plan, Isodosenverteilung

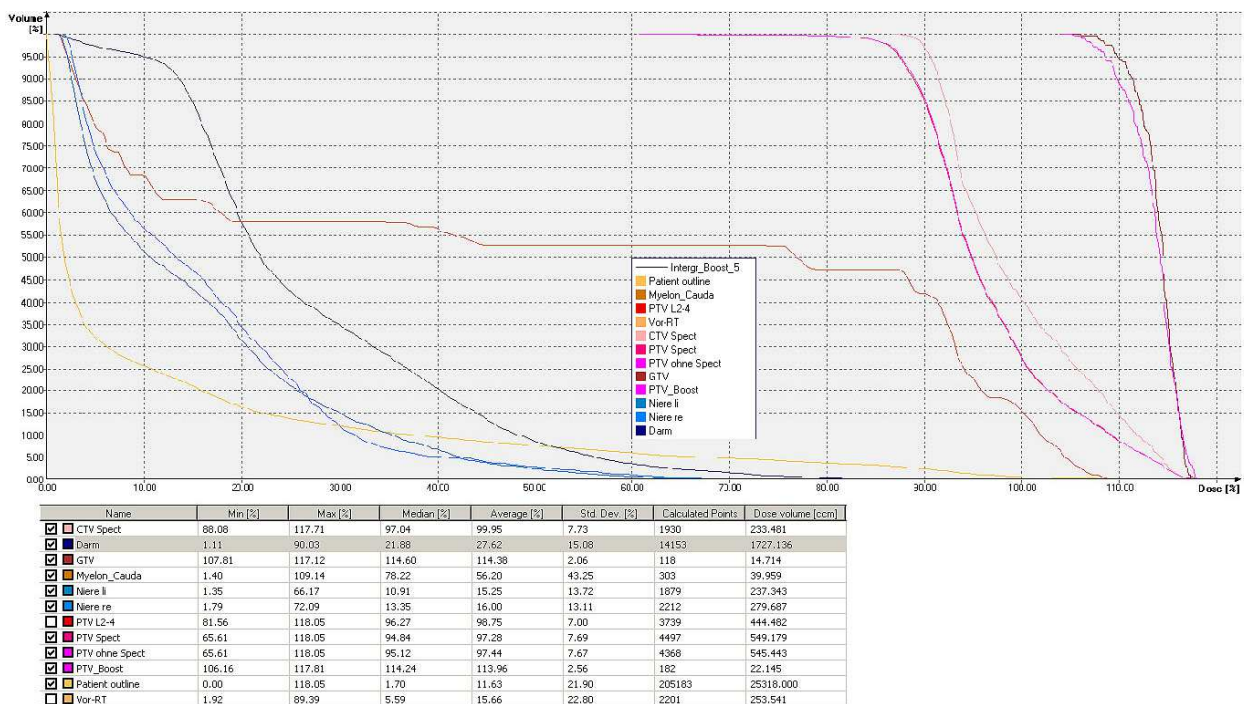


Abbildung 11: 3D-Plan, DVH

Abbildung 12 zeigt das gleiche Zielvolumen im LWS-Bereich, hier erfasst mit einer Bestrahlungsplanung in IMRT-Technik. Zur Darstellung kommen erneut Isodosenverlauf und zugehöriges DVH.

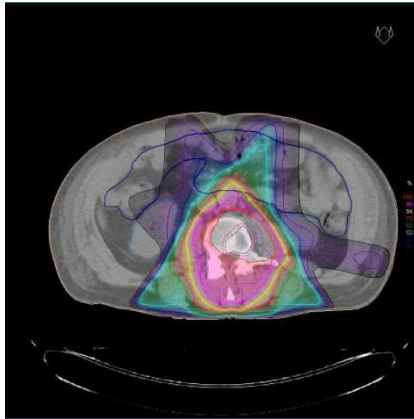


Abbildung 12: IMRT-Plan, Isodosenverteilung

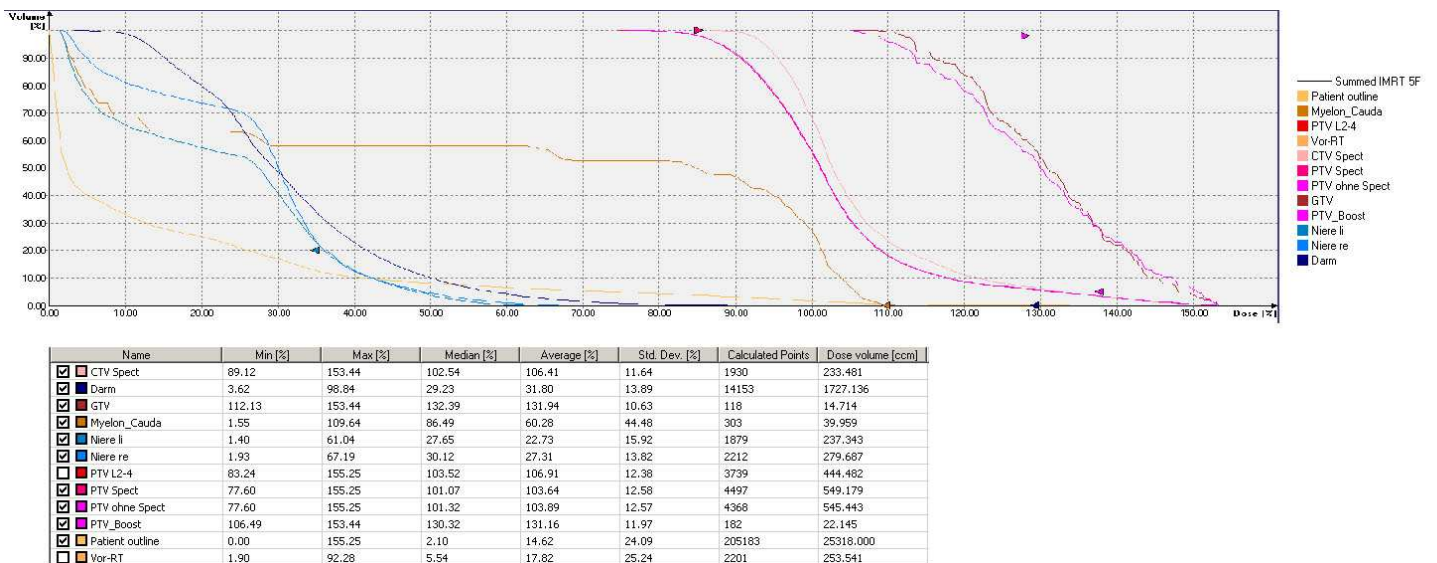


Abbildung 13: IMRT-Plan, DVH

6 DISKUSSION

Ossäre Metastasen treten häufig im Rahmen fortgeschrittener Tumorerkrankungen auf. Insbesondere bei Mamma-, Prostata- und Bronchialkarzinomen findet man bei weiter fortgeschrittenen Tumorerkrankungen Knochenfiliae.

Selbst die kleine Patientenzahl in dieser prospektiven Planungsstudie spiegelt das bekannte statistische Auftreten der ossären Läsionen wider. Die drei häufigsten Tumorentitäten waren Prostata-, Mamma- und Bronchialkarzinom (35,7%, 21,4% und 14,3%).

Da Knochenmetastasen häufig zu Schmerzen und/oder zu einem (drohenden) Stabilitätsverlust führen, stellen sie oft eine Indikation zu einer palliativen Strahlentherapie dar [19-24].

Bei 71% der Studienpatienten bestand eine Bestrahlungsindikation wegen schmerzhafter ossärer Metastasen, bei 29% war eine Statikproblematik der Grund für eine palliative Radiotherapie.

Besonders auf Grund der heterogenen Metastasenlokalisation beziehungsweise wegen des individuellen Schmerzempfindens erscheint es umso wichtiger das Bestrahlungsvolumen individuell an die jeweilige Krankheitssituation des Patienten anzupassen, um so zu einem guten funktionellen Ergebnis zu gelangen. Ziel sind eine zufrieden stellende analgetische Wirkung sowie der Erhalt oder das Erreichen einer Stabilisierung, besonders im Bereich der Wirbelsäule, um (vorübergehenden oder permanenten) neurologischen Ausfällen vorzubeugen.

Früher erfolgte eine Radiotherapie nach vorheriger Zielvolumendefinition mithilfe eines Therapie-simulators (im Wesentlichen einer Röntgendurchleuchtungsanlage), mit deren Hilfe die entweder osteoblastische oder osteolytische Knochenläsion lokalisiert und ein entsprechendes Zielvolumen festgelegt werden konnte [57].

Da sich die klinische Radiologie im Laufe der Zeit auch erst weiter entwickelte, stand in den Anfängen der Radiotherapie zunächst keine Schnittbildgebung (Computer- und Kernspintomographie) im Rahmen der vor Strahlentherapie stattfindenden Diagnostik zur Verfügung. Als Grundlage zur Definition der Bestrahlungsfelder dienten konventionelle Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen, die eine exakte Definition der Knochenmetastase nicht immer ermöglichten.

So war die Zielvolumendefinition in großem Maß abhängig von der klinischen Erfahrung des behandelnden Radioonkologen.

Vor der standardmäßigen Zuhilfenahme der Bildinformationen aus Computer- und Kernspintomographie wurde ein Bestrahlungszielvolumen am Therapiesimulator eher großzügig erfasst, um die subklinische Tumorausbreitung, die trotz des Vorhandenseins konventioneller Röntgenaufnahmen häufig im Verborgenen blieb, adäquat berücksichtigen zu können. Insbesondere deswegen wurden „klassische Feldgrenzen“ festgelegt, die einen gewissen Sicherheitssaum einschließen beziehungsweise eine „anatomische oder funktionelle Einheit“ als Zielstruktur definieren.

Heutzutage ist Erstellung eines CT-gestützten 3D-Planes mit Definition eines GTV (Gross Target Volume), welches der makroskopischen Tumorausdehnung entspricht, eines CTV (Clinical Target Volume), welches den subklinischen Befall berücksichtigt sowie der Konfiguration eines PTV (Planning Target Volume), welches Lagevariationen bei der täglichen Bestrahlung berücksichtigt, Standard.

Durch die deutlich bessere Qualität der diagnostischen (Schnitt-)Bildgebung und ihren breiten Einsatz in der klinischen Routine sind eine exaktere Erfassung des Zielvolumens einerseits sowie eine genauere Definition der Risikostrukturen andererseits möglich geworden. Aufgrund der Tatsache, dass eine bildgestützte 3D-geplante Strahlentherapie den heutigen Goldstandard darstellt, kann das Zielvolumen auf Basis der Röntgendiagnostik besser identifiziert und so mit einer effektiv wirksamen Dosis bei gleichzeitig möglicher adäquater Schonung der Risikostrukturen versorgt werden.

In der täglichen strahlentherapeutischen Routine hat die diagnostische Bildgebung in den letzten Jahren ebenfalls ihren Einsatz gefunden: Wo früher Kontrollaufnahmen nur mittels zweidimensionaler Bildgebung in mäßiger Qualität möglich waren, wird heutzutage immer mehr eine Qualitäts- und Lagekontrolle mittels einer sogenannten Cone-Beam-CT, also einer Computertomographie direkt vor Durchführung der Radiotherapie zum Standard.

In den letzten Jahren wird die „funktionelle“ Bildgebung, die Stoffwechsellvorgänge genauso abbilden kann wie anatomisch-morphologische Gesichtspunkte, immer mehr in die moderne Radioonkologie integriert. Studien der letzten Jahre zeigen, dass bei diversen Tumorentitäten eine deutlich exaktere Zielvolumendefinition durch diese zusätzliche Information erfolgen kann. Es existieren eine Reihe von tumorstoffwechselltypischen Tracern, die je nach Entität eingesetzt werden, um Stoffwechselprozesse abbilden zu können.

Insbesondere die in den letzten Jahren möglich gewordene Korrelation zwischen Schnittbildgebung (insbesondere Computertomographie) und PET machen eine exakte Lokalisation dieser Veränderungen möglich.

In einem Review über den Einsatz der PET/CT in der Radioonkologie fanden Heron und Kollegen heraus, dass mit Hilfe der PET/CT ein besseres prätherapeutisches Staging möglich ist, weshalb es bei einem Drittel der Patienten auch zu einer Änderung des Therapiekonzeptes kommt. Des Weiteren ist durch die biologische Information eine exaktere Zielvolumendefinition möglich. Überprüft wurde der Einsatz der PET/CT unter anderem bei Kopf-Hals-Tumoren, Lungen- und Ösophaguskarzinom sowie beim Rektumkarzinom [58].

Für das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom spielt die PET/CT im prätherapeutischen Staging mittlerweile eine entscheidende Rolle, insbesondere was die Ausbreitungsdiagnostik im Mediastinum anbelangt. So findet diese Methode auch in der Bestrahlungsplanung immer breiteren Einsatz: Eine exaktere Zielvolumendefinition – besonders im Bereich der mediastinalen Lymphabflusswege – wird so möglich [59].

Für die Bestrahlungsplanung bei malignen Gliomen konnten Niyazi und Kollegen in ihrer Studie zeigen, dass eine FET/PET-basierte Bestrahlungsplanung zu einer Änderung des Zielvolumens sowohl in der Größe als auch in der geometrischen Lokalisation führt [60].

So ist auch mithilfe des SPECT/CTs und dem dort eingesetztem ^{99m}Tc-MDP als knochenstoffwechselfunktionell typischem Tracer eine exakte(re) Korrelation zwischen anatomisch-morphologischer und stoffwechselfunktioneller beziehungsweise biologischer Veränderung möglich geworden.

Nun stellte sich die Frage, ob auch hier die Zuhilfenahme der neu gewonnenen „biologischen“ Information wie bei anderen Entitäten zu einer Änderung der Zielvolumendefinition führt.

Selbst mit einer CT-gestützten Bestrahlungsplanung sowie prätherapeutischen Schnittbildgebung, die heutzutage zum Standard in der Vorbereitung einer Radiotherapie von Knochenmetastasen gehören, ist eine exakte Definition der osteolytischen Läsionen nicht immer adäquat möglich, sodass noch immer eine eher großzügige Erfassung der ossären Veränderungen erfolgt.

Bei Knochenmetastasen im Bereich der Wirbelsäule erstreckt sich das Zielvolumen über den/die befallenen Wirbelkörper sowie des jeweils darüber und darunter liegenden Wirbels. Bei Gelenken erfasst das Bestrahlungsvolumen immer die funktionelle anatomische Einheit, z. B. wird bei einer ossären Veränderung im Bereich des Femurkopfes das komplette ipsilaterale Hüftgelenk bestrahlt, um bei einem Fortschreiten der Metastasierung/unzureichender Wirkung der Strahlentherapie inadäquate Feldanschlüsse beziehungsweise Feldüberschneidungen zu vermeiden.

Diese strahlentherapeutischen Grundsätze wurden in dieser Studie immer berücksichtigt.

Bei der Mehrzahl der Patienten und damit auch der Zielvolumina handelte es sich um Knochenmetastasen im Bereich der Wirbelsäule. Auch hier zeigte sich eine Übereinstimmung mit der bereits in mehreren Studien beschriebenen statistischen Verteilung von Knochenmetastasen.

Aufgrund der Berücksichtigung der „klassischen Feldgrenzen“ ergibt sich die in 75% dokumentierte geringe Abweichung (Differenz kleiner als 10%) der Zielvolumina im untersuchten Patientengut.

Lediglich bei Läsionen im Bereich der langen Röhrenknochen bzw. der Rippen ergaben sich größere Abweichungen. Dies lässt sich dadurch begründen, dass in diesen Bereichen keine definierten bzw. standardisierten Zielvolumengrenzen beachtet werden mussten und so ganz konkret die Ausdehnung der Knochenmetastase berücksichtigt wurde.

Besonders bei Knochenmetastasen außerhalb der Wirbelsäule bzw. ohne Berücksichtigung von anatomischen/funktionellen Einheiten scheint das Hinzuziehen der Bildinformationen aus dem SPECT/CT zu einer exakteren Zielvolumendefinition zu führen.

Im Vergleich zur konventionellen 3D-geplanten Radiotherapie hat die IMRT für spezielle Indikationsstellungen Vorteile sowohl in der Erfassung irregulär konfigurierter Zielvolumina als auch in der Schonung umliegender Risikostrukturen gezeigt.

Mittels der IMRT als Weiterentwicklung der 3D-geplanten Strahlentherapie wird eine weitere Optimierung in der Erfassung des Zielvolumens bei gleichzeitiger Schonung der Normalgewebe erreicht, da sich besonders irregulär geformte Volumina bzw. Volumina in unmittelbarer Nachbarschaft zu Risikostrukturen (z.B. im HNO-Bereich) besser erfassen lassen. Wo früher Kompromisse durch die anatomische Lagebeziehung der Organe untereinander eingegangen werden mussten, lässt sich durch den Einsatz moderner Strahlentherapietechniken eine ausreichend wirksame Dosis applizieren. Die meisten Erfahrungen in der klinischen Routine liegen für Schädel-Basis-Tumoren, Tumoren im HNO-Bereich sowie für das Prostatakarzinom vor [61].

So sind bei Patienten mit Prostatakarzinom eine Dosisescalation und damit eine bessere lokale Kontrolle ohne Erhöhung der Risikoorganbelastung durch eine Radiotherapie in IMRT-Technik möglich geworden [62-64].

Bei Kopf-Hals-Tumoren hat die IMRT ebenfalls einen hohen Stellenwert in der klinischen Routine gefunden, insbesondere deswegen, weil Primärtumor und eventuelle Lymphknotenmetastasen oft eine komplexe anatomische Ausdehnung aufweisen, umliegende Risikostrukturen in unmittelbarer Nachbarschaft liegen und es sich um kurative Behandlungskonzepte handelt, die einer ausreichend hohen Dosis bedürfen.

Als Beispiel kann man die mittels IMRT möglich gewordene Parotidenschonung nennen, deren Funktionserhalt mit einer Erhaltung einer guten Lebensqualität für den Patienten verbunden ist [65, 66].

Demgegenüber steht der Einsatz der IMRT bei der Brust-Bestrahlung. In einer einzelnen randomisierten Studie wurde eine konventionelle 2D-geplante Radiotherapie mit einer Bestrahlung in IMRT-Technik verglichen. Durch den Einsatz der IMRT ergab sich eine geringere Hauttoxizität. Die Wertigkeit bleibt fraglich, da nach üblicher 3D-Planung kaum Hauttoxizitäten auftreten und eine 2D-geplante Bestrahlung heutzutage nicht mehr angewandt wird [67].

Liegen jedoch Brustdeformitäten vor, kann der Einsatz der IMRT Vorteile bringen. Insgesamt stellt die IMRT bei der Brust-Bestrahlung keinen Behandlungsstandard dar [9].

Die hier erhobenen Daten zeigen, dass mithilfe einer konventionellen 3D-geplanten Strahlentherapie (Fünf-Felder-Plan) ein integrierter Boost beziehungsweise eine lokale Dosiserhöhung im Bereich der manifesten Osteolyse umzusetzen ist. Die IMRT bietet – im Rahmen des hier vorher auf sechs Felder beschränkten Planes – lediglich den Vorteil einer homogeneren Erfassung des Zielvolumens, der jedoch bei gleichzeitig bestehender höherer Belastung der umliegenden Risikostrukturen zu diskutieren bleibt.

In einem Fall ergab sich durch den Einsatz der Radiotherapie in IMRT-Technik kein Vorteil. Mit der konventionell 3D-geplante Radiotherapie konnte sogar eine höhere Dosis eingestrahlt werden, bevor eine Limitierung durch die Risikostrukturen eintrat, woraus sich schließen lässt, dass individuell-anatomische Gegebenheiten eine große Rolle zu spielen scheinen.

Ein weiteres Problem der Auswertung liegt möglicherweise in der Beschränkung der Feldanordnung bzw. Feldanzahl, die hier jedoch bewusst gewählt wurde. Bei der 3D-konformalen Bestrahlungsplanung ergeben sich möglicherweise darüber hinausgehend individualisierte Pläne je nach ausführender Person und deren „Tagesform“.

Welchen mittel- bis langfristigen Effekt die beobachtete höhere Niedrigdosis-Belastung im Bereich der umliegenden Normalgewebe haben kann, ist derzeit nicht bekannt. Hier muss berücksichtigt werden, dass bei allen Patienten eine palliative Gesamtsituation vorlag. Wegen der daraus resultierenden eingeschränkten Lebenserwartung bleibt es fraglich, inwieweit diese Effekte im hier untersuchten Patientenkollektiv eine Rolle spielen.

7 SCHLUSSFOLGERUNG

Die Hinzunahme der SPECT/CT – Bildinformation bzw. die mithilfe dieses Verfahrens mögliche Abbildung der Tumorbiologie kann bei Zielvolumina im Bereich der langen Röhrenknochen oder Radiotherapie von Knochenmetastasen in den Rippen zu Veränderungen in der Zielvolumendefinition führen. Um weitere Aussagen hinsichtlich einer genaueren/besseren Radiotherapie treffen zu können, werden jedoch weitere Studien benötigt.

Bei ossären Wirbelkörpermetastasen ergibt sich durch eine Radiotherapie in IMRT-Technik ein kleiner Vorteil in einer homogeneren Erfassung des Zielvolumens. Die gleichzeitig beobachtete höhere Normalgewebsbelastung im Niedrigdosisbereich, die sich erst nach einer längeren Latenzzeit klinisch manifestieren kann, ist wahrscheinlich in der bei ossären Metastasen vorliegenden palliativen Gesamtsituation und der damit eingeschränkten Lebenserwartung der Patienten vernachlässigbar.

8 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit galt es zwei Fragestellungen zum Thema der bildgeführten Strahlentherapie zur Optimierung der Behandlung von Knochenmetastasen, also der Zielvolumendefinition unter Zuhilfenahme der Daten aus der SPECT/CT, zu beantworten:

Mehrere Arbeiten der letzten Jahre zeigen, dass sich durch Hinzunahme der biologischen Informationen aus der (FDG-)PET/CT eine Änderung des zu bestrahlenden Zielvolumens ergeben kann, wodurch eine exaktere Erfassung des Tumolvolumens einerseits und eine bessere Schonung der umliegenden Normalgewebe andererseits möglich wird.

Die SPECT(/CT) als Instrument der modernen bildgebenden Diagnostik bietet ähnlich der PET(/CT) durch den Einsatz des knochenspezifischen Tracers Technetium-99m-Diphosphonopropandicarbon-säure (Tc-99m-DPD) die Möglichkeit neben morphologischen auch biologische Prozesse abzubilden. Mittels der Kombination des Verfahrens mit einer Computertomographie ergibt sich darüber hinaus die Möglichkeit entsprechende Veränderungen der Knochenstruktur durch eine Untersuchung zu erfassen und die mittels Szintigraphie nachweisbaren stoffwechselfypischen Anreicherungen mit den in der CT erfassten Läsionen zu korrelieren. Dadurch wird eine exaktere anatomisch-topographische Zuordnung möglich.

Die Indikation zu einer palliativen Strahlentherapie ossärer Metastasen besteht bei symptomatischen osteolytischen oder osteoblastischen Läsionen, respektive schmerzhaften und/oder die Stabilität oder (neurologische) Funktion bedrohenden tumorösen Knochenveränderungen.

In der ersten Fragestellung wurde zunächst in Unkenntnis der Daten aus der SPECT/CT das zu bestrahlende Zielvolumen nach den derzeitigen Standards mit Hilfe konventioneller radiologischer Methoden (Röntgenaufnahme, CT, MRT, Szintigraphie sowie klinischer Aspekte) festgelegt. In einem zweiten Schritt wurde die zusätzliche biologische Information aus der SPECT/CT mit ins Kalkül gezogen und eine Bewertung hinsichtlich der sich ergebenden Zielvolumenänderung vorgenommen. Durch die weiterhin bestehenden radiotherapeutischen Standards in der Zielvolumendefinition – Erfassung eines Sicherheitssaumes im Bereich der Wirbelsäule im Sinne des sich darüber und darunter befindlichen Wirbelkörpers bzw. der kompletten Erfassung eines Gelenkes als anatomische Einheit – ergab sich lediglich eine größere Abweichung des Zielvolumens im Bereich der langen Röhrenknochen bzw. der Rippen.

In der zweiten Fragestellung dieser Arbeit galt es herauszufinden, ob ein simultaner integrierter Boost im Bereich einer Wirbelkörper-Osteolyse mittels konventioneller Radiotherapieplanung umzusetzen ist und ab welcher Dosis eine Limitierung durch die umgebenden Risikostrukturen besteht. Zusätzlich wurden die IMRT und die konventionelle 3D-geplante Radiotherapie miteinander verglichen. Insbesondere die Frage einer besseren Zielvolumenabdeckung mittels IMRT und das potentiell mögliche Einstrahlen einer höheren Dosis galt es zu beantworten.

Zunächst wurde also mithilfe der SPECT/CT-Daten die osteolytische Wirbelkörperläsion exakt detektiert und als Boostvolumen definiert. Im Anschluss daran wurden jeweils ein konventioneller 3D-Plan sowie ein IMRT-Plan zur Erfassung des gewünschten Zielvolumens erstellt und diese miteinander verglichen. Um der palliativen Gesamtsituation gerecht zu werden, wurde die Bestrahlungsfelderanzahl auf jeweils fünf bzw. sechs limitiert.

Die erhobenen Daten zeigen, dass sowohl mittels eines konventionellen 3D-Plans als auch mit der IMRT ein integrierter Boost umzusetzen ist. Die IMRT bietet den Vorteil einer homogeneren Erfassung des Zielvolumens, der jedoch bei gleichzeitig bestehender höherer Belastung der umliegenden Risikostrukturen zu diskutieren bleibt. Individuelle anatomische Gegebenheiten scheinen darüber hinaus eine große Rolle zu spielen.

Zusammenfassend kann man schlussfolgern, dass die Hinzunahme der SPECT/CT bei Zielvolumina im Bereich der langen Röhrenknochen oder Radiotherapie von Knochenmetastasen in den Rippen zu Veränderungen in der Zielvolumendefinition führen kann.

Bei ossären Wirbelkörpermetastasen ergibt sich durch eine Radiotherapie in IMRT-Technik ein kleiner Vorteil in Form einer homogeneren Erfassung des Zielvolumens bei einer gleichzeitig beobachteten höheren Normalgewebsbelastung im Niedrigdosisbereich.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tumorentitäten	31
Abbildung 2: Tumorverteilung Frauen	32
Abbildung 3: Tumorverteilung Männer	32
Abbildung 4: Untersuchungen vor Radiotherapie	34
Abbildung 5: Knochenläsionen	34
Abbildung 6: Bestrahlungsindikation	35
Abbildung 7: CT	40
Abbildung 8: SPECT	40
Abbildung 9: Fusion SPECT - CT	40
Abbildung 10: 3D-Plan, Isodosenverteilung	41
Abbildung 11: 3D-Plan, DVH	41
Abbildung 12: IMRT-Plan, Isodosenverteilung	42
Abbildung 13: IMRT-Plan, DVH	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Isoeffektive Dosis - Übersicht	19
Tabelle 2: Objectives - Risikoorgane	26
Tabelle 3: Objectives Risikoorgane - Referenzdosis	27
Tabelle 4: Objectives - Zielvolumen	27
Tabelle 5: Umrechnungstabelle isoeffektive Dosis – Referenzdosis Tumorzellen	28
Tabelle 6: Umrechnungstabelle isoeffektive Dosis - Referenzdosis Normalgewebe	29
Tabelle 7: Volumenänderung mit/ohne SPECT/CT	36
Tabelle 8: Übersicht Patienten - Zielvolumina	36
Tabelle 9: Übersicht Dosisverteilung	37
Tabelle 10: Übersicht Risikoorganbelastung	38
Tabelle 11: Übersicht Dosis pro Fraktion	38
Tabelle 12: Übersicht IMRT-Segmente	39

Abkürzungsverzeichnis

BED	biologisch effektive Dosis
BWK	Brustwirbelkörper
BWS	Brustwirbelsäule
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
CUP	Cancer Of Unknown Primary
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DVH	Dosis - Volumen - Histogramm
FDG	Fluordesoxyglukose
FET	Fluorethyltyrosin
GTV	Gross Target Volume
HWK	Halswirbelkörper
HWS	Halswirbelsäule
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
MLC	Multi-Leaf-Collimator
MRT	Magnetresonanztomographie
OAR	Organs At Risk
PET	Positronenemissionstomographie
PTV	Planning Target Volume
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
WHO	World Health Organisation

Literaturverzeichnis

1. DeVita, V.T., S. Hellman, and S.A. Rosenberg, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, in *Metastatic cancer to the bone* 2005, Lippincott Williams & Wilkins (LWW). p. 3120.
2. Porter, A.T. and M. David, *Palliative Care for Bone, Spinal Cord, Brain And Liver Metastases*, in *Clinical Radiation Oncology*, L. Gunderson, Tepper J., Editor 2007. p. 437-449.
3. Treiber, M., R. Krempien, and M. Wannemacher, *Knochenmetastasen*, in *Strahlentherapie*, M. Wannemacher, J. Debus, and F. Wenz, Editors. 2007. p. 745-754.
4. Agarawal, J.P., et al., *The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2006. **18**(10): p. 747-60.
5. Saarto, T., et al., *Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastases*. Eur J Pain, 2002. **6**(5): p. 323-30.
6. Hansmann, H.J., et al., *[Radiologic diagnosis of bone metastases]*. Orthopade, 1998. **27**(4): p. 224-30.
7. Blair, R.J. and J.G. McAfee, *Radiological detection of skeletal metastases: radiographs versus scans*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1976. **1**(11-12): p. 1201-5.
8. Rosenthal, D.I., *Radiologic diagnosis of bone metastases*. Cancer, 1997. **80**(8 Suppl): p. 1595-607.
9. Adamietz, I.A. and F. P., *Palliative Radiotherapie*, in *Radioonkologie*, M.M. Bamberg M., Sack H., Editor 2009, W. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York. p. 1065-1106.
10. Twycross, R.G., *Analgetics and relief of bone pain*, in *Bone metastases - monitoring and treatment*, B.A.P.S. Stoll, Editor 1983, Raven Press: New York. p. 289-310.
11. Whitehouse, J.M., *Site-dependent response to chemotherapy for carcinoma of the breast*. J R Soc Med, 1985. **78 Suppl 9**: p. 18-22.
12. Grauer, A. and R. Ziegler, *[Biphosphonate therapy in the management of skeletal metastases]*. Orthopade, 1998. **27**(4): p. 231-9.
13. Stopeck, A.T., et al., *Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(35): p. 5132-9.
14. Harrington, K.D., *Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy*. Cancer, 1997. **80**(8 Suppl): p. 1614-27.
15. Sim, F.H., *Diagnosis and management of metastatic bone disease* 1990, New York: Raven Press

16. Leddy, E.T., *The roentgen treatment of metastasis to the vertebrae and the bones of the pelvis from carcinoma of the breast*. American Journal of Roentgenology and Radium Therapy, 1930. **24**: p. 657-672.
17. Rieden, K., *Knochenmetastasen. Radiologische Diagnostik, Therapie und Nachsorge* 1988, Springer: Berlin Heidelberg New York.
18. Adamietz, I.A., *Skelettmastasen: derzeitige Behandlungsmöglichkeiten*. mta, 1999. **14**: p. 259-264.
19. Sack, H. and N. Thesen, *Kapitel Knochen*, in *Bestrahlungsplanung* 1998, G.Thieme: New York. p. 251-252.
20. Frassica, D.A., *General principles of external beam radiation therapy for skeletal metastases*. Clin Orthop Relat Res, 2003(415 Suppl): p. S158-64.
21. Chow, E., et al., *Would larger radiation fields lead to a faster onset of pain relief in the palliation of bone metastases?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(5): p. 1563-6.
22. Koswig, S., et al., *[Palliative radiotherapy of bone metastases. A retrospective analysis of 176 patients]*. Strahlenther Onkol, 1999. **175**(10): p. 509-14.
23. Arcangeli, G., et al., *Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **42**(5): p. 1119-26.
24. McQuay, H.J., et al., *Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases*. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, 2008(3. Art. No.: CD001793.).
25. Adamietz, I.A., O. Schneider, and R.P. Muller, *Results of a nationwide survey on radiotherapy of bone metastases in Germany*. Strahlenther Onkol, 2002. **178**(10): p. 531-6.
26. Sze, W.M., et al., *Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy--a systematic review of randomised trials*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2003. **15**(6): p. 345-52.
27. Tong, D., L. Gillick, and F.R. Hendrickson, *The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group*. Cancer, 1982. **50**(5): p. 893-9.
28. Hoskin, P.J., et al., *A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain*. Radiother Oncol, 1992. **23**(2): p. 74-8.
29. Price, P., et al., *Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases*. Radiother Oncol, 1986. **6**(4): p. 247-55.
30. Milker-Zabel, S., et al., *Clinical results of retreatment of vertebral bone metastases by stereotactic conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **55**(1): p. 162-7.
31. Andic, F., et al., *A dosimetric comparison of different treatment plans of palliative spinal bone irradiation: analysis of dose coverage with respect to ICRU 50 report*. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2009. **28**.

32. Schnabel, K., *Leitlinien der Radioonkologie*, in *Strahlentherapie von Knochenmetastasen. Metastatische Myelonkompression*, K.Q.i.d. Radioonkologie", Editor 1998, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, AWMF.
33. Hoederath, A., *Strahlentherapie*, in *Palliative Strahlentherapie*, S.H. Scherer E., Editor 1996, Springer: Berlin. p. 897-920.
34. Rieden, K., et al., [*The radiotherapeutic effect on bone metastases in relation to the frequency of metastases, sites of metastases and histology of the primary tumor*]. *Strahlenther Onkol*, 1989. **165**(5): p. 380-5.
35. Schratte-Sehn, A.U. and R. Kielhauser, [*The cobalt-60 irradiation of skeletal metastases--conventional fractionation versus accelerated hyperfractionation*]. *Strahlenther Onkol*, 1991. **167**(2): p. 89-92.
36. Weber, W., et al., [*The percutaneous irradiation of osteolytic bone metastases--a course assessment*]. *Strahlenther Onkol*, 1992. **168**(5): p. 275-80.
37. Hendrickson, F.R., *Painful bony metastases: efficiency of radiotherapy assessed by the patients*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983. **9**(12): p. 1975-6.
38. Zabel, A., et al., *Comparison of forward planned conformal radiation therapy and inverse planned intensity modulated radiation therapy for esthesioneuroblastoma*. *Br J Radiol*, 2002. **75**(892): p. 356-61.
39. Units, I.C.o.R., Measurements, and I.C.o.R. Units, *ICRU report1993: International Commission on Radioation Units and Measurements*.
40. Units, I.C.o.R. and Measurements, *Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy*1999: International Commission on Radiation Units and Measurements.
41. Partridge, M., et al., *An intercomparison of IMRT delivery techniques: a case study for breast treatment*. *Phys Med Biol*, 2001. **46**(7): p. N175-185.
42. Herrmann, T., M. Baumann, and W. Dörr, *Strahlenwirkung auf Zellen*, in *Klinische Strahlenbiologie*2006, Urban und Fischer. p. 11-45.
43. Jones, B., et al., *Biological equivalent dose assessment of the consequences of hypofractionated radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **47**(5): p. 1379-84.
44. Herrmann, T., M. Baumann, and D. W., *Strahlenwirkung auf Normalgewebe*, in *Klinische Strahlenbiologie*2006, Urban und Fischer. p. 79-128.
45. Strobel, K., et al., *Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused with CT*. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. **188**(5): p. W467-74.
46. Rybak, L.D. and D.I. Rosenthal, *Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases*. *Q J Nucl Med*, 2001. **45**(1): p. 53-64.
47. Savelli, G., et al., *Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions*. *Q J Nucl Med*, 2001. **45**(1): p. 27-37.

48. Lardinois, D., et al., *Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography*. N Engl J Med, 2003. **348**(25): p. 2500-7.
49. Reinhardt, M.J., et al., *Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients*. J Clin Oncol, 2006. **24**(7): p. 1178-87.
50. Antoch, G., et al., *Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET*. J Clin Oncol, 2004. **22**(21): p. 4357-68.
51. Grosu, A.L., et al., *Positron emission tomography for radiation treatment planning*. Strahlenther Onkol, 2005. **181**(8): p. 483-99.
52. Schillaci, O., et al., *Is SPECT/CT with a hybrid camera useful to improve scintigraphic imaging interpretation?* Nucl Med Commun, 2004. **25**(7): p. 705-10.
53. Utsunomiya, D., et al., *Added value of SPECT/CT fusion in assessing suspected bone metastasis: comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT*. Radiology, 2006. **238**(1): p. 264-71.
54. Hasegawa, B.H., et al., *Dual-modality imaging of cancer with SPECT/CT*. Technol Cancer Res Treat, 2002. **1**(6): p. 449-58.
55. Bailey, E., I. HoShon, and P. Roach, *Additional benefit of SPECT/CT in bone scanning of metastatic renal cell carcinoma*. Clin Nucl Med, 2007. **32**(5): p. 411-4.
56. Bocher, M., et al., *Gamma camera-mounted anatomical X-ray tomography: technology, system characteristics and first images*. Eur J Nucl Med, 2000. **27**(6): p. 619-27.
57. Sack, H. and N. Thesen, *Bestrahlungsplanung*1993: G.Thieme : New York.
58. Heron, D.E., et al., *PET-CT in radiation oncology: the impact on diagnosis, treatment planning, and assessment of treatment response*. Am J Clin Oncol, 2008. **31**(4): p. 352-62.
59. De Ruyscher, D., et al., *PET scans in radiotherapy planning of lung cancer*. Lung Cancer, 2012. **75**(2): p. 141-5.
60. Niyazi, M., et al., *FET-PET for malignant glioma treatment planning*. Radiother Oncol, 2011. **99**(1): p. 44-8.
61. Thilmann, C.O., U., *Intensitätsmodulierte Strahlentherapie*2007: Wannemacher M.; Debus, J., Wenz F.
62. Zelefsky, M.J., et al., *Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer*. Radiother Oncol, 2000. **55**(3): p. 241-9.
63. Zelefsky, M.J., et al., *High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **53**(5): p. 1111-6.

64. Zelefsky, M.J., et al., *Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(4): p. 1124-9.
65. Mendenhall, W.M., R.J. Amdur, and J.R. Palta, *Intensity-modulated radiotherapy in the standard management of head and neck cancer: promises and pitfalls*. J Clin Oncol, 2006. **24**(17): p. 2618-23.
66. Murdoch-Kinch, C.A., et al., *Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **72**(2): p. 373-82.
67. Pignol, J.P., et al., *A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis*. J Clin Oncol, 2008. **26**(13): p. 2085-92.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Claus Belka danke ich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Erstellung des vorausgehenden Ethikvotums sowie bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit. Herr Prof. Belka war immer für mich ansprechbar und konnte mir mit seinen Vorschlägen bzw. konstruktiven Beiträgen sehr weiterhelfen.

Des Weiteren danke ich Herrn Dipl. Phys. Wolfgang Haimerl für die Erstellung der Bestrahlungspläne und seine fachkundige Unterstützung bei EDV-technischen Belangen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. med. Vera Graute aus der Klinik für Nuklearmedizin der LMU München, die mir immer zur Seite gestanden und die Studienpatienten auch im Rahmen der Durchführung des SPECT/CTs betreut hat.

Insbesondere gilt mein Dank den Studienpatienten, ohne die die Erstellung dieser Arbeit gar nicht möglich gewesen wäre.

Zum Schluss möchte ich mich ganz besonders bei meinem Mann Andreas, der immer ein offenes Ohr für mich hatte und bei meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben, bedanken.