

Luise Langhans, geb. Kleinwächter

Dr. med.

## **Planvergleich von zwei Photonentherapie- und einem Protonentherapie-Verfahren bei lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom**

Geboren am 27.12.1983 in Jena

Staatsexamen am 26.05.2010 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Klaus Herfarth

Es wurden in einer Planvergleichsstudie die Vor- und Nachteile in der Dosisverteilung von drei verschiedenen Radiotherapie-Verfahren bei lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom untersucht und untereinander verglichen. Die Verfahren sind zum einen die Photonen-Verfahren 3D-konformale Radiotherapie (CRT) und intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), zum anderen die 3D-intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT).

### Als Material

standen die Planungs-CT-Datensätze von 14 Patienten, die Planungssysteme „VIRTUOS“ und „KonRad“ sowie die Dosisberechnungs-Algorithmen für Photonen nach dem Superpositionsverfahren und für Protonen nach dem Verfahren „pencil beam“ zur Verfügung. Die Planungssysteme simulierten den Einsatz von Teilchenbeschleunigern (Linearbeschleuniger oder Zyklotron bzw. Synchrontron), einer „gantry“ für Photonen und einer für Protonen, einem „multi leaf collimator“ (MLC) mit einer effektiven Leafbreite von 1 cm, Keilfiltern und einem „range shifter“.

### Die Methoden

bestanden aus dem Erstellen von Radiotherapieplänen nach den drei genannten Verfahren. Für alle Patienten wurden nach allen drei Verfahren je ein Primärplan mit einer verschriebenen Dosis von 50 CGE und ein Boostplan mit einer verschriebenen Dosis von 16 CGE erstellt. Die Pläne waren konzipiert für eine Fraktionierung mit Einzeldosen von 2 CGE über einen Zeitraum von sechseinhalb Wochen für Primär- und Boostplan zusammen. Der Primärplan hat als Zielvolumen das „planning target volume“ (PTV), welches neben dem makroskopischen Tumor noch die primären Lymphabflusswege enthält. Der Boostplan hat als Zielvolumen das Boostvolumen, welches den makroskopischen Tumor enthält. Es wurden für alle Pläne die virtuellen Messdaten für den Vergleich herangezogen, unabhängig davon, ob ein Plan beim Patienten zur Anwendung kam oder nicht.

Es wurden Parameter, die die Versorgung der Zielvolumina mit der therapeutischen Dosis anzeigen sollten, und Parameter, die die Schonung der Risikoorgane anzeigen sollten, verwendet. Für den statistischen Vergleich wurde der Friedman-Test durchgeführt. Bei statistisch auffälligen Ergebnissen schloss sich ein paarweiser Vergleich nach Wilcoxon und Wilcox an.

Die CRT-Pläne wurden vollständig mit dem Planungssystem „VIRTUOS“ mittels Vorwärtsplanung erstellt. Es wurden drei Einstrahlrichtungen mit Hilfe einer „gantry“ gewählt. „VIRTUOS“ simulierte die Erzeugung der Photonenstrahlen mit einem Linearbeschleuniger, die Formung des Strahls mit einem MLC und eine optionale „gleichmäßige Intensitätsmodulation“ durch ein Keilfiltersystem. Die Dosisberechnung erfolgte nach dem Superpositionsverfahren.

Die IMRT-Pläne waren bereits im Rahmen der klinischen Routine für die Behandlung der Patienten erstellt und in die Tat umgesetzt worden. Die Pläne waren mit dem in „VIRTUOS“ integrierten Software-Modul „KonRad“ mittels inverser Planung erstellt worden. Es waren sieben bis neun Einstrahlrichtungen mit Hilfe einer „gantry“ gewählt worden. Von den Planungssystemen wurde die Erzeugung der Photonenstrahlen mit einem Linearbeschleuniger und die Formung sowie eine fein abgestufte Intensitätsmodulation des Strahls mit einem MLC simuliert. Die Dosisberechnung erfolgte nach dem Superpositionsverfahren.

Die IMPT-Pläne wurden mittels inverser Planung mit dem Software-Modul „KonRad“ erstellt. Es wurden immer zwei Einstrahlrichtungen mit Hilfe einer „gantry“ gewählt. Der Einsatz eines Zyklotrons bzw. Synchrontrons zur Erzeugung der Protonenstrahlen und eines „range shifters“ zur Änderung der Reichweite der Protonen wurde simuliert. Die Dosisberechnung erfolgte nach dem Algororithmus „pencil beam“.

## Die Ergebnisse

waren bei fast allen verwendeten Vergleichsparametern statistisch auffällig. Es zeigte sich dann stets ein Vorteil der IMPT-Pläne gegenüber mindestens einem der beiden anderen, oft sogar gegenüber beiden Verfahren. Dies galt sowohl für die Belastung der Zielvolumina mit ausreichender Dosis als auch für die Schonung der Risikoorgane. Die größten Vorteile erzielten die IMPT-Pläne bei der Versorgung der Zielvolumina mit mindestens 95% der verschriebenen Dosis sowie bei den Rückenmarks- und Lungenparametern. Unterschiede zwischen CRT- und IMRT-Plänen waren meist nicht statistisch auffällig. Es zeigte sich aber ein statistisch auffälliger Vorteil der IMRT-Pläne in den Konformitätsindizes der Zielvolumina und in der mittleren Lungendosis. Für die Belastung des Anteils des Boostvolumens mit mindestens 14.4 CGE im Boostplan schnitten jedoch die CRT-Pläne besser ab.

## Zur Diskussion

steht die klinische Relevanz der gefundenen Unterschiede. Es ist fraglich, ob die wenigen statistisch auffälligen Vorteile der IMRT-Pläne gegenüber den CRT-Plänen eine klinische Bedeutung haben. Allerdings zeigt sich insbesondere bei den übrigen Parametern zur Schonung der Risikoorgane fast immer ein statistisch nicht auffälliger Vorteil der IMRT-Pläne gegenüber den CRT-Plänen. Es ist also denkbar, dass bei einer höheren Patientenanzahl mehr Parameter einen statistisch auffälligen Vorteil der IMRT-Pläne gegenüber den CRT-Plänen zeigen könnten. Werden insbesondere die Risikofaktoren für eine Pneumonitis in Betracht gezogen, so ist die Vermutung zulässig, dass IMRT-Pläne möglicherweise die Lunge in einem klinisch relevanten Maß im Vergleich zu CRT-Plänen schonen.

Die IMPT-Pläne schnitten bei sehr vielen Parametern auffällig besser ab als die Photonenverfahren. Die absoluten Unterschiede waren zudem oft sehr deutlich. Deswegen ist es durchaus möglich, dass sich daraus ein klinischer Vorteil der IMPT-Pläne ergibt. Dies kann aber nur gelten, wenn die simulierten Messdaten näherungsweise mit der realen Dosisverteilung übereinstimmen. Insbesondere Protonenstrahlen sind sehr empfindlich gegenüber anatomischen Veränderungen während des Behandlungszeitraums, Lagerungsungenauigkeiten und Atemexkursion. Aus diesem Grund ist es nötig, dass in der Praxis Gegenmaßnahmen für diese Fehlermöglichkeiten ergriffen werden.

## Als Schlussfolgerung

ergibt sich, dass weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet nötig sind, um die Frage nach der klinischen Relevanz der Ergebnisse abschließend beantworten zu können. Insbesondere bei der praktischen Durchführung von IMPT-Plänen sind extreme Vorsichtsmaßnahmen nötig, damit die tatsächliche Dosisverteilung im Patienten in guter Näherung der berechneten entspricht. Eine Verkürzung des Behandlungszeitraums könnte hier möglicherweise zu einer Verringerung der Fehlermöglichkeiten führen, die sich aus den strahleninduzierten Veränderungen der anatomischen Verhältnisse ergeben können.

