

Dosimetrischer Vergleich von Ganzkörperbestrahlung und gezielter Knochenmarkbestrahlung mit der helika- len Tomotherapie vor einer Stammzelltransplantation

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Laura Isabella Kersting

aus Bonn

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. Eleni Gkika
2. Gutachter: PD Dr. Tim Vilz

Tag der Mündlichen Prüfung: 04.09.2024

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Direktorin: Prof. Dr. med. Eleni Gkika

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Allgemeine Einführung und Zielsetzung	9
1.2 Maligne hämatologische Erkrankungen	11
1.2.1 Akute myeloische Leukämie	11
1.2.2 Akute lymphatische Leukämie	13
1.2.3 Weitere hämatologische Malignome	15
1.3 Therapieoption Stammzelltransplantation	21
1.3.1 Konditionierungsphase	23
1.3.2 Scores	23
1.4 Organs at Risk	24
1.5 Total Body Irradiation	25
1.6 Total Marrow Irradiation	28
1.7 Fragestellung	30
2. Material und Methoden	31
2.1 Helikale Tomotherapie	31
2.1.1 Feldbreite, Pitch und Modulationsfaktor	33
2.2 Patienten	34
2.3 Planung und Berechnung der TMI-Pläne	38
2.4 Variablen	40
2.5 Homogenitätsindex und Konformitätsindex	40
2.6 Bestrahlungszeit	42
2.7 Dosis-Volumen-Histogramm	42
2.8 Statistische Analyse	42
3. Ergebnisse	44
3.1 Übersicht über die Ergebnisse	44
3.2 Dosis in den OARs	49
3.3 Dosis und HI im Zielvolumen Skelett	59
3.4 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	60
3.5 Auswertung der Bestrahlungszeiten	61

4.	Diskussion	63
5.	Zusammenfassung	68
6.	Abbildungsverzeichnis	69
7.	Tabellenverzeichnis	70
8.	Literaturverzeichnis	71
9.	Danksagung	82

Abkürzungsverzeichnis

ALCL	Anaplastisch-großzelliges Lymphom (Anaplastic Large-Cell Lymphoma)
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
CD	Cluster of Differentiation
CI	Konformitätsindex (Conformity Index)
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CMML	Chronische Myelomonozytäre Leukämie
CT	Computertomografie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EPO	Erythropoetin
ET	Essenzielle Thrombozythämie
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HI	Homogenitätsindex
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MPAL	akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp (Mixed-Phenotype Acute Leukemia)
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
n. a.	nicht angegeben
NOS	nicht weiter spezifiziert (Not Otherwise Specified)
OAR	zu schonende Organe (Organs At Risk)
PMF	Primäre Myelofibrose

PTV	Zielvolumen (Planning Target Volume)
PV	Polycythaemia vera
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
TBI	Total Body Irradiation (Ganzkörperbestrahlung)
TMI	Total Marrow Irradiation (Gezielte Knochenmarkbestrahlung)
TMLI	Total Marrow and Lymphoid Irradiation
VMAT	Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy
w / m	weibliches / männliches Geschlecht
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung und Zielsetzung

Die Strahlentherapie spielt eine entscheidende Rolle bei der Behandlung maligner hämatologischer Erkrankungen. Zwei wichtige Bestrahlungsmethoden in diesem Zusammenhang sind die Total Body Irradiation (TBI) und die Total Marrow Irradiation (TMI). Diese Techniken sind ein wichtiger Bestandteil der Konditionierungsphase vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT). Ziel der Konditionierungsphase und damit auch der Bestrahlung ist es, Platz für die Transplantation zu schaffen, Tumorzellen zu vernichten und das Immunsystem zu unterdrücken, um das Risiko einer Transplantatabstoßung zu verringern. Die Bestrahlung wird meist durch eine Chemotherapie ergänzt. Es hat sich gezeigt, dass die Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung zu einem besseren Gesamtüberleben und einer niedrigeren Rezidivrate führt (Peters et al., 2021). Sowohl TBI als auch TMI können mit der intensitätsmodulierten und bildgesteuerten helikalen Tomotherapie (TomoTherapy[®], Accuray, WI, USA) durchgeführt werden, bei der die Strahlenquelle helikal um den sich durch die Gantry bewegenden Tisch rotiert.

Die übliche Bestrahlungsmethode ist die TBI, bei der der gesamte Körper bestrahlt wird. Als Teil der Konditionierungsphase hat sich die TBI als wirksam und sehr effektiv erwiesen (Gruen et al., 2022). Da Tumorzellen strahlensensibel sind, haben höhere Dosen eine größere Fähigkeit, diese Zellen zu zerstören (Kimler et al., 1985). Ein limitierender Faktor für die Dosisescalation in der TBI-Behandlung ist, dass die zu schonenden Organe (Organs at risk, OARs) wie Augen, Linsen, Lungen, Nieren, Leber und Milz einer unerwünscht hohen Strahlenexposition ausgesetzt sind, die toxisch ist und zu Nebenwirkungen bzw. Komplikationen führt. So kann eine Dosisescalation zwar die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs verringern, aber gleichzeitig die Mortalität aufgrund der Toxizität erhöhen (Clift et al., 1990; Clift et al., 1991).

Im Gegensatz zur TBI wird bei der Total Marrow Irradiation (TMI) gezielt das Skelett einschließlich des hämatopoetischen Knochenmarks bestrahlt. Gleichzeitig erfolgt eine Aussparung und damit Schonung der OARs. Dadurch kann weniger strahlungsbedingte Toxizität in den OARs auftreten und gleichzeitig kann eine Dosisescalation im Zielvolumen möglich werden (Haraldsson et al., 2021; Hui et al., 2005; Wong et al., 2022).

Ein dosimetrischer Vergleich dieser beiden Bestrahlungsmethoden ist daher sinnvoll.

In der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Bonn werden derzeit Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen in der Konditionierungsphase vor einer HSCT mit der helikalen Tomotherapie nach dem TBI-Konzept bestrahlt. Für 35 dieser Patienten, die bereits eine TBI-Bestrahlung erhalten haben, wurden im Rahmen dieser Arbeit neue theoretische TMI-Pläne erstellt, die nicht abgestrahlt wurden.

In dieser Arbeit wird statistisch untersucht, ob bei den gleichen, zuvor mit TBI behandelten Patienten durch eine theoretische TMI-Planung eine Dosisreduktion in den OARs unter Beibehaltung der verschriebenen Dosis im Zielvolumen (Planning Target Volume) möglich ist. Auch die Bestrahlungszeit und der Homogenitätsindex werden untersucht.

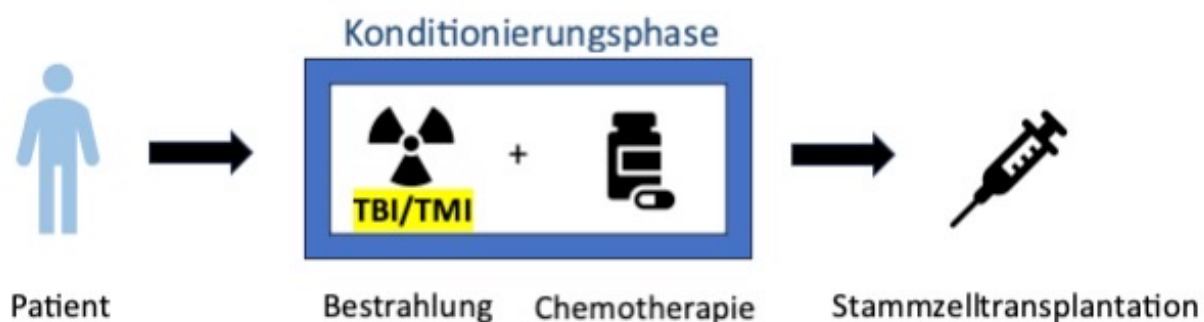


Abb. 1: Behandlungsablauf für Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die eine HSCT erhalten (vereinfacht)

Ein Patient mit einer malignen hämatologischen Erkrankung erhält in der Konditionierungsphase vor einer HSCT eine Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie. Die Bestrahlung wird entweder nach dem TBI- oder TMI-Konzept durchgeführt.

1.2 Maligne hämatologische Erkrankungen

Maligne hämatologische Erkrankungen sind eine heterogene Gruppe neoplastischer Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. Dabei sind die Produktion und die Funktion der betroffenen Blutzellen gestört. Zu den malignen hämatologischen Erkrankungen zählen verschiedene Formen von Leukämien, Lymphomen und Myelomen. Diese können oft ähnliche Symptome wie Anämie mit Müdigkeit, B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) und ggf. Lymphadenopathie verursachen. Zur Diagnosestellung werden klinische Untersuchungen, Labortests, Knochenmarkbiopsien und genetischen Untersuchungen herangezogen. Die Therapie kann je nach Art und Stadium der Erkrankung, aber auch nach individuellen Faktoren variieren. Zum Einsatz kommen häufig Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie und/oder zielgerichtete Therapien. Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen stellt eine potenziell kurative Therapieoption dar, die darauf abzielt, das geschädigte hämatopoetische System zu ersetzen (Matzdorff et al., 2018).

Im Folgenden werden die malignen hämatologischen Erkrankungen beschrieben, die im Patientenkollektiv dieser Arbeit vorkommen.

1.2.1 Akute myeloische Leukämie

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine aggressive maligne hämatologische Erkrankung, bei der unreife myeloische Vorläuferzellen (Blasten) abnorm und unkontrolliert klonal proliferieren und sich im Knochenmark und in der Regel auch im peripheren Blut befinden (Röllig et al., 2023).

Die Inzidenz der AML beträgt 3,7 pro 100.000 Einwohner pro Jahr und die Häufigkeit steigt mit dem Alter, wobei das mediane Erkrankungsalter bei etwa 70 Jahren liegt (Juliusson et al., 2012; Röllig et al., 2023).

Die Ätiologie der AML ist vielfältig und die Ursache der Erkrankung kann für den einzelnen Patienten unklar bleiben. Bekannte typische Risikofaktoren für ein erhöhtes AML-Risiko sind z. B. vorangegangene Chemotherapie oder Strahlentherapie, Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, bestimmte genetische Syndrome (z. B. Trisomie 21) und Vorerkrankungen, wie myelodysplastische Neoplasien (MDS) oder myeloproliferative Neoplasien (MPN) (Röllig et al., 2023).

Die Symptome der AML können unspezifisch sein. Zu den häufigen Symptomen gehören Leistungsabfall, Müdigkeit, Schwäche, erhöhte Infektanfälligkeit aufgrund einer beeinträchtigten Produktion funktionstüchtiger Granulozyten, Blutungsneigung aufgrund von Thrombozytopenie, Anämie, Knochen- und Gelenkschmerzen sowie vergrößerte Lymphknoten und Hepatosplenomegalie. Bei einigen Patienten können auch extramedulläre Manifestationen wie Hautveränderungen oder Gingivahyperplasie auftreten (Röllig et al., 2023).

Die Diagnose der AML ergibt sich aus Klinik, Blutbild und Knochenmarkbefund. Die Leukozytenzahl im peripheren Blut ist typischerweise erhöht, kann aber bei aleukämischen Verläufen auch normal oder erniedrigt sein. Mehr als 5 % unreife Blasten im peripheren Blut und ein Hiatus leucaemicus sind typischerweise im Blutbild vorhanden. Im Knochenmark sind bei der AML definitionsgemäß mehr als 20 % Blasten nachweisbar. Auch der Nachweis von Auer-Stäbchen spricht für eine AML. Zur weiteren Einteilung bzw. Klassifikation der AML werden u. a. Zytochemie, Zyto- und Molekulargenetik, Immunphänotypisierung und Genexpressionsprofile durchgeführt. Bei neurologischen Symptomen wird eine Lumbalpunktion zum Ausschluss einer Meningeosis leucaemica durchgeführt (Matzdorff et al., 2018).

Die Therapie der AML basiert auf einer individuellen Risikoeinschätzung und umfasst abhängig von der Risikogruppe in der Regel eine Kombination aus Chemotherapie und Supportivtherapie, bei intermediärer und ungünstiger Prognose auch eine Stammzelltransplantation. Die Chemotherapie zielt darauf ab, die Anzahl der Leukämiezellen im Knochenmark zu reduzieren und unterteilt sich in eine Induktions- und eine Konsolidierungstherapie. So soll eine komplette Remission erreicht und diese stabilisiert werden. Eine Erhaltungstherapie wird nur in Einzelfällen durchgeführt. Übliche Induktionsschemata sind das ICE-Schema (Idarubicin, Cytosin-Arabinosid, Etoposid) und das DC-Schema (Daunorubicin, Cytosin-Arabinosid). Bei ausgewählten Patienten kann eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Unterstützende Therapien wie antibiotische, antimykotische und antivirale Medikamente werden zur Prophylaxe bzw. Kontrolle von Infektionen eingesetzt. Um die Leukozytenzahl zu regulieren werden Wachstumsfaktoren gegeben (Röllig et al., 2023).

Die Prognose der AML hängt von verschiedenen Faktoren, wie Alter, Komorbiditäten, zytogenetischen und molekularen Merkmalen der Leukämiezellen und dem Ansprechen auf

die Therapie ab. Die Überlebensraten variieren je nach Risikoprofil und Therapieansatz. Jüngere Patienten haben eine bessere Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 50 % (Shah et al., 2013), während diese bei älteren Patienten deutlich niedriger ist (Thein et al., 2013). Ohne adäquate Behandlung versterben die Patienten in der Regel innerhalb weniger Monate (Röllig et al., 2023).

1.2.2 Akute lymphatische Leukämie

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine aggressive maligne hämatologische Erkrankung, die durch die unkontrollierte klonale Proliferation unreifer lymphoider Vorläuferzellen (Blasten) in Knochenmark und Blut gekennzeichnet ist.

Die Inzidenz von ALL beträgt insgesamt etwa 1 pro 100.000 Einwohner pro Jahr und variiert je nach Altersgruppe, wobei der Häufigkeitsgipfel bei Kindern unter 5 Jahren liegt. Der zweite Häufigkeitsgipfel ist im Alter über 80 Jahren zu finden (Gökbuget et al., 2022). Die Ätiologie der ALL ist weitgehend ungeklärt, es wurden jedoch mehrere Risikofaktoren identifiziert, die zur Entstehung beitragen können. Wichtige Faktoren sind genetische Mutationen, wie beispielsweise chromosomale Translokationen, die das Risiko für die Entwicklung einer ALL erhöhen können (Pui et al., 2015). Häufige Translokationen sind t(12;21), t(4;11) und t(9;22), auch Philadelphia-Translokation genannt. Darüber hinaus spielen auch Umweltfaktoren eine Rolle, wie z. B. die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung oder karzinogenen Substanzen, die das Auftreten von ALL begünstigen können (Onyije et al., 2022).

Die Symptome der ALL sind oft uncharakteristisch und ähneln denen der AML. Häufige klinische Manifestationen sind Müdigkeit, Schwäche, Fieber, Infektanfälligkeit, Anämie, Knochenschmerzen, erhöhte Blutungsneigung sowie Gewichtsverlust. Auch vergrößerte Lymphknoten, Splenomegalie und eine Meningeosis leucaemica (häufiger als bei AML) können auftreten (Gökbuget et al., 2022).

Die Diagnose der ALL wird durch Blutuntersuchungen und eine Knochenmarkpunktion gestellt. Im Blutbild sind lymphatische Blasten sowie eine erniedrigte Erythrozyten- und Thrombozytenzahl zu erwarten. Die Leukozyten können erhöht, normal oder erniedrigt sein. In der Knochenmarkpunktion liegt definitionsgemäß eine ALL bei >25 % lymphatischen Blasten vor (Gökbuget et al., 2022). Wegen der häufigen Beteiligung des ZNS ist eine Liquorpunktion erforderlich. Zusätzlich sind zytogenetische und molekulargenetische

Untersuchungen wichtig, um spezifische chromosomale Aberrationen und Mutationen zu identifizieren, die die Prognose und Therapie beeinflussen können. Auch die Immunphänotypisierung ist wichtig, um die verschiedenen Subgruppen der ALL zu unterscheiden (Gökbuget et al., 2022).

Die ALL kann immunphänotypisch in verschiedene Subgruppen eingeteilt werden, basierend auf dem Differenzierungsgrad und der Expression spezifischer Oberflächenmarker. Es wird zwischen B-Linien- und T-Linien-ALL unterschieden. Die häufigsten für die Arbeit relevanten Immunphänotypen der ALL sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1: Immunphänotypen der ALL (Gökbuget et al., 2022)

Dargestellt sind die Immunphänotypen der ALL aufgeteilt in B-Linie und T-Linie mit spezifischen Oberflächenmarkern. Graue Felder: Überblick über die jeweilige Linie mit grundsätzlichen Gemeinsamkeiten der Subgruppen; Weiße Felder: Spezifische Ergänzungen der jeweiligen Subgruppe; Weitere Abkürzungen: HLA-DR: Human Leukocyte Antigen-DR isotype; TdT: Terminale Desoxyribonukleotidyltransferase; CD: Cluster of Differentiation; Ig: Immunglobulin

B-Linien-ALL Gesamthäufigkeit: 76 % Immunphänotyp: HLA-DR+, TdT+, CD19+, cyCD79a+, cyCD22+	T-Linien-ALL Gesamthäufigkeit: 24 % Immunphänotyp: TdT+, cyCD3+, CD7+
Pro-B-ALL: Häufigkeit: 11 % Immunphänotyp: zusätzlich CD10-	Pro-T-ALL und Prä-T-ALL Häufigkeit: 6 % Immunphänotyp: zusätzlich CD2-/+, sCD3-, CD1a-
Common-B-ALL: Häufigkeit: 49 % Immunphänotyp: zusätzlich CD10+	Thymische T-ALL Häufigkeit: 12 % Immunphänotyp: zusätzlich sCD3+/-, CD1a+
Prä-B-ALL: Häufigkeit: 12 % Immunphänotyp: zusätzlich cyIgM+	Reife T-ALL Häufigkeit: 6 % Immunphänotyp: zusätzlich sCD3+, CD1a-
Reife B-ALL (Burkitt-Leukämie) Häufigkeit: 4 % Immunphänotyp: TdT-, CD34-, slg+	

Die Therapie der ALL beinhaltet Chemotherapie, Strahlentherapie und ggf. eine Stammzelltransplantation bei Hochrisikopatienten. Die Chemotherapie bei ALL erfolgt in mehreren Phasen, einschließlich Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie, um eine komplette Remission zu erreichen und Rückfälle zu verhindern. Eine

Stammzelltransplantation kann bei Hoch- und Höchstisiko-ALL oder bei Patienten mit Rezidiven in Betracht gezogen werden. Zur Behandlung einer CD20-positiven B-Zell-ALL wird zusätzlich der Anti-CD20-Antikörper Rituximab eingesetzt. Wegen des häufigen ZNS-Befalls wird eine Prophylaxe mit Methotrexat intrathekal und eine ZNS-Bestrahlung durchgeführt. Ein bei der T-ALL häufig vorkommender Mediastinaltumor wird ebenfalls bestrahlt (Gökbuget et al., 2022).

Die Prognose der ALL ist u. a. abhängig vom Alter bei Diagnosestellung, dem genetischen Profil, dem Subtyp und dem initialen Therapieansprechen. Die Überlebensraten haben sich in den letzten Jahrzehnten durch den Einsatz individualisierter Therapien und insbesondere auch durch die Teilnahme an Studien deutlich verbessert. Bei pädiatrischen ALL-Patienten wird heute ein Gesamtüberleben von etwa 90 % erreicht (Pui et al., 2015), während bei Erwachsenen die Überlebensraten bei ca. 40 % bis 50 % liegen (Ribera und Oriol, 2009).

1.2.3 Weitere hämatologische Malignome

a) Myelodysplastische Neoplasien

Myelodysplastische Neoplasien (früher Myelodysplastische Syndrome, MDS) sind eine heterogene Gruppe von malignen klonalen Stammzellerkrankungen, die durch eine gestörte Differenzierung und Dysplasie einer oder mehrerer Zellreihen des Knochenmarks gekennzeichnet sind. Typisch ist ein hyperzelluläres Knochenmark mit begleitender peripherer Zytopenie. Sie stellen eine Vorstufe der AML dar (Hofmann et al., 2023).

MDS tritt vor allem bei älteren Patienten auf. Die Inzidenz von MDS liegt bei ca. 4-5 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr, steigt mit dem Alter an und ist in der Altersgruppe über 70 Jahre am höchsten. Männer erkranken häufiger als Frauen (Hofmann et al., 2023).

Die genaue Ursache von MDS ist oft nicht eindeutig geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren eine Rolle bei der Entwicklung der Krankheit spielen. Bestimmte Umweltfaktoren wie die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung oder vorangegangene Bestrahlung, chemische Karzinogene oder vorangegangene Chemotherapien können das Risiko erhöhen. Bestimmte epigenetische Veränderungen und genetische Mutationen der hämatopoetischen Stammzellen, wie z. B. Mutationen der Splicing-Faktoren, sind mit einem erhöhten Risiko für MDS assoziiert (Haferlach et al., 2014). Die Mutationen führen zu einer gestörten Differenzierung und

Reifung der Zellen, was zu einer Anhäufung von unreifen und funktionsuntüchtigen Blutzellen führt. Die Knochenmarksinsuffizienz resultiert in der Regel in Anämie, Thrombozytopenie und/oder Leukozytopenie (Hofmann et al., 2023).

Die klinische Präsentation von MDS ist vielfältig und hängt vom Schweregrad der Zytopenien und anderen Faktoren ab. Die häufigsten Symptome sind die für die Anämie typische Müdigkeit, Schwäche und Blässe sowie Blutungsneigung, Splenomegalie und Infektionen aufgrund der beeinträchtigten Immunabwehr. Einige Patienten können auch asymptomatisch sein und die Erkrankung wird im Rahmen von Routineblutuntersuchungen entdeckt (Hofmann et al., 2023).

Die Diagnose von MDS erfordert im Wesentlichen eine klinische Befunderhebung, Blutuntersuchungen (einschließlich Blutbild und Blutausstrich), Knochenmarkbiopsie und Zytogenetik. Insbesondere müssen Differenzialdiagnosen (z. B. aplastische Anämie, toxische Knochenmarkschädigung, reaktive Knochenmarkveränderungen, akute Leukämien) ausgeschlossen werden. Das Blutbild zeigt in der Regel Zytopenien (Mono-, Bi- oder Panzytopenie), und die Knochenmarkbiopsie enthüllt eine dysplastische Störung der Hämatopoese und ein hyperzelluläres Knochenmark. Die Zytogenetik ist wichtig, um spezifische genetische Veränderungen zu identifizieren, die bei der Klassifizierung und Prognose von MDS helfen können (Hofmann et al., 2023).

Die Behandlung von MDS richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, dem Alter des Patienten und individuellen Patientenfaktoren. Das Risiko der Patienten wird anhand der Einteilung in die WHO-Klassifikation und des Revidierten Internationalen Prognose-Scoring-Systems IPSS-R abgeschätzt. Bei Patienten mit leichter Symptomatik und geringem Risiko können symptomatische und supportive Maßnahmen wie Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren (EPO) ausreichend sein. Bei Patienten mit höherem Risiko und potenzieller Progression zur AML kann eine intensive Chemotherapie, oder eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden. Die HSCT ist derzeit die einzige kurative Option (Hofmann et al., 2023).

Die Prognose von MDS ist variabel und hängt von der Klassifikation, dem Risiko und anderen individuellen Faktoren ab. Einige Patienten haben eine günstige Prognose und können über viele Jahre ohne fortschreitende Symptome leben, während andere einen aggressiveren Verlauf mit rascher Progression zur AML zeigen können. Eine frühzeitige

Diagnose, Risikoabschätzung und adäquate Therapie sind entscheidend, um die Prognose zu verbessern (Hofmann et al., 2023).

b) Myeloproliferative Neoplasien

Myeloproliferative Neoplasien (MPN) umfassen eine Gruppe klonaler Erkrankungen hämatopoetischer myeloischer Stammzellen, die durch eine autonome Proliferation der Zellen bei erhaltener Funktionsfähigkeit gekennzeichnet sind. Zu diesen Erkrankungen gehören u. a. die essenzielle Thrombozythämie (ET), die Polycythaemia vera (PV), die primäre Myelofibrose (PMF) und die chronische myeloische Leukämie (CML). Für die PV ist u. a. die unkontrollierte Proliferation der Erythrozyten typisch, die ET ist u. a. durch eine Thrombozytose gekennzeichnet, während bei der PMF eine Knochenmarkfibrose und extramedulläre Blutbildung mit Splenomegalie im Vordergrund stehen. Die CML ist durch eine Vermehrung von Granulozyten charakterisiert. Die genaue Ätiologie der MPN ist unklar (Lengfelder et al., 2023).

Die Inzidenzen und Prävalenzen von MPN variieren, wobei die höchsten Raten bei älteren Menschen beobachtet werden. Die CML hat beispielsweise eine Inzidenz von ca. 1,2 bis 1,5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Hochhaus et al., 2018).

MPN entstehen durch erworbene genetische Mutationen, die zu einer gestörten Signalübertragung bei der Regulation der Proliferation hämatopoetischer Zellen, hauptsächlich über den JAK/STAT-Signalweg, führen. Die häufigste Mutation ist die JAK2 V617F-Mutation, gefolgt von Mutationen in CALR und MPL. Diese Mutationen fördern die unkontrollierte autonome Proliferation hämatopoetischer Zellen (Lengfelder et al., 2023).

Die klinischen Manifestationen der MPN variieren und können je nach spezifischer Erkrankung Symptome wie Müdigkeit, Nachtschweiß und Gewichtsverlust sowie thromboembolische oder hämorrhagische Ereignisse umfassen. Splenomegalie ist eine häufige Beobachtung bei MPN, die oft auf eine extramedulläre Hämatopoese zurückgeführt wird. Patienten können auch Juckreiz, Mikrozirkulationsstörungen und Komplikationen im Zusammenhang mit einer Myelofibrose erfahren (Lengfelder et al., 2023).

Zur Diagnose werden neben den klinischen Symptomen auch laborchemische und histopathologische Kriterien herangezogen. Die peripheren Blutwerte, die Knochenmarkhistologie und genetische Tests auf Mutationen wie JAK2, CALR und MPL sind für eine genaue

Klassifikation entscheidend. Die WHO-Kriterien dienen der Klassifikation der Erkrankung und der Abgrenzung zu anderen hämatologischen Erkrankungen (Khoury et al., 2022).

Die Behandlung der MPN erfordert einen multidisziplinären Ansatz, um die Symptome zu kontrollieren, thrombembolische oder hämorrhagische Komplikationen zu verhindern und den Krankheitsverlauf zu kontrollieren. Therapeutische Strategien reichen von Aderlässen über Zytostatika wie Hydroxyurea bis hin zu zielgerichteten Therapien wie JAK-Inhibitoren, die abnorme Signalwege gezielt hemmen. Die allogene Stammzelltransplantation bleibt eine kurative Option für ausgewählte Fälle, insbesondere bei Hochrisikoerkrankungen (Lengfelder et al., 2023).

Die Prognose der MPN variiert je nach Subtyp, Krankheitslast und Risikofaktoren. Während PV und ET im Allgemeinen eine günstige Prognose mit einer medianen Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 14 Jahren bzw. 20 Jahren haben, kann PMF aufgrund des Potenzials zur Transformation in eine akute Leukämie und einer niedrigeren medianen Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 6 Jahren eine größere Herausforderung darstellen (Tefferi et al., 2014).

c) Mastzelleukämie

Die Mastzelleukämie ist eine sehr seltene und aggressive Unterform der systemischen Mastozytose, bei der nach WHO-Kriterien mindestens 20 % atypische, unreife Mastzellen im Knochenmarkausstrich nachweisbar sind. Für die Diagnose der Mastzelleukämie müssen zusätzlich die diagnostischen Kriterien der systemischen Mastozytose erfüllt sein. Die Mastzelleukämie ist u. a. mit KIT-Mutationen assoziiert, die bei einem Großteil der Patienten nachgewiesen werden können (Zanelli et al., 2023).

Die Therapie der Mastzelleukämie ist komplex, da es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine einheitliche Therapieempfehlung gibt. Gezielte Therapien, die auf den Signalweg der KIT-Mutationen abzielen, wie beispielsweise Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Midostaurin), haben eine gewisse Wirksamkeit gezeigt. Auch eine zytoreduktive Chemotherapie kann eingesetzt werden. Insbesondere bei jungen Patienten kann zudem eine Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden, die frühzeitig im Behandlungsverlauf erfolgen sollte (Zanelli et al., 2023).

Das mediane Gesamtüberleben liegt bei ca. 1,6 Jahren (Kennedy et al., 2023).

d) Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp

Die akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp (mixed phenotype acute leukaemia, MPAL) ist eine seltene Variante der akuten Leukämie, bei der die Blasten sowohl myeloische als auch lymphatische Marker exprimieren. Die Klassifikation der MPAL basiert auf den Kriterien der WHO (Charles und Boyer, 2017; Khan et al., 2018).

Die Diagnose von MPAL erfordert eine Immunphänotypisierung, um die gleichzeitige Expression der Marker auf Blastenzellen nachzuweisen.

Aufgrund der Seltenheit der MPAL gibt es keine standardisierten Behandlungsrichtlinien. Die Therapieansätze orientieren sich häufig an Protokollen für ALL oder AML, abhängig von den vorherrschenden Phänotypen. Eine Chemotherapie und Stammzelltransplantation sind wichtige Behandlungsoptionen (Charles und Boyer, 2017; Khan et al., 2018).

Die Prognose der MPAL ist im Vergleich zu anderen Formen der akuten Leukämie ungünstiger (Charles und Boyer, 2017; Khan et al., 2018).

e) Chronische myelomonozytäre Leukämie

Die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) ist eine seltene hämatologische Erkrankung, die durch eine gestörte Differenzierung und Proliferation monozytärer Vorläuferzellen im Knochenmark und peripheren Blut gekennzeichnet ist und sich als myeloproliferative oder myelodysplastische Neoplasie mit Monozytose manifestieren kann. Sie betrifft vor allem ältere Patienten (Germing et al., 2023).

Das klinische Bild der CMML ist heterogen und kann von unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Gewichtsverlust und Nachtschweiß bis hin zu Symptomen der Zytopenien und extramedullären Manifestationen reichen (Germing et al., 2023).

Die Diagnose der CMML umfasst u. a. eine Blutuntersuchung, eine Knochenmarkpunktion und genetische Analysen. Die WHO hat spezifische Kriterien für die Diagnose der CMML festgelegt, die u. a. den prozentualen Anteil monozytärer Zellen im Blut beinhalten. Die Unterscheidung zwischen myeloproliferativer und myelodysplastischer Komponente ist wichtig für die Festlegung der optimalen Behandlungsstrategie. Die Therapie richtet sich nach dem Risikoprofil des Patienten. Therapieoptionen sind Azacitidin oder eine allogene Stammzelltransplantation (kurativer Ansatz) sowie eine symptomatische Behandlung. Es besteht das Risiko einer Transformation in eine AML (Germing et al., 2023).

f) Anaplastisches großzelliges Lymphom

Das anaplastische großzellige Lymphom (ALCL) ist ein seltenes hochaggressives Non-Hodgkin-Lymphom, das von T-Lymphozyten ausgeht. Es tritt gehäuft bei Kindern und jungen Erwachsenen auf. Bei ca. 80 % der Patienten liegt eine anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Genfusion (NPM-ALK) vor, die zu einer unkontrollierten Zellproliferation führt. Die Symptome von ALCL können mit schmerzlosen, vergrößerten Lymphknoten einhergehen, aber auch extranodale Manifestationen sind möglich. Die Diagnose umfasst insbesondere auch die histopathologische Analyse nach einer Lymphknotenextirpation, einschließlich genetischer Tests zur Bestätigung von ALK-Genfusionen. Die Therapie umfasst Chemotherapie, Strahlentherapie und in einigen Fällen auch eine Stammzelltransplantation. Patienten mit NPM-ALK-Fusionsprotein haben eine bessere Prognose als Patienten ohne diese Genfusion (Herold, 2019).

g) Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom und zählt zu den hochmalignen Lymphomen mit rascher Progression. Es geht aus reifen B-Zellen hervor und zeichnet sich durch eine große genetische und klinische Diversität aus. Klinische Symptome sind u. a. eine progrediente Lymphknotenvergrößerung und zum Teil eine B-Symptomatik. Zur Diagnosesicherung sollte eine Lymphknotenextirpation erfolgen. Anhand von Genexpressionsprofilen werden verschiedene Subtypen unterschieden, darunter das ABC- (activated B-cell-like) und das GCB- (germinal center B-cell-like) Lymphom (Lenz et al., 2022).

Die Therapie des DLBCL ist kurativ ausgerichtet und erfolgt bei jüngeren Patienten mit niedrigem Risiko und bei älteren Patienten standardmäßig nach dem R-CHOP-Protokoll. Jüngere hochdosisfähige Hochrisikopatienten können nach einer Hochdosischemotherapie auch eine HSCT erhalten. Auch andere Therapieansätze wie die CAR-T-Zell-Therapie, haben ebenfalls vielversprechende Behandlungsergebnisse gezeigt. Insgesamt liegt die Heilungsrate bei 60 % bis 70 % (Lenz et al., 2022).

1.3 Therapieoption Stammzelltransplantation

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) ist eine potenziell kurative Therapieoption für eine Vielzahl maligner und nicht-maligner hämatologischer Erkrankungen. Anwendungsgebiete der HSCT sind z. B. Leukämien, Lymphome, Myelome und aplastische Anämien, aber auch genetische Erkrankungen wie die Thalassämie (Dreger et al., 2016).

Bei der Stammzelltransplantation werden pluripotente Stammzellen, die sich zu verschiedenen Blutzelltypen differenzieren können, von einem Spender auf einen Empfänger übertragen, um geschädigte oder abnormale Blutzellen zu ersetzen. Auf diese Weise kann die Hämatopoese wiederhergestellt und die Überlebenschancen des Patienten verbessert werden. Darüber hinaus kann die Transplantation zur Etablierung eines neuen Immunsystems führen, was bei der Behandlung bestimmter Immun- und Autoimmunerkrankungen von Vorteil sein kann (Copelan, 2006).

Die Auswahl der Patienten erfolgt anhand verschiedener Faktoren wie Krankheitsstadium, Alter, Gesundheitszustand und Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders. Die genaue Indikationsstellung für eine HSCT erfolgt anhand der Indikationskategorien in der Leitlinie (Dreger et al., 2016).

Man unterscheidet zwei Arten der Stammzelltransplantation. Bei der autologen Transplantation erhält der Patient seine eigenen Stammzellen, die ihm vor der Hochdosis-Chemotherapie entnommen werden und nach der Rücktransplantation die Knochenmarkfunktion wiederherstellen. Bei der allogenen Transplantation erhält der Empfänger Stammzellen von einem geeigneten verwandten oder nicht-verwandten Spender. Für eine erfolgreiche Transplantation müssen die HLA-Antigene von Spender und Empfänger möglichst identisch sein. Je näher der Verwandtschaftsgrad ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Übereinstimmung. Bei eineiigen Zwillingen liegt sie beispielsweise bei 100 %. Zuerst wird eine Spendersuche in der Familie angestrebt. Sollte kein geeigneter Familienspender vorhanden sein, wird eine Fremdspendersuche durchgeführt. Idealerweise sollte ein „10/10-kompatibler“ (alle 10 Allele stimmen überein) Spender gefunden werden (Bornhäuser et al., 2021).

Der Prozess der Stammzelltransplantation umfasst mehrere Schritte. Vor der Transplantation erhält der Empfänger eine intensive myeloablative Vorbehandlung durch eine hochdosierte Chemotherapie, gegebenenfalls in Kombination mit einer

Ganzkörperbestrahlung (TBI), um das vorhandene Knochenmark bzw. die vorhandenen Stammzellen abzutöten. Dieser Schritt wird als Konditionierungsphase bezeichnet. Der Spender erhält Wachstumsfaktoren, um die Anzahl der Stammzellen im peripheren Blut zu steigern, danach erfolgt die Stammzellgewinnung. Die Stammzellen werden entweder aus dem Knochenmark oder durch Apherese aus dem peripheren Blut isoliert. Auch aus Nabelschnurblut können Stammzellen gewonnen werden. Die gewonnenen Stammzellen werden entweder direkt transplantiert oder bis zur Transplantation gefroren gelagert. Die Transplantation der Stammzellen erfolgt intravenös, dabei siedeln sich die Stammzellen in den Knochenmarksräumen an und bilden Inseln hämatopoetischer Zellen. In der Nachbehandlung erhält der Empfänger, während der aplastischen Phase, in der noch keine eigene Hämatopoese stattfindet, zusätzlich Blutprodukte und eine antiinfektiöse Therapie (Copelan, 2006).

Die Stammzelltransplantation ist mit potenziellen Risiken und Komplikationen verbunden. So kann es aufgrund des geschwächten Immunsystems zu Infektionen kommen. Graft-versus-Host-Disease (GvHD) ist eine wichtige Komplikation allogener Stammzelltransplantationen, bei der T-Lymphozyten des Spenders das Gewebe des Empfängers als fremd erkennen und angreifen, was zu Entzündungen und Organschäden führen kann. Die akute GvHD betrifft in der Regel die Haut, den Gastrointestinaltrakt und die Leber, während die chronische GvHD jedes Organ betreffen kann, insbesondere auch die Lunge. Nach allogener HSCT entwickeln 30 % bis 60 % der Patienten eine akute GvHD und etwa die Hälfte der Patienten eine chronische GvHD, die bei schwerem Verlauf zum Tode führen kann. Als Therapie werden Immunsuppressiva eingesetzt (Wolff et al., 2023; Zeiser et al., 2022).

Eine Langzeitstudie von Bhatia et al. (2021) an 4741 Stammzelltransplantierten zeigt, dass die Mortalität aufgrund von Rezidiven 10 Jahre nach der Transplantation bei 12,2 % liegt und bis 30 Jahre nach der HSCT auf diesem Niveau bleibt. Dagegen steigt die Mortalität aufgrund von nicht-rezidivbedingten Komplikationen bzw. Erkrankungen an und beträgt nach 30 Jahren 22,3 %. Insgesamt ist die späte Mortalität nach einer HSCT in den letzten 40 Jahren gesunken, entspricht aber noch nicht der Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung (Bhatia et al., 2021). Aufgrund dieser Ergebnisse kommt der Nachsorge in der Langzeitbetreuung eine entscheidende Rolle zu.

1.3.1 Konditionierungsphase

Die Konditionierungsphase ist ein entscheidender Teil des Behandlungsprozesses, der darauf abzielt, den Körper des Patienten auf die bevorstehende Transplantation vorzubereiten. Nach einer ausführlichen Anamnese und Voruntersuchungen erfolgen abhängig von individuellen Patientenfaktoren eine Chemotherapie, eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) oder eine kombinierte Radiochemotherapie in entsprechender Intensität. Es hat sich gezeigt, dass eine kombinierte Radiochemotherapie das Gesamtüberleben steigert und die Rezidivrate senkt (Peters et al., 2021).

Ziele der Konditionierungsphase sind die Myeloablation, die Immunsuppression und die Elimination von Tumorzellen. So wird das vorhandene Knochenmark zerstört und Platz für die transplantierten Stammzellen geschaffen. Die Immunsuppression verringert zudem das Risiko einer Abstoßungsreaktion (Kröger et al., 2020).

Neben myeloablativen Regimen sind auch nicht-myeloablativ oder intensitätsreduzierte Regime möglich, z. B. bei Komorbiditäten oder älteren Patienten (Bacigalupo et al., 2009). Dabei wird der Graft-versus-Leukemia-Effekt ausgenutzt, bei dem die T-Zellen des Spenders die Leukämiezellen des Empfängers bekämpfen, so dass eine Myeloablation nicht unbedingt notwendig ist. Die Intensität wird z. B. bei Komorbiditäten und höherem Alter reduziert, während sie z. B. bei höherem Rezidivrisiko erhöht wird (Kröger et al., 2020).

1.3.2 Scores

a) EBMT-Score

Der EBMT-Score (European Group for Blood and Marrow Transplantation Score) ist ein prognostischer Score, mit dem das Risiko und der Verlauf einer allogenen Stammzelltransplantation vorhergesagt und beurteilt werden kann. So kann die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen, wie zum Beispiel das Auftreten einer GvHD oder das Überleben nach der Transplantation, abgeschätzt werden. Er unterstützt damit die Therapieentscheidung für oder gegen eine Stammzelltransplantation (Gratwohl, 2012).

Der EBMT-Score integriert die Faktoren Alter des Patienten, Krankheitsstadium, Zeit seit Diagnosestellung, Spendertyp und Spender-Empfänger-Geschlechtskombination. Diese Informationen werden zu einem Punktesystem zusammengefasst. Eine hohe Punktzahl weist auf ein höheres Risiko hin, d. h. ein möglicherweise schwierigerer Transplantationsverlauf, Komplikationen wie GvHD, eine ungünstigere Überlebensprognose nach der

Stammzelltransplantation oder auch ein Rezidiv sind wahrscheinlicher. Ein niedriger Score weist dagegen auf ein geringeres Risiko mit insgesamt besseren Erfolgsaussichten und weniger Komplikationen hin (Gratwohl, 2012).

b) Sorrow-Score

Der Sorrow-Score, auch Komorbiditätsindex genannt, ist eine Bewertungsskala zur Beurteilung von Komorbiditäten bei Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterziehen. Er dient dazu, die Risiken und den Nutzen einer Stammzelltransplantation besser abwägen zu können, Behandlungsstrategien zu optimieren und individuelle Therapieentscheidungen zu treffen (Sorrow et al., 2005; Sorrow, 2013).

Die Skala berücksichtigt verschiedene Erkrankungen und Einschränkungen, darunter Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenerkrankungen, Nierenfunktion, Leberfunktion und andere chronische Erkrankungen. Die Bewertung erfolgt anhand einer Punktzahl, die die jeweiligen Komorbiditäten widerspiegelt. Ein niedriger Sorrow-Score-Wert bedeutet, dass der Patient wenige oder keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen hat und somit ein geringeres Risiko für Komplikationen während der Stammzelltransplantation und in der Zeit danach besteht. Patienten mit einem niedrigen Sorrow-Score gelten daher in der Regel als gute Kandidaten für eine Stammzelltransplantation. Ein hoher Score bedeutet, dass der Patient eine hohe Belastung durch Komorbiditäten aufweist und somit ein erhöhtes Risiko für Komplikationen während der Stammzelltransplantation und der Zeit danach besteht. Trotz eines hohen Scores kann der Patient nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko noch für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen (Sorrow et al., 2005; Sorrow, 2013).

1.4 Organs at Risk

Bei der Bestrahlung in der Konditionierungsphase vor einer HSCT ist es von entscheidender Bedeutung, die zu schonenden Organe (Organs-at-Risk, OARs) zu schützen. Diese Organe sind dem Risiko ausgesetzt, unerwünschte Nebenwirkungen zu entwickeln, die das Behandlungsergebnis beeinträchtigen und die Lebensqualität des Patienten erheblich einschränken können. Daher sollte im Planungsprozess der Bestrahlung darauf geachtet werden, dass die OARs ausreichend geschont werden. In dieser Arbeit wurden die

Lungen, Nieren, Leber, Milz, Augen, Linsen und der Body (Gewebe ohne Skelett und OARs) geschont (Köksal et al., 2023 a).

Die Lunge ist besonders strahlenempfindlich und stellt einen wichtigen dosislimitierenden Faktor dar. Eine typische Komplikation ist die Strahlenpneumonitis (Volpe et al., 2002). Bei den Nieren kann es durch übermäßige Bestrahlung zu einer renalen Dysfunktion kommen (Lawton et al., 1997). In der Leber können sowohl Chemotherapie als auch Bestrahlung zu einem sinusoidalen Obstruktionssyndrom führen (Girinsky et al., 2000). Bei der Milz kann die Bestrahlung zu hämatologischen Nebenwirkungen und Infektionen führen (Zaorsky et al., 2017). Im Rahmen des TMLI-Konzepts (Total Marrow and Lymphoid Irradiation, TMLI) wird jedoch neben Knochenmark und Lymphknoten auch die Milz als Zielvolumen definiert und bestrahlt (Wong et al., 2022). Die Augen und Linsen sind ebenfalls empfindlich gegenüber Strahlung. Mögliche Komplikationen sind z. B. Sehverlust und Katarakt (van Kempen-Harteveld et al., 2002).

1.5 Total Body Irradiation

Die Total Body Irradiation (TBI) ist ein radiotherapeutisches Verfahren in der Radioonkologie, bei dem eine Ganzkörperbestrahlung mit hochenergetischer ionisierender Strahlung durchgeführt wird. TBI wird hauptsächlich in der Konditionierungsphase vor einer allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit Leukämien, Lymphomen und bestimmten anderen hämatologischen Erkrankungen eingesetzt, meist in Kombination mit Chemotherapie. Ziel ist es, Platz für die Stammzelltransplantation zu schaffen, die malignen Tumorzellen des Empfängers zu eliminieren (Myeloablation) und das Immunsystem zu unterdrücken (Immunsuppression), um die Transplantatabstoßung zu minimieren und eine erfolgreiche Transplantation zu ermöglichen (Wong et al., 2018).

Als Strahlenquelle kann ein Linearbeschleuniger mit einem anterioren-posterioren Strahlengang unter Nutzung von Lungenblöcken aus Blei eingesetzt werden. Der Goldstandard ist jedoch die helikale Tomotherapie (TomoTherapy®, Accuray, WI, USA), die eine weitere Modulation der Strahlung und damit Schonung der Organe erlaubt. Auch der Einsatz von volumenmodulierter Arc-Therapie (VMAT) ist untersucht worden (Köksal et al., 2023 b). Die Strahlung durchdringt den Körper und schädigt dabei die DNA in allen Zellen, also

auch die DNA der malignen Zellen (Cohen–Jonathan et al., 1999). Für die gesunden Zellen wirkt die Strahlung allerdings toxisch.

Typischerweise wird die Gesamtstrahlendosis fraktioniert und der Patient in mehreren Sitzungen bestrahlt. Übliche Dosen liegen nach GMALL 07/2003 bei bis zu 12 Gy und werden in 6 Fraktionen von 2x2 Gy täglich verabreicht. Durch die Fraktionierung wird die Toxizität für das normale Gewebe reduziert, da zwischen den Behandlungen eine gewisse Erholungszeit liegt (Deeg et al., 1986). Nicht alle Patienten können die üblichen Dosen erhalten und müssen daher mit reduzierten Dosen mit entsprechender Fraktionierung bestrahlt werden, z. B., weil sie älter als 60 Jahre alt sind, Komorbiditäten aufweisen oder wegen eines Rezidivs bereits stark vorbehandelt sind. Diese niedrigeren Dosen gehen mit einer geringeren Toxizität einher und sind in erster Linie immunsuppressiv, dafür aber auch weniger myeloablativ. So kann diesen Patienten eine Stammzelltransplantation ermöglicht werden, auch wenn Rezidive unter intensitätsreduzierter oder nicht-myeloablativer Bestrahlung häufiger auftreten (Pingali und Champlin, 2015; Scott et al., 2017).

Vor der eigentlichen Bestrahlung mit der helikalen Tomotherapie ist die Planung ein wichtiger Bestandteil in der Behandlung. Für jeden Patienten muss ein individueller Behandlungsplan erstellt werden, der u. a. die Art der Erkrankung, Vorerkrankungen, Alter und Körpermaße berücksichtigt. So werden Strahlendosis, Fraktionierung sowie Positionierung des Patienten berechnet bzw. festgelegt. Die Dosis, die den Körper des Patienten erreicht, soll möglichst homogen sein. Die Schwierigkeit besteht dabei darin, dass ein großes Volumen mit unterschiedlichen Ausdehnungen und Dichten bestrahlt wird und der Patient bei jeder Sitzung gleich positioniert werden muss. Um dies zu erreichen, wird für die Planung vorab eine Kilovolt-CT-Aufnahme angefertigt, anhand derer der Patient bei jeder Sitzung positioniert wird. Diese wird mit einer vor jeder Bestrahlung angefertigten Megavolt-CT-Aufnahme abgeglichen, um die exakte Ausrichtung der Strahlen zu gewährleisten.

Das Zielvolumen bei der TBI ist der gesamte Körper einschließlich Haut und Organen, wobei aufgrund der Toxizität der Strahlung zu schonende Organe wie die Lunge beispielsweise durch Blöcke oder Modulation der Strahlung geschont werden können (Quast, 2006). Sampath et al. (2005) fanden heraus, dass ohne Lungenschonung 11 % aller Patienten in der Studie bei 12 Gy in 6 Fraktionen eine interstitielle Pneumonitis entwickelten. Bei einer Dosisreduktion um 50 % durch Lungenschonung trat diese Komplikation

dagegen nur bei 3,2 % der Patienten auf (Sampath et al., 2005). Die Dosis in den Lungen stellt somit einen dosislimitierenden Faktor bei der TBI dar.

Darüber hinaus ist in bestimmten Fällen ein Boost, d. h. eine zusätzliche Strahlendosis für bestimmte Körperregionen, möglich, z. B. in Form eines kranialen Boosts vor der HSCT zur Reduktion des ZNS-Rezidivrisikos bei Patienten mit ALL (Gao et al., 2018).

Aufgrund der Toxizität kann TBI mit einer Reihe potenzieller Nebenwirkungen und Komplikationen verbunden sein. Der Schweregrad und die Art der Nebenwirkungen hängen u. a. von der Strahlendosis, der Erkrankung und dem Zustand des Patienten, der Kombination mit Chemotherapie und anderen individuellen Eigenschaften ab. Wichtige Nebenwirkungen werden im Folgenden beschrieben.

Die angestrebte Myeloablation beeinträchtigt die Produktion von Blutzellen. Dies kann zu Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie führen. Dadurch wird der Körper anfälliger für Infektionen, Blutungen und Müdigkeit. Die Immunsuppression erhöht auch das Infektionsrisiko. Außerdem kann TBI Übelkeit und Erbrechen verursachen. Die Schleimhaut in Mund, Rachen und Verdauungstrakt kann geschädigt werden und zu einer Mukositis führen. Auch Haarausfall kann auftreten, ist aber in der Regel vorübergehend. Die Haut kann während der Bestrahlung gereizt werden und Rötungen, Trockenheit und Juckreiz aufweisen. Eine weitere Komplikation ist die o. g. Strahlenpneumonitis. TBI kann bei Männern und Frauen zu Fruchtbarkeitsstörungen führen, einschließlich vorübergehender oder dauerhafter Unfruchtbarkeit (Quast, 2006).

Auch Langzeitkomplikationen können nach einer Behandlung mit TBI auftreten. So ist das Risiko für sekundäre Malignome erhöht, insbesondere solche, die durch Strahlung ausgelöst werden können. Es können auch Langzeitprobleme mit dem Herz-Kreislauf-System, der Lunge oder dem Nervensystem auftreten (Sabloff et al., 2021).

Die Wirksamkeit und Effektivität von TBI in der Konditionierungsphase vor einer HSCT wurde in vielen klinischen Studien untersucht und nachgewiesen. In einer Studie von Gruen et al. (2022) mit 109 pädiatrischen ALL-Patienten, die mit TBI behandelt wurden, betrug das Gesamtüberleben nach 2 Jahren 86,1 %, nach 5 Jahren 75,5 % und nach 10 Jahren 63,0 %. Das TBI-Konzept hat sich in der Konditionierungsphase also als sehr effektiv herausgestellt (Gruen et al., 2022). Es hat sich allerdings auch gezeigt, dass eine Dosisescalation durch die damit verbundene steigende Toxizität in den zu schonenden Organen begrenzt wird. Durch eine Dosisescalation kann zwar einerseits die

Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv der Grunderkrankung signifikant verringert werden, andererseits steigt die Mortalität aufgrund der Toxizität, sodass das Gesamtüberleben nicht verbessert wird (Clift et al., 1990; Clift et al., 1991).

Die Vor- und Nachteile der TBI sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tab. 2: Vor- und Nachteile von TBI

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Ganzkörperbestrahlung: Effektive Eliminierung von malignen Zellen im gesamten Körper • Immunsuppression: Reduktion des Risikos der Transplantatabstoßung bei einer HSCT • Etablierte, effektive und weit verbreitete Bestrahlungstechnik 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxizität: Schädigung gesunder Organe und Gewebe durch die Strahlung • Nebenwirkungen und Langzeitkomplikationen wie z. B. ein erhöhtes Risiko für sekundäre Malignome und Unfruchtbarkeit • Dosisescalation aufgrund der Toxizität für OARs begrenzt • Hohe Belastung für den Patienten, da die Behandlung mehrere Tage dauert und eventuell psychisch belastend ist

1.6 Total Marrow Irradiation

Ein weiteres radiotherapeutisches Verfahren, das anstelle der TBI im Rahmen der Konditionierungsphase vor einer HSCT eingesetzt werden kann, ist die Total Marrow Irradiation (TMI). Im Gegensatz zur TBI wird hier gezielt das gesamte Skelett einschließlich des hämatopoetischen Knochenmarks im Körper des Patienten bestrahlt. Ziel dieses Verfahrens ist es ebenfalls, die malignen Zellen im Knochenmark zu zerstören (Myeloablation), um Platz für eine Stammzelltransplantation zu schaffen. Außerdem soll eine Immunsuppression erreicht werden, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern.

Auch die TMI wird mit der helikalen Tomotherapie durchgeführt. Durch diese präzise, bildgesteuerte und intensitätsmodulierte Bestrahlung des Skeletts kann das umliegende Gewebe, insbesondere die OARs, geschont werden. Die Toxizität in den zu schonenden Organen kann so reduziert werden und auch eine Dosisescalation im Zielvolumen wird möglich. So haben Hui et al. (2017) in ihrer Studie an Hochrisikopatienten eine Dosisescalation auf 15 Gy im Zielvolumen mit akzeptabler Toxizität für die OARs als machbar

eingestuft (Hui et al., 2017). Wong et al. (2022) konnten zudem eine geringere Inzidenz bestrahlungsbedingter Toxizität feststellen (Wong et al., 2022).

Für ältere Patienten über 50 Jahren oder für Patienten mit Komorbiditäten, für die eine Standard-TBI-Behandlung nicht in Frage kommt, kann TMI in Kombination mit intensitätsreduzierten Chemotherapieregimen eine mögliche alternative Bestrahlungstechnik darstellen (Rosenthal et al., 2011).

Der Ablauf der Planung und Behandlung mit der helikalen Tomotherapie ist ähnlich zu dem zuvor beschriebenen Vorgehen bei der TBI, mit dem Unterschied, dass als Zielvolumen das gesamte knöcherne Skelett aufwendig konturiert wird, um das umliegende Gewebe und die ebenfalls konturierten OARs bestmöglich zu schonen. Lungenblöcke sind wegen der Schonung der Lunge nicht erforderlich.

Wie bei der TBI können auch bei der TMI verschiedene Nebenwirkungen und Komplikationen der Bestrahlung vorkommen, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen und Hautirritationen. Auch die Symptome bzw. Folgen einer Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie durch die Myeloablation können auftreten. Haraldsson et al. (2021) stellten in ihrer Studie fest, dass Patienten, die vor der HSCT eine TMI erhalten hatten, nach einem Jahr eine geringere Anzahl an Nebenwirkungen aufwiesen als die vergleichbare TBI-Kohorte. Allerdings müssen genauere Studien zu möglichen Spätfolgen und Langzeitkomplikationen durchgeführt werden (Haraldsson et al., 2021).

Auch Studien zu Langzeiteffekten auf die Überlebensrate nach einer TMI im Rahmen einer HSCT wurden durchgeführt und sind weiterhin Gegenstand der Forschung. Haraldsson et al. (2021) konnten ein Jahr nach der Behandlung feststellen, dass insbesondere auch die GvHD-freie und rezidivfreie Überlebensrate in der TMI-Kohorte signifikant höher war (Haraldsson et al., 2021). Patel et al. (2014) stellten in ihrer Phase-I-Studie 1126 Tage nach der Behandlung von Hochrisikopatienten mit einer Kombination aus TMI und Fludarabin/Busulfan ein Gesamtüberleben von 50 % und eine rezidivfreie Überlebensrate von 43 % fest (Patel et al., 2014).

Weitere Studien befassen sich mit dem Einsatz von TMI bei einer zweiten oder weiteren HSCT nach einem Rezidiv. Tran et al. (2022) konnten ein Gesamtüberleben von 50 % und eine progressionsfreie Überlebensrate von 48 % für Patienten mit einem Rezidiv nach einer HSCT zwei Jahre nach einer erneuten HSCT mit TMI nachweisen (Tran et al., 2022).

Insgesamt stellt das TMI-Konzept eine vielversprechende Behandlungsalternative in der Konditionierungsphase für Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen dar. Die möglichen Vor- und Nachteile der TMI sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tab. 3: Mögliche Vor- und Nachteile von TMI

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Genaue Bestrahlung des gesamten Knochenmarks mit Schonung des umliegenden Gewebes und der OARs • Ggf. Verringerung des Komplikationsrisikos durch Schonung der OARs • Ggf. Dosisescalation im Zielvolumen bei akzeptabler Toxizität für OARs • Immunsuppression • Mögliche Erhöhung der Überlebensraten • Geeignet für ältere Patienten oder Patienten mit Komorbiditäten 	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen und Langzeitkomplikationen einer Bestrahlung • Komplexe, zeitintensive Planung und Verfügbarkeit spezieller technischer Ausstattung • Hohe Belastung für den Patienten, da die Behandlung mehrere Tage dauert und eventuell psychisch belastend ist

1.7 Fragestellung

In dieser Forschungsarbeit sollen TMI und TBI hinsichtlich der Änderung der Dosis und der Bestrahlungszeit statistisch verglichen werden. Hierbei wird untersucht, ob die Strahlendosis in den OARs (Augen, Linsen, Lungen, Nieren, Leber, Milz und Body) durch die TMI-Planung unter Beibehaltung der verschriebenen Dosis im Zielvolumen Skelett (Planning target volume, PTV) reduziert werden kann. Zusätzlich wird der Homogenitätsindex (HI) für das Zielvolumen Skelett bestimmt.

Nach derzeitigem Kenntnisstand werden TBI und TMI erstmals an der gleichen Patientengruppe (n=35) hinsichtlich Dosis und Bestrahlungszeit statistisch verglichen (Köksal et al., 2023 a). Einzelne Subgruppen mit unterschiedlichen Bestrahlungsdosen (2 Gy, 4 Gy, 8 Gy und 12 Gy) werden analysiert und auch die exakte Bestrahlung des gesamten Skeletts bis in die Extremitäten, insbesondere der Finger, ist nach derzeitigem Kenntnisstand noch nicht durchgeführt worden. Dieses dosimetrische, statistisch vergleichende Studiendesign umgeht zudem Ungenauigkeiten, die durch das Matching ähnlicher Patienten entstehen können (Köksal et al., 2023 a).

2. Material und Methoden

2.1 Helikale Tomotherapie

Die helikale Tomotherapie ist eine bildgesteuerte Technik in der Strahlentherapie, die eine präzise Bestrahlung ermöglicht. Sie basiert auf dem Prinzip der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) und nutzt die kontinuierliche Rotation der Strahlenquelle um den Patienten, während sich dieser auf dem Bestrahlungstisch durch die Gantry bewegt (Jeraj et al., 2004).

Die helikale Tomotherapie besteht aus einem 6 MV Linearbeschleuniger, der hochenergetische Strahlung erzeugt, die durch Blenden und einen binären Multilamellen-Kollimator geformt und intensitätsmoduliert wird. Die Rotation ermöglicht eine Bestrahlung aus verschiedenen Einstrahlwinkeln, so dass eine maßgeschneiderte, möglichst konforme und homogene Dosisverteilung im Zielvolumen erzeugt werden kann. Dadurch werden die umliegenden Strukturen geschont und die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen reduziert (Welsh et al., 2002; Wiezorek et al., 2011).

Für die Bestrahlungsplanung wird zunächst eine Kilovolt-CT-Aufnahme unter den für die Bestrahlung vorgesehenen Bedingungen (z. B. Lagerung) angefertigt. In diesen Planungs-CT-Aufnahmen werden die Zielvolumina und die zu schonenden Strukturen konturiert und im nächsten Schritt mit der Planungssoftware Tomotherapie® HiART II die Bestrahlungspläne mit den entsprechenden Dosisvorgaben und Parametern (Pitch, Feldbreite, Modulationsfaktor) berechnet. Vor jeder Bestrahlung wird dann eine Megavolt-CT-Aufnahme angefertigt und mit der Planungs-CT-Aufnahme abgeglichen. So wird eine optimale und reproduzierbare Lagerung des Patienten gewährleistet. Ein typischer Ablauf einer Bestrahlung mit der helikalen Tomotherapie ist in Abbildung 2 dargestellt.

Da die helikale Tomotherapie auf eine Länge des Zielvolumens von 135 cm begrenzt ist, muss bei Patienten, die diese Größe überschreiten, eine Aufteilung in zwei Pläne erfolgen (Korpus und Beine). Die Bestrahlung erfolgt in der Weise, dass der Patient zunächst mit dem Kopf voran in die Gantry eingefahren und bestrahlt wird, dann umgedreht und mit den Füßen voran bestrahlt wird. Dabei ist ein kleiner Überlappungsbereich mit flachen Dosisgradienten im Bereich der Oberschenkel notwendig, um eine vollständige Bestrahlung des Volumens, z. B. auch bei Lagerungsabweichungen, zu gewährleisten (Gruen et al., 2013).

Obwohl die helikale Tomotherapie viele Vorteile bietet, existieren auch einige potenzielle Schwierigkeiten und Nebenwirkungen. Eine Fehllagerung des Patienten kann zu einer ungenauen Bestrahlung führen und zu schonende gesunde Strukturen gefährden. Darüber hinaus können unerwünschte Wirkungen der Bestrahlung wie z. B. Hautreizungen, Übelkeit oder Müdigkeit sowie langfristige Nebenwirkungen auftreten (siehe Kapitel TBI).

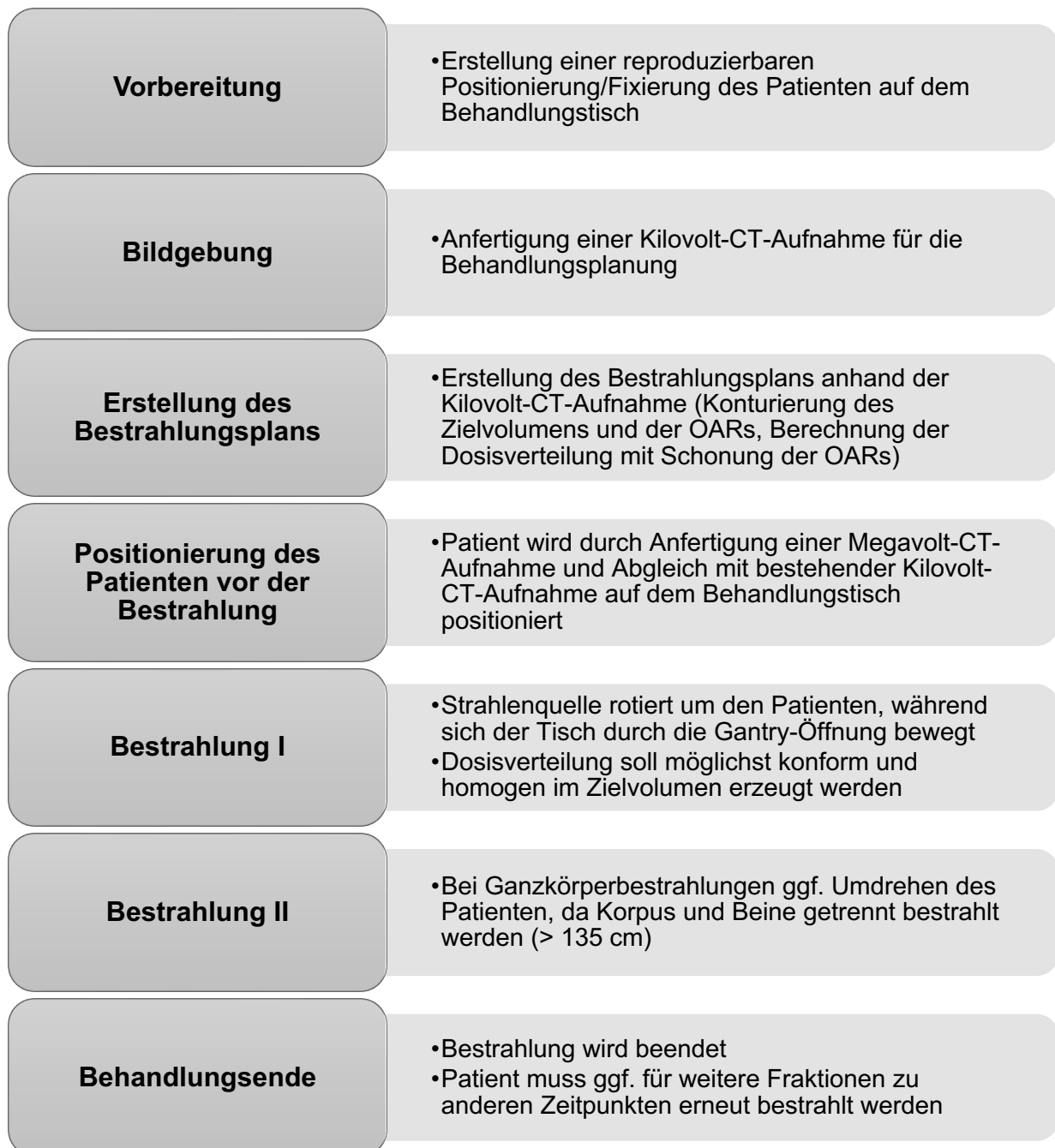


Abb. 2: Ablauf der Bestrahlung mit helikaler Tomotherapie
Dargestellt sind die Schritte, die ein Patient in der Regel durchläuft, wenn eine Bestrahlung mit der helikalen Tomotherapie durchgeführt wird.

2.1.1 Feldbreite, Pitch und Modulationsfaktor

Für die Planung und Berechnung der Bestrahlungspläne sind bei der helikalen Tomotherapie drei Parameter von Bedeutung, die im Folgenden erläutert werden.

a) Feldbreite

Die Feldbreite bezieht sich auf die Größe des Strahlenfeldes in longitudinaler Ausdehnung. Sie ist definiert als die volle Breite bei halbem Maximum bezogen auf das Strahlprofil (Hui et al., 2005). Bei kleineren Feldbreiten sind steilere Dosisgradienten möglich, dafür verlängert sich die Bestrahlungszeit (Shimizu et al., 2018).

b) Pitch

Der Pitch beschreibt das Verhältnis aus dem Vorschub des Bestrahlungstisches pro Rotation geteilt durch die Feldbreite (Hui et al., 2005). Der Pitch ist somit abhängig von den technischen Parametern des Tischvorschubs und der Rotationszeit der Strahlenquelle. Ein größerer Pitch führt zu einer kürzeren Behandlungszeit, ein kleinerer Pitch zu einer längeren Behandlungszeit. Der Pitch wirkt sich auch auf die Dosisverteilung aus, da die Feldbreite miteinbezogen wird. Übliche Werte für den Pitch ergeben sich aus dem Verhältnis der empirisch gefundenen Zahl 0,86 geteilt durch eine natürliche Zahl (Binny et al., 2015; Shimizu et al., 2018).

c) Modulationsfaktor

Der Modulationsfaktor beschreibt das Verhältnis aus der maximalen Lamellenöffnungszeit dividiert durch den Mittelwert aller Lamellenöffnungszeiten ungleich Null (Hui et al., 2005). Im Planungsprozess wird der Modulationsfaktor vorgegeben, aus dem die einzelnen Lamellenöffnungszeiten berechnet werden, so dass die gewünschte Strahlendosis im Zielvolumen appliziert werden kann. Ein größerer Modulationsfaktor ermöglicht dabei eine größere Variation der Lamellenöffnungszeiten, was eine längere Gantry-Rotationszeit erfordert. Dadurch verlängert sich die Bestrahlungszeit. Typische Werte liegen zwischen 1,4 und 2,5 (Binny et al., 2015; Shimizu et al., 2018).

2.2 Patienten

Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die im Rahmen einer Stammzelltransplantation in der Konditionierungsphase eine Bestrahlung benötigen, werden an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Bonn nach dem TBI-Konzept bestrahlt. Die in der Arbeit retrospektiv betrachteten 35 Patienten (Köksal et al., 2023 a), davon 19 weibliche und 16 männliche Patienten, wurden alle im Zeitraum von 2013 bis 2022 nach diesem TBI-Konzept bestrahlt. Die Daten dieser Patienten wurden aus Aria® (ARIA Oncology Information System, Varian Medical Systems, CA, USA) abgerufen. Das Durchschnittsalter lag bei 46,2 Jahren, der Median bei 49,3, der jüngste Patient war 13 Jahre alt, der älteste 72 Jahre. Vier der Patienten waren minderjährig. Das Alter bezieht sich dabei auf den Zeitpunkt der stationären Aufnahme.

Die Patienten litten an verschiedenen malignen hämatologischen Erkrankungen, wobei die ALL mit ihren verschiedenen Unterformen mit 17 Fällen die häufigste Diagnose war, gefolgt von der AML mit 12 Diagnosen. Die Tabelle 4 zeigt die weiteren Diagnosen und Subklassifikationen, wobei Mehrfachdiagnosen berücksichtigt sind.

Für die volljährigen Patienten lagen der EBMT-Score und der Sorrow-Score vor. Die meisten Patienten hatten einen EBMT-Score von 3 und einen Sorrow-Score von 2 oder 3. Nur ein Patient hatte einen Sorrow-Score von 10. Weiterhin lagen Daten zu der Therapielinie vor. Dabei hatten 24 Patienten eine Erstlinientherapie, 9 Patienten eine Zweitlinientherapie und 2 Patienten eine Drittlinientherapie. Genauere Angaben befinden sich in den Tabellen 6 bis 9.

Die Patienten erhielten unterschiedliche Strahlendosen bei der TBI-Bestrahlung. Insgesamt erhielten 10 Patienten 12 Gy in 6 Fraktionen, 16 Patienten 8 Gy in 4 Fraktionen, 4 Patienten 4 Gy in 2 Fraktionen und 5 Patienten 2 Gy in einer einzigen Fraktion (Tab. 5, Tab. 6 bis 9). Ein Vergleich der Strahlendosen wurde für die verschiedenen Organe durchgeführt, die möglichst vor toxischer Strahlung geschont werden sollten, darunter Augen, Linsen, Lungen, Nieren, Leber, Milz und Body. Bei einem Teilnehmer wurde zuvor eine Splenektomie durchgeführt.

Ein Ethikvotum war nicht erforderlich, da die in der Arbeit angefertigten Bestrahlungspläne nicht am Menschen abgestrahlt wurden und nur dem statistischen Vergleich der beiden Behandlungsmethoden dienten.

Tab. 4: Häufigkeit der Erkrankungen
Dargestellt sind die Häufigkeiten der
Erkrankungen des untersuchten
Patientenkollektives (n=35).

Erkrankung	Häufigkeit
AML	12
ALL (insgesamt)	17
Pro-B-ALL	1
Common-B-ALL	10
Prä-B-ALL	1
Burkitt-ALL	1
Prä-T-ALL	3
T-ALL NOS	1
MDS	2
Mastzell-Leukämie	1
MPAL	1
MPN	1
CMMML	1
ALCL	1
DCBCL	1

Tab. 5: Bestrahlungssubgruppen
Dargestellt ist die Dosis in Gy mit der An-
zahl der Fraktionen und die Anzahl der
Patienten, die diese Dosis erhalten ha-
ben. Dies entspricht der Aufteilung in die
Subgruppen.

Dosis [Gy]/Fraktion	Anzahl
12/6	10
8/4	16
4/2	4
2/1	5

Tab. 6: Subgruppe mit 12 Gy in 6 Fraktionen

Dargestellt ist ein Überblick über die Patienten in der 12 Gy-Subgruppe. Das Alter ist in Jahren angegeben, das Geschlecht nach männlich (m) und weiblich (w) unterschieden, n. a. steht für „nicht angegeben“. In der Spalte Subklassifikation sind spezifische Mutationen bzw. betroffene Gene aufgeführt.

Alter bei Aufnahme [a]	Geschlecht	Hauptdiagnose	Subklassifikation	EBMT-Score	Sorrorscore	Therapielinie
13,4	m	Common-B-ALL	keine Mutation nachgewiesen	n. a.	n. a.	3
14,7	w	Prä-B-ALL	keine Mutation nachgewiesen	n. a.	n. a.	1
15,9	m	Common-B-ALL	BCR-ABL positiv, Monosomie 7	n. a.	n. a.	1
19	w	ALCL	ALK	n. a.	n. a.	3
31,1	m	MPAL	keine Mutation nachgewiesen	3	3	1
37,2	m	Common-B-ALL	BCR-ABL positiv	3	3	1
37,9	m	Burkitt-ALL	c-myc	4	6	2
38,6	w	T-ALL NOS	BCR-ABL positiv	2	0	1
44	w	Common-B-ALL	keine Mutation nachgewiesen	4	0	2
48,4	w	Common-B-ALL	BCR-ABL positiv	3	1	1

Tab. 7: Subgruppe mit 8 Gy in 4 Fraktionen

Dargestellt ist ein Überblick über die Patienten in der 8 Gy-Subgruppe. Das Alter ist in Jahren angegeben, das Geschlecht nach männlich (m) und weiblich (w) unterschieden, n. a. steht für „nicht angegeben“. In der Spalte Subklassifikation sind spezifische Mutationen bzw. betroffene Gene aufgeführt.

Alter bei Aufnahme [a]	Geschlecht	Hauptdiagnose	Subklassifikation	EBMT-Score	Sorrer-Score	Therapielinie
25,4	m	AML	keine Mutation nachgewiesen	4	2	1
29,5	w	AML	keine Mutation nachgewiesen	5	0	2
40,1	w	MDS, MPN	keine Mutation nachgewiesen	5	8	1
40,4	w	Common-B-ALL	BCR-ABL positiv	3	2	1
48,5	m	Prä-T-ALL	keine Mutation nachgewiesen	3	1	1
49,3	m	Common-B-ALL	keine Mutation nachgewiesen	5	3	2
49,4	w	Common-B-ALL	MLL-AF4	3	0	1
50,2	w	AML	keine Mutation nachgewiesen	6	0	2
51,1	w	Common-B-ALL	BCR-ABL positiv	3	2	1
55,5	m	AML	keine Mutation nachgewiesen	5	5	1
56,7	w	Prä-T-ALL	keine Mutation nachgewiesen	4	1	1
57,3	w	Pro-B-ALL	MLL-AF4	4	4	1
61,6	w	AML	NPM1, FLT3-ITD	3	10	1
62,7	w	Common-B-ALL	BCR-ABL positiv	2	2	1
63,9	m	Prä-T-ALL	BCR-ABL positiv	3	3	1
68,7	m	Mastzell-Leukämie	c-KIT	5	3	1

Tab. 8: Subgruppe mit 4 Gy in 2 Fraktionen

Dargestellt ist ein Überblick über die Patienten in der 4 Gy-Subgruppe. Das Alter ist in Jahren angegeben, das Geschlecht nach männlich (m) und weiblich (w) unterschieden, n. a. steht für „nicht angegeben“. In der Spalte Subklassifikation sind spezifische Mutationen bzw. betroffene Gene aufgeführt.

Alter bei Aufnahme [a]	Geschlecht	Hauptdiagnose	Subklassifikation	EBMT-Score	Sorrer-Score	Therapielinie
17,8	w	AML	keine Mutation nachgewiesen	n. a.	n. a.	1
49,5	w	AML	NPM1, FLT3-ITD	3	5	1
51,7	m	AML	NPM1, FLT3-ITD	4	3	1
72,2	m	AML	NPM1	4	1	2

Tab. 9: Subgruppe mit 2 Gy in 1 Fraktion

Dargestellt ist ein Überblick über die Patienten in der 2 Gy-Subgruppe. Das Alter ist in Jahren angegeben, das Geschlecht nach männlich (m) und weiblich (w) unterschieden, n. a. steht für „nicht angegeben“. In der Spalte Subklassifikation sind spezifische Mutationen bzw. betroffene Gene aufgeführt.

Alter bei Aufnahme [a]	Geschlecht	Hauptdiagnose	Subklassifikation	EBMT-Score	Sorrer-Score	Therapielinie
44,8	m	AML	NPM1, FLT3-ITD, IDH-1, DNMT3A	6	2	2
65,4	m	DLBCL	keine Mutation nachgewiesen	6	2	2
67,2	w	AML	NPM1	5	5	2
68,9	m	AML, CMML	keine Mutation nachgewiesen	6	8	1
69,6	w	MDS	DNMT3A, TP53	5	6	1

2.3 Planung und Berechnung der TMI-Pläne

Zu Beginn lagen bereits die Planungs-CT-Aufnahmen und die abgestrahlten TBI-Bestrahlungspläne der Patienten vor. Um einen Vergleich zwischen TBI und TMI durchführen zu können, mussten für dieselben Patienten theoretische TMI-Pläne erstellt werden. Dazu wurden die bereits erstellten CT-Aufnahmen von Korpus und Beinen verwendet, in denen das gesamte Skelett einschließlich der distalen Extremitäten als Zielvolumen (PTV) konturiert wurde. Zusätzlich wurden auch die OARs aller Patienten konturiert. Als OARs

wurden Augen, Linsen, Lungen, Leber, Milz, Nieren und Body (Gewebe ohne Skelett und OARs) ausgewählt. Die Konturierung erfolgte in Aria[®] (ARIA Oncology Information System, Varian Medical Systems, CA, USA) mit Hilfe des Konturierungsassistenten. Dieser arbeitete mit Hounsfield-Einheiten und erkannte das Skelett oft nur teilweise oder auch sehr ungenau, so dass eine umfangreiche manuelle Nachbearbeitung in jeder Schicht der CT-Aufnahme erforderlich war. Dies nahm pro Patienten ca. 4 Stunden in Anspruch.

Die TMI-Bestrahlungspläne wurden anschließend in der Tomotherapy[®] HiART II Planungssoftware berechnet. Für jeden Patienten wurde die für TBI verschriebene Dosis (D_p) auch für den TMI-Plan gewählt, um eine direkte Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Als Blendenmodus wurde „fixiert“ gewählt. Die Parameter Felddbreite und Pitch wurden mit 5,1 cm bzw. 0,4 so gewählt, wie sie an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Bonn standardmäßig für TBI verwendet werden. Als Modulationsfaktor wurde in den vorhandenen TBI-Plänen entsprechend dem Klinikstandard üblicherweise 2 für den Korpus und 1,6 für die Beine gewählt. Für die TMI-Pläne wurde davon abgewichen und ein Modulationsfaktor von 2,6 gewählt, um eine hohe Konformität im Zielvolumen zu erreichen. Das Zielvolumen der neuen TMI-Pläne ist das Skelett, das im Abschnitt „Zielsetzungen“ ausgewählt wurde. Die OARs in den Korpus-Plänen wurden im Bereich „Kritische Randbedingungen“ festgelegt, in den Bein-Plänen wurde nur das Volumen Body zur Schonung ausgewählt. Im Überlappungsbereich der Korpus- und Bein-Pläne, der auf Höhe des Oberschenkels liegt, mussten die Zielvolumina in den entsprechenden Schichten der CT-Aufnahmen nach dem Klinikstandard gelöscht werden, um eine Überdosierung in diesem Bereich zu vermeiden.

Für die Berechnung der Pläne wurden nicht mehr als 200 Iterationen durchgeführt, da sich durch weitere Iterationen kaum Verbesserungen ergeben. Die Strafpunkte wurden alle 15 bis 20 Iterationen angepasst. Die endgültige Berechnung der Strahlendosen der theoretischen TMI-Pläne wurde mit hoher Auflösung durchgeführt.

Diese berechneten Dosen für Korpus und Beine wurden wieder in Aria[®] importiert und dort als Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) dargestellt, um die Dosisverteilung im Zielvolumen und in den OARs zu visualisieren. Für die Volumen Skelett und Body wurden Plansummen für den Korpus erstellt. Die Plansummen enthalten dabei die kumulative Strahlendosis, die sich aus dem Korpus-Plan und dem Bein-Plan ergibt.

Die jeweiligen TMI-Daten und die zugehörigen TBI-Daten wurden zur Auswertung exportiert und für die statistische Analyse verwendet.

Zusätzlich wurden die Bestrahlungszeiten der TBI- und TMI-Pläne für die Korpus- und Bein-Pläne einzeln herausgesucht und verglichen. Die Bestrahlungszeiten der neu generierten TMI-Pläne wurden mit den entsprechenden in Aria® vorliegenden TBI-Zeiten verglichen.

2.4 Variablen

Folgende Variablen werden für die weiterführende Analyse herangezogen:

Tab. 10: Verwendete Variablen

Variable	Erklärung
D_{mean}	Dosis, die im Mittel im jeweiligen Organ ankommt
D_2	Minimale Dosis, die in 2 % des Volumens ankommt und damit die maximale Dosis repräsentiert (Kataria et al., 2012)
D_{98}	Minimale Dosis, die in 98 % des Volumens ankommt und somit die minimale Dosis repräsentiert (Kataria et al., 2012)
D_p	Verschriebene Dosis

2.5 Homogenitätsindex und Konformitätsindex

Zur Beurteilung der Bestrahlungsplanung und damit auch des Ergebnisses werden zwei Indizes verwendet, die eine Aussage über die Homogenität und Konformität der Strahlung ermöglichen.

a) Homogenitätsindex

Der Homogenitätsindex (HI) ist ein Maß für die Einheitlichkeit (Homogenität) der Dosisverteilung im Bestrahlungsfeld. Er dient zur Überprüfung, ob eine optimale und homogene Strahlendosis im Zielvolumen erreicht wird und somit eine effektive Behandlung, bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Gewebes, gewährleistet werden kann (Kataria et al., 2012).

In der Literatur werden verschiedene Formeln zur mathematischen Berechnung beschrieben. Kataria et al. (2012) konnten feststellen, dass die untersuchten Formeln ein hohes Maß an Übereinstimmung aufweisen, so dass im Folgenden die in der Literatur am häufigsten verwendete Formel (1) verwendet wird. Für diese Formel gilt: Je niedriger der Wert, desto homogener ist die Dosis im Zielvolumen. Der Idealwert wäre 0 (Kataria et al., 2012).

$$HI = \left(\frac{D_2 - D_{98}}{D_p} \right) \cdot 100 \quad (1)$$

b) Konformitätsindex

Der Konformitätsindex (CI) ist ein spezifisches Maß zur Beurteilung der Präzision und Genauigkeit der Bestrahlung. Ziel ist eine möglichst konforme Bestrahlung des Zielvolumens bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Gewebes zu erreichen.

Auch für diesen Index existieren in der Literatur verschiedene Formeln, wobei die Formel nach RTOG-Standard eine häufig zitierte ist (Lomax und Scheib, 2003). Das zu bestrahlende Zielvolumen TV soll dabei möglichst vollständig durch das verordnete Isodosenvolumen V_{RI} abgedeckt werden. Nach dem RTOG-Standard ergibt sich die Formel (2).

$$CI_{RTOG} = \frac{V_{RI}}{TV} \quad (2)$$

Der Idealwert wäre 1. Je näher der Konformitätsindex bei 1 liegt, desto genauer, präziser und damit konformer deckt die Strahlendosis das Zielvolumen ab. Werte unter 0,9 oder über 2,5 sind ungeeignet, da eine zu große Abweichung vorliegt (Feuvret et al., 2006).

Bei der helikalen Tomotherapie haben Pitch und Modulationsfaktor einen Einfluss auf die Konformität. De Kerf et al. (2015) haben optimale Kombinationen für Modulationsfaktor und Pitch untersucht und festgestellt, dass für Pitches größer 0,25 mit steigendem Modulationsfaktor die Pläne eine bessere Konformität aufweisen, aber nur bis zu einem Modulationsfaktor von 2,6 (De Kerf et al., 2015).

2.6 Bestrahlungszeit

Während der Bestrahlungszeit (Beam-on-time) wird die zuvor berechnete Strahlendosis auf das Zielvolumen appliziert. Sie ist also die tatsächliche Zeitdauer, in der Strahlung auf den Patienten abgegeben wird und beinhaltet z. B. nicht die Dauer der Positionierung des Patienten. Die Bestrahlungszeit wird in Sekunden angegeben und wird aufgeteilt in die Zeiten für die Abstrahlungen des Korpus- und Bein-Plans, da die helikale Tomotherapie auf 135 cm begrenzt ist.

2.7 Dosis-Volumen-Histogramm

Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) werden zur Darstellung der Dosisverteilung im Zielvolumen oder in den umliegenden OARs eines Patienten verwendet. Ein DVH zeigt auf der y-Achse das Volumen des Gewebes oder Organs in Prozent an und auf der x-Achse die Strahlendosis in Gy. So kann abgelesen werden, wie viel Prozent des jeweiligen Volumens eine bestimmte Dosis erhalten. Für das Zielvolumen sind Werte nahe 100 % optimal, damit das gesamte Zielvolumen auch die verschriebene Dosis erhält. Für die OARs sollte ein möglichst großer Volumenanteil eine möglichst kleine Dosis erhalten, damit eine Schonung gewährleistet werden kann.

Während der Berechnung der Bestrahlungspläne wird mithilfe der DVHs in einem iterativen Prozess der gesamte Plan hinsichtlich Zielvolumen und OARs optimiert.

2.8 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurden die Patienten sowohl als gesamte Kohorte als auch in Subgruppen unterteilt ausgewertet (Köksal et al., 2023 a). Die Unterteilung in Subgruppen erfolgte nach der verschriebenen Dosis D_p von 2, 4, 8 und 12 Gy.

Für die Betrachtung der gesamten Kohorte wurde die relative Abweichung pro Organ für D_2 , D_{mean} und D_{98} berechnet. Dafür wurde die Differenz von den TBI- und den TMI-Werten bestimmt und in Relation zu den TBI-Werten gesetzt. Dadurch ergibt sich eine relative Abweichung von den TBI-Werten in Prozent. Ein negativer Wert bedeutet in dem Fall eine Zunahme der Dosis gegenüber der TBI-Dosis und ein positiver Wert entsprechend eine Abnahme. Für jedes Organ wurde dann ein Mittelwert und die Standardabweichung über alle relativen Abweichungen gebildet.

Für die einzelnen Subgruppen wurde für jeden Patienten und jedes Organ die Differenz der Dosen D_{mean} , D_2 und D_{98} zwischen TMI und TBI berechnet. Aus diesen Differenzen wurde dann für jedes Organ in jeder Subgruppe der Mittelwert gebildet. Ein positiver Wert bedeutet eine Dosisreduktion, während ein negativer Wert eine Dosissteigerung darstellt. Die ursprünglich für TBI verschriebene Dosis soll bei TMI mindestens im Zielvolumen Skelett erreicht werden. Um dies zu überprüfen, wurde für das Skelett ebenfalls die absolute und relative Abweichung von der verschriebenen Dosis D_p berechnet.

Die statistische Auswertung wurde mit der Software IBM® SPSS® (Version: 28.0.1.1 (14), IBM, NY, USA) sowie mit Microsoft® Excel (Version: 16.66.1, Microsoft, WA, USA) durchgeführt. Zur Visualisierung der DVHs und der Säulendiagramme wurde das Python-Package Matplotlib (Hunter, 2007) verwendet.

Da es sich um kontinuierliche Variablen einer verbundenen Stichprobe handelt, wurde als Hypothesen-Test der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test eingesetzt. Auch hier wurden D_{mean} , D_2 und D_{98} von TBI und TMI verglichen.

Um die Homogenität der Strahlung der neu berechneten TMI-Pläne im Zielvolumen Skelett zu quantifizieren, wurde der Homogenitätsindex berechnet und ausgewertet.

Außerdem wurden die Bestrahlungszeiten der jeweiligen Patienten zwischen TBI und TMI für die Korpus- und Bein-Pläne verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Übersicht über die Ergebnisse

Die Änderung der Dosen durch die TMI-Planung kann in absoluten und in relativen Werten betrachtet werden. Zur Berechnung der mittleren absoluten Abweichung (Tab. 15, 16, 17) in den Subgruppen für jedes Organ werden die TMI-Werte von der berechneten TBI-Dosis (Tab. 11, 12, 13, 14) abgezogen und nicht von der jeweiligen verschriebenen Dosis D_p . Die relative Abweichung (Tab. 15, 16, 17) bezieht sich auf die gesamte Stichprobe über alle Subgruppen hinweg. Um die Abweichung einordnen zu können, wird zunächst immer betrachtet, wo die TBI-Dosis im Verhältnis zur verschriebenen Dosis D_p lag. Eine Übersicht über die relativen Abweichungen der TBI-Dosis von D_p bezüglich des Mittelwerts, des Maximums und Minimums gibt Tabelle 18 wieder. Dies lässt sich auch dem jeweiligen Säulendiagramm (grüne Säulen) bei den einzelnen Organen entnehmen. Dort ist jeweils die mittlere relative Abweichung von D_p dargestellt. Die blauen Säulen stellen die mittlere relative Abweichung der TMI-Dosis von D_p dar. Für jedes Organ und jeden Patienten wurden zusätzlich DVHs erstellt, um den Effekt der TMI-Pläne auf die OARs und das Zielvolumen zu visualisieren.

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht (Köksal et al., 2023 a).

Tab. 11: Mittelwerte 2 Gy-Subgruppe (absolut)

Dargestellt sind absoluter Mittelwert und Standardabweichung (SD) in Gy für D_{mean} , D_2 , D_{98} aus der Gruppe, die mit 2 Gy bestrahlt wurde.

2 Gy												
	TBI		TMI		TBI		TMI		TBI		TMI	
	D_{mean}	SD	D_{mean}	SD	D_2	SD	D_2	SD	D_{98}	SD	D_{98}	SD
Auge, links	1,07	0,65	0,75	0,16	1,61	0,49	1,37	0,19	0,73	0,77	0,43	0,13
Auge, rechts	1,06	0,67	0,74	0,19	1,57	0,55	1,43	0,14	0,74	0,77	0,40	0,10
Linse, links	0,73	0,78	0,50	0,19	0,77	0,78	0,58	0,19	0,70	0,78	0,46	0,18
Linse, rechts	0,74	0,78	0,45	0,15	0,77	0,77	0,53	0,19	0,72	0,78	0,38	0,10
Lunge, links	1,79	0,35	1,30	0,08	2,09	0,04	1,96	0,04	1,55	0,58	0,78	0,10
Lunge, rechts	1,78	0,37	1,27	0,06	2,10	0,05	1,98	0,03	1,54	0,59	0,77	0,08
Niere, links	1,78	0,39	0,68	0,07	2,00	0,15	1,44	0,21	1,60	0,55	0,45	0,07
Niere, rechts	1,78	0,39	0,62	0,11	2,00	0,14	1,38	0,26	1,62	0,55	0,43	0,09
Milz	2,04	0,03	0,98	0,21	2,14	0,06	1,82	0,16	1,89	0,18	0,53	0,10
Leber	2,06	0,03	1,08	0,13	2,14	0,07	1,94	0,08	1,94	0,12	0,62	0,11
Body	2,05	0,03	1,48	0,02	2,26	0,07	2,17	0,01	1,61	0,39	0,52	0,05
Skelett	2,06	0,03	2,07	0,01	2,17	0,05	2,20	0,02	1,93	0,06	1,94	0,03

Tab. 12: Mittelwerte 4 Gy-Subgruppe (absolut)

Dargestellt sind absoluter Mittelwert und Standardabweichung (SD) in Gy für D_{mean} , D_2 , D_{98} aus der Gruppe, die mit 4 Gy bestrahlt wurde.

4 Gy												
	TBI		TMI		TBI		TMI		TBI		TMI	
	D_{mean}	SD	D_{mean}	SD	D_2	SD	D_2	SD	D_{98}	SD	D_{98}	SD
Auge, links	1,95	1,27	1,30	0,18	2,80	1,05	2,67	0,23	1,34	1,32	0,71	0,14
Auge, rechts	1,95	1,30	1,21	0,19	2,69	1,18	2,48	0,27	1,35	1,39	0,70	0,17
Linse, links	1,44	1,52	0,77	0,12	1,56	1,56	0,82	0,13	1,36	1,46	0,73	0,11
Linse, rechts	1,40	1,48	0,72	0,14	1,51	1,47	0,79	0,14	1,33	1,46	0,67	0,14
Lunge, links	3,25	0,69	2,49	0,18	4,21	0,04	3,90	0,08	2,39	0,98	1,34	0,16
Lunge, rechts	3,16	0,73	2,41	0,14	4,18	0,08	3,96	0,04	2,25	0,99	1,34	0,11
Niere, links	3,05	0,66	1,27	0,19	3,80	0,22	2,76	0,31	2,43	0,98	0,81	0,12
Niere, rechts	2,88	0,97	1,13	0,21	3,71	0,40	2,38	0,40	2,39	1,06	0,75	0,16
Milz	4,13	0,05	2,19	0,11	4,38	0,06	3,81	0,13	3,76	0,27	1,06	0,15
Leber	4,12	0,05	2,18	0,14	4,34	0,04	3,87	0,07	3,67	0,35	1,18	0,25
Body	4,09	0,06	2,91	0,05	4,54	0,19	4,33	0,02	2,86	0,80	1,11	0,06
Skelett	4,13	0,02	4,14	0,00	4,37	0,10	4,36	0,01	3,88	0,07	3,90	0,01

Tab. 13: Mittelwerte 8 Gy-Subgruppe (absolut)

Dargestellt sind absoluter Mittelwert und Standardabweichung (SD) in Gy für D_{mean} , D_2 , D_{98} aus der Gruppe, die mit 8 Gy bestrahlt wurde.

8 Gy												
	TBI		TMI		TBI		TMI		TBI		TMI	
	D_{mean}	SD	D_{mean}	SD	D_2	SD	D_2	SD	D_{98}	SD	D_{98}	SD
Auge, links	2,79	1,91	2,62	0,51	4,61	2,08	4,93	0,91	1,65	1,73	1,40	0,33
Auge, rechts	2,88	1,90	2,52	0,49	4,85	2,15	4,80	0,80	1,67	1,74	1,39	0,33
Linse, links	1,71	1,81	1,50	0,38	1,90	1,82	1,77	0,45	1,60	1,78	1,33	0,32
Linse, rechts	1,75	1,82	1,49	0,40	1,97	1,88	1,74	0,47	1,61	1,76	1,33	0,35
Lunge, links	6,06	0,89	5,03	0,26	8,15	0,32	7,84	0,15	4,29	1,12	2,86	0,29
Lunge, rechts	5,96	0,91	4,85	0,23	8,13	0,34	7,87	0,13	4,13	1,06	2,82	0,28
Niere, links	6,33	1,20	2,44	0,39	7,55	0,74	4,81	1,13	5,27	1,64	1,72	0,22
Niere, rechts	6,15	1,12	2,26	0,27	7,45	0,68	4,36	0,89	5,07	1,52	1,61	0,17
Milz	8,18	0,17	4,27	0,27	8,68	0,14	7,57	0,16	7,22	0,74	2,47	0,34
Leber	8,23	0,12	4,16	0,25	8,65	0,16	7,84	0,17	7,34	0,58	2,59	0,27
Body	8,13	0,10	5,67	0,22	8,89	0,23	8,60	0,05	5,29	0,95	1,91	0,28
Skelett	8,23	0,09	8,27	0,02	8,65	0,09	8,73	0,05	7,46	0,42	7,72	0,08

Tab. 14: Mittelwerte 12 Gy-Subgruppe (absolut)

Dargestellt sind absoluter Mittelwert und Standardabweichung (SD) in Gy für D_{mean} , D_2 , D_{98} aus der Gruppe, die mit 12 Gy bestrahlt wurde. Weitere Abkürzungen: li: links; re: rechts

12 Gy												
	TBI		TMI		TBI		TMI		TBI		TMI	
	D_{mean}	SD	D_{mean}	SD	D_2	SD	D_2	SD	D_{98}	SD	D_{98}	SD
Auge, li	4,69	2,93	4,34	0,85	7,19	2,65	7,89	0,92	2,87	3,17	2,31	0,42
Auge, re	4,68	3,00	4,36	0,94	7,14	2,78	7,97	1,36	2,88	3,22	2,23	0,33
Linse, li	2,92	3,22	2,59	0,44	3,20	3,22	3,15	0,70	2,75	3,21	2,21	0,39
Linse, re	2,94	3,24	2,52	0,41	3,37	3,18	3,11	0,69	2,77	3,26	2,10	0,38
Lunge, li	7,79	0,36	7,46	0,36	12,13	0,53	11,64	0,12	4,37	0,59	4,47	0,46
Lunge, re	7,59	0,46	7,31	0,35	12,19	0,48	11,68	0,15	4,19	0,74	4,36	0,37
Niere, li	7,54	1,89	3,97	0,84	10,54	1,20	9,25	2,25	5,54	2,51	2,48	0,34
Niere, re	7,60	1,86	3,58	0,91	10,64	1,32	7,63	1,83	5,57	2,52	2,35	0,48
Milz	12,19	0,15	6,03	0,41	13,26	0,40	11,12	0,33	10,13	1,18	3,12	0,27
Leber	12,33	0,05	6,07	0,40	13,20	0,17	11,57	0,29	10,14	0,75	3,39	0,38
Body	12,12	0,22	8,61	0,25	13,64	0,74	12,91	0,08	6,05	1,02	2,95	0,38
Skelett	12,38	0,11	12,37	0,06	13,33	0,45	13,09	0,12	10,73	0,43	11,28	1,00

Tab. 15: Mittlere absolute Abweichung und mittlere relative Abweichung für D_{mean}
 Dargestellt sind für D_{mean} die mittleren absoluten Abweichungen der TMI-Werte von den TBI-Werten für die jeweiligen Subgruppen und die mittlere relative Abweichung in Prozent über alle Subgruppen hinweg mit Standardabweichung (SD).

D_{mean}	Mittlere absolute Abweichung in Gy				Mittlere relative Abweichung	
	2 Gy	4 Gy	8 Gy	12 Gy	Abweichung	SD
Auge, links	0,323	0,649	0,179	0,355	-17,33 %	67,70 %
Auge, rechts	0,317	0,737	0,356	0,327	-14,48 %	66,65 %
Linse, links	0,229	0,663	0,210	0,338	-25,04 %	65,80 %
Linse, rechts	0,292	0,674	0,257	0,414	-18,31 %	60,75 %
Lunge, links	0,488	0,761	1,033	0,326	14,12 %	13,67 %
Lunge, rechts	0,503	0,749	1,112	0,284	14,62 %	14,90 %
Niere, links	1,099	1,776	3,885	3,572	55,46 %	13,14 %
Niere, rechts	1,155	1,757	3,887	4,019	58,60 %	12,27 %
Milz	1,054	1,939	3,914	6,164	49,12 %	4,70 %
Leber	0,987	1,944	4,066	6,258	49,32 %	3,70 %
Body	0,570	1,185	2,459	3,508	29,36 %	2,57 %
Skelett	-0,014	-0,012	-0,037	0,010	-0,33 %	1,13 %

Tab. 16: Mittlere absolute Abweichung und mittlere relative Abweichung für D_2
 Dargestellt sind für D_2 die mittleren absoluten Abweichungen der TMI-Werte von den TBI-Werten für die jeweiligen Subgruppen und die mittlere relative Abweichung in Prozent über alle Subgruppen hinweg mit Standardabweichung (SD).

D_2	Mittlere absolute Abweichung in Gy				Mittlere relative Abweichung	
	2 Gy	4 Gy	8 Gy	12 Gy	Abweichung	SD
Auge, links	0,232	0,121	-0,314	-0,703	-23,08 %	63,29 %
Auge, rechts	0,135	0,211	0,054	-0,827	-23,88 %	69,47 %
Linse, links	0,191	0,732	0,126	0,043	-31,80 %	74,10 %
Linse, rechts	0,247	0,723	0,231	0,260	-23,47 %	72,71 %
Lunge, links	0,128	0,311	0,305	0,485	4,46 %	3,83 %
Lunge, rechts	0,117	0,214	0,263	0,513	3,95 %	3,44 %
Niere, links	0,561	1,044	2,742	1,291	26,65 %	19,58 %
Niere, rechts	0,617	1,330	3,085	3,015	35,19 %	14,65 %
Milz	0,312	0,574	1,115	2,143	14,07 %	4,01 %
Leber	0,207	0,471	0,809	1,626	10,39 %	2,82 %
Body	0,095	0,213	0,288	0,722	4,02 %	3,41 %
Skelett	-0,027	0,008	-0,075	0,246	-0,06 %	2,24 %

Tab. 17: Mittlere absolute Abweichung und mittlere relative Abweichung für D_{98}
 Dargestellt sind für D_{98} die mittleren absoluten Abweichungen der TMI-Werte von den TBI-Werten für die jeweiligen Subgruppen und die mittlere relative Abweichung in Prozent über alle Subgruppen hinweg mit Standardabweichung (SD).

D_{98}	Mittlere absolute Abweichung in Gy				Mittlere relative Abweichung	
	2 Gy	4 Gy	8 Gy	12 Gy	Abweichung	SD
Auge, links	0,299	0,631	0,249	0,556	-16,38 %	58,67 %
Auge, rechts	0,337	0,650	0,280	0,649	-10,78 %	51,67 %
Linse, links	0,249	0,626	0,266	0,542	-18,34 %	59,27 %
Linse, rechts	0,339	0,668	0,273	0,673	-10,38 %	51,34 %
Lunge, links	0,773	1,057	1,429	-0,102	22,01 %	26,44 %
Lunge, rechts	0,767	0,907	1,314	-0,168	19,31 %	29,88 %
Niere, links	1,148	1,619	3,545	3,064	60,13 %	15,66 %
Niere, rechts	1,185	1,633	3,460	3,229	61,96 %	15,15 %
Milz	1,364	2,699	4,752	7,010	68,19 %	5,26 %
Leber	1,321	2,486	4,756	6,748	65,95 %	4,98 %
Body	1,091	1,755	3,379	3,103	59,04 %	11,21 %
Skelett	-0,005	-0,019	-0,259	-0,545	-3,36 %	7,33 %

Tab. 18: Relative Abweichung der TBI-Dosis von D_p
 Dargestellt sind die relativen mittleren Abweichungen als Anteil der TBI-Dosis an der verschriebenen Dosis D_p sowie der jeweils zugehörige minimale (Min) und maximale (Max) Wert für D_{mean} , D_2 und D_{98} .

	D_{mean}			D_2			D_{98}		
	Mittelwert	Max	Min	Mittelwert	Max	Min	Mittelwert	Max	Min
Auge, links	0,56	0,65	0,46	0,33	0,42	0,20	0,71	0,79	0,63
Auge, rechts	0,56	0,64	0,47	0,34	0,40	0,22	0,71	0,79	0,63
Linse, links	0,70	0,79	0,64	0,68	0,76	0,61	0,72	0,80	0,65
Linse, rechts	0,70	0,78	0,63	0,68	0,75	0,61	0,72	0,80	0,64
Lunge, links	0,22	0,35	0,11	-0,03	-0,01	-0,05	0,43	0,64	0,22
Lunge, rechts	0,24	0,37	0,11	-0,03	-0,02	-0,05	0,45	0,65	0,23
Niere, links	0,23	0,37	0,11	0,06	0,12	0,00	0,37	0,54	0,20
Niere, rechts	0,25	0,37	0,11	0,06	0,11	0,00	0,37	0,54	0,19
Milz	-0,02	-0,02	-0,03	-0,09	-0,07	-0,11	0,09	0,16	0,05
Leber	-0,03	-0,03	-0,03	-0,08	-0,07	-0,10	0,09	0,15	0,03
Body	-0,02	-0,01	-0,03	-0,13	-0,11	-0,14	0,33	0,50	0,19
Skelett	-0,03	-0,03	-0,03	-0,09	-0,08	-0,11	0,06	0,11	0,03

3.2 Dosis in den OARs

a) Leber

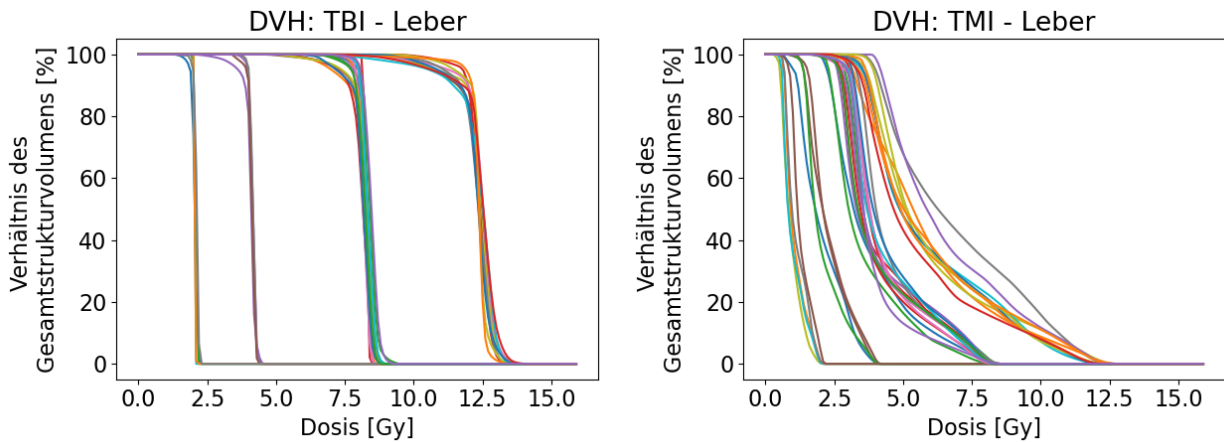


Abb. 3: DVHs für TBI und TMI der Leber für alle Patienten

Dargestellt sind die Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) für die Leber bei TBI und TMI. Auf der x-Achse ist die Dosis in Gy aufgetragen, auf der y-Achse das Verhältnis des Gesamtstrukturvolumens in Prozent für alle Patienten in allen Subgruppen.

Adaptiert aus Köksal et al., 2023 a

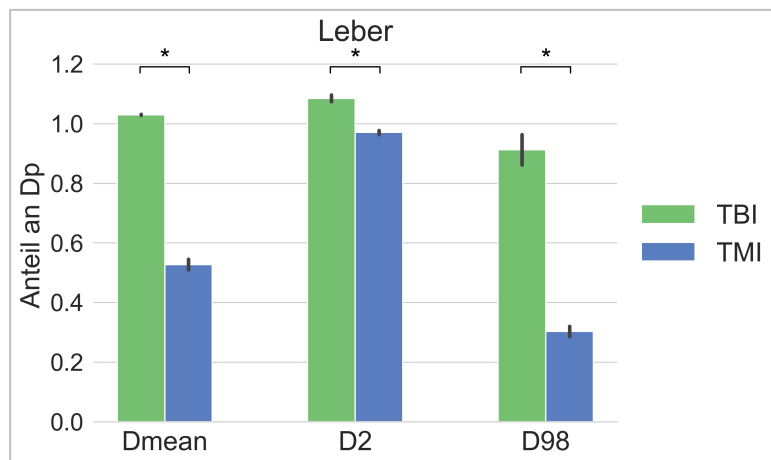


Abb. 4: Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für die Leber

Dargestellt ist der Mittelwert (mit Standardabweichung) des Anteils der TBI- und TMI-Dosis an der verschriebenen Dosis D_p für D_{mean} , D_2 und D_{98} über alle Subgruppen ($n=35$). 1,0 auf der y-Achse entspricht D_p . Signifikante Unterschiede sind mit * markiert.

In den DVHs (Abb. 3) erkennt man deutlich, dass bei der TBI die Leber auch in den einzelnen Subgruppen nicht geschont wurde, weil die Kurven erst bei der jeweiligen Dosis D_p einen steilen Abfall zeigen und die Fläche unter den Kurven entsprechend groß ist. Bei TMI erkennt man, dass die verschriebenen Dosen D_p nur noch in einem kleineren Teil des Volumens ankommen und somit eine Schonung der Leber vorliegt.

Die TBI-Dosis für D_{mean} lag im Mittel 3 % über D_p (Abb. 4, Tab. 18). Hier wurde durch die TMI-Planung eine Reduktion um 49,32 % (Tab. 15) erreicht. Für D_2 wurde eine Reduktion von 10,39 % (Tab. 16) erreicht, wobei die TBI-Dosis im Mittel 8 % (Abb. 4, Tab. 18) über D_p lag. Eine Reduktion von 65,95 % (Tab. 17) wurde für D_{98} erreicht bei einer im Mittel 9 % (Abb. 4, Tab. 18) unter D_p liegenden TBI-Dosis.

b) Milz

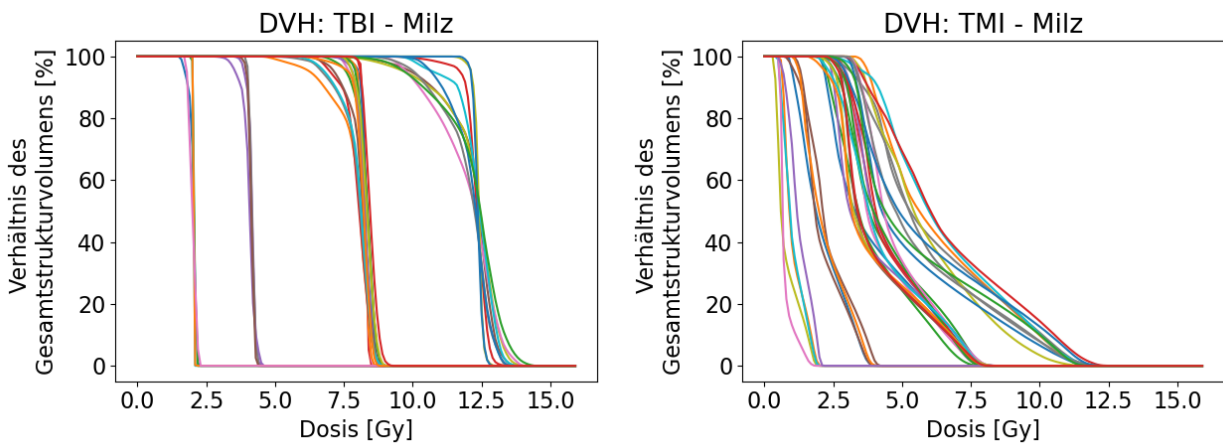


Abb. 5: DVHs für TBI und TMI der Milz für alle Patienten

Dargestellt sind die Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) für die Milz bei TBI und TMI. Auf der x-Achse ist die Dosis in Gy aufgetragen, auf der y-Achse das Verhältnis des Gesamtstrukturvolumens in Prozent für alle Patienten in allen Subgruppen.

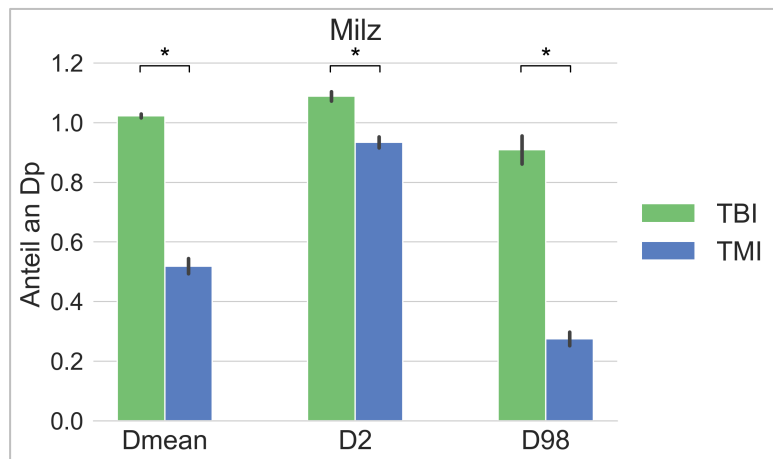


Abb. 6: Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für die Milz

Dargestellt ist der Mittelwert (mit Standardabweichung) des Anteils der TBI- und TMI-Dosis an der verschriebenen Dosis D_p für D_{mean} , D_2 und D_{98} über alle Subgruppen ($n=34$; ein Patient mit Z. n. Splenektomie). 1,0 auf der y-Achse entspricht D_p . Signifikante Unterschiede sind mit * markiert.

Die DVHs (Abb. 5) zeigen, dass bei der TBI in der Milz in den Subgruppen keine explizite Schonung vorgenommen wurde. Bei der TMI erkennt man die Schonung deutlich auch in jeder einzelnen Subgruppe.

Für D_{mean} konnte die ursprünglich im Mittel 2 % (Abb. 6, Tab. 18) über der verschriebenen Dosis D_p liegende TBI-Dosis durch die TMI-Planung um 49,12 % (Tab. 15) reduziert werden. Für D_2 lag der TBI-Wert im Mittel 9 % (Abb. 6, Tab. 18) über D_p und konnte durch die TMI-Planung um 14,07 % (Tab. 16) gesenkt werden. Die höchste Reduktion von 68,19 % (Tab. 17) konnte bei D_{98} festgestellt werden, wobei der TBI-Wert im Mittel 9 % (Abb. 6, Tab. 18) unter der verschriebenen Dosis gelegen hat.

c) Nieren

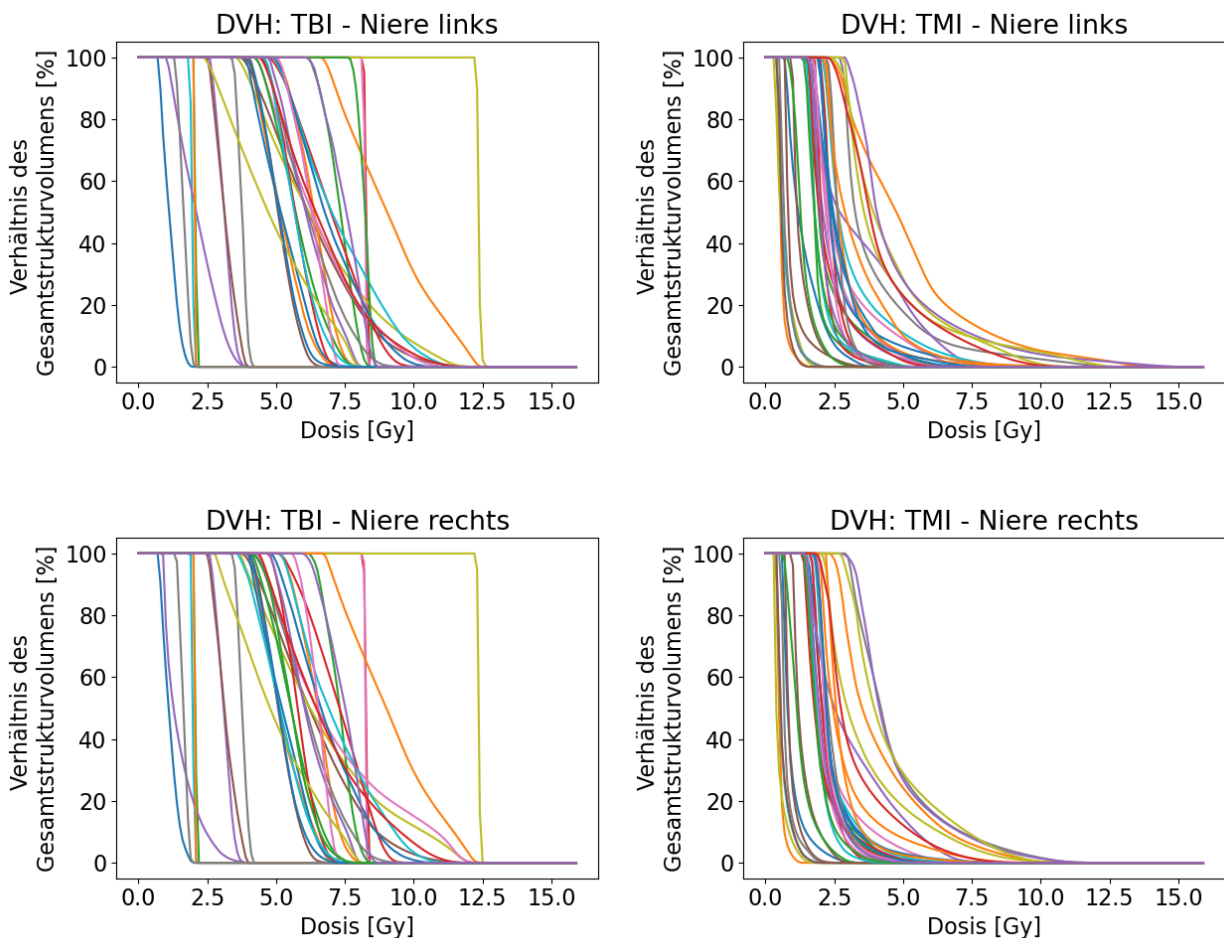


Abb. 7: DVHs für TBI und TMI der Nieren für alle Patienten

Dargestellt sind die Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) für die Nieren bei TBI und TMI. Auf der x-Achse ist die Dosis in Gy aufgetragen, auf der y-Achse das Verhältnis des Gesamtstrukturvolumens in Prozent für alle Patienten in allen Subgruppen.

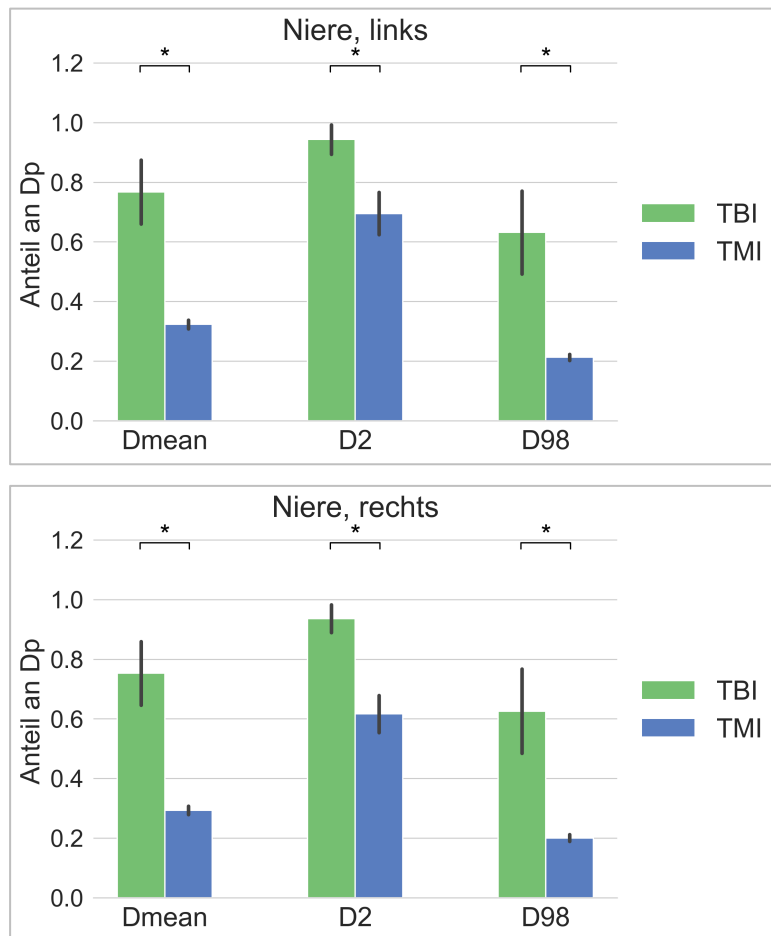


Abb. 8: Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für die Nieren. Dargestellt ist der Mittelwert (mit Standardabweichung) des Anteils der TBI- und TMI-Dosis an der verschriebenen Dosis D_p für D_{mean} , D_2 und D_{98} über alle Subgruppen ($n=35$). 1,0 auf der y-Achse entspricht D_p . Signifikante Unterschiede sind mit * markiert.

In den DVHs (Abb. 7) wird deutlich, dass in den Nieren bei TBI die Schonung sehr unterschiedlich gehandhabt wurde. Es gibt Patienten, bei denen die Nieren geschont wurden, andererseits aber auch Patienten, bei denen keine Schonung erkennbar ist. In den TMI-DVHs ist die Schonung wieder sehr gut in allen Subgruppen zu erkennen.

Der TBI-Wert für D_{mean} lag im Mittel in der linken Niere 23 % und in der rechten Niere 25 % (Abb. 8, Tab. 18) unter der verschriebenen Dosis D_p und konnte durch die TMI-Planung um 55,46 % links (Tab. 15) bzw. 58,60 % rechts (Tab. 15) reduziert werden. Für D_2 , wo der TBI-Wert im Mittel 6 % (Abb. 8, Tab. 18) für die linke und rechte Niere unter der verschriebenen Dosis lag, konnte noch eine weitere Reduktion um 26,65 % links (Tab. 16) bzw. 35,19 % rechts (Tab. 16) erreicht werden. Der für D_{98} im Mittel 37 % (Abb. 8, Tab.

18) für beide Nieren unter D_p liegende TBI-Wert konnte um weitere 60,13 % links (Tab. 17) bzw. 61,96 % rechts (Tab. 17) gesenkt werden.

d) Lunge

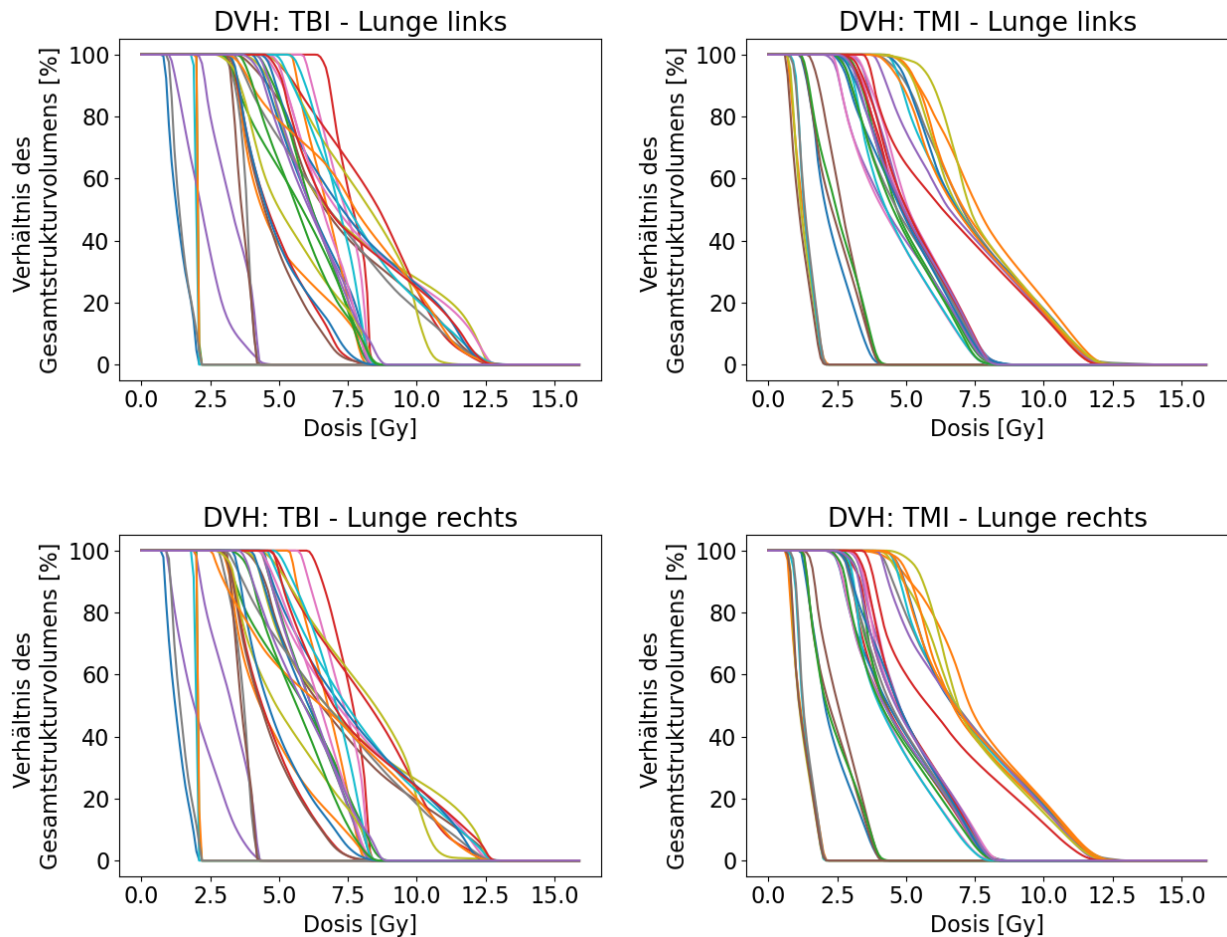


Abb. 9: DVHs für TBI und TMI der Lungen für alle Patienten

Dargestellt sind die Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) für die Lungen bei TBI und TMI. Auf der x-Achse ist die Dosis in Gy aufgetragen, auf der y-Achse das Verhältnis des Gesamtstrukturvolumens in Prozent für alle Patienten in allen Subgruppen.

Adaptiert aus Köksal et al., 2023 a

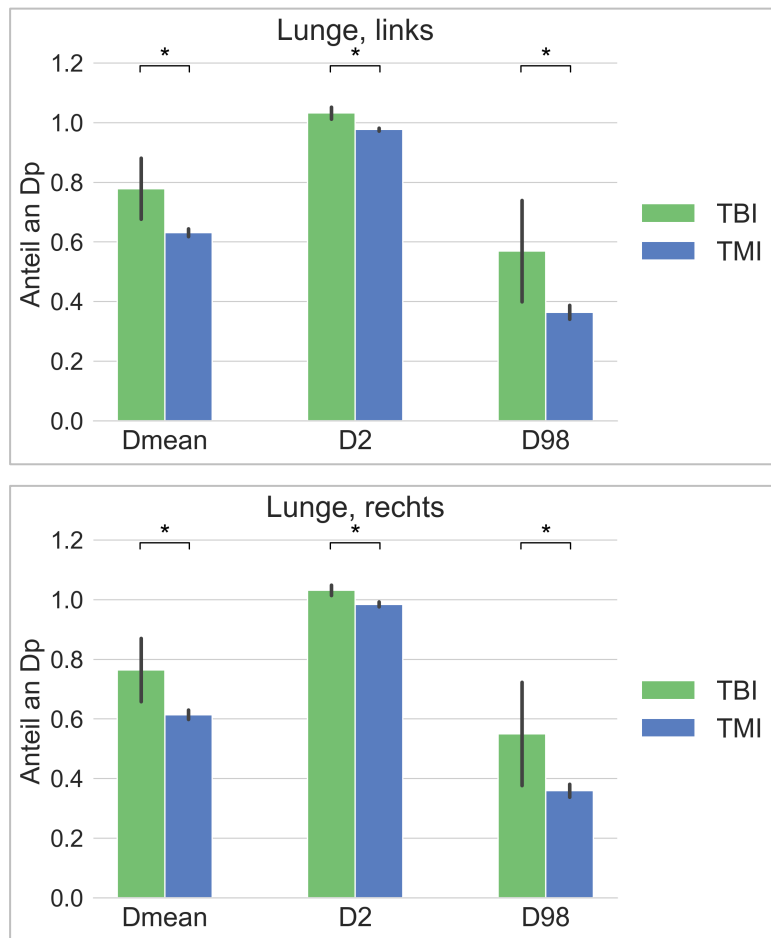


Abb. 10: Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für die Lungen Dargestellt ist der Mittelwert (mit Standardabweichung) des Anteils der TBI- und TMI-Dosis an der verschriebenen Dosis D_p für D_{mean} , D_2 und D_{98} über alle Subgruppen ($n=35$). 1,0 auf der y-Achse entspricht D_p . Signifikante Unterschiede sind mit * markiert.

Die DVHs (Abb. 9) zeigen, dass die Lungen bei der TBI ebenfalls größtenteils geschont wurden, insbesondere in der 12 Gy-Subgruppe. In den TMI-DVHs erkennt man wieder sehr deutlich und einheitlich die Schonung in den einzelnen Subgruppen.

Für D_{mean} wurde eine Reduktion von 14,12 % links (Tab. 15) bzw. 14,62 % rechts (Tab. 15) erreicht, wobei bereits durch die TBI-Planung die Dosis im Mittel 22 % links (Abb. 10, Tab. 18) und 24 % rechts (Abb. 10, Tab. 18) unter der verschriebenen Dosis D_p lag. Für D_2 wurde durch TMI eine Reduktion von 4,46 % links (Tab. 16) und 3,95 % rechts (Tab. 16) erreicht. Der TBI-Wert lag im Mittel 3 % links und rechts (Abb. 10, Tab. 18) über D_p . Für D_{98} konnte der ursprünglich bei im Mittel 43 % links (Abb. 10, Tab. 18) und 45 % rechts (Abb. 10, Tab. 18) unter D_p liegenden Wert um 22,01 % links (Tab. 17) bzw. 19,31 % rechts (Tab. 17) gesenkt werden.

e) Body

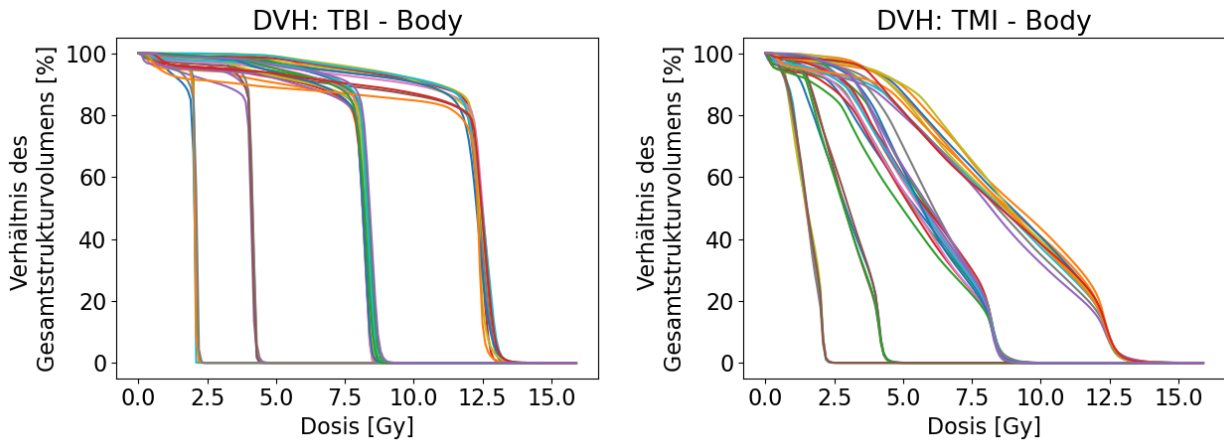


Abb. 11: DVHs für TBI und TMI des Bodys für alle Patienten

Dargestellt sind die Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) für den Body bei TBI und TMI. Auf der x-Achse ist die Dosis in Gy aufgetragen, auf der y-Achse das Verhältnis des Gesamtstrukturvolumens in Prozent für alle Patienten in allen Subgruppen.

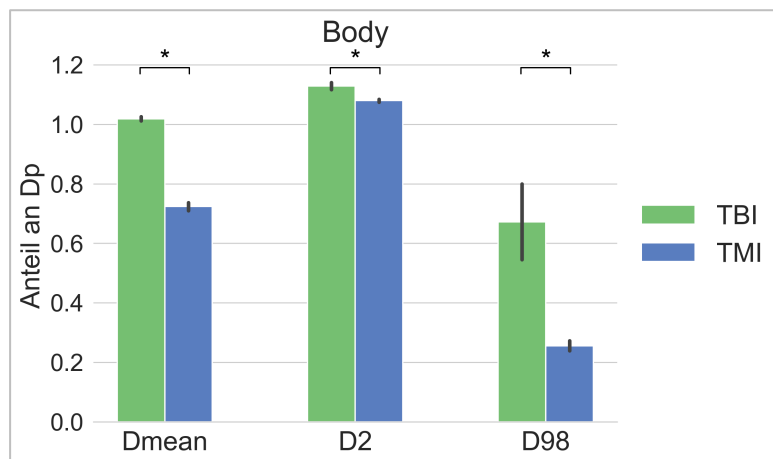


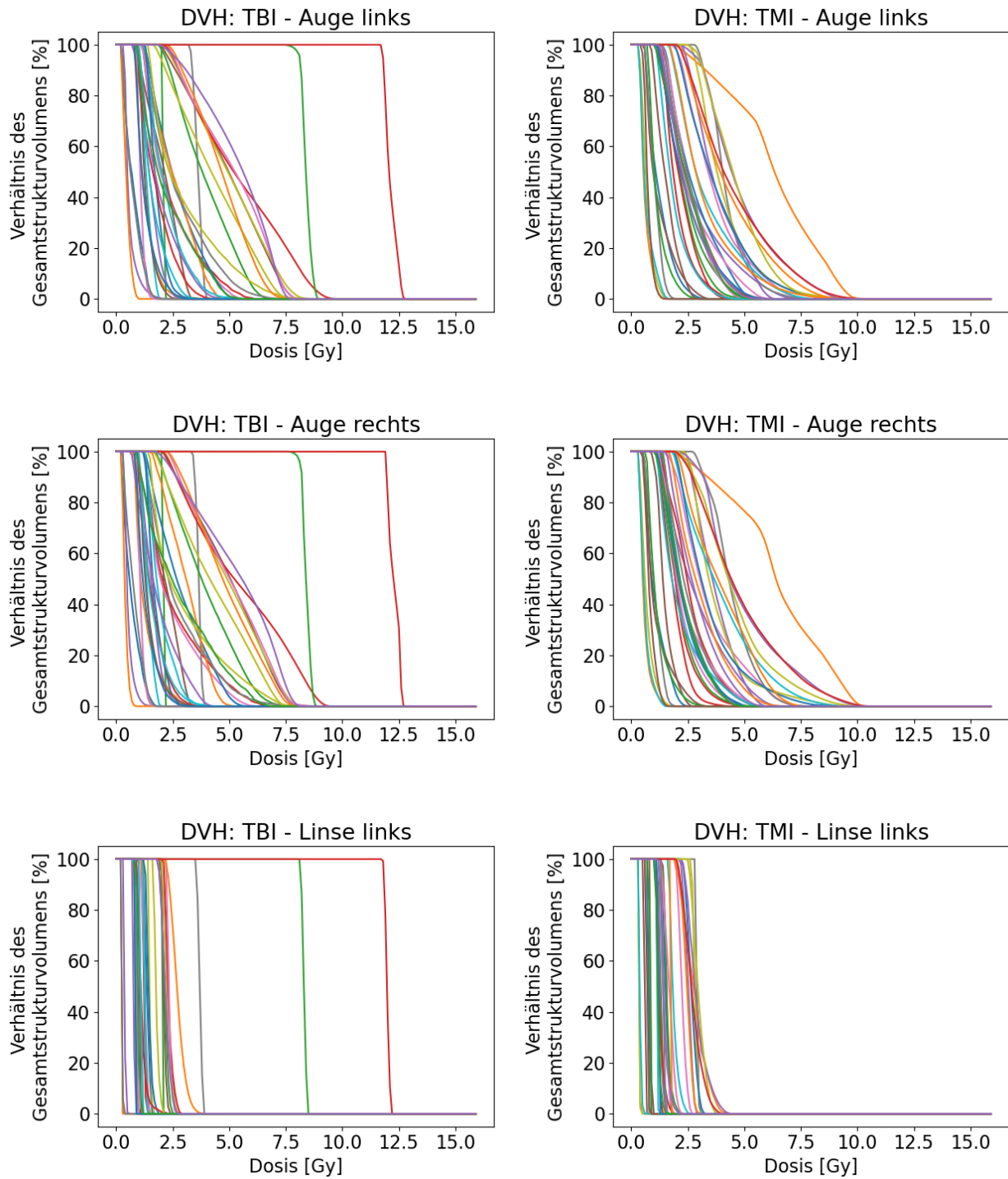
Abb. 12: Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für den Body. Dargestellt ist der Mittelwert (mit Standardabweichung) des Anteils der TBI- und TMI-Dosis an der verschriebenen Dosis D_p für D_{mean} , D_2 und D_{98} über alle Subgruppen ($n=35$). 1,0 auf der y-Achse entspricht D_p . Signifikante Unterschiede sind mit * markiert.

In den DVHs (Abb. 11) wird deutlich, dass der Body, also das übrige Gewebe ohne Skelett und OARs, bei der TBI nicht geschont wurde. In den TMI-DVHs lässt sich wieder eine Schonung in allen Subgruppen erkennen.

Für D_{mean} konnte eine Reduktion von 29,36 % (Tab. 15) durch die TMI-Planung erreicht werden. Der TBI-Wert lag im Mittel 2 % (Abb. 12, Tab. 18) über der verschriebenen Dosis D_p . Für D_2 wurde bei einer im Mittel 13 % (Abb.12, Tab. 18) über D_p liegenden TBI-Dosis

noch eine Reduktion um 4,02 % (Tab. 16) erreicht. Für D_{98} lag die Dosis bereits im Mittel 33 % (Abb. 12, Tab. 18) unter D_p . Diese konnte noch um weitere 59,04 % (Tab. 17) reduziert werden.

f) Augen und Linsen



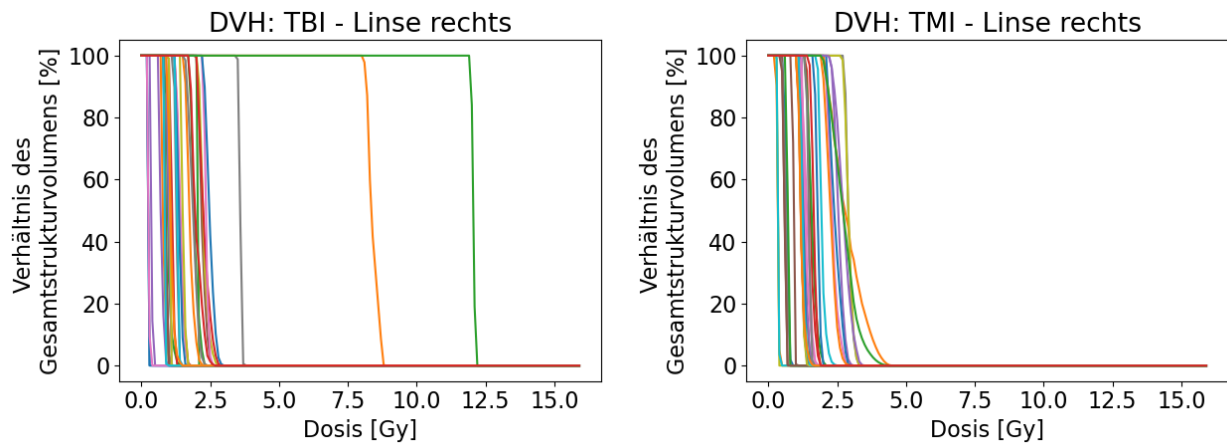


Abb. 13: DVHs für TBI und TMI der Augen und Linsen für alle Patienten
 Dargestellt sind die Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) für die Augen und die Linsen bei TBI und TMI. Auf der x-Achse ist die Dosis in Gy aufgetragen, auf der y-Achse das Verhältnis des Gesamtstrukturvolumens in Prozent für alle Patienten in allen Subgruppen.

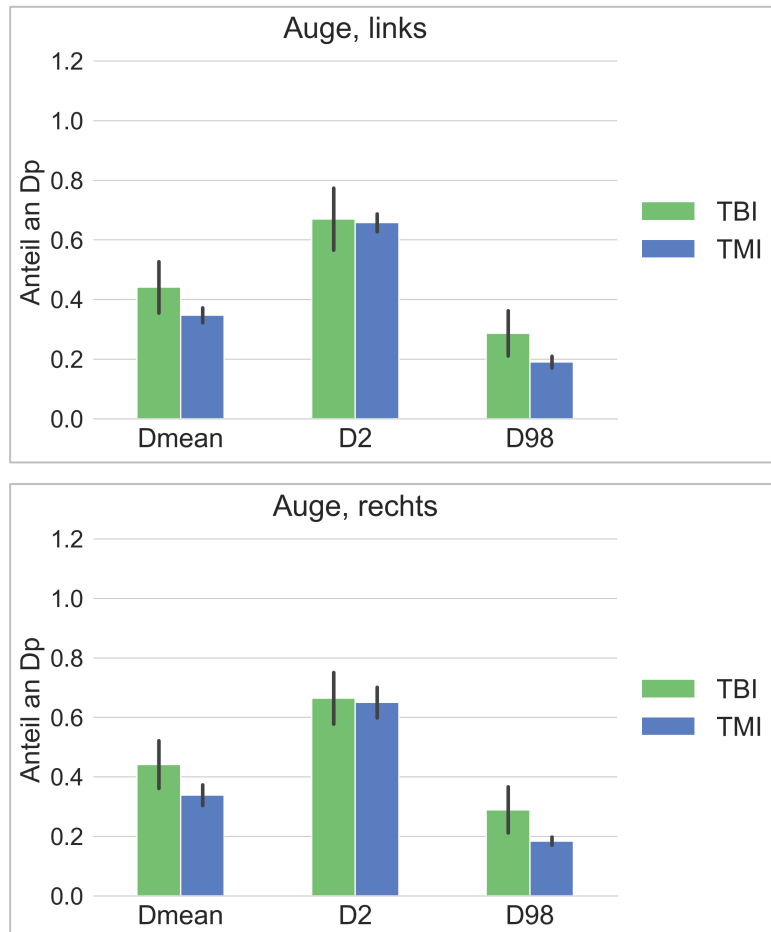


Abb. 14: Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für die Augen
 Dargestellt ist der Mittelwert (mit Standardabweichung) des Anteils der TBI- und TMI-Dosis an der verschriebenen Dosis D_p für D_{mean} , D_2 und D_{98} über alle Subgruppen ($n=35$). 1,0 auf der y-Achse entspricht D_p . Keine signifikanten Unterschiede.

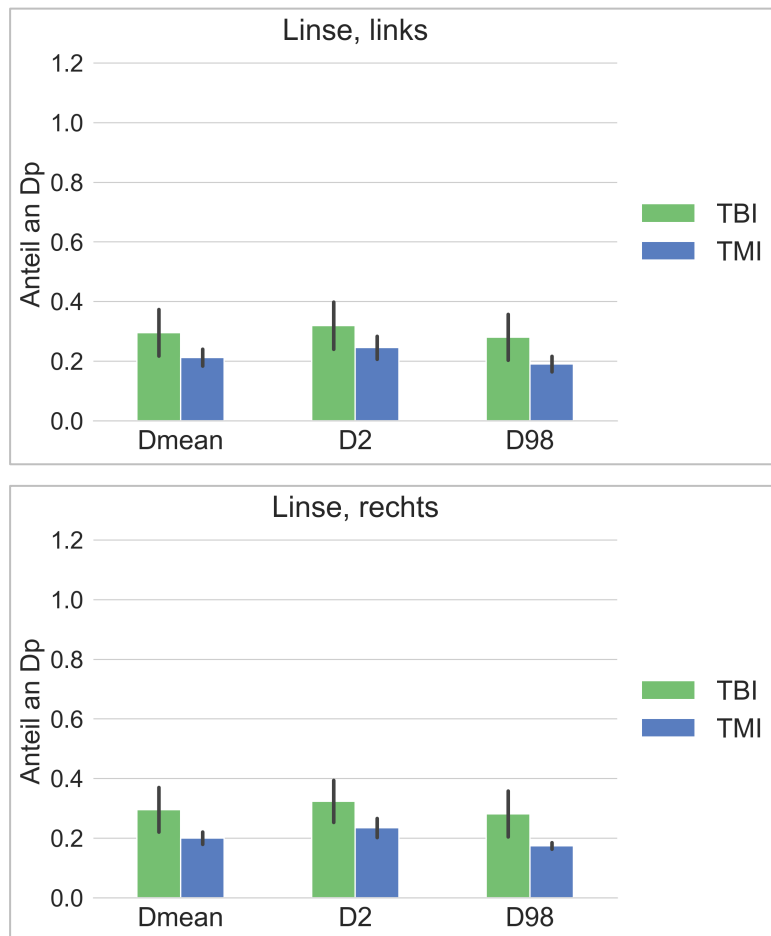


Abb. 15: Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für die Linsen. Dargestellt ist der Mittelwert (mit Standardabweichung) des Anteils der TBI- und TMI-Dosis an der verschriebenen Dosis D_p für D_{mean} , D_2 und D_{98} über alle Subgruppen ($n=35$). 1,0 auf der y-Achse entspricht D_p . Keine signifikanten Unterschiede.

In den DVHs (Abb. 13) erkennt man, dass bei der TBI für die Augen und die Linsen meist schon eine Schonung vorgenommen wurde, es gibt allerdings wenige Patienten, bei denen die Augen und die Linsen nicht geschont wurden. Die TMI-DVHs zeigen dagegen, dass die Augen und Linsen aller Patienten geschont wurden. Die mittlere TBI-Dosis bezogen auf D_p ist in den Säulendiagrammen (Abb. 14, 15) für Augen und Linsen nicht aussagekräftig, da durch die starken Ausreißer, d. h. die Patienten, deren Augen und Linsen gar nicht geschont wurden, der Mittelwert nach oben angehoben wird. Die TMI-Mittelwerte bezogen auf D_p erscheinen im Vergleich dazu niedriger und suggerieren eine Dosisreduktion, die aber aufgrund der großen Streuung der TBI-Werte nur in Einzelfällen entstanden ist. Die relative Abweichung (Tab. 15, 16, 17) zeigt eine Erhöhung der Dosis, jedoch auch die starke Streuung um ca. $\pm 60\%$. Daher sind die Daten für die Augen und Linsen nicht

sinnvoll auszuwerten. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Tab. 20) zeigt ebenfalls kein signifikantes Ergebnis.

3.3 Dosis und HI im Zielvolumen Skelett

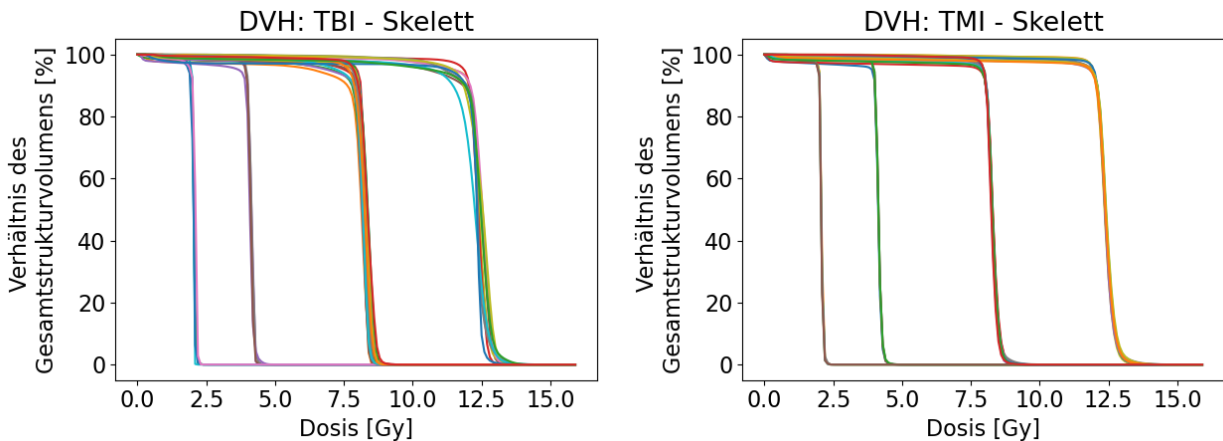


Abb. 16: DVHs für TBI und TMI des Skeletts für alle Patienten

Dargestellt sind die Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) für das Skelett bei TBI und TMI. Auf der x-Achse ist die Dosis in Gy aufgetragen, auf der y-Achse das Verhältnis des Gesamtstrukturvolumens in Prozent für alle Patienten in allen Subgruppen.

Adaptiert aus Köksal et al., 2023 a

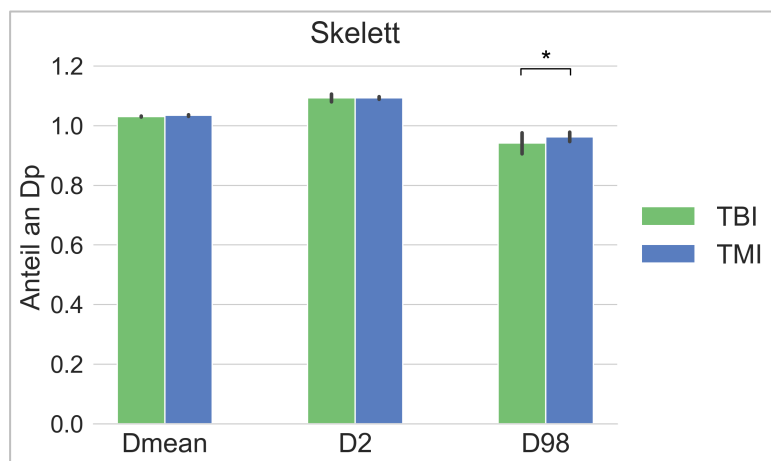


Abb. 17: Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für das Skelett
Dargestellt ist der Mittelwert (mit Standardabweichung) des Anteils der TBI- und TMI-Dosis an der verschriebenen Dosis D_p für D_{mean} , D_2 und D_{98} über alle Subgruppen ($n=35$). 1,0 auf der y-Achse entspricht D_p . Signifikante Unterschiede sind mit * markiert.

Die DVHs (Abb. 16) zeigen, dass sowohl in den TBI- als auch in den TMI-Plänen das Skelett mit der verschriebenen Dosis D_p bestrahlt wurde. Die TMI-Pläne weisen dabei eine präzisere Bestrahlung in den jeweiligen Subgruppen auf. Es konnte immer D_p erreicht werden, teilweise wurde D_p sogar leicht überschritten.

Für D_{mean} konnte die im Mittel 3 % (Abb. 17, Tab. 18) über D_p liegende TBI-Dosis um weitere 0,33 % (Tab. 15) erhöht werden. Für D_2 ergab sich nur eine Erhöhung um 0,06 % (Tab. 16), wobei der TBI-Wert schon im Mittel 9 % (Abb. 17, Tab. 18) über D_p lag. Die größte Erhöhung konnte für D_{98} erreicht werden, diese lag bei 3,36 % (Tab. 17). Dabei lag der TBI-Wert 6 % (Abb. 17, Tab. 18) unter D_p .

Der Homogenitätsindex wurde nach der Formel (1) für das Zielvolumen Skelett berechnet. Es ergibt sich ein Mittelwert von 13,21, ein Median von 12,25 und eine Standardabweichung von 4,67. Der minimale HI beträgt 9,54 und der maximale HI 38,51. Dieses Maximum ist als Ausreißer zu betrachten, da der zweit höchste Wert bei 16,2 liegt.

Tab. 19: Homogenitätsindex für das Skelett bei TMI

Berechnet mit Formel (1); SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum

	Mittel	Median	SD	Min	Max
Homogenitätsindex HI	13,21	12,25	4,67	9,54	38,51

3.4 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergab für alle Organe bis auf die Augen und die Linsen eine signifikante Reduktion ($p < 0,001$) (Tab. 20).

Für das Zielvolumen Skelett hat der Test für D_{mean} und D_2 keine signifikante Änderung gezeigt. Für D_{98} gibt es eine signifikante Erhöhung ($p = 0,001$) (Tab. 20) (Köksal et al., 2023 a).

Tab. 20: p-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests

Dargestellt sind die p-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für die Dosisreduktionen durch TMI für alle Organe unterschieden nach D_{mean} , D_2 und D_{98} . Ein Wert ist signifikant, wenn er unterhalb von 0,05 liegt.

	D_{mean}	D_2	D_{98}
Auge, links	0,731	0,555	0,670
Auge, rechts	0,502	0,731	0,922
Linse, links	0,334	0,310	0,432
Linse, rechts	0,635	0,819	0,635
Lunge, links	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Lunge, rechts	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Niere, links	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Niere, rechts	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Milz	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Leber	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Body	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Skelett	0,310	0,743	0,001

3.5 Auswertung der Bestrahlungszeiten

Die Bestrahlungszeiten der TMI- und TBI-Pläne für 19 Patienten wurden verglichen (Köksal et al., 2023 a). Für den Korpus konnte die Bestrahlungszeit durch die TMI-Planung im Mittel um ca. 217 Sekunden und im Median um ca. 248 Sekunden gesenkt werden. Für die Beine hat sich die Bestrahlungszeit jedoch im Mittel um ca. 148 Sekunden und im Median um ca. 208 Sekunden erhöht. Insgesamt konnte für den gesamten Körper eine durchschnittliche Verkürzung der Bestrahlungszeit um ca. eine Minute erreicht werden. Die einzelnen Werte können Tabelle 21 entnommen werden.

Tab. 21: Bestrahlungszeiten

Dargestellt sind die Bestrahlungszeiten für TBI und TMI aufgeteilt in Korpus- und Bein-Pläne. Der Mittelwert (Mittel), der Median und die Standardabweichung (SD) sind in Sekunden angegeben.

		Mittel [s]	Median [s]	SD [s]
TBI	Korpus	1238,2	1285,3	163,6
	Beine	624,9	577,4	142,9
TMI	Korpus	1031,2	1027,2	83,8
	Beine	772,4	785,7	78,9

4. Diskussion

In dieser Forschungsarbeit wurde untersucht, ob durch eine TMI-Planung am gleichen Patienten im Vergleich zu einer bereits erfolgten TBI-Planung eine Dosisreduktion in den OARs bei gleichzeitiger Einhaltung von D_p im Zielvolumen möglich ist. Der HI und die Bestrahlungszeiten wurden ebenfalls untersucht.

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist dies die erste Arbeit, die TBI und TMI an denselben Patienten mit einer Kohorte von 35 Patienten statistisch vergleicht (Köksal et al., 2023 a). Dies hat den Vorteil, dass die OARs und auch das Zielvolumen identisch sind. Dadurch können Ungenauigkeiten, die durch das Matching ähnlicher Patienten entstehen, vermieden werden.

Die Strahlendosis konnte durch die TMI-Planung für die Organe bzw. Gewebe Lungen, Leber, Milz, Nieren und Body signifikant reduziert werden, insbesondere in der Leber, der Milz und den Nieren war der Effekt durch TMI sehr hoch (Köksal et al., 2023 a). In den Nieren konnte beispielsweise für D_{mean} eine mittlere relative Reduktion über alle Subgruppen von 55,4 % links und 58,6 % rechts erreicht werden (Tab. 15). Studien mit anderen Designs kamen zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Dosisreduktion durch TMI. So haben Haraldsson et al. (2019) in ihrer Studie an 23 Patienten, die tatsächlich mit 12 Gy nach dem TMI-Konzept bestrahlt wurden, festgestellt, dass sich die Dosis für D_{mean} in den Nieren um 62,3 % reduziert hat (Haraldsson et al., 2019). Han et al. (2022) stellten in ihrer Studie an Patienten, die tatsächlich nach dem TMI-Konzept mit 12 Gy bestrahlt wurden, eine mittlere Dosis von 5,9 Gy in den Nieren fest, was einer Reduktion von 49,2 % gegenüber der verschriebenen Dosis von 12 Gy entspricht (Han et al., 2022). Es kann also übereinstimmend mit den in dieser Arbeit berechneten Werten von einer deutlichen Dosisreduktion durch TMI ausgegangen werden.

Der Effekt auf die Lungen war in dieser Arbeit im Vergleich zu den anderen OARs, bei denen eine signifikante Dosisreduktion nachgewiesen wurde, geringer (Köksal et al., 2023 a). Dies kann dadurch erklärt werden, dass an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Bonn bei einem Großteil der TBI-Pläne bereits eine Schonung der Lungen durch den Einsatz der helikalen Tomotherapie durchgeführt wurde (Wilhelm-Buchstab et al., 2020). Neben der Schonung der Lungen durch Modulation der Strahlung können auch Lungenblöcke eingesetzt werden. Da hierbei die Rippen

und das Sternum nicht adäquat bestrahlt werden können, wurde von Hui et al. (2004) und Anderson et al. (2001) gezeigt, dass durch den konventionellen Lungenblock ein höheres Rezidivrisiko entsteht (Anderson et al., 2001; Hui et al., 2004). Durch den Einsatz von TMI, wobei die Rippen und das Sternum gezielt bestrahlt werden und gleichzeitig die Lunge geschont wird, könnte dieses Rezidivrisiko gesenkt werden.

Für Augen und Linsen ergab der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test kein signifikantes Ergebnis. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass bei einem Großteil der TBI-Pläne die Augen und Linsen bereits geschont wurden, es aber auch Patienten ohne Schonung gibt. Diese inkonsistente TBI-Planung führt zu einer großen Streuung der Werte. Auch die sehr kleinen Volumina der Augen und Linsen wirken sich hier aus. Obwohl für die absoluten mittleren Abweichungen (Tab. 15, 16, 17) i. W. eine leichte Dosisreduktion festgestellt werden konnte, sind die Augen und Linsen u. a. wegen der großen Streuung der TBI-Werte statistisch nicht sinnvoll auswertbar. Die absolute mittlere Dosis in der 12 Gy-Subgruppe für die linke Linse betrug in dieser Arbeit für D_{mean} 2,59 Gy mit einer SD von 0,44 (Tab. 14). Einen vergleichbaren Wert von 2,2 Gy mit einer SD von 0,9 für die Linsen fanden Han et al. (2022) mit einem anderen TMLI-Studiendesign (Han et al., 2022). Somit liegen die Werte in den TMI-Plänen dieser Arbeit trotzdem in einem sinnvollen Bereich.

Im Hinblick auf die Toxizität ist eine Reduktion der Dosis in der 12 Gy-Subgruppe am wichtigsten, da hier die größte absolute Dosisreduktion zu verzeichnen ist. So ist z. B. die mittlere relative Reduktion für D_{mean} in der Leber für alle Subgruppen fast 50 % (Tab. 15). Für die 12 Gy-Subgruppe bedeutet dies eine Reduktion um ca. 6 Gy, was bezogen auf die Toxizität die größte Bedeutung hat. Die TMI-Planung ist daher insbesondere bei höheren Strahlendosen sinnvoll und auch eine Dosisescalation auf mehr als 12 Gy ist somit durch eine TMI-Planung möglich. Hui et al. (2017) haben für 4 pädiatrische und 8 erwachsene Hochrisikopatienten mittels TMI-Planung Dosisescalationen auf bis zu 15 Gy als vertretbar mit akzeptabler Toxizität beschrieben (Hui et al., 2017). Han et al. (2022) haben sogar eine Dosisescalation auf bis zu 20 Gy mit dem TMLI-Konzept untersucht und festgestellt, dass die Dosis in den Organen zwischen 13 % bis 76 % von 20 Gy variierte (Han et al., 2022).

Das Zielvolumen Skelett erhielt in dieser Arbeit die in der TMI-Planung verschriebene Dosis D_p . Jeder Knochen, einschließlich Finger und Zehen, Cranium, Rippen und Sternum, wurde konturiert. Bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen werden im

hämatopoetischen Knochenmark Tumorzellen produziert, die durch die Bestrahlung ausgelöscht werden. Somit werden keine neuen Tumorzellen mehr gebildet. Ein möglicher Einwand wäre, dass bereits produzierte und frei im Blut zirkulierende Tumorzellen zu Organinfiltrationen oder einer erhöhten extramedullären Rezidivrate führen könnten. Diese Zellen sollten jedoch durch die Chemotherapie, die ebenfalls Teil der Konditionierungsphase vor der HSCT ist, eingedämmt worden sein. Kim et al. (2014) haben beschrieben, dass die extramedullären Rezidivraten nach TMLI ähnlich den Rezidivraten nach TBI-Bestrahlungsplänen waren, wobei es bezüglich der extramedullären Rezidivrate keinen Unterschied machte, ob das entsprechende Organ bzw. Gewebe mit mehr oder weniger als 10 Gy bestrahlt wurde. Daraus schließen Kim et al. (2014), dass die extramedulläre Rezidivrate in ihrer Studie unabhängig vom Bestrahlungsregime ist (Kim et al., 2014). Somit sind TBI und TMI zwar unterschiedliche Verfahren, aber dennoch auch in diesem Punkt als äquivalente Ansätze zu betrachten (Köksal et al., 2023 a).

Für das Zielvolumen Skelett wurde in dieser Arbeit auch der HI berechnet. Im Mittel wurde ein HI von 13,21 über alle Subgruppen hinweg gefunden. Der Median lag bei 12,25. Wilhelm-Buchstab et al. (2020) haben auf der Grundlage des ICRU Report 83 einen annehmbaren HI festgelegt. Dazu sollte die Dosis zwischen 95 % und 110 % von der verschriebenen Dosis $D_p = 12$ Gy liegen. Das bedeutet, dass D_{98} größer als 11,4 Gy und D_2 kleiner als 13,2 Gy sein soll (Wilhelm-Buchstab et al., 2020). Daraus ergibt sich nach der in dieser Arbeit verwendeten Formel (1) ein HI von 15. Diese Grenze ergibt sich auch für alle anderen Subgruppen. Liegt der HI unter 15, kann von einer guten Homogenität ausgegangen und der Bestrahlungsplan akzeptiert werden. In dieser Arbeit liegen sowohl der Mittelwert als auch der Median unter 15, was auf eine gute Homogenität hinweist.

Die Bestrahlungszeiten konnten in dieser Arbeit durch die TMI-Planung im Vergleich zur TBI-Planung für die Korpus-Pläne leicht gesenkt werden. Im Mittel konnte eine Reduktion um ca. 217 Sekunden und im Median eine Reduktion um ca. 248 Sekunden erreicht werden. Obwohl für die TMI-Pläne ein MF von 2,6 gewählt wurde, um eine höhere Konformität für eine gezielte Dosisapplikation im Zielvolumen Skelett zu erreichen, kam es zu dieser Reduktion. In den TBI-Plänen betrug der MF für die Korpus-Pläne 2. Der höhere MF der TMI-Pläne würde eigentlich eine längere Bestrahlungszeit erwarten lassen (Hui et al., 2005).

Der Grund dafür, dass es für die Korpus-Pläne trotzdem zu einer kürzeren Bestrahlungszeit im Vergleich zu TBI kam, könnte in den Lamellenbewegungen des Multi-Lamellen-Kollimators der helikalen Tomotherapie liegen, der die Strahlung formt. Bei TMI handelt es sich um eine gezielte Bestrahlung des Skeletts mit hoher Konformität und weniger Modulation innerhalb des Zielvolumens. Für die Konformität müssen die Lamellen die Dosis außerhalb des Zielvolumens ausblocken, was die Bestrahlungszeit nicht verlängern sollte. Eine Modulation der Strahlung innerhalb des Zielvolumens durch Lamellenbewegungen reduziert die Dosisleistungen, was die Bestrahlungszeit verlängert.

Dies könnte bei der TMI-Planung zu einer leichten Verkürzung der Bestrahlungszeit geführt haben, da weniger Modulation im Zielvolumen durch die Lamellenbewegung zu erwarten ist. Außerdem liegt in der TMI-Planung eine begrenzte Zielvolumenausdehnung vor. Insgesamt ergaben sich also bei höherer Konformität (höherer MF) keine längeren Bestrahlungszeiten, was ein weiterer Vorteil von TMI sein könnte.

Die Bestrahlungszeit für die Bein-Pläne hat sich durch die TMI-Planung im Mittel um ca. 148 Sekunden und im Median um ca. 208 Sekunden erhöht. Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei TBI für die Bestrahlung der Beine statische Felder, d. h. eine komplette Lamellenöffnung, genutzt werden. Dies führt zu einer geringeren Konformität, aber auch zu kürzeren Bestrahlungszeiten. Bei TMI hingegen werden die Beine zeitintensiver helikal mit nicht statischen Feldern bestrahlt. Für diese aufwendigere Methode ist es ein gutes Ergebnis, annähernd ähnliche Bestrahlungszeiten wie bei TBI zu erzielen.

Insgesamt konnten die Bestrahlungszeiten in dieser Arbeit durch die TMI-Planung für den gesamten Körper (Korpus und Beine) leicht verkürzt werden. Sie liegen im Mittel bei ca. 30 min, was in etwa den Bestrahlungszeiten der TBI-Pläne entspricht. Dies könnte einen positiven Effekt auf die Patientenakzeptanz haben und auch im klinischen Alltag praktikabel sein, da die Bestrahlung im Vergleich zum TBI-Konzept nicht länger ist (Köksal et al., 2023 a).

Neben den Bestrahlungszeiten muss auch der zeitliche Aufwand für die Erstellung der TMI-Pläne berücksichtigt werden, der in dieser Arbeit bis zu 4 Stunden pro Patienten betrug. Besonders der Prozess der Konturierung war sehr zeitintensiv, obwohl ein Konturierungsassistent genutzt wurde. Dieser erforderte jedoch eine umfangreiche manuelle Nachbearbeitung. Da das Patientenaufkommen für diese Behandlungsart allerdings in der Regel nicht sehr hoch ist, erscheint der Aufwand vertretbar. Er könnte ggf. weiter

reduzieren werden, wenn für die Konturierung des Zielvolumens und der OARs eine Deep-Learning-Autokonturierung oder eine atlasbasierte Autokonturierung eingesetzt würde. Wong et al. (2020) haben bereits den Einsatz einer solchen Software, Limbus Contour® (Limbus AI, SK, Canada) untersucht sehen mögliche signifikante Vorteile durch die Nutzung (Wong et al., 2020). Auch der Einsatz von Optical Surface Scanning anstelle eines MVCT-Scans zur Ausrichtung des Patienten vor der Bestrahlung kann den Positionierungsprozess beschleunigen. Haraldsson et al. (2019) konnten durch den Einsatz von Optical Surface Scanning anstelle eines MVCT-Scans die gesamte Behandlungszeit (nicht die Bestrahlungszeit) um 25 Minuten pro Fraktion verkürzen (Haraldsson et al., 2019).

Zusätzlich zu den Ergebnissen dieser Arbeit bezüglich Dosisreduktion und Bestrahlungszeit bringt das TMI-Konzept noch weitere Vorteile mit sich. Durch die Schonung der OARs kann das Risiko von Nebenwirkungen reduziert werden (Haraldsson et al., 2021; Wong et al., 2022). Haraldsson et al. (2021) haben darüber hinaus festgestellt, dass das TMI-Konzept ein schnelles und robustes Engraftment ermöglicht und die GvHD-freie und rezidivfreie Überlebensrate steigt (Haraldsson et al., 2021).

Wong et al. (2022) sehen in TMI/TMLI sogar einen Paradigmenwechsel gegenüber TBI, insbesondere hinsichtlich älterer Patienten und in Bezug auf eine Dosisescalation (Wong et al., 2022).

5. Zusammenfassung

Allgemeines:

Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, bei denen eine hämatopoetische Stammzelltransplantation als Therapie durchgeführt werden soll, erhalten in der Konditionierungsphase eine Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung. Die Bestrahlung wird häufig mit der intensitätsmodulierten, bildgesteuerten helikalen Tomotherapie durchgeführt. Üblicherweise wird dabei der gesamte Körper nach dem TBI-Konzept bestrahlt. Eine alternative Bestrahlungsmethode stellt das TMI-Konzept dar, bei dem gezielt nur das Skelett einschließlich des hämatopoetischen Knochenmarks bestrahlt wird.

Fragestellung:

In dieser Forschungsarbeit wurde statistisch untersucht, ob bei den gleichen Patienten, die zuvor nach dem TBI-Konzept bestrahlt wurden, durch eine theoretische TMI-Planung eine Dosisreduktion in den zu schonenden Organen unter Beibehaltung der verschriebenen Dosis D_p im Zielvolumen Skelett möglich ist und welchen Einfluss dies auf die Bestrahlungszeit hat. Zusätzlich wurde die Homogenität im Zielvolumen Skelett untersucht.

Material und Methoden:

Für 35 Patienten, die am Universitätsklinikum Bonn bereits nach dem TBI-Konzept mit der helikalen Tomotherapie bestrahlt wurden, wurden in dieser Arbeit neue theoretische TMI-Bestrahlungspläne erstellt. Die berechneten Dosen und Bestrahlungszeiten dieser Pläne wurden mit denen der TBI-Pläne verglichen und statistisch ausgewertet.

Ergebnisse:

Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von TMI anstelle von TBI in der Konditionierungsphase vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation zu einer signifikanten Dosisreduktion in den zu schonenden Organen führt. Gleichzeitig konnte die verschriebene Dosis D_p im Zielvolumen Skelett erreicht werden. Der Homogenitätsindex im Zielvolumen zeigt eine homogene Dosisverteilung und auch die Bestrahlungszeit entspricht ungefähr der Bestrahlungszeit des TBI-Konzeptes.

Fazit:

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse dieser Arbeit dafür, dass TMI eine gute Alternative zum TBI-Konzept in der Konditionierungsphase vor einer Stammzelltransplantation darstellt.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Behandlungsablauf für Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die eine HSCT erhalten (vereinfacht)	10
Abbildung 2:	Ablauf der Bestrahlung mit helikaler Tomotherapie	32
Abbildung 3:	DVHs für TBI und TMI der Leber für alle Patienten	49
Abbildung 4:	Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für die Leber	49
Abbildung 5:	DVHs für TBI und TMI der Milz für alle Patienten	50
Abbildung 6:	Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für die Milz	50
Abbildung 7:	DVHs für TBI und TMI der Nieren für alle Patienten	51
Abbildung 8:	Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für die Nieren	52
Abbildung 9:	DVHs für TBI und TMI der Lungen für alle Patienten	53
Abbildung 10:	Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für die Lungen	54
Abbildung 11:	DVHs für TBI und TMI des Bodys für alle Patienten	55
Abbildung 12:	Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für den Body	55
Abbildung 13:	DVHs für TBI und TMI der Augen und Linsen für alle Patienten	57
Abbildung 14:	Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für die Augen	57
Abbildung 15:	Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für die Linsen	58
Abbildung 16:	DVHs für TBI und TMI des Skeletts für alle Patienten	59
Abbildung 17:	Mittlere TBI- und TMI-Dosis (D_{mean} , D_2 , D_{98}) bezogen auf D_p für das Skelett	59

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Immunphänotypen der ALL	14
Tabelle 2:	Vor- und Nachteile von TBI	28
Tabelle 3:	Mögliche Vor- und Nachteile von TMI	30
Tabelle 4:	Häufigkeit der Erkrankungen	35
Tabelle 5:	Bestrahlungssubgruppen	35
Tabelle 6:	Subgruppe mit 12 Gy in 6 Fraktionen	36
Tabelle 7:	Subgruppe mit 8 Gy in 4 Fraktionen	37
Tabelle 8:	Subgruppe mit 4 Gy in 2 Fraktionen	38
Tabelle 9:	Subgruppe mit 2 Gy in 1 Fraktion	38
Tabelle 10:	Verwendete Variablen	40
Tabelle 11:	Mittelwerte 2 Gy-Subgruppe (absolut)	45
Tabelle 12:	Mittelwerte 4 Gy-Subgruppe (absolut)	45
Tabelle 13:	Mittelwerte 8 Gy-Subgruppe (absolut)	46
Tabelle 14:	Mittelwerte 12 Gy-Subgruppe (absolut)	46
Tabelle 15:	Mittlere absolute Abweichung und mittlere relative Abweichung für D_{mean}	47
Tabelle 16:	Mittlere absolute Abweichung und mittlere relative Abweichung für D_2	47
Tabelle 17:	Mittlere absolute Abweichung und mittlere relative Abweichung für D_{98}	48
Tabelle 18:	Relative Abweichung der TBI-Dosis von D_p	48
Tabelle 19:	Homogenitätsindex für das Skelett bei TMI	60
Tabelle 20:	p-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests	61
Tabelle 21:	Bestrahlungszeiten	62

8. Literaturverzeichnis

Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, Barnett T, Chauncey TR, Flowers ME, Storb R. Relapse after allogeneic bone marrow transplantation for refractory anemia is increased by shielding lungs and liver during total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 163–170

Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, Apperley J, Slavin S, Pasquini M, Sandmaier BM, Barrett J, Blaise D, Lowski R, Horowitz M. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009; 15: 1628–1633

Bhatia S, Dai C, Landier W, Hageman L, Wu J, Schlichting E, et al. Trends in Late Mortality and Life Expectancy After Allogeneic Blood or Marrow Transplantation Over 4 Decades: A Blood or Marrow Transplant Survivor Study Report. *JAMA Oncology* 2021; 7: 1626–1634

Binny D, Lancaster CM, Harris S, Sylvander SR. Effects of changing modulation and pitch parameters on tomotherapy delivery quality assurance plans. *J Appl Clin Med Phys* 2015; 16: 87–105

Bornhäuser M, Kobbe G, Mielke S, Müller C, Ottinger H, Mytilineos J, Schönemann C, Bethge W, Wagner-Drouet EM, Kröger N, Onkopedia, 2021: Spenderauswahl. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/spenderauswahl> (Zugriffsdatum: 26.08.2023)

Charles NJ, Boyer DF. Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Diagnostic Criteria and Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141: 1462–1468

Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, Anasetti C, Beatty P, Bensinger WI, Doney K. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 1990; 76: 1867–1871

Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bryant E, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, Anasetti C, Beatty P, Bensinger WI. Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 1991; 77: 1660–1665

Cohen–Jonathan E, Bernhard EJ, McKenna WG. How does radiation kill cells? *Current Opinion in Chemical Biology* 1999; 3: 77–83

Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354: 1813-1826

De Kerf G, Van Gestel D, Mommaerts L, Van den Weyngaert D, Verellen D. Evaluation of the optimal combinations of modulation factor and pitch for Helical TomoTherapy plans made with TomoEdge using Pareto optimal fronts. *Radiation Oncology* 2015; 10: 191

Deeg HJ, Sullivan KM, Buckner CD, Storb R, Appelbaum FR, Clift RA, Doney K, Sanders JE, Witherspoon RP, Thomas ED. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission: toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single dose or fractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 1986; 1: 151–157

Dreger P, Beelen DW, Bornhäuser M, Einsele H, Kröger N, Passweg J, Zeiser R, *Onkopedia*, 2016: Indikationen. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/indikationen> (Zugriffsdatum: 26.08.2023)

Feuvret L, Noël G, Mazon J-J, Bey P. Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 333–342

Gao RW, Dusenbery KE, Cao Q, Smith AR, Yuan J. Augmenting Total Body Irradiation with a Cranial Boost before Stem Cell Transplantation Protects Against Post-Transplant Central Nervous System Relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 501–506

Germing U, Blum S, Lübbert M, Metzgeroth G, Platzbecker U, Pfeilstöcker M, Onkopedia, 2023: Chronische Myelomonozytäre Leukämie (CMML). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myelomonozytaere-leukaemie-cmml> (Zugriffsdatum: 12.10.2023)

Girinsky T, Benhamou E, Bourhis JH, Dhermain F, Guillot-Valls D, Ganansia V, Luboinski M, Perez A, Cosset JM, Socie G, Baume D, Bouaouina N, Briot E, Beaudre A, Bridier A, Pico JL. Prospective randomized comparison of single-dose versus hyperfractionated total-body irradiation in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2000; 18: 981–986

Gökbuget N, Baldus C, Brüggemann M, Hauswirth AW, Schanz U, Machherndl-Spandl S, Stelljes M, Topp M, Onkopedia, 2022: Akute Lymphatische Leukämie (ALL). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all> (Zugriffsdatum: 23.07.2023)

Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 749–756

Gruen A, Ebell W, Wlodarczyk W, Neumann O, Kuehl JS, Stromberger C, Budach V, Marnitz S. Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiation Oncology* 2013; 8: 92

Gruen A, Exner S, Kühl J-S, von Stackelberg A, Budach V, Stromberger C, Boehmer D. Total body irradiation as part of conditioning regimens in childhood leukemia—long-term outcome, toxicity, and secondary malignancies. *Strahlenther Onkol* 2022; 198: 33–38

Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014; 28: 241–247

Han C, Liu A, Wong JYC. Target Coverage and Normal Organ Sparing in Dose-Escalated

Total Marrow and Lymphatic Irradiation: A Single-Institution Experience. *Frontiers in Oncology* 2022; 12

Haraldsson A, Engellau J, Lenhoff S, Engelholm S, Bäck S, Engström PE. Implementing safe and robust Total Marrow Irradiation using Helical Tomotherapy - A practical guide. *Phys Med* 2019; 60: 162–167

Haraldsson A, Wichert S, Engström PE, Lenhoff S, Turkiewicz D, Warsi S, Engelholm S, Bäck S, Engellau J. Organ sparing total marrow irradiation compared to total body irradiation prior to allogeneic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2021; 107: 393–407

Herold G. *Innere Medizin* 2019. Köln: Gerd Herold (Selbstverlag), 2019

Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, le Coutre P, Metzler M, Petzer A, Sauerle S, Suttrop M, Wolf D, *Onkopedia*, 2018: Chronische Myeloische Leukämie (CML). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml> (Zugriffsdatum: 05.09.2023)

Hofmann W-K, Platzbecker U, Götze K, Haase D, Thol F, Stauder R, Passweg J, Germing U, *Onkopedia*, 2023: Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds> (Zugriffsdatum: 27.08.2023)

Hui S, Brunstein C, Takahashi Y, DeFor T, Holtan SG, Bachanova V, Wilke C, Zuro D, Ustun C, Weisdorf D, Dusenbery K, Verneris MR. Dose Escalation of Total Marrow Irradiation in High-Risk Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23: 1110–1116

Hui SK, Das RK, Thomadsen B, Henderson D. CT-based analysis of dose homogeneity in total body irradiation using lateral beam. *J Appl Clin Med Phys* 2004; 5: 71–79

Hui SK, Kapatoes J, Fowler J, Henderson D, Olivera G, Manon RR, Gerbi B, Mackie TR,

Welsh JS. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation. *Med Phys* 2005; 32: 3214–3224

Hunter JD. Matplotlib: A 2D Graphics Environment. *Computing in Science & Engineering* 2007; 9: 90–95

Jeraj R, Mackie TR, Balog J, Olivera G, Pearson D, Kapatoes J, Ruchala K, Reckwerdt P. Radiation characteristics of helical tomotherapy. *Med Phys* 2004; 31: 396–404

Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt A-S, Hagberg O, Höglund M, for the Swedish Acute Leukemia Registry Group. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood* 2012; 119: 3890–3899

Kataria T, Sharma K, Subramani V, Karrthick KP, Bisht SS. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. *J Med Phys* 2012; 37: 207–213

van Kempen-Harteveld ML, Belkacémi Y, Kal HB, Labopin M, Frassoni F. Dose-effect relationship for cataract induction after single-dose total body irradiation and bone marrow transplantation for acute leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1367–1374

Kennedy VE, Perkins C, Reiter A, Jawhar M, Lübke J, Kluin-Nelemans HC, et al. Mast cell leukemia: clinical and molecular features and survival outcomes of patients in the ECNM Registry. *Blood Adv* 2023; 7: 1713–1724

Khan M, Siddiqi R, Naqvi K. An update on classification, genetics, and clinical approach to mixed phenotype acute leukemia (MPAL). *Ann Hematol* 2018; 97: 945–953

Khoury JD, Solary E, Ablu O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1703–1719

Kim JH, Stein A, Tsai N, Schultheiss TE, Palmer J, Liu A, Rosenthal J, Forman SJ, Wong JYC. Extramedullary relapse following total marrow and lymphoid irradiation in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 75–81

Kimler BF, Park CH, Yakar D, Mies RM. Radiation response of human normal and leukemic hemopoietic cells assayed by in vitro colony formation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 809–816

Köksal M, Kersting L, Schoroth F, Garbe S, Koch D, Scafa D, Sarria GR, Leitzen C, Heine A, Holderried T, Brossart P, Zoga E, Attenberger U, Schmeel LC. Total marrow irradiation versus total body irradiation using intensity-modulated helical tomotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023 a; 149: 5965–5973

Köksal M, Özkan O, Holderried T, Heine A, Brossart P, Gawish A, Scafa D, Sarria GR, Leitzen C, Schmeel LC, Müdder T. Optimized Conformal Total Body Irradiation with VMAT Using a Linear-Accelerator-Based Radiosurgery Treatment System in Comparison to the Golden Standard Helical Tomotherapy. *Cancers (Basel)* 2023 b; 15: 4220

Kröger N, Burchert A, Niederwieser D, Wulf G, Onkopedia, 2020: Konditionierung. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/konditionierung> (Zugriffsdatum: 20.08.2023)

Lawton CA, Cohen EP, Murray KJ, Derus SW, Casper JT, Drobyski WR, Horowitz MM, Moulder JE. Long-term results of selective renal shielding in patients undergoing total body irradiation in preparation for bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 1069–1074

Lengfelder E, Griebshammer M, Petrides PE, Keil F, Onkopedia, 2023: Myeloproliferative Neoplasien (MPN) (früher: Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMPE)). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myeloproliferative-neoplasien-mpn-frueher-chronische-myeloproliferative-erkrankungen-cmpe> (Zugriffsdatum: 05.09.2023)

Lenz G, Chapuy B, Glaß B, Keil F, Klapper W, Nickelsen M, Schmidberger H, Schmitt C, Urban N, Onkopedia, 2022: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom> (Zugriffsdatum: 10.10.2023)

Lomax NJ, Scheib SG. Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1409–1419

Matzdorff A, Duckert M, Fritze D. Hämatologie. In: Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, Löwe B, Hrsg. *Innere Medizin* 4. Auflage, Stuttgart: Thieme, 2018: 1151–1287

Onyije FM, Olsson A, Baaken D, Erdmann F, Stanulla M, Wollschläger D, Schüz J. Environmental Risk Factors for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Umbrella Review. *Cancers* 2022; 14: 382

Patel P, Aydogan B, Koshy M, Mahmud D, Oh A, Saraf SL, Quigley JG, Khan I, Sweiss K, Mahmud N, Peace DJ, DeMasi V, Awan AM, Weichselbaum RR, Rondelli D. Combination of Linear Accelerator–Based Intensity-Modulated Total Marrow Irradiation and Myeloablative Fludarabine/Busulfan: A Phase I Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20: 2034–2041

Peters C, Dalle J-H, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, et al. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *J Clin Oncol* 2021; 39: 295–307

Pingali SR, Champlin RE. Pushing the envelope—nonmyeloablative and reduced intensity preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 1157–1167

Pui C-H, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood Acute

Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2938–2948

Quast U. Whole body radiotherapy: A TBI-guideline. *J Med Phys* 2006; 31: 5–12

Ribera J-M, Oriol A. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2009; 23: 1033–1042

Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J, Reinhardt D, Schlenk RF, Zebisch A, Onkopedia, 2023: Akute Myeloische Leukämie (AML). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml> (Zugriffsdatum: 23.07.2023)

Rosenthal J, Wong J, Stein A, Qian D, Hitt D, Naeem H, Dagens A, Thomas SH, Forman S. Phase 1/2 trial of total marrow and lymph node irradiation to augment reduced-intensity transplantation for advanced hematologic malignancies. *Blood* 2011; 117: 309–315

Sabloff M, Tisseverasinghe S, Babadagli ME, Samant R. Total Body Irradiation for Hematopoietic Stem Cell Transplantation: What Can We Agree on? *Curr Oncol* 2021; 28: 903–917

Sampath S, Schultheiss TE, Wong J. Dose response and factors related to interstitial pneumonitis after bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 876–884

Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1154–1161

Shah A, Andersson TM-L, Rached B, Björkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *British Journal of Haematology* 2013; 162: 509–516

Shimizu H, Sasaki K, Kubota T, Fukuma H, Aoyama T, Iwata T, Tachibana H, Kodaira T. Interfacility variation in treatment planning parameters in tomotherapy: field width, pitch, and modulation factor. *J Radiat Res* 2018; 59: 664–668

Sorrer ML. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2013; 121: 2854–2863

Sorrer ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106: 2912–2919

Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, Gangat N, Fjerza R, Belachew AA, Lasho TL, Ketterling RP, Hanson CA, Rambaldi A, Finazzi G, Thiele J, Barbui T, Pardanani A, Vannucchi AM. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* 2014; 124: 2507–2513

Thein MS, Ershler WB, Jemal A, Yates JW, Baer MR. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2013; 119: 2720–2727

Tran MC, Hasan Y, Wang A, Yenice K, Partouche J, Stock W, Larson RA, Kosuri S, LaBelle JL, Kline J, Riedell PA, Artz AS, Weichselbaum R, Bishop MR, Aydogan B, Liu H. A phase 1 trial utilizing TMI with fludarabine-melphalan in patients with hematologic malignancies undergoing second allo-SCT. *Blood Adv* 2022; 7: 285–292

Volpe AD, Ferreri AJM, Annaloro C, Mangili P, Rosso A, Calandrino R, Villa E, Lambertenghi-Deliliers G, Fiorino C. Lethal pulmonary complications significantly correlate with individually assessed mean lung dose in patients with hematologic malignancies treated with total body irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2002; 52: 483–488

Welsh JS, Patel RR, Ritter MA, Harari PM, Mackie TR, Mehta MP. Helical tomotherapy: an innovative technology and approach to radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2002; 1: 311–316

Wiezorek T, Brachwitz T, Georg D, Blank E, Fotina I, Habl G, Kretschmer M, Lutters G, Salz H, Schubert K, Wagner D, Wendt TG. Rotational IMRT techniques compared to fixed gantry IMRT and Tomotherapy: multi-institutional planning study for head-and-neck cases. *Radiation Oncology* 2011; 6: 20

Wilhelm-Buchstab T, Leitzen C, Schmeel LC, Simon B, Koch D, Schmeel FC, Schoroth F, Garbe S, Röhner F, Wolf D, Schüller H, Schild HH, Müdder T. Total body irradiation: Significant dose sparing of lung tissue achievable by helical tomotherapy. *Z Med Phys* 2020; 30: 17–23

Wolff D, Zeiser R, Scheid C, Luft T, Mielke S, Dreger P, Finke J, Holler E, Greinix H, Halter J, Onkopedia, 2023: Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch> (Zugriffsdatum: 26.08.2023)

Wong J, Fong A, McVicar N, Smith S, Giambattista Joshua, Wells D, Kolbeck C, Giambattista Jonathan, Gondara L, Alexander A. Comparing deep learning-based auto-segmentation of organs at risk and clinical target volumes to expert inter-observer variability in radiotherapy planning. *Radiother Oncol* 2020; 144: 152–158

Wong JYC, Filippi AR, Dabaja BS, Yahalom J, Specht L. Total Body Irradiation: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2018; 101: 521–529

Wong JYC, Liu A, Han C, Dandapani S, Schultheiss T, Palmer J, Yang D, Somlo G, Salhotra A, Hui S, Al Malki MM, Rosenthal J, Stein A. Total marrow irradiation (TMI): Addressing an unmet need in hematopoietic cell transplantation - a single institution experience review. *Front Oncol* 2022; 12: 1003908

Zanelli M, Quintini M, Magnasco S, Aprile L, Palicelli A, Zizzo M, Sanguedolce F, Ricci S, Pancetti S, Zuccalà V, Martino V, Broggi G, Caltabiano R, Cavazza A, Parente P, Mecucci C, Martino G, Ascani S. Mast Cell Leukemia: An Update with a Practical Review. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 1664

Zaorsky NG, Williams GR, Barta SK, Esnaola NF, Kropf PL, Hayes SB, Meyer JE. Splenic irradiation for splenomegaly: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017; 53: 47–52

Zeiser R, Wolff D, Scheid C, Luft T, Greinix H, Dreger P, Finke J, Holler E, Halter J, Onkopedia, 2022: Graft-versus-Host Erkrankung, akut. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut> (Zugriffsdatum: 26.08.2023)

9. Danksagung

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. Köksal für die Betreuung dieser Arbeit, die hilfreiche fachkundige Beratung und Expertise, die Unterstützung und die Geduld während meiner Forschungsarbeit danken.

Mein Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Gkika für die Betreuung und die Möglichkeit, diese Arbeit in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie durchführen zu dürfen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Schoroth für die hilfreichen fachlichen Anleitungen, Erläuterungen und insbesondere die technische Unterstützung bedanken.

Dem Team der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie und der Medizinischen Physik danke ich für die bereitgestellte Forschungsumgebung und die sehr gute Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für ihre Geduld und Unterstützung während des gesamten Forschungsprozesses.