

Aus der Klinik und Poliklinik
für Radioonkologie, Cyberknife und Strahlentherapie
der Universität zu Köln
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. S. Marnitz-Schulze

**Die ovarielle Dosisbelastung im Rahmen einer
Involved-Field Radiotherapie im Vergleich zu einer
Involved-Site Radiotherapie bei Patientinnen der
HD17-Studie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Matthias Zerth
aus Frankfurt am Main

promoviert am 17. Mai 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. S. Marnitz-Schulze
2. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. R. K. Schmutzler

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit von der Deutschen Hodgkin Studiengruppe von Herrn Prof. Dr. Engert zur Verfügung gestellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 17.03.2022

Unterschrift:

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Katharina Schmutzler', written in a cursive style.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Dr. Johannes Rosenbrock für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, seine fachliche Anleitung und die ausgezeichneten Möglichkeiten, dieses Thema zu bearbeiten, bedanken.

Ebenso danke ich Frau Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christina Baues für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

Ein weiteres großes Dankeschön gilt Herrn Dr. Andrés Vásquez-Torres aus der Medizinphysik der Universität zu Köln ohne dessen Mithilfe sowie die gesamte Unterstützung der Medizinphysik, diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, hier besonders meiner Verlobten und meinem Vater, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Für meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	11
2.1. Das Hodgkin-Lymphom	11
2.2. Die Therapie des Hodgkin-Lymphoms	13
2.2.1. Stadienadaptierte Therapie des HL	13
2.2.2. Strahlentherapie des HL	14
2.3. Die HD-17 Studie der GHSG	17
2.4. Posttherapeutische Infertilität bei Hodgkin-Patienten	17
2.5. Strahleninduzierte verfrühte Menopause	19
2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	19
3. MATERIAL UND METHODEN	20
3.1. Methodik	20
3.1.1. Patientinnen	20
3.2. Zielvolumendefinition	20
3.3. Bestrahlungsplanung	22
3.4. Auswahl der Risikoorgane	22
3.5. Dosis-Volumen-Histogramme und Plan-Evaluation	23
3.6. Statistik	24
4. ERGEBNISSE	25
4.1. Anzahl der Patienten	25
4.2. Ovarien	25
4.3. PTV/V5	27

4.4.	Risikoorgane	30
5.	DISKUSSION	32
5.1.	Infertilität	35
5.2.	Limitationen der Studie	36
6.	LITERATURVERZEICHNIS	38
7.	ANHANG	47
7.1.	Abbildungsverzeichnis	47
7.2.	Tabellenverzeichnis	47

Abkürzungsverzeichnis

2 + 2 Regime:	2xBEACOPPeskaliert + 2xABVD
ABVD:	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
BEACOPP:	Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin), Procarbazin, Prednison
BSG:	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CT:	Computertomographie
CTCAE:	Common Toxicity Criteria for Adverse Effects
CTV:	clinical target volume
DVC:	Dose Volume Constraints (Dosis-Volumen-Beschränkungen)
DVH:	Dosis-Volumen-Histogramme
EBV:	Epstein-Barr Virus
EFRT:	Extended Field Radiation Therapy
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FSH:	follikel-stimulierendes Hormon
GHSg:	German Hodgkin Study Group (Deutschen Hodgkin Studiengruppe)
GNRH:	Gonadotropin-releasing hormone-analoga
GTV:	gross tumor volume
Gy:	Gray
HD 17:	Hauptstudie 17 mittlere Stadien
HL:	Hodgkin Lymphom
ICRU:	International Commission on Radiation Units
IFRT:	Involved Field Radiation Therapy
ILROG:	International Radiation Oncology Group
IMRT:	Intensitätsmodulierte Radiotherapie

INRT:	Involved Node Radiation Therapy
ISRT:	Involved Site Radiation Therapy
ITV:	Internal target volume
LAR:	lifetime attributable risk
LENT-SOMA:	Late Effects in Normal Tissue-Subjective, Objective, Management, Analytic
LH:	luteinisierendes Hormon
NGF:	non growing follicles (nicht wachsende Follikel)
NLPHL:	nodular lymphozyten-prädominantes Hodgkin Lymphom
NTCP:	Normal Tissue Complication Probability
OAR:	Organ at risk
OED:	Organ-Äquivalenz-Dosis
OC:	orale Kontrazeptiva
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
PRV:	Planning organ-at-risk volume
PTV:	Planning target volume
PVAG:	Prednison, Vinblastin, Doxorubicin (Adriamycin), Gemcitabine
RTOG:	Radiation Therapy Oncology Group
RVR:	Remaining volume at risk
TD:	Toleranzdosis
TV:	Treated volume
VMAT:	Volumetric Arc Therapy
WHO:	World Health Organization

1. Zusammenfassung

Nachdem über einige Jahrzehnte die Intensivierung der Therapie im Bereich des HL mit dem Ziel das Überleben der Patienten zu verbessern im Fokus der Studien- und Behandlungskonzepte stand, befinden wir uns zuletzt in einer Phase der Therapie-Deeskalation. Die sehr erfolgreichen Therapie-Regime mit ABVD und eskalierendem BEACOPP haben zu PFS-Raten von über 90% selbst in fortgeschrittenen Stadien geführt. Allerdings zeigten insbesondere Langzeitdaten, dass es zum Teil zu lebenszeitverkürzenden Nebenwirkungen der häufig jungen Patienten kommen kann. Hierbei stehen kardiale Nebenwirkungen, sowie sekundäre Malignome im Hauptfokus.

Die Strategien der Therapiedeeskalation beinhalten zum einen die Reduktion der Chemotherapie-Intensität, sowie die Anzahl der verabreichten Zyklen, als auch die Therapie-Stratifizierung nach dem Risiko der Patienten auf der Basis von Interims-PET Untersuchungen. Beides führte zu einer Reduktion der Systemtherapie und konnte im fortgeschrittenen Stadium sogar die angestrebte Verbesserung des Überlebens erreichen. Auf der Seite der Radiotherapie hat es über einen längeren Zeitraum hinweg ebenfalls einen deutlichen Wandel gegeben. Mit dem Einsatz der Chemotherapie konnte die Größe der RT-Felder von der initialen Großfeldtechnik (extended Field) auf die wesentlich kleinere IFRT reduziert werden.

Gleichzeitig wurde die Bestrahlungsdosis von 40 Gy auf 20 Gy im frühen Stadium abgesenkt. Diese Maßnahmen, insbesondere die Feldverkleinerung, alleine haben bereits das Risiko der Patienten auf Spätnebenwirkungen deutlich gesenkt. Zusätzlich haben moderne Techniken eine viel höhere Präzision in der Applikation der RT ermöglicht, so dass heutzutage kaum höhere Bestrahlungsdosis außerhalb des definierten Zielvolumens entsteht. Die zuletzt definierte ISRT hat zu einer weiteren Reduktion der RT-Felder geführt und war wesentlicher Bestandteil der vorliegenden Analyse.

Neben den harten Endpunkten, wie Gesamt- und krankheitsfreies Überleben, rücken für Patienten mit HL auch aufgrund der sehr guten Prognose Faktoren, wie die Fertilität in den Fokus. Viele haben nach der Therapie eine nahezu unbeeinträchtigte Lebenserwartung und befinden sich in einem Alter, in dem die Familienplanung ansteht. Insbesondere für Frauen spielt bei einem infra-diaphragmalen Befall neben der Intensität der Chemotherapie auch die Bestrahlungsdosis der Ovarien eine entscheidende Rolle. Einen wesentlichen Einfluss auf die entstehende Dosisbelastung hat die anatomische Lage der Befallenen Lymphknoten.

Aber auch die zugrundeliegende Zielvolumendefinition für die konsolidierende RT beeinflusst diese. Grundsätzlich ist in diesen Fällen eine Transposition der Ovarien möglich und sollte stets mit den Patientinnen diskutiert werden. Falls dies nicht erfolgt ist, oder kontraindiziert ist, hat die Größe der RT-Felder den stärksten Einfluss auf die Dosisbelastung der Ovarien.

Im direkten Vergleich zwischen IFRT und ISRT konnten wir in unserer Analyse nachweisen, dass es unter der Verwendung der ISRT zu einer signifikanten Reduktion der Dosisbelastung der Ovarien kommt. Gleichzeitig wurden auch andere Risikoorgane im kleinen Becken wesentlich weniger belastet und die bestrahlten Zielvolumina waren signifikant kleiner.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die mittlere Dosis der Ovarien bei Verwendung der ISRT signifikant niedriger war, als mit einer IFRT. Obwohl die Toleranzdosis der Ovarien nicht in jedem Fall der Planung erreicht oder sogar unterschritten werden konnte, ist aus anderen Untersuchungen bekannt, dass nicht alle NGS unter einer Bestrahlung absterben. Demzufolge vermuten wir mit der Verwendung einer ISRT meist eine höhere Anzahl von überlebenden NGS zu erhalten, als wenn eine IFRT verwendet worden wäre. Daraus würde die Konsequenz einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft und zusätzlich ein späteres Einsetzen der Menopause resultieren.

Beides konnten wir in einer weiteren Analyse im Rahmen einer Modellrechnung untermauern.

Zusammenfassend konnten wir somit zeigen, dass die Zielvolumendefinition einen wesentlichen Einfluss auf die Größe der Bestrahlungsvolumina in der Therapie des infra-diaphragmalen HL hat und unter Verwendung der ISRT-Definition eine signifikant bessere Schonung der Ovarien erreicht werden kann.

2. Einleitung

2.1. Das Hodgkin-Lymphom

Thomas Hodgkin beschrieb in seinem 1832 erschienen Artikel "On some morbid appearances of the absorbent glands and Spleen" erstmalig eine bis dahin unbekannte Erkrankung, die sich durch eine vergrößerte Milz und vergrößerte Lymphknoten zeigte [8]. Samuel Wilks bezeichnete diese Erkrankung 1865 als "Hodgkin's disease" [9].

Nach der heute geläufigen Definition ist das Hodgkin Lymphom (HL) ein malignes B-Zell-Lymphom [4]. Charakteristisch für das HL ist der histologische Nachweis von Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen. Diese Zellen wurden nach Carl Sternberg und Dorothy Reed Mendenhall benannt [10]. Die Ursachen für die Entstehung der Erkrankung sind noch weitgehend unbekannt; es wird allerdings ein Zusammenhang mit einer EBV-Infektion vermutet.

Zu Beginn der Erkrankung entwickelt sich an einer einzigen Lymphknotenstation ein Lymphom und breitet sich von dort kontinuierlich aus. Erst in fortgeschrittenen Stadien kommt es zu einer hämatogenen Ausbreitung (z.B. in Leber und Knochenmark) [4].

Mit einem HL werden jedes Jahr ungefähr 2400 Personen in Deutschland diagnostiziert (in 2014). Die Erkrankung war im Jahr 2015 für ungefähr 300 Todesfälle verantwortlich und somit ist das HL im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen eine der selteneren Diagnosen und für ungefähr 0,5 % aller Tumorfälle verantwortlich. Allerdings ist in der Altersgruppe der 15-29-Jährigen eine deutliche Steigerung des HL von 0,5% auf 10 % zu beobachten. Die Inzidenz des HL ist zweigipfelig. In der Altersgruppe der 15-29-Jährigen ist der erste Anstieg der Inzidenz des HL zu verzeichnen und zwischen 75-84 Jahren liegt der zweite [32;35].

Die histologische Klassifikation des Hodgkin-Lymphoms richtet sich nach der WHO.

Das klassische HL macht ca. 95% der Fälle aus und wird weiter in 4 einzelne histologische Subgruppen unterteilt: den nodulär-sklerosierenden Typ (NS) mit 65%, einen Mischtyp (MC) mit 25%, einen lymphozytenreichen Typ (LR) mit 4% und einen lymphozytenarmen Typ (LD) der 1% des klassischen HL ausmacht. Des Weiteren gibt es neben dem klassischen HL noch das noduläre lymphozyten-prädominante Hodgkin Lymphom, das mit einer Häufigkeit von 5% auftritt [30].

Neben der histologischen Klassifikation nach WHO gibt es die Ann-Arbor-Klassifikation, die das HL anhand des Befalls im Körper in verschiedene Stadien einteilt.

Stadium 1	Befall einer Lymphknotenregion im Körper oder ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des Lymphsystems
Stadium 2	Ein lokalisierter Befall außerhalb des Lymphsystems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium 3	Befall von mind. zwei Lymphknotenregionen oder von Organen außerhalb des Lymphsystems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium 4	Nicht lokalisierter, diffuser Befall mind. eines extralymphatischen Organs mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe
Zusatz A	Kein Vorliegen von B-Symptome
Zusatz B	Vorliegen von B-Symptomen

[Tabelle I: Ann-Arbor Klassifikation (Ausbreitung des Lymphoms) nach GHSG [5]]

Zum Lymphsystem zählen unter anderem: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Blinddarm und Peyer-Plaques [5].

Die Risikofaktoren sind neben der Ausbreitung des HL im Körper und der histologischen Klassifikation für das Verständnis der Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) sehr wichtig. Daher werden im nachfolgenden Absatz die Risikofaktoren genau definiert.

Zu den Risikofaktoren nach GHSG gehören:

- großer Mediastinaltumor von mehr als 1/3 des Thorax-Querdurchmessers im prä-therapeutischen Röntgenthorax
- extra-nodaler Befall
- eine Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) von 50 mm/h und bei Vorliegen von B-Symptomen eine BSG von 30 mm/h

- eine Beteiligung von mind. 3 Lymphknotenarealen (ein Lymphknotenareal kann mehrere Lymphknoten beinhalten) [5].

Mit Hilfe der Risikofaktoren und der Stadieneinteilung kann eine adaptierte Behandlung der Patienten erfolgen, welche zu sehr guten Überlebensraten geführt hat [11].

Die Stadieneinteilung umfasst frühe, mittlere und fortgeschrittene Stadien. Die frühen Stadien entsprechen nach Ann-Arbor Klassifikation ohne Risikofaktoren dem Stadium I A oder B und II A oder B, die mittleren Stadien mit mind. einem Risikofaktor, Stadium I A oder B und Stadium II A, sowie mit hoher BSG und mind. 3 Lymphknotenarealen Stadium II B. Die fortgeschrittenen Stadien werden durch die Patienten mit extranodalem Befall und/oder einem großen Mediastinaltumor im Stadium II B oder die Stadien III A/ B und Stadium IV A/ B abgebildet [5].

Die Therapiemodalitäten werden im nachstehenden Absatz detailliert in Bezug auf das für diese Arbeit bezogene Patientenkollektiv, erörtert [5].

2.2. Die Therapie des Hodgkin-Lymphoms

2.2.1. Stadienadaptierte Therapie des HL

Die Therapie des HL unterscheidet sich von vielen anderen Tumorerkrankungen.

Aufgrund der hohen Chemo- und Strahlensensibilität des HL, kann die Mehrzahl der Patienten durch den Einsatz von Chemo- und Strahlentherapie geheilt werden [11].

Die Standardtherapie für die einzelnen Stadien des HL basiert international auf einer stadienbasierten Strategie. Im deutschsprachigen Raum entspricht diese stadienadaptierte Behandlung im Wesentlichen den Standards der German Hodgkin Study Group, die in den systematische und aufeinander aufbauenden Studienergebnissen der GHSG angewandt und etabliert werden konnten.

Beim nodulär lymphozyten-prädominantem Hodgkin Lymphom (NLPHL) mit einem modifizierten Stadium IA der Ann-Arbor-Klassifikation erfolgt eine alleinige Involved-Site Radiotherapie (IS-RT) mit 30 Gy. In frühen Stadien des HL ohne Risikofaktoren wird mit 2 Zyklen Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin (ABVD) -Chemotherapie und anschließender IS-RT mit 20 Gy eine leitliniengerechte Therapie durchgeführt. Für die unter 60jährigen Patienten der intermediären Stadien wird nach 2 Zyklen Chemotherapie bestehend aus Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin),

Procarbazin, Prednison (BEACOPP) eskaliert und 2 Zyklen ABVD-Chemotherapie eine IS-RT mit 30 Gy durchgeführt. Sie erfolgt PET adaptiert.

Ist der Patient älter als 60 Jahre, wird mit 4 Zyklen ABVD-Chemotherapie sowie 30 Gy IS-RT therapiert.

Beim HL im fortgeschrittenen Stadium unter 60 Jahre wird mit PET-2 adaptiert 4-6 x Chemotherapie BEACOPPEskaliert und 30 Gy RT bei PET positiven Resten behandelt. Die Therapie bei über 60-jährigen Patienten besteht aus 6 x A(B)VD Chemotherapie gefolgt von 30 Gy RT für die PET positiven Reste [11]. Bleomycin wird nach 2 Zyklen mit ABVD herausgenommen. Dies ist durch die Klammern um das B gekennzeichnet.

2.2.2. Strahlentherapie des HL

Die Strahlentherapie hat einen hohen Stellenwert in der Therapie des Hodgkin Lymphoms. Da die Bestrahlung allerdings auch das Risiko von Langzeittoxizitäten und sekundären Malignomen birgt, wurde zuletzt die Strategie der Therapie-Deeskalation verfolgt. Hierbei wurde zum einen eine Reduktion der Chemotherapie-Zyklen, sowie eine Reduktion der Radiotherapiefelder angestrebt (Literatur HD 16-18). Die Anpassung der Radiotherapiefelder ist vor allem durch technische und planungstechnische Entwicklungen möglich. Die Definition der Bestrahlungsfelder wurde früher anhand knöcherner Strukturen aus Röntgenbildern abgeleitet. Hieraus hat sich mit dem Einzug der CT-gestützten dreidimensionalen Bestrahlungsplanung eine bedeutend präzisere Darstellung der befallenen Regionen ermöglicht und somit konnte das Bestrahlungsvolumen exakter definiert werden [51]. Die moderne Bestrahlungsplanung lässt somit eine wesentlich konformalere d.h. eine eng umschließende Dosisverteilung im Bereich des Zielvolumens zu. Die hierbei verwendeten Techniken werden im Verlauf noch weitergehend erläutert. [51]. Im Vergleich zu alten Bestrahlungstechniken führt dies führt zu einer verbesserten Schonung von gesundem Normalgewebe

Eine weitere wesentliche Entwicklung der Bestrahlungstechniken war die Einführung der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT).

Eine spezielle Form der dreidimensionalen Konformationsbestrahlung (3D-CRT) wird durch die IMRT dargestellt. Bei dieser wird das Bestrahlungsfeld in verschiedenen Bereichen mit unterschiedlichen Dosis-Intensitäten bestrahlt. Hierdurch kann eine wesentlich konformalere Dosisverteilung erreicht werden.

Zur Anpassung des Zielvolumens an die Dosisverteilung, über die geometrische Formung hinaus, werden die Strahlungsfelder moduliert. Dies wird mithilfe von Multisegmentblenden (MLC), durch die Bewegung der Lamellen beim Abstrahlen eines Bestrahlungsfeldes, erreicht. Dynamische Techniken, die im Rahmen dieser eine kontinuierliche Änderung der Multisegmentblende bei eingeschalteter Strahlung erzeugen, werden heute routinemäßig als Sliding-Window-IMRT zum Einsatz gebracht. Das Grundprinzip der IMRT soll anhand der folgenden Graphik verdeutlicht und veranschaulicht werden.

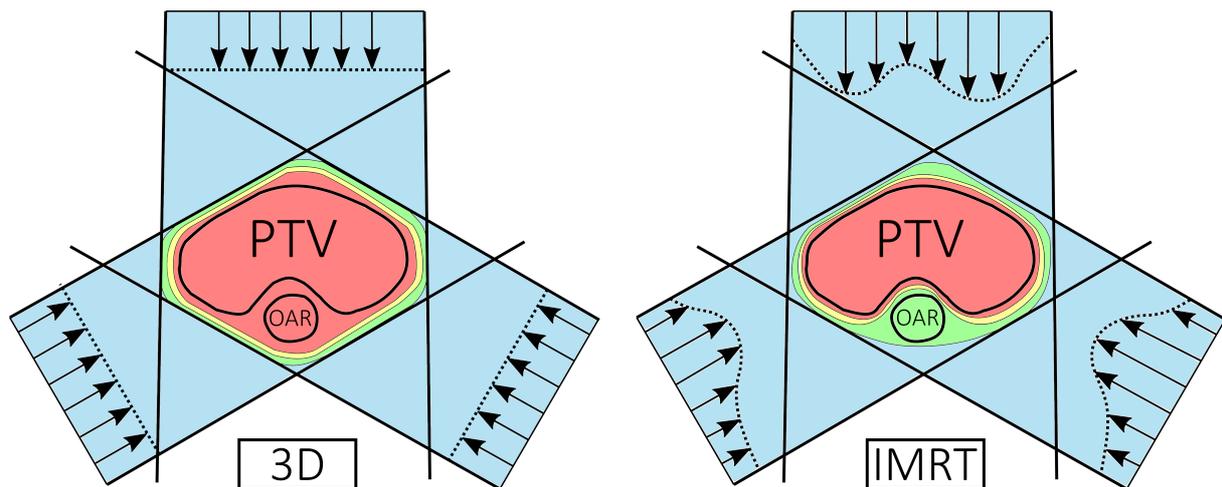


Abbildung I: Das Prinzip der IMRT [mit freundlicher Genehmigung von <https://medizinphysik.wiki/bestrahlungstechniken/>]

Rotationsbestrahlungen zählen zu den am häufigsten eingesetzten Therapieformen. Eine Weiterentwicklung der Sliding-Window-IMRT ist die "volumetric modulated arc therapy" (VMAT). Bei dieser rotiert zusätzlich die Gantry, ohne dass hierfür die Bestrahlung unterbrochen werden müsste.

Diese Art der Bestrahlungsplanung erfolgt invers. Hierbei werden die Zielvolumenform, die Verschreibungsdosen und die Risikoorgan-Toleranzdosen vorgegeben, um den Bestrahlungsplan berechnen zu können [60;95]. Durch entsprechende Algorithmen wird dann den oben beschriebenen Kriterien folgend der Bestrahlungsplan automatisiert erstellt.

Bei der Verwendung einer Rotationsbestrahlungstechnik, wie der IMRT oder VMAT, wird zum einen eine Reduktion von hoher Dosisbelastung für Normalgewebe erreicht und die Konformität der Bestrahlungspläne verbessert. Aufgrund der Rotation wird jedoch der mittlere und niedrige Dosisbereich stark ausgedehnt [40;41;42;43;44]. Ergänzend sei hier erwähnt, dass die IMRT nicht zwingend eine Rotationstechnik ist.

Da jedwede Strahlenbelastung ein theoretisches Risiko für sekundäre Malignome nach sich zieht, sollte stets eine kritische Beurteilung der Bestrahlungspläne erfolgen. Wesentliche Einflussfaktoren für die Entstehung von Sekundärmalignomen sind die Bestrahlungsdosis, das bestrahlte Organ, das bestrahlte Volumen, das Geschlecht und das Alter des Patienten [45;49;50]. Insbesondere in der Behandlung von Hodgkin Patienten spielt die Diskussion um sekundäre Malignome eine große Rolle, da diese nach erfolgter Therapie eine sehr gute Prognose haben, so dass Zweittumore zu einem relevanten Faktor in der Sterblichkeit werden können. Daher werden Mädchen die zwischen dem 8. und 18. Lebensjahr erkranken nach einer Radiotherapie, entsprechend der S3 Leitlinie für Hodgkin Lymphome, in das Brustkrebs-Screening für genetisch vorbelastete Frauen aufgenommen [30].

Außerdem soll vor jeder mediastinalen Bestrahlung eine Abwägung bei Frauen unter 30 Jahren erfolgen, ob diese gegebenenfalls von einer Protonentherapie und einer entsprechend besseren Schonung der Risikoorgane profitieren würden. Zu diesem Procedere wurde ein Statement der DEGRO Expertengruppe formuliert.

Historisch wurde das HL mit dem Extended Field bestrahlt, dass die gesamten infra- und supra-diaphragmalen Lymphknotenstationen umfasste [46].

In der HD8 Studie der GHSG, der H8 Studie der EORTC und der britischen BNLI-Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass im Rahmen einer kombinierten Chemo-Radiotherapie die Größe der Bestrahlungsfelder auf eine Involved Field Radiotherapie reduziert werden konnte. Im Sinne der weiteren Therapie Deeskalation wird aktuell die Verwendung der ISRT empfohlen. Hierbei handelt es sich um eine Definition nach der nur die initial befallenen Lymphknoten bestrahlt werden sollen (ISRT = involved site radiation therapy) [7;47]. Durch Studien der GHSG für fortgeschrittene Stadien HD12 und in der Folgestudie HD15 konnte ergänzend gezeigt werden, dass durch die Kombination von Chemotherapie und konsolidierender Bestrahlung ein positiver Effekt, im Bezug auf die Toxizität der Therapie und somit auf die Heilungschancen, generiert werden konnte. Dies umfasst unter anderem die befallenen und die direkt angrenzenden Lymphknotenregionen [48].

Die internationale Radiation Oncology Group (ILROG) hat hierzu die wesentliche Leitlinie verfasst, der sich im Verlauf auch alle nationalen Leitlinien angeschlossen haben. Aufgrund von fehlender oder nicht optimaler Bildgebung im Rahmen des Stagings ist die IS-RT etwas großzügiger gefasst als die involved node Radiotherapie (IN-RT). Diese kann als ein Spezialfall der ISRT betrachtet werden [7]. Nach der IN-RT wird lediglich der befallene Lymphknoten adjuvant bestrahlt, so dass relevante Sicherheitssäume vermieden werden. Daher entstehen teils sehr kleine Volumina, welche anfällig für den sog. „geographic miss“

sind. Die Verwendung derart kleiner Volumina setzt eine optimale Bildgebung in Bestrahlungsposition vor Beginn der Therapie voraus. Die INRT wurde u.a. in der HD17-Studie [98] der GHSG für intermediäre Stadien verwendet.

2.3. Die HD-17 Studie der GHSG

Die vorliegende Arbeit betrachtet ein Sub-Kollektiv von Patientinnen aus der GHSG HD17-Studie mit infra-diaphragmalem Befall. Diese Studie wurde als Deeskalationsstudie bezüglich der Strahlentherapie geplant und sollte prüfen, ob [1] nach zwei Zyklen BEACOPPeskaliert und zwei Zyklen ABVD PET-adaptiert auf eine Radiotherapie verzichtet werden kann. Im Standardarm erfolgte nach der Chemotherapie eine anschließende IF-RT mit 30 Gy [7]. Im experimentellen Arm erfolgte bei positivem PET eine konsolidierende IN-RT [1;12].

Auf den Ergebnissen der HD17-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten im intermediären Stadium eine PET-adaptierte Bestrahlung sicher durchgeführt werden kann. Nach gutem Ansprechen auf die initiale Chemotherapie und ein negatives PET nach Chemotherapie kann dementsprechend auf eine konsolidierende Strahlentherapie verzichtet werden kann. Somit konnte eine Verringerung der Toxizität mit dieser Therapie erreicht werden [1; 98].

2.4. Posttherapeutische Infertilität bei Hodgkin-Patienten

Insbesondere im Falle des Hodgkin Lymphoms sind auch junge Erwachsene von einer onkologischen Diagnose betroffen. Aufgrund der sehr effektiven Therapie ist ihre Prognose sehr gut und somit das Ziel nach der Therapie wieder einen normalen Alltag zu führen nachvollziehbar und realistisch. Je nach Intensität der Therapie, kann es jedoch zu Einschränkungen kommen, die unter anderem auch die Fertilität der Patienten betreffen kann. Der Kinderwunsch wird somit zu einem zentralen Punkt in der Aufklärung und Behandlung dieser Patienten [19].

Nach Abschluss bzw. während der Chemo- und Strahlentherapie kann ein Ovarialversagen auftreten. Eine vorzeitige Menopause kann dagegen den Verlust der ovariellen Funktion bedeuten und auch noch Jahre nach Abschluss der Therapie verursacht werden [3;23]. Das Risiko für eine vorzeitige therapiebedingte Ovar-Insuffizienz ist von verschiedenen Faktoren, wie z.B. der RT-Dosis, Dosisdichte, der Verwendung alkylierender Substanzen und dem Lebensalter der Patientinnen abhängig.

In der Studie von Meirou et al. konnte bei 57 von 168 beobachteten Patientinnen (34 %), die eine Chemotherapie unter anderem wegen akuter lymphatischer Leukämie, HL oder Non-HL erhalten hatten, eine akute Ovarial-Insuffizienz nachgewiesen werden [3].

Die regelmäßige Menstruation und / oder FSH und LH Werte von unter 15 U/L wurden als normale ovarielle Funktion festgelegt. Bei diesen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Patienten, die mit Alkylanzien im Rahmen der Chemotherapie behandelt wurden, ein signifikant erhöhtes Risiko für eine akute Ovarial-Insuffizienz hatten [3].

Behringer et al. konnten von 1323 Patienten, die an den HD 13,14 und 15 Studien teilnahmen, Daten auswerten, die Rückschluss auf deren Fertilität und einen möglichen Einfluss der Bestrahlung untersuchten. Bei Frauen, die in frühen Stadien behandelt wurden, trat in 90% der Fälle innerhalb eines Jahres wieder ein regulärer Menstruationszyklus auf. Die behandelten Frauen, die eine intensivere Therapie erhielten (fortgeschrittene Stadien) unterschieden sich in ihrer Zyklusregelmäßigkeit je nach Alter. Frauen unter 30 Jahre hatten zu 82 % einen regulären Zyklus, wohingegen dies nur bei 45 % der über 30 Jährigen zutraf. Des Weiteren hatten die über 30 jährigen schwerere menopausale Symptome [30;36;37;38].

Für Frauen, die im Kindesalter zytostatisch behandelt bzw. bestrahlt wurden, ist aus pädiatrischen Studien bekannt, dass ein erhöhtes Risiko für eine vorzeitige Menopause besteht [14]. Diese ist besonders dann zu erwarten, wenn eine Chemotherapie oder subdiaphragmale Bestrahlung nach Eintritt der Pubertät durchgeführt wurde [15,16]. Eine craniospinale Bestrahlung kann zudem signifikante Hormonschwankungen auslösen, die eine Schwangerschaft im Verlauf des Lebens bei Frauen deutlich erschweren können [18].

In der Studie „Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study“ von Brämwig, JH et al., die im Lancet Oncology 2015 erschien, konnte gezeigt werden, dass die Prognose für die Erfüllung eines Kinderwunschs für Frauen nach überstandener HL insgesamt gut ist. Allerdings darf hierbei nicht außer Acht gelassen werden, dass dies im Einzelnen stark von der Lokalität des HL abhängig ist. Patientinnen mit einer Bestrahlung im Beckenbereich schnitten im Vergleich zu einer Bestrahlung im Abdomen oder supra-diaphragmal bezüglich der Infertilität deutlich schlechter ab (HR 0.76, 95% CI 0.61–0.95; p=0.01) [35].

Für junge Patientinnen ist es daher von entscheidender Bedeutung, sich mit dem Thema der Familienplanung und einer potenziellen Infertilität im Zuge der Therapie auseinanderzusetzen. Diese Thematik sollte im Rahmen einer Aufklärung über die Therapie einen wesentlichen

Bestandteil des Gespräches zwischen Arzt und Patientin einnehmen. Eine frühzeitige Planung protektiver Maßnahmen ist dann möglich und sollte vorab besprochen werden. Unter anderem gibt es ein länderübergreifendes Netzwerk mit dem Namen FertiPROTEKT, das Empfehlungen für die Fertilität und deren Erhalt vor und während der Chemotherapie aufzeigt [96].

2.5. Strahleninduzierte verfrühte Menopause

Die Zeit bis zur Menopause wird durch die Menge der Eizellen in den Ovarien bestimmt, die mit zunehmenden Alter abnimmt. Fällt die Anzahl unter 1.000 ist von einer Menopause auszugehen [67]. Nach Wallace et al. wird durch eine Bestrahlung dosisabhängig ein bestimmter Anteil der Eizellen abgetötet. Somit ist der Zeitpunkt der Menopause bei bestrahlten Patientinnen abhängig von der Bestrahlungsdosis in den Ovarien und dem Alter bei Bestrahlung. Nach Wallace et al. liegt die Dosis, bei der 50% der Eizellen absterben, bei <2Gy [67].

Zusammenfassend kann die Strahlentherapie ebenso wie die Chemotherapie zur einer verfrühten Menopause und zur posttherapeutischen Infertilität führen.. Gerade in Bezug auf das HL mit vielen jungen Patienten im Alter zwischen 15 und 29 Jahren. Frauen können insbesondere dann von einer reduzierten Fruchtbarkeit betroffen sein, wenn bei einer infra-diaphragmalen Radiotherapie eine zu hohe Belastung der Ovarien besteht. Onkologen und Radioonkologen sollten sich dieser Konsequenzen bewusst sein und die Fragen nach einem beispielsweise noch unerfüllten Kinderwunsch offen, bereits vor Therapiebeginn, mit ihren Patientinnen besprechen [18;21]. Auf eine detaillierte Auflistung aller potenziellen Möglichkeiten zur Realisierung eines Kinderwunsches wird im Rahmen der Thematik dieser Arbeit verzichtet. Ergänzend sei an dieser Stelle aber erwähnt, dass unter anderem neben dem Einfrieren von befruchteten oder unbefruchteten Eizellen (Kryokonservierung), eine Leihmutterschaft sowie Adoption als Möglichkeiten in Betracht kommen können [96].

2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Ovarien bei Frauen mit einer infra-diaphragmalen Radiotherapie bei HL mit einer ISRT (Involved Site Radiation Therapy) im Vergleich zur IFRT (Involved Field Radiation Therapy) besser geschont werden können und ob somit das Risiko für eine Infertilität oder eine verfrühte Menopause gemindert werden könnte.

3. Material und Methoden

3.1. Methodik

In diesem Kapitel werden die Rekrutierung der Patientinnen sowie die dazugehörige Methodik einschließlich der Bestrahlungsplanung, die in dieser Arbeit verwendet wurden, dargestellt und erläutert. Insbesondere die Risikoorgane sind hier in diesem speziellen Patientenkollektiv mit sub-diaphragmalem Befall im Hinblick auf die Toxizität der verwendeten Bestrahlungstechnik von großer Bedeutung.

3.1.1. Patientinnen

In der HD17-Studie wurde bei Patientinnen mit einem HL im intermediären Stadium die Rolle des PET-CTs nach dem 2+2-Regime untersucht. Die INRT wurde als moderne Definition im experimentellen Arm verwendet.

Im Rahmen der HD17-Studie hatten die Patientinnen in weitere Auswertungen im Rahmen der Studie zugestimmt.

Für unsere Auswertung wählten wir diejenigen Patientinnen aus, die eine infra-diaphragmale RT erhalten hatten und von denen das initiale Staging-CT und das post-chemotherapeutische CT vorlagen. Daten zum LHRH, einer Hormonersatztherapie oder Kontrazeptiva wurden für diese Auswertung nicht erfasst. Für diese Dissertationsschrift wurden ausschließlich CTs für den Bestrahlungsplan-Vergleich genutzt und keine Hormonwerte oder andere klinische Daten ausgewertet und verglichen. Des Weiteren durfte keine Ovariectomie durchgeführt worden sein.

3.2. Zielvolumendefinition

Als Grundlage für die Bestrahlungsplanung diente der dreidimensionale Bilddatensatz einer Computertomographie. In diesem Bilddatensatz wurden in jeder axialen Schicht das Zielvolumen und die Risikoorgane festgelegt [52].

Die ICRU (International Commission on Radiation Units) ist bestrebt, die neuesten Daten und Informationen zu sammeln und auszuwerten, die für die Probleme der Strahlungsmessung und Dosimetrie relevant sind und die akzeptabelsten Werte und Techniken für den gegenwärtigen Gebrauch zu empfehlen.

In den ICRU-Berichten 50, 62, 71 und 78 (ICRU, 1993; 1999; 2004; 2007), wurden mehrere Volumina zur Verwendung der Behandlungsplanung und Berichterstattung definiert und eingeführt, die sich sowohl auf den Tumor- als auch auf die Normalgewebe beziehen [97].

Die Abgrenzung dieser Volumina ist ein obligatorischer Schritt im Planungsprozess, da die Bestrahlungsapplikation ohne die Einzeichnung von Zielvolumina und Volumina von normalem Risikogewebe nicht geplant und berechnet werden kann.

Die durch die ICRU definierten Volumina sind das Gross tumor volume (GTV), das Clinical target volume (CTV), das Planning target volume (PTV), die Organs at risk (OAR), das Planning organ-at-risk volume (PRV), das Internal target volume (ITV), das Treated volume (TV) und das Remaining volume at risk (RVR).

Das GTV umfasst den makroskopischen Tumor, das CTV umfasst dagegen auch die Bereiche, bei denen von einem mikroskopischen Befall auszugehen ist. Das ITV soll intrafraktionale Bewegungen, wie z.B. Atembewegungen ausgleichen, während das PTV Lagerungsungenauigkeiten ausgleicht.

Das GTV wird anhand verschiedener diagnostischer Modalitäten abgegrenzt. Die Auswahl und Abgrenzung des CTV und der OAR ist eine medizinische Entscheidung, die sich aus einer klinischen Beurteilung ergibt, bei der viele Faktoren eine Rolle spielen.

Im Gegensatz zum ITV, PTV und PRV sollte die Abgrenzung von GTV und CTV unabhängig von den Bestrahlungstechniken sein und nur von onkologischen Überlegungen beeinflusst werden.

Für die Abgrenzung der Volumina und deren Verwendung ist es unerheblich, ob Photonen, Elektronen oder Protonen eingesetzt werden [61].

Standardmäßig wurden Patienten mit einem HL im intermediären Stadium mit einer konsolidierenden IFRT therapiert, bei der die betroffenen und die angrenzenden Lymphknotenregionen bestrahlt werden. Mit der HD17-Studie wurde in INRT bei den intermediären Stadien erstmals in einer deutschen Studie eingeführt. Es wurden alle PET positiven Patienten im experimentellen Arm mit INRT und nicht mit IFRT bestrahlt. Bei der INRT werden nur die initial befallenen Lymphknoten bestrahlt. Problematisch ist dabei, dass das initiale Staging-CT in Bestrahlungsposition durchgeführt werden muss, damit das Zielvolumen richtig abgegrenzt werden kann. Als Alternative hat die International Radiation Oncology Group (ILROG) die ISRT definiert, bei der aufgrund eines größeren Sicherheitssaums Lageunterschiede zwischen der initialen Bildgebung und dem Planungs-CT (Canon, Aquilion Large Bore) erlaubt sind. [55].

Das CTV (clinical target volume) richtet sich hierbei nach dem initialen Befall des Lymphoms vor Beginn der Chemotherapie (=GTV; gross tumor volume), wobei allerdings sicher nicht

befallenen Strukturen aus dem CTV ausgeschlossen werden. Das post-chemotherapeutische GTV ist immer Teil des CTVs [7;24]. Befallene Lymphknoten, die weniger als 5 cm voneinander entfernt sind, können in einem CTV zusammengefasst werden [55]. Das PTV (planning target volume) umfasst das CTV mit einem Sicherheitssaum, der Lagerungsungenauigkeiten unter der Bestrahlung abdeckt [7].

Die potenziellen Langzeitfolgen einer supra-diaphragmaler INRT im Vergleich zu einer IFRT wurden in zahlreichen Publikationen bewertet. Zuletzt haben Maraldo et al. Bestrahlungspläne entwickelt und analysiert. Wie erwartet ergab eine Bestrahlungsplanung nach der INRT kleinere Bestrahlungsfelder und geringere Dosis an den Risikoorganen [55].

Bezogen auf diese Arbeit wurde für jeden Patienten ein IFRT- und ISRT-Zieldosis definiert. Des Weiteren wurden der Dünndarm, die Harnblase, die Hüftkopf (links und rechts), der Spinalkanal und das Rektum sowie die Ovarien (links und rechts) als Risikoorgane eingezeichnet.

3.3. Bestrahlungsplanung

Nach Fertigstellung des Zielvolumens wurde jeweils ein IFRT- und ein ISRT- Bestrahlungsplan mit dem Bestrahlungsplanungs-System Varian Eclipse 13.6 (Fa. Varian, Palo Alto) erstellt. Als Bestrahlungstechnik wurde dabei VMAT (Volumetric Arc Therapy) verwendet.

3.4. Auswahl der Risikoorgane

Da bei jeder Bestrahlung die Dosisbelastung von Normalgeweben und Risikoorganen nicht gänzlich vermeidbar ist, ist eine sorgfältige Planung und Dokumentation sehr wichtig. Im Rahmen der Beurteilung von Langzeitfolgen für Risikoorgane bei der Bestrahlung und somit der Toxizität des Gewebes sind die Quantec-Daten (Quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic) von großer Bedeutung [56]. Sie geben einen guten Überblick und dienen als Leitinformation für die Belastbarkeit von Risikoorganen, wodurch eine Risiko-Nutzenabwägung bei der Indikationsstellung und Bestrahlungsplanung erfolgen kann.

Um das Risiko für Schäden in Risikoorganen vorhersagen zu können und um dieses so gering wie möglich zu halten, werden einige Informationen vor der Bestrahlungsplanung benötigt. Hierzu gehören je nach Risikoorgan z.B. die maximale Dosis und die mittlere zulässige Dosis im Risikoorgan. Ebenso spielen volumenbezogenen Dosisbelastungen eine große Rolle. Eines

der Quantec Ziele ist es, diese Ergebnisse zusammenzufassen. Das Abwägen zwischen einer vermuteten Abnahme der Toxizität als Ergebnis einer genaueren Dosisverteilung und der möglichen Toxizitätszunahme bei Systemtherapie wird in Zukunft an Bedeutung weiter zu nehmen [56].

Im klinischen Alltag wird die Belastung der Risikoorgane mit sogenannten Dosis-Volumen-Beschränkungen (DVCs) dokumentiert. Durch allgemein akzeptierte Grenzwerte (Quantec) kann eine Risikoabschätzung erfolgen, um ein möglichst geringes Risiko im Hinblick auf Spät- und Akuttoxizität zu gewährleisten. Die DVCs sind ein integrierter Bestandteil der routinierten Behandlungsplanung und Beurteilung. Akzeptable Dosisverteilungen haben einen konkreten Bezug zur individuellen Risikoeinschätzung und dem zu erwartenden Vorteil der Behandlung des individuellen Patienten. Eine sorgfältige Abwägung nicht nur der numerischen Daten, sondern der statistischen Varianz dieser sollten bei einer Planungsoptimierung des individuellen Patienten berücksichtigt werden [56].

Für junge Frauen ist der Erhalt der Fertilität und die Vermeidung der frühzeitigen Menopause von besonderer Bedeutung. Die Fertilität und die Zeit bis zur Menopause wird durch den Anteil der erhaltenen Primordialfollikel bestimmt. Die Anzahl der Primordialfollikel, beginnend mit mehreren Hunderttausend vor der Pubertät, nimmt mit dem Alter exponentiell ab. Die Anzahl der Primordialfollikel wird durch die Bestrahlung mit einer Halbdosis von < 2 Gy reduziert. Die Toleranzdosis der Ovarien liegt bei 2-3 Gy. Diese ist jedoch stark abhängig von Fraktionierung, Patientenalter und der applizierten Chemotherapie [25].

Konkret wurden im Rahmen meiner Dissertation der Dünndarm, die Harnblase, die Hüftköpfe (links und rechts), das Rektum, der Spinalkanal und die Ovarien als Risikoorgane zur Auswertung ausgewählt.

3.5. Dosis-Volumen-Histogramme und Plan-Evaluation

Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) sind ein wichtiges Hilfsmittel in der Beurteilung von Bestrahlungsplänen. Alle im Rahmen der Einzeichnung festgelegten Strukturen werden im DVH aufgeführt und in Form einer Kurve wird die Dosis-Belastung in Bezug auf das Volumen dargestellt. Hieraus lässt sich für das Zielvolumen ablesen, ob eine ausreichende Dosisabdeckung und keine Über- oder Unterdosierung besteht. Gleichzeitig wird die bei der Bestrahlungsplanung berechnete Dosisbelastung der Risikoorgane im DVH absolut sowie volumenbezogen dargestellt. Entsprechende Grenzwerte können abgelesen werden und mit dieser Information kann eine fundierte Beurteilung der Bestrahlungspläne erfolgen.

Die Unterschiede der organspezifischen Dosen zwischen IFRT und ISRT wurden für jeden Patienten in dieser Arbeit berechnet und werden im Verlauf als Minimal-, Maximal- und Mediandosis jeweils für die IFRT und die ISRT tabellarisch detailliert dargestellt.

Für die Fragestellung dieser Arbeit waren bei der Planevaluation die Dosisbelastung der einzelnen Ovarien sowie die Ovar Gesamtdosis von besonderer Bedeutung. Die Ovarien wurden als OvarliminIF (Ovar links minimum Involved Field), OvarlimaxIF (Ovar links maximum Involved Field), OvarlimeanIF (Ovar links mean Involved Field) und OvargesamtmedianIF (Ovar gesamt median Involved Field) sowie die jeweiligen Parameter mit der Endung -IS für Involved Site tabellarisch aufgeführt.

3.6. Statistik

Die Auswertung wurde vor allem unter Berücksichtigung der angewandten Zielvolumen-Definition der IFRT gegenüber der ISRT durchgeführt und dient der Überprüfung der Arbeitshypothese. Um eine Vergleichbarkeit der Bestrahlungsdosen der einzelnen Planstudien zu gewährleisten, wurden die Pläne gemeinsam tabellarisch dargestellt. Die Werte beziehen sich auf die Dosis der Bestrahlung angegeben in Gray (Gy).

Eindeutig gekennzeichnet wurden die jeweilige Zielvolumen-Definition mit IF oder IS.

Anhand dieser Wertetabellen können die entsprechenden Dosis-Paare die von besonderer Bedeutung sind abgelesen und verglichen werden. Dies erfolgte mit einem gepaarten T-Test.

Die Risikoorganbelastungen sind wie oben bereits beschrieben jeweils für die IFRT und die ISRT in Minimal-,Maximal- und Mediandosis dargestellt.

Statistik bei einer Stichprobe				
	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
OvargesamtmedianIF	13	11,80185	9,304189	2,580518
OvargesamtmedianIS	13	6,47146	7,064071	1,959221

[Tabelle II: **Statistik bei einer Stichprobe** für die mittlere Ovar Gesamtdosis von IFRT und ISRT in Gy]

4. Ergebnisse

4.1. Anzahl der Patienten

Zwischen Dezember 2011 und März 2017 wurden für die HD17-Studie 1100 Patienten rekrutiert [1;59]. Im Rahmen dieser erhielten die Patienten 2 Zyklen BEACOPPesc sowie 2 Zyklen ABVD.

Im Standardarm wurden die Patienten nach einem Post-Chemotherapie-PET unabhängig davon, ob sich in der PET Tumorreste zeigten oder nicht, mit einer IFRT behandelt.

Im experimentellen Arm dagegen wurde eine INRT nur durchgeführt, wenn der Patient PET-positiv war. Bei PET negativen Befund wurde die Strahlentherapie ausgelassen.

Für die Thematik dieser Arbeit verblieben 14 Patientinnen der HD17-Studie (HL in mittleren Stadien) mit sub-/infra-diaphragmalem Lymphombefall, die uns ein prä- und postchemotherapeutisches CT zur Verfügung gestellt hatten

Eine Patientin mussten aufgrund einer Hysterektomie ausgeschlossen werden. Somit verbleiben 13 Patientinnen in der Kohorte, die alle Kriterien erfüllen.

Zur einfacheren Darstellung und Übersichtlichkeit wurden die Einheiten in den folgenden Passagen nicht mit aufgeführt. Es handelt sich bei allen angegebenen Werten um Werte der Einheit Gray.

4.2. Ovarien

Die für die vorliegende Auswertung besonders relevanten Daten der Ovarbelastung sind in Tabelle III dargestellt. Sowohl das linke wie auch das rechte Ovar sind im Mittel einer signifikant geringeren Dosis bei der ISRT ausgesetzt. Auffällig ist, dass die Mittelwerte für das linke und rechte Ovar deutlich divergieren. Allerdings ist der Vorteil für die ISRT bezüglich beider Seiten signifikant. Es zeigt sich jedoch, dass auch bei ISRT die Ovarien im Mittel deutlich über dem angestrebten Wert von 2 Gy liegen.

Statistik bei gepaarten Stichproben					
		Mittelwert	N	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1	OvarlimeanIF	19,27508	13	9,794248	2,716436
	OvarlimeanIS	9,39754	13	8,097380	2,245809
Paaren 2	OvarremeanIF	9,51669	13	9,108317	2,526193
	OvarremeanIS	5,03792	13	6,420238	1,780654

[Tabelle III: **Statistik bei gepaarten Stichproben**, Darstellung der berechneten mittleren Ovardosen des linken und rechten Ovars im Vergleich von IFRT vs. ISRT in Gy]

Die mittlere Dosis liegt beim linken Ovar nach einer IFRT bei 19,275 Gy und bei 9,397 Gy nach einer ISRT. Die Belastung des rechten Ovars beträgt nach IFRT 9,516 Gy und nach der ISRT 5,037 Gy; im Vergleich zum linken Ovar besteht hier eine fast 50% geringere mediane Dosis.

		Test bei gepaarten Stichproben							
		Gepaarte Differenzen							
		Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehl- er des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren					Untere	Obere			
Paaren 1	OvarlimaxIF – OvarlimaxIS	9,258769	8,560807	2,374341	4,085525	14,432013	3,900	12	,002
Paaren 2	OvarlimeanIF – OvarlimeanIS	9,877538	8,674186	2,405786	4,635780	15,119297	4,106	12	,001
Paaren 3	OvarreminIF – OvarreminIS	4,323462	5,044020	1,398960	1,275391	7,371532	3,090	12	,009
Paaren 4	OvarremaxIF – OvarremaxIS	4,959462	7,133710	1,978535	,648603	9,270320	2,507	12	,028
Paaren 5	OvarremeanIF – OvarremeanIS	4,478769	5,884455	1,632054	,922829	8,034710	2,744	12	,018
Paaren 6	OvargesamtmedianIF – OvargesamtmedianIS	5,330385	5,251341	1,456460	2,157031	8,503738	3,660	12	,003
Paaren 7	OvarliminIF – OvarliminIS	-8,234000	7,410049	2,055178	-12,711848	-3,756152	-4,006	12	,002

[Tabelle IV: **Test bei gepaarten Stichproben**, Darstellung der Dosisbelastung des linken und rechten Ovars in Abhängigkeit der Zielvolumendefinition; IFRT vs. ISRT in Gy]

Tabelle IV zeigt, dass sich der Vorteil für die ISRT im Vergleich zur IFRT nicht nur auf den Mittelwert der Dosis, sondern auch auf den Maximal- und Minimalwert bezieht. Des Weiteren ist auch die mediane Dosis beider Ovarien zusammen bei der ISRT signifikant geringer.

	OvarliminIF	OvarlimaxIF	OvarlimeanIF	OvarreminIF	OvarremaxIF	OvarremeanIF
1	14,263	23,361	27,375	5,817	7,706	6,243
2	2,191	6,384	3,064	1,509	3,281	1,990
3	3,378	5,196	4,102	29,156	31,247	29,923
4	4,377	8,813	5,428	2,055	3,558	2,615
5	17,956	30,039	24,456	4,289	6,365	4,981
6	27,026	30,176	29,266	6,492	9,110	7,492
7	13,468	23,995	18,278	17,220	29,552	23,162
8	12,003	29,820	19,785	4,294	5,961	5,112
9	13,262	20,221	15,327	17,488	28,022	21,772
10	25,451	29,506	27,681	3,342	3,790	3,562
11	27,644	29,640	28,673	6,269	10,099	6,858
12	15,559	22,193	18,031	4,896	6,217	5,447
13	24,741	30,661	29,110	4,222	5,266	4,560

[Tabelle V: Darstellung der seitengetrenten Ovarbelastung aller Patientinnen nach einer IFRT in Gy]

Die Dosisbelastung nach einer IFRT werden bei Patientin zwei erreicht. Das linke Ovar hat einen minimalen Wert von 2,191 Gy und das rechte von 1,509 Gy. Des Weiteren ist bei Patientin vier ein minimaler Wert von 2,055 Gy im rechten Ovar erreicht worden. Alle anderen Dosisbelastungen befinden sich deutlich oberhalb dieser Werte. Den maximalen Wert von 31,247 Gy im rechten Ovar erreicht Patientin drei.

	OvarliminIS	OvarlimaxIS	OvarlimeanIS	OvarreminIS	OvarremaxlS	OvarremeanIS
1	7,780	15,611	9,452	3,629	4,666	3,960
2	1,877	3,524	2,532	1,212	1,974	1,521
3	2,083	3,257	2,479	17,018	30,356	25,658
4	3,321	7,324	4,586	1,373	2,920	1,904
5	4,309	7,006	5,253	2,785	4,005	3,148
6	4,873	16,376	7,105	1,905	2,982	2,363
7	5,870	10,287	7,080	6,044	14,995	7,975
8	4,859	11,866	7,178	1,937	2,461	2,198
9	5,177	14,642	7,690	2,269	2,771	2,463
10	19,992	29,332	25,747	2,608	2,967	2,786
11	4,090	5,097	4,470	4,463	7,884	5,171
12	8,551	14,783	10,772	2,770	3,734	3,183
13	21,495	30,536	27,824	2,831	3,986	3,163

[Tabelle VI: Darstellung der Dosisbelastung beider Ovarien aller Patientinnen nach einer ISRT in Gy]

Wie bereits erwähnt, war die Dosisbelastung des Ovars auf der rechten Seite geringer. Die Tabelle IV zeigt die Ovar-Dosisbelastung von 13 Patientinnen nach einer ISRT. Vier Patientinnen wiesen dabei eine geringere Belastung als 2 Gy im Minimum auf (Patientinnen 2 ,4 ,6 und 8).

Die mittlere Dosis des rechten Ovars liegt nur bei zwei Patientin unter 2 Gy (Patientin 2: 1,521 Gy, Patientin 4: 1,904 Gy). Die Dosiswerte der anderen Patientinnen liegen oberhalb der in der Einleitung berichteten Ovar-Toleranz von 2-3 Gy.

4.3. PTV/V5

Des Weiteren wurden in der vorliegenden Arbeit die Werte des PTV Volumens und der Niedrigdosisexposition V5 Gy herausgearbeitet und verglichen. Diese Werte verdeutlichen zusätzlich die Differenzen des bestrahlten Volumens zwischen der ISRT und der IFRT.

Die Tabelle XIV zeigt beim PTV die Unterschiede des Volumens zwischen der IFRT und der ISRT.

	 Pat	 PTVVolumenIFRT	 PTVVolumen ISRT
1	1	916,4	587,8
2	2	529,8	252,9
3	3	1086,4	634,0
4	4	1088,3	421,6
5	5	1342,1	730,7
6	7	1232,5	464,7
7	8	1340,0	549,9
8	9	1012,4	363,2
9	10	1501,7	403,8
10	13	1168,9	526,8
11	14	1662,5	885,8
12	17	1036,9	513,0
13	18	895,8	405,4

[Tabelle XIV Darstellung des PTV der Patientinnen bei der IFRT und der ISRT in cm³]

Tabelle XV stellt die Mittelwerte der PTV Volumen von 13 Patientinnen für die IFRT und für 13 Patientinnen der ISRT dar. Der Mittelwert der PTV-Volumen der IFRT ist dabei mehr als doppelt so groß, wie der Mittelwert der PTV-Volumen der ISRT.

Statistik bei gepaarten Stichproben					
		Mittelwert	N	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1	PTV-Volumen IFRT	1139,515	13	289,8991	80,4035
	PTV-Volumen ISRT	518,431	13	166,3478	46,1366

[Tabelle XV Darstellung der mittleren PTV-Volumen im Vergleich von IFRT und ISRT in cm³]

Test bei gepaarten Stichproben										
		Gepaarte Differenzen						Signifikanz		
		Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		T	df	Einseitiges p	Zweiseitiges p
					Unterer Wert	Oberer Wert				
Paaren 1	PTV-Volumen IFRT - PTV-Volumen ISRT	621,0846	216,8055	60,1310	490,0704	752,0989	10,329	12	<,001	<,001
Paaren 2	V5Gy IFRT - V5Gy ISRT	8708,3077	4274,2319	1185,4586	6125,4152	11291,2002	7,346	12	<,001	<,001

[Tabelle XVIII **Test bei gepaarten Stichproben**, Darstellung der Volumenbelastung des PTVs und V5 in Abhängigkeit der Zielvolumendefinition; IFRT vs. ISRT in cm³]

Zusätzlich zeigt die folgende Tabelle die Niedrigdosisexposition V5 Gy für die IFRT sowie die ISRT.

	 Pat	 PTVVolumenIFRT	 PTVVolumen ISRT	 V5GyIFRT	 V5GyISRT
1	1	916,4	587,8	17805,2	13400,3
2	2	529,8	252,9	7313,3	5579,7
3	3	1086,4	634,0	17104,8	12131,6
4	4	1088,3	421,6	18805,1	7510,6
5	5	1342,1	730,7	22824,4	14257,6
6	7	1232,5	464,7	23729,9	11502,1
7	8	1340,0	549,9	23778,8	14979,4
8	9	1012,4	363,2	22305,4	10894,6
9	10	1501,7	403,8	30200,9	11499,4
10	13	1168,9	526,8	18347,5	8342,1
11	14	1662,5	885,8	24577,2	16671,2
12	17	1036,9	513,0	18302,6	11182,5
13	18	895,8	405,4	14242,7	8178,7

[Tabelle XVI Darstellung des PTV der Patientinnen bei der IFRT und der ISRT in cm³ mit der Ergänzung der dazugehörigen V5 Gy]

Ergänzend für die V5 Gy der IFRT und ISRT sind die jeweiligen Mittelwerte angegeben. Die Mittelwerte der ISRT von 11240,75 cm³ sind dabei deutlich niedriger als die Mittelwerte der IFRT von 19949,06 cm³.

Statistik bei einer Stichprobe				
	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
V5Gy IFRT	13	19949,062	5633,2116	1562,3718
V5Gy ISRT	13	11240,754	3188,8372	884,4243

[Tabelle XVII Darstellung der mittleren V5 Gy im Vergleich von IFRT und ISRT]

4.4. Risikoorgane

Um eine bessere Vergleichbarkeit der erhobenen Daten beider Radiotherapieverfahren (IFRT und ISRT) zu ermöglichen, werden die entsprechenden Bestrahlungsdosen in Paaren zusammengefasst (Tabelle VII). Hiermit soll ein etwaiger Unterschied zwischen IFRT und ISRT pro Organsystem direkt ersichtlich sein.

Statistik bei gepaarten Stichproben					
		Mittelwert	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1	DünndarmmeanIF	13,28800	13	1,522901	,422377
	DünndarmmeanIS	7,88215	13	2,653124	,735844
Paaren 2	HarnblasemeanIF	11,66823	13	3,559947	,987352
	HarnblasemeanIS	8,74438	13	3,364397	,933116
Paaren 3	HüftkopflimeanIF	17,50692	13	4,103981	1,138240
	HüftkopflimeanIS	14,47454	13	4,888273	1,355763
Paaren 4	HüftkopfremeanIF	9,40138	13	7,227782	2,004626
	HüftkopfremeanIS	5,02038	13	5,131456	1,423210
Paaren 5	RektummeanIF	10,02815	13	4,005306	1,110872
	RektummeanIS	6,44354	13	3,478279	,964701
Paaren 6	SpinalkanalmeanIF	13,67877	13	1,578776	,437874
	SpinalkanalmeanIS	6,44808	13	3,220917	,893322

[Tabelle VII: **Statistik bei gepaarten Stichproben**, Darstellung der mittleren Bestrahlungsdosen der Risikoorgane im Vergleich von IFRT und ISRT in Gy]

Die für diese Arbeit relevanten und anatomisch angrenzenden Risikoorgane sind der Dünndarm, die Harnblase, die Hüftköpfe, das Rektum und der Spinalkanal.

Anhand der Mittelwerte wird deutlich, dass bei allen 6 Risikoorganen die Dosis im Vergleich nach einer ISRT im Mittelwert geringer ist.

Paaren 1	DünndarmmeanIF	13,28800	13	1,522901	,422377
	DünndarmmeanIS	7,88215	13	2,653124	,735844

[Tabelle VIII: Darstellung der mittleren Dosisbelastung des Dünndarms im Vergleich von IFRT und ISRT in Gy]

Die Harnblase ist aufgrund ihrer anatomischen Lage in dieser Patienten-Kohorte mit subdiaphragmalem Lymphombefall von einer Bestrahlung betroffen. Auch hier ist eine deutlich

geringere Strahlendosis von 8,744 Gy nach einer ISRT im Bereich der Harnblase festzustellen. Nach einer IFRT liegt sie im Mittel bei 11,67 Gy.

Paaren 2	HarnblasemeanIF	11,66823	13	3,559947	,987352
	HarnblasemeanIS	8,74438	13	3,364397	,933116

[Tabelle IX: Darstellung der mittleren Dosis der Harnblase im Vergleich von IFRT und ISRT in Gy]

Am linken Hüftkopf ist die Strahlendosis im Mittel höher als rechts und liegt bei der IFRT bei 17,51 Gy.

Paaren 3	HüftkopflimeanIF	17,50692	13	4,103981	1,138240
	HüftkopflimeanIS	14,47454	13	4,888273	1,355763

[Tabelle X: Darstellung der mittleren Dosis des linken Hüftkopfes im Vergleich von IFRT und ISRT in Gy]

Paaren 4	HüftkopfremeanIF	9,40138	13	7,227782	2,004626
	HüftkopfremeanIS	5,02038	13	5,131456	1,423210

[Tabelle XI: Darstellung der mittleren Dosis des rechten Hüftkopfes im Vergleich von IFRT und ISRT in Gy]

Der Unterscheid zwischen IFRT und ISRT beim Rektum liegt im Mittel bei 3,56 Gy, wobei die Belastung des Rektums nach einer IFRT bei 10,03 Gy liegt.

Paaren 5	RektummeanIF	10,02815	13	4,005306	1,110872
	RektummeanIS	6,44354	13	3,478279	,964701

[Tabelle XII: Darstellung der mittleren Dosis des Rektums im Vergleich von IFRT und ISRT in Gy]

Der Spinalkanal hat eine mittlere Dosis von 13,678 Gy nach einer IFRT im Gegensatz zu 6,448 Gy nach einer ISRT.

Paaren 6	SpinalkanalmeanIF	13,67877	13	1,578776	,437874
	SpinalkanalmeanIS	6,44808	13	3,220917	,893322

[Tabelle XIII: Darstellung der mittleren Dosis des Spinalkanals im Vergleich von IFRT und ISRT in Gy]

5. Diskussion

Durch wirksamere Chemotherapieregime in Kombination mit einer konsolidierenden Strahlentherapie konnte im Laufe der Jahre die HL-spezifische Mortalität gesenkt werden. Aktuelle Therapiestrategien führen zu 5-Jahres-OS-Raten von 90-95% bei günstigem und ungünstigem HL im Frühstadium [62;63;64;65]. In Anbetracht dessen spielt die Toxizität der kombinierten Modalität aus Chemotherapie mit konsolidierender Strahlentherapie eine entscheidende Rolle und im Rahmen neuer Studien- und Behandlungskonzepte wird eine Deeskalation der Therapie-Intensität verfolgt, um Langzeiteffekte zu reduzieren.

Ein wichtiger Schritt zur Reduktion der Nebenwirkungen in Bezug auf die Strahlentherapie war der Wechsel von der EFRT zur IFRT und schließlich zur ISRT. Diese damit einhergehende schrittweise Verkleinerung der RT-Felder führte zu einer konsekutiven Reduktion des bestrahlten Volumens und somit zu einer geringeren Exposition der Risikoorgane. In verschiedenen Planungsstudien konnte gezeigt werden, dass durch die Verwendung der ISRT Zielvolumendefinition eine deutliche Reduktion der zu bestrahlenden Volumina erreicht werden kann [83].

Bei der Bestrahlung von Geweben im Allgemeinen kann zwischen akuten und chronischen deterministischen Strahlenfolgen unterschieden werden. Diese deterministischen Strahlenfolgen sind durch eine Schwellendosis und einen dosisabhängigen Anstieg der Häufigkeit und Schweregrad charakterisiert [60]. Akute Folgen sind von den einzelnen Gewebetypen abhängig und umfassen Epitheliolysen (Epidermis), Mukositis, Haarausfall (Haarfollikel) und Infertilität (Spermatogonien). Generell kann bei akuten Strahlenfolgen davon ausgegangen werden, dass diese reversibel sind und schnell proliferierendes Gewebe betreffen [60].

Zu den chronischen Folgen gehören Fibrosen, Nekrosen (Endothelien), Myelopathie, Niereninsuffizienz und eine Schrumpfblass. Im Gegensatz zu den akuten Strahlenfolgen sind die chronischen meist irreversibel. Hauptsächlich betreffen die chronischen Strahlenfolgen langsam und nicht schnell proliferierendes Gewebe [60].

Die Grundlage für das Verständnis von radiotherapiebedingten Nebenwirkungen basiert auf der Toleranzdosis (TD) von Normalgeweben. Die Toleranzdosis bezieht sich auf die Wahrscheinlichkeit einer Schädigung sowie auf den zeitlichen Zusammenhang des Auftretens der entsprechenden Schädigung. Eine TD, die in einem bestimmten Organ innerhalb von 5 Jahren zu einer Nebenwirkungsrate von 5% führt, wird dann mit einer $TD_{5/5}$ angegeben. Sollte die Nebenwirkungsrate nach 5 Jahren bei 50% liegen würde dies mit $TD_{50/5}$ angegeben werden. Die Toleranzdosen und Reaktionen der einzelnen Gewebe können durch die

Parameter V_D (Zusammenhang von Dosis und Volumen durch ein Teilvolumen), D_{MW} (mittlerer Dosis) sowie D_{MAX} (maximaler Dosis in einem Volumen) beeinflusst werden [60].

Wie bereits erwähnt, hängt der Schädigungsgrad entscheidend vom bestrahlten Volumen ab. In der Vergangenheit gab es wenig gesicherte Studiendaten über die Grenzwerte der Normalgewebe, daher basierten die Toleranzdosen über zwei Jahrzehnte hinweg im Wesentlichen auf einer Übersicht von Emami und Kollegen (Emami et al., 1991) aus dem Jahre 1991. In ihrer Arbeit befassten sich Emami und Kollegen mit einer begrenzten Teilmenge der Normalgewebetoleranz, nämlich mit Komplikationen der wichtigsten Organe im menschlichen Körper. Von diesen Organen wurden nur die schwerwiegenden Komplikationen als Endpunkte verwendet.

Im Detail zeigt sich jedoch, dass die Datenqualität der zugrundeliegenden Übersichtsarbeit stark variiert und teils auf Erfahrungsberichte zurückgeht. Ebenso sind einige Information durch Interpolationen oder Extrapolationen von Datensätzen entstanden [93]. Dem gegenüber stellte das QUANTEC-Projekt 2010 eine evidenzbasierte Grundlage vieler Toleranzdosen dar (Marks, Ten Haken und Martel et al., 2010) [60], da seit der Veröffentlichung der Arbeit von Emami et al. [93] zahlreiche Studien Dosis-/Volumen-/Outcome-Daten geliefert haben.

Die QUANTEC-Reviews bieten Zusammenfassungen der Dosis-/Volumen-/Outcome-Informationen für viele Organe und stellen Übersichtsarbeiten für verschieden Organsysteme dar. Sie bilden eine Informationsquelle für Ärzte und Behandlungsplaner bei der Festlegung akzeptabler Dosis-/Volumenbeschränkungen für die jeweils relevanten Risikoorgane bzw. Normalgewebe. Darüber hinaus weisen die QUANTEC-Arbeiten auf die Unzulänglichkeiten der aktuellen Vorhersagemodelle hin und schlagen Bereiche für zukünftige Forschung vor [94]. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen (Normal Tissue Complication Probability, NTCP) im Rahmen der Quantec-Daten wurde in Abhängigkeit von Dosis und bestrahltem Volumen dargestellt (Marks et al. 2010).

Die systematische und einheitliche Erfassung von Nebenwirkungen ist herausfordernd und bedarf adäquater Erfassungskriterien. Zu den an den häufigsten verwendeten Kriterien gehören die Late Effects Morbidity Scales der RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group, European Organisation for Research and Treatment of Cancer), die LENT-SOMA (Late Effects in Normal Tissue-Subjective, Objective, Management, Analytic) und die CTCAE (Common Toxicity Criteria for Adverse Effects) [60].

Im Hinblick auf therapieassoziierte Nebenwirkungen der Behandlung vor allem junger HL-Patienten sind Hypogonadismus und Infertilität, verursacht durch Chemo- und

Strahlentherapie, ein besonders wichtiges Thema [66]. Der bereits erwähnte bestehende Kinderwunsch spielt hierbei neben einer verfrühten Menopause eine entscheidende Rolle. In einer weitergehenden Analyse der hier untersuchten Patientenkohorte konnte von Rosenbrock et al. gezeigt werden, dass durch die Verwendung zweier unterschiedlicher Bestrahlungsmodalitäten (IFRT und ISRT) ein signifikanter Unterschied der verbleibenden Zeit bis zur verfrühten Menopause besteht [66].

Aufgrund der nachgewiesenen hohen gonadalen Toxizität der infra-diaphragmalen IFRT ist es wichtig Wege zu finden diese zu reduzieren. Planungsstudien zeigen, dass bei einer supra-diaphragmalen INRT/ISRT [81;82;83] und einer infra-diaphragmalen ISRT das Zweitmalignitätsrisiko deutlich geringer ist als bei der IFRT [83].

In allen Studien wird vor allem das geringere Bestrahlungsvolumen mit mittlerer und geringer Dosis angeführt. Auch wir konnten in unserer Auswertung zeigen, dass das insgesamt bestrahlte PTV-Volumen bei der Verwendung einer ISRT deutlich geringer ausfiel als bei einer IFRT-Konturierung und Bestrahlung. Das PTV-Volumen bei der IFRT lag im Mittel bei 1139,51 cm³ und bei der ISRT bei 518,43 cm³. Der Unterschied betrug somit mehr als die Hälfte und deckt sich damit ungefähr mit anderen Analysen.

Ebenso konnten wir darstellen, dass durch die Verwendung einer ISRT das Volumen, welches mindestens mit 5 Gy belastet wird (V5 Gy), um fast die Hälfte reduziert wird. Da eben diese Niedrigdosisbelastung in Zusammenhang mit sekundären Malignomen gebracht wird, ist die Reduktion des belasteten Volumens ein entscheidender Vorteil in der Prävention von Spätnebenwirkungen in der Klientel der meist jungen HL-Patienten.

Des Weiteren kam es aufgrund des Lymphombefalls in dieser Patientenkohorte zu einem deutlichen Unterschied zwischen dem rechten und dem linken Hüftkopf bezüglich der Strahlendosis. Dieser signifikante Unterschied lässt sich zusätzlich durch die kleine Fallzahl der untersuchten Patienten erklären.

Allem voran konnte aber in der hier vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass durch die Verwendung der ISRT eine signifikant bessere Schonung der Ovarien erfolgen kann. Nicht alle Patientinnen mit sub-diaphragmalen Lymphknotenbefall sind bei Erstdiagnose des HL im gebärfähigen Alter und/oder haben einen bestehenden Kinderwunsch. Da die Inzidenz insbesondere bei jüngeren Menschen beider Geschlechts jedoch im Vergleich zu anderen Tumorentitäten hoch ist, hat die Fragestellung dennoch eine hohe klinische Relevanz [66].

Bisher wurden jedoch keine Studien durchgeführt, die den Einfluss der infra-ISRT/INRT auf die Fertilität untersucht haben. Im Wissen um die hohe gonadale Toxizität der IFRT bei Frauen ist die Evaluation der infra-ISRT von großer Bedeutung.

5.1. Infertilität

Das Risiko für die mit der Therapie des HL einhergehende potentielle Infertilität soll so gering wie möglich gehalten werden. Die Ovarialinsuffizienz verursacht nicht nur Unfruchtbarkeit, sondern auch eine vorzeitige Menopause. Dies wiederum kann zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko [76;77], Osteoporose [78] mit dem Risiko von Knochenbrüchen [79] und einer verminderten Lebensqualität [80] führen. Das in dieser Auswertung zugrunde liegende Therapieregime kann, wie oben bereits erwähnt, zu einer vorgezogenen Menopause und Sterilität führen. Die kritische Anzahl an Primordialfollikel, ab der es zu einer Menopause kommen kann, liegt bei etwa 1.000. Zum Vergleich sind von Geburt an zwischen 400.000 und 500.000 Primordialfollikel angelegt, allerdings variiert die Zahl je nach Quelle stark. Immer wieder konnte rein empirisch gezeigt werden, dass eine erhöhte Strahlensensibilität der Ovarien vorliegen muss. Bei von Patienten, die in der Kindheit an einer Krebsdiagnose behandelt worden waren, konnte im Erwachsenenalter eine geminderte oder ausgefallene Funktion der Ovarien nachgewiesen werden [67;68; 69;70;71;72;73]. Im Detail konnte eine mediane letale Dosis (LD50), die 50% der nicht wachsenden Follikel (NGF) zerstört, nach einem Modell von Wallace et al. bei < 2 Gy nachgewiesen werden [75]. Demnach überlebt auch bei höheren Dosen ein gewisser Anteil der Follikel, allerdings steigt das Risiko der Infertilität [74].

In dieser Arbeit war die mittlere Ovarialdosis nach ISRT signifikant niedriger als nach einer IFRT. Allerdings liegt die Ovarialdosis sowohl für die linke als auch für die rechte Seite mit 9,34 Gy und 5,04 Gy deutlich über den angestrebten 2 Gy. Wie oben erläutert, wird die Dosis bei jungen Frauen nicht zu einer sofortigen Menopause führen, allerdings besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für eine verfrühte Menopause. In einer weitergehenden Analyse des hier untersuchten Patientenkollektivs konnten Rosenbrock et al. zeigen, dass der berechnete Anteil überlebender nicht wachsender Follikel (NGFs) nach einer ISRT mit 24,48% signifikant höher ist als bei einer IFRT mit 11,87%. Daraus lässt sich in einer entsprechenden Modellrechnung ableiten, dass die Zeit bis zur Menopause signifikant länger ist, wenn die Patientinnen mit einer ISRT bestrahlt worden sind [66]. Zusätzlich war der absolute Zeitgewinn durch die Verwendung einer IFRT bis zum Eintreten der Menopause umso größer, je jünger das Alter der Patientinnen bei Therapiebeginn war [66].

Es gibt eine Vielzahl von protektiven Behandlungen oder Prozeduren, um die Fertilität und die Hormonproduktion der Patientinnen zu erhalten. Neben einer operativen Transposition der Ovarien aus dem kleinen Becken heraus, besteht die Möglichkeit durch eine hormonelle Therapie das Risiko für eine Schädigung unter einer Chemo- und Radiotherapie zu minimieren. Allerdings konnte in Analysen zur Fertilität bei jungen Frauen im fortgeschrittenem HL kein zusätzlicher Nutzen durch die Verwendung von GNRH-a (gonadotropin-releasing hormon-analoga) und oralen Kontrazeptiva (OC) vor Beginn der Chemotherapie im Hinblick auf eine Protektion der Ovarien gezeigt werden [54;102;103].

In diversen gynäkologischen Studien konnte gezeigt werden, dass aufgrund der neueren Optionen in der Strahlentherapie (z.B. die intensitätsmodulierte Strahlentherapie und Brachytherapie) ein besseres Outcome der Patientinnen erzielt werden konnte [99;102;103]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit, die zeigt, dass durch moderne Zielvolumenkonzepte die Fertilität weniger stark beeinträchtigt wird.

5.2. Limitationen der Studie

Die Anzahl der Patientinnen, die im Rahmen dieser Studie ausgewertet wurden, ist mit der Anzahl von 13 vergleichsweise gering. Dies liegt unter anderem an der speziellen Fragestellung in Bezug auf das HL mit der sich diese Arbeit beschäftigt. Um selbst diese Anzahl an Patientinnen zu erhalten, wurden über 1000 Patienten aus der HD17 Studie gescreent. Trotz der geringen Fallzahl sind die Daten statistisch signifikant, auch wenn die Ergebnisse bzgl. einer klinisch relevanten Aussagekraft eingeschränkt sind.

Die ISRT ist mittlerweile in die S3 Leitlinie zur Behandlung des HL in Deutschland implementiert worden, nachdem sie initial in der H10 Studie der EORTC erstmalig eingesetzt worden war [65]. Der Durchbruch dieser Zielvolumendefinition wurde durch die Publikation von Specht et al. in 2014 erreicht [7]. Allerdings sind bis dato keine randomisierten Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt worden, da aber dennoch eine Verwendung dieser Definition in der Standardbehandlung der HL Patienten im frühen und intermediären Stadium erfolgt, wird es aller Wahrscheinlichkeit nach keine prospektiven randomisierten Studien hierzu mehr geben.

Eine weitere Einschränkung dieser Arbeit war, dass die Patientinnen vor der Chemo- und Radiotherapie keine Ovarialtransposition erhalten hatten. Daher war die Strahlenbelastung stets höher, als es in vergleichbaren Analysen mit einer vorherigen Transposition der Fall gewesen ist. Der Nutzen dieser Methode ist jedoch nicht eindeutig, wenn man die vorliegende Literatur betrachtet. Einige Studien haben gezeigt, dass eine Oophorektomie die Ovarialfunktion trotz großvolumiger IFRT erhalten kann [85;86;87], wohingegen manche Publikationen eine vorzeitige Menopause durch eine Ovarialtransposition nicht verhindern konnten [88;89]. Die

Gründe hierfür sind vielschichtig, allerdings liegt ein wesentlicher Grund in der verwendeten Feldgröße der verwendeten Bestrahlungsfelder. Diese haben den Effekt der Transposition korrumpiert. Zusätzlich handelt es sich in Studien um Daten von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom und nicht um HL Patientinnen. Daher wurde auch eine andere Zielvolumendefinition angewendet und somit waren die Bestrahlungsfelder größer. Außerdem erfolgte eine Gabe von Alkylantien $CED > 12,000 \text{ mg/m}^2$ [88].

Eine weitere Limitation der Auswertung beruht darauf, dass aufgrund der geringen Patientenzahl keine Aussage über das Risiko von sekundären Malignomen in Abhängigkeit der Zielvolumendefinition getroffen werden. Aufgrund der geringen Absoluten Zahlen und der langen Latenz ist selbst im Rahmen von randomisierten und prospektiven Phase II Studien die Aussage häufig nicht zu treffen, da die Nachsorgezeiträume zu kurz und die Patientenzahlen in der Regel zu klein sind. Am ehesten bieten sich in diesem Zusammenhang Analysen von Registerdatensätzen an.

6. Literaturverzeichnis

1. <https://www.ghsg.org/abgeschlossene-studien-ueberblick> (abgerufen am 30.04.2021)
2. <https://www.ghsg.org/organisation> (abgerufen am 30.04.2021)
3. Meirow D. (2000). Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol.Cell Endocrinol.* 169:123-131. PMID: [11155944](#). doi: [10.1016/S0303-7207\(00\)00365-8](#).
4. Christiane Bieber, Hanns-Wolf Baenkler, Keikawus Arastéh, Roland Brandt, Tushar Chatterjee; *Duale Reihe, Innere Medizin*, 3. Auflage, 2013, Thieme-Verlag; S.1232-1238, ISBN-13: 978-3131181633
5. <https://www.ghsg.org/stadien> (abgerufen am 30.04.2021)
6. <https://www.ghsg.org/nebenwirkungen> (abgerufen am 30.04.2021)
7. [Specht L](#), [Yahalom J](#), [Illidge T](#), [Berthelsen AK](#), [Constine LS](#), [Eich HT](#), [Girinsky T](#), [Hoppe RT](#), [Mauch P](#), [Mikhaeel NG](#), [Ng A](#), (2014). Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 89(4): 854-62.
8. Hodgkin T (1832). On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Med Chir Trans.* 17: 68-114
9. Stone MJ (2010). Samuel Wilks: the “grand old man“ of British medicine. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 23(3): 263-265
10. Rather LJ (1972). Who discovered the pathognomonic giant cell of Hodgkin’s disease? *Bull N Y Acad Med.* 48(7): 943-950
11. <https://www.ghsg.org/therapie> (abgerufen am 30.04.2021)
12. Maraldo MV, Aznar MC, Vogelius IR, Petersen PM, Specht L. (2013). Involved node radiation therapy: an effective alternative in early-stage hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*85(4):1057-65. doi: [10.1016/j.ijrobp.2012.08.041](#). Epub 2012 Nov 29
13. [Murray L](#), [Sethugavalan B](#), [Robertshaw H](#), [Bayman E](#), [Thomas E](#), [Gilson D](#), [Prestwich RJ](#). (2015). Involved Node, Site, Field and Residual Volume Radiotherapy for Lymphoma: A Comparison of Organ at Risk Dosimetry and Second Malignancy Risks. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 27(7):401-10. doi: [10.1016/j.clon.2015.03.005](#). Epub 2015 Apr 1.
14. Larsen EC, Muller J, Rechnitzer C, Schmiegelow K, Andersen AN. Diminished ovarian reserve in female childhood cancer survivors with regular menstrual cycles and basal FSH <10 IU/l. *Hum Reprod* 2003;18:417-422. PMID: [12571182](#). doi: [10.1093/humrep/deg073](#).
15. Byrne J. Infertility and premature menopause in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:24-28. PMID: [10401493](#). doi: [10.1002/\(SICI\)1096-911X\(199907\)33:1<24::AID-MPO5>3.0.CO;2-K](#).

16. Pereyra Pacheco B, Méndez Ribas JM, Milone G, Fernández I, Kvicala R, Mila T, Di Noto A, Contreras Ortiz O, Pavlovsky S. Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a pr PMID: [11371127](#). doi: [10.1006/gyno.2001.6181](#).
17. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, Fuchs M, Diehl V, Engert A (2008). Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol.* 19 (10): 1795-1801
18. Jennifer Y. Wo, M.D. and Akila N. Viswanathan, M.D., M.P.H. (2009). The Impact of Radiotherapy on Fertility, Pregnancy, and Neonatal Outcomes of Female Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 73(5): 1304–1312. doi: [10.1016/j.ijrobp.2008.12.016](#)
19. Ash P (1980). The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol.* 53(628): 271-278
20. <https://www.pschyrembel.de/Ann-Arbor-Klassifikation/K02F8> (abgerufen am 30.04.2021)
21. <https://www.ghsg.org/strahlentherapie> (abgerufen am 30.04.2021)
22. Schellong, Günther; Riepenhausen, Marianne; Ehlert, Karoline; Brämwig, Jürgen; Dörffel, Wolfgang; Schmutzler, Rita K.; Rhiem, Kerstin; Bick, Ulrich (2014). Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's lymphoma during childhood or adolescence—an observational study with up to 33-year follow up, *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(1-2): 3-9; DOI: [10.3238/arztebl.2014.0003](#)
23. E. Richter, T. Feyerabend, Grundlagen der Strahlentherapie, 2. Auflage, Springer-Verlag, 2013, S.367-369
24. Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Version 2.0, Juni 2018, AWMF-Registernummer: 018/029, S.59-66
25. <https://www.thm.de/mni/forschung/institute-gruppen/imps/imps-strahlungsinformation/dosisatlas.html> (abgerufen am 30.04.2021)
26. <https://www.pschyrembel.de/Toleranzdosis/K0MMS> (abgerufen am 30.04.2021)
27. <https://www.ghsg.org/rekrutierungsübersicht> (abgerufen am 30.04.2021)
28. Physikalisch-technische Qualitätssicherung in der Strahlentherapie – Vorschläge zur Prüfung des gesamten Behandlungssystems, Empfehlung der Strahlenschutzkommission, Verabschiedet in der 241. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 28./29. April 2010, S. 9-10
29. http://www.klinikum.unimuenchen.de/Brustzentrum/download/inhalt/PDF/WS2017/THM_2017_Strahlentherapie.pdf (abgerufen am: 30.04.2021)

30. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Version 3.0, Oktober 2020; AWMF Registernummer: 018/029 OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/> (abgerufen am: 26.02.2022)
31. *J Infect Chemother.* 2017 Mar;23(3):121-130. doi: 10.1016/j.jiac.2016.09.004. Epub 2016 Dec 26. Prognostic Significance of Epstein-Barr Virus (EBV) Infection in Hodgkin Lymphoma Patients. Myriam BD¹, Sonia Z¹, Hanene S¹, Teheni L¹, Mounir T².
32. Hermann, S. & Kraywinkel, K. *Onkologie* (2018) 24: 280. <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0362-7>
33. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg) (2017) *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 11. Ausgabe
34. Baras N, Dahm S, Haberland J, Janz M, Emrich K, Kraywinkel K, Salama A (2017) Subsequent malignancies among long term survivors of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of German cancer registry data (1990–2012). *Br J Haematol* 177:226–242
35. *Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study Brämswig, Jürgen H et al. The Lancet Oncology, Volume 16, Issue 6, 667 – 675 Published May, 2015*
36. Behringer K., Thielen I., Mueller H., Goergen H., Eibi A. S., and Rosenbrock J. 2012a. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. 1818-25.
37. Behringer K., Thielen I., Mueller H., Goergen H., Eibl A. D., Rosenbrock J., Halbsguth T., Eichenauer D. A., Fuchs M., Reiners K. S., Renno J. H., van der Ven K., Kuehr M., von Wolff M., Diehl V., Engert A., and Borchmann P. 2012b. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial, *Annals of Oncology*, 23(7):1818-25.
38. Behringer K., Thielen I., Mueller H., Goergen H., Eibl A. D., Rosenbrock J., Halbsguth T., Eichenauer D. A., Fuchs M., Reiners K. S., Renno J. H., van der Ven K., Kuehr M., von Wolff M., Diehl V., Engert A., and Borchmann P. 2012c. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial, *Ann Oncol*, 23(7):1818-25
39. M. M. Raemaekers, M. P. E. Andre, M. Federico et al.: Omitting Radiotherapy in Early Positron Emission Tomography-Negative Stage I/II Hodgkin Lymphoma Is Associated With an Increased Risk of Early Relapse: Clinical Results of the Preplanned Interim Analysis of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2014; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637998>
40. Cella L, Liuzzi R, Magliulo M et al (2010) Radiotherapy of large target volumes in Hodgkin's lymphoma: normal tissue sparing capability of forward IMRT versus conventional techniques. *Radiation Oncology* 5:33. doi: 10.1186/1748-717X-5-33
41. Filippi AR, Ragona R, Piva C et al (2015) Optimized volumetric modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92:161–

168. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.030

42. Voong KR, McSpadden K, Pinnix CC et al (2014) Dosimetric advantages of a “butterfly” technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin’s lymphoma. 1–9. doi: 10.1186/1748-717X-9-94

43. Lu N-N, Li Y-X, Wu R-Y et al (2012) Dosimetric and clinical outcomes of involved-field intensity-modulated radiotherapy after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma with mediastinal involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:210–216. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.008

44. Parikh RR, Grossbard ML, Harrison LB, Yahalom J (2016) Association of intensity-modulated radiation therapy on overall survival for patients with Hodgkin lymphoma. *Radiother Oncol* 118:52–59. doi: 10.1016/j.radonc.2015.10.022

45. Weber DC, Johanson S, Peguret N et al (2011) Predicted risk of radiation-induced cancers after involved field and involved node radiotherapy with or without intensity modulation for early-stage hodgkin lymphoma in female patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:490–497. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.035

46. Rosenberg SA, Kaplan HS. (1986) The evolution and summary results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962-1984. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* Jan;11(1):5-22.

47. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, Girinsky T, Hoppe RT, Mauch P, Mikhaeel NG, Ng A; ILROG. (2013) Modern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J RadiatOncolBiol Phys.* Jun 18. pii: S0360-3016(13)005348. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.05.005. [Epub ahead of print]

48. *Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, et al.* (2006) Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *RadiotherOncol* 79:270-277.

49. Voong KR, McSpadden K, Pinnix CC et al (2014) Dosimetric advantages of a “butterfly” technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin’s lymphoma. 1–9. doi: 10.1186/1748-717X-9-94

50. Fiandra C, Filippi AR, Catuzzo P et al (2012) Different IMRT solutions vs. 3D-Conformal Radiotherapy in early stage Hodgkin’s lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. 1–9. doi: 10.1186/1748-717X-7-186

51. Baues CM, Semrau R, Nast-Kolb B, Eich HT, Die Rolle der Strahlentherapie beim Hodgkin Lymphom/The Role of Radiotherapy in Hodgkin’s Lymphoma, Universitätsklinikum Köln, Mai 2014

52. <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/strahlentherapie/planung/planung.html> (abgerufen am 23.06.2020)

53. 27.06.2018 | Strahlentherapie | Leitthema | Ausgabe 8/2018 Zielvolumenkonzepte in der Strahlentherapie und ihre Bedeutung für die Bildgebung, Zeitschrift: Der Radiologe (Ausgabe 8/2018) Autoren: N. G. Burnet, D. J. Noble, A. Paul, G. A. Whitfield, Prof. S. Delorme

54. Behringer K, Wildt L, Mueller H, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol*. 2010;21(10):2052-2060. doi:10.1093/annonc/mdq066
55. Portlock CS. Involved site radiation therapy for the treatment of early-stage Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults. *Clinical Oncology in Adolescents and Young Adults*. 2015;5:97-102 <https://doi.org/10.2147/COAYA.S70370>
56. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, Ten Haken RK, Yorke ED. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S3-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.040. PMID: 20171515; PMCID: PMC3431964.
57. Mazonakis M, Kachris S, Damilakis J. SECOND CANCER RISK FROM RADIATION THERAPY FOR COMMON SOLID TUMORS DIAGNOSED IN REPRODUCTIVE-AGED FEMALES. *Radiat Prot Dosimetry*. 2018;182(2):208-214. doi:10.1093/rpd/ncy050
58. Koh ES, Tran TH, Heydarian M, et al. A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. *Radiat Oncol*. 2007;2:13. Published 2007 Mar 15. doi:10.1186/1748-717X-2-13
59. <https://www.uniklinik-ulm.de/innere-medizin-iii/studienzentrale-it/aktive-klinische-studien/morbus-hodgkin.html> (abgerufen am 30.04.2021)
60. Giordano, Frank; Wenz, Frederik: Strahlentherapie kompakt Praxisnah und interdisziplinär, 3 Auflage, Urban und Fischer Verlag, München 2019
61. <https://www.fnkv.cz/soubory/216/icru-83.pdf> (abgerufen am 30.04.2021)
62. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, Sasse S, Topp MS, Schäfer E, Hertenstein B, et al. Positron Emission Tomography–Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *JCO* (2019) **37**:2835–2845. doi:10.1200/JCO.19.00964
63. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, Kral Z, Greil R, Topp MS, Meissner J, et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. *JCO* (2012) **30**:907–913. doi:10.1200/JCO.2011.38.5807
64. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, Sasse S, Fuchs M, Topp MS, Soekler M, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet* (2015) **385**:1418–1427. doi:10.1016/S0140-6736(14)61469-0
65. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, Casasnovas O, Brice P, van der Maazen R, Re A, et al. Early Positron Emission Tomography Response–Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *JCO* (2017) **35**:1786–1794. doi:10.1200/JCO.2016.68.6394

66. Rosenbrock J, Vásquez-Torres A, Mueller H, Behringer K, Zerth M et al. **Involved Site Radiotherapy extends time to premature menopause in infra-diaphragmatic female Hodgkin Lymphoma Patients – An analysis of GHSG HD14- and HD17-patients**
67. Wallace WHB, Shalet SM, Crowne EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: Natural history and prognosis. *Clinical Oncology* (1989) **1**:75–79. doi:10.1016/S0936-6555(89)80039-1
68. Hamre MR, Robison LL, Nesbit ME, Sather HN, Meadows AT, Ortega JA, D'Angio GJ, Hammond GD. Effects of radiation on ovarian function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childrens Cancer Study Group. *JCO* (1987) **5**:1759–1765. doi:10.1200/JCO.1987.5.11.1759
69. Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Espérou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant* (1998) **21**:287–290. doi:10.1038/sj.bmt.1701075
70. van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, Spina M, Moser EC, Allgeier A, Meulemans B, Simons AHM, Lugtenburg PJ, et al. Premature Ovarian Failure and Fertility in Long-Term Survivors of Hodgkin's Lymphoma: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *JCO* (2012) **30**:291–299. doi:10.1200/JCO.2011.37.1989
71. De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, Kuenen MA, Ouwens GM, van't Veer MB, Aleman BMP, van Leeuwen FE. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood* (2008) **111**:101–108. doi:10.1182/blood-2007-05-090225
72. Haukvik UKH, Dieset I, Bjørø T, Holte H, Fosså SD. Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* (2006) **17**:1428–1433. doi:10.1093/annonc/mdl149
73. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D, Hancock BW, Harris SJ, Horwich A, Hoskin PJ, et al. Risk of Premature Menopause After Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* (2014) **106**: doi:10.1093/jnci/dju207
74. Wallace WHB, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* (2005) **62**:738–744. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.11.038
75. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Human Reproduction* (2003) **18**:117–121. doi:10.1093/humrep/deg016
76. Lobo RA. Surgical menopause and cardiovascular risks: *Menopause* (2007) **14**:562–566. doi:10.1097/gme.0b013e318038d333
77. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A, on behalf of the collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* (2016) **23**:178–186. doi:10.1177/2047487314556004

78. Hadjidakis DJ, Kokkinakis EP, Sfakianakis ME, Raptis SA. Bone density patterns after normal and premature menopause. *Maturitas* (2003) **44**:279–286. doi:10.1016/S0378-5122(03)00040-9
79. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures: *Menopause* (2007) **14**:567–571. doi:10.1097/gme.0b013e31804c793d
80. Liao KLM, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* (2000) **21**:167–174. doi:10.3109/01674820009075624
81. Murray L, Sethugavalur B, Robertshaw H, Bayman E, Thomas E, Gilson D, Prestwich RJD. Involved Node, Site, Field and Residual Volume Radiotherapy for Lymphoma: A Comparison of Organ at Risk Dosimetry and Second Malignancy Risks. *Clinical Oncology* (2015) **27**:401–410. doi:10.1016/j.clon.2015.03.005
82. Mazonakis M, Lyraraki E, Damilakis J. Second cancer risk assessments after involved-site radiotherapy for mediastinal Hodgkin lymphoma. *Med Phys* (2017) **44**:3866–3874. doi:10.1002/mp.12327
83. Kourinou KM, Mazonakis M, Lyraraki E, Papadaki HA, Damilakis J. Probability of carcinogenesis due to involved field and involved site radiation therapy techniques for supra- and infradiaphragmatic Hodgkin's disease. *Physica Medica* (2019) **57**:100–106. doi:10.1016/j.ejmp.2018.12.036
84. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, Girinsky T, Hoppe RT, Mauch P, Mikhaeel NG, et al. Modern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* (2014) **89**:854–862. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.05.005
85. Le Floch O, Donaldson SS, Kaplan HS. Pregnancy following oophorectomy and total nodal irradiation in women with Hodgkin's disease. *Cancer* (1976) **38**:2263–2268. doi:10.1002/1097-0142(197612)38:6<2263::aid-cnrcr2820380612>3.0.co;2-s
86. Clough KB, Goffinet F, Labib A, Renolleau C, Campana F, de la Rochefordiere A, Durand JC. Laparoscopic unilateral ovarian transposition prior to irradiation: prospective study of 20 cases. *Cancer* (1996) **77**:2638–2645. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960615)77:12<2638::AID-CNCR30>3.0.CO;2-R
87. Al-Badawi IA, Al-Aker M, AlSubhi J, Salem H, Abduljabbar A, Balaraj K, Munkarah A. Laparoscopic Ovarian Transposition Before Pelvic Irradiation: A Saudi Tertiary Center Experience. *Int J Gynecol Cancer* (2010) **20**:1082–1086. doi:10.1111/IGC.0b013e3181e2ace5
88. Fernandez-Pineda I, Davidoff AM, Lu L, Rao BN, Wilson CL, Srivastava DK, Klosky JL, Metzger ML, Krasin MJ, Ness KK, et al. Impact of ovarian transposition before pelvic irradiation on ovarian function among long-term survivors of childhood Hodgkin lymphoma: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer* (2018) **65**:e27232. doi:10.1002/pbc.27232

89. Thomas PR, Winstanly D, Peckham MJ, Austin DE, Murray MA, Jacobs HS. Reproductive and endocrine function in patients with Hodgkin's disease: effects of oophorectomy and irradiation. *Br J Cancer* (1976) **33**:226–231. doi:10.1038/bjc.1976.29
90. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Human Reproduction* (2008) **23**:699–708. doi:10.1093/humrep/dem408
91. Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Loft A, Müller J, Nyboe Andersen A. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors: Uterine size in childhood cancer survivors. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (2004) **83**:96–102. doi:10.1111/j.1600-0412.2004.00332.x
92. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, Stovall M, Kasper CE, Weathers RE, Whitton JA, Green DM, Donaldson SS, Mertens AC, et al. Female Survivors of Childhood Cancer: Preterm Birth and Low Birth Weight Among Their Children. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* (2006) **98**:1453–1461. doi:10.1093/jnci/djj394
93. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May 15;21(1):109-22. doi: 10.1016/0360-3016(91)90171-y. PMID: 2032882.
94. Lawrence B. Marks, Randall K. Ten Haken, Mary K. Martel, Guest Editor's Introduction to QUANTEC: A Users Guide, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics**, Volume 76, Issue 3, Supplement, 2010, Pages S1-S2, ISSN 0360-3016, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.075>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301609033021>)
95. https://www.degro.org/wp-content/uploads/2018/06/201806_LL_IMRT_final.pdf
(abgerufen am 20.07.2021)
96. <https://www.fertionco.ch/de/fruchtbarkeit-bei-krebs/> (abgerufen am 12.12.2021)
97. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjEmv_fmt70AhWnhP0HHd4sCJsQFnoECAIQAAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.uke.de%2Fexter%2Fakimrt%2FDownload%2F021205Fulda%2F021206Fr01Frenzel.pdf&usq=AOvVaw1bD4gLchHfXFBuvSamELgG (abgerufen am 12.12.2021)
98. Süß C, Kölbl O. Stellenwert der Radiotherapie bei Morbus Hodgkin in intermediären Stadien : Ergebnisse der HD17-Studie (GHSG) [Radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17) : A multicentre phase III trial]. *Strahlenther Onkol*. 2021;197(10):946-949. doi:10.1007/s00066-021-01826-w
99. Fehm T, Stübs FA, Koch MC, et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Cervical Cancer. Guideline of the DGGG, DKG and DKH (S3-Level, AWMF Registry No. 032/033OL, May 2021) - Part 2 with Recommendations on Psycho-oncology, Rehabilitation, Follow-up, Recurrence, Palliative Therapy and Healthcare Facilities. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2022;82(2):181-205. Published 2022 Feb 11. doi:10.1055/a-1671-2446

100. Vordermark D, Medenwald D, Izaguirre V, Sieker F, Marnitz S. The Role of Postoperative Radiotherapy for Carcinosarcoma of the Uterus. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3573. Published 2020 Nov 30. doi:10.3390/cancers12123573
101. Marnitz S, Walter T, Schömig-Markiefka B, Engler T, Kommos S, Brucker SY. A Modern Approach to Endometrial Carcinoma: Will Molecular Classification Improve Precision Medicine in the Future?. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2577. Published 2020 Sep 10. doi:10.3390/cancers12092577
102. Schnürch HG, Ackermann S, Alt-Radtke CD, et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Vaginal Cancer and Its Precursors. Guideline of the DGGG and the DKG (S2k-Level, AWMF Registry No. 032/042, October 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(10):1060-1078. doi:10.1055/a-0919-4959
103. Dittrich R, Kliesch S, Schüring A, et al. Fertility Preservation for Patients with Malignant Disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/082, November 2017) - Recommendations and Statements for Girls and Women. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(6):567-584. doi:10.1055/a-0611-5549

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Prinzip der IMRT.....15

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle I: Ann-Arbor Klassifikation (Ausbreitung des Lymphoms) nach GHSG.....12

Tabelle II: **Statistik bei einer Stichprobe** für die mittlere Ovar Gesamtdosis von IFRT und ISRT in Gy.....24

Tabelle III: **Statistik bei gepaarten Stichproben** Darstellung der berechneten mittleren Ovardosen des linken und des rechten Ovar zum Vergleich von IFRT und ISRT in Gy.....25

Tabelle IV: **Test bei gepaarten Stichproben** Darstellung der berechneten Ovardosen zum Vergleich der Dosisbelastung des linken und des rechten Ovar zum von IFRT und ISRT in Gy.....26

Tabelle V: Darstellung der berechneten Ovardosen des linken und des rechten Ovars der einzelnen Patientinnen bei der IFRT in Gy.....26

Tabelle VI: Darstellung aller berechneten Ovardosen des linken und rechten Ovars der einzelnen Patientinnen bei der ISRT in Gy.....27

Tabelle VII: **Statistik bei gepaarten Stichproben** Darstellung der mittleren Dosen der Risikoorgane im Vergleich von IFRT und ISRT in Gy.....30

Tabelle VIII: Darstellung der mittleren Dosis des Dünndarms im Vergleich von IFRT und ISRT in Gy.....30

Tabelle IX: Darstellung der mittleren Dosis der Harnblase im Vergleich von IFRT und ISRT in Gy.....31

Tabelle X: Darstellung der mittleren Dosis des linken Hüftkopfs im Vergleich von IFRT und ISRT in Gy.....31

<u>Tabelle XI:</u> Darstellung der mittleren Dosis des rechten Hüftkopfs im Vergleich von IFRT und ISRT in Gy.....	31
<u>Tabelle XII:</u> Darstellung der mittleren Dosis des Rektums im Vergleich von IFRT und ISRT in Gy.....	31
<u>Tabelle XIII:</u> Darstellung der mittleren Dosis des Spinalkanals im Vergleich von IFRT und ISRT in Gy.....	31
<u>Tabelle XIV:</u> Darstellung des PTV der Patientinnen bei der IFRT und der ISRT in cm ³	28
<u>Tabelle XV:</u> Darstellung der mittleren PTV-Volumen im Vergleich von IFRT und ISRT in cm ³	28
<u>Tabelle XVI:</u> Darstellung des PTV der Patientinnen bei der IFRT und der ISRT in cm ³ mit der Ergänzung der dazugehörigen V5 Gy.....	29
<u>Tabelle XVII:</u> Darstellung der mittleren V5 Gy im Vergleich von IFRT und ISRT.....	29
<u>Tabelle XVIII:</u> Darstellung der Volumenbelastung des PTVs und V5 in Abhängigkeit der Zielvolumendefinition; IFRT vs. ISRT in cm ³	28