

Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der  
Strahlenschutzkommission  
Postfach 12 06 29  
D-53048 Bonn

<http://www.ssk.de>

---

**Festlegung von Reaktionsschwellen und Toleranzgrenzen  
für die Prüfung des Gesamtsystems bei der perkutanen  
Strahlentherapie mit Photonen und Elektronen**

Stellungnahme der Strahlenschutzkommission  
mit wissenschaftlicher Begründung

---

Verabschiedet in der 291. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 15./16. Februar 2018

## Vorwort

Die Strahlenschutzkommission hatte in ihrer Empfehlung aus dem Jahr 2010 „Physikalisch-technische Qualitätssicherung in der Strahlentherapie – Vorschläge zur Prüfung des gesamten Behandlungssystems“ empfohlen, Festlegungen von verbindlichen Toleranzwerten zu treffen. Da bisher keine verbindlichen Toleranzwerte für die dosimetrische und geometrische Unsicherheit sowohl der Einzelkomponenten als auch des Gesamtsystems in der Strahlentherapie vorliegen, sollten herstellerunabhängige Toleranzwerte und Reaktionsschwellen in Abhängigkeit von der jeweiligen therapeutischen Maßnahme für das Gesamtsystem angegeben werden.

Zur Erarbeitung des Entwurfs der vorliegenden Stellungnahme wurde in der Arbeitsgruppe "Qualitätssicherung in der Medizin" der Ausschüsse "Strahlenschutz in der Medizin" und "Strahlenschutztechnik" der Strahlenschutzkommission eine Ad-hoc-Arbeitsgruppe eingerichtet, der folgende Mitglieder angehörten:

- Prof. Dr. Ludwig Bogner (Regensburg)
- PD Dr. Jochen Willner (Klinikum Bayreuth)
- Frau Prof. Dr. Stephanie E. Combs (Universitätsklinikum der TUM, München).

Als Sachverständige waren beteiligt:

- Prof. Dr. Claus Belka (Universitätsklinikum der LMU, München)
- Prof. Dr. Stephan Mose (Schwarzwald-Baar Klinikum Villingen-Schwenningen)
- Frau Prof. Dr. Hilke Vorwerk (Universität Marburg)
- Prof. Dr. Ulrich Wolf (Universität Leipzig)
- Prof. Dr. Klemens Zink (Technische Hochschule Mittelhessen, Gießen).

In der vorliegenden Stellungnahme werden Toleranzgrenzen für dosimetrische und geometrische Bestrahlungsparameter angegeben, deren Einhaltung nach gegenwärtigem Wissensstand eine optimale strahlentherapeutische Behandlung gewährleistet. Aus den Toleranzgrenzen und den bekannten Unsicherheiten der einzelnen Glieder der strahlentherapeutischen Kette werden geometrische und dosimetrische Reaktionsschwellen abgeleitet, bei deren Überschreitung Untersuchungen zur Abklärung eingeleitet werden sollen. Sie dienen zum Schutz vor Übertretungen von Toleranzgrenzen und zur Optimierung des Strahlenschutzes. Die Empfehlung befasst sich mit den Toleranzen für strahlentherapeutische perkutane Behandlungen mit Photonen und Elektronen. Für die Anwendung von Protonen und Schwerionen zur Strahlenbehandlung kann das grundlegende Konzept dieser Stellungnahme genutzt werden, allerdings sind besondere Aspekte zu berücksichtigen, die nicht Gegenstand dieser Stellungnahme sind.

Bonn, im Februar 2018

*Prof. Dr. Joachim Breckow*  
Vorsitzender der  
Strahlenschutzkommission

*Prof. Dr. Martin Fiebich*  
Vorsitzender der  
Arbeitsgruppe  
"Qualitätssicherung in der  
Medizin"

*PD Dr. Jochen Willner*  
Vorsitzender der  
Ad-hoc Arbeitsgruppe  
"Toleranzen in der  
Strahlentherapie"

## INHALT

<b>1</b>	<b>Hintergrund und Ziele</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Stellungnahme</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Wissenschaftliche Begründung</b> .....	<b>7</b>
<b>3.1</b>	<b>Erläuterungen</b> .....	<b>7</b>
3.1.1	Gesetzliche Forderungen und allgemeine Vorschläge .....	7
3.1.2	Beschreibung der Unsicherheiten in der Strahlentherapie .....	7
3.1.3	Medizinische Zielvolumenaspekte .....	9
3.1.4	Indikationsklassen .....	10
3.1.5	Strahlenbiologische Aspekte .....	11
<b>3.2</b>	<b>Methodik</b> .....	<b>12</b>
3.2.1	Unsicherheiten - Fehlerfortpflanzung.....	12
3.2.2	Reaktionsschwellen und Toleranzgrenzen .....	15
<b>3.3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>18</b>
3.3.1	Indikationsspezifische Toleranzgrenzen.....	18
3.3.2	Plausibilitätsbetrachtungen zu den Toleranzgrenzen .....	18
3.3.3	Physikalisch-technische Unsicherheiten in der Strahlentherapie als Grundlage für die Ableitung von Reaktionsschwellen .....	21
3.3.4	Reaktionsschwellen und Toleranzgrenzen - Vorschläge .....	23
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>25</b>
	<b>Literatur</b> .....	<b>26</b>
	<b>Anhang 1</b>	
	Weiterführende Literatur.....	29
	<b>Anhang 2</b>	
	Sammlung publizierter Lagerungsungenauigkeiten für verschiedene Lokalisationen .....	31

## 1 Hintergrund und Ziele

Das Ziel strahlentherapeutischer Behandlungen maligner Erkrankungen ist die Heilung des Patienten oder eine möglichst dauerhafte Linderung von Beschwerden bei gleichzeitiger Vermeidung von behandlungsbedingten Komplikationen. Im Mittelpunkt der Optimierung der Strahlentherapie stehen damit die Tumorkontrolle und die gleichzeitige Minimierung möglicher Nebenwirkungen, die insbesondere aufgrund der Exposition gesunden Gewebes auftreten können.

Durch die technischen Entwicklungen der letzten Jahrzehnte werden der Aufbau und der Ablauf strahlentherapeutischer Behandlungen immer komplexer. Die Therapie wird unter Vernetzung verschiedener Einzelkomponenten durchgeführt, die zusammen ein komplexes Gesamtsystem ergeben, in dem viele Daten zwischen den Einzelsystemen ausgetauscht werden. Damit tritt die Qualitätssicherung aller wesentlichen physikalisch-technischen Aspekte nicht nur der Einzelkomponenten sondern des gesamten strahlentherapeutischen Prozesses immer weiter in den Vordergrund.

Die Strahlenschutzkommission (SSK) hatte in ihrer Empfehlung „Physikalisch-technische Qualitätssicherung in der Strahlentherapie – Vorschläge zur Prüfung des gesamten Behandlungssystems“ (SSK 2010) empfohlen, dass ein vernetztes zusammenwirkendes System wie in der Strahlentherapie sowohl hinsichtlich der Einzelkomponenten als auch des Gesamtsystems überprüft werden muss. Da keine verbindlichen Toleranzwerte für die dosimetrische und geometrische Unsicherheit sowohl der Einzelkomponenten als auch des gesamten Systems vorliegen und die vorliegenden Toleranzdefinitionen keinen Bezug zur geplanten therapeutischen Maßnahme aufweisen, sollten herstellerunabhängige Toleranzwerte in der Strahlentherapie in Abhängigkeit von der jeweiligen therapeutischen Maßnahme für das Gesamtsystem erarbeitet werden.

Die vorliegende Stellungnahme befasst sich mit der Angabe von Reaktionsschwellen und Toleranzgrenzen<sup>1</sup> für dosimetrische und geometrische Bestrahlungsparameter, deren Einhalten nach heutigem Wissensstand eine optimale strahlentherapeutische Behandlung gewährleistet. Dabei soll differenziert werden nach der Präzisionsanforderung, die sich aus der medizinischen Indikation ergibt. Dazu müssen die medizinischen Anforderungen und physikalisch-technischen Leistungsparameter bestmöglich aufeinander abgestimmt sein, was durch entsprechende Prüfungen nachzuweisen ist.

Die Stellungnahme beschäftigt sich mit den Toleranzen für strahlentherapeutische perkutane Behandlungen mit Photonen und Elektronen. Aufgrund der Komplexität der Therapiemaßnahmen kann die Stellungnahme nicht jede spezielle strahlentherapeutische Maßnahme abbilden. Für spezielle Technologien oder Geräte wie die Tomotherapie und Cyberknife bzw. Gammaknife sollten die dargelegten Anforderungen soweit wie möglich angepasst und berücksichtigt werden. Toleranzen für die intraoperative Radiotherapie (IORT) und für die Brachytherapie werden wegen der grundlegend unterschiedlichen Methodik nicht betrachtet. Für die Anwendung von Protonen und Schwerionen zur Strahlenbehandlung kann das grundlegende Konzept dieser Stellungnahme genutzt werden, allerdings sind besondere Aspekte zu berücksichtigen, die nicht Gegenstand dieser Stellungnahme sind.

---

<sup>1</sup> Definition Reaktionsschwellen und Toleranzgrenzen siehe wissenschaftliche Begründung in Abschnitt 3.2.2

Die vorliegende Stellungnahme betrifft auch die Anwender, Hersteller oder Lieferanten, Genehmigungs- und Aufsichtsbehörden und ärztlichen Stellen sowie forschungsfördernde Institutionen und wissenschaftliche Einrichtungen.

## 2 Stellungnahme

Eine Festlegung von Reaktionsschwellen und Toleranzgrenzen für verschiedene therapeutische Maßnahmen sollte auf der Basis der folgenden Indikationsklassen (IK) erfolgen:

- IK 1: Indikationen mit höchster Präzisionsanforderung  
z. B. einzeitige oder stark hypofraktionierte Bestrahlung von Herden in kritischer Nähe zu Risikostrukturen mittels Hochpräzisionstherapie (Radiochirurgie),
- IK 2: Indikationen mit erhöhten Präzisionsanforderungen  
z. B. Dosisescalation beim Prostatakarzinom (z. B. mittels IMRT), fraktionierte Bestrahlungen mit möglicher organschädigender Dosis, z. B. in unmittelbarer Nähe zum Rückenmark oder anderen kritischen Organen, auch 3D geplante fraktionierte kleinvolumige Bestrahlung oder fraktionierte Stereotaxie bzw. Körperstereotaxie ohne Nähe zum Rückenmark,
- IK 3: Indikationen mit üblichen Präzisionsanforderungen  
z. B. Beckenbestrahlung beim Rektumkarzinom mittels 3D-konformaler Therapie,
- IK 4: Indikationen mit geringen Präzisionsanforderungen z. B. Schmerzbestrahlung bei ossären Metastasen ohne Vorbelastung oder Bestrahlung von degenerativen oder entzündlichen Erkrankungen mittels Direkteinstellungen und vereinfachter Methodik der Dosisberechnung.

In der Strahlentherapie sind regelmäßige Prüfungen des Gesamtsystems je Bestrahlungsgerät getrennt für dosimetrische und geometrische Abweichungen und je nach Behandlungsspektrum zu fordern, z. B. anhand von geeigneten Phantomen entsprechend der Empfehlung der SSK von 2010 (SSK 2010). Dabei sollten die Indikationsklassen mit den höchsten bestehenden Anforderungen zur Orientierung dienen. Die Prüfintervalle sollten im Qualitätsmanagementsystem festgelegt und Vorgaben dazu erstellt werden.

Für regulativ einsetzbare Toleranzgrenzen sind wissenschaftliche Arbeiten unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen Indikationsklassen erforderlich.

Aktuell können die in den folgenden Tabellen angegebenen Toleranzgrenzen und Reaktionsschwellen für dosimetrische und geometrische Abweichungen angewendet werden:

Toleranzgrenzen und Reaktionsschwellen für dosimetrische Abweichungen (weitere Differenzierung siehe Abschnitt 3.3 der wissenschaftlichen Begründung)

Indikationsklasse (IK)	Toleranzgrenze (%)	Reaktionsschwelle (%), gerundet
IK 1	5	3
IK 2	5	3
IK 3	7	5
IK 4	10	9

Toleranzgrenzen und Reaktionsschwellen für geometrische Abweichungen (weitere Differenzierung siehe Abschnitt 3.3 der wissenschaftlichen Begründung)

Indikationsklasse (IK)	Toleranzgrenze (mm)	Reaktionsschwelle (mm), gerundet
IK 1	2	1
IK 2	5	4
IK 3	10	9
IK 4	10	9

Kritische Einzelkomponenten mit möglicher Variabilität im zeitlichen Verlauf sollten häufiger als das Gesamtsystem geprüft werden.

Bestrahlungen an einem Gerät sollten möglichst nicht durchgeführt werden, falls eine der entsprechenden Indikationsklasse zugeordnete Toleranzgrenze überschritten wird.

Bei Erreichen der Reaktionsschwelle sollten geeignete Überprüfungs- und Korrekturmaßnahmen ergriffen und diese sowie die Ergebnisse dokumentiert werden.

Die SSK sieht erheblichen Forschungsbedarf bei der Anwendung der in dieser Stellungnahme verwendeten Toleranzparameter, um die Auswirkungen von Unsicherheiten und von Zielvolumen- bzw. Risikoorgankonzepten auf das klinische Behandlungsergebnis zu dokumentieren. Des Weiteren sind Arbeiten zur Optimierung der strahlenbiologischen Modelle im Hinblick auf die Abschätzung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit und des Risikos der Normalgewebsbelastung erforderlich.

Die ärztliche Bewertung der Abweichungen und Toleranzen und ihre Auswirkung auf den Einzelfall bleiben in der Verantwortung des behandelnden Arztes. So kann es in bestimmten Fällen notwendig sein, Toleranzen zu überschreiten, da therapeutische Alternativen fehlen oder keine negativen Auswirkungen für den Patienten zu befürchten sind. Spezielle Situationen können in dieser Stellungnahme nicht abgebildet werden.

## 3 Wissenschaftliche Begründung

### 3.1 Erläuterungen

#### 3.1.1 Gesetzliche Forderungen und allgemeine Vorschläge

Die Strahlenschutzverordnung in ihrer aktuellen Fassung (StrlSchV 2001) schreibt in § 83 StrlSchV vor, dass an allen Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung sowie an Bestrahlungsvorrichtungen und deren Zubehör vor Inbetriebnahme eine Abnahmeprüfung durchgeführt werden muss. Zusätzlich wird bei Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung eine Prüfung gefordert, die alle in die strahlentherapeutische Kette eingebundenen Systeme zur Lokalisation, Therapieplanung und Positionierung umfasst (§ 83 Abs. 5 StrlSchV). In § 83 Abs. 6 StrlSchV findet sich weiterhin die Forderung nach der betriebsinternen Qualitätssicherung an allen für die Untersuchung oder Behandlung von Menschen eingesetzten Anlagen und Geräten.

Während für die kontinuierliche Qualitätssicherung eine Reihe von Empfehlungen, Leitlinien und Normen sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene existieren, gibt es für die Prüfung des Gesamtsystems derzeit nur die Empfehlung der SSK (SSK 2010). Für die Durchführung der Abnahmeprüfung existieren auf nationaler Ebene noch keine verbindlichen Regelungen. Anfang 2013 wurde der Arbeitskreis „Technische Prüfungen nach der StrlSchV“ des Fachausschusses Strahlenschutz gegründet, der konkrete Vorgaben für die technische Prüfung der Geräte und Systeme erarbeiten soll.

In dieser Situation können als physikalisch-technische Reaktionsschwellen und Toleranzgrenzen für geometrische und dosimetrische Parameter nur solche Werte definiert werden, wie sie nach dem derzeitigen Stand von Wissenschaft und Technik realisierbar sind. Die Vorschläge erfolgen aufgrund der Datenlage in Vorschriften und Normen und der aktuellen Literatur (Publikationen, aktuelle Guidelines) unter Einbeziehung der Einschätzungen der Experten-Gruppe der SSK.

Eine detaillierte Auflistung von weiterführenden Informationen ist im Anhang 1 zusammengestellt.

#### 3.1.2 Beschreibung der Unsicherheiten in der Strahlentherapie

Ein wichtiger Aspekt für den Strahlenschutz in der Strahlentherapie und damit auch für die physikalisch-technische Qualitätssicherung als Gegenstand dieser Stellungnahme ist die zunehmende Komplexität der Strahlentherapie, die heute nicht mehr losgelöst als eine einzelne Anwendungsart ionisierender Strahlung verstanden werden kann, sondern als eine zwingende Verkettung verschiedener, einander bedingender Schritte zu einem Gesamtprozess gesehen werden muss. In Abbildung 1 ist der Ablauf einer Bestrahlungsplanung und -durchführung (die strahlentherapeutische Kette) adaptiert an die Darstellung aus der Empfehlung der SSK (SSK 2010) dargestellt.

Die vorliegende Stellungnahme beschäftigt sich mit den Toleranzen für strahlentherapeutische perkutane Behandlungen mit Photonen und Elektronen. Für spezielle Technologien oder Geräte wie die Tomotherapie und Cyberknive bzw. Gammaknive sollten die dargelegten Anforderungen soweit wie möglich angepasst und berücksichtigt werden. Toleranzen für die intraoperative Radiotherapie (IORT) und für die Brachytherapie werden aufgrund der grundlegend unterschiedlichen Methodik nicht betrachtet. Für die Anwendung von Protonen und Schwerionen zur Strahlenbehandlung kann das grundlegende Konzept dieser

Stellungnahme genutzt werden, allerdings sind besondere Aspekte zu berücksichtigen, die nicht Gegenstand dieser Stellungnahme sind.

Im Folgenden sollen die Unsicherheiten der wesentlichen Prozessschritte, welche in der Abbildung mit grauen Ellipsen dargestellt sind, betrachtet und bewertet werden. Dazu gehören die Patientenlagerung, die Planungscomputertomographie sowie die Bildfusion der diagnostischen Bildgebung mit der Planungscomputertomographie. Außerdem werden die Zielvolumendefinition, die Bestrahlungsplanung inklusive der physikalischen Verifikation und die Bestrahlung inklusive der verschiedenen Vorbereitungen zur Kontrolle der Patientenpositionierung, der Durchführung, Verifikation und Dokumentation der Bestrahlung beleuchtet. Die mit schwarzen Kreisen dargestellten Prozessschritte, welche die rechtfertigende Indikation, die diagnostische Bildgebung an sich und die Nachsorge umfassen, wurden dabei nicht betrachtet.

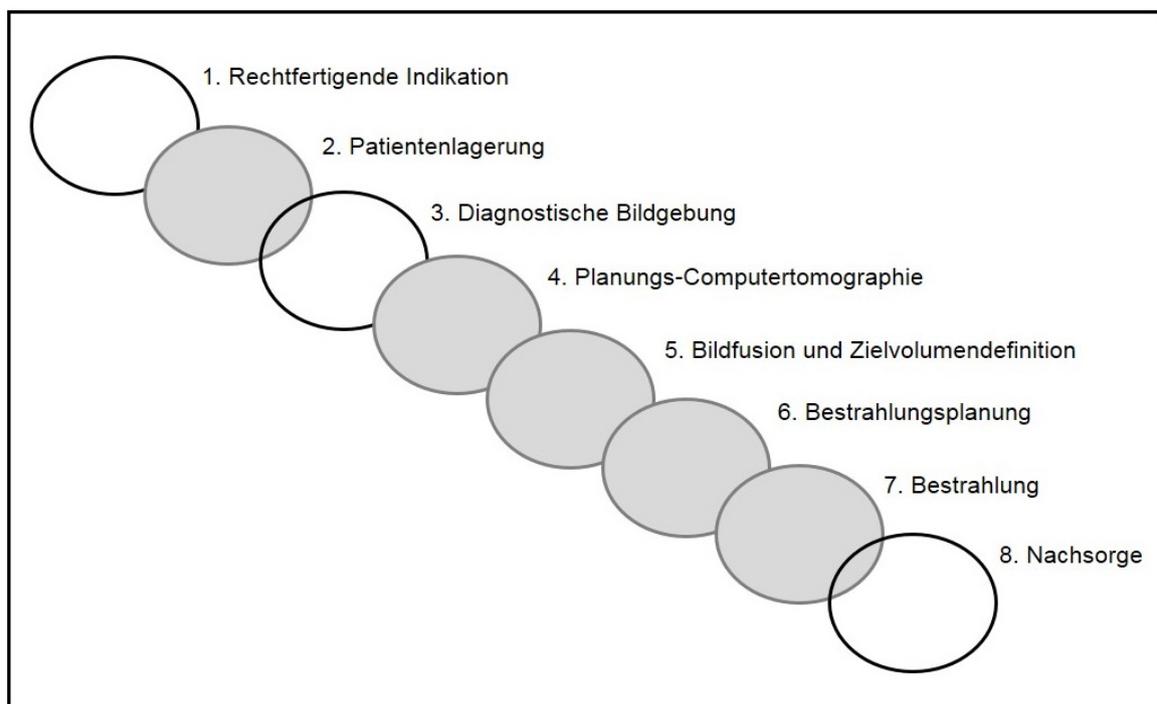


Abb. 1: Behandlungskette der Strahlentherapie – betrachtete Komponenten (nach (SSK 2010))

Generell wird im Rahmen einer strahlentherapeutischen Behandlung zwischen systematischen Unsicherheiten, die im Rahmen der Vorbereitung der Behandlung entstehen (Lagerungsabweichung und Organbeweglichkeit während der Planung, Kalibrierungsunsicherheit), und zufälligen Unsicherheiten bei der täglichen Bestrahlung (inter- und intrafraktionelle Ungenauigkeiten durch Patientenlagerung, Bewegung von Organ, maschinenbedingte Unsicherheiten, etc.) unterschieden (Van Herk 2004)<sup>2</sup>. Der entscheidende Aspekt der zufälligen Unsicherheiten ist die inter- und intrafraktionelle Mittelung der Dosisverteilung durch die Organbewegung und durch die täglichen Lagerungsungenauigkeiten. Die Deformation der Dosisverteilung (z. B. bei Größenänderung eines Lungentumors durch Atemverschieblichkeit mit der Folge von Dichteunterschieden im behandelten Volumen (treated volume, TV) spielt

<sup>2</sup> Nach neuer Klassifikation werden Unsicherheiten vom Typ A und B unterschieden. Da die medizinische Literatur nach systematischen und zufälligen Unsicherheiten unterscheidet, wurde hier diese Klassifikation verwendet.

quantitativ nur eine untergeordnete Rolle. In letzter Instanz ist die zufällige Gesamtunsicherheit weitgehend unabhängig von der verwendeten Bestrahlungstechnik (z. B. 3D konformale Technik vs. IMRT). Nur sogenannte „interplay-Effekte“ aufgrund sich bewegnender Geräteteile (z. B. multi leaf collimator (MLC) bei der sliding-window-IMRT) spielen eine Rolle bei der Bestimmung der zufälligen Unsicherheiten. Die zufällige Gesamtunsicherheit wird nicht von der systematischen Unsicherheit beeinflusst, welche definitionsgemäß in allen Fraktionen gleich groß ist. Während das Verwischen der Dosis durch die zufälligen Lagerungsungenauigkeiten bzw. die Organbeweglichkeit abschätzbar ist (z. B. initiale tägliche Verifikationen), muss die systematische Unsicherheit erfasst und nach Möglichkeit korrigiert werden. Systematische Unsicherheiten haben auf das Behandlungsergebnis einen größeren Einfluss als zufällige Unsicherheiten, da sie im Verlauf der Therapie bei jeder Fraktion durchgängig auftreten. Jede einzelne systematische Unsicherheit führt zu einer Verschiebung der applizierten Dosis in eine bestimmte Richtung und damit in der Regel auch zu einer Vergrößerung der systematischen Gesamtunsicherheit. Deswegen ist – unabhängig von der klinischen Expertise des Arztes, des Physikers und der MTRA bei Lagerung, Einzeichnung und Planung – der hohe Anspruch an die gerätetechnische, physikalische (Planungsequipment, Bestrahlungsgerät) Qualitätssicherung zu fordern.

### 3.1.3 Medizinische Zielvolumenaspekte

Die Definition der medizinischen Zielvolumina ist mit erheblichen Unsicherheiten verbunden, wobei die klinische Erfahrung des Radioonkologen in enger Korrelation zu den genannten Unsicherheiten steht. Zudem beeinflusst die zugrundeliegende Bildgebung in einem erheblichen Maße die Zielvolumendefinition, wie zum Beispiel eine einfache CT-Technik im Vergleich zu einer schnellen Spiral-, Mehrzeilen- oder 4D-CT-Technik oder einer MRT- oder PET-Bildgebung. Die Definition der Zielvolumina erschwert sich dadurch, dass die Bildgebung aktuell nicht in der Lage ist, einen subklinischen Tumorbefall nachzuweisen. Um die Ungenauigkeiten der Zielvolumina zu minimieren, sollten alle Institute eigene und reproduzierbare Zielvolumenkonzepte anhand aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse für alle häufig auftretenden Tumorentitäten erstellen. Ziel der Erstellung dieser Zielvolumenkonzepte ist eine hohe geometrische Reproduzierbarkeit. Das Planungszielvolumen (planning target volume, PTV) berechnet sich aus dem klinischen Zielvolumen (CTV) plus Sicherheitsabstand, welcher die Lagerungs- und Positionierungsungenauigkeiten des Patienten enthält. In der Literatur werden Vorschläge dazu gemacht, wie das PTV so definiert werden kann, dass in das Volumen jegliche Variationen durch mögliche Unsicherheiten eingeschlossen sind. In Anhang 2 ist eine Sammlung publizierter Lagerungsungenauigkeiten für verschiedene Lokalisationen zusammengestellt. Grundsätzlich gilt, je kleiner das Volumen des PTV ist, je kleiner der Abstand CTV-PTV, und je dichter das PTV am Risikoorgan liegt, desto kleiner sollte die Reaktionsschwelle sein, bei der das aktuell zu bestrahlende Setup korrigiert werden muss. Ziel jeglicher diesbezüglicher Untersuchungen ist es daher, die möglichen Unsicherheitsgrenzen quantitativ zu evaluieren und daraus Vorgaben für die Definition des PTV erstellen zu können.

Hierbei muss berücksichtigt werden, dass diese Angaben nur in Kenntnis der verwendeten Lagerungstechnik, der verwendeten Bildgebung, der geplanten Verifikationen und der zu bestrahlenden Region zu werten sind. Weiterhin erschweren die inter- und intrafraktionelle Beweglichkeit des Tumors und der Risikoorgane sowie die Patientenlagerungsunsicherheit die akkurate Definition des PTV.

Letztlich muss jedoch klar sein, dass eine für jede Strahlentherapie allgemein gültige, harte Festlegung der Ränder der jeweiligen Unsicherheitsgrenzen aufgrund unterschiedlicher

Gerätetechnik, unterschiedlichem Lagerungsmaterials, unterschiedlicher Einzeichnung und Planung und unterschiedlichem Equipment bei der Verifikation in den jeweiligen Abteilungen unrealistisch ist.

Nur wenige Arbeitsgruppen haben bisher die klinischen Auswirkungen von CTV-PTV-Abständen wissenschaftlich ausgewertet. Engels et al. (Engels et al. 2014) berichten von einer Verschlechterung der Behandlungserfolge (5-Jahres Freiheit von biochemischem Rezidiv) in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms, wenn die CTV-PTV-Abstände unter 5 mm verkleinert wurden. Eine Publikation von Crehange et al. (Crehange et al. 2012) konnte bei Vergleich eines Kollektivs mit 5 mm vs. 10 mm CTV-PTV-Abstand keine Unterschiede bei Toxizität oder Behandlungserfolg feststellen. Eine ähnliche Analyse von Chen et al. (Chen et al. 2011) bei Patienten mit Erkrankungen im HNO Bereich welche mittels IMRT bestrahlt wurden, konnte keinen Unterschied der Behandlungsergebnisse zwischen 3 mm und 5 mm CTV-PTV-Abständen erkennen.

Eine weitere vielzitierte Studie beschreibt eine Verschlechterung der Lokalkontrolle beim Prostatakarzinom bei ausgedehntem Rektum zum Zeitpunkt der Planungsuntersuchung (De Crevoisier et al. 2005). Diese Ergebnisse konnten von Engels et al. (Engels et al. 2009) reproduziert und bestätigt werden.

Bei der Betrachtung der Präzision des Gesamtsystems "Strahlentherapie" muss dem Betrachter somit immer bewusst sein, dass der höchste Grad der Unsicherheit der großen Unschärfe von biologischen Systemen und der Subjektivität der ärztlichen Zielvolumendefinitionen und Indikationsstellung geschuldet ist. Will man die Präzision in der Radioonkologie weiter steigern, so sind diese Stellgrößen sicherlich vordringlich zu beachten.

Es ist daher sinnvoll, Forschung und Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Zielvolumendefinition zu fördern, z. B. durch Konturatlanten und Erforschung der klinischen Auswirkungen verschiedener Zielvolumenkonzepte, Änderungen des Zielvolumens oder der Organe (z. B. Füllungszustände oder Veränderungen) im zeitlichen Verlauf einer Strahlenbehandlung mit möglichen klinischen und dosimetrischen Auswirkungen auf das Behandlungsergebnis. Auch die klinische Auswirkung unterschiedlicher Größen der zufälligen Lagerungsabweichung in Relation zum CTV-PTV-Sicherheitsabstand auf das Behandlungsergebnis ist derzeit noch unzureichend wissenschaftlich beleuchtet.

Die medizinischen Einflussfaktoren der Zielvolumendefinition auf die Gesamtunsicherheit werden aufgrund der begrenzten Evidenz und der begrenzten messtechnischen Beurteilbarkeit aus den weiteren Betrachtungen ausgeklammert, ebenso der im Rahmen der Planung zu berücksichtigende Einfluss der über das Planungs-CT hinausgehenden bildgebenden Verfahren auf die Zielvolumendefinition (z. B. MRT-Bildfusion).

### 3.1.4 Indikationsklassen

Man kann die in der Radioonkologie notwendigen Präzisionsanforderungen und damit zusammenhängend die Reaktions- und Toleranzschwellen näherungsweise in unterschiedliche Klassen einteilen. Entscheidend dabei sind die Höhe der angestrebten Gesamt- und Einzeldosis und die Nähe zum Risikoorgan bzw. dessen Toleranz. Für den individuellen Fall muss es dem Radioonkologen überlassen bleiben, die Zuordnung in die jeweilige Indikationsklasse (IK) festzulegen. Zur Definition von anwendungsspezifischen Toleranzgrenzen wird hier eine Kategorisierung in folgende Präzisionsklassen vorgenommen:

- IK 1: Indikationen mit höchster Präzisionsanforderung  
z. B. einzeitige oder stark hypofraktionierte Bestrahlung von Herden in kritischer Nähe zu Risikostrukturen mittels Hochpräzisionstherapie (Radiochirurgie),
- IK 2: Indikationen mit erhöhten Präzisionsanforderungen  
z. B. Dosisescalation beim Prostatakarzinom (z. B. mittels IMRT), fraktionierte Bestrahlungen mit möglicher organschädigender Dosis, z. B. in unmittelbarer Nähe zum Rückenmark oder anderen kritischen Organen, auch 3D geplante fraktionierte kleinvolumige Bestrahlung oder fraktionierte Stereotaxie bzw. Körperstereotaxie ohne Nähe zum Rückenmark,
- IK 3: Indikationen mit üblichen Präzisionsanforderungen  
z. B. Beckenbestrahlung beim Rektumkarzinom mittels 3D-konformaler Therapie,
- IK 4: Indikationen mit geringen Präzisionsanforderungen  
z. B. Schmerzbestrahlung bei ossären Metastasen ohne Vorbelastung oder Bestrahlung von degenerativen oder entzündlichen Erkrankungen mittels Direkteinstellungen und vereinfachter Methodik der Dosisberechnung.

### 3.1.5 Strahlenbiologische Aspekte

Die für eine erfolgreiche Strahlentherapie nötige Festlegung von Zielvolumina und Strahlendosen erfolgt bislang weitgehend auf der Grundlage empirischer klinischer Erfahrungen oder entsprechender Dosisfindungsstudien.

Um das Verhältnis zwischen physikalischer Dosis und durch sie induzierten biologischen Effekten quantitativ zu beschreiben, wurden verschiedene mathematische Modelle entwickelt, wie z. B. das linear-quadratische Modell (LQ-Modell). Diese Modelle spiegeln nur in begrenztem Umfang mechanistische Prozesse wider. So ordnet man verschiedenen Bereichen der mathematischen Dosiseffektkurve unterschiedliche Reparatur- oder Zelltodprozesse zu.

Auch wenn die Modelle kaum die realen biologischen Abläufe im Detail abbilden, sind sie hilfreich für die Abschätzung der Folgen bei der Einführung neuer Parameter und insbesondere bei der Abschätzung klinischer Effektwahrscheinlichkeiten.

Im Zusammenhang mit jeglichen klinischen Übertragungen oder insbesondere bei der Integration in Bestrahlungsplanungssysteme muss immer bedacht werden, dass die Modelle selbst nur Annäherungen an die wahren Dosis-Effekt-Zusammenhänge sind.

Die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (tumor control probability, TCP) in Abhängigkeit der Behandlungsdosis zeigt einen sigmoiden Kurvenverlauf, der sich theoretisch unter anderem auf Basis des LQ-Modells herleiten lässt. Für die vorliegenden Betrachtungen ist vor allem die Steigung der Kurve von Bedeutung, anhand welcher abgeschätzt werden kann, wie sich eine Änderung der applizierten Dosis im Behandlungsvolumen auf die TCP auswirkt. Typische Steigungen bei 50% TCP (auch als  $\gamma(50)$  bezeichnet) liegen im Bereich von 2% TCP pro Gy. Der Wert von  $\gamma(50)$  dient auch als Multiplikationsfaktor zur Abschätzung, wie sich Unsicherheiten in der applizierten Dosis auf Unsicherheiten in der biologischen Antwort auswirken. Beobachtete TCP-Kurven hängen von einer Vielzahl von Parametern ab – je heterogener das untersuchte Patientenkollektiv und die sonstigen Behandlungsparameter sind, desto flacher verläuft die Kurve.

Auch die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen im Normalgewebe (normal tissue complication probability, NTCP) in Abhängigkeit von der Dosis folgt einem sigmoiden Kurvenverlauf. Neben der Dosis ist hierfür auch der Volumenanteil des betroffenen Organs

entscheidend, der die Dosis erhalten hat. Auch hier spiegelt die Steigung der Kurve theoretisch wider, wie sehr sich Unsicherheiten in der Dosis auswirken können. Allerdings gilt für TCP- und NTCP-Kurven, dass die beobachteten Daten im Allgemeinen deutlich streuen, so dass auch die Kurvenverläufe mit einer deutlichen Unsicherheit behaftet sind, die jedoch häufig nicht quantifiziert wird. Ebenso sind die zugrunde liegenden Annahmen meist nicht validiert.

Die in der Strahlentherapie angewandten Toleranzdosen von Normalgewebe sollen die statistische Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von akuten oder späten Nebenwirkungen in Abhängigkeit von Dosis und Organ wiedergeben. Bis vor wenigen Jahren wurden hierfür hauptsächlich die von Emami et al. (Emami et al. 1991) kompilierten Werte herangezogen. Seit 2010 bietet die QUANTEC-Initiative (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) ein Tabellenwerk basierend auf Daten zu dosimetrischen Parametern und Effekten auf Normalgewebe an, die aus veröffentlichten Studien extrahiert wurden (Marks et al. 2010). Trotz Vorteilen gegenüber den früheren Emami-Tabellen (Emami et al. 1991) sind auch die Daten der QUANTEC-Initiative lediglich als Annäherungen zu betrachten. So hatten viele der herangezogenen Studien den therapeutischen Effekt zum Hauptthema, so dass Nebenwirkungen teilweise unzureichend dokumentiert waren. Zudem stammen die Studiendaten aus unterschiedlichen Zeiträumen, so dass zu vermuten ist, dass in ihnen unterschiedliche Dosis-Berechnungsalgorithmen, unterschiedliche Qualitäten der Zielvolumina- und Normalgewebsdefinitionen sowie unterschiedliche Klassifikationssysteme und Dokumentationsqualitäten der Nebenwirkungsraten genutzt wurden. Dabei ist insbesondere der Zusammenhang von bestrahltem Volumen und Nebenwirkungswahrscheinlichkeit wegen der über die Jahre zunehmenden Verwendung konformer und hochkonformer Verfahren mit assoziierten Teilorganbelastungen kritisch.

Eine ausführliche Zusammenfassung von Toleranzwerten für kritische Organe bei stereotaktischer Einzeit- und fraktionierter Hochpräzisionstherapie findet sich bei Grimm et al (Grimm et al. 2011).

Generell können die angegebenen Werte nur grobe Anhaltspunkte für Nebenwirkungswahrscheinlichkeiten darstellen, die für die einzelnen Patienten mit Informationen zu weiteren Faktoren (z. B. Nebenerkrankungen, Vorbehandlungen) ergänzt werden müssen. Interindividuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit der Normalgewebe werden bislang aufgrund fehlender akzeptierter Vorhersagemarker auch noch nicht berücksichtigt.

Die SSK sieht hier erheblichen Forschungsbedarf. Entsprechende klinische Forschung sollte unterstützt werden.

## **3.2 Methodik**

### **3.2.1 Unsicherheiten - Fehlerfortpflanzung**

Zur Ableitung dieser Toleranzen werden die Unsicherheiten aller Einflussparameter innerhalb der strahlentherapeutischen Kette wie Patientenlagerung (Reproduzierbarkeit der Lagerung), geometrische und dosimetrische Parameter des Bestrahlungsgerätes, Parameter des Bestrahlungsplanungsprozesses etc. für die definierten Indikationsklassen betrachtet. Zur Abschätzung der Gesamtunsicherheiten wird angenommen, dass die Unsicherheiten aller Einflussparameter normalverteilt und darüber hinaus nicht korreliert sind. Die Gesamtunsicherheit im Rahmen der strahlentherapeutischen Kette ergibt sich damit aus den Gesetzen der Fehlerfortpflanzung. Die angegebenen Werte stellen damit eine obere Abschätzung dar. Die Angaben in den nachfolgenden Tabellen geben stets das 95 %-Konfidenzintervall

(1,96s-Angabe) an, Literaturwerte, die als Standardunsicherheit angegeben sind, wurden entsprechend umgerechnet.

Geometrische Unsicherheiten der Bestrahlungsparameter haben in der Regel dosimetrische Unsicherheiten zur Folge (z. B. Unsicherheiten der Lamellenpositionierung des MLC im Rahmen der IMRT) und umgekehrt. Vor diesem Hintergrund stellt die strikte Trennung der Unsicherheiten in geometrische und dosimetrische Einflussfaktoren eine weitere Vereinfachung dar, die aus Gründen der besseren Anwendbarkeit der Werte vorgenommen worden ist. Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass die in den folgenden Abschnitten wiedergegebenen Tabellen ausschließlich Unsicherheiten der physikalisch-technischen Bestrahlungsparameter enthalten. Unsicherheiten, die aus der Konturierung der Zielvolumina und Risikostrukturen resultieren, werden aufgrund der mangelnden Datenlage nicht berücksichtigt. Dies gilt auch für Unsicherheiten der intrafraktionellen und interfraktionellen Patientenlagerung, die z. T. bei der Errechnung einer Gesamtunsicherheit zusätzlich beachtet werden müssen. Teilweise (z. B. bei Anwendung der 3D-IGRT) können diese durch Lagerungskorrektur wieder eliminiert werden. In der systematischen Untersuchung des Einflusses dieser Unsicherheiten auf den strahlentherapeutischen Erfolg sieht die SSK einen vordringlichen Forschungsbedarf.

Beispielhaft sind in den Tabellen 1.1 und 1.2 die Einzelunsicherheiten der strahlentherapeutischen Kette sowie die resultierende Gesamtunsicherheit aufgeführt. Dabei wird von einem multiplikativen Einfluss der dosimetrischen Einzelunsicherheiten auf die Gesamtunsicherheit ausgegangen (nach Ahnesjö und Aspradakis 1999), während die geometrischen Unsicherheiten sich additiv verhalten. Dem entsprechend sind die Einzelkomponenten bei der Dosimetrie die relativen Unsicherheiten, während bei der Geometrie die absoluten Unsicherheiten für die Ermittlung der Gesamtunsicherheit herangezogen wurden. Hinsichtlich der dosimetrischen Gesamtunsicherheit einer strahlentherapeutischen Behandlung stellt die Unsicherheit der Dosisberechnung im Bestrahlungsplanungssystem eine wesentliche Einflussgröße dar. In Tabelle 1.1 sind Werte aus (Ahnesjö und Aspradakis 1999) zur Abschätzung der auf unterschiedliche Einflussfaktoren zurückzuführenden dosimetrischen Unsicherheiten zusammen mit verschiedenen Annahmen für die Genauigkeit der Dosisberechnung aufgeführt, um deren Auswirkungen auf das dosimetrische Gesamtergebnis beurteilen zu können. Es zeigt sich, dass selbst bei einer Genauigkeit der Dosisberechnung von 2% beim technologischen Stand von Ende der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts eine Gesamtunsicherheit von nur wenig unter 5% erreichbar war. Erst mit einer – damals als „zukünftige Entwicklung“ bezeichneten und mit einer Halbierung der Unsicherheiten charakterisierten – Verbesserung der Beschleunigertechnik und neuen Methoden der Patientenpositionierung (z. B. IGRT), lässt sich eine deutliche Verringerung der dosimetrischen Unsicherheit erzielen, wobei eine Genauigkeit der Dosisberechnung von besser als 1% praktisch keinen Vorteil mehr zeigt. Angesetzt wurde von den Autoren eine Reduktion der Unsicherheiten beim Patienten-Setup auf zwei Drittel des in der ersten Spalte angegebenen Wertes.

*Tab. 1.1: Kombination der Beiträge einzelner Einflussfaktoren bei der Applikation der Bestrahlung mit unterschiedlichen hypothetischen Werten für die Unsicherheit der Dosisberechnung am Patientenmodell zur dosimetrischen Gesamtunsicherheit (nach (Ahnesjö und Aspradakis 1999))*

	Stand 1999 in %					Zukünftige Entwicklungen in %				
Dosis im Kalibrierpunkt	2,0					1,0				
Dosis an anderen Punkten	1,1					0,5				
Stabilität Monitorsystem	1,0					0,5				
Flatness	1,5					0,8				
Patientendaten	1,5					1,0				
Feld- und Patienten-Setup	2,5					1,6				
Insgesamt außer Dosisberechnung	4,1					2,4				
Dosisberechnung (Annahmen)	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0
<b>Gesamtunsicherheit</b>	<b>4,2</b>	<b>4,6</b>	<b>5,1</b>	<b>5,7</b>	<b>6,5</b>	<b>2,4</b>	<b>2,6</b>	<b>3,1</b>	<b>3,8</b>	<b>4,7</b>

Ähnliche Überlegungen lassen sich auch für die geometrischen Unsicherheiten anstellen. In Tabelle 1.2 sind exemplarisch für verschiedene geometrische Einflussparameter einer Bestrahlungsanlage Unsicherheiten angenommen und die resultierende Gesamtunsicherheit analog der Methodik in Tab 1.1 ermittelt worden. Zu beachten ist dabei, dass systematische Unsicherheiten der Patientenlagerung nicht berücksichtigt sind.

*Tab. 1.2: Die Unsicherheit des Gesamtsystems (ohne Lagerungsabweichung) wird exemplarisch in angenommene Unsicherheiten einzelner geometrischer Parameter einer Patientenbestrahlung aufgeteilt. Der erste und letzte angegebene Einflussfaktor sind komplementär, wenn das Isozentrum des Beschleunigers die geometrische Referenz für die Bildgebung darstellt. Daher ist bei der Ermittlung der Gesamtunsicherheit auch nur einer der beiden Faktoren berücksichtigt.*

Einflussfaktoren	Geometrische Unsicherheit in mm (1,96s)			
<b>Gesamtunsicherheit</b>	<b>1,0</b>	<b>2,2</b>	<b>3,0</b>	<b>3,7</b>
Lage des Strahlenfeldes	0,5	1,0	1,5	2,0
Radius der Isozentrumskugel	0,5	1,0	1,5	2,0
Feldränder	0,5	1,0	1,5	2,0
Gantrywinkel	0,2	1,0	1,0	1,0
Tischtoleranzen	0,5	1,0	1,0	1,0
Abweichung Koordinatensystem Beschleuniger von Bildgebung	0,5	1,0	1,5	2,0

### 3.2.2 Reaktionsschwellen und Toleranzgrenzen

Reaktionsschwellen sind Werte aus der Qualitätssicherung, bei deren Überschreitung im Rahmen des internen Qualitätssicherungskonzepts eine Ursachenforschung durchgeführt und eine festgelegte Handlung ausgelöst wird (SSK 2010, SSK 2010a).

Toleranzgrenzen sind Werte aus der Qualitätssicherung, bei deren Überschreitung bis zur Klärung der Ursachen und bis zur Abhilfe des Problems ein Patientenbetrieb an dem Gerät nicht oder nur mit den Einschränkungen, die vom Strahlenschutzbeauftragten angeordnet werden, möglich ist (SSK 2010, SSK 2010a).

Um Toleranzen aller Einflussparameter, die sich auf das strahlentherapeutische Behandlungsergebnis auswirken, festlegen zu können, müsste ein funktioneller Zusammenhang der Art

$$P_+ = TCP \cdot (1 - NTCP)$$

bekannt sein. Darin bedeuten

- TCP Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (Tumor control probability),
- NTCP Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen am Normalgewebe (Normal tissue complication probability),
- $P_+$  Wahrscheinlichkeit für komplikationsfreie Heilung.

Bei genauer Kenntnis der TCP- und NTCP-Daten könnten dosimetrische Toleranzgrenzen  $TG$  bzw.  $TG_+$  durch Festlegung von Werten minimal akzeptabler Heilungsrate bzw. maximal akzeptabler Komplikationsrate definiert werden. Eine schematische Darstellung ist in Abbildung 2 gegeben.

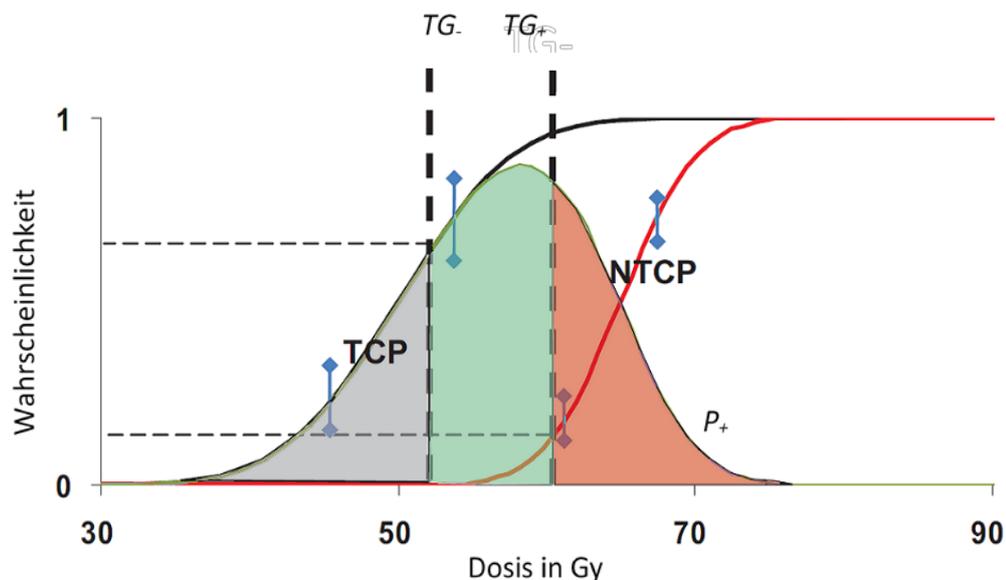


Abb. 2: Darstellung der Prozedur zur Ableitung von Toleranzgrenzen aus TCP und NTCP-Daten.  $TG$  ist die Dosis bei minimal akzeptierter Heilungs- oder Effektrate,  $TG_+$  die Dosis bei maximal akzeptierter Komplikationsrate. Die farbige Kurve entspricht der Funktion „ $P_+$ “ für die Wahrscheinlichkeit komplikationsfreier Heilung (Originalabbildung aus ESTRO 2010. Nutzung mit freundlicher Genehmigung der European Society for Radiotherapy & Oncology).

$P_+$  hängt jedoch in komplexer Weise sowohl von geometrischen und dosimetrischen als auch von biologischen und medizinischen Einflussfaktoren ab. Im Detail sind diese Zusammenhänge derzeit nicht ausreichend validiert. Deshalb wird hier die folgende Vorgehensweise gewählt:

1. Es wird die medizinisch tolerable dosimetrische und geometrische Ungenauigkeit in Abhängigkeit von der gewählten Indikationsklasse abgeschätzt. Aufgrund des Mangels an verlässlichen Daten basiert die Stellungnahme im Wesentlichen auf medizinischen Erfahrungswerten und den Einschätzungen von Radioonkologen, die im Rahmen einer Umfrage erhoben wurden. Die geometrischen und dosimetrischen Toleranzgrenzen werden aus den abgeschätzten medizinischen Daten abgeleitet.
2. Es werden Unsicherheiten für geometrische und dosimetrische Parameter festgelegt, die nach dem derzeitigen Stand von Wissenschaft und Technik realisierbar sind. Die Festlegungen erfolgen auf Grund der Datenlage in Vorschriften und Normen und der aktuellen Literatur (Publikationen, aktuelle Guidelines, Ergebnisse des Arbeitskreises 7 der DGMP (Block 2012)) unter Einbeziehung der Einschätzungen der Expertengruppe der SSK. Die Festlegungen werden getrennt für die verschiedenen Indikationsklassen getroffen. Aus diesen Einzelunsicherheiten wird nach oben beschriebener Methode eine Gesamtunsicherheit errechnet, getrennt für Geometrie und Dosimetrie.
3. Aus den Toleranzgrenzen und den bekannten Unsicherheiten werden geometrische und dosimetrische Reaktionsschwellen abgeleitet, bei deren Überschreitung Untersuchungen zur Abklärung eingeleitet werden sollten. Diese dienen zum Schutz vor Übertretungen von Toleranzgrenzen und zur Optimierung des Strahlenschutzes. Die Untersuchungen können beispielsweise darin bestehen, dass ein Strahlenschutzbeauftragter bzw. der Medizinphysik-Experte zur Entscheidung über das weitere Vorgehen informiert wird, Kalibrierrouninen durchgeführt werden oder der Service gerufen wird.

Bei der Festlegung der Reaktionsschwelle ist zu berücksichtigen, dass die einzelnen Glieder der Strahlentherapieketten mit Unsicherheiten behaftet sind. Aus der Abschätzung der individuellen Unsicherheiten kann nach den Gesetzen der Fehlerfortpflanzung die gesamte Unsicherheit als Standardabweichung  $s$  berechnet werden. Für die Ableitung der Reaktionsschwellen aus den Toleranzgrenzen wird das Konzept der Konfidenzlimits verwendet, das von Venselaar et al. (Venselaar et al. 2001) für die Evaluation der Ungenauigkeiten multipler Datenpunkte im bestrahlten Volumen entwickelt wurde. Dieses Modell wird auch in (ESTRO 2010) verwendet. In Analogie zu diesem Modell werden die in dieser Arbeit angegebenen  $1,96s$ -Werte der Ungenauigkeiten physikalisch-technischer Parameter zur Festlegung eines Konfidenzintervalls  $C_\alpha$  verwendet. Nach der Definition von  $C_\alpha$  liegen  $(1-\alpha)\%$  der Werte der wahren Dosis  $D_w$  innerhalb und  $\alpha\%$  der Werte außerhalb des Intervalls. Die einseitige Abweichung ( $\alpha/2$ ) ist für Anwendungen definiert, bei denen nur eine Flanke der statistischen Verteilung interessiert. Zur Festlegung der Reaktionsschwelle  $RS$  aus der oberen Toleranzgrenze  $TG_+$  muss die Unsicherheit der Bestimmung der wahren Dosis  $D_w$  berücksichtigt werden (Abbildung 3).

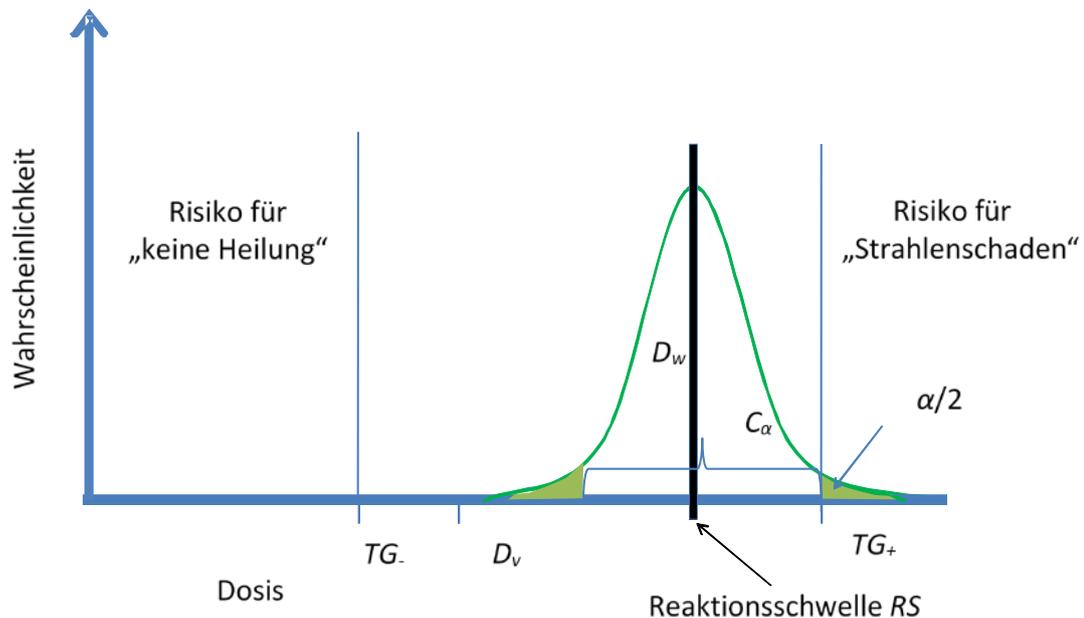


Abb. 3: Bestimmung der Reaktionsschwelle RS aus der oberen Toleranzgrenze  $TG_+$  unter Berücksichtigung der Unsicherheit der gemessenen „wahren“ Dosis  $D_w$ . Innerhalb des Konfidenzintervalls liegen  $(1-\alpha)\%$  der Werte von  $D_w$ , außerhalb liegen  $\alpha\%$  der Werte. In dieser Grafik weicht die wahre Dosis von der verordneten Dosis  $D_v$  nach oben ab. Damit liegen im dargestellten Fall  $\alpha/2$  der gemessenen Werte oberhalb der Toleranzgrenze und die Reaktionsschwelle ist erreicht.

Im Folgenden wird auf Grund der höheren Relevanz für einen Strahlenschaden auf die Behandlung der unteren Toleranzgrenze  $TG_-$  verzichtet. Die obere Toleranzgrenze  $TG_+$  wird im Folgenden mit  $TG$  bezeichnet. Nach Festlegung von Werten für  $TG$  und das Konfidenzlevel  $\alpha$  kann die Reaktionsschwelle RS aus der statistischen Unsicherheit  $s$  berechnet werden (ESTRO 2010). Eine ähnliche Methodik wurde in einer Empfehlung der SSK zu Messunsicherheiten bei messtechnischen Prüfungen angewandt (SSK 2016). Palta et al. (Palta et al. 2003) schlug ein Konfidenzlevel von 95% vor, das einem  $(\alpha/2)=0,025$  mit einem Konfidenzintervall von 1,96  $s$  entspricht. Damit ergibt sich zur Berechnung der Reaktionsschwelle RS:

$$RS = TG - 1,96s / 2.$$

Venselaar et al. (Venselaar et al. 2001) schlugen für die Evaluation von Daten von Bestrahlungsplanungssystemen die Verwendung eines Konfidenzintervalls von 1,5  $s$  vor, entsprechend einem Konfidenzniveau von 87%, das einem  $(\alpha/2)=0,065$  entspricht. Dieser Wert erscheint nach Meinung der Autoren für viele klinische Anwendungen praktikabler:

$$RS = TG - 1,5s / 2.$$

Zur Veranschaulichung des Modells ist in Abbildung 4 ein Beispiel mit einer Toleranzgrenze  $TG = 8\%$  und einer statistischen Unsicherheit von  $s = 2\%$  wiedergegeben. Dabei werden relative Dosisangaben  $d = 100 (D - D_v) / D_v$  verwendet, mit der verordneten Dosis  $D_v$ . Mit einem Konfidenzintervall von 1,96  $s$  ergibt sich eine Reaktionsschwelle  $RS = 4\%$ .

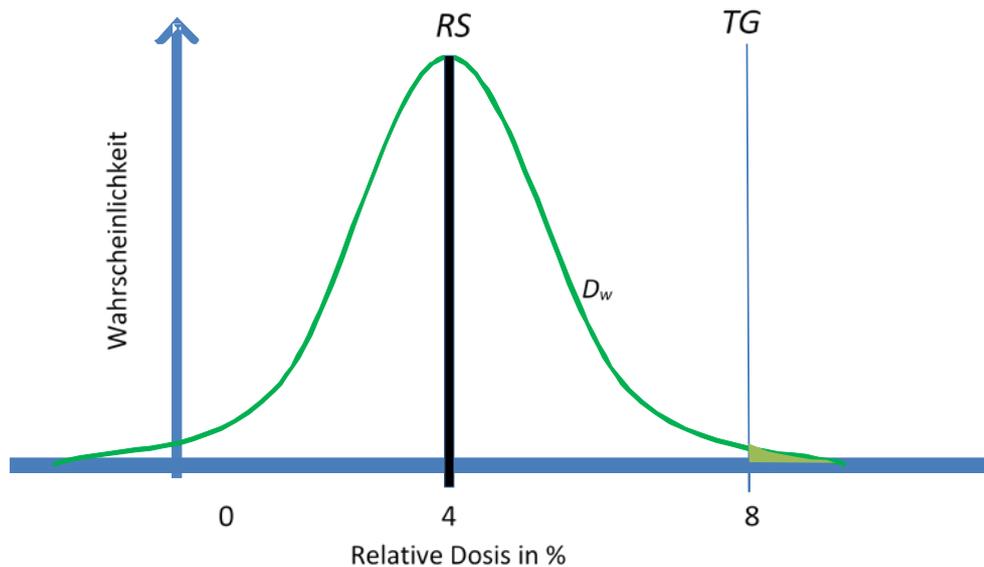


Abb. 4: Beispiel für die Bestimmung der Reaktionsschwelle  $RS$  mit  $TG = 8\%$  und  $s = 2\%$  mit einem Konfidenzintervall  $\alpha$  von 1,96 s. Die Kurve zeigt die angenommene Wahrscheinlichkeitsverteilung der wahren Dosis. Es ergibt sich eine Reaktionsschwelle von 4%.

Die Feststellung einer Überschreitung der Reaktionsschwellen, deren Ursachen und Konsequenzen muss im Betriebsbuch nach § 34 StrlSchV (StrlSchV 2001) dokumentiert werden. Die Überprüfung der ermittelten Werte sollte innerhalb der regelmäßigen Konstanzprüfung erfolgen. Wenn möglich sollte die Dokumentation durch bildliche Darstellung der Ergebnisse ergänzt werden und neben den Ergebnissen auch die Reaktionsschwellen, Toleranzgrenzen sowie alle wesentlichen Einstellparameter und die verwendeten Messmittel enthalten.

Bei Überschreiten der jeweiligen Toleranzgrenze soll die entsprechende Indikationsklasse an diesem Bestrahlungsgerät nicht angewandt werden.

### 3.3 Ergebnisse

#### 3.3.1 Indikationsspezifische Toleranzgrenzen

Um die Anforderungen der Radioonkologen an die physikalisch-technische Präzision der strahlentherapeutischen Behandlungen bestimmen zu können, wurde eine Umfrage bei den Radioonkologen der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) durchgeführt. Es nahmen 49 Radioonkologen teil. Daraus wurden die medizinischen Anforderungen an die dosimetrischen und geometrischen Ungenauigkeiten in Abhängigkeit von der gewählten Indikationsklasse ermittelt. In Tabelle 2 ist das Ergebnis dargestellt:

Tab. 2: Medizinische Anforderungen an die physikalisch-technische Präzision (Werte aus einer Meinungsumfrage bei 49 Radioonkologen der DEGRO, MW: Mittelwert, s: Standardabweichung, 90%: 90%-Perzentile)

	geometrische Präzision	dosimetrische Präzision in der Nähe des Zielgebietes
einzeitige Hochpräzisionstherapie	MW: 1,4 mm s: 0,6 mm 90 % ≤ 2 mm	MW: 3,6 % s: 1,8 % 90 % ≤ 5 %
fraktionierte Hochpräzisionstherapie	MW: 2,8 mm s: 1,2 mm 90 % ≤ 5 mm	MW: 3,8 % s: 1,4 % 90 % ≤ 5 %
3D-konformale Bestrahlungstechnik	MW: 5,1 mm s: 2,3 mm 90 % ≤ 10 mm	MW: 4,8 % s: 1,8 % 90 % ≤ 7 %
einfache Bestrahlungstechnik	MW: 6,9 mm s: 3,0 mm 90 % ≤ 10 mm	MW: 7,2 % s: 4,1 % 90 % ≤ 10 %

Tabelle 2 gibt das Meinungsbild bzw. die Erwartungen der befragten Radioonkologen wieder und reflektiert allgemeines und individuelles Erfahrungswissen. Ein ähnliches Vorgehen wurde in (ESTRO 2010) beschrieben.

### 3.3.2 Plausibilitätsbetrachtungen zu den Toleranzgrenzen

#### 1. Geometrische Präzision

Für die Einzeitbestrahlung (Radiochirurgie) in IK 1 sind die höchsten Präzisionsanforderungen zu stellen, da hier ein geometrisches Verfehlen des Zielgebiets für das therapeutische Ergebnis fatale Folgen haben kann. Da die geometrische Präzision der Gesamt-Methodik inklusive Bildgebung, Konturierung und Gerätetechnik nicht beliebig genau sein kann, wurde von 90% der befragten Radioonkologen ein Wert von maximal 2 mm angegeben.

Für die IK 4, in der meist einfache Bestrahlungstechniken zum Einsatz kommen (z. B. Direkteinstellungen bei gutartigen Erkrankungen), wird das Zielgebiet oft festgelegt anhand klinischer Untersuchungsbefunde wie z. B. Druckschmerzareale oder nur anhand von Röntgenbildern. Da meist auch nur niedrige therapeutische Strahlendosen zur Anwendung kommen, werden die festzulegenden Feldgrenzen häufig auf einen Zentimeter gerundet und anhand empirischer Parameter festgelegt. Somit erscheint der angegebene Wert von 10 mm plausibel.

Für die IK 2 und IK 3, welche hinsichtlich der Präzisionsanforderungen zwischen IK 1 und IK 4 liegen und welche sich auch graduell unterscheiden, wurden Werte der 90%-Perzentile von 5 mm bzw. 10 mm ermittelt. Diese Werte sind darauf zurückzuführen, dass es sich bei diesen Behandlungsindikationen in der Regel um fraktionierte Bestrahlungen handelt, bei welchen über einen Zeitraum von mehreren Wochen mit vertretbarem Aufwand bei den täglich stattfindenden und mehrere Minuten dauernden Behandlungen eine höchstmögliche Präzision erreicht werden kann, wobei die Präzisionsanforderung durch die Nähe des Zielgebiets zu kritischen Organen bzw. durch die Mobilität des Zielvolumens hinsichtlich Form und Lage bestimmt wird. Als Beispiel sei der täglich unterschiedliche Füllungszustand von Blase und

Darm genannt, welcher das klinische Zielvolumen bei Bestrahlung der Prostata verschieben und verformen kann. Diese Bewegungen liegen meist in einer Größenordnung von 5 mm bis zu 1 cm – wodurch die Festlegung des klinischen Zielvolumens einer Unsicherheit unterliegt, welche der Radioonkologe durch einen unterschiedlichen CTV-PTV-Abstand berücksichtigt. Somit sind auch die Präzisionsanforderungen des Radioonkologen hinsichtlich dieser Indikationsklassen in der angegebenen Größenordnung graduell unterschiedlich.

## 2. Dosimetrische Präzision

Die Angaben zur Toleranz bei der dosimetrischen Präzision sind entsprechend den von IK 4 bis IK 1 zunehmenden Risiken der Strahlenbehandlung plausibel. Wie bei der geometrischen Präzision ist auch in IK 1 die höchste Präzision zu fordern, insbesondere wenn das Zielgebiet in der Nähe kritischer Organe liegt. Dass die modernen Bestrahlungsplanungssysteme und Therapiesysteme auch bei optimierten Algorithmen wie z. B. Monte-Carlo - Berechnungen eine Restunsicherheit beinhalten, ist dem Radioonkologen bewusst. Die angegebenen Werte der 90%-Perzentile bewegen sich in einem kleineren Bereich (5% in IK 1 und IK 2, 7% in IK 3 und 10% in IK 4), was dem Wunsch des Radioonkologen nach einer möglichst genauen Dosisapplikation entspricht. Klare und „harte“ Grenzwerte existieren in den meisten Fällen jedoch nicht. Im Einzelfall kann sich eine 5%-ige Dosisabweichung (z. B. bei einer Überdosierung im Tumor und einer Unterdosierung in einem Risikoorgan) sogar für den Patienten günstiger auswirken. In der 3D-konformalen Strahlentherapie werden Inhomogenitäten im Zielvolumen von -5% bis +7% als tolerabel eingestuft (ICRU 1993). Im Falle einer dosimetrischen IMRT-Verifikation wird häufig das Gamma-Qualitätskriterium angewandt, bei welchem eine 3%-ige Dosisabweichung noch als akzeptabel eingestuft wird (Low et al. 1998, ICRU 2010).

Die Forschung an Modellen zur Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (Uzan et al. 2016, Chen et al. 2014, Liu et al. 2017) erlaubt Evaluationen von Studien zum klinischen Behandlungsergebnis bei einzelnen Tumorentitäten (Guckenberger et al. 2016, Tai et al. 2016). Es existieren aber noch beträchtliche Unsicherheiten bei den in diesen Modellen abgeleiteten TCP- und NTCP-Werten, die letztendlich die Grundlage für die strahlentherapeutische Dosisverordnung darstellen. Die Datenlage ist noch nicht ausreichend, um daraus Toleranzgrenzen für die hier eingeführten Indikationsklassen mit ausreichender Sicherheit abzuleiten. Auch die verwendeten Modelle bedürfen weiterer Optimierung, um das komplexe Geschehen einer "Tumorkontrolle" oder einer "nebenwirkungsarmen Tumorkontrolle", die von multiplen methodischen, biologischen und klinischen Parametern beeinflusst werden, in verlässlichen Modellen abzubilden. Vor diesem Hintergrund erklären sich die relativ kleinen angegebenen Dositoleranzwerte der befragten Radioonkologen vor allem in den IK 1 bis IK 2, da man zu den bereits bestehenden beschriebenen Unsicherheiten nicht noch weitere Unsicherheiten durch ungenaue Dosisapplikation zu akzeptieren bereit ist. Nach Expertenmeinung sind die in der Umfrage angegebenen Toleranzwerte jedoch mit heutigem Stand der Technik erreichbar und somit plausibel.

Die bisher vorliegenden Daten zur Strahlentoleranz der oben erwähnten kritischen Organe werden meist als sigmoide Dosis-Wirkungs-Kurve angegeben, welche durch einen Wert D50 und eine Steigung g50 beschrieben wird, wobei die Steigung der Kurven in der Regel eher flach ist und keine sprunghaften Änderungen aufweist. Trotz umfangreicher Datensammlungen (QUANTEC-Initiative, Marks et al. 2010) liegt hier noch eine erhebliche Unsicherheit in der evidenzbasierten Datenlage vor, weshalb auch hier eine gewisse Unsicherheit der Dosierungsangaben in Kauf genommen werden muss.

Die größere Schwankungsbreite in IK 4 spiegelt eine in vielen Fällen nicht ausreichende Evidenz zur anzuwendenden Strahlendosis im Zielgebiet insbesondere bei niedrig dosierter Bestrahlung gutartiger Erkrankungen wider. Verschiedene Dosierungsschemata mit Einzeldosen zwischen 0,3 Gy und 1 Gy führen klinisch meist zu ähnlich guten therapeutischen Ergebnissen, was sich in der Akzeptanz höherer Unsicherheiten durch den Radioonkologen widerspiegelt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sowohl hinsichtlich der geforderten geometrischen als auch hinsichtlich der dosimetrischen Toleranzdaten aller Indikationsklassen erheblicher Forschungsbedarf besteht, um die hier angegebenen Toleranzwerte wissenschaftlich zu validieren.

### 3.3.3 Physikalisch-technische Unsicherheiten in der Strahlentherapie als Grundlage für die Ableitung von Reaktionsschwellen

Entsprechend der definierten Indikationsklassen werden in den folgenden Tabellen 3.1, 3.2 und 4 die dosimetrischen und geometrischen Unsicherheiten abgeschätzt. Die Einzelbeiträge der Unsicherheiten sind dabei der angegebenen Literatur entnommen, soweit nicht anders angegeben, wurden die Werte als 1,96s-Intervall der Unsicherheit interpretiert.

Die Angaben der dosimetrischen Unsicherheiten beziehen sich dabei ausschließlich auf Dosiswerte innerhalb des Hochdosisbereichs des bestrahlten Volumens, die relativen Unsicherheiten außerhalb eines Bestrahlungsfeldes können aufgrund der Unsicherheiten der Dosisberechnungsalgorithmen in diesen Bereichen deutlich höher sein. Die angegebenen Daten basieren auf den von dem DGMP-Arbeitskreis zusammengestellten Literaturdaten (Block 2012) sowie Erfahrungen und Einschätzungen der Experten (Tabelle 3.1 Spalte 3 und Tabelle 3.2 Spalte 2). In den jeweiligen Indikationsklassen ist angegeben, ob die jeweilige Unsicherheit bei üblichen Bestrahlungstechniken relevant ist.

Bei den geometrischen Unsicherheiten werden neben den allgemeinen Literaturdaten zusätzlich Daten für eine stereotaktische Bestrahlung mit speziellem stereotaktischen Lagerungs- und Einstellhilfen sowie Daten für eine stereotaktische Bestrahlung mit kV-Bildgebung angegeben.

Tab. 3.1: Beiträge der dosimetrischen Unsicherheiten zur Gesamtunsicherheit

	Allgemeine Literaturangaben	Typisch nach Expertenmeinung	IK 1	IK 2	IK 3	IK 4	Kommentar
	$\Delta D$ in %	$\Delta D$ in %					
<b>I. Planungs-CT</b>							
Kalibrierung Hounsfield-Einheiten zu rel. Elektronendichte	2	1	x	x	x		
<b>II. Bestrahlungsplanung</b>							
Dosisberechnung im Referenzpunkt	2 - 3	3				x	
Dosisberechnung im Hochdosisbereich	3	3	x	x	x		Null bei patientenindividueller Dosisverifikation
Absolutdosis unter Referenzbedingungen	1,5	1	x	x	x	x	

	Allgemeine Literaturangaben	Typisch nach Expertenmeinung	IK 1	IK 2	IK 3	IK 4	Kommentar
Outputfaktoren für Felder – kleiner 2 x 2 cm <sup>2</sup> – 2 x 2 cm <sup>2</sup> – 4 x 4 cm <sup>2</sup> – größer 4 x 4 cm <sup>2</sup>	4	3 1,5 1	x x x	x			Null bei patientenindividueller Dosisverifikation
Keilfilterfaktor	2	1			x		
<b>III. Linearbeschleuniger</b>							
Monitorkammer: Kalibrierung	1	0 ->1	x	x	x	x	
Monitorkammer: Linearität mit der Dosis	2	0 ->1		x			Größerer Wert bei Techniken mit kleinen MU-Werten, Null bei patientenindividueller Dosisverifikation
Monitorkammer: Linearität mit der Dosisleistung	2	0 ->2		x			Gilt nur für dynamische Techniken und FFF-Beschleuniger, Null bei patientenindividueller Dosisverifikation
Monitorkammer: Stabilität mit dem Gantrywinkel	1	0 ->1	x	x	x	x	
Konstanz der Tiefendosiskurven (TPR <sub>20,10</sub> )	1	0 -> 0,5	x	x	x		Null bei patientenindividueller Dosisverifikation
Gesamtunsicherheit der Dosimetrie verifiziert durch IMRT-Messungen	-	1,5 ->3		x			95 % aller Messpunkte innerhalb 3 % der Solldosis (2s) im Hochdosisbereich
Abweichung der 2-D-Profile gegenüber Basisdaten (Homogenität, Symmetrie)	2	0 ->2			x	x	Null bei patientenindividueller Dosisverifikation

Erläuterung zur Tabelle 3.1

Voraussetzungen für die Gültigkeit der angegebenen Unsicherheiten sind:

- Kommissionierung des Planungssystems nach aktuellem Stand der Wissenschaft und Technik
- Nutzung eines adäquaten (dem Dosisgradienten angepassten) Rechenrasters bei Bestrahlungsplanung
- Adäquate Messung der Outputfaktoren für IK 1 und IK 2 (DIN 2014)
- Adäquate Kalibrierung des MLC insbesondere bei der Anwendung kleiner Felder.

Tab. 3.2: Beiträge der geometrischen Unsicherheiten zur Gesamtunsicherheit

	Typisch nach Expertenmeinung	Stereotaktischer Rahmen	IGRT gesteuerte Einstellung	relevant für Indikationsklassen:				Kommentar
				1	2	3	4	
	$\Delta x$ in mm	$\Delta x$ in mm	$\Delta x$ in mm					
<b>I. Planungs-CT</b>								
Stereotaktisches Koordinatensystem	0,5	0,5	-	x				
Gantry-Tiltwinkel CT ( $\pm 1^\circ$ )	0,5	0	0,5	x	x	x		
CT-Tischposition	1	0	0	x	x	x		0 bei IGRT, 1 ohne IGRT
CT-Tischbiegung	0,5	0,5	0,5	x	x	x		Erster Wert für kleine PTV's
Markierung Isozentrum auf Patient	1,5	0	0		x	x		
Lasersystem: Anzeige Isozentrum	1	0	0		x	x		
<b>II. Beschleuniger</b>								
Bildgebung: Isozentrische Genauigkeit	1	-	1	x	x	x	x	
Bildgebung: Skalierung/ Verzeichnung	1	-	1	x	x	x	x	
Bildgebung: Bildfusion/Bildregistrierung	1	-	1	x	x	x		
Genauigkeit Lasersystem	1	1	0	x	x	x	x	
Radius Isozentrumskugel (Strahlungsfeld)	1	1	1	x	x	x	x	
MLC: Positionierung der Lamellen	1	0,5	0,5-1	x	x	x	x	0,5 bei Stereotaxie, sonst 1
Tischbewegung: Translation	1	0	0,5-1	x	x	x		0,5 bei Stereotaxie, sonst 1
Tischbewegung: Rotation ( $\pm 0,5^\circ$ )	0,5	0,5 - 1	0,5	x	x	x		Größere Werte für Punkte off-axis

Zur Abschätzung der Gesamtunsicherheit wurde die quadratische Summe gebildet, d. h. es wird angenommen, dass die einzelnen Beiträge nicht korreliert sind.

Tab. 4: Zusammenfassung der Gesamtunsicherheit (ohne Lagerungsabweichung) in den jeweiligen Indikationsklassen

	geometrische Präzision	dosimetrische Präzision im bzw. in der Nähe des Zielgebietes
<b>Indikationsklasse IK 1</b> (höchste Präzisionsanforderungen)	2,3 mm (mit 3D-IGRT)	4,7 / 4,0 / 3,8 % (Felder <2 cm <sup>2</sup> , 2 - 4 cm <sup>2</sup> , >4 cm <sup>2</sup> )
<b>Indikationsklasse IK 2</b> (erhöhte Präzisionsanforderungen)	2,8 mm ohne tägliche IGRT 2,3 mm mit täglicher IGRT	4,5 % (ohne PIDV) 3,6 % (mit PIDV)
<b>Indikationsklasse IK 3</b> (übliche Präzisionsanforderungen)	2,8 mm	4,4 %
<b>Indikationsklasse IK 4</b> (geringe Präzisionsanforderungen)	1,8 mm *)	3,6 % *)

- \*)Der in der Tabelle angegebene im Vergleich niedrige Wert ergibt sich aus der Methodik der Unsicherheitsaddition. Da bei IK 4 in der Regel sehr einfache Bestrahlungstechniken angewandt werden, entfallen mehrere Unsicherheitsquellen (s.a. Tabelle 3.2).
- Die angegebenen Werte entsprechen der 1,96-fachen Standardabweichung.
- PIDV = patientenindividuelle Dosisverifikation
- Bei Geometrie nicht enthalten: Lagerungsabweichung ohne IGRT (siehe Anhang 2).

### 3.3.4 Reaktionsschwellen und Toleranzgrenzen – Vorschläge

Aus der Tabelle 4 (Zusammenfassung der Gesamtunsicherheit) und Tabelle 2 (Medizinische Anforderungen an die physikalisch-technische Präzision) ergeben sich unter Anwendung des o. g. Formalismus die Toleranzgrenzen und Reaktionsschwellen für die dosimetrischen und geometrischen Unsicherheiten nach den folgenden Tabellen 5 und 6.

Zur praktischen Anwendung werden die in den Tabellen angegebenen gerundeten Werte der Reaktionsschwellen vorgeschlagen.

Die Toleranzgrenzen entsprechen den Werten der 90 %-Perzentile aus Tabelle 2.

Tab. 5: Zusammenfassung der Toleranzgrenzen und Reaktionsschwellen für Dosimetrie (Dosimetrische Ungenauigkeit)

Indikationsklasse (Unterteilung nach Feldgröße)	Toleranzgrenze (%)	Reaktionsschwelle (1,96s in %)	Reaktionsschwelle (1,5s in %)	Reaktionsschwelle (%), gerundet
IK 1: < 2 cm <sup>2</sup>	5	2,7		3
IK 1: 2 – 4 cm <sup>2</sup>	5	3,0		3
IK 1: > 4 cm <sup>2</sup>	5	3,1		3
IK 2: mit PIDV	5	3,2		3
IK 2: ohne PIDV	5	2,8		3
IK 3	7		5,4	5
IK 4	10		8,7	9

Für die Indikationsklassen IK 1 und IK 2 wird vorgeschlagen, aufgrund der höheren Präzisionsanforderungen Anforderungen an das Konfidenzlimit mit  $\alpha=2,5\%$  (1,96 s) anzusetzen (Palta et al. 2003) und für die Indikationsklassen IK 3 und IK 4 die pragmatischeren Werte von  $\alpha=6,5\%$  (1,5 s) zu verwenden (Venselaar et al. 2001).

Analog zur Dosimetrie wurden die Werte für die geometrischen Toleranzgrenzen und Reaktionsschwellen abgeleitet.

*Tab. 6: Zusammenfassung der Toleranzgrenzen und Reaktionsschwellen für Geometrie (Geometrische Ungenauigkeit)*

<b>Indikationsklasse (Unterteilung nach IGRT und Rotations- Tischkorrektur)</b>	<b>Toleranzgrenze (mm)</b>	<b>Reaktionsschwelle (1,96s in mm)</b>	<b>Reaktionsschwelle (1,5s in mm)</b>	<b>Reaktionsschwelle (mm), gerundet</b>
IK 1	2	0,9		1
IK 2 ohne IGRT	5	3,6		4
IK 2 mit tgl. IGRT	5	3,9		4
IK 3	10		9,0	9
IK 4	10		9,3	9

Die ärztliche Bewertung der Abweichungen und Toleranzen und ihre Auswirkung auf den Einzelfall bleiben in der Verantwortung des behandelnden Arztes. So kann es in bestimmten Fällen notwendig sein, Toleranzen zu überschreiten, da therapeutische Alternativen fehlen oder keine negativen Auswirkungen für den Patienten zu befürchten sind. Spezielle Situationen können in dieser Stellungnahme nicht abgebildet werden.

## Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
4D-CT	Computertomografie mit Aufzeichnung von Bewegung
CT	Computertomografie
CTV	clinical target volume = klinisches Zielvolumen
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DGMP	Deutsche Gesellschaft für Medizinphysik
ESTRO	European Society of Therapeutic Radiooncology
HNO	Hals Nasen Ohren
IGRT	Image Guided Radiotherapy
IK	Indikationsklasse
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IORT	Intraoperative Radiotherapie
LQ	linear quadratisch
MLC	Multi leaf collimator
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MTRA	Medizinisch technische/r Radiologie-Assistent/-in
MW	Mittelwert
NTCP	Normal tissue complication probability
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PIDV	Patientenindividuelle Dosisverifikation
PTV	planning target volume = Planungszielvolumen
QUANTEC	Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic
RS	Reaktionsschwelle
s	Standardabweichung
TCP	Tumor control probability
TG	Toleranzgrenze
TV	treated Volume = behandeltes Körpervolumen

## Literatur

- Ahnesjö und Aspradakis 1999 Ahnesjö A, Aspradakis MM. Dose calculation for external photon beams in radiotherapy. *Phys Med Biol.* 1999 Nov;44(11):R99-155
- Block 2012 Block A. State of the art: Toleranzen in der Strahlentherapie. Abstraktband der 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik, S. 394-396, Jena, 26.-29.09.2012
- Chen et al. 2011 Chen AM, Farwell DG, Luu Q, Donald PJ, Perks J, Purdy JA. Evaluation of the planning target volume in the treatment of head and neck cancer with intensity-modulated radiotherapy: what is the appropriate expansion margin in the setting of daily image guidance? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 15;81(4):943-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.017. Epub 2010 Oct 6
- Chen et al. 2014 Chen W, Gilhuijs K, Stroom J, Bartelink H, Sonke JJ. A simulation framework for modeling tumor control probability in breast conserving therapy. *Radiother Oncol.* 2014 May;111(2):289-95. doi: 10.1016/j.radonc.2014.03.004. Epub 2014 Apr 17
- Crehange et al. 2012 Crehange G, Mirjolet C, Gauthier M, Martin E, Truc G, Peignaux-Casasnovas K, Azelie C, Bonnetain F, Naudy S, Maingon P. Clinical impact of margin reduction on late toxicity and short-term biochemical control for patients treated with daily on-line image guided IMRT for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2012 May;103(2):244-6. doi: 10.1016/j.radonc.2011.10.025. Epub 2011 Nov 25
- De Crevoisier et al. 2005 De Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, Mohan R, Cheung R, Cox JD, Kuban DA. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jul 15;62(4):965-73. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.032
- DIN 2014 Deutsches Institut für Normung (DIN). DIN 6809-8. Klinische Dosimetrie - Teil 8: Dosimetrie kleiner Photonen-Bestrahlungsfelder. Norm-Entwurf 2014-03
- Emami et al. 1991 Emami B(1), 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

- Engels et al. 2009  
Engels B, Soete G, Verellen D, Storme G. Conformal arc radiotherapy for prostate cancer: increased biochemical failure in patients with distended rectum on the planning computed tomogram despite image guidance by implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jun 1;74(2):388-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.007. Epub 2008 Dec 4
- Engels et al. 2014  
Engels B, Soete G, Gevaert T, Storme G, Michielsen D, DeRidder. Impact of planning target volume margins and rectal distention on biochemical failure in image-guided radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2014 Apr;111(1):106-9. doi: 10.1016/j.radonc.2014.02.009. Epub 2014 Mar 13
- ESTRO 2010  
ESTRO Physics Booklet No. 10, Authors: M.Karlsson, A. Ahnesjö, D. Georg, T. Nyholm, J. Olofsson, Independent Dose Calculations Concepts and Models, 1200 Brussels, 2010, ISBN 90-804532-9
- Grimm et al. 2011  
Grimm J, LaCouture T, Croce R, Yeo I, Zhu Y, Xue J. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2011 Feb 8;12(2), 267-292. doi: 10.1120/jacmp.v12i2.3368
- Guckenberger et al. 2016  
Guckenberger M, Klement RJ, Allgäuer M, Andratschke N, Blanck O, Boda-Heggemann J, Dieckmann K, Duma M, Ernst I, Ganswindt U, Hass P, Henkenberens C, Holy R, Imhoff D, Kahl HK, Krempien R, Lohaus F, Nestle U, Nevinny-Stickel M, Petersen C, Semrau S, Streblov J, Wendt TG, Wittig A, Flentje M, Sterzing F. Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology. Radiother Oncol.* 2016 Mar;118(3):485-91. doi: 10.1016/j.radonc.2015.09.008. Epub 2015 Sep 15
- ICRU 1993  
Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU Report 50, Maryland, USA 1993
- ICRU 2010  
Prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU Report 83, Maryland, USA 2010

- Liu et al. 2017  
Liu F, Tai A, Lee P, Biswas T, Ding GX, El Naqa I, Grimm J, Jackson A, Kong FS, LaCouture T, Loo B Jr, Miften M, Solberg T, Li XA. Tumor control probability modeling for stereotactic body radiation therapy of early-stage lung cancer using multiple bio-physical models. *Radiother Oncol.* 2017 Feb;122(2):286-294. doi: 10.1016/j.radonc.2016.11.006. Epub 2016 Nov 18
- Low et al. 1998  
Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys.* 1998 May;25(5):656-61. doi: 10.1118/1.598248
- Marks et al. 2010  
Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S10-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754
- Palta et al. 2003  
Palta JR, Frouhar VA, Dempsey JF. Web-based submission, archive, and review of radiotherapy data for clinical quality assurance: a new paradigm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Dec 1;57(5):1427-36
- SSK 2010  
Strahlenschutzkommission (SSK). Physikalisch-technische Qualitätssicherung in der Strahlentherapie – Vorschläge zur Prüfung des gesamten Behandlungssystems. Empfehlung der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 241. Sitzung der SSK am 28./29.04.2010. BAnz Nr. 66 vom 29.04.2011, S. 1564
- SSK 2010a  
Strahlenschutzkommission (SSK). Qualitätskontrolle von nuklearmedizinischen Geräten - Festlegung von Reaktionsschwellen und Toleranzgrenzen. Empfehlung der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 243. Sitzung der SSK am 16./17.09.2010. BAnz Nr. 64 vom 27.04.2011, S. 1493
- SSK 2016  
Strahlenschutzkommission (SSK). Methodik zur Berücksichtigung von Messunsicherheiten bei messtechnischen Prüfungen im Geltungsbereich der Röntgenverordnung und der Strahlenschutzverordnung. Empfehlung der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 283. Sitzung der SSK am 15./16.09.2016. BAnz AT 24.02.2017 B2
- StrlSchV 2001  
Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV) vom 20. Juli 2001 (BGBl. I S. 1714; 2002 I S. 1459), zuletzt geändert durch Artikel 5 der Verordnung vom 11. Dezember 2014 (BGBl. I S. 2010)

- Tai et al. 2016                      Tai A, Liu F, Gore E, Li XA. An analysis of tumor control probability of stereotactic body radiation therapy for lung cancer with a regrowth model. *Phys Med Biol.* 2016 May 21;61(10):3903-13. doi: 10.1088/0031-9155/61/10/3903. Epub 2016 Apr 27
- Uzan et al. 2016                      Uzan J, Nahum AE, Syndikus. Prostate Dose-painting Radiotherapy and Radiobiological Guided Optimisation Enhances the Therapeutic Ratio. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016 Mar;28(3):165-70. doi: 10.1016/j.clon.2015.09.006. Epub 2015 Oct 21
- Van Herk 2004                        van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2004 Jan;14(1):52-64. doi: 10.1053/j.semradonc.2003.10.003
- Venselaar et al. 2001                Venselaar J, Welleweerd H, Mijnheer B. Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculations of treatment planning systems. *Radiotherapy and Oncology.* 2001 Aug;60(2):191-201

## Anhang 1

### Weiterführende Literatur

Nachfolgend sind relevante Normen, Leitlinien und Anforderungskataloge aufgeführt, die apparative Qualitätsmerkmale von Neugeräten sowie Empfehlungen zur Qualitätssicherung enthalten. Quantitative Kenngrößen zu apparativen Qualitätsmerkmalen sowie Angaben zu Reaktionsschwellen und Toleranzgrenzen finden sich fast nur in den internationalen Dokumenten.

Brahme A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy, *Acta Radiol. Oncol.* 23 (1984) 379-391

Brahme A, Chavaudra J, Landberg T, McCullough E, Nüsslin F, Rawlinson JE, Svensson G and Svensson H. Accuracy requirements and quality assurance of external beam therapy with photons and electrons. *Acta Oncologica* 27 (1988) Suppl. 1

Comprehensive QA for radiation oncology: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40, *Med. Phys.* 21 (1994) 581–618

DIN EN 60976: Medizinische elektrische Geräte. Medizinische Elektronenbeschleuniger. Apparative Qualitätsmerkmale. Beuth-Verlag 2011

ESTRO Booklet No. 7: Quality assurance of treatment planning systems – Practical examples for non-IMRT photon beams. Brussels 2004. ISBN 90-804532-7

ESTRO Booklet No. 9: Guidelines for the Verification of IMRT. Brussels 2008. ISBN 90-804532-9

ESTRO Booklet No. 10: Independent dose calculation concepts and models, Brussels 2010

European Commission 1997: Radiation Protection 91. Criteria for Acceptability of Radiological (Including Radiotherapy) and Nuclear Medicine Installations. Chapter 7, ISBN 92-828-1140-9

European Commission 2012: Radiation Protection 162. Criteria for Acceptability of Medical Radiological Equipment used in Diagnostic Radiology, Nuclear Medicine and Radiotherapy. ISBN 978-92-79-27747-4, doi: 10.2768/22561

IAEA. Setting up a Radiotherapy Programme: Clinical, Medical Physics, Radiation Protection and Safety Aspects. Vienna: International Atomic Energy Agency 2008. ISBN 92-0-101807-X

IAEA Human Health Series No. 31: Accuracy Requirements and Uncertainties in Radiotherapy, Vienna 2016

IAEA-TECDOC-430 Commissioning and quality assurance of computerized planning systems for radiation treatment of cancer. Vienna: International Atomic Energy Agency 2004. ISBN 92-0-105304-5

IAEA-TECDOC-1540: Specification and Acceptance Testing of Radiotherapy Treatment Planning Systems. Vienna: International Atomic Energy Agency. 2007. ISBN 92-0-102707-9

IEC TR 60977 Ed. 2.0 Medical Electrical Equipment Medical Electron Accelerator Guidelines for functional performance characteristics, 07-2008, ISBN 2-8318-9893-5

IEC 60601-2-44 Amd.1 Ed.3: Medical Electrical Equipment – Part 2-44: Particular requirements for basic safety and essential performance of X-ray equipment for computed tomography (201.101 Radiotherapy treatment planning Requirements for CT Scanners). Final Draft, 2012

Mack et al. QA in stereotactic radiosurgery/radiotherapy according to DIN 6875-1 (2004)

Physics aspects of quality control in radiotherapy. Institute of Physics and Engineering in Medicine. York 1999. ISBN 0 904181 91 X

Physikalisch-Technische Bundesanstalt. Leitfaden zu messtechnischen Kontrollen von Medizinprodukten mit Messfunktion (LMKM) (Ausgabe 2.2a) Teil 2. Stand 30. April 2009

Quality Assurance for Radiation Therapy, Quality Assurance of Radiation Therapy: The Challenges of Advanced Technologies Symposium. Proceedings eines Workshops in: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 71 Suppl. (2008)

Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing CT-based technologies: A report of the AAPM TG-179. Med. Phys. 39(4) 2012, 1946-1963

Ramaseshan et al. Comprehensive QA for stereotactic radiosurgery treatments (2003)

Report of AAPM TG 135: Quality assurance for robotic radiosurgery, Med. Phys. 38(6) 2011, 2914-2936

Rostkowska et al. Physical and dosimetric aspects of QA in stereotactic radiotherapy (2001)

SGSMP: Recommendations No. 11 Quality Control of Medical Electron Accelerators, ISBN 3 908 125 34-0, Nov. 2003

Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators. Med. Phys. 36(9) 2009, 4197-4212

Thwaites DI, Mijnheer, BJ, Mills JA, Quality Assurance of External Beam Radiotherapy. In Review of Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. International Atomic Energy Agency, Vienna Austria 2003

## Anhang 2

### Sammlung publizierter Lagerungsungenauigkeiten für verschiedene Lokalisationen

Tab. A2.1: Systematische und zufällige Unsicherheiten bei der Patientenpositionierung in unterschiedlichen anatomischen Regionen

Anatomische Region	lateral	cranio-caudal	anterior-posterior	lateral	cranio-caudal	anterior-posterior
<b>HNO-Tumore</b>	<b>systematischer Unsicherheit (mm)</b>			<b>zufälliger Unsicherheit (mm)</b>		
Lagerung mit Maske <sup>1</sup>	1,9	2,0	1,9	1,9	1,7	1,4
Einzeichnungsunsicherheit <sup>1</sup>	3,2	3,3	2,7			
Setup-Unsicherheit <sup>1</sup>	1,2	1,1	1,3	1,7	1,6	1,9
	<b>Margin vom CTV zum PTV (mm)</b>					
CT-basiert	7,9	8,1	9,7			
MRT-basiert		4,7-6,0	4,2-4,7			
<b>Ösophaguskarzinome</b>	<b>systematischer Unsicherheit (mm)</b>			<b>zufälliger Unsicherheit (mm)</b>		
Setup-Unsicherheit <sup>1</sup>	2,0	3,0	3,0	3,0	3,0	-
Setup-Unsicherheit <sup>2</sup>	2,0	4,0	4,0	5,0	5,0	-
	<b>Margin vom CTV zum PTV (mm)</b>					
Conebeam-basiert	8,0 mm für Setup- Unsicherheit + 9,0 mm für Organbeweglichkeit					
<b>Lungentumore</b>	<b>systematischer Unsicherheit (mm)</b>			<b>zufälliger Unsicherheit (mm)</b>		
konventionelle Lagerung <sup>1</sup>	2,3	3,0	1,9	2,6	2,8	2,5
Setup-Unsicherheit <sup>2</sup>	1,4	1,5	1,3	2,9	3,1	2,0
Setup-Unsicherheit <sup>1</sup>	0,0	0,6	0,2			
Organbeweglichkeit <sup>1</sup>	2,7	7,3	5,2			
Organbeweglichkeit <sup>3</sup>	7,3	12,5	9,4			
	<b>Margin vom GTV zum CTV (mm)</b>					
Histologie-basiert	für Adenokarzinome 8,0 mm für Plattenepithelkarzinome 6,0 mm					
<b>ZNS-Tumore</b>	<b>Margin vom GTV zum CTV (mm)</b>					
Histologie-basiert	GTV + 2 - 3 cm (KM-Enhancement)					
<b>Tumore im Beckenbereich</b>	<b>systematischer Unsicherheit (mm)</b>			<b>zufälliger Unsicherheit (mm)</b>		
konventionelle Lagerung <sup>1</sup>	2,3	3,1	3,1	2,8	3,0	2,5
<b>Zervixkarzinom</b>	<b>Margin vom CTV zum PTV (mm)</b>					
CT- und MRT-basiert	7,0-16,0	8,0-15,0	15,0-24,0			
<b>Prostatakarzinome</b>	<b>systematischer Unsicherheit (mm)</b>			<b>zufälliger Unsicherheit (mm)</b>		
Einzeichnungsunsicherheit <sup>1</sup>	1,7	2,3	2			
Organbeweglichkeit <sup>1</sup>	0,9	1,7	2,7	0,9	1,7	2,7
Setup-Unsicherheit <sup>1</sup>	0,9	0,9	1,3	2,5	1,6	1,9
	<b>Margin vom CTV zum PTV (mm)</b>					
kalkulierte Margin	6,1	7,2-9,4	9,5			
Reduktion der Margin durch Goldmarker auf	4,3	4,2	6,0			

<sup>1</sup> Standardabweichung, <sup>2</sup> Mean, <sup>3</sup> Amplitude

Tab. A2.2: Inter- und intrafraktionelle Unsicherheiten bei der Patientenpositionierung in unterschiedlichen anatomischen Regionen

Anatomische Region	lateral	cranio-caudal	anterior-posterior	lateral	cranio-caudal	anterior-posterior
<b>HNO-Tumore</b>	<b>interfraktioneller Unsicherheit (mm)</b>			<b>intrafraktioneller Unsicherheit (mm)</b>		
Bewegungsunsicherheit <sup>1</sup>	15,2	9,1	16,3			
Bewegungsunsicherheit <sup>2</sup>	1,1-1,9	1,4-2,5	1,6-3,7	0,1	0,3	0,3
	<b>Margin vom CTV zum PTV (mm)</b>					
nur Hautmarker				8,2	12,5	10,2
mit Goldmarkern	4,4	5,9	6,6	1,8-1,9	6,2-7,1	4,7-5,8
<b>Lungen-Tumore</b>	<b>interfraktioneller Unsicherheit (mm)</b>			<b>intrafraktioneller Unsicherheit (mm)</b>		
Oberlappen				1,3	2,8	2,4
Mittellappen				0,7	5,9	3,5
Unterbereiche				1,5	12,1	1,9
<b>Leber-Tumore</b>	<b>interfraktioneller Unsicherheit (mm)</b>			<b>intrafraktioneller Unsicherheit (mm)</b>		
konventionelle Lagerung <sup>2</sup>	3,2	6,6	3,3	8,0	17,4	9,0
Stereotaxie mit abdomineller Kompression <sup>1</sup>	2,2	2,7	3,6			
Stereotaxie mit abdomineller Kompression <sup>2</sup>	10,5	5,6	12,9			

<sup>1</sup> Standardabweichung, <sup>2</sup> Mean

## Literatur zu Anhang 2

Alonso-Arrizabalaga S, Brualla González L, Roselló Ferrando JV, Pastor Peidro J, López Torrecilla J, Planes Meseguer D, García Hernández T. Prostate planning treatment volume margin calculation based on the ExacTrac X-Ray 6D image-guided system: margins for various clinical implementations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:936-943. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.063

Baum Ch. Konzepte zur bildgestützten, adaptiven Bestrahlungsplanung und zur Simulation von Behandlungsverläufen bei fluenzmodulierter Strahlentherapie. Dissertation 2006, Universität Tübingen

Bortfeld T, Jiang SB, Rietzel E. Effects of motion on the total dose distribution. *Sem Radiat Oncol* 2004;14:41-51. doi: 10.1053/j.semradonc.2003.10.011

Bradley JA, Paulson ES, Ahunbay E, Schultz C, Li XA, Wang D. Dynamic MRI analysis of tumor and organ motion during rest and deglutition and margin assessment for radiotherapy of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Dec 1;81(5):e803-12. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.015. Epub 2011 Feb 6.

Chavaudra J. Dernières recommandations de l'ICRU pour la prescription, l'enregistrement et le compte rendu de la radiothérapie externe [Last ICRU recommendations for the prescription, recording and reporting of external beam therapy]. *Cancer Radiother* 1998;2:607-614

- Eccles CL, Dawson LA, Moseley JL, Brock KK. Interfraction liver shape variability and impact on GTV position during liver stereotactic radiotherapy using abdominal compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 1;80(3):938-46. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.003. Epub 2010 Oct 13
- Erridge SC, Seppenwoolde Y, Muller SH, van Herk M, De Jaeger K, Belderbos JS, Boersma LJ, Lebesque JV. Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2003;66:75-85
- Giraud P, Kantor G, Loiseau H, Rosenzweig KE. Target definition in the thorax and central nervous system. *Sem Radiat Oncol* 2005;15:146-156
- Klein EE, Hanley J, Bayouth J, Yin FF, Simon W, Dresser S, Serago C, Aguirre F, Ma L, Arjomandy B, Liu C, Sandin C, Holmes T; Task Group 142, American Association of Physicists in Medicine. Task Group 142 Report: Quality assurance of medical accelerators. *Med Phys*. 2009 Sep;36(9):4197-212. doi: 10.1118/1.3190392
- Litzenberg DW, Balter JM, Hadley SW, Sandler HM, Willoughby TR, Kupelian PA, Levine L. Influence of intrafraction motion on margins for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jun 1;65(2):548-53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.033. Epub 2006 Mar 20.
- McNair HA, Hansen VN, Parker CC, Evans PM, Norman A, Miles E, Harris EJ, Del-Acroix L, Smith E, Keane R, Khoo VS, Thompson AC, Dearnaley DP. A comparison of the use of bony anatomy and internal markers for offline verification and an evaluation of the potential benefit of online and offline verification protocols for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 May 1;71(1):41-50. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.002. Epub 2007 Nov 8
- Meijer GJ, de Klerk J, Bzdusek K, van den Berg HA, Janssen R, Kaus MR, Rodrigus P, van der Toorn PP. What CTV-to-PTV margins should be applied for prostate irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Dec 1;72(5):1416-25. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.005. Epub 2008 Apr 24.
- Mutanga TF, de Boer HC, van der Wielen GJ, Hoogeman MS, Incrocci L, Heijmen BJ.. Margin Evaluation in the Presence of Deformation, Rotation, and Translation in Prostate and Entire Seminal Vesicle Irradiation with Daily Marker-Based Setup Corrections. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):1160-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.013. Epub 2010 Oct 29
- Purdy JA. Current ICRU definitions of volumes: Limitations and future directions. *Sem Radiat Oncol* 2004;14:27-40
- Radiation criteria for acceptability of radiological, nuclear medicine and radiotherapy equipment. EU-Guidelines 2011 (to be published in 09/2011)
- Rasch C, Steenbakkens R, van Herk M. Target definition in prostate, head, and neck. *Sem Radiat Oncol* 2005;15:136-145
- Schallenkamp JM, Herman MG, Kruse JJ, Pisansky TM. Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:800-11

## SGSMP QA Linac

Strahlenschutzkommission. Strahlenhygienische Anforderungen an die hochkonformale Strahlentherapie. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission. Verabschiedet in der 248. Sitzung der SSK am 14./15. April 2011, veröffentlicht im BAnz Nr. 168 vom 09. November 2011

Taylor A and Powell MEB. An assessment of interfractional uterine and cervix motion: Implications for radiotherapy target volume definition in gynecological cancer. *Radiother Oncol.* 2008 Aug;88(2):250-7. doi: 10.1016/j.radonc.2008.04.016. Epub 2008 Jun 5.

van de Bunt L, Jürgenliemk-Schulz IM, de Kort GA, Roesink JM, Tersteeg RJ, van der Heide UA. Motion and deformation of the target volumes during IMRT for cervical cancer: What margins do we need? *Radiother Oncol.* 2008 Aug;88(2):233-40. doi: 10.1016/j.radonc.2007.12.017. Epub 2008 Jan 30

van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Sem Radiat Oncol* 2004;14:52-64

Yamashita H, Haga A, Hayakawa Y, Okuma K, Yoda K, Okano Y, Tanaka K, Imae T, Ohtomo K, Nakagawa K. Patient setup error and day-to-day esophageal motion error analyzed by cone-beam, computed tomography in radiation therapy. *Acta Oncol.* 2010 May;49(4):485-90. doi: 10.3109/02841861003652574