

Aus dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI)
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Dosimetrische Nachbetrachtung von Bestrahlungen im Kindesalter

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der physiologischen Wissenschaften
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Sarah Meyer-Oldenburg
aus Mainz

Mainz, 2023

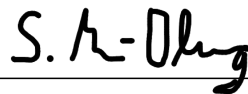
Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann
1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Daniel Wollschläger
2. Gutachter: PD Dr. med. habil. Tilman Bostel
3. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Lorenzo Brualla

Tag der Promotion: 16. Mai 2024

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche oder inhaltliche Zitate als solche kenntlich gemacht habe.

Mainz, den 01. November 2023

S. M-Oldenburg

Sarah Meyer-Oldenburg (Matrikelnummer: 2687552)
Klinik und Poliklinik für
Radioonkologie und Strahlentherapie
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstraße 1-3
D-55131 Mainz
sarah.meyer-oldenburg@unimedizin-mainz.de

Danksagung

Zuerst bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Daniel Wollschläger für die Bereitstellung meines Themas und die liebevolle und hilfreiche Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit. Ich hätte nicht gedacht, dass ich so viel Spaß am Programmieren in R entwickeln würde und freue mich über die vielen neuen Fähigkeiten, die ich im Rahmen der Datenauswertung unter seiner Anleitung gelernt habe. Ich habe die interdisziplinäre Zusammenarbeit sehr genossen und die so ganz anderen Blickwinkel als extrem spannend empfunden.

Mein Dank geht weiter an PD Dr. Tilman Bostel und Prof. Dr. Lorenzo Brualla, die sich für die Tätigkeit als Zweit- und Drittkorrektor bereiterklärt haben und bei medizinischen bzw. physikalischen Zwischenfragen immer ein offenes Ohr für mich hatten. Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Team der Medizinphysik bedanken, die mir in der vergangenen Zeit oft den Rücken frei gehalten haben. Allen voran Heiko Karle, der mir bei allen physikalischen, technischen sowie organisatorischen Problemen, während der Anfertigung dieser Arbeit, hilfsbereit zur Seite stand.

Weiter gilt mein Dank den beiden Direktoren der Strahlentherapiekloniken der Universitätskliniken Mainz und Münster für das Bereitstellen der Patientendaten, die im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet werden konnten. An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei den Mitarbeiterinnen der Poliklinik für Strahlentherapie und dem Archivmanagement der Universitätsmedizin Mainz bedanken, die wirklich alles gegeben haben, um mit mir die gesuchten Patientenakten bzw. irgendwelche Informationen über einzelne Studienpatienten zu finden.

Außerdem geht mein Dank an die Mitarbeiter des deutschen Kinderkrebsregisters sowie des universitären Centrums für Tumorerkrankungen Mainz für ihre Unterstützung auf der Suche nach den Studienpatienten und deren Sekundärmalignomen. Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts Medical Physics and Radiation Research der Universität Zürich bedanken, denen es zu verdanken ist, dass das Analytische Modell der Forschungsgruppe für retrospektive Dosissimulationen in dieser Arbeit verwendet werden konnte.

Ein großes Dankeschön geht abschließend an meine Familie und meine Freunde, die mich in allen Höhen und Tiefen während der Promotion begleitet und unterstützt haben. Mir ist bewusst, dass weder physikalische noch medizinische Fachbegriffe zu eurer Alltagssprache gehören, trotzdem habt ihr mir mit unseren Diskussionen über meine Ergebnisse und dem Korrekturlesen meiner Arbeit unglaublich weitergeholfen!

Zusammenfassung

Ziel

Initial sollte in dieser Dissertation der Zusammenhang von Strahlenexposition und dem Risiko zur Ausbildung von Sekundärmalignomen nach einer Strahlentherapie im Kindesalter untersucht werden. Verschiedene Ansätze mit unterschiedlichen Dosisberechnungsalgorithmen wurden verfolgt, um Organdosen pädiatrischer Patienten aus Therapieoptimierungsstudien abzuschätzen. Außerdem sollten Unsicherheiten und Fehler dieser Verfahren bestimmt werden.

Material und Methoden

Die Studienprotokolle sowie die Bestrahlungsdaten von Patienten der DAL-HD-90-, CoALL- und HIT-2000-Studie wurden unter der Verwendung dreidimensionaler Computertomographiedaten weiblicher und männlicher künstlicher Hybridphantome im Alter von 5, 10 und 15 Jahren dazu verwendet, Bestrahlungspläne zu rekonstruieren, um mittlere Organdosen für Organe mit erhöhtem Risiko für die Ausbildung von Folgeoplasien retrospektiv zu bestimmen. Für jede einzelne Studie wurden Standardbestrahlungspläne entwickelt, sowie über zwei unterschiedliche Methoden die Bestrahlungen der Studienpatienten patientenindividuell rekonstruiert. Dabei wurde die Genauigkeit der Dosisberechnungsalgorithmen und -methoden untersucht und die entwickelten Dosis-schätzmodelle mit realen Bestrahlungsplänen verglichen.

Ergebnisse

Die Wahl des Dosisberechnungsalgorithmus spielt für die Berechnung der Out-of-field-Dosis eine bedeutende Rolle. Im bzw. im feldnahen Bereich sind die Algorithmenunterschiede zu vernachlässigen. Generell resultieren die größten Unsicherheiten der retrospektiven Dosisberechnung aus fehlenden Informationen über weit zurückliegende Bestrahlungen sowie Unterschiede in der Patienten- und Phantomgeometrie. Die D_{mean} -Analyse zeigte eine $\frac{1}{d^2}$ -Abhängigkeit vom Abstand der Risikoorgane zur Feldgrenze d. Speziell für das Organ Lunge ergab sich in den rekonstruierten DAL-HD-90-Bestrahlungen ein linearer Zusammenhang zwischen der mittleren relativen Lungendosis und dem Anteil des im Zielvolumen liegenden Lungenteilvolumens. Für alle Studien bestätigen die patientenindividuell rekonstruierten Bestrahlungen die Simulationsergebnisse der entwickelten Standardmodelle.

Schlussfolgerung

Aufgrund der geringen Anzahl an Patientendatensätzen konnte der Zusammenhang zwischen Organdosen und dem Folgeoplasierisiko nicht untersucht werden. Für verschiedene Datenlagen wurden unterschiedliche Methoden entwickelt Organdosen retrospektiv zu berechnen. Die Analyse dieser Methoden zeigte, dass der gewählte Dosisberechnungsalgorithmus abhängig von der Lage der betrachteten Risikoorgane relativ zu den Bestrahlungsfeldgrenzen von unterschiedlicher Bedeutung ist. Außerdem wurden mathematisch einfache Funktionen bestimmt, die die mittlere Organdosis abhängig von der relativen Lage des Organs zum Zielvolumen in guter Übereinstimmung mit patientenindividuell rekonstruierten Patientendaten abschätzen. Diese Funktionen können Epidemiologen die Möglichkeit bieten Organdosen ohne eine gesamte Bestrahlungsplanrekonstruktion grob abzuschätzen.

Abstract

Purpose

Initially, this thesis aimed to employ retrospective dose-response analysis to assess secondary neoplasm risk following childhood cancer radiotherapy. Different methods with varying dose calculation algorithms were adopted to calculate the organ doses of paediatric patients, treated within existing therapy-optimising studies. A further goal was to compare these approaches and investigate their uncertainties and errors.

Materials and Methods

The organ dosimetry was based on study protocols of the DAL-HD-90, CoALL and HIT-2000 studies and related patient treatments. The information was used to reconstruct radiation treatments on three-dimensional computer tomography datasets of female and male artificial hybrid phantoms with each phantom aged 5, 10 and 15, to determine mean organ doses for organs with increased secondary neoplasm risk. For each study we developed standard treatment plans and two methods were applied to reconstruct patient treatments individually. Moreover, the accuracy of the different treatment planning algorithms and dose reconstruction methods were investigated and the dose estimation models were compared with real patient data.

Results

The choice of the dose calculation algorithm played a substantial role in the calculation of the out-of-field dose, while inside or near the treatment field the differences arising from the algorithm could be neglected. In general, missing information on patient treatments in early years and differences in patient and phantom geometry were the dominant sources of error in the retrospective dose calculations. The D_{mean} analysis showed a $\frac{1}{d^2}$ dependency of the retrospective reconstructed mean organ doses on the distance of the organs at risk and the field edge d . In particular for the lung structures in the DAL-HD-90 study treatment simulations, a linear association between the mean lung dose and the proportion of lung volume inside the target volume was demonstrated. For all studies patient specific reconstructed treatments showed consistent results as compared to the developed standard models.

Conclusion

Due to the small number of patient data sets the relation between organ doses and the secondary neoplasm risk could not be investigated. For distinct types of data sets we developed different dose calculation methods to retrospectively reconstruct organ doses. The analysis of these methods revealed the importance of the choice of the dose calculation algorithm depends on the localisation of the organs at risk relative to the field edge. Moreover, we identified mathematically simple functions to describe the dependency of the mean organ dose and the organ location relative to the target volume in good accordance with the patient specific reconstructed treatment data. These functions could be useful for epidemiologist to roughly assess organ doses without reconstructing the whole treatment planning.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Theoretische Grundlagen | 4 |
| 2.1 | Der Elektronenlinearbeschleuniger | 4 |
| 2.2 | Grundlagen der Relativdosimetrie | 8 |
| 2.2.1 | Tiefendosiskurven | 9 |
| 2.2.2 | Querprofile | 9 |
| 2.3 | Der Gammaindex | 10 |
| 2.4 | Dreidimensionale Bestrahlungsplanung | 12 |
| 2.5 | Dosisberechnungsalgorithmen | 15 |
| 2.5.1 | Analytical-Anisotropic-Algorithmus | 16 |
| 2.5.2 | Acuros-XB-Algorithmus | 18 |
| 2.5.3 | Monte-Carlo-Verfahren | 19 |
| 2.5.4 | Analytisches Modell | 27 |
| 2.6 | Therapieoptimierungsstudien | 31 |
| 2.6.1 | DAL-HD-90-Studie | 32 |
| 2.6.2 | CoALL-Studie | 33 |
| 2.6.3 | HIT-2000-Studie | 34 |
| 3 | Material und Methoden | 36 |
| 3.1 | Akquise der Bestrahlungsdaten der Studienpatienten | 39 |
| 3.1.1 | Zusammenarbeit mit dem deutschen Kinderkrebsregister und anderen Strahlentherapiekliniken | 39 |
| 3.1.2 | Vorgehen und Einschlusskriterien für die Rekrutierung der Stu- dienpatienten | 40 |
| 3.1.3 | Analyse des Zusammenhangs zwischen Bestrahlungen im Kin- desalter und dem Auftreten von Sekundärmalignomen | 41 |
| 3.2 | Bestrahlungsplanung | 43 |
| 3.2.1 | Abweichungen zwischen den Dosisberechnungsalgorithmen sowie den Dosisrekonstruktionsmethoden | 43 |
| 3.2.2 | Validierung des Analytischen Modells | 44 |
| 3.2.3 | Entwicklung der Standardbestrahlungspläne | 47 |
| 3.2.4 | Patientenindividuelle Rekonstruktion der Bestrahlungen der Studienpatienten | 52 |
| 3.3 | Statistische Datenanalyse | 55 |
| 4 | Ergebnisse | 57 |
| 4.1 | Bestrahlungsdaten der Studienpatienten | 57 |
| 4.2 | Bestrahlungsplanung | 59 |
| 4.2.1 | Validierung des Analytischen Modells | 59 |
| 4.2.2 | Dosis in Sekundärmalignomgefährdeten Risikoorganen | 66 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 4.3 | Abweichungen zwischen den Dosisberechnungsalgorithmen sowie den Dosisrekonstruktionsmethoden | 69 |
| 4.3.1 | AAA- und Acuros-XB-Algorithmus vs. PRIMO | 69 |
| 4.3.2 | Standardplan vs. patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomdaten | 75 |
| 4.3.3 | Analytisches Modell vs. Standardplan | 77 |
| 4.3.4 | Standardplan, patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomdaten und Analytisches Modell vs. reale Bestrahlungssimulationen der HIT-2000-Patienten . . . | 79 |
| 4.4 | Alternative Dosisabschätzungen | 84 |
| 4.4.1 | Mittlere Organdosis und der Abstand zur Feldgrenze | 84 |
| 4.4.2 | Mittlere Lungendosis und das Lungenteilvolumen im PTV . . . | 88 |
| 5 | Diskussion | 92 |
| 5.1 | Bestrahlungsdaten der Studienpatienten | 92 |
| 5.2 | Bestrahlungsplanung | 95 |
| 5.2.1 | Validierung des Analytischen Modells | 95 |
| 5.2.2 | Dosis in Sekundärmalignomgefährdeten Risikoorganen | 99 |
| 5.3 | Abweichungen zwischen den Dosisberechnungsalgorithmen sowie den Dosisrekonstruktionsmethoden | 100 |
| 5.3.1 | AAA- und Acuros-XB-Algorithmus vs. PRIMO | 101 |
| 5.3.2 | Standardplan vs. patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomdaten | 104 |
| 5.3.3 | Analytisches Modell vs. Standardplan | 106 |
| 5.3.4 | Standardplan, patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomdaten und Analytisches Modell vs. reale Bestrahlungssimulationen der HIT-2000-Patienten . . . | 108 |
| 5.4 | Alternative Dosisabschätzungen | 110 |
| 5.4.1 | Mittlere Organdosis und der Abstand zur Feldgrenze | 110 |
| 5.4.2 | Mittlere Lungendosis und das Lungenteilvolumen im PTV . . . | 113 |
| 5.5 | Stärken und Schwächen der Forschungsarbeit | 114 |
| 6 | Fazit und Ausblick | 117 |
| A | Anhang | 121 |
| | Abkürzungsverzeichnis | IV |
| | Abbildungsverzeichnis | VI |
| | Tabellenverzeichnis | XI |
| | Literaturverzeichnis | XII |
| | Lebenslauf | 152 |

1 Einleitung

Nach dem aktuellsten online verfügbaren Jahresbericht des Deutschen Kinderkrebsregisters von 2019 überleben in Deutschland 83 % der an Krebs erkrankten minderjährigen Kinder ihre Erkrankung mindestens 15 Jahre. Neben einer Reihe von akuten Nebenwirkungen erleiden 6.8 % von Ihnen in den folgenden 30 Jahren eine Zweitneoplasie. [44] Ein großes Risiko für Folgeneoplasien bilden, neben der genetischen Prädisposition, vor allem die zur Tumortherapie eingesetzten Chemo- und Strahlentherapien sowie Stammzelltransplantationen. Da die Überlebensraten mittlerweile so hoch sind, muss sich der Fokus der Krebstherapie in Zukunft dahingehend weiterentwickeln, dass vor allem akute Nebenwirkungen reduziert und mögliche auftretende Spätfolgen mit in die Therapieplanung einbezogen werden.

Mehr als 50 % aller Tumorpatienten erhalten im Laufe Ihrer Therapie eine Strahlentherapie. [33, 41] In vielen medizinischen Studien zum Thema Sekundärmalignome [38, 57, 63, 78, 141, 154, 158] wird die Strahlentherapie als Risikofaktor für Folgeneoplasien betrachtet. Es wird sich allerdings oft auf die Verschreibungsdosis, die ungefähre Lokalisation der Läsion oder sogar die alleinigen Aussage, ob eine Strahlentherapie stattgefunden hat oder nicht, beschränkt.

Gerade die mittlerweile immer mehr zum klinischen Standard werdenden Bestrahlungstechniken Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) und Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) zeigen mit ihren großvolumigen Dosisbelastungen außerhalb der Zielvolumina [127] ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Sekundärmalignomen. [52, 66] Die physikalischen und strahlenbiologischen Wirkungsmechanismen im Patienten sind bei diesen Bestrahlungstechniken die selben wie bei der dreidimensional konformal geplanten Standardbestrahlungstechnik. Das Volumen, welches bei diesen Techniken bestrahlt wird, ist aufgrund der erhöhten Anzahl an Einstrahlwinkeln jedoch deutlich größer. Außerdem nimmt die Streuung an den kollimierenden Systemen bei diesen Techniken stark zu.

Aufgrund der kürzeren Existenz von IMRT und VMAT im klinischen Alltag, steht aktuell ein deutlich reduzierter Nachbeobachtungszeitraum der Patienten zur Verfügung, die mit diesen Techniken behandelt wurden. Deshalb konzentriert sich die folgende Forschungsarbeit auf die Analyse von dreidimensional konformal geplanten Bestrahlungsplänen.

In der Strahlentherapie werden heutzutage auf Basis von dreidimensionalen Computertomographie (CT)-Datensätzen patientenindividuelle Bestrahlungspläne erstellt. Mit Hilfe eines Bestrahlungsplanungssystems werden die gewünschten Einstrahlrichtungen sowie Feldgeometrien festgelegt und die Dosis im geplanten Zielvolumen sowie in den Risikoorganen berechnet. Da die Rekonstruktion von patientenindividuellen Bestrahlungsplänen zeitlich sehr aufwendig ist, wird in dieser Forschungsarbeit der Ansatz verfolgt, Patientenmodelle mit Standardbestrahlungsplänen zu erstellen. Patienten aus drei verschiedenen Therapieoptimierungsstudien werden zu Gruppen zusammengefasst, die eine möglichst ähnliche Bestrahlung erhalten haben und es wird pro Patientengruppe ein Standardbestrahlungsplan entwickelt. Daraufhin werden die aus diesen Standardbestrahlungsplänen resultierenden Dosisverteilungen

mit Dosisverteilungen verglichen, die über zwei verschiedene patientenindividuelle Dosisrekonstruktionsmethoden berechnet wurden.

Als Therapieoptimierungsstudien wurde die DAL-HD-90-, die CoALL- und die HIT-2000-Studie ausgewählt, da die Bestrahlungen innerhalb dieser Studien anhand der Dokumentationsdaten gut nachvollziehbar sein sollten und für die im Rahmen dieser Studien therapierten Kinder seit ihrer Therapie ein möglichst langer Nachbeobachtungszeitraum vorliegt. Die Dosisbelastung der Risikoorgane, die verschiedenen Studien zu Folge häufig von Sekundärmalignomen betroffen sind, soll nach diesem Vorgehen über die Standardbestrahlungspläne abgeschätzt werden.

Für die Berechnung von Dosisverteilungen stehen heute eine Vielzahl verschiedener Algorithmen zur Verfügung, die unterschiedliche Stärken und Schwächen im Hinblick auf ihre Genauigkeit und die Dauer der Simulation aufweisen. Die Dosisberechnungsalgorithmen vieler klinischer Bestrahlungsplanungssysteme bestimmen die Dosis im Patienten außerdem standardmäßig nur bis zu einem bestimmten Abstand zum Bestrahlungsfeld. [114] Die geringe, weiter vom Zielvolumen entfernt deponierte Dosis wird von ihnen nicht abgebildet und demzufolge in der klinischen Routine nicht weiter berücksichtigt.

In der vorliegenden Dissertationsschrift soll die Dosis in Risikoorganen, die nicht Zielvolumen der Strahlentherapie sind, genauer untersucht werden. Neben Organen die ganz oder teilweise von einem Bestrahlungsfeld erfasst werden, soll ebenfalls die Dosisbelastung der Risikostrukturen betrachtet werden, die sich weit außerhalb des Bestrahlungsfeldes befinden. Es werden vier verschiedene Dosisberechnungsalgorithmen bzw. zwei Methoden verglichen sowie eine Risikoabschätzung für die Resimulation von alten Bestrahlungsdaten in Bezug auf die Wahl des Algorithmus bzw. der Methode durchgeführt. Weiter soll der Risikofaktor Strahlentherapie in Bezug auf Folgeerkrankungen genauer untersucht werden.

Zunächst wird in Kapitel 2 eine Einführung in den Elektronenlinearbeschleuniger, die für diese Forschungsarbeit relevante Dosimetrie und allgemeine Definitionen in Bezug auf Zielvolumina in der Strahlentherapie sowie dem Vorgehen in der Bestrahlungsplanung gegeben. Es folgt eine Vorstellung der untersuchten Dosisberechnungsalgorithmen sowie der betrachteten Therapieoptimierungsstudien.

Weiter wird in Kapitel 3, nach einem Überblick über das gesamte Forschungsvorhaben, die Vorgehensweise bei der Datenerhebung, der Simulation der Standardbestrahlungspläne sowie der Rekonstruktion der realen Bestrahlungspläne und der statistischen Datenauswertung beschrieben.

Nach der Einordnung der Quantität und Qualität der verwendeten Patientendaten in Kapitel 4 erfolgt die Vorstellung der Ergebnisse aus der Validierung des Analytischen Modells. Daraufhin wird die über die Standardbestrahlungspläne berechnete Dosis in den Risikoorganen, die nach einer Strahlentherapie zur Entwicklung von Sekundärmalignomen neigen, im Hinblick auf die unterschiedlichen verwendeten Dosisberechnungsalgorithmen verglichen. Es folgt die statistische Analyse bezüglich der Abweichungen der verwendeten Dosisberechnungsalgorithmen sowie Dosisrekonstruktionsmethoden:

Die Organdosen aus den Standardplansimulationen der beiden in der klinischen Routine verwendeten Algorithmen Analytical Anisotropic Algorithmus (AAA) und

Acuros-XB-Algorithmen werden den Organdosen aus den Simulationen des als Goldstandard geltenden Monte-Carlo-Algorithmus gegenübergestellt. Anschließend folgt ein Benchmarking der entwickelten Standardbestrahlungspläne gegenüber patientenindividuell auf den UF-Phantomen rekonstruierten Bestrahlungsplänen. Im nächsten Schritt werden die ebenfalls patientenindividuellen Simulationsergebnisse des Analytischen Modells mit den mittels Monte-Carlo-Algorithmus berechneten Standardbestrahlungsplänen verglichen.

Die Patientendaten der HIT-2000-Studienpatienten bieten die Möglichkeit die Organdosen aus den Standardbestrahlungsplänen sowie der beiden patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen Organdosen aus realen Bestrahlungssimulationen gegenüberzustellen. Die entwickelten Modelle zur retrospektiven Abschätzung der mittleren Organdosen lassen sich dadurch mit originalen Patientendaten vergleichen. Abschließend werden zwei alternative Dosis-schätzmodelle, die die mittlere Organdosen über einfache mathematische Funktionen berechnen, vorgestellt und exemplarisch mit den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomen verglichen.

In Kapitel 5 werden die Ergebnisse interpretiert und im aktuellen wissenschaftlichen Kontext diskutiert. Es folgt eine Gegenüberstellung der Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit.

Ein Fazit sowohl über die ermittelten Forschungsergebnisse als auch über die Vorgehensweise während der gesamten Forschungsarbeit wird in Kapitel 6 gezogen. Es werden die Limitationen der Untersuchungen aufgezeigt sowie ein Ausblick in die Zukunft gegeben.

Diese Dissertation soll folgende Fragen beantworten:

- Mit welcher Dosis wurden die Risikoorgane von Studienpatienten verschiedener, zeitlich weit zurückliegenden Therapieoptimierungsstudien belastet?
- Welche Unterschiede ergeben sich in retrospektiv ermittelten Dosisdepositionen in Risikoorganen durch die Wahl des Dosisberechnungsalgorithmus bzw. der Methode die Dosis zu rekonstruieren?
- Lassen sich Zusammenhänge zwischen Dosisdepositionen in Risikoorganen und dem späteren Auftreten von Sekundärmalignomen finden?

2 Theoretische Grundlagen

In der Strahlentherapie werden heutzutage Photonen, Elektronen, Protonen und Schwerionen zur Tumorbestrahlung eingesetzt. Die Auswahl der verwendeten Strahlenart und Energie richtet sich dabei vor allem nach der Lage und Größe des zu behandelnden Tumors. Während Behandlungen mit Protonen und Schwerionen aufgrund der großen Komplexität und der hohen Kosten nur in wenigen Zentren durchgeführt werden können, gehört die Bestrahlung mit Photonen und Elektronen mittels Elektronenlinearbeschleuniger (LINAC) bereits zum Alltag in der Krebstherapie.

2.1 Der Elektronenlinearbeschleuniger

Abhängig von der benötigten Energie für die Bestrahlung eines Patienten werden durch einen Elektronenlinearbeschleuniger Elektronen auf Energien zwischen 5 und 30 MeV beschleunigt. Je nach Betriebsmodus werden diese entweder direkt als Elektronenstrahlung zur oberflächennahen Therapie eingesetzt oder zur Erzeugung von Photonenstrahlung auf ein Bremstarget geleitet. [93, S. 195] In Abb. 1 ist der prinzipielle Aufbau eines klinischen Linearbeschleunigers zu sehen.

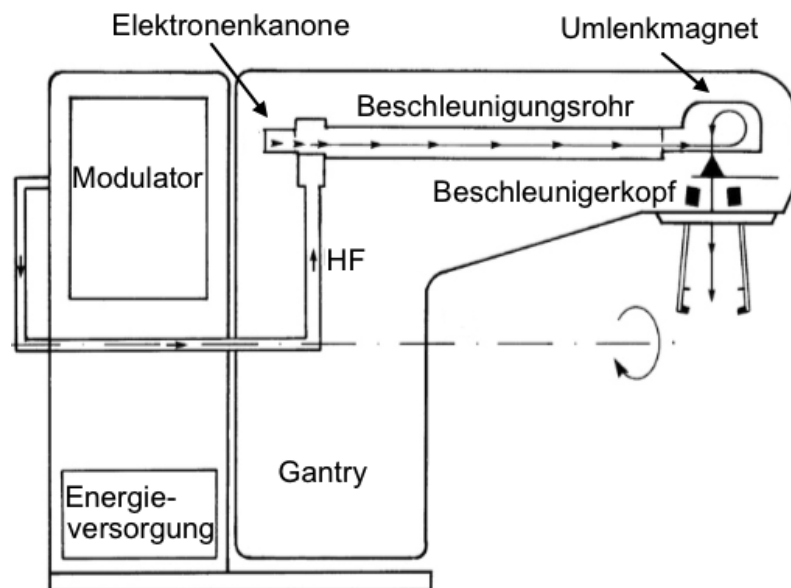


Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines klinischen Linearbeschleunigers.
(Grafik aus Krieger [93, S. 197] abgewandelt)

Der Modulator im festen Stativ des Beschleunigers enthält die Quelle für die Hochfrequenzerzeugung sowie die Steuerelektronik des Gerätes. Die eigentliche Beschleunigung der Elektronen sowie die Aufbereitung und Kollimation des Strahls für die therapeutische Nutzung findet in der Gantry statt. Die wichtigsten Komponenten des millimetergenau um die Isozentrumsachse drehbaren Beschleunigerarms sind:

1. Die Elektronenkanone:

Nach dem gleichen Prinzip wie bei einer Röntgenröhre werden von der Elektronenkanone freie Elektronen erzeugt. Durch indirektes Heizen einer Bariumkathode treten diese gemäß dem glühelektrischen Effekt aus ihr aus, werden aufgrund des 20 bis 50 kV starken elektrischen Feldes zwischen Kathode und Anode beschleunigt und auf das Beschleunigungsrohr fokussiert. [93, S. 60-64]

2. Das Beschleunigungsrohr:

Je nach Beschleunigertyp erfolgt im Beschleunigungsrohr eine Wander- oder Stehwellenbeschleunigung. Durch das Einkoppeln von Mikrowellen ($\nu \approx 3$ GHz) aus einem Magnetron oder Klystron werden die Elektronen im Beschleunigungsrohr zunächst gebuncht und dann durch mehrere Hohlraumresonatoren auf $E_{e^-} \leq 10$ MeV für Magnetrons bzw. $E_{e^-} \leq 20$ MeV für Klystrons beschleunigt. [93, S. 159-166, 170-174, 184-193]

3. Der Umlenkmagnet:

Das 0.5 bis 2.5 m lange Beschleunigungsrohr ist in der Regel aufgrund von räumlichen Gegebenheiten im Beschleunigerbunker waagrecht in der Gantry verbaut. Um den Elektronenstrahl in Richtung des Patienten zu leiten, muss dieser deshalb um 90° bzw. 270° umgelenkt werden. Dies geschieht mit Hilfe eines sogenannten Umlenkmagneten. Die meisten Beschleunigertypen arbeiten mit der in Abb. 1 dargestellten 270° -Umlenkung. [93, S. 201-204]

4. Der Beschleunigerkopf:

Nachdem der Elektronenstrahl den Bending-Magneten verlassen hat, wird er abhängig vom gewählten Teilchenmodus durch den Beschleunigerkopf unterschiedlich modelliert. [93, S. 199-216] In Abb. 2 ist schematisch der Aufbau eines Beschleunigerkopfes im Photonenmodus mit all seinen einzelnen Komponenten zu sehen.

Im Photonenbetrieb treffen die zuvor beschleunigten Elektronen direkt auf ein mehrere Millimeter dickes, mit Wasser gekühltes Bremstarget aus Wolfram. Wie der linke Teil von Abb. 3 zeigt, haben Materialien mit einer hohen Ordnungszahl Z , wie Wolfram, als Targetmaterial den Vorteil einer hohen Bremsstrahlungsausbeute, da diese gerade proportional zu Z^2 ist und Energieverluste aufgrund von Stoßbremsungen nur linear mit Z ansteigen. Im Target kommt es zu Mehrfachwechselwirkungen, bis die Elektronen vollständig vom Targetmaterial gestoppt werden. Dabei erzeugen sie ultraharte Röntgenbremsstrahlung, die aufgrund der relativistischen Geschwindigkeit der Elektronen, wie in Abb. 3 rechts zu sehen, stark in ihre Flugrichtung gerichtet ist (Lorentzboost). [93, S. 216-219]

Diese Röntgenstrahlung passiert den Primärkollimator, der die maximale Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes festlegt. Photonen, die vom Bremstarget ausgehend nicht in Richtung des Patienten gerichtet sind und damit keine therapeutische Wirkung erzielen, werden durch ihn absorbiert. Am unteren Ende des Primärkollimators trifft die Strahlung, falls vorhanden, auf den sogenannten Ausgleichfilter bzw. Ausgleichkörper. Dieser dient der Homogenisierung des Bestrahlungsfeldes und Aufhärtung der Strahlung. [93, S. 219-224]

2 Theoretische Grundlagen

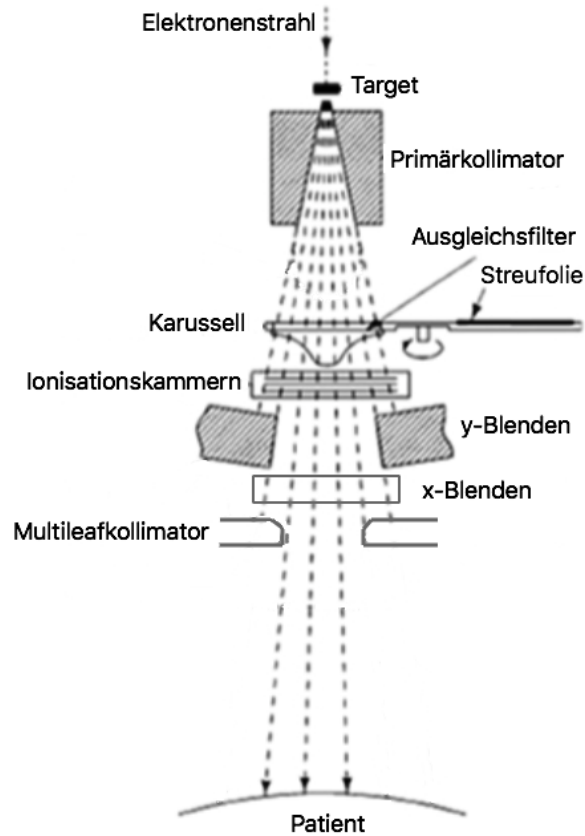


Abbildung 2: Schematischer Aufbau eines Beschleunigerkopfes im Photonenmodus mit Ausgleichsfilter im Strahlengang. (Grafik aus Karzmark et al. [86, S. 146] abgewandelt)

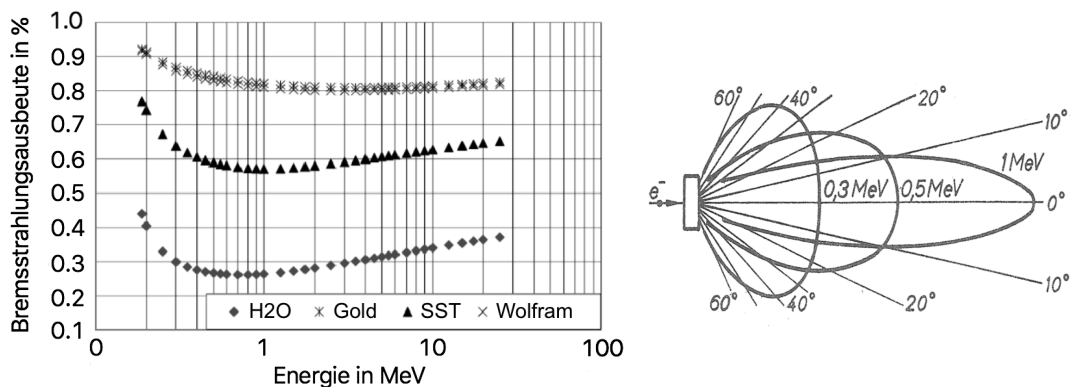


Abbildung 3: links: Bremsstrahlungsausbeute für die Materialien Wasser, Gold, rostfreien Stahl und Wolfram; rechts: Winkelverteilung der Bremsstrahlungsfotone, wenn Elektronen unterschiedlicher Energien auf ein Target treffen. (Grafiken entnommen aus Krieger [91, S. 268, 278])

2 Theoretische Grundlagen

Da die Fluenzverteilung hinter dem Target quasi gaußförmig verläuft, ist der Ausgleichskörper in seiner Form und Materialzusammensetzung so konzipiert, dass die Absorption der auf ihn treffenden Strahlung im Zentralstrahl am größten ist und radial nach außen abnimmt. Auf diese Weise resultiert bei der Verwendung eines Ausgleichskörpers das in Abb. 4b dargestellte homogene Querprofil ohne Intensitätspeak im Bereich des Zentralstrahls wie er in Abb. 4a zu sehen ist. Aufgrund der unterschiedlichen Weglängen der Strahlung durch den Ausgleichskörper wird diese zudem im Bereich des Zentralstrahls sehr stark und an den Feldrändern wenig aufgehärtet. [93, S. 219-224]

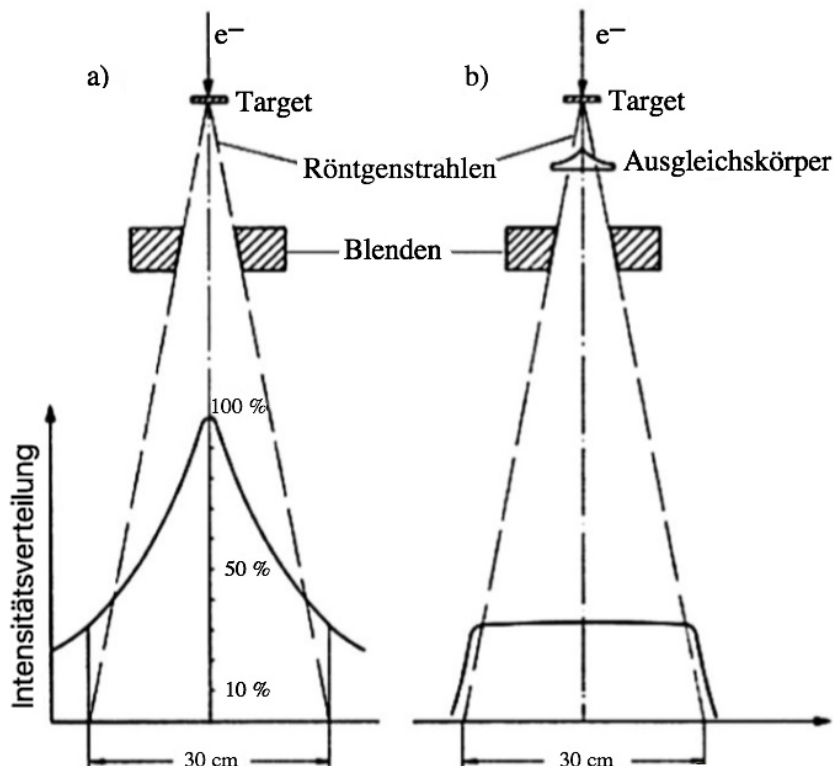


Abbildung 4: Relatives Intensitätsquersprofil eines Linearbeschleunigers a) ohne und b) mit Ausgleichskörper im Strahlengang. (Grafik entnommen aus Krieger [93, S. 220])

Unterhalb des Ausgleichsfilters befinden sich zwei Ionisationskammern im Strahlengang. Diese gehören zum Dosismonitorsystem, welches für die Kontrolle des Elektronenstrahls verantwortlich ist. Basierend auf den Signalen der beiden voneinander unabhängigen Ionisationskammern wird sowohl der Auftreffpunkt und Divergenzwinkel des Elektronenstrahls durch den Umlenkmagneten justiert als auch die Strahlung nach Erreichen der festgelegten Bestrahlungszeit abgeschaltet.

Das letzte Element des Beschleunigerkopfes bildet der Sekundärkollimator. Dabei handelt es sich um ein verfahrbares Blenden- und Lamellensystem, bestehend aus zwei Blendenpaaren in x- und y-Richtung und einem Multileafkollimator (MLC). Durch die Stellung der Blenden wird in der Regel die Größe des Bestrahlungsfeldes festgelegt und der MLC dient mit seinen 0.5 bis 1.0 cm breiten Lamellen der Modellierung komplexerer Feldgeometrien. Die einzelnen Blenden und Lamellen sind meistens aus Wolfram gefertigt, damit sie die auftreffende Strahlung gut absorbieren. [93, S. 224-232]

Würde der Linearbeschleuniger im Elektronenmodus betrieben werden, wäre der Aufbau des Beschleunigerkopfes sehr ähnlich. Es würde sich allerdings kein Target im Strahlengang befinden. Das Karussell wäre so eingestellt, dass der Elektronenstrahl auf eine Streufolie trifft und als kollimierende Systeme würden an Stelle des MLCs Tubusse und Applikatoren ihre Anwendung finden. [93, S. 212-216]

Neutronenbildung

Medizinische Elektronenlinearbeschleuniger arbeiten gewöhnlich bei Nennenergien zwischen 6 und 21 MeV. Bei ausreichend hohen Photonenenergien kann es bei Überschreitung der Reaktionsschwellen von Strukturmaterialien zu Kernphotoreaktionen und damit zur Aktivierung des Bremstargets, des Ausgleichkörpers oder anderen Beschleunigerkopfkomponenten, die vom Primärstrahl berührt werden, kommen. Die hierbei entstandenen Photoneutronen können durch Neutroneneinfang weitere Materialien wie den Bestrahlungstisch, die Raumluft im Bestrahlungsraum oder den Patienten aktivieren. Ab einer Nennenergie von 8 MeV sind die ersten Kernphotoreaktionen zu erwarten, darunter treten keine Aktivierungen auf. [93, S. 221-222, S. 252-255]

2.2 Grundlagen der Relativedosimetrie

Um sicherzustellen, dass ein Linearbeschleuniger während einer strahlentherapeutischen Anwendung tatsächlich die geplante Dosisverteilung im Patienten appliziert, muss dieser vor seiner erstmaligen Inbetriebnahme kommissioniert werden. In regelmäßigen Abständen danach haben dann Messungen zur Qualitätssicherung gemäß einschlägiger Rechtsvorschriften zum Strahlenschutz zu erfolgen (insbesondere StrlSchV, Version vom 29.11.2018). Ein wichtiger Teil der Kommissionierung bzw. Qualitätssicherung ist die Verifikation von simulierten Dosisverteilungen in einem Wasserphantom. Zwei Bestrahlungsfelder gleicher Feldgröße gelten als dosimetrisch äquivalent sobald ihre Dosisquerverteilungen in Abhängigkeit von der Tiefe im Wasserphantom übereinstimmen. Durch einen unmittelbaren Vergleich von simulierten und gemessenen Tiefendosiskurven bzw. Querprofilen kann also die Übereinstimmung von simulierten und realen Strahlungsfeldern für verschiedene Konfigurationen eines Beschleunigers überprüft werden.

2.2.1 Tiefendosiskurven

Eine Tiefendosiskurve zeigt die absolute oder auf einen Referenzpunkt normierte relative Energiedosisverteilung auf dem Zentralstrahl als Funktion der Tiefe in einem Phantom. Wie in Abb. 5 zu sehen, hängen die therapeutisch und dosimetrisch wichtigen Größen wie die Oberflächendosis, der Dosisaufbaubereich, sowie die Lage und Breite des Dosismaximums von der nominellen Photonenenergie ab. [92, S. 373-394]

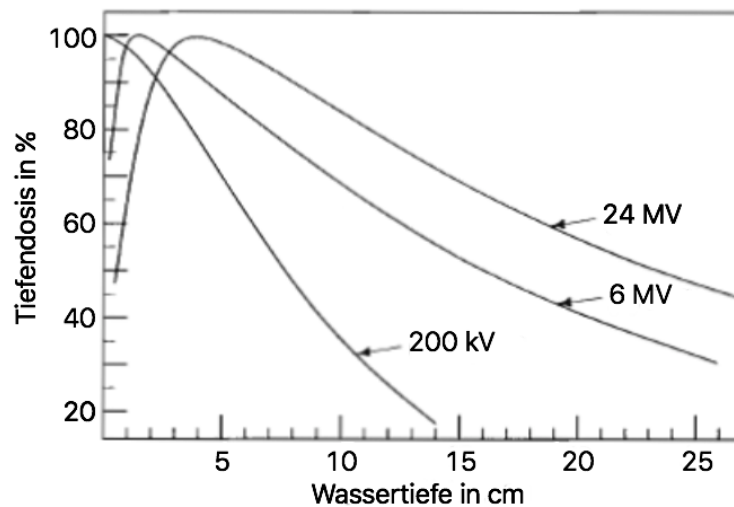


Abbildung 5: Tiefendosiskurven in Wasser für die nominellen Photonenenergien 200 kV, 6 MV und 24 MV bei einer Feldgröße von $10 \times 10 \text{ cm}^2$. (Grafik aus Karzmark et al. [86, S. 33] abgewandelt)

Zum Erstellen einer Tiefendosiskurve in einem Wasserphantom wird ein Detektor zu Beginn der Messung im Zentralstrahl an der Wasseroberfläche des Phantoms positioniert. Daraufhin wird er schrittweise abgesenkt und jeweils ein Dosiswert für die jeweilige Tiefe gemessen. Die Dosiswerte aufgetragen gegenüber der Tiefe im Wasserphantom ergibt die Tiefendosiskurve.

2.2.2 Querprofile

Querprofile stellen, abhängig von der gewählten Feldgröße, die räumliche Verteilung der Energiedosis senkrecht zum Zentralstrahl dar. Die einzelnen Dosiswerte werden entweder auf die Dosis im Zentralstrahl normiert oder es erfolgt eine Darstellung der absoluten Dosis bzw. Dosisrate. [92, S. 411-416] Beim Erstellen eines Querprofils in einem Wasserphantom wird ein Detektor zunächst in der ausgewählten Tiefe an den Rand des Phantoms gefahren. Abhängig davon, ob ein X-Profil oder Y-Profil aufgenommen werden soll, wird er dann in die entsprechende Richtung durch das Strahlungsfeld bewegt und Dosiswerte gemessen.

Die unterschiedliche spektrale Zusammensetzung der Strahlung ist die Ursache dafür, dass sich die Form der Dosisquerverteilungen mit der gewählten Messtiefe verändert.

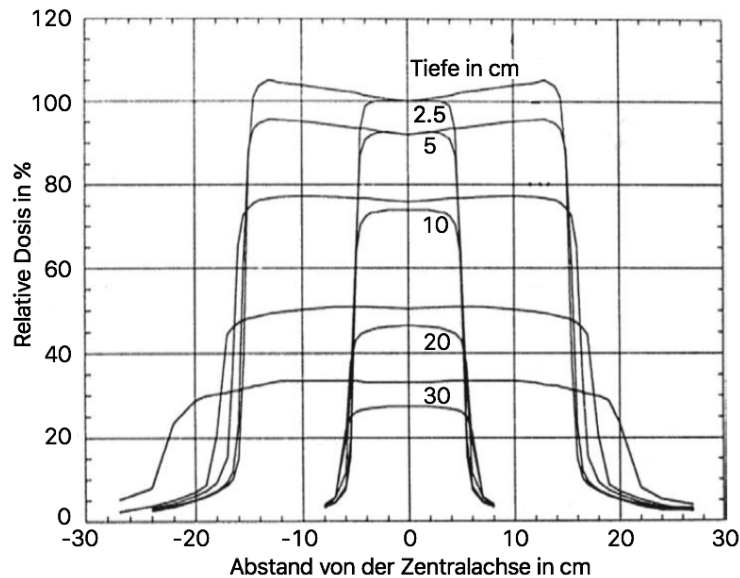


Abbildung 6: Dosisquerprofile eines $10 \times 10 \text{ cm}^2$ - und $30 \times 30 \text{ cm}^2$ -Strahlungsfeldes bei einer Photonenenergie von 10 MV in verschiedenen Tiefen im Wasserphantom. (Grafik aus Podgorsak et al. [124, S. 195] abgewandelt)

Wie in Abb. 6 zu sehen, nimmt die relative Dosis in geringen Tiefen vom Zentralstrahl zum Feldrand hin zu. Mit zunehmender Messtiefe hingegen flachen die Verteilungen immer mehr ab, da in den äußeren Bereichen wegen der geringeren mittleren Photonenenergie der Massenschwächungskoeffizient und damit die Absorption zunimmt. Weiter wird aufgrund der Streustrahlung im Beschleunigerkopf und der Rückstreuung am Phantom nicht nur die Dosis im Bereich der eigentlichen Feldgröße gemessen, sondern es entsteht darüber hinaus ein sogenannter Halbschatten, der mit zunehmender Messtiefe immer größer wird, weil sich die Querprofile aufweiten. [92, S. 411-416]

Gemäß der Norm DIN EN 60950-1 [40] ist die Feldgröße eines Strahlungsfeldes durch die Abstände rechts und links zur Zentralachse bei 50 % der Dosis definiert. Als Halbschatten wird der Bereich rechts und links der Zentralachse zwischen 80 % und 20 % der Dosis bezeichnet, wodurch der Bereich von der Zentralachse bis 80 % der Dosis als innerhalb des Feldes und der Bereich jenseits 20 % der Dosis als außerhalb des Feldes festgelegt wird. [126, S.223-228]

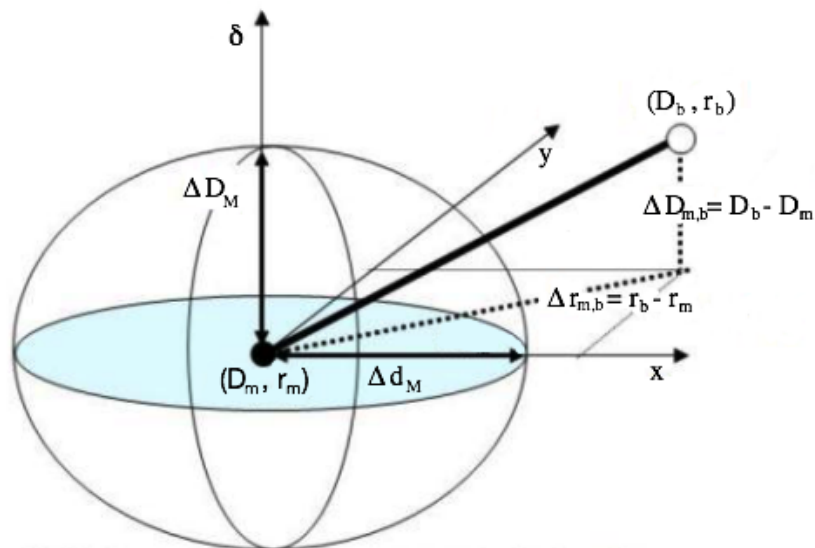
2.3 Der Gammaindex

Für den quantitativen Vergleich zweier Dosisverteilungen hat sich in der Strahlentherapie die Verwendung des Gammaindex [103] durchgesetzt. Im klinischen Alltag werden durch diese Methode z.B. im Rahmen der Kommissionierung eines Beschleunigers oder der Qualitätssicherung der Bestrahlung sowohl gemessene und simulierte

2 Theoretische Grundlagen

Dosisverteilungen als auch Dosisverteilungen, die aufgrund unterschiedlicher Dosisberechnungsalgorithmen ermittelt wurden, miteinander verglichen. Die einzelnen Datenpunkte zweier Dosisverteilungen M und B werden bei der Gammaanalyse über ihre multidimensionale Distanz miteinander verglichen. Als multidimensionale Distanz wird ein Vektor bezeichnet, der sowohl die physikalische Distanz der Datenpunkte der beiden Dosisverteilungen im dreidimensionalen Ortsraum $\Delta \vec{r}_{m,b}$, als auch deren Dosisdifferenz $\Delta D_{m,b}$, jeweils skaliert mit dem Faktor eins durch ein Akzeptanzkriterium, beinhaltet. Für Bereiche niedriger Dosisgradienten wird ein Akzeptanzkriterium bezüglich der Dosisdifferenz ΔD_M , für Bereiche hoher Dosisgradienten eines bezüglich des räumlichen Abstandes der Datenpunkte Δd_M festgelegt. Können in bestimmten Regionen beide Akzeptanzkriterien nicht erfüllt werden, wird die Dosisdifferenz dieser Datenpunkte durch eine Mischverteilung dargestellt.

Im vierdimensionalen Raum, bestehend aus den drei Raumkoordinaten und der Dosis, bildet das Akzeptanzkriterium für einen Datenpunkt (D_b, r_b) einer Dosisverteilung B, wie in Abb. 7 zu sehen, eine Ellipsoidenoberfläche. Die Hauptachsen des Ellipsoiden skalieren mit den Akzeptanzbedingungen ΔD_M und Δd_M . Sein Zentrum bildet der gerade betrachtete Datenpunkt (D_m, r_m) der mit der Dosisverteilung B zu vergleichenden Dosisverteilung M. Schneidet nun die Oberfläche der Dosisverteilung B den Ellipsoiden, so erfüllt der Datenpunkt (D_b, r_b) das Akzeptanzkriterium des im Zentrum des Ellipsoiden liegenden Datenpunktes (D_m, r_m) .



- Punkt (D_m, r_m) einer Dosisverteilung M
- Punkt (D_b, r_b) einer Dosisverteilung B

Abbildung 7: Skizze zur Erklärung des Gammaindexes. (Grafik aus Low et al. [103, S. 657] abgewandelt)

Die dabei ermittelte minimale radiale Distanz zwischen dem Datenpunkt (D_m, r_m) im Zentrum des Ellipsoiden und der Oberfläche der Dosisverteilung B wird als Gammaindex

$$\gamma(r_m) = \min \left\{ \sqrt{\frac{\Delta D_{m,b}^2}{\Delta D_M^2} + \frac{\Delta \vec{r}_{m,b}^2}{\Delta d_M^2}} \right\} \forall \{r_b\} \quad (1)$$

bezeichnet.

Der Gammaindex beschreibt also den Unterschied zweier Datenpunkte von zwei verschiedenen Dosisverteilungen, die in Bezug auf ihre Position und Dosis am besten zueinander passen. Allgemein ist der Gammaindex so definiert, dass für alle Werte $\gamma \leq 1$ das geforderte Akzeptanzkriterium erfüllt wird. Im Idealfall, der perfekten Übereinstimmung zweier Dosisverteilungen, würde sich für jedes Datenpunktepaar $\gamma = 0$ ergeben. [103, 150]

2.4 Dreidimensionale Bestrahlungsplanung

Für die CT-basierte dreidimensionale Bestrahlungsplanung erhält jeder Patient zusätzlich zu seinem diagnostischen CT eine Therapieplanungsspirale in Therapielagerung. Dieser CT-Datensatz wird in das Bestrahlungsplanungssystem (TPS) importiert und im Digital Imaging and Communication in Medicine Standard (DICOM)-Format eine RT-Structure Set-, eine RT-Plan- sowie eine RT-Dose-Datei erzeugt. RT steht in diesem Zusammenhang immer für Radiotherapy und DICOM ist ein Standardformat für digitale Daten in der Medizin, das den Austausch zwischen verschiedenen digitalen Systemen ermöglichen soll.

In einem RT-Structure Set werden im Bestrahlungsplanungssystem auf Bilddatensätzen eingezeichnete Organstrukturen sowie das Zielvolumen der Bestrahlung gespeichert. Die RT-Plan- und RT-Dose- Datei enthalten alle Informationen über die Parameter des Bestrahlungsplans bzw. die aus dem Bestrahlungsplan resultierende dreidimensionale Dosisverteilung.

In der Strahlentherapie wird als Zielvolumen die Körperregion bezeichnet, die durch Tumorgewebe belastet bzw. potentiell gefährdet ist. Um möglichst eine vollständige Zerstörung des Tumors zu gewährleisten, erweitert man in der Bestrahlungsplanung das onkologisch erfasste Gross Tumor Volume (GTV), wie in Abb. 8 zu sehen, um mehrere Sicherheitssäume. Das klinische Zielvolumen (CTV) umfasst neben dem diagnostisch gesicherten Tumolvolumen den Tumorsicherheitssaum. Je nach Tumorstadium berücksichtigt dieser die typische Ausbreitungszone des Tumors (Infiltrationszone mit Lymphknotenmetastasen) sowie das potentielle Tumorausbreitungsgebiet (entferntere Lymphknoten, Hohl- oder Liquorräume).

Das Planning Target Volume (PTV), auf dessen Dosisverteilung hin der Bestrahlungsplan optimiert wird, enthält einen weiteren Sicherheitssaum für die während der Bestrahlung auftretenden Ungenauigkeiten. Hierin werden Positionierungsungenauigkeiten, Lageänderungen während der Bestrahlung, schwankende Organfüllungszustände, anschwellendes Gewebe sowie mögliche Gewichtsänderungen des Patienten während der gesamten Behandlung einkalkuliert. [80, 81]

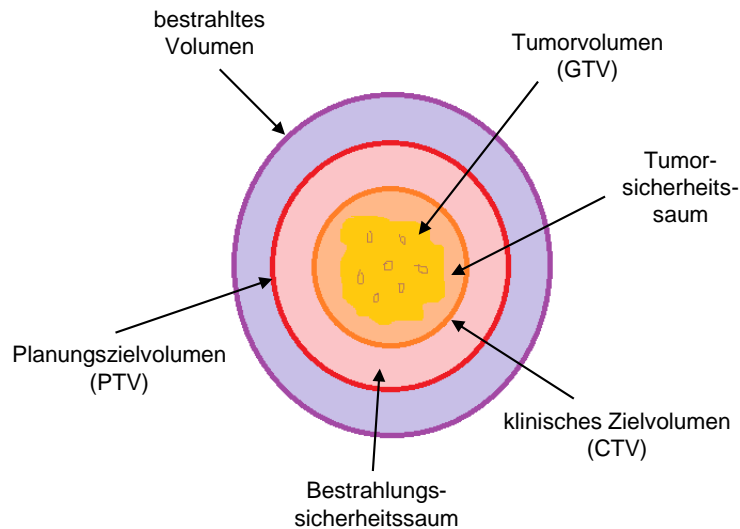
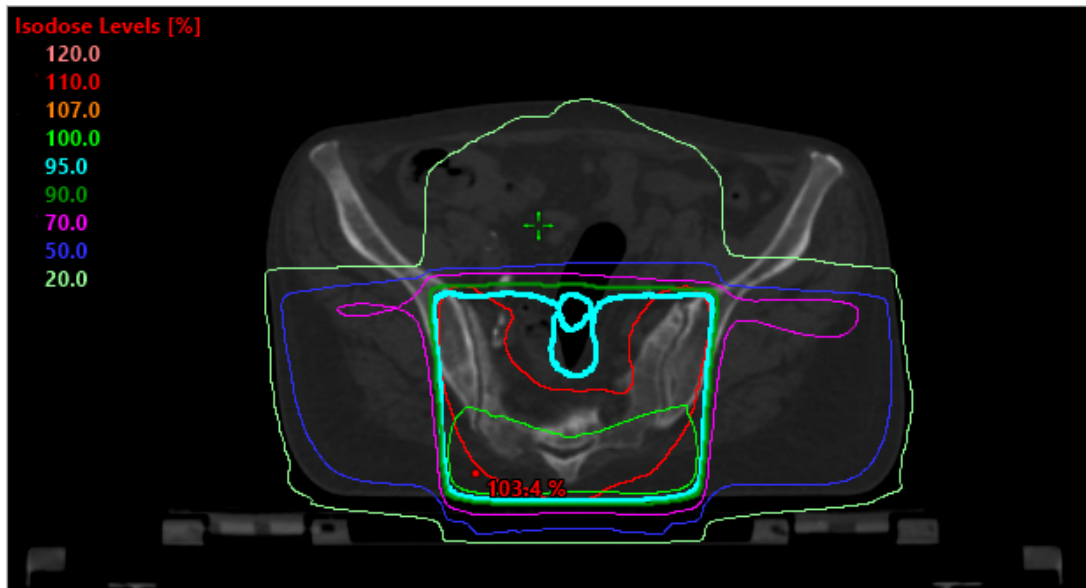


Abbildung 8: Definition der strahlentherapeutischen Zielvolumina nach ICRU Report 50 und 62 [80, 81]

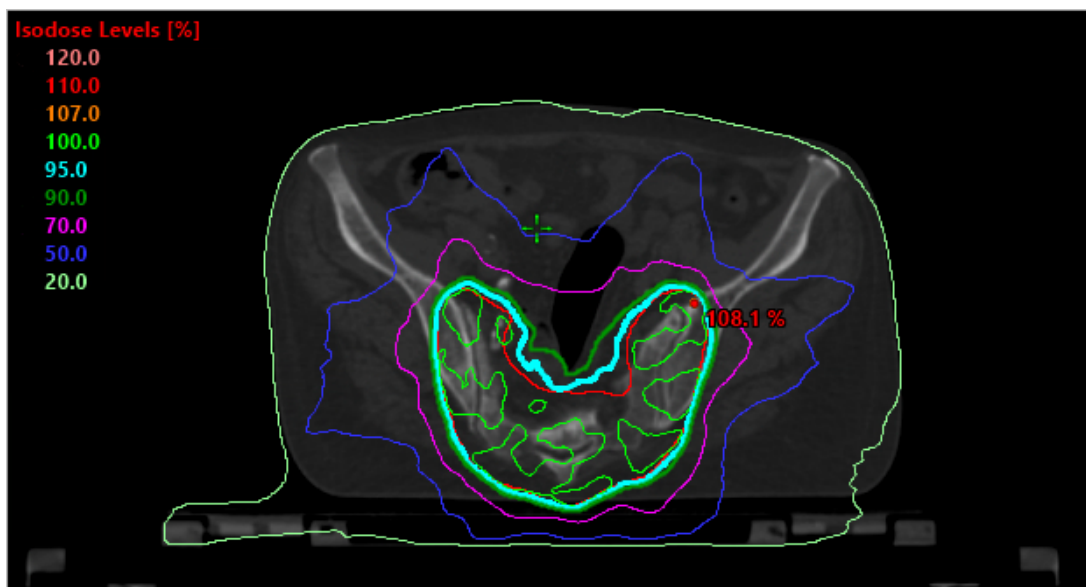
Ein Bestrahlungsplan für einen Linearbeschleuniger kann im Bestrahlungsplanungssystem entweder 3D-konformal geplant werden und aus Stehfeldern aus verschiedenen Einstrahlrichtungen bestehen oder es wird eine der intensitätsmodulierten Techniken IMRT bzw. VMAT angewendet, um eine hoch konformale Dosisverteilung zu erreichen. Für die Dosisberechnung stehen unterschiedliche Algorithmen zur Verfügung, die in Abschnitt 2.5 dargestellt werden.

In Abb. 9 ist die resultierende Dosisverteilung aus einem 3D-konformalen Bestrahlungsplan (a) und einem VMAT-Plan (b) für die Therapie einer Knochenmetastase im Bereich des Sacrums in einem axialen CT-Schnitt zu sehen. Das PTV ist als rote, hörnchenförmige Struktur eingezeichnet. Ähnlich wie die Höhenlinien auf einer Wanderkarte umschließen Isodosenlinien, als Linien derselben Dosis, auf einem CT-Schnitt in verschiedenen Farben die Bereiche eines Patienten, die durch die Anwendung des Bestrahlungsplans mindestens mit einem bestimmten Anteil der Verschreibungsdosis belastet werden. Die pinke Linie umschließt z.B. das Patientenvolumen, welches bei der Applikation des Bestrahlungsplans mehr als 70 % der Verschreibungsdosis erhält. Während sich bei der VMAT-Planung die 90 %-Isodose eng an das PTV anschmiegt, wird bei der 3D-konformalen Bestrahlung zwischen den Hörnchen des PTVs große Teile des Normalgewebes ebenfalls mit 95 % der Dosis belastet. Der Preis für die hohe Konformalität ist, dass bei der VMAT-Bestrahlung auf der Höhe des Zielvolumens der gesamte Patient mit 20 % der Dosis belastet wird, während es bei der 3D-konformalen Bestrahlung Bereiche gibt, die weniger als 20 % der Dosis erhalten.

Das tatsächlich bestrahlte Patientenvolumen ist immer größer als das PTV. Dies ist nicht vermeidbar und kann zu Strahlenfolgen führen. Bei Organen und Geweben,



(a) 3D konformal



(b) VMAT

Abbildung 9: Dosisverteilung eines 3D-konformalen Plans (a) und eines VMAT-Plans (b) für die Therapie einer ossären Metastase im Bereich des Sacrums.

für die ein erhöhtes Risiko für Akut- oder Spätfolgen aufgrund einer Bestrahlung bekannt ist, müssen daher bestimmte Toleranzgrenzen eingehalten werden. Ziel der Bestrahlungsplanung ist es, eine Balance zwischen der Zerstörung des Tumorgewebes und zugleich Schonung des Normalgewebes zu finden.

Für die Optimierung und Beurteilung eines Bestrahlungsplanes wird deshalb stets ein Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) erstellt, welches die Dosisverteilung in den patientenindividuellen Zielvolumina und Risikostrukturen zeigt. Auf der Abszisse wird die Dosis entweder absolut in Gy oder relativ in % aufgetragen. Die zugehörigen Volumina der im DVH dargestellten Strukturen werden vom Planungssystem entweder auch absolut in cm^3 oder relativ in % berechnet und über die Ordinate dargestellt. Auf diese Weise kann für jede betrachtete Struktur eine Aussage darüber gemacht werden, wie viel cm^3 bzw. Prozent ihres Volumens mit wie viel Gy bzw. Prozent der verschriebenen Dosis belastet wird. Die Art und Anzahl der im DVH betrachteten Risikostrukturen richtet sich, genau wie die Definition des Zielvolumens, nach dem Behandlungsziel und der individuellen Lage des Tumors. In der Regel wird für die einzelnen Strukturen vom Planungssystem neben den DVH-Kurven auch die minimale, maximale und mittlere Dosis angegeben.

2.5 Dosisberechnungsalgorithmen

Auch wenn die dahinterstehende Physik der einzelnen möglichen Wechselwirkungen eines Strahlungsteilchens mit Materie prinzipiell bekannt ist, ist es nach wie vor ein hoch komplexes Problem, die Bestrahlung eines Patienten mit einem Linearbeschleuniger korrekt zu simulieren. Im Allgemeinen stellen Übergänge zwischen Materialien mit großen Dichteunterschieden sowie kleine Bestrahlungsfelder ($X \times Y < 2 \text{ cm}^2$) die Dosisberechnungsalgorithmen in der klinischen Routine vor große Herausforderungen. Außerdem muss mit der Diskrepanz zwischen dem tagesaktuellen Zustand des Linearbeschleunigers zum TPS umgegangen werden. Approximationen müssen gemacht werden, um die Berechnungszeit angemessen zu verkürzen und teilweise stehen Informationen wie z.B. die Patientengeometrie außerhalb des Planungs-CTs nicht zur Verfügung.

Um die Genauigkeit der Dosiskalkulation in der Bestrahlungsplanung und damit letztlich die Qualität der Strahlentherapie zu verbessern, wurden in der Vergangenheit zunächst die rein analytischen, auf Streuungs- und Inhomogenitätskorrekturen basierenden Algorithmen [4] durch semianalytische Algorithmen, wie den Pencil-Beam-Convolution-Algorithmus [73, 106], den Collapsed-Cone-Convolution-Algorithmus [3] und den Anisotropic Analytical Algorithm [45, 143, 159, 163] ersetzt. Neueste Entwicklungen gehen dahin, dass die Dosisberechnung nicht mehr in Bezug auf Wasser sondern, wie mit dem Acuros-XB-Algorithmus [46], in Bezug auf zugeordnete Materialdichten erfolgt. Als aktueller Goldstandard für die Simulation des Strahlungstransportes durch den Beschleuniger bis in den Patienten gilt die stochastische Monte-Carlo-Methode.

2.5.1 Analytical-Anisotropic-Algorithmus

Nach einer Onlineumfrage 2018 des Imaging and Radiation Oncology Core Houston Quality Assurance Center (IROC), an der 699 internationale strahlentherapeutische Kliniken und Institute teilnahmen, ist der AAA-Algorithmus mit 61.5 % der am häufigsten verwendete Dosisberechnungsalgorithmus für die klinische Bestrahlungsplanung. [61] Ursprünglich wurde er 1995 als dreifaches Gaußsches Photonen-Kernel-Modell eingeführt und in den folgenden Jahren bis zum 3D-Photonen-Nadelstrahl-Faltung-Superpositions-Algorithmus weiterentwickelt. [160, 161, 162, 159] Der AAA-Algorithmus setzt sich aus zwei Algorithmen zusammen: Der Konfigurationsalgorithmus berechnet mittels Monte-Carlo-Simulationen (Monte-Carlo-Code: EGSnrC [87]) die physikalischen Parameter der Fluenz und des Energiespektrums aller im Therapiestrahle vorkommenden Photonen und Elektronen¹, sowie deren Streueigenschaften in wasseräquivalenten Medien und speichert diese in unterschiedliche Streukernel. Der Dosisberechnungsalgorithmus verwendet diese Streukernel für die Berechnung von Faltungen der primären und sekundären Photonen sowie sekundären Elektronen des Therapiestrahls. Der Therapiestrahle wird dabei in eine Vielzahl einzelner kleiner Strahlenbündel β unterteilt und Faltungsmodelle auf jedes Strahlenbündel individuell angewendet. Die finale Dosisverteilung wird als Superposition der einzelnen Strahlenbündel skaliert mit den Dichten des tatsächlichen Patientenvolumens aus dem verwendeten CT-Datensatz bestimmt. [143]

Für die Berechnung der Dosisverteilung wird der CT-Datensatz des Patienten in eine 3D-Matrix aus Voxeln² unterteilt und für jeden Voxel eine mittlere Elektronendichte ρ_e angenommen. Für jedes Strahlenbündel β bestimmt sich die Schwächung eines Photonen- bzw. Elektronenstrahls aus der Energiedepositionsdichtefunktion $I_\beta(z, \rho_e)$ und die Photonen- bzw. Elektronenstreuung aus dem Streukernel $K_\beta(x, y, z, \rho_e)$. Sei $\Phi_{\beta,\gamma}$ die Photonenfluenz und $\sigma_{\beta,\gamma}$ der Wirkungsquerschnitt eines Strahlenbündels β für eine Photonwechselwirkung, ergibt sich die Dosisverteilung aufgrund von Photonen als

$$D_{\beta,\gamma}(x, y, z) = \Phi_{\beta,\gamma} \times I_{\beta,\gamma}(z, \rho_e) \times \iint_{(u,v) \in \sigma_{\beta,\gamma}} K_{\beta,\gamma}(u - x, v - y, z, \rho_e) dudv \quad (2)$$

und der dazugehörige Streukernel für Photonen wird über

$$K_{\beta,\gamma}(x, y, z, \rho_e) = \sum_{k=0}^3 c_k(z) \frac{1}{\pi(\sigma_k^d(z))^2} e^{-\frac{x^2+y^2}{(\sigma_k^d(z))^2}} \quad (3)$$

¹Unterschieden werden die primären Photonen, die durch das Auftreffen des Elektronenstrahls auf das Bremstarget entstehen, sekundäre Photonen, die durch Streuung am Ausgleichsfilter bzw. an den Blenden und Kollimatoren entstehen, und sekundäre Elektronen, die durch Streuung von Photonen am Ausgleichsfilter, den Ionisationskammern, den Blenden, dem MLC sowie in Luft entstehen.

²Voxel (**V**olumetric **P**ixel) bezeichnet ein rechteckiges Volumenelement $dV(x,y,z)$ in einem dreidimensionalen Gitter. Es ist das dreidimensionale Analogon zum Pixel einer zweidimensionalen Rastergrafik.

berechnet. c_k sind Wichtungsfaktoren, die die vier Gaußfunktionen des Streukerns auf die gesamte Kernelenergie normieren. σ_k^d entsprechen den jeweiligen Standardabweichungen der Gaußfunktionen und werden in heterogenen Volumina, die aus Voxeln unterschiedlicher Elektronendichten ρ_e bestehen, für die anisotrope Modellierung der Photonenstreuung verwendet. Der Streukern wird durch sie in allen vier möglichen lateralen Raumrichtungen $\{-x, +x, -y, +y\}$ mit der jeweils auftretenden Elektronendichte ρ_e im Verhältnis zur Elektronendichte von Wasser $\rho_{e_{H_2O}}$ skaliert.

$$\sigma_k^d(z) = \sigma_k(z) \times \left(\frac{\rho_{e_{H_2O}}}{\rho_e^{-d}(z)} \right) \text{ für } d \in \{-x, +x, -y, +y\} \quad (4)$$

Sei $\Phi_{\beta,e}$ die Fluenz der sekundären Elektronen und $\sigma_{\beta,e}$ der Wirkungsquerschnitt eines Strahlenbündels β für eine Elektronenwechselwirkung ergibt sich die Dosisverteilung aufgrund von Elektronen als

$$D_{\beta,e}(x, y, z) = \Phi_{\beta,e} \times I_{\beta,e}(z, \rho_e) \times \iint_{(u,v) \in \sigma_{\beta,e}} K_{\beta,e}(u-x, v-y, z, \rho_e) dudv \quad (5)$$

wobei der Streukern für Sekundärelektronen über

$$K_{\beta,e}(x, y, z, \rho_e) = \frac{1}{\pi \sigma_E^2} e^{-\frac{x^2+y^2}{\sigma_E^2}} \quad (6)$$

berechnet wird. σ_E ist eine Konstante, die messtechnisch bestimmt werden muss. [143] Die finale Dosis in einem beliebigen Punkt im Patientenvolumen ergibt sich aus der Superposition der Dosisbeiträge der primären und sekundären Photonenstrahlung (γ_1, γ_2) aus Gleichung (2) sowie der sekundären Elektronenstreuung (e) aus Gleichung (5) für alle Strahlenbündel zu:

$$D(x, y, z) = \sum_{\beta} (D_{\beta,\gamma_1}(x, y, z) + D_{\beta,\gamma_2}(x, y, z) + D_{\beta,e}(x, y, z)) \quad (7)$$

Da die Streukernel aus Gaußschen Funktionen bestehen und die Funktionen für die Photonen- und Elektronenfluenz sowie die Energiedeposition für die einzelnen Wirkungsquerschnitte als konstant angenommen werden können, lassen sich die Faltungen analytisch lösen. Untersuchungen mit Slabphantomen aus heterogenen Medien haben gezeigt, dass die Berechnungen mit dem AAA-Algorithmus im Maximum um weniger als $\pm 1.5\%$ von Messungen abweichen und Isodosenlinien im Bereich hoher Dosisgradienten lateral maximal ± 2 mm im Vergleich zu Messungen verschoben sind. [45, 143] Auch im Bereich niedriger Dichten, z.B. bei Bestrahlungen auf der Höhe der Lunge, bietet der AAA-Algorithmus deutliche Verbesserungen im Vergleich zu seinen Vorgängern [131]. Die Genauigkeit einer komplett Monte-Carlo-simulierten Dosisverteilung kann er allerdings nicht erreichen.

Für die Implementierung des AAA-Algorithmus ist wichtig zu wissen, dass der Konfigurationsalgorithmus von Varian für das Beschleunigermodell Clinac 2300 C/D mit Energien von 6 bis 23 MeV mittels Monte-Carlo-Simulationen aufgesetzt wurde. [163]

Um den AAA-Algorithmus für andere Beschleunigertypen klinisch verwenden zu können, sind Adaptionen bestimmter Parameter nötig, die durch vorgegebenen Messungen bestimmt werden müssen. [143] Siehe hierzu die Auflistung im Anhang in Abschnitt A.1.

2.5.2 Acuros-XB-Algorithmus

Vor allem bedingt durch die immer mehr verwendeten hochkonformalen Bestrahlungstechniken IMRT und VMAT wird die klinische Bestrahlungsplanung technisch immer komplexer und erfordert höchste Genauigkeit und Präzision in der Bestrahlungsplanung und Applikation. Der im vorherigen Abschnitt vorgestellte AAA-Algorithmus erreicht, insbesondere in Bereichen niedriger Dichten und an den Übergängen zwischen Arealen stark unterschiedlicher Dichten, nicht die Genauigkeit eines vollständig Monte-Carlo-simulierten Strahlungstransportes. Die Monte-Carlo-Methode ist aufgrund der langen Rechenzeiten für Photonenbestrahlungen aktuell in der klinischen Bestrahlungsplanungsroutine noch bedingt einsetzbar. Als Alternative wurde der Acuros-XB-Algorithmus entwickelt. [175]

Das makroskopische Verhalten von Strahlungsteilchen, die sich durch Materie bewegen und mit ihr wechselwirken, lässt sich allgemein durch die Boltzmanntransportgleichung beschreiben. Vernachlässigt man die Wechselwirkungen der Teilchen untereinander sowie externe magnetische Felder an einem klinischen Linearbeschleuniger, kann durch die Lösung der linearisierten Form der Boltzmanntransportgleichung unter Berücksichtigung der Strahlungsquelle die deponierte Dosis in einem Patientenvolumen exakt bestimmt werden. Der Acuros-XB-Algorithmus versucht durch die Diskretisierung von Orts- und Winkelkoordinaten sowie der Energie die lineare Boltzmanntransportgleichung explizit zu lösen. [166, S. 582-583]

Für ein Volumen V , in dem eine Dosisdeposition simuliert werden soll, kann das durch die Gleichungen (8) und (9) dargestellte, zeitunabhängige dreidimensionale System von gekoppelten Boltzmanntransportgleichungen aufgestellt werden.

$$\hat{\Omega} \cdot \vec{\nabla} \Phi_{\gamma}(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) + \sigma_{\gamma}(\vec{r}, E) \Phi_{\gamma}(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) = q_{\gamma\gamma} + q_{\gamma} \quad (8)$$

$$\hat{\Omega} \cdot \vec{\nabla} \Phi_e(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) + \sigma_e(\vec{r}, E) \Phi_e(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) - \frac{\partial}{\partial E} (S_R \Phi_e(\vec{r}, E, \hat{\Omega})) = q_{ee} + q_{\gamma e} + q_e \quad (9)$$

$\Phi_{\gamma}(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$ und $\Phi_e(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$ sind dabei die winkelabhängige Photonen- bzw. Elektronenfluenz abhängig vom Ortsvektor $\vec{r} = (x, y, z)$, der Energie E und dem Einheitsrichtungsvektor $\hat{\Omega} = (\mu, \nu, \zeta)$. $\sigma_{\gamma}(\vec{r}, E)$ und $\sigma_e(\vec{r}, E)$ stehen für die makroskopischen totalen Wirkungsquerschnitte der Photonen und Elektronen und $S_R(\vec{r}, E)$ für das restriktive Kollisions- und Strahlungsbremsvermögen der Elektronen. q_{γ} und q_e bezeichnen die äußeren Photonen- und Elektronenquellen. Die von den Photon-Photon-Wechselwirkungen abhängige Photonenquelle $q_{\gamma\gamma}$, die von den Photon-Elektron-Wechselwirkungen abhängige Elektronenquelle $q_{\gamma e}$ sowie die von den Elektron-Elektron-Wechselwirkungen abhängige Elektronenquelle q_{ee} werden wie folgt bestimmt:

$$q_{\gamma\gamma}(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) = \int_0^\infty dE' \int_{4\pi} d\hat{\Omega}' \sigma_{S_{\gamma\gamma}}(\vec{r}, E' \rightarrow E, \hat{\Omega} \cdot \hat{\Omega}') \Phi_\gamma(\vec{r}, E', \hat{\Omega}') \quad (10)$$

$$q_{\gamma e}(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) = \int_0^\infty dE' \int_{4\pi} d\hat{\Omega}' \sigma_{S_{\gamma e}}(\vec{r}, E' \rightarrow E, \hat{\Omega} \cdot \hat{\Omega}') \Phi_{\gamma e}(\vec{r}, E', \hat{\Omega}') \quad (11)$$

$$q_{ee}(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) = \int_0^\infty dE' \int_{4\pi} d\hat{\Omega}' \sigma_{S_{ee}}(\vec{r}, E' \rightarrow E, \hat{\Omega} \cdot \hat{\Omega}') \Phi_e(\vec{r}, E', \hat{\Omega}') \quad (12)$$

$\sigma_{S_{\gamma\gamma}}$ bezeichnet hierbei den makroskopischen differentiellen Photon-Photon-Streuungs-Wirkungsquerschnitt, $\sigma_{S_{\gamma e}}$ den makroskopischen differentiellen Photon-Elektron-Produktionswirkungsquerschnitt und $\sigma_{S_{ee}}$ den makroskopischen differentiellen Elektron-Elektron-Streuungswirkungsquerschnitt.

Die genauen Ansätze des Acuros-XB-Algorithmus für das Lösen der gekoppelten Boltzmanntransportgleichungen werden von Vassiliev et al. [166, S. 584-587] ausführlich beschrieben.

Ist die winkelabhängige Elektronenfluenz einmal bestimmt, ergibt sich die Dosis für jedes Volumenelement i durch

$$D_i = \int_0^\infty dE \int_{4\pi} d\hat{\Omega} \frac{\sigma_{ED_e}(\vec{r}, E)}{\rho} \Phi_e(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) \quad (13)$$

Dabei steht σ_{ED_e} für den makroskopischen Wirkungsquerschnitt der Energiedeposition und ρ für die Dichte des betrachteten Volumenelements. Der Vorteil des Acuros-XB-Algorithmus ist, dass er die energieabhängige Elektronenfluenz im gesamten Patientenvolumen bestimmt und so die Dosis als nachträglich zu berechnende Größe sowohl in Bezug auf Wasser, als auch in Bezug auf das tatsächliche Medium des einzelnen betrachteten Volumenelements berechnen kann. Die hierbei benötigten Materialspezifikationen des Patientenvolumens erhält er durch die Umwandlung der durch das CT gegebenen Hounsfieldwerte in Massendichtewerte und Auslesen der zugehörigen Materialeigenschaften aus Datentabellen der Varian System Database. Der Acuros-XB-Algorithmus ist auf die Genauigkeit und Geschwindigkeit seiner Dosisimulationen optimiert. Die Diskretisierung der Orts- und Winkelkoordinaten sowie der Energie in seinen Berechnungen führt jedoch zu systematischen Fehlern in der berechneten Dosisdeposition. [46, 166] In homogenen Phantomen wurden die Berechnungen der Dosisverteilungen des Acuros-XB-Algorithmus als gleichwertig zum AAA-Algorithmus beurteilt. In inhomogenen Phantomen ergeben sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Algorithmen, wobei die Dosisverteilungen des Acuros-XB-Algorithmus besser mit Messungen und berechneten Dosisverteilungen von Monte-Carlo-Simulationen übereinstimmen, als die des AAA-Algorithmus. [175]

2.5.3 Monte-Carlo-Verfahren

Mathematisch betrachtet ist die Monte-Carlo-Methode ein statistisches Verfahren zur näherungsweise Lösung von Integralen durch numerische Iterationen von Zufallszahlen. Sie basiert auf dem Gesetz der großen Zahlen, welches besagt, dass der

wahre Wert einer Zufallsgröße durch die Berechnung des Mittelwertes vieler voneinander unabhängiger Stichproben dieser Größe ermittelt werden kann [168]. In einer Monte-Carlo-Simulation werden, basierend auf verschiedenen Wahrscheinlichkeitsverteilungen, einzelne mikroskopische Ereignisse mit zufällig gewählten Parameterwerten simuliert, um durch die Simulation sehr vieler solcher Ereignisse die eigentliche Lösung des makroskopischen Problems zu finden. Gemäß dem zentralen Grenzwertsatz ist die Folge der Summenvariablen $Z_1 = X_1; Z_2 = X_1 + X_2; \dots; Z_N = X_1 + X_2 + \dots + X_N$ stochastisch unabhängiger Ereignisse X_i , wie solche, die auf Zufallszahlen basieren, normalverteilt [85]. D.h. für eine unendliche Anzahl an Ereignissen konvergiert ihr an der Streuung relativierter Mittelwert gegen den wahren Wert und ihre Standardabweichung, aufgrund von $\sigma \propto \frac{1}{\sqrt{N}}$, gegen Null. N gibt hierbei die Anzahl an Ereignissen an. [18, 87, 129, S. 7]

In der Strahlentherapie soll die Monte-Carlo-Methode dazu verwendet werden die Trajektorie jedes einzelnen ionisierenden Teilchens, also aller Photonen und Elektronen, durch den Beschleunigerkopf bis in den Patienten zu simulieren und damit die im Patienten applizierte Dosis zu bestimmen.

Monte-Carlo-Codes

Für die Simulation eines Linearbeschleunigers existiert eine Vielzahl verschiedener Monte-Carlo-Codes. Die Codes unterscheiden sich durch ihre Transportalgorithmen, die implementierten Wechselwirkungen, verwendeten Datentabellen für Wirkungsquerschnitte, Geometrien und varianzreduzierenden Techniken. Insgesamt sind sie aus ähnlichen Grundbausteinen aufgebaut. Das in dieser Arbeit verwendete Programm PRIMO basiert auf dem Monte-Carlo-Code PENELOPE [8, 135, 142]. Daher werden im Folgenden die wesentlichen Grundbausteine eines Monte-Carlo-Codes für die Simulation des Strahlungstransports durch einen klinischen Linearbeschleuniger in Bezug auf die Besonderheiten des PENELOPE-Codes beschrieben und teilweise Vergleiche zu anderen Codes wie EGS4 [116], EGSnrc [87], ETRAN [14], GEANT4 [2] und MCNP [22] gezogen.

Zufallszahlengenerator:

In der Monte-Carlo-Theorie nähert man sich der Lösung eines Problems durch wiederholtes Berechnen von Wahrscheinlichkeitsverteilungsfunktionen für sich zufällig ändernde Inputvariablen. Für diese Inputvariablen werden gleichverteilte Zufallszahlen aus dem Intervall $[0,1)$ benötigt, die ein Zufallszahlengenerator erzeugen soll. Aufgrund seiner eigenen Natur kann ein Computer keine echten Zufallszahlen erzeugen, aber es können sogenannte Pseudozufallszahlen z.B. durch die lineare Kongruenzmethode von Derrick Lehmer [101] generiert werden. In PENELOPE wird der Fortran 77 Random Number Generator zum Erzeugen der Zufallszahlen verwendet. [135, S. 7]

Definition der Strahlungsquelle:

Im PENELOPE-Code wird die Strahlungsquelle durch verschiedenen Anfangsbedingungen der Teilchen, wie Teilchenart, Anfangskoordinaten, Flugrichtung, Energie, Ladung und statistisches Gewicht simuliert. [135, S. 299] Alternativ kann die Strahlungsquelle aber auch durch eine virtuelle Quelle [51] simuliert werden.

Geometrie und Materialzusammensetzung:

Abhängig vom gewählten Monte-Carlo-Code können verschiedene Geometrien wie Ebenen, Kugeln, Zylinder, Kegel oder auch kompliziertere Strukturen definiert werden. PENGEOM, das Geometriepaket innerhalb von PENELOPE, erlaubt alle Geometrien deren Oberflächen durch quadratische Gleichungen beschrieben werden können. Für die Materialzusammensetzung eines Objektes wird angenommen, dass sich dieses in einzelne, scharf abgrenzbare, homogene Bereiche einheitlicher Stöchiometrie unterteilen lässt. Die für die Simulation benötigten physikalischen Informationen für diese Bereiche werden dann aus einem Material-Data-File importiert [135, S. 221-265]. Da im Gegensatz zu den chemisch klar definierbaren Beschleunigerkomponenten die Materialzusammensetzung eines Patienten nicht einfach in scharf abgrenzbare Bereiche unterteilt werden kann, wird bei der Simulation des Strahlungstransports durch einen Patienten dieser üblicherweise als ein in Voxel unterteiltes Volumen definiert. Das Material innerhalb jedes einzelnen Voxels folgt dann aus der ihm zugeordneten CT-Zahl $H_V = 1000 \cdot [\frac{\bar{\mu}_V}{\bar{\mu}_{H_2O}} - 1]$. Dabei entspricht $\bar{\mu}_V$ dem mittleren Schwächungskoeffizienten des Voxelmateriale und $\bar{\mu}_{H_2O}$ dem mittleren Schwächungskoeffizienten von Wasser [129, S. 59-65].

Physikalische Modelle und Datentabellen:

Unabhängig vom verwendeten Monte-Carlo-Code werden in der Regel alle durch Photonen hervorgerufenen Wechselwirkungen, wie der Photoeffekt, Compton- und Rayleighstreuung oder Paarbildung, gemäß der geltenden physikalischen Gesetze vollständig simuliert. Elektronen gehen im Vergleich zu Photonen eine sehr viel größere Anzahl an Wechselwirkungen ein. Sie wechselwirken über die Coulombkraft mit der Atomhülle eines Atoms, dem Coulombfeld des Atomkerns und dem Atomkern selbst. Dabei kann es sowohl zu elastischen als auch zu harten und weichen inelastischen Stößen kommen, welche zur Anregung, Ionisation oder Emission von Röntgenstrahlung bzw. Augerelektronen führen. Daher wäre es aufgrund des enormen Rechenaufwandes sehr ineffizient, jede einzelne Elektronenwechselwirkung vollständig zu simulieren. EGS4, EGSnrc, ETRAN, GEANT und MCNP bedienen sich deshalb der 1963 von Berger entwickelten Condensed History Methode [13]. Bei dieser Methode wird jede Elektronenspür in einzelne sogenannte Steps unterteilt und an Stelle der Simulation jeder individuellen Kollision entlang dieser Steps nur der resultierende Energieverlust und die finale Winkelablenkung pro Step bestimmt. Im PENELOPE-Code ist die Condensed History Methode nicht implementiert. Ereignisse mit Elektronen oder Positronen werden hier durch ein gemischtes Simulationsschema [5] beschrieben. Harte Kollisionen, bei denen der Energieverlust

bzw. der Streuwinkel oberhalb zuvor gesetzter Cut-Off-Werte E_{cut} bzw. θ_{cut} liegt, werden explizit simuliert. Weiche Kollisionen, bei denen $E \leq E_{cut}$ bzw. $\theta \leq \theta_{cut}$ gilt, werden durch Techniken der Vielfachstreuung, wie die Random Hinge Methode [48] simuliert. Auf diese Weise kann durch den PENELOPE-Code die Dosis an Grenzschichten verschiedener Materialien besser simuliert werden. [135, S. 161-191]

Da für die Simulation der Wechselwirkungen von Teilchen immer wieder individuelle Wechselwirkungswahrscheinlichkeiten benötigt werden, stellen die meisten Monte-Carlo-Programme Datentabellen zur Verfügung, in denen diese als Wirkungsquerschnitte für verschiedene Teilchenarten, Energien und Materialien aufgelistet sind [129, S. 41-58]. Der Energiebereich innerhalb von PENELOPE reicht von 50 eV bis 1 GeV. Es stehen die gleichen Wechselwirkungen wie im EGS-System zur Verfügung, wobei mit PENELOPE Elektronen und Positronen zusätzlich in externen magnetischen und elektrischen Feldern simuliert werden können [176, S. 389]. Die Wirkungsquerschnitte in PENELOPE basieren auf der Evaluated Photon Data Library [37] und werden durch das Computerprogramm XCOM [15] des National Institute of Standards and Technology (NIST) bereitgestellt. [135, S. 47, 50, 74, 78, 80]

Scoring:

Um aus der Simulation des Teilchentransportes die absorbierte Dosisverteilung zu erhalten, muss im Monte-Carlo-Code eine sogenannte Scoring-Funktion definiert werden. Hierbei werden zwei unterschiedliche Herangehensweisen verfolgt: Zum einen die KERMA-Methode, in der durch die Annahme eines Gleichgewichts an geladenen Teilchen der Energietransport über Elektronen vernachlässigt und somit die Dosis allein über das Produkt der energieabhängigen Photonenfluenz $\Phi_\gamma(E)$ und einer materialabhängigen Funktion $H(E)$ bestimmt wird. Zum anderen kann die Dosis durch Summation der deponierten Energie in einem betrachteten Volume of Interest (VOI) bestimmt werden. PENELOPE verwendet letzteren Ansatz, auf den im Abschnitt zum Monte-Carlo-simulierten Strahlungstransport in PENELOPE noch etwas genauer eingegangen werden soll. [129, S. 75-79]

Approximationen und Varianzreduktion:

Die Effizienz einer Monte-Carlo-Simulation ist definiert als

$$\eta = \frac{1}{\sigma^2 \cdot T} \quad (14)$$

mit σ^2 der statistischen Varianz des Simulationsergebnisses und T der Rechenzeit für N Ereignisse. Da prinzipiell $\sigma^2 \propto \frac{1}{N}$ und $T \propto N$ gilt, ist η unabhängig von der Anzahl an simulierten Ereignissen und es bieten sich zwei Möglichkeiten die Effizienz einer Monte-Carlo-Simulation zu steigern:

Erstens können Approximationen gemacht werden, die direkt die Rechenzeit pro Ereignis verkürzen. Beispiele hierfür sind die Condensed History Methode, die KERMA-Approximation oder das Verwenden von Cut-off-Energien bzw. Cut-off-Winkeln. Zweitens kann die Effizienz durch Reduktion der statistischen Varianz der Simulation gesteigert werden. Die Grundidee dabei beruht auf der Tatsache, dass eine gegebene

ne Wahrscheinlichkeitsverteilung, z.B. die einer bestimmten Energiedeposition in einem Voxel, beliebig verändert werden kann, wenn sich die zugehörige Variable, in diesem Fall die deponierte Energie, ebenfalls so verändert, dass ihr Mittelwert gleich bleibt. Werden Teilchen, die sich z.B. zu weit vom Zielvolumen entfernen, als dass sie noch signifikant zur Energiedeposition beitragen würden, bedingt durch die gewählte Wahrscheinlichkeitsverteilung in der Simulation nicht weiter berücksichtigt, wird die Varianz der Simulation bei gleichbleibender Dauer reduziert. Anders ausgedrückt kann eine gewünschte Unsicherheit der Dosisverteilung im Patienten in einer kürzeren Simulationsdauer erzielt werden. [129, S. 13, 80]

Beide Herangehensweisen die Effizienz einer Monte-Carlo-Simulation zu steigern haben ihre Vorzüge, aber auch ihre Schwierigkeiten und Gefahren. Die applizierte Photonenenergie kann durch das Verwenden von zu kleinen Cutt-off-Werten schnell unterschätzt werden und varianzreduzierende Techniken können dazu führen, dass Teilchenspuren nicht betrachtet werden, die für die finale Dosisverteilung relevant gewesen wären. Es ist daher sehr wichtig bei jeder Vereinfachung zur Erhöhung der Simulationseffizienz den Effekt auf die finale Dosisverteilung abzuschätzen und die Vereinfachung selbst zu rechtfertigen. [129, S. 89-90] Innerhalb von PENELOPE stehen die varianzreduzierenden Techniken Particle Splitting, Russian Roulette und Interaction Forcing zur Verfügung, die in der Veröffentlichung von Salvat et al. genauer erläutert werden. [135, S. 42-45].

Monte-Carlo-simulierter Strahlungstransport in PENELOPE

Innerhalb einer Simulation wird die Spur jedes einzelnen Strahlungsteilchens von der Strahlungsquelle, durch den Beschleunigerkopf bis in den Patienten, durch eine Sequenz zufälliger, freier und ungestörter Bewegungen dargestellt. Diese Bewegungen werden von Wechselwirkungen, in denen das Teilchen je nach Wechselwirkungsprozess seine Richtung ändert, Energie verliert oder Sekundärteilchen erzeugt, unterbrochen. Die Wahrscheinlichkeit der verschiedenen Wechselwirkungsprozesse ist durch den jeweiligen differentiellen Wirkungsquerschnitt gegeben. Dieser bestimmt die Wahrscheinlichkeitsverteilungsfunktionen der Zufallsvariablen, die die Teilchenspuren charakterisieren. Dazu gehören die mittlere freie Weglänge zwischen aufeinanderfolgenden Wechselwirkungen, die Art der Wechselwirkung, der Energieverlust und der Ablenkwinkel durch die Wechselwirkung sowie der Anfangszustand eines emittierten Sekundärteilchens.

Sobald die Wahrscheinlichkeitsverteilungsfunktionen der einzelnen Zufallsvariablen bekannt sind, können viele verschiedene Ereignisse unterschiedlicher Teilchenspuren im Beschleunigerkopf und Patienten mit Hilfe eines Zufallszahlengenerators simuliert werden. Die Simulation einer Teilchenspur endet, sobald das betrachtete Teilchen das VOI verlässt oder seine Energie die Energie E_{cut} unterschreitet. [135, S. 1-37] Für die Ermittlung der deponierten Dosis im Patienten wird in PENELOPE nach dem Ansatz der Summation der deponierten Energie in jedem Ereignis für jede stattgefundene

Wechselwirkung über den Energieerhaltungssatz

$$E_{in} - E_{WW} = E_{out} \quad (15)$$

die während dieser Wechselwirkung abgegebene Energie E_{WW} bestimmt. Hierbei bezeichnet E_{in} die Energie der in das VOI eintretenden und E_{out} die Energie der das VOI verlassenden Teilchen.

Die deponierte Dosis im VOI ergibt sich unter der Annahme, dass es in einem Ereignis zu insgesamt n Wechselwirkungen gekommen ist, zu

$$D = \frac{\sum_{i=1}^n E_{WW_i}}{m_{VOI}} \quad (16)$$

wobei m_{VOI} für die Masse des simulierten VOI steht. Bei einer ausreichend großen Anzahl an Ereignissen kann somit eine quantitative Aussage über den gesamten Strahlungstransportprozess und die applizierte Dosis im Patienten durch Mittelung über die simulierten Ereignisse getroffen werden [129, S. 7-8].

Phase-Space-Files

Phase-Space-Files (PSFs) sind Datenpakete, die alle wichtigen Informationen Monte-Carlo-simulierter Teilchen in einem Linearbeschleuniger, wie deren Raumkoordinaten, Energien, Teilchenarten, Impulse, entstandene Sekundärteilchen und ihr statistisches Gewicht enthalten. Die Grundidee bei der Entwicklung der PSFs war es, dass der Teil eines Beschleunigerkopfes oberhalb der Blenden feldunabhängig ist und deshalb das Ergebnis einer ausführlichen Monte-Carlo-Simulation dieses Bereiches für die Simulation verschiedener Feldgeometrien immer wieder verwendet werden kann. Aus Konsistenzgründen weisen alle im PSF gespeicherten Variablen ein von der International Atomic Energy Agency (IAEA) standardisiertes Datenformat auf. [27, S.8]

Da die technische Weiterentwicklung des feldunabhängigen Teils eines Beschleunigerkopfes immer mehr zur Kerntechnologie vieler moderner Linearbeschleuniger wird, hat sich unter anderem die Firma Varian dazu entschlossen, die genauen geometrischen Details und verwendeten Materialien der Beschleunigerkopfkomponten oberhalb der Blenden des TrueBeam-Beschleunigers ihren Kunden nicht mehr zur Verfügung zu stellen [155]. Für eine Monte-Carlo-basierte Simulation eines Beschleunigers sind allerdings gerade diese Angaben von zentraler Bedeutung. Um den TrueBeam-Nutzern trotzdem eine korrekte Monte-Carlo-Simulation ihres Beschleunigers zu ermöglichen, hat Varian daher den feldunabhängigen Teil des TrueBeam-Beschleunigers, von der Elektronenkanone bis zu einer Ebene direkt oberhalb der Blenden, mit Hilfe des Parmela-Codes [178] und des Monte-Carlo-Codes Geant4 [2] simuliert [35] und stellt die dabei aufgenommenen PSFs über die Website www.myvarian.com/montecarlo im Format der IAEA zur Verfügung.

PRIMO

Die Computersoftware PRIMO simulation system [130] ermöglicht Monte-Carlo-basiert die Simulation von klinischen Linearbeschleunigern (siehe Tabelle A.1 im Anhang). Die Berechnung von Dosisverteilungen erfolgt in Wasserphantomen oder importierten CT-Datensätzen im DICOM-Format. Wie in Abb. 10 zu sehen, wird in PRIMO der Beschleunigerkopf in drei Segmente unterteilt. Diese können nach Wahl des gewünschten Beschleunigermodells und Operation Mode entweder gemeinsam in einem Schritt oder einzeln nacheinander simuliert werden. Stoppkriterien wie die Anzahl an simulierten Ereignissen, die Dauer der Simulation oder die Dosisunsicherheit beenden die Simulation.

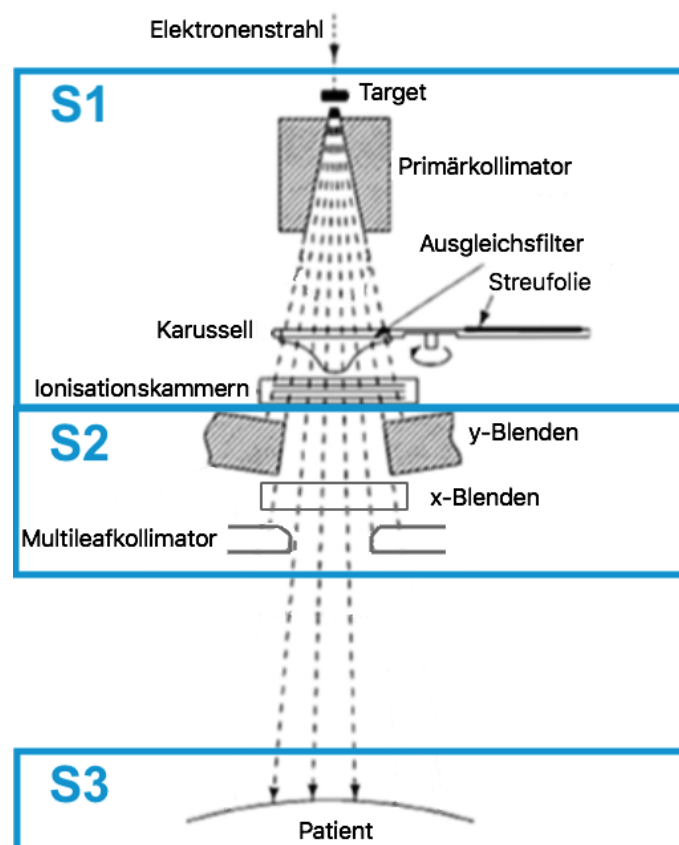


Abbildung 10: Unterteilung des Elektronenlinearbeschleunigerkopfes in die drei Segmente S1, S2 und S3 für die Simulation in PRIMO [130]. (Grafik aus Karzmark et al. [86, S. 146] abgewandelt)

S1: Simulation des Primärstrahls

Durch das erste Segment wird der obere Teil des Beschleunigerkopfes simuliert. Vom Bremstarget bis einschließlich der Ionisationskammer kann der Beschleunigerkopf

durch eine feste zylindersymmetrische Geometrie beschrieben werden. D.h. sobald die Parameter des Primärstrahls, wie die nominelle Energie, die Anfangsenergie, die Strahldivergenz und die Halbwertsbreite (FWHM) der Energie bzw. des zentralen Brennpunktes (spot size) feststehen, kann Segment 1 einmal für sehr viele Ereignisse simuliert werden und das so erzeugte PSF für verschiedene Simulationen der Segmente 2 und 3 verwendet werden. Alternativ können an Stelle der S1-Simulation auch externe PSFs für das entsprechende Beschleunigermodell in PRIMO importiert werden.

S2: Simulation der Strahlungsfelder

Mit Segment 2 wird der untere Teil des Beschleunigerkopfes, der alle beweglichen Komponenten umfasst, simuliert. Durch Einstellen unterschiedlicher Gantry-, Kollimator- und Couchwinkel sowie Blenden- bzw. Lamellenpositionen können in PRIMO Strahlungsfelder verschiedener Größen und Formen simuliert werden.

S3: Berechnung der Dosis

Die Dosisverteilung in PRIMO kann entweder in einem Wasserphantom oder in einem importierten CT-Datensatz berechnet werden. Wird ein CT-Datensatz importiert, konstruiert PRIMO aus den DICOM-Daten eine in Voxel unterteilte Geometrie. Des Weiteren werden die im DICOM-File angegebenen Hounsfieldwerte über eine CT-Scanner-Kalibrierkurve Massendichtewerten zugeordnet, sodass jedem einzelnen Voxel des CTs gemäß der Threshold Methode ein bestimmtes Material zugeordnet werden kann [47, 149].

Für die Simulation des Varian TrueBeam-Beschleunigers mit Ausgleichsfilter bei 6 MV kann in PRIMO der Beschleunigertyp Clinac 2100 verwendet werden. Im Rahmen einer dieser Dissertation vorangegangenen Masterarbeit [16] wurde der konkrete TrueBeam-Beschleuniger der Universitätsmedizin Mainz (UM MZ) in PRIMO kommissioniert. D.h. es wurden in PRIMO die Einstellungen ermittelt, für die Stehfelder verschiedener Feldgrößen, bestmögliche Übereinstimmungen zwischen in einem Wasserphantom gemessenen und in PRIMO simulierten Tiefendosiskurven und Querprofilen zeigten. Für die Analyse der Tiefendosiskurven wurden die Dosiswerte in 10 cm und 20 cm Tiefe (D_{10} und D_{20}) sowie der mittlere Gammaindex vor und hinter dem Dosismaximum untersucht. Im Hinblick auf die Übereinstimmung der gemessenen und simulierten Querprofile wurde zum einen die Symmetrie des Bestrahlungsfeldes durch den Abstand zur Zentralachse bei 50 % der Dosis, zum anderen die mittleren Gammawerte innerhalb und außerhalb des Feldes sowie im Halbschatten betrachtet. Für alle Analysen wurde ein Akzeptanzkriterium für die Gammaanalyse von $\Delta d_M = 2$ mm und $\Delta D_M = 2$ % gewählt. Es stellte sich heraus, dass sich über alle Feldgrößen und Tiefen hinweg eine deutlich bessere Übereinstimmung zwischen den gemessenen und simulierten Daten zeigt, wenn an Stelle der S1-Simulation in PRIMO PSFs von Varian in PRIMO importiert werden. Für die Simulationen in dieser Arbeit wurde deshalb mit dem Datenpaket *TrueBeam_version2_6MV* von Varian gearbeitet.

2.5.4 Analytisches Modell

Die mittlerweile zum Standard gehörenden komplexeren Bestrahlungstechniken IMRT und VMAT steigerten in der Vergangenheit neben den Bestrahlungen mit Protonen und schweren Ionen die Heilungsraten von Krebspatienten enorm. Ihre hohe Dosiskonformalität um das bestrahlte Zielvolumen hat jedoch den Preis, eines größeren bestrahlten Patientenvolumens sowie einer höheren peripheren Dosis. [127] Die erhöhte Dosisbelastung weiter vom Bestrahlungsfeld entfernt liegender Gewebe und Organe kann Sekundärmalignome in diesen Strukturen zur Folge haben. [52, 66] Die Dosisberechnungsalgorithmen vieler Bestrahlungsplanungssysteme bestimmen die Dosis nur bis zu einem bestimmten Abstand zum Bestrahlungsfeld. [114] Das Ziel der Entwickler des Analytischen Modells (AM) [70] war es daher ein Modell zu entwickeln, welches die Streudosis eines kommerziellen 6 MeV Linearbeschleunigers auch deutlich außerhalb des Bestrahlungsfeldes simuliert. [69] Das Programm läuft als Plugin im Eclipse-System und befindet sich aktuell noch in der Entwicklungsphase.

Erstellung der Ganzkörper-CT-Datensätze

Im ersten Schritt muss das für die Bestrahlungsplanung vorhandene Planungs-CT eines Patienten, welches sich auf die unmittelbare Umgebung des zu bestrahlenden Zielvolumens beschränkt, auf ein Ganzkörper-CT (GK-CT) erweitert werden. Dem Analytischen Modell steht hierfür eine Phantomdatenbank bestehend aus 64 männlichen und 64 weiblichen computergestützten, menschlichen Phantomen verschiedenen Alters, unterschiedlicher Körpergröße und variierenden Gewichts zur Verfügung. Die CT-Daten sowie ihre zugehörigen Structure Sets mit den einzeln eingezeichneten Organen liegen im DICOM-Format vor. Es erfolgt eine rigide Registrierung des Planungs-CTs mit dem durch den Anwender ausgewählten virtuellen Phantom-CT-Datensatz.

Während des Fusionsprozesses der beiden Datensätze wird eine im Planungs-CT des Patienten vollständig erfasste Organstruktur über ihren Massenschwerpunkt an der im Phantomdatensatz entsprechenden Organstruktur ausgerichtet und die beiden Datensätze an den Enden des Planungs-CTs zusammengeführt. Auf diese Weise entsteht eine hybride Patienten-Phantom-Geometrie, ein Ganzkörper-CT-Datensatz bestehend aus dem Planungs-CT des Patienten und den Phantomdaten. In dieser Hybridstruktur wird für die folgende Dosisberechnung die Massendichte der Lunge gleich Luft, die aller anderen Organe gleich Wasser gesetzt.

Die Ganzkörperdosis setzt sich zusammen aus der ursprünglichen Dosisberechnung auf dem Planungs-CT mittels AAA-Algorithmus und einer zusätzlich berechneten Out-of-field-Dosis. Beide dreidimensionalen Dosisvolumina werden entlang der 5 %-Isodose zusammengeführt. [70, S. 160-162]

Berechnung der Out-of-field-Dosis

Die Dosis im Out-of-field-Bereich $D_{out-of-field}$ setzt sich allgemein aus drei Teilen von Streudosen zusammen:

$$D_{out-of-field} = D_{Patient} + D_{Kollimator} + D_{leakage} \quad (17)$$

$D_{Patient}$ wird verursacht durch die Comptonstreuung der primären Photonen im Patienten, $D_{Kollimator}$ entsteht durch Streuung des primären Photonenstrahls im Beschleunigerkopf und $D_{leakage}$ entspricht der absorbierten Dosis von Photonen, die vom Beschleunigertarget ausgehend durch die Abschirmung des Beschleunigerkopfes entweichen. [132]

Bestimmung der Streudosis aufgrund des Patienten

Im Rahmen des Analytischen Modells wird die Quelle der Streudosis im Patienten als Scheibe mit Radius R_{iso} angenommen, die aus infinitesimal kleinen Streuquellen der Stärke d besteht. Die Streudosis entlang einer Linie senkrecht zu dieser gedachten Scheibe in der Entfernung Z lässt sich analytisch in Polarkoordinaten über

$$\begin{aligned} D_{Patient}(Z) &= d \cdot \int_0^{2\pi} \int_0^{R_{iso}} |r| \cdot \frac{e^{-\mu(E_{Patient}) \cdot s}}{s^2} dr d\varphi \\ &= 2\pi d \left\{ E_i(\mu(E_{Patient}) \cdot Z) - E_i\left(\mu(E_{Patient}) \cdot \sqrt{Z^2 + R_{iso}^2}\right) \right\} \end{aligned} \quad (18)$$

ausdrücken. E_i steht hierbei für die exponentielle Integralfunktion, $\mu(E_{Patient})$ für den Schwächungskoeffizienten des durchquerten Mediums mit der Energie $E_{Patient}$ und s für die Weglänge, die die Photonen im Medium zurücklegen. [69, S. 1956] In der Realität haben die Bestrahlungsfelder eine endliche Größe. Nimmt man an, dass das Patientenvolumen einem Zylindervolumen der Länge L entspricht und die Streustrahlung im Patienten unter isotropen Streuwinkeln entsteht, lässt sich das bestrahlte Patientenvolumen als ein Teilvolumen dieses Zylinders approximieren. Es folgt

$$\begin{aligned} D_{Patient}(Z) &= d \cdot \int_{-L}^0 \int_0^{2\pi} \int_0^{R_{iso}} |r| \cdot \frac{e^{-\mu(E_{Patient}) \cdot s}}{s^2} dr d\varphi dz \\ &\approx d \sum_{z=0}^L 2\pi \left\{ E_i(\mu(E_{Patient}) \cdot (Z + z)) \right. \\ &\quad \left. - E_i\left(\mu(E_{Patient}) \cdot \sqrt{(Z + z)^2 + R_{iso}^2}\right) \right\} \end{aligned} \quad (19)$$

Das Energiespektrum eines 6 MeV Linearbeschleunigers zeigt einen Peak bei 1.5 MeV [96]. In diesem Energiebereich berechnet die Klein-Nishina-Formel [89] mehr vorwärts als rückwärts gerichtete Comptonstreuung. Um dem geringeren Rückstreuungsanteil Rechnung zu tragen, wird die Länge des distalen, bestrahlten Patientenvolumens mit einem Faktor $C_B(E_{Feld}) \leq 1$ skaliert. [69, S. 1957]

Die Fluenz eines den Patienten durchdringenden Photonenstrahls zeigt eine Proportionalität von $\Phi \sim \frac{e^{-l_{Tiefe} \cdot \mu(E_{Feld})}}{l_{Quelle}^2}$. Hierbei ist l_{Tiefe} die Tiefe des Patienten entlang des

Zentralstrahls und l_{Quelle} der Abstand vom betrachteten Punkt im Patienten zur Strahlungsquelle. Es wird angenommen, dass die Größe der Patientenstreuung an einem Punkt im Patientenkörper mit einer Projektion $R(x, y, \theta)$ proportional zur Fluenz in der Tiefe $\frac{1}{2R}$ ist. θ steht hierbei für den Gantrywinkel, unter dem das Bestrahlungsfeld auf den Patienten gerichtet ist. Daraus ergibt sich eine normierte Fluenzänderung relativ zum Isozentrum von

$$H(x, y, E_{Feld}, \theta) = e^{-\frac{1}{2}(R(x,y,\theta)-R_{iso}(\theta))\mu(E_{Feld})} \cdot \left(\frac{SSD + \frac{1}{2}R_{iso}(\theta)}{SSD + \frac{1}{2}R(x, y, \theta)} \right)^2 \quad (20)$$

wobei SSD den Fokus-Oberflächen-Abstand beschreibt. [69, S. 1957]

Für ein rechtwinkliges Strahlungsfeld der Breite W_p eines lateral zum Zentralstrahl verschobenen Punktes $S(X, Y, \theta)$ lässt sich für die Bestimmung der Streudosis aufgrund des Patienten, der unter einem Gantrywinkel θ eine Länge $R_d(\theta)$ aufweist, Gleichung (19) weiterentwickeln zu:

$$D_{Patient} = D_{Patient}(W, L, X, Y, Z, E_{Feld}, \theta, D_{iso}) \quad (21)$$

$$= D_{iso} \cdot d(X, Y, E_{Feld}, \theta) \cdot \sum_{z=0}^L F_p \left(\frac{W_p(W, L, X, Y, Z, \theta, z)}{W_0}, E_{Feld} \right) \left\{ E_i \left(\mu(E_{Patient}(E_{Feld})) \sqrt{(Z+z)^2 + S(X, Y, \theta)^2} \right) - E_i \left(\mu(E_{Patient}(E_{Feld})) \sqrt{(Z+z)^2 + S(X, Y, \theta)^2 + (R(X, Y, \theta) + (R_d(\theta) - R(X, Y, \theta))C_B(E_{Feld}))^2} \right) \right\}$$

$$F_p = F_p \left(\frac{W_p(W, L, X, Y, Z, \theta, z)}{W_0}, E_{Feld} \right) = \left(\frac{W_p}{W_0} \right)^{C_W(E_{Feld})}, \quad W_0 = 10 \text{ cm} \quad (22)$$

$$d = d(X, Y, E_{Feld}, \theta) = C_N(E_{Feld}) \cdot H(X, Y, E_{Feld}, \theta) \quad (23)$$

Der Schwächungskoeffizient $\mu(E_{Patient}(E_{Feld}))$ wird teilweise aus publizierten Tabellen [19] übernommen und teilweise wie die Konstanten $C_N(E_{Feld})$ und $C_B(E_{Feld})$ sowie die Funktion $F_p\left(\frac{W_p}{W_0}\right) \sim \int_{\phi(W)} d\phi$, die die relative Änderung der Streudosis in Bezug auf die Winkelsegmente des Zylinders beschreibt, experimentell bestimmt. Die Normierungskonstante $C_N(E_{Feld})$ wird in einem Abstand Z_0 von der Feldgrenze unter der Bedingung, das im Isozentrum in einer Tiefe von $R_{iso} = R_0$ bei einer Feldgröße von $L_0 \times W_0$ und einer Feldenergie E_{Feld} eine Dosis von 1 Gy appliziert wird, bestimmt. [69, S. 1958]

Bestimmung der Kollimatorstreudosis sowie Beschleunigerkopfleakage

Für die Modellierung der Kollimatorstreudosis sowie der Leakagestreudosis aus dem Beschleunigerkopf orientiert sich das Analytische Modell an dem Modell von Benadjaoud et al. [11]. Einfache Funktionen $G(z_{iso}) \sim MU$ werden verwendet, um die

Streudosen aufgrund der Wechselwirkungen mit den Komponenten des Linearbeschleunigerkopfes entlang der medialen Patientenachse zu berechnen. z_{iso} steht für die Entfernung des Berechnungspunktes zum Isozentrum des Linearbeschleunigers. Es wird angenommen, dass sich beide Streudosis Komponenten im Vakuum in transaxialer Richtung nicht verändern. Für die Kollimatorstreuung geht man davon aus, dass ihr Ursprung in den Kanten der Blendenpaare bzw. des MLCs liegt. [69, S. 1958-1959] Es ergibt sich

$$\begin{aligned} D_{Kollimator} &= D_{Kollimator}(W, L, W_{MLC}, x, y, z_{iso}, E_{Feld}, \theta, MU) \\ &= MU \cdot \left(F_K(W, L, W_{MLC}, E_{Feld}) \cdot G_{Kollimator}(z_{iso}, E_{Feld}) \right) \quad (24) \\ &\quad \cdot e^{-l_{Kollimator}(x, y, z_{iso}, \theta) \cdot \mu(E_{Kollimator}(E_{Feld}))} \end{aligned}$$

$$F_K(W, L, W_{MLC}) = \frac{W}{W_G} \cdot \frac{L}{L_G} \cdot \left(C_1 + C_2 \cdot \frac{W_{MLC}}{W} \right) \quad (25)$$

$$G_{Kollimator}(z_{iso}) = C_3 \cdot z_{iso}^{C_4} \left(1 + C_5 \cdot e^{-\left(\frac{z_{iso} - C_6}{C_7} \right)^2} \right) \quad (26)$$

wobei W_{MLC} für die durch den MLC definierte Feldbreite steht. MU entspricht der Anzahl an abgestrahlten Monitoreinheiten. $l_{Kollimator}(x, y, z_{iso}, \theta)$ beschreibt die Trajektorien der Strahlungsteilchen durch das Medium mit dem Schwächungskoeffizienten $\mu(E_{Kollimator})$. Der Schwächungskoeffizient wird als konstant angenommen und genau wie $G_{Kollimator}(z_{iso})$ als auch die Funktion $F_K(W, L, W_{MLC})$ und die energieabhängigen Konstanten C_1, C_2, C_3, C_4 und C_5 experimentell bestimmt. W_G und L_G stehen für die Feldbreite bzw. -länge bei der $G_{Kollimator}$ bestimmt wird. [69, S. 1959] Die Leakagestreudosis ist unabhängig von der Feldgröße [11], ihr Ursprung liegt im Beschleunigertarget [32, 173]. Sie lässt sich durch

$$\begin{aligned} D_{leakage} &= D_{leakage}(x, y, z_{iso}, E_{Feld}, \theta, MU) \\ &= MU \cdot G_{leakage}(z_{iso}, E_{Feld}) \cdot e^{-l_{leakage}(x, y, z_{iso}, \theta) \cdot \mu(E_{leakage}(E_{Feld}))} \quad (27) \end{aligned}$$

$$G_{leakage}(z_{iso}) = C_8 + C_9 \cdot z_{iso} \quad (28)$$

bestimmen. $l_{leakage}(x, y, z_{iso}, \theta)$ beschreibt die Trajektorien der Strahlungsteilchen durch das Medium mit dem Schwächungskoeffizienten $\mu(E_{leakage})$. Der Schwächungskoeffizient wird ebenfalls als konstant angenommen und wie $G_{leakage}$ und die Konstanten C_8 und C_9 experimentell bestimmt. [69, S. 1959]

Eine genauere Beschreibung, wie die Messungen zur Bestimmung der Konstanten erfolgten, sowie weiterführende Erklärungen und Abbildungen zum Analytischen Modell finden sich in der Publikationen von Hauri et al. [69, 71] sowie der Dissertation von Hauri [68]. Als Verifikation des Analytischen Modells wurde für verschiedene Bestrahlungspläne die Gesamtkörperdosis eines anthropomorphen Aldersonphantoms [77] simuliert und mit den Dosismessungen von 183 gleichmäßig im Phantom

verteilten Thermolumineszenzdetektoren (TLD) verglichen. [69, S. 1960]. Für einfache Stehfeldpläne ergab sich ein 95 %-Konfidenzintervall zwischen den simulierten und gemessenen Dosiswerten von $\pm 10\%$. [69, S. 1964]

2.6 Therapieoptimierungsstudien

Um Zusammenhänge zwischen strahlentherapeutischen Behandlungen und Sekundärmalignomen zu finden, bietet es sich an, Bestrahlungen im Kindesalter retrospektiv zu betrachten, da es für diese Patienten einen großen Nachbeobachtungszeitraum gibt und Kinder aufgrund ihrer erhöhten Zellteilungsaktivität eine höhere Strahlensensitivität als Erwachsene aufweisen. Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit einer reduzierten Lebenserwartung aufgrund eines Zweitmalignoms bei Kindern besonders hoch. Um einen großen Nachbeobachtungszeitraum analysieren zu können, muss für die retrospektiven Analysen weit in die Vergangenheit zurückgegangen und Patienten aus frühen Jahren betrachtet werden. Dabei kann es schwierig sein valide Informationen aus dieser Zeit über die Behandlung der Patienten zu bekommen.

Betrachtet man Patienten, die vor dem Jahr 2000 bestrahlt wurden, ist es nicht unüblich, dass Bestrahlungspläne nicht auf dreidimensionalen CT-Datensätzen berechnet vorliegen. Auf Basis handschriftlicher Dokumentation und planaren Röntgenfilmaufnahmen müssen die Behandlungen rekonstruiert werden. Auch wenn die Bestrahlungsplanung von Patienten auf dreidimensionalen CT-Datensätzen grundsätzlich erfolgt ist, darf man nicht davon ausgehen, dass diese direkt zugänglich sind. Im klinischen Betrieb werden Bestrahlungsplanungssysteme geupdated oder durch Software anderer Hersteller ersetzt. Es kann daher sein, dass die CT-, RT-Struct-, RT-Plan- und RT-Dose-Daten eines Patienten prinzipiell vorliegen, für die Betrachtung der Dosis im aktuellen Planungssystem allerdings neu verknüpft oder unter Zuhilfenahme von ausgedruckten Bestrahlungsplänen rekonstruiert werden müssen. Selbsterklärend treten hierbei Schwierigkeiten auf, sobald Behandlungen nicht ordentlich dokumentiert wurden oder die Unterlagen unvollständig vorliegen.

Jeder Patient ist individuell und so auch sein Tumor und die für ihn geplante Strahlentherapie. Eine Möglichkeit einheitliche Bestrahlungen zu untersuchen bieten Therapieoptimierungsstudien (TOS). Diese Studien sind ursprünglich dazu gedacht, die Therapie einer bestimmten Erkrankung zu verbessern. Durch das Anwenden standardisierter Behandlungskonzepte in unterschiedlichen Studienzentren, sollen verschiedene Studienarme ohne Intragruppenstörvarianz durch Behandlungsunterschiede in verschiedenen Therapiezentren vergleichbar gemacht werden. Im Bereich der Strahlentherapie wird in Therapieprotokollen genau festgeschrieben, auf welche Art und Weise die Patienten, die in die Studie eingeschlossen sind, bestrahlt werden sollen. Die Daten über die Bestrahlung müssen von deutschen Kliniken aufgrund des Strahlenschutzgesetzes 30 Jahre lang aufbewahrt werden. In der Nachsorge werden die Patienten in regelmäßigen Abständen untersucht und so Nebenwirkungen sowie Sekundärmalignome dokumentiert. Diese Informationen aus drei verschiedenen TOS werden benutzt, um die Bestrahlungen von Kindern zu rekonstruieren und die Strahlenbelastung in Risikoorganen mit häufig auftretenden Sekundärmalignomen genauer zu analysieren.

2.6.1 DAL-HD-90-Studie

Im Rahmen der DAL-HD-90-Studie [139] wurde in den Jahren von 1990 bis 1995 als multizentrische TOS in Deutschland, Österreich und der Schweiz die Kombination von Radio- und Chemotherapie von Hodgkinpatienten untersucht. Ziel war es bei gleichbleibend hohen Überlebensraten Nebenwirkungen und Spätfolgen aufgrund der Toxizität der Therapien zu reduzieren. Konkret für die Strahlentherapie, auf die sich im Folgenden begrenzt wird, bedeutete dies eine Reduktion der Standarddosis von 30 Gy auf 25 Gy.

Primär befallene Lymphknotenregionen sowie extralymphatische Lokalisationen wurden in zusammenhängenden Zielvolumen mittels opponierender Gegenfelder aus 0° und 180° bestrahlt, wobei Toleranzgrenzen für Lunge, Leber und Nieren eingehalten werden sollten. Die Feldgrenzen für die Bestrahlung des einzelnen Studienpatienten richteten sich nach der patientenindividuellen anatomischen Lage und Größe der befallenen Lymphknoten. Abb. 11 zeigt exemplarisch drei verschiedene Feldkonfigurationen bei cervikalem und supraklavikulärem Lymphknotenbefall. Abhängig von der anatomischen Lage, z.B. in Relation zur Wirbelsäule, sollte diese ebenfalls im Bestrahlungsfeld enthalten sein oder nicht. Im Studienprotokoll sind weitere Feldgrenzenbeispiele für die Morbus Hodgkin Bestrahlung bei intrathorakalem, paraaortalem oder iliakalem Lymphknotenbefall sowie verschiedene Kombinationen von befallenen Lymphknotengebieten dargelegt. [88, 139]

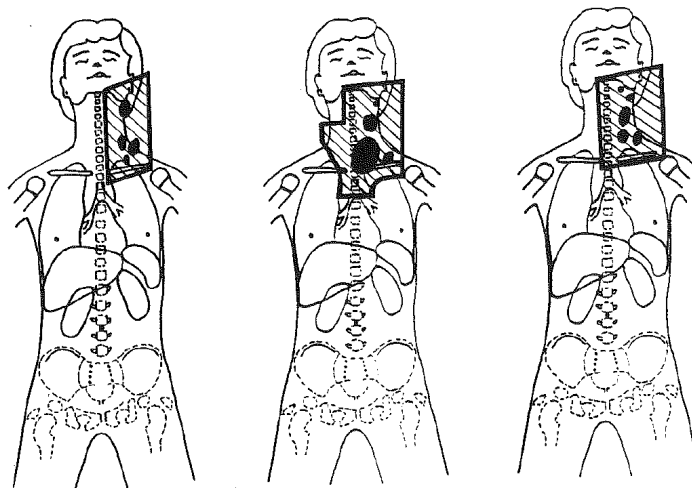


Abbildung 11: Feldgrenzenbeispiele für eine Morbus Hodgkin Bestrahlung im Rahmen der DAL-HD-90-Studie bei einseitigem Befall der cervicalen und supraklavikulären Lymphknoten. (Grafik entnommen aus Schellong et al. [139, S. 56])

Die Bestrahlungsindikation für Läsionen im Bereich der Lungen und Nieren wurde in Abhängigkeit des Ansprechens auf die vorangegangene Chemotherapie und auf Basis

aktueller Bildgebung gestellt. Wurde ein völliges Verschwinden der Tumorherde in Lunge bzw. Niere beobachtet, sollten diese Organe nicht bestrahlt werden. Je nach Tumorstadium, Ansprechen auf die vorangegangene Chemotherapie und Ausdehnung der Zielvolumina wurde eine Gesamtdosis von 20 Gy bis 35 Gy appliziert. Die Einzeldosis sollte standardmäßig 1.80 Gy betragen, wurde allerdings abhängig vom Alter des Patienten, der Größe des Zielvolumens sowie der Lage des Zielvolumen relativ zu den Organen Lunge, Leber und Niere eskaliert bzw. deeskaliert. [139, 88]

2.6.2 CoALL-Studie

Die CoALL-Studie [74] beschäftigte sich von 1997 bis 2009 als multizentrische TOS in Deutschland vorrangig mit der Reduktion von Nebenwirkungen und Spätfolgen induziert durch Chemotherapeutika in der Therapie von pädiatrischer, akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL). Kinder ohne ZNS-Befall erhielten im Rahmen dieser Studie, wie in Abb. 12 zu sehen, eine präventive Gesamtschädelbestrahlung mit einer verordneten Gesamtdosis von 12 Gy und einer Einzeldosis von 1.50 Gy. Über laterale Gegenfelder aus 90° und 270° wurde das gesamte Neurocranium einschließlich des

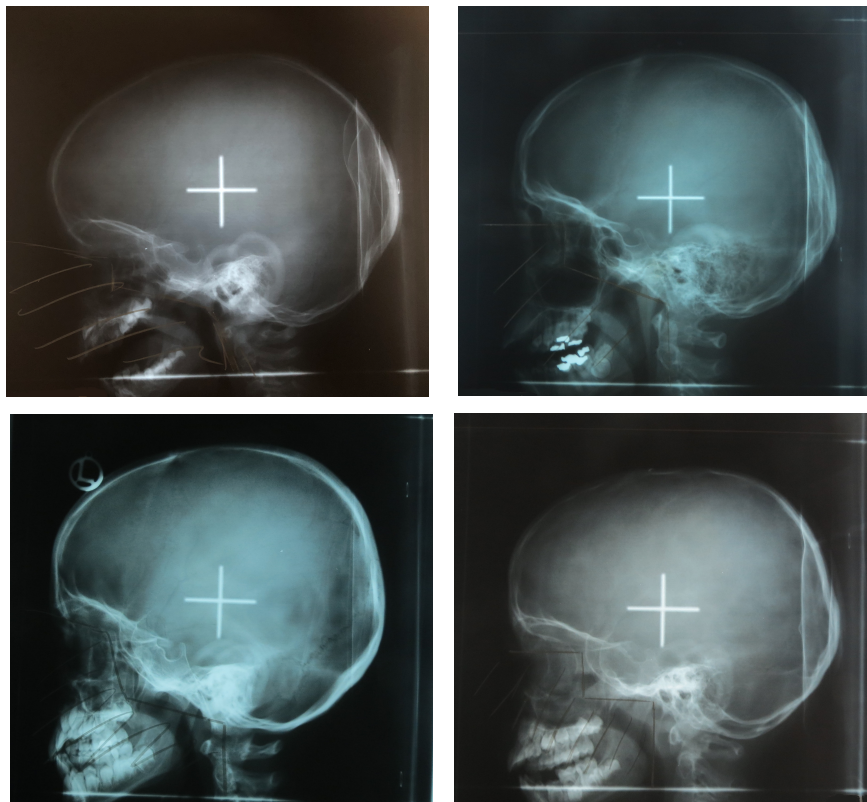


Abbildung 12: Laterale Röntgenfilmaufnahmen verschiedener Gesamtschädel von CoALL-Studienpatienten mit eingezeichneten Bestrahlungsfeldgeometrien.

zweiten Halswirbels (C2), der Retrobulbarräume sowie die gesamte Schädelbasis bestrahlt. Die vorderen Augenabschnitte sowie der Gesichtsschädelbereich wurden durch Kompensationsblöcke ausgeblockt. [177]

Für eine retrospektive dosimetrische Analyse eignen sich die Bestrahlungen dieses Studienzweigs besonders, da bei einer Schädelbestrahlung das Zielvolumen klar definiert und die Geometrie der Bestrahlungsfelder entsprechend der Anatomie sehr einheitlich sind. Die vier Röntgenfilmaufnahmen zeigen Schädel vierer Studienpatienten der CoALL-Studie aus dem Beams Eye View (BEV) aus 90°. Das weiße Kreuz markiert jeweils das Isozentrum des Bestrahlungsfeldes, die weißen Linien die Feldgrenzen und die schwarze Schraffur die Blöcke zur Schonung des Gesichtes vor der Strahlung. Obwohl sich geringfügige Unterschiede in den knöchernen Strukturen erkennen lassen, sind die vier Bestrahlungsfelder relativ zur Anatomie der Studienpatienten sehr ähnlich aufgebaut.

2.6.3 HIT-2000-Studie

Die multizentrische TOS HIT-2000 [134] verfolgte von 2001 bis 2011 in Deutschland und Österreich das Ziel eine risikoadaptierte Therapie für Patienten bis zu einem Alter von 21 Jahren mit einem Medulloblastom, einem intrakranial lokalisierten primitiven neuroektodermalen Tumor (stPNET) oder einem Ependymom zu entwickeln. Besonderes Augenmerk sollte hierbei auf Spätfolgen und die allgemeine Lebensqualität während und vor allem nach der Therapie gelegt werden. [6]

Hierzu erfolgte bei Kindern ab 4 Jahren mit Medulloblastom und stPNET eine Reduktion der kraniospinalen Bestrahlungsdosis auf 23.40 Gy Gesamtdosis à 1.80 Gy Einzeldosis auf die Neuroachse und 54 Gy Gesamtdosis à 1.80 Gy Einzeldosis auf die hintere Schädelgrube. Umgesetzt wurde dieses Vorhaben durch eine ZNS-Bestrahlung, eine gemeinsame Bestrahlung des Gesamtschädels und des Rückenmarks, mit 23.40 Gy à 1.80 Gy und einer sequentiellen Teilschädelbestrahlung von 30.60 Gy à 1.80 Gy. [6, S. 20 - 25] Patientenindividuell wurde über zusätzliche verschiedene Aufsättigungen entschieden. [6, S. 123-124]

Für die Gesamtschädelbestrahlungen wurde eine sogenannte Helmfeldtechnik angewendet. Der gesamte Schädel wurde hierbei über laterale Gegenfelder aus 90° und 270° bestrahlt, wobei die caudale Feldgrenze zwischen dem 5. und 6. Halswirbel verlief. Der Spinalkanal wurde je nach Körpergröße des Kindes über ein oder mehrere 5 bis 6 cm breite dorsale Felder bestrahlt, die sich vom caudalen Rand der Schädelfelder bis zum 2. Sakralsegment erstreckten. Die Normierung der Bestrahlungspläne erfolgte über einen Referenzpunkt im Isozentrum in der Mitte des Schädelvolumens bzw. einem Referenzpunkt auf der tiefsten Stelle der Hinterkante der Wirbelkörper. In diesen Referenzpunkten wurde die Dosis jeweils auf 100 % normiert. [6, S. 123 - 125] Die erste Bestrahlungsserie im Rahmen der HIT-2000-Studie, in der der Gesamtschädel und der Spinalkanal bis zu einer Gesamtdosis von 23.40 Gy à 1.80 Gy bestrahlt werden sollte, eignet sich ebenfalls für eine retrospektive dosimetrische Analyse, da die Schädelbestrahlung, wie bereits im Abschnitt 2.6.2 beschrieben, genauso wie die Bestrahlung des Spinalkanals anatomisch bedingt sehr einheitlich ist. Abb. 13 zeigt

2 Theoretische Grundlagen

exemplarisch drei digital rekonstruierte Röntgenbilder (DRRs) dreier Studienpatienten mit der Feldgeometrie für die Bestrahlung des Spinalkanals aus dem BEV bei einer Gantryposition von 180° . Das Isozentrum liegt als roter Punkt in der Mitte der Wirbelsäule. In cranio-caudaler Richtung (Y) wird das Bestrahlungsfeld durch Blenden, in rechts-links Richtung (X) durch Kompensatorblöcke bzw. MLCs kollimiert. Unterschiede zeigen sich vor allem in der rechts-links Ausdehnung des Feldes im Bereich des Sakralsegments.

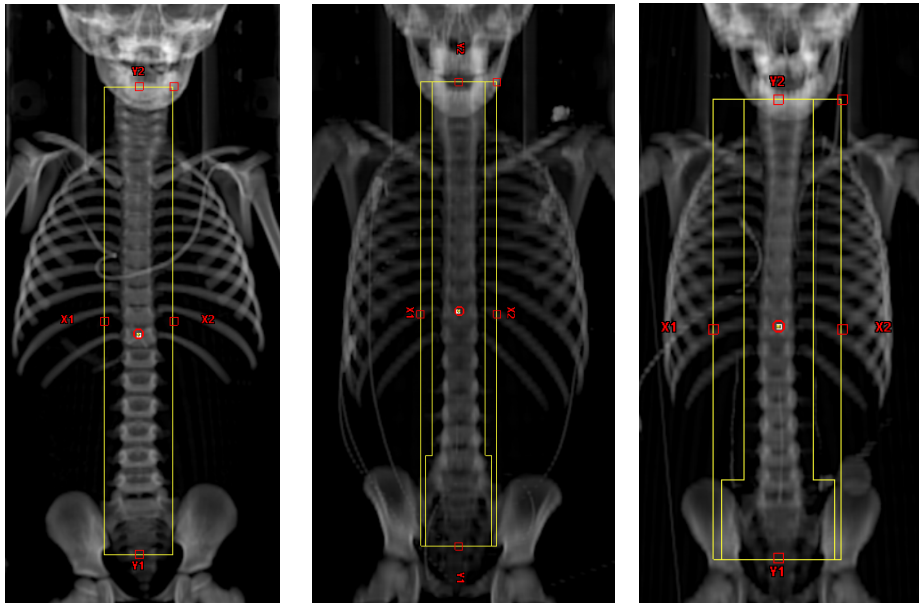


Abbildung 13: Digital rekonstruierte Röntgenbilder aus posteriorer-anteriorer Sicht verschiedener HIT-2000-Studienpatienten mit eingeblendeten Bestrahlungsfeldgeometrien.

3 Material und Methoden

Um eine retrospektive Dosisanalyse von Bestrahlungen durchzuführen und mit dem Auftreten von Sekundärmalignomen in Verbindung bringen zu können, sind eine Reihe von Arbeitsschritten notwendig. Diese werden im Folgenden ausführlich beschrieben und diskutiert. Das genaue Vorgehen ist in Abb. 14 graphisch als Baumdiagramm dargestellt.

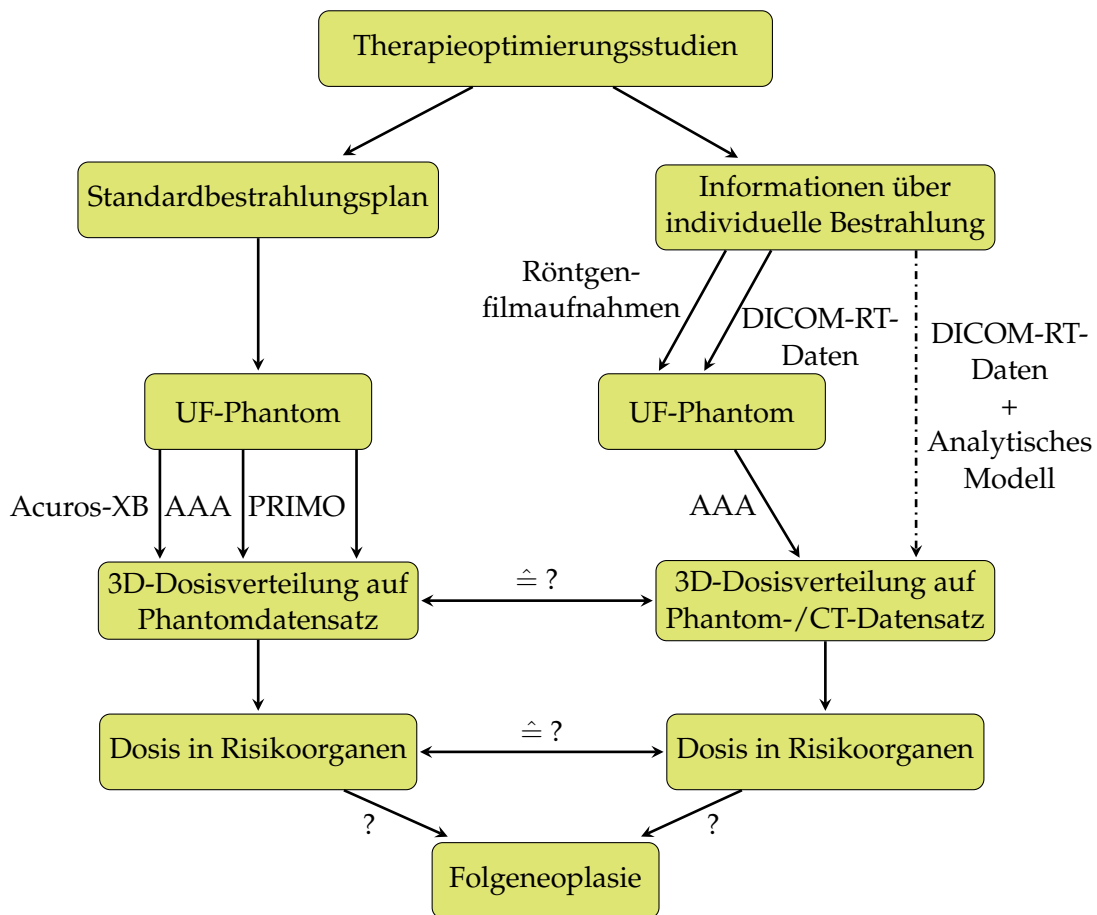


Abbildung 14: Übersicht der Arbeitsschritte für die Analyse der retrospektiv berechneten Dosisverteilungen und der Zusammenhänge mit dem Auftreten von Sekundärmalignomen bei Studienpatienten.

Anhand der **Therapieoptimierungsstudien** DAL-HD-90, CoALL- und HIT-2000 wurden dem linken Zweig des Baumdiagramms folgend zunächst Patientengruppen selektiert, für die sich, mit Hilfe der Therapieprotokolle, **Standardbestrahlungspläne** entwickeln lassen. Diese Standardbestrahlungspläne wurden auf das zur jeweiligen Patientengruppe am besten passende Phantom der University of Florida

3 Material und Methoden

(UF-Phantom) [98] übertragen. Ein Phantom im Sinne der Strahlentherapie ist ein Patientenersatz, d.h. ein Körper der je nach spezifischer Fragestellung unterschiedliche materielle Eigenschaften hat, um Interaktionen mit ionisierender Strahlung simulieren oder beobachten zu können. Für die Rekonstruktion von Bestrahlungsplänen wurden patientenähnliche Phantome aus körperähnlichen Materialien und Geweben benötigt. Die UF-Familie besteht, wie in Abb. 15 zu sehen, aus männlichen und weiblichen Hybridphantomen vom Neugeborenen bis zum Erwachsenen.

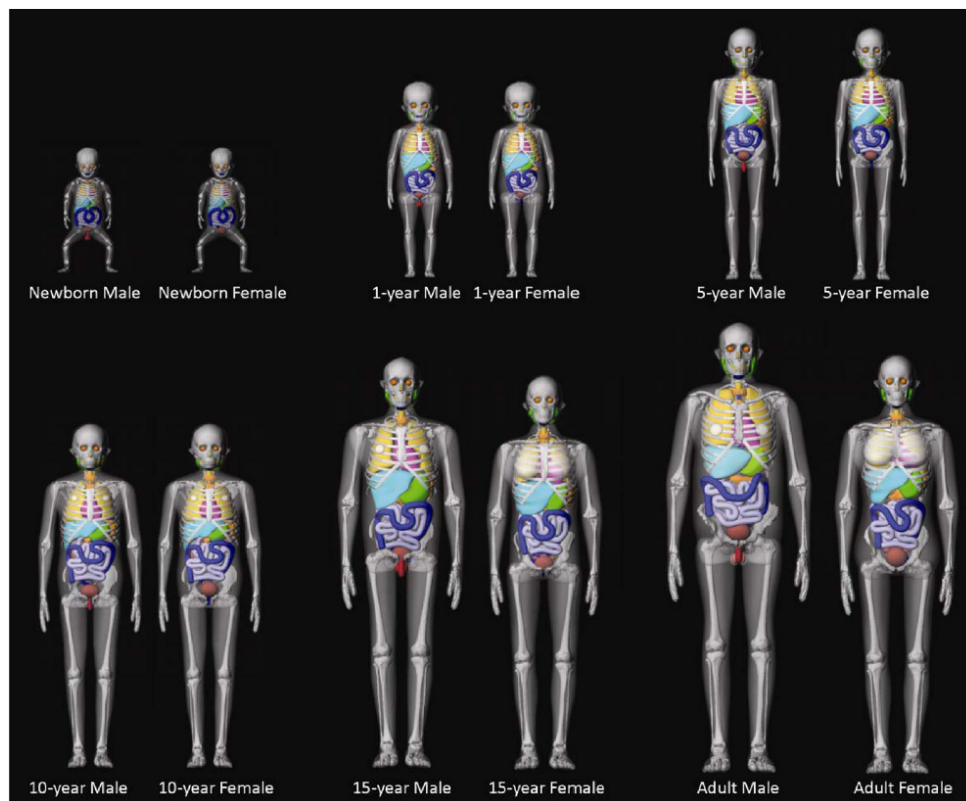


Abbildung 15: UF Familie: männliche und weibliche Hybridphantome vom Neugeborenen bis zum Erwachsenen. (Grafik entnommen aus Lee et al. [98, S. 18])

Die Dosisberechnung erfolgte auf deren konstruierten dreidimensionalen CT-Datensätzen mittels **Analytical Anisotropic Algorithmus (AAA)** und **Acuros-XB-Algorithmus** im Bestrahlungsplanungssystem Eclipse sowie mittels Monte-Carlo-Algorithmus im Simulationsprogramm **PRIMO**. Der TrueBeam-Beschleuniger, der im Folgenden exemplarisch als Bestrahlungsgerät betrachtet werden soll, ist sowohl für die beiden Algorithmen in Eclipse als auch in PRIMO kommissioniert. Das bedeutet, dass die drei Algorithmen für die Berechnung von Dosisverteilungen ohne weitere Vorarbeiten verwendet werden konnten.

Sobald die **3D-Dosisverteilungen** auf dem einzelnen **Phantomdatensätzen** vorlagen, konnte die Dosisbelastung der in den Phantomdatensätzen enthaltenen Organstrukturen als **Dosis in Risikoorganen** analysiert werden. Über DVHs ließen sich die Dosis-Volumen-Beziehungen für jedes beliebige Risikoorgan ermitteln, die in Bezug auf eventuelle Rückschlüsse auf häufig auftretende **Folgeneoplasien** betrachtet wurden.

Der rechte Zweig des Baumdiagramms steht für die Alternativen zur retrospektiven Dosisabschätzung über Standardbestrahlungspläne. Aus den **Informationen über die individuellen Bestrahlungen** der DAL-HD-90-, CoALL- und HIT-2000-Studienpatienten ließen sich über zwei verschiedene Wege patientenindividuelle **3D-Dosisverteilungen auf CT- bzw. Phantomdatensätzen** rekonstruieren. Diese werden über durchgezogene bzw. gestrichelte Pfeile im Baumdiagramm dargestellt.

Die Patientenakten der DAL-HD-90-Studienteilnehmer enthalten, neben den Informationen über die Bestrahlungen in Form von Arztbriefen, Dosisverschreibungen und den Bestrahlungsdokumentationen in Papierform, zweidimensionale **Röntgenfilmaufnahmen**, aus denen die Geometrie der Bestrahlungsfelder in Relation zur Anatomie der Patienten hervorgeht. In diesem Fall wurden die geometrischen Informationen aus den Röntgenfilmaufnahmen auf den am besten zum Studienpatienten passenden dreidimensionalen **UF-Phantom-CT-Datensatz** übertragen.

Von den Studienpatienten der CoALL-Studie sowie der HIT-2000-Studie standen neben den Daten aus der Patientenakte die Planungs-CT-Daten, die digitalen Bestrahlungspläne und Dosisverteilungen zur Verfügung. Entweder wurde der Bestrahlungsplan als **DICOM-RT-Datei** direkt auf den CT-Datensatz eines geeigneten **UF-Phantoms** übertragen und die Dosis für den gesamten Phantomkörper berechnet. Oder der vorhandene Patienten-CT-Datensatz wurde unter der Verwendung des **Analytischen Modells** mit dem passenden UF-Phantom-CT-Datensatz zu einem Ganzkörper-CT-Datensatz erweitert und die Ganzkörperdosis im Patienten-Phantom-CT-Datensatz bestimmt.

Die dreidimensionale Dosisverteilung der Standardbestrahlungspläne auf den UF-Phantomdatensätzen konnte somit entweder mit den rekonstruierten **3D-Dosisverteilungen auf den reinen Phantomdatensätzen** oder mit den resimulierten 3D-Dosisverteilungen auf den realen **CT-Datensätzen** der Studienpatienten, erweitert um die UF-Phantomdaten, verglichen werden. Um die verschiedenen Modelle zur retrospektiven Dosisabschätzung einander gegenüber zu stellen wurde die **Dosis in den Risikoorganen** als Metrik für den Vergleich der Standardbestrahlungspläne und der individuell rekonstruierten Patientenpläne herangezogen.

Die Studienpatienten der HIT-2000-Studie weisen aufgrund der Größe ihres Zielvolumens ein Planungs-CT auf, welches sich von der Schädeldecke bis zum Ansatz der Oberschenkel erstreckt. Für diese Patienten konnte deshalb für ausgewählte Organe die mit Hilfe der verschiedenen Dosisrekonstruktionsmethoden berechneten Organ Dosen mit den Organdosen der realen Patientendatensätzen verglichen werden.

Für die Vorhersagbarkeit von **Folgeneoplasien** wurden zwei Ansätze verfolgt, die in Abschnitt 3.1.3 beschrieben werden.

3.1 Akquise der Bestrahlungsdaten der Studienpatienten

Nach dem positiven Ethikvotum der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz war der erste Schritt der Forschungsarbeit die Akquise der Patientendaten für die Entwicklung der verschiedenen Modelle zur retrospektiven Dosisabschätzung. Auch wenn die flächendeckende Ausbreitung von Personal Computern (PCs) bereits in den 1980er Jahren erfolgte [25], ist davon auszugehen, dass die Digitalisierung in den deutschen Kliniken und Krankenhäusern bis heute, insbesondere im Hinblick auf die Verarbeitung von Patientendaten, noch nicht vollständig abgeschlossen ist. Es ist damit zu rechnen, dass alle Informationen über Patienten, die Ende der 1990er bzw. Anfang der 2000er Jahre therapiert wurden, in einzelnen, nach Patienten-ID bzw. Namen und Geburtsdatum der Patienten sortierten, Papierakten in Archiven der Kliniken abgelegt sind. Da weiter anzunehmen ist, dass es nicht in jeder Klinik eine zentrale Verwaltungseinheit gibt, die Aufzeichnungen darüber besitzt, welcher Patient im Rahmen welcher Studie therapiert wurde, ist es nicht jeder Klinik ohne Weiteres möglich, Patientendaten nach der Teilnahme an einer bestimmten Studie gefiltert zu suchen. Auch die Information über die Entwicklung eines Sekundärmalignoms eines Patienten aus dieser Zeit liegt der einzelnen Klinik wenn überhaupt nur in der individuellen Patientenakte vor.

3.1.1 Zusammenarbeit mit dem deutschen Kinderkrebsregister und anderen Strahlentherapeutiekliniken

Eine Institution, die über pädiatrische Krebspatienten unter anderem die Informationen über die Teilnahme an Studien sowie die Entwicklung von Sekundärmalignomen sammelt, ist das deutsche Kinderkrebsregister. Für die Akquise der Bestrahlungsdaten wurde deshalb mit diesem eng zusammengearbeitet. Die Vorgehensweise für die Beschaffung der Patientendaten ist in Abb. 16 graphisch dargestellt.

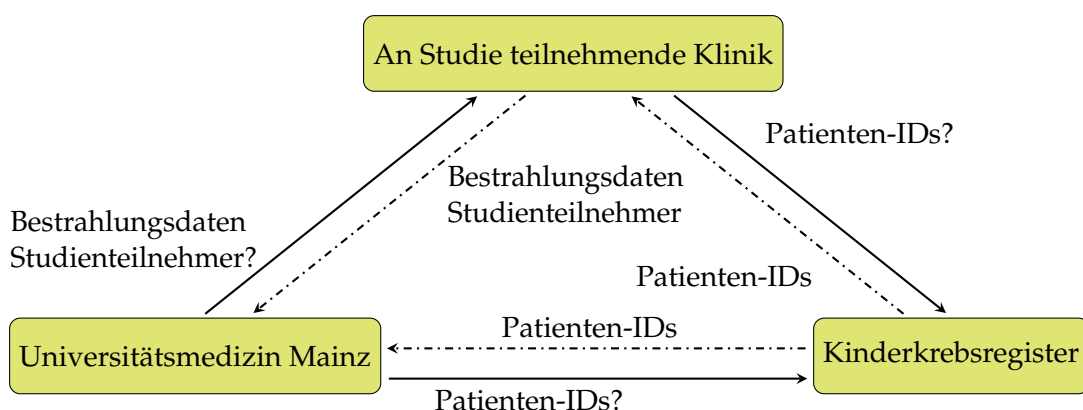


Abbildung 16: Vorgehensweise für die Akquise von Patientendaten aus der DAL-HD-90-, CoALL- und HIT-2000-Studie

Die Universitätsmedizin Mainz, die selbst in der Vergangenheit an der DAL-HD-90-, CoALL- und HIT-2000-Studie teilgenommen hat, kontaktiert zunächst das Kinderkrebsregister und erfragt die Patienten-IDs ihrer eigenen Studienteilnehmer, sowie die Zuordnung welche Studienteilnehmer nach ihrer Therapie ein Sekundärmalignom entwickelt haben. Mit den Patienten-IDs können die Patientenakten und die Bestrahlungsdaten aus dem Zentralarchiv der Klinik geordert werden.

Eine weitere Möglichkeit zusätzliche Informationen über die Entwicklung von Sekundärmalignomen der Mainzer Studienpatienten zu erhalten, ist die Kontaktaufnahme zur Ambulanz des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen (UCT) Mainz. Durch den Zusammenschluss aller onkologisch tätigen Einrichtungen der Universitätsmedizin Mainz zum UCT ist es möglich, auf Informationen aus allen angegliederten Kliniken zuzugreifen. Damit ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass die gesuchten Informationen zu einem Patienten dokumentiert sind. Für die Studienpatienten, mit deren Bestrahlungsdaten in dieser Forschungsarbeit gearbeitet wurde, wurde deshalb eine Anfrage an das UCT gestellt, ob, und wenn ja an welcher Stelle, einer der Patienten ein Sekundärmalignom ausgebildet hat.

Damit die entwickelten Standardbestrahlungspläne allgemein genug aufgesetzt und mit einer größeren Anzahl an patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen verglichen werden konnten, wurde das Patientenkollektiv um Studienpatienten aus anderen Kliniken erweitert. Für die Kooperation in diesem Projekt wurde Kontakt mit Herrn Prof. Eich des Universitätsklinikums Münster (UK MS) sowie Herrn Prof. Fokas des Universitätsklinikums Frankfurt am Main (UK FfM) aufgenommen. Diese Kliniken konnten ihrerseits nach dem vorgestellten Schema das Kinderkrebsregister kontaktieren, um die Patienten-IDs ihrer kliniksinternen Studienteilnehmer sowie die Information über aufgetretene Sekundärmalignome zu erfragen. Die Bestrahlungsdaten sowie die Information, ob die Studienteilnehmer ein Sekundärmalignom entwickelt haben, wurden dann vollständig anonymisiert an die Universitätsmedizin Mainz weitergegeben.

3.1.2 Vorgehen und Einschlusskriterien für die Rekrutierung der Studienpatienten

Für die angestrebten Untersuchungen in dieser Doktorarbeit wurde auf eine sehr hohe Qualität der Daten geachtet. Sowohl für die Entwicklung der Standardbestrahlungspläne als auch für die Rekonstruktion der Bestrahlungspläne der Studienpatienten wurden Datensätze nur verwendet, wenn alle vorliegenden Informationen über die Studienpatienten nachvollziehbar, schlüssig und vollständig waren. Studienpatienten, die studienadaptiert behandelt wurden und nicht in einer der Therapieoptimierungsstudie eingeschlossen waren, wurden in der Analyse nicht betrachtet. Ebenso wurden nur Bestrahlungen von Patienten simuliert, die an einem Linearbeschleuniger bestrahlt wurden. Bestrahlungen an Cobalt-Bestrahlungsgeräten wurden außen vor gelassen, da gemäß der Studienprotokolle der Therapieoptimierungsstudien die Patienten an Linearbeschleunigern bestrahlt werden sollten.

Um die geometrische Struktur der Bestrahlungsfelder der DAL-HD-90-Studienpatienten korrekt abzubilden, wurden, zusätzlich zu Skizzen in der Patientenakte die Röntgenfilmaufnahmen, die zur Vorbereitung auf die Bestrahlung aufgenommen wurden, gesichtet. Lagen diese Röntgenfilmaufnahmen nicht vor, wurde der Bestrahlungsplan dieses Studienpatienten nicht rekonstruiert.

Das Analytische Modell ist so programmiert worden, dass die Gesamtkörperdosis nur für Patienten in Rückenlage simuliert werden kann. Studienpatienten, die in Bauchlage therapiert wurden, konnten demzufolge durch das Analytische Modell nicht resimuliert werden.

Weiter wurde vor der Rekonstruktion bzw. Resimulation der Bestrahlungen der Studienpatienten über verschiedene Arztbriefe sowie die Bestrahlungsdokumentation in der Patientenakte überprüft, dass die betrachteten Studienpatienten die Bestrahlung vollständig erhalten haben. Bestrahlungspläne von Studienpatienten, die die Behandlung vorzeitig abbrechen mussten, wurden im Hinblick auf Zusammenhänge zwischen der Bestrahlung und auftretenden Sekundärmalignomen nicht weiter analysiert, da sie eine andere Gesamtdosis erhalten haben.

3.1.3 Analyse des Zusammenhangs zwischen Bestrahlungen im Kindesalter und dem Auftreten von Sekundärmalignomen

Für die Analyse des Zusammenhangs zwischen der Bestrahlung im Kindesalter und dem Auftreten von Sekundärmalignomen wurden zwei Ansätze verfolgt:

1. Die Dosis in Risikoorganen von Studienpatienten mit lokalisierter Folgeneoplasie wurde der Dosis in Risikoorganen von Studienpatienten ohne Folgeneoplasie gegenüber gestellt.
2. Die Dosis in Risikostrukturen wurde analysiert, die gemäß der aktuellen Literatur für die Ausbildung von Sekundärmalignomen nach einer Hodgkin-, ALL- bzw. ZNS-Bestrahlungen bekannt sind.

S. Acharya et al. [1] stellten im Rahmen ihrer Forschungsarbeit fest, dass ein großer Anteil an Patienten, die im Kindesalter bestrahlt wurden, als Folge ein Sekundärmalignom in der Schilddrüse entwickelten. C. Rubino et al. [133] bestätigen dies und fanden weiter heraus, dass sich Sekundärmalignome ebenfalls in den Organen Brust und Gehirn zeigten.

K. Ng et al. [118] forschten an Sekundärmalignomen verschiedener Primärtumorerkrankungen sowie Altersklassen und fanden, abhängig von der Lokalisation des bestrahlten Primärtumors, heraus, dass sich Sekundärmalignome unter anderem in den Organen Brust, Schilddrüse, Lunge, Blase und Niere entwickelten. Speziell im Falle einer vorangegangenen Hodgkinbestrahlung zeigten sich sekundäre Brust-, Schilddrüsen- und Lungentumore sowie Knochen- und Weichteilsarkome. ALL-Bestrahlungen hatten ZNS-Tumore, Leukämien, Lymphome und Hautkrebs zur Folge.

Die Artikel von van Leeuwen et al. [165] und L. B. Travis et al. [158] beschreiben ebenfalls ein Auftreten von Brusttumoren als Sekundärmalignome nach Hodgkinbestrahlungen.

L. B. Travis et al. [157] fanden, genau wie Gilbert et al. [60], heraus, dass sich nach Hodgkinbestrahlungen häufig Sekundärmalignome in der Lunge entwickeln. Dies deckt sich weiter mit den Forschungsergebnissen von I. Finke [49], A. J. Sigurdson et al. [145] und P. Scholz-Kreisel et al. [141], die einen Zusammenhang zwischen Hodgkin- bzw. Nackenbestrahlungen im Kindesalter und sekundären akut myeloischer Leukämien, ZNS-, Schilddrüsen-, Nacken- und Knochentumoren fanden.

In Bezug auf ALL-Bestrahlungen bestätigen die Untersuchungen von L. Löning et al. [102] sowie K. Schmiegelow et al. [140] das Auftreten akuter myeloischer Leukämien, ZNS- und Schilddrüsentumoren, Meningeomen, Lymphomen sowie Sarkomen als Folgeneoplasien von ALL-Bestrahlungen.

ZNS-Bestrahlungen bei Kindern verursachten nach A. Bavle et al. [9] sowie L. H. S. Veiga et al. [167] vor allem Sekundärmalignome im Bereich der Schilddrüse, dem Gehirn (Gliome und Meningiome) sowie im Bereich des ZNS außerhalb des Bestrahlungsfeldes.

Nach den Artikeln von Braunstein et al. [21], Schmiegelow et al. [140] und Ng et al. [118] sind die Geschlechtsorgane in Folge einer Bestrahlung ebenfalls von Folgeneoplasien betroffen. Des Weiteren zeigen die Untersuchungen von Signorello et al. [144] die große Bedeutung der Dosisbelastung der Genitalien im Hinblick auf angeborenen Anomalien aufgrund von Gendefekten in den Nachkommen von Patienten, die im Kindesalter bestrahlt wurden.

In den CT-Datensätzen der UF-Phantome wurden 40 verschiedene organische Strukturen konstruiert. Gemäß der vorangegangenen Diskussion der aktuellen Literatur zum Thema Sekundärmalignome in Folge von Bestrahlungen, sind Sekundärmalignome in den folgenden Strukturen zu erwarten:

- Bladder: die Blase
- Brain: das Großhirn
→ Diese Struktur wurde hinsichtlich der DAL-HD-90-Studie nicht analysiert.
- Breasts: das Brustdrüsengewebe
- Breast_adipose: das Fettgewebe der Brust
→ Diese Struktur wurde nur für weibliche Phantome konstruiert.
- GlnD_Thyroid: die Schilddrüse
- Kidney_L und Kidney_R: die linke und rechte Niere
- Lung_L und Lung_R: der linke und rechte Lungenflügel
- Spinalcord: der Spinalkanal
→ Diese Struktur wurde hinsichtlich der DAL-HD-90- und CoALL-Studie nicht analysiert.
- Testes: die Hoden
- Uterus: die Gebärmutter

Die Dosisanalysen bezüglich des Zusammenhangs zwischen Bestrahlungen im Kindesalter und dem Auftreten eines Sekundärmalignoms nach dem zweiten vorgestellten Ansatz begrenzten sich demzufolge abhängig von der Therapieoptimierungsstudie auf die aufgelisteten Strukturen. Die Darstellung der untersuchten Risikoorgane in den verwendeten Bestrahlungsplanungssystemen wurden in Bezug auf ihre Lokalisation und ihr Volumen stichprobenartig untersucht.

3.2 Bestrahlungsplanung

Für die Entwicklung von Modellen zur retrospektiven Dosisberechnung stellen sich in Bezug zum Aufwand und Nutzen verschiedene Fragen: Wie patientenindividuell muss die Bestrahlungsplanung erfolgen, um sinnvolle Aussagen über die Dosisbelastungen in Risikoorganen treffen zu können? Auf Basis welcher Datenlage lassen sich welche Dosisrekonstruktionsmethoden überhaupt realisieren? Welche Genauigkeiten können hierbei erreicht werden? Welche Rolle spielt die Wahl des Dosisberechnungsalgorithmus?

3.2.1 Abweichungen zwischen den Dosisberechnungsalgorithmen sowie den Dosisrekonstruktionsmethoden

In Kapitel 2.5 wurden die gängigsten heute in der Strahlentherapie zur Verfügung stehenden Dosisberechnungsalgorithmen dargestellt. Jeder Algorithmus hat im Hinblick auf seine Berechnungsgenauigkeit und Berechnungszeit seine eigenen Stärken und Schwächen. In der klinischen Routine bleibt aufgrund der Komplexität der individuellen Bestrahlungspläne sowie der Anzahl an zu versorgenden Patienten im Rahmen der Optimierung der Bestrahlung nur wenig Zeit für die Dosisberechnung verschiedener Bestrahlungsplankonfigurationen. Bei Photonenbestrahlungen wird deshalb auf mehrere Stunden lang dauernde Monte-Carlo-Simulationen verzichtet und die Dosisberechnungen erfolgen in wenigen Minuten mittels AAA- oder Acuros-XB-Algorithmus.

Im Bereich der Forschung hängt die Wahl des Dosisberechnungsalgorithmus vom Ziel des jeweiligen Forschungsprojektes sowie der dafür vorgesehenen Dauer ab. Newhauser and Durante [117] merkten 2011 an, dass die zur Verfügung stehenden kommerziellen Bestrahlungsplanungssysteme die Out-of-field-Dosis weit entfernt vom Zielvolumen der Bestrahlung nicht korrekt simulieren würden. In ihrem Reviewartikel bezogen sie sich allerdings hauptsächlich auf vom Planungssystem nicht beachtete Leakedosis durch Photonen und Neutronen.

Mille et al. [114] zeigten bei ihren Vergleichen verschiedener Dosisberechnungsmethoden für epidemiologische Untersuchungen von Strahlentherapiepatienten, dass der AAA- und Acuros-XB-Algorithmus 5 bis 8 cm außerhalb des Bestrahlungsfeldes die Dosisdeposition im Gewebe präzise berechnen können. Mit zunehmendem Abstand zur Feldgrenze kommt es, anders als bei den von der Forschungsgruppe betrachteten Monte-Carlo-Algorithmen EGSnc und XVMC, zu einer systematischen Unterschätzung der Dosis im Vergleich zu Messungen am Beschleuniger. Ab einem

Abstand von 12 bis 15 cm beim AAA-Algorithmus bzw. 16 bis 18 cm beim Acuros-XB-Algorithmus geben die beiden Algorithmen nach Mille et al. für die Dosis im Gewebe nur noch 0 Gy an. Wie die Autoren in ihrer Publikation selbst zusammenfassen, hängt die Wahl des Algorithmus für ein Forschungsprojekt von der jeweiligen Fragestellung, den Erwartungen an die Genauigkeit und dem möglichen zeitlichen Aufwand für die Simulationen ab.

In der vorliegenden Doktorarbeit sollen die Möglichkeiten des AAA- und Acuros-XB-Algorithmus im Bestrahlungsplanungssystem Eclipse einer vollständigen Monte-Carlo-Simulation in PRIMO und der Dosisberechnung mit dem Analytischen Modell gegenübergestellt werden. Es gilt folgende Fragen zu beantworten:

- Wie groß werden die Unterschiede in den Dosisdepositionen sein, die durch die verschiedenen Algorithmen berechnet werden?
- Welche Fehler verbergen sich hinter den unterschiedlichen Dosisberechnungsmethoden?
- Führt der Mehraufwand aufgrund einer komplexeren Dosisberechnungsmethode zu besseren Forschungsergebnissen im epidemiologischen Kontext dieser Forschungsarbeit?

Für die Analyse der PRIMO-Simulationen ist es wichtig zu beachten, dass es sich bei der Monte-Carlo-Methode um eine statistische Berechnungsmethode handelt. Das bedeutet, dass jeder berechnete Dosiswert einer statistischen Unsicherheit unterliegt. PRIMO berechnet eine mittlere statistische Unsicherheit für alle Voxel, die mehr als 50 % der maximal absorbierten Dosis akkumulieren, und gibt diese am Ende der Simulation mit zwei Standardabweichungen an. [24]

3.2.2 Validierung des Analytischen Modells

Bevor das Analytische Modell in Eclipse für die Resimulation der Bestrahlungspläne der Studienpatienten verwendet werden konnte, musste nach dessen Implementierung seine Funktionsweise und Limitationen untersucht werden. Hierzu wurde wie folgt vorgegangen. Betrachtet man, wie in Abb. 17 zu sehen, ein Ganzkörper-CT, lässt sich in Eclipse darauf ein Bestrahlungsplan berechnen. Um das Analytische Modell zu überprüfen, wurde dieses Ganzkörper-CT so segmentiert, dass nur noch ein Teil des CTs vorlag. In Abb. 17 stellt das Teil-CT den Bereich von der Halswirbelsäule bis zur Leberkuppe des Patienten dar. Auf dieses Teil-CT wurde dann derselbe Bestrahlungsplan berechnet, wie auf das Ganzkörper-CT. Dieser Datensatz, bestehend aus dem segmentierten CT sowie dem Bestrahlungsplan, kann dem Analytischen Modell als Input übergeben werden.

Entsprechend seinem Alter bzw. seiner Größe wurde dem Patienten im Rahmen des Analytischen Modells das am besten zu ihm passende UF-Phantom der zwölfköpfigen Phantomdatenbank zugeordnet. Das Teil-CT wurde um die UF-Phantomdaten zu einem Ganzkörper-CT ergänzt. Von der Schädeldecke bis zur Halswirbelsäule sowie

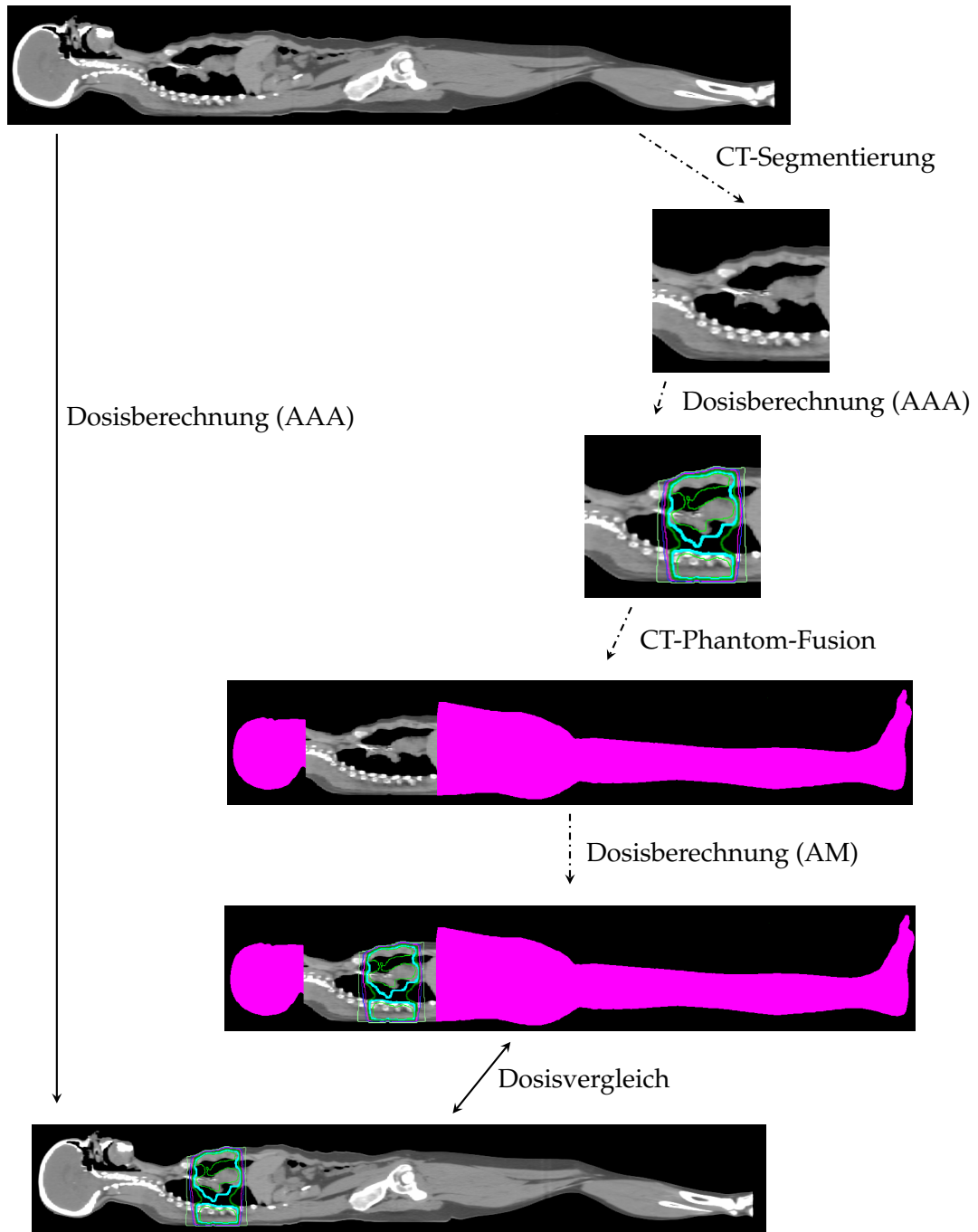


Abbildung 17: Flussdiagramm zum Vorgehen bei der Validierung des Analytischen Modells mit Hilfe eines Ganzkörper-CT-Scans. Die mittels Analytischen Modell berechnete Dosis auf einem um Phantomdaten erweiterten Patienten-CT wird mit der berechneten Dosis auf dem Ganzkörper-CT desselben Patienten verglichen.

ab der Leberkuppe bis zu den Füßen besteht der Datensatz aus UF-Phantomdaten. Diese werden in Abb. 17 pink dargestellt. Dazwischen im Bereich von der Halswirbelsäule bis zur Leberkuppe liegt das segmentierte CT. Auf diesem fusionierten Teil-CT-Phantom-Datensatz wurde durch das Analytische Modell für den gesamten Patienten-Phantom-Körper der Bestrahlungsplan neu berechnet.

Durch den Vergleich des fusionierten Teil-CT-Phantom-Datensatzes mit dem Ganzkörper-CT lässt sich eine Aussage darüber treffen, inwiefern ein fusionierter Teil-CT-Phantom-Datensatz einen tatsächlichen Patienten widerspiegelt. Darüber hinaus ermöglicht der Vergleich der beiden Dosisverteilungen auf dem realen Ganzkörper-CT und auf dem fusionierten Teil-CT-Phantom-Datensatz zu beurteilen, wie sehr die Dosisverteilung, die auf einem durch die UF-Phantomdaten ergänzten Patientendatensatz berechnet wurde, von der Dosisverteilung auf einem realen Patientendatensatz abweicht.

Für zwei verschiedene Ganzkörper-CT-Datensätze wurden nach dem erklärten Schema jeweils eine thorakale und eine abdominelle 30 Gy à 3 Gy Bestrahlung simuliert. Das Durchschnittsalter der in den letzten zwei Jahren an der Universitätsmedizin Mainz mit einer Ganzkörperbestrahlung therapierten Patienten beträgt (47.24 ± 16.17) Jahre. Für die Validierung des Analytischen Modells, welches in dieser Forschungsarbeit für die Dosisimulation von Minderjährigen verwendet werden sollte, wurde deshalb mit zwei möglichst jungen Erwachsenen im Alter von 19 und 21 Jahren gearbeitet. Für die Resimulation der Bestrahlungspläne wurde gemäß ihrer Körpergröße und ihres Geschlechts den Patientendatensätzen das männliche fünfzehnjährige Phantom zugeordnet.

Nach dem Vergleich der Ganzkörper-CTs mit den Teil-CT-Phantom-Datensätzen wurde die Dosis exemplarisch in den Risikoorganen Brain, Lung_L/ _R, Kidney_L / _R und Testes verglichen, die auf dem Ganzkörper-CT-Datensatz und dem mittels Analytischem Modell fusionierten Teil-CT-Phantom-Datensatz berechnet wurden. Für die Bestrahlungspläne im thorakalen Bereich liegen die Lungen im Bereich des Bestrahlungsfeldes und die Risikoorgane Gehirn, Nieren und Hoden unterschiedlich weit vom Bestrahlungsfeld entfernt. Bei den Bestrahlungsplänen im abdominellen Bereich befinden sich die Nieren im Bereich des Bestrahlungsfeldes und die Risikoorgane Gehirn, Lungen und Hoden liegen unterschiedlich weit vom Bestrahlungsfeld entfernt. Außerdem unterscheiden sich die beiden Körperregionen durch unterschiedliche Dichteverhältnisse. Während im Bereich des Thorax vor allem die Lunge für geringe Dichten im Großteil dieser Körperregion sorgt, ist die Dichte im Abdomen höher da sie maßgeblich durch Muskel- und Knorpelgewebe geprägt ist.

Durch die Wahl der beiden Bestrahlungsregionen sollte die Dosisberechnung durch das Analytische Modell sowohl im Hinblick auf unterschiedliche Entfernungen der Risikoorgane von den Bestrahlungsfeldern als auch verschiedene Gewebedichten im Patientenkörper in Relation zu den Bestrahlungsfeldern und zu untersuchenden Risikoorganen überprüft werden.

Für die Dosisberechnungen auf den Ganzkörper-CT-Datensätzen sind allein die auf dem Ganzkörperdatensatz eingezeichneten Risikostrukturen relevant. Bei den Bestrahlungsplanrekonstruktionen mittels des Analytischen Modells ergeben sich

für die Organstrukturen des Teil-CT-Phantom-Datensatzes teilweise jedoch zwei Möglichkeiten die Organdosen zu bestimmen: Entweder kann die Dosis über die Strukturen die sich im segmentierten CT befinden bestimmt werden oder die Dosis wird über die auf den UF-Phantomdaten eingezeichneten Risikostrukturen abgeschätzt. Beide Möglichkeiten wurden in Bezug auf D_{\max} - und D_{mean} -Werte der Organstrukturen untersucht, weil in den Bestrahlungsdatensätzen der DAL-HD-90-, CoALL- und HIT-2000-Studienpatienten nicht alle gewünschten Risikostrukturen auf CT-Datensätzen vorliegen. Auf diese Weise kann abgeschätzt werden, wie gut sich die originalen Organstrukturen eines Patienten durch die Strukturen der UF-Phantome approximieren lassen.

Ist TrueBeam-Beschleuniger gleich TrueBeam-Beschleuniger ?

Wie Hauri et al. [68, 69] ausführlich beschrieben haben, waren für die Entwicklung des Analytischen Modells Ionisationskammernmessungen an dem TrueBeam-Beschleuniger vor Ort notwendig, dessen Bestrahlungen durch das Analytische Modell simuliert werden sollten. Für die Kommissionierung weiterer Beschleunigertypen (Clinac iX und Electa) sind diese Messungen ebenfalls geplant. [70, S. 171] Nach Aussage von Schneider et al. [164] braucht es diese allerdings nicht für Dosissimulationen eines Beschleunigers desselben Beschleunigermodells. Obwohl es sich um den gleichen Bautyp handelt, gibt es minimale physische Unterschiede zwischen verschiedenen TrueBeam-Beschleunigern, die sich auch in der von ihnen applizierten Dosis niederschlagen. Chang et al. [29], Ghazal et al. [59] und Glide-Hurst [62] kamen in ihren Forschungsarbeiten zu der Variabilität von Dosisverteilungen verschiedener TrueBeam-Beschleuniger zu dem Ergebnis, dass die dosimetrischen Unterschiede verschiedener TrueBeam-Beschleuniger als sehr gering einzustufen sind. Es wurde sich im Rahmen dieser Doktorarbeit deshalb dazu entschieden die Dosismessungen am TrueBeam-Beschleuniger der Universitätsmedizin Mainz nicht zu wiederholen und die Parameter im Analytischen Modells gleich dem Züricher Modell zu wählen. Es ist davon auszugehen, dass die Dosisberechnungen mit dem Analytischen Modell dadurch minimal fehlerbehaftet sind. Insbesondere im Hinblick auf die Größenordnung der sonstigen Fehler bei den Dosisrekonstruktionen in dieser Doktorarbeit sind die Fehler innerhalb des Analytischen Modells aufgrund der nicht in Mainz wiederholten Messdaten jedoch als vernachlässigbar gering zu bewerten.

3.2.3 Entwicklung der Standardbestrahlungspläne

Für die Entwicklung der Standardbestrahlungspläne der drei verschiedenen Therapieoptimierungsstudien wurde grundsätzlich auf dieselbe Art und Weise vorgegangen. Die durchgeführten Bestrahlungen der Studienpatienten wurden vor dem Hintergrundwissen der detaillierten Beschreibungen in den Studienprotokollen genau betrachtet und ein bestmögliches Mittel der Bestrahlungspläne auf die UF-Phantomdatensätze berechnet. Zusätzlich wurde Feedback von Medizinphysikern

und Fachärzten eingeholt, die in der Vergangenheit an der Therapieplanung der Studienpatienten an der Universitätsmedizin Mainz beteiligt gewesen waren. Damit die Standardbestrahlungspläne für die Bestrahlungen in den Therapieoptimierungsstudien tatsächlich repräsentativ sind, wurden außerdem Bestrahlungsunterlagen von Studienpatienten unterschiedlicher Kliniken betrachtet.

Alle Standardbestrahlungspläne wurden allein mit einer Nennenergie von 6 MV berechnet, d.h. der Effekt der Neutronenbildung konnte in der Dosisberechnung unberücksichtigt bleiben. Der Hauptunterschied in der Vorgehensweise bei der Entwicklung der Standardbestrahlungspläne für die unterschiedlichen Studien resultierte aus der unterschiedlichen Datenlage. Für die DAL-HD-90-Studie wurden zur Ermittlung der Feldgeometrie der Standardbestrahlungspläne Röntgenfilme herangezogen, während bei der CoALL- und HIT-2000-Studie auf realen CT-Datensätzen zugeordnete DICOM-RT-Pläne zurückgegriffen werden konnte.

Für die Dosisberechnung wurde in Eclipse der AAA- und Acuros-XB-Algorithmus verwendet. Danach wurde der gesamte Patientendatensatz (CT, RT-Structure Set und RT-Plan) aus Eclipse via DICOM exportiert, in PRIMO importiert und der Bestrahlungsplan mittels Monte-Carlo-Algorithmus berechnet.

DAL-HD-90-Studie

Nach dem Studienprotokoll der DAL-HD-90-Studie sollte die Verschreibungsdosis patientenindividuell zwischen 25 Gy und 35 Gy festgelegt werden und die Einzeldosis standardmäßig 1.80 Gy betragen. Für die Standardbestrahlungspläne wurde eine einheitliche Gesamtdosis von 25.20 Gy und eine Einzeldosis von 1.80 Gy gewählt.

Für jedes Szenario von belasteten Lymphknotengebieten wurde, wie in Abb. 18 zu sehen, eine Feldkonfiguration simuliert. Unterschieden wurde dabei zwischen cervikalem (cer), supraclaviculärem (sup), thorakalem (thx), axilärem (axi), paraaortalem (par) und iliakalem (ili) Lymphknotenbefall sowie in der untersuchten Kohorte häufig auftretenden Kombinationen. Die Kombination aus thorakalem, cervikalem, supraclaviculären und axilärem Lymphknotenbefall wurde in einer sogenannten Mantelfeldbestrahlung (MF) behandelt. Jedes in Abb. 18a bis 18f dargestellte Szenario wurde auf die fünf-, zehn- und fünfzehnjährigen männlichen und weiblichen UF-Phantome übertragen.

Die Isozentren der Standardbestrahlungspläne wurden so gewählt, dass sie auf der Körperoberfläche (SSD = 100 cm) und aus frontaler Sicht auf den Patienten in der geometrischen Mitte des Zielvolumens lagen. Es wurden zwei Bestrahlungsfelder, eines mit Gantry aus 0° und eines mit Gantry aus 180° gewählt, sodass der Patient einmal in anteriorer-posteriorer und einmal in posteriorer-anteriorer Richtung durchstrahlt wurde. Skizzen aus dem Studienprotokoll wurden mit den Röntgenfilmen der einzelnen Studienpatienten optisch verglichen und die beste Schnittmenge der PTVs bestimmt. Die Feldgeometrie wurde durch eine Anpassung des MLCs an die konvex und konkav geformten Zielvolumina realisiert. Die Gewichtung erfolgte über eine gleichmäßige Anzahl an Monitoreinheiten für beide Felder, wobei der Bestrahlungsplan so normiert wurde, dass die Dosis im Referenzpunkt in der Körpermitte auf dem Zentralstrahl 100 % betrug.

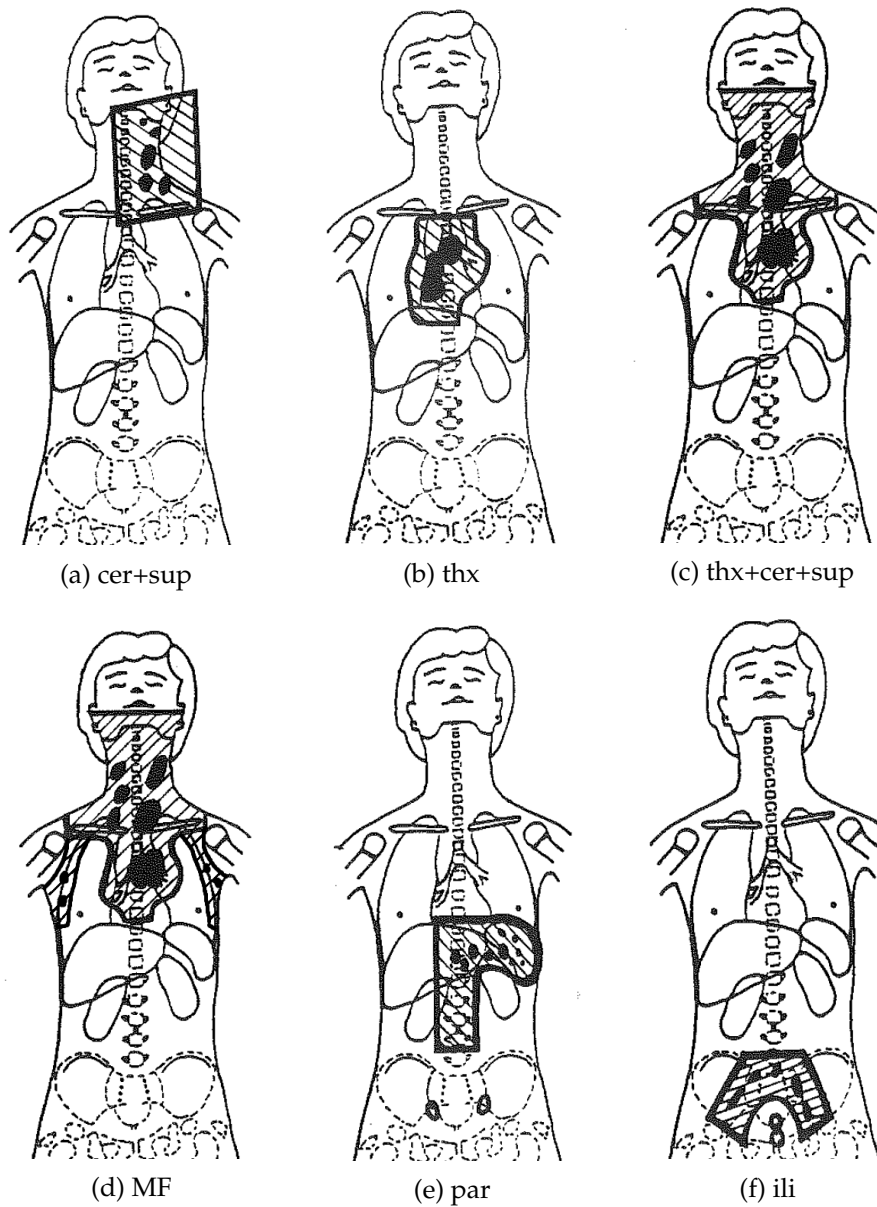


Abbildung 18: Ausgewählte Feldkonfigurationen der Morbus Hodgkin Bestrahlungen im Rahmen der DAL-HD-90-Studie bei Befall verschiedener Lymphknotenareale: (a) cervikal und supraclavikulär, (b) thorakal, (c) thorakal, cervikal und supraclavikulär, (d) thorakal, cervikal, supraclavikulär und axilär (→ Mantelfeld), (e) paraaortal und (f) iliakal. (Grafiken entnommen bzw. abgewandelt aus Schellong [139, S. 54, 56, 57, 59, 60])

CoALL-Studie

Nach dem Studienprotokoll der CoALL-Studie wurde für die Berechnung der Standardbestrahlungspläne eine einheitliche Gesamtdosis von 12 Gy und eine Einzeldosis von 1.50 Gy gewählt. Die Isozentren wurden entsprechend der Röntgenfilmaufnahmen der realen Studienpatienten in die Schädelmitte der UF-Phantome gelegt. Bei der Wahl der Winkel für die lateralen Gegenfelder wurde die anatomische Lage der Linsen berücksichtigt. Die Feldgeometrie, wie sie in Abb. 12 in Abschnitt 2.6.2 in Form von Blöcken dargestellt ist, wurde durch eine entsprechende Anpassung des MLCs umgesetzt. Die Gewichtung erfolgte möglichst gleichmäßig über beide Einstrahlwinkel, wobei mittels Feld-in-Feld-Technik auf die Abdeckung des Zielvolumens geachtet wurde. Die Normierung des Bestrahlungsplans wurde so gewählt, dass 50 % des Zielvolumens von 100 % der Verschreibungsdosis umschlossen wurden.

HIT-2000-Studie

Die größte, einheitlichen Gruppe der untersuchten HIT-2000-Patienten war älter als 4 Jahre. Daher wurde gemäß dem Studienprotokoll für die Entwicklung der Standardbestrahlungspläne auf Basis der HIT-2000-Studie eine Gesamtdosis von 23.40 Gy und eine Einzeldosis von 1.80 Gy festgelegt. Für die ZNS-Bestrahlungen wurden zunächst zwei einzelne Pläne für die Schädelbestrahlung und die Bestrahlung des Spinalkanals erstellt, die dann zu einem Bestrahlungsplan mit zwei Isozentren zusammengeführt wurden. Analog zu den auf dreidimensionalen CT-Datensätzen vorliegenden Bestrahlungsplänen der Studienpatienten wurde das Isozentrum für die Schädelbestrahlung in die Schädelmitte der UF-Phantome gelegt. Das Isozentrum für die Bestrahlung des Spinalkanals wurde in die Mitte der Wirbelsäule gelegt und in frontaler Richtung über einen festen SSD-Wert von 100 cm definiert.

Entsprechend zum Vorgehen bei der CoALL-Studie wurden bei der Schädelbestrahlung die Einstrahlwinkel und Feldgeometrien so gewählt, dass vor allem die Linsen aber auch der Gesichtsschädel durch Anpassung des MLCs vor der Strahlung geschützt wurden. Die Gewichtung erfolgte ebenfalls möglichst gleichmäßig über beide Einstrahlrichtungen, wobei mittels Feld-in-Feld-Technik auf eine realistisch gewünschte Abdeckung des Zielvolumens geachtet wurde. Die Normierung wurde so umgesetzt, dass ein Referenzpunkt im Isozentrum definiert wurde, dem eine Dosis von 100 % zugeordnet wurde.

Bei der Bestrahlungsplanung für die Bestrahlung des Spinalkanals wurde entsprechend der Körpergröße der UF-Phantome, in Analogie zu den auf dreidimensionalen CT-Datensätzen vorliegenden Bestrahlungsplänen der realen Studienpatienten, dorsale Stehfelder vom caudalen Rand der Schädelfelder bis zum zweiten Sakralsegment mit Sicherheitsabstand zum Spinalkanal aufgesetzt. In Bezug auf die Normierung des Bestrahlungsplans für den Spinalkanal wurde von den Vorgaben im Studienprotokoll abgewichen.

In Abb. 19 ist die resultierende Dosisverteilung des dorsalen Bestrahlungsfeldes aus dem HIT-2000-Standardbestrahlungsplan auf einem sagittalen CT-Schnitt des 5 Jahre alten männlichen UF-Phantoms zu sehen, wobei unterschiedliche Normierungen vorgenommen wurden. Abb. 19a zeigt die resultierende Dosisverteilung, wenn die

3 Material und Methoden

Normierung, wie im Studienprotokoll beschrieben, durchgeführt wurde. In diesem Fall soll die Dosis im Referenzpunkt WS_male05, der in der Mitte der Wirbelsäule auf der tiefsten Stelle der Hinterkante der Wirbelkörper liegt, 100 % entsprechen.

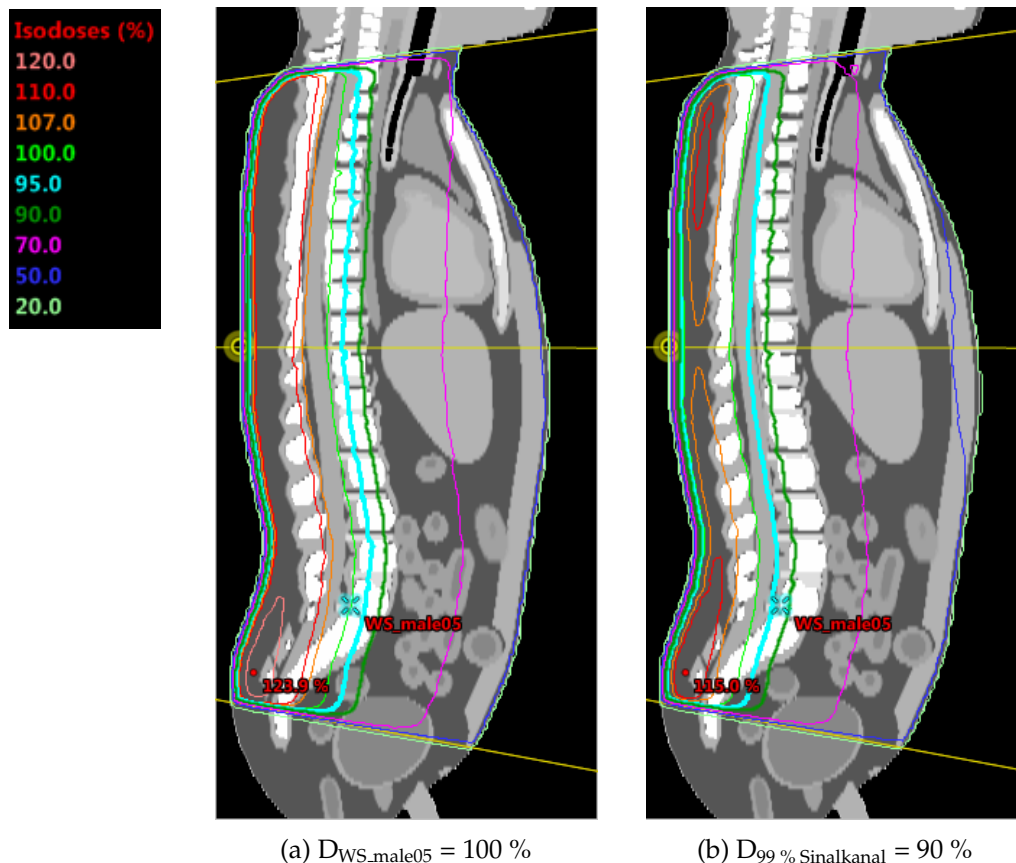


Abbildung 19: Sagittaler CT-Schnitt des 5 Jahre alten männlichen UF-Phantoms mit dorsalem Bestrahlungsfeld und resultierender Dosisverteilung des HIT-Standardbestrahlungsplans bei unterschiedlichen Normierungen.

Im dorsalen Bereich des Patienten ist entlang der gesamten Wirbelsäule eine großflächige Dosisüberhöhung von über 110 % mit einem Maximum von 123.9 % zu erkennen. Durch Rücksprache mit Medizinphysikern und Fachärzten, die diese Art von Bestrahlungen im Rahmen der HIT-2000-Studie geplant haben, stellte sich heraus, dass im Rahmen der Planabnahme, in der der Medizinphysiker einem Facharzt den Bestrahlungsplan zeigt, für solche Patienten entschieden wurde die Normierung aus dem Studienprotokoll insofern abzuändern, dass der Spinalkanal nahezu vollständig von der 90 % Isodose umschlossen wurde und gleichzeitig die dorsalen Überdosierungen reduziert wurden. Diese Aussage deckt sich mit den Bestrahlungsplänen auf den CT-Datensätzen der realen HIT-2000-Studienpatienten.

Für die Standardbestrahlungspläne der Spinalkanalbestrahlungen wurde deshalb eine einheitliche Normierung gewählt, die vorgibt, dass 99 % des eingezeichneten Spinalkanalvolumens von 90 % der Verschreibungsdosis umschlossen sind. Die aus dieser Normierung resultierende Dosisverteilung ist in Abb. 19b im selben sagittalen CT-Schnitt zu sehen. Die roten Bereiche, in denen die Dosis über 110 % ist, werden durch die neue Normierung deutlich kleiner und das Dosismaximum sinkt auf 115.0 %.

3.2.4 Patientenindividuelle Rekonstruktion der Bestrahlungen der Studienpatienten

Auch bei der patientenindividuellen Rekonstruktion der Bestrahlungen der Studienpatienten ergaben sich lediglich Unterschiede aufgrund der verschiedenen Datenlage innerhalb der drei Studien. Alle Bestrahlungen aus allen drei Studien wurden ausschließlich mit Bestrahlungsfeldern mit einer Nennenergie von 6 MeV berechnet. Für die Dosisrekonstruktion auf den UF-Phantomen wurde allein der AAA-Algorithmus verwendet. Für die CoALL- und HIT-2000-Studienpatienten konnte aufgrund der vorhandenen Planungs-CTs der Patienten ebenfalls Dosis mit dem Analytischen Modells berechnet werden.

DAL-HD-90-Studie

Alle Studienpatienten wurden gemäß ihres Alters bei der Bestrahlung bzw. ihrer aus den Röntgenfilmaufnahmen abschätzbaren Körpergröße dem am besten zu ihnen passenden UF-Phantom der zur Verfügung stehenden Phantomdatenbank zugeordnet. Aus den Informationen der realen Bestrahlungspläne, wie Gantry-, Kollimator- und Tischwinkel, Blendeneinstellungen, SSD und Monitoreinheiten, wurden unter Einbeziehung der dazugehörigen Röntgenfilmaufnahmen die Bestrahlungen im Planungssystem Eclipse umgesetzt. Teilweise wurden Blendenpositionen an die Anatomie des Phantoms angepasst. Des Weiteren wurden Kompensatorblöcke aus Einzeichnungen auf den individuellen Röntgenfilmaufnahmen rekonstruiert.

Abb. 20 zeigt die Röntgenfilmaufnahme eines Studienpatienten aus anteriorer-posteriorer Sicht unter einem Gantrywinkel von 0° gegenüber dem BEV des äquivalenten rekonstruierten Feldes in Eclipse. In der Röntgenfilmaufnahme in Abb. 20a ist das projizierte Isozentrum als weißes Kreuz, die Blendenpositionen als weiße Linien und die manuell eingezeichneten Kompensatorblöcke als schwarze Linien zu sehen. Im BEV der Feldrekonstruktion in Abb. 20b wird das projizierte Isozentrum als roter Punkt, die Feldgrenzen durch gelbe Linien und der Kompensatorblock als hellbraune Fläche dargestellt.

Wurden während der Bestrahlung eines Studienpatienten Kompensationsblöcke zur Schonung bestimmter Organstrukturen nach einer bestimmten Anzahl an Fraktionen in den Strahlengang geführt, wurden für diesen Patienten, gemäß den Einzeichnungen auf den zweidimensionalen Röntgenfilmaufnahmen, zwei dreidimensionale Bestrahlungspläne rekonstruiert. Die Dosis in den Risikoorganen wurde nach der Anzahl an applizierten Fraktionen der beiden Bestrahlungsplankonfigurationen berechnet.

Um die rekonstruierten Bestrahlungspläne der Studienpatienten im Folgenden mit den Standardbestrahlungsplänen vergleichen zu können, wurden ihre Gesamt- und Einzeldosis auf 25.20 Gy à 1.80 Gy skaliert.

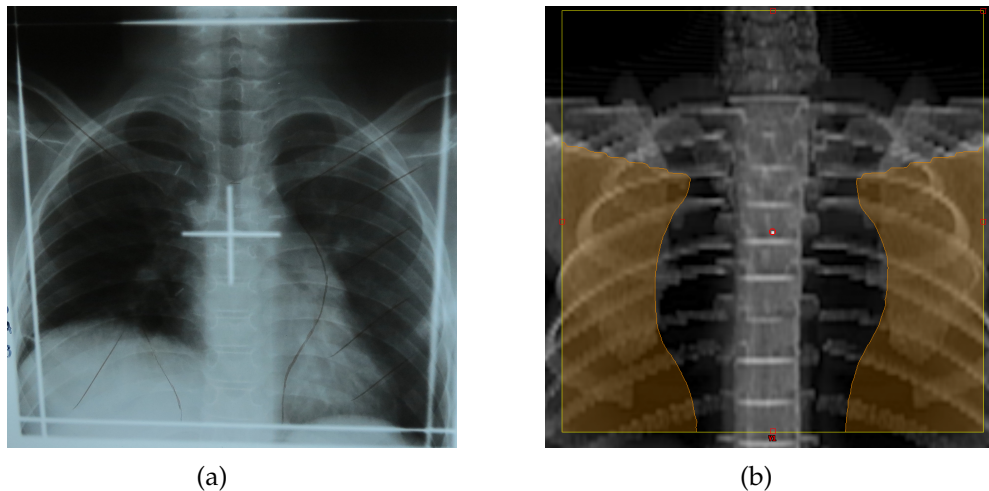


Abbildung 20: Gegenüberstellung der Röntgenfilmaufnahme eines Studienpatienten (a) gegenüber dem BEV des äquivalenten rekonstruierten Feldes in Eclipse (b).

CoALL- bzw. HIT-2000-Studie

Für die Rekonstruktion der Bestrahlungspläne der Studienpatienten aus der CoALL- und HIT-2000-Studie wurden zuerst die vorliegenden Informationen über die erfolgten Bestrahlungen aufbereitet. Der archivierte RT-Plan wurde mit dem ebenfalls archivierten Planungs-CT des jeweiligen Studienpatienten im Bestrahlungsplanungssystem neu verknüpft. Anhand der Plandokumentation in der Patientenakte wurde der Bestrahlungsplan kontrolliert, vervollständigt und mittels AAA-Algorithmus mit festgelegten Monitoreinheiten simuliert. Dabei wurde sichergestellt, dass die Gesamt- und Einzeldosen der Studienpatienten 12 Gy à 1.50 Gy bzw. 23.40 Gy à 1.80 Gy betragen, wodurch die Belastungen der Risikostrukturen später sinnvoll mit denen der Standardbestrahlungspläne verglichen werden können. Fehlende Risikostrukturen wurden sofern dies möglich war nachkonturiert.

Im nächsten Schritt wurde der Plan auf die Maschinengeometrie des TrueBeam-Beschleunigers übertragen und die aus ihm resultierende Dosisverteilung mittels AAA-Algorithmus berechnet. Digitale Blockstrukturen wurden in diesem Zusammenhang durch entsprechende Blockstrukturen dargestellt und nicht vereinfacht über MLC-Strukturen abgebildet.

Daraufhin konnte die Ganzkörperdosis auf zwei unterschiedliche Weisen berechnet werden: Zuerst wurde der rekonstruierte RT-Plan manuell auf den CT-Datensatz des UF-Phantoms übertragen, welches in Bezug auf Alter, Größe und Geschlecht des Patienten bei der Bestrahlung am besten zum Studienpatienten passte. Nachdem das Isozentrum gemäß dem Originalplan festgelegt wurde, erfolgte die Dosisberechnung mittels AAA-Algorithmus.

Danach wurde die Ganzkörperdosis durch das Analytischen Modell bestimmt. Der auf dem Planungs-CT rekonstruierte Bestrahlungsplan für den TrueBeam-Beschleuniger wurde geöffnet und das Analytische Modell als Plugin in Eclipse ausgeführt. Im Programm wurde dem ausgewählten Patienten derselbe UF-Phantomdatensatz zugeordnet wie bei der manuellen Übertragung.

Abb. 21a zeigt exemplarisch die Oberflächenkontur eines Studienpatienten, der dem in Abb. 21b zu sehenden Phantomdatensatz zugeordnet wurde. Für die rigide Transformation, dargestellt in Abb. 21c, wurde eine Struktur im Structure Set gewählt, anhand der das Planungs-CT des Studienpatienten und der ausgewählte UF-Phantomdatensatz gematcht werden sollten.

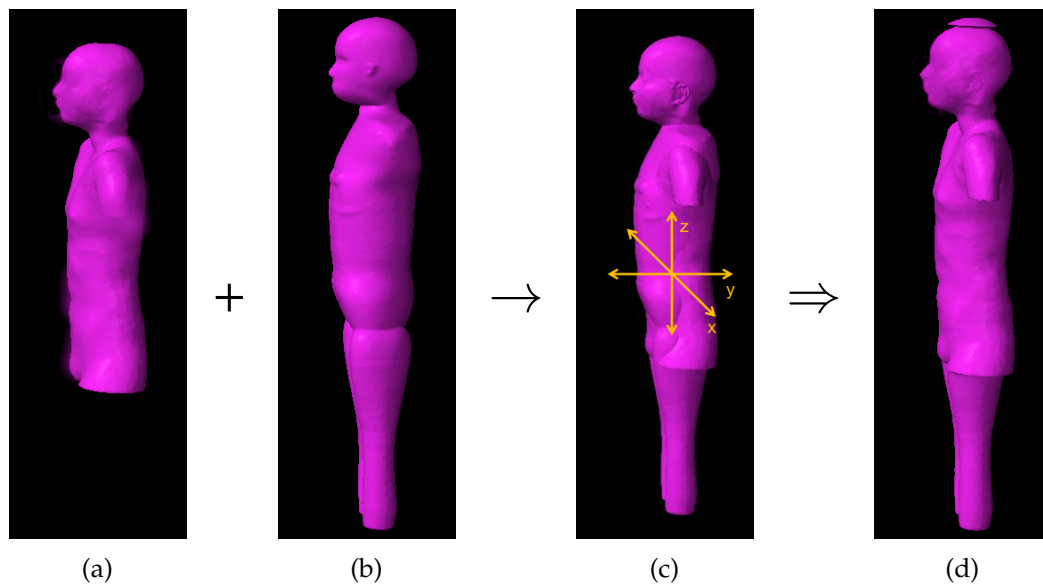


Abbildung 21: Fusionsprozess im Rahmen des Analytischen Modells. Dem Planungs-CT des Studienpatienten (a) wird das am besten zu ihm passende UF-Phantom (b) zugeordnet. Es erfolgt ein rigides Matching (c), währenddessen die beiden dreidimensionalen CT-Datensätze in x-, y- und z-Richtung aneinander ausgerichtet werden. Das Ergebnis ist die Fusion beider CT-Datensätze (d).

Bei der CoALL-Studie wurde sich dazu entschlossen innerhalb des Fusionsprozesses die Strukturen Cerebrum im Patientendatensatz und Brain im UF-Phantomdatensatz aufeinander zu matchen. D.h. die beiden dreidimensionalen CT-Datensätze wurden innerhalb des Analytischen Modells durch eine rigide Transformation in x-, y- und z-Richtung so gegeneinander verschoben, dass die beiden Strukturen Cerebrum und Brain bestmöglich überlagert wurden. Für das Matching der HIT-2000-Studienpatienten wurde sich, nach unterschiedlichen Versuchen, ebenfalls dazu entschlossen die Strukturen Cerebrum im Patientendatensatz und Brain im UF-Phantomdatensatz aufeinander zu matchen.

Das Resultat des Matchingprozesses ist in Abb. 21d zu sehen. Die neue Außenkontur setzt sich zusammen aus dem CT-Datensatz des Studienpatienten und der Schädeldecke sowie den Beinen des Phantomdatensatzes. Im Anschluss an das Matching erfolgte im Rahmen des Analytischen Modells die Dosisberechnung im fusionierten Patienten-Phantom-CT.

Aufgrund der fehlenden Rotationsmöglichkeiten beim Matching innerhalb des Analytischen Modells, sind keine Dosisimulationen möglich, wenn ein Patient in Bauchlage bestrahlt wurde. Für diese CoALL- und HIT-2000-Studienpatienten erfolgte die patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion allein nach der ersten Methode, bei der die Dosis auf den UF-Phantomen durch den AAA-Algorithmus berechnet wurde.

3.3 Statistische Datenanalyse

Nachdem die Simulation aller Standardbestrahlungspläne mittels AAA- und Acuros-XB-Algorithmus in Eclipse sowie mittels Monte-Carlo-Algorithmus in PRIMO und die patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion der Studienpatienten mittels AAA-Algorithmus und dem Analytischen Modell in Eclipse abgeschlossen wurde, wurden die Dosis-Volumen-Beziehungen der Risikoorgane, die im Rahmen der einzelnen Studien im Zusammenhang mit Sekundärmalignomen interessant sind, genauer analysiert.

Zunächst wurden die Organe betrachtet, in denen die DAL-HD-90-, CoALL- und HIT-2000-Studienpatienten im weiteren Verlauf ihres Lebens Sekundärmalignome zeigten. Daraufhin wurde, nach dem in Abschnitt 3.1.3 vorgestellten zweiten Ansatz, die Dosis in Risikoorganen betrachtet, die aus der Literatur dafür bekannt sind, infolge einer Hodgkin-, ALL- oder ZNS-Bestrahlung ein Sekundärmalignom zu entwickeln. Für jedes Risikoorgan wurde sowohl die maximale Dosis D_{\max} als auch die mittlere Dosis D_{mean} relativ zur Verschreibungsdosis tabellarisch festgehalten. Die statistische Analyse der Daten erfolgte unter der Verwendung des Statistikprogramms R [128] mit den Paketen ggplot2 [170], forcats [171] und dplyr [172].

Bezüglich der Dosisberechnungsalgorithmen und der Dosisrekonstruktionsmethoden wurde sowohl die absolute Unterschiedlichkeit der Dosis ΔD_{abs} in Prozentpunkten, als auch die relative Unterschiedlichkeit der Dosis ΔD_{rel} in % als absolute bzw. relative Differenz von Organdosen bestimmt. Der AAA- und Acuros-XB-Algorithmus sowie das Analytischen Modell wurden dem als Goldstandard geltenden Monte-Carlo-Algorithmus in PRIMO gegenübergestellt. Weiter erfolgte die Berechnung der Differenzen zwischen Organdosen, die durch den standardmäßig in der klinischen Routine verwendeten AAA-Algorithmus und dem Analytischen Modell simuliert wurden. Mittelwerte, gekennzeichnet durch einen Querstrich über der jeweiligen Größe, sowie die zugehörigen Standardabweichungen, gekennzeichnet durch den griechischen Buchstaben σ mit der betrachteten Größe als Indice, wurden bestimmt. Graphisch wurde die Dosis in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne in Abhängigkeit des Alters, des Geschlechts, dem bestrahlten Zielvolumen und des verwendeten Dosisberechnungsalgorithmus dargestellt. Um differenzierter zu untersu-

chen, inwiefern sich die verschiedenen Dosisberechnungsalgorithmen und -methoden unterscheiden, wurden Differenzplots zwischen den Simulationen der verschiedenen Dosisberechnungsalgorithmen sowie Dosisrekonstruktionsmethoden erzeugt.

Die berechneten Organdosiswerte aus den Standardbestrahlungsplänen wurden in verschiedenen Grafiken mit den Organdosiswerten verglichen, die aus den patientenindividuell rekonstruierten Bestrahlungsplänen auf den UF-Phantomen bzw. auf den fusionierten Patienten-CT-Phantomdatensätzen resultieren. Für die HIT-2000-Studienpatienten wurden zusätzliche Abbildungen erstellt, die die Organdosiswerte auf Basis der Standardbestrahlungspläne, der Bestrahlungsplanrekonstruktionen bzw. der Berechnungen des Analytischen Modells mit den realen Patientendaten auf den Planungs-CTs vergleichen.

Außerdem wurden zwei Ansätze zur „einfachen“ Dosisabschätzung entwickelt. Bereits im AAPM-Report von 1995 [151] wurde die Entfernung zum Bestrahlungsfeld als der wichtigste Einflussfaktor auf die Out-of-field-Dosis genannt. Nach dem Abstandsquadratgesetz [92, S. 364-369] aus dem Strahlenschutz nimmt die Intensität einer isotrop strahlenden Punktquelle im Vakuum mit dem Quadrat ihrer Entfernung ab. Betrachtet man die Bestrahlung eines Patienten durch einen Elektronenlinearbeschleuniger, ist die Strahlungsquelle keine Punktquelle und die Strahlung selbst bewegt sich nicht durch Vakuum sondern durch die verschiedenen Komponenten des Beschleunigers und den Patienten. Zur alternativen Dosisabschätzung, soll trotzdem die Möglichkeit untersucht werden die Dosis in Risikoorganen, die sich außerhalb des Bestrahlungsfeldes befinden, über eine einfache an das Abstandsquadratgesetz angelehnte mathematische Funktion abzuschätzen.

Es wurde daher die mittlere Organdosis in Relation zum Abstand vom Zentrum eines Risikoorgans zur Feldgrenze der Bestrahlungsfelder (d) untersucht. Um die Beziehung zwischen der mittleren Organdosis und d zu modellieren, wurden diese in Anlehnung an das Abstandsquadratgesetz durch eine gewöhnliche lineare Regression mit dem Prädiktor $\frac{1}{d^2}$ geschätzt.

Für Risikoorgane, die sich teilweise innerhalb eines Bestrahlungsfeldes befinden, wurde exemplarisch der Anteil des Lungenvolumens im PTV der DAL-HD-90-Standardbestrahlungspläne ($V_{L \cap PTV}$) in Abhängigkeit der mittleren Lungendosis untersucht. Für die Relation des Lungenteilvolumens im PTV zur Dosisdeposition in der Lunge erfolgte eine gewöhnliche lineare Regression mit dem Prädiktor $V_{L \cap PTV}$.

Um zu beurteilen wie gut die einzelnen Fitkurven zu den Datensätzen passen, wurden die jeweilige Determinationskoeffizient R^2 betrachtet. Abschließend wurden die mathematisch einfachen Dosis-schätzmodelle mit den Simulationsergebnissen der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten verglichen.

4 Ergebnisse

4.1 Bestrahlungsdaten der Studienpatienten

Abb. 22 zeigt ein Flussdiagramm, welches darstellt wie viele Patienten aus den kooperierenden Universitätskliniken laut dem deutschen Kinderkrebsregister an den betrachteten Therapieoptimierungsstudien teilgenommen haben und für die Entwicklung der Standardbestrahlungspläne, die Rekonstruktion der individuellen Bestrahlungspläne sowie den Dosisberechnungen mittels Analytischem Modell betrachtet werden konnten.

Von insgesamt 405 Studienpatienten wurden 31.11 % im Rahmen der DAL-HD-90-Studie, 45.68 % im Rahmen der CoALL-Studie und 23.21 % im Rahmen der HIT-2000-Studie behandelt. 70.62 % der betrachteten Studienpatienten wurden nach dem deutschen Kinderkrebsregister in der Universitätsklinik Frankfurt am Main therapiert. 46.22 % der übrigen Studienpatienten wurden in der Universitätsmedizin Mainz und 53.78 % im Universitätsklinikum Münster bestrahlt.

Aus der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Frankfurt konnten keine Datensätze an die Universitätsmedizin Mainz transferiert werden. Damit gingen über alle drei Studien gemittelt rund 63.66 % der Studienpatienten für die folgenden Analysen in Bezug auf die einzelnen Studien verloren. Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Münster konnten Bestrahlungsunterlagen von 64 Studienpatienten, die im Rahmen der DAL-HD-90- und der HIT-2000-Studie behandelt wurden, an die Universitätsmedizin Mainz übermittelt werden.

Für die Entwicklung der Standardbestrahlungspläne und individuellen Planrekonstruktionen der Patienten der DAL-HD-90-Studie konnten 63.89 % der Studienteilnehmer aus den Universitätskliniken Mainz und Münster aufgrund von unvollständigen oder nicht auffindbaren Bestrahlungsunterlagen nicht berücksichtigt werden. Weitere 11.11 % der Bestrahlungsdatensätze der Studienteilnehmer konnten nicht verwendet werden, da die Patienten nicht nach den Vorgaben des Studienprotokolls behandelt wurden.

Unter den Bestrahlungsunterlagen der in Mainz behandelten CoALL-Studienpatienten konnten keine Verstöße gegen das Studienprotokoll festgestellt werden. 40.00 % der Bestrahlungen konnten jedoch nicht für die Entwicklung der Standardbestrahlungspläne sowie die patientenindividuelle Rekonstruktionen auf den UF-Phantomen oder die Anwendung des Analytischen Modells verwendet werden, weil die Bestrahlungsunterlagen unvollständig oder nicht auffindbar waren.

Von den 68 der im Rahmen der HIT-2000-Studie in den Universitätskliniken Mainz und Münster behandelten Patienten konnten 47.06 % für die weiteren Analysen nicht berücksichtigt werden, da ihre Unterlagen unvollständig oder nicht auffindbar waren. Weitere 27.94 % der HIT-2000-Patienten wurden gemäß eines anderen Studienzweiges, als des in dieser Dissertationsarbeit betrachteten, behandelt. An Stelle der ZNS-Bestrahlungen erhielten diese Patienten eine Teilschädelbestrahlung.

2.94 % der in der Universitätsmedizin Mainz behandelten HIT-2000-Patienten wurde nicht gemäß des Studienprotokolls behandelt und schieden demzufolge für die

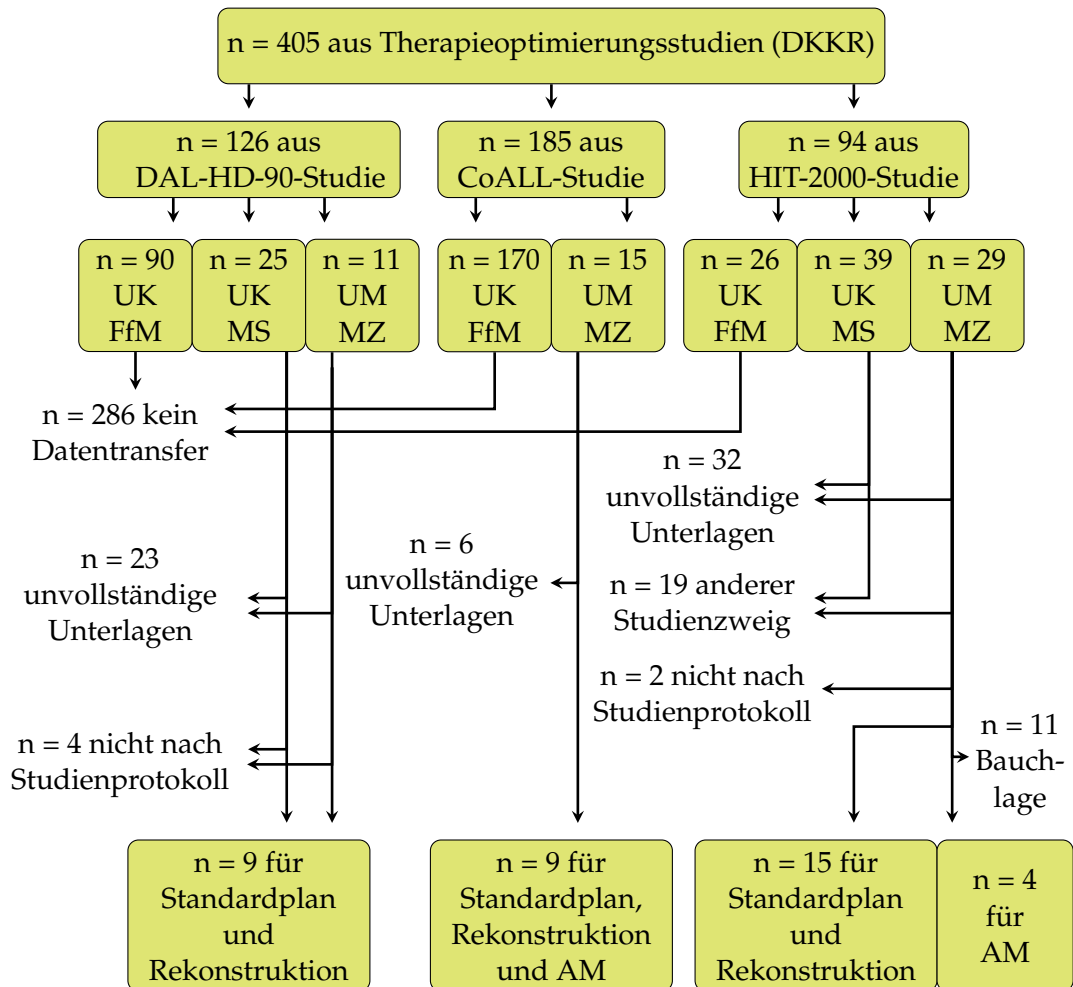


Abbildung 22: Flussdiagramm zur Übersicht wie viele Datensätze der dem deutschen Kinderkrebsregister für die kooperierenden Universitätskliniken gemeldeten Studienpatienten der betrachteten Therapieoptimierungsstudien für die Entwicklung der Standardbestrahlungspläne, der Rekonstruktionen der individuellen Bestrahlungspläne sowie der Dosisberechnungen mittels Analytischen Modell verwendet werden konnten. Die abgehenden Pfeile weisen auf die Ursachen hin, weshalb die Datensätze von einzelnen Studienpatienten von den folgenden Analysen ausgeschlossen werden mussten.

weiteren Analysen aus. Für die Ganzkörperdosissimulationen durch das Analytische Modell konnten die Datensätze von 37.93 % der in der Universitätsklinik Mainz behandelten HIT-2000-Patienten nicht verwendet werden, da diese Patienten in Bauchlage bestrahlt wurden.

Ausgehend von den beim deutschen Kinderkrebsregister registrierten Studienpatienten konnten über alle drei Studien gemittelt Bestrahlungsunterlagen von 9.32 % der Studienpatienten für die Entwicklung der Standardbestrahlungspläne sowie die patientenindividuelle Rekonstruktion der Bestrahlungen auf den UF-Phantomdaten verwendet werden. Für die Analysen bezüglich des Analytischen Modells konnten über die CoALL- und HIT-2000-Studie gemittelt von 4.56 % der im deutschen Kinderkrebsregister gelisteten Studienpatienten die Bestrahlungsdaten genutzt werden.

Nach aktuellem Kenntnisstand des deutschen Kinderkrebsregisters und der UCT-Amublanz der Universitätsmedizin Mainz sind bei einem Patienten aus der Gruppe der betrachteten DAL-HD-90-Studienpatienten, bei keinem Patienten, der im Rahmen der CoALL-Studie therapiert wurde, und bei drei Patienten aus der Gruppe der betrachteten HIT-2000-Studienpatienten Folgeneoplasien bekannt. Informationen über die genaue Lokalisation der bekannten Folgeneoplasien stehen nicht zur Verfügung. Nach dem in Abschnitt 3.1.3 beschriebenen ersten Ansatz ließen sich, auf Basis der vorliegenden Daten der Studienteilnehmer, daher keine Zusammenhänge zwischen Organ Dosen und Folgeneoplasien untersuchen. Die Dosis in den Risikoorganen wurde ausschließlich nach dem zweiten in Abschnitt 3.1.3 beschriebenen Ansatz untersucht. Hierbei wurde die Dosis in Risikoorganen betrachtet, die nach der aktuellen Literatur für die Ausbildung von Sekundärmalignomen nach einer Hodgkin-, ALL- bzw. ZNS-Bestrahlungen bekannt sind.

4.2 Bestrahlungsplanung

Für die Analyse von Dosisverteilungen im Rahmen dieser Forschungsarbeit lässt sich zunächst allgemein festhalten, dass die D_{mean} -Werte der betrachteten Organstrukturen stabiler sind, als ihre D_{max} -Werte. Im Rahmen der Validierung des Analytischen Modells werden die ermittelten D_{max} -Werte bestimmter Organstrukturen daher einmal exemplarisch analysiert. Danach konzentriert sich die gesamte Arbeit auf die alleinige Untersuchung der D_{mean} -Werte der für die Ausbildung von Sekundärmalignomen aus der Literatur bekannten Organe.

4.2.1 Validierung des Analytischen Modells

Die beiden für die Validierung des Analytischen Modells ausgewählten jungen Erwachsenen im Alter von 19 und 21 Jahren repräsentieren aus der Gruppe der an der Universitätsmedizin Mainz behandelten Ganzkörperpatienten aufgrund ihres Alters und ihrer Körpergröße am ehesten die minderjährigen Kinder der CoALL- und HIT-2000-Studie, deren Bestrahlungspläne im weiteren Verlauf dieser Arbeit durch das Analytische Modell resimuliert werden sollen.

Dosisvergleiche an Hand von Ganzkörper-CT-Datensätzen

In Abb. 23 sind die Außenkonturen der beiden fusionierten thorakalen und abdominalen Teil-CT-Phantom-Datensätze sowie die beiden verwendeten Ganzkörper-CT-Datensätze zu sehen. Rein visuell lässt sich bei beiden untersuchten Patientendatensätzen in den fusionierten Teil-CT-Phantom-Datensätzen eine Kante in den Übergangsbereichen am Hals und auf etwa der Höhe des Ellenbogens (Abb. 23a und Abb. 23d) bzw. auf etwa der Höhe des Ellenbogens und am Beckenkamm (Abb. 23b und Abb. 23e) erkennen. Des Weiteren sind die zugeordneten Phantome etwas stämmiger als die Patienten (Abb. 23c und Abb. 23f). Die fusionierten Teil-CT-Phantom-Datensätze wirken aber anatomisch stimmig.

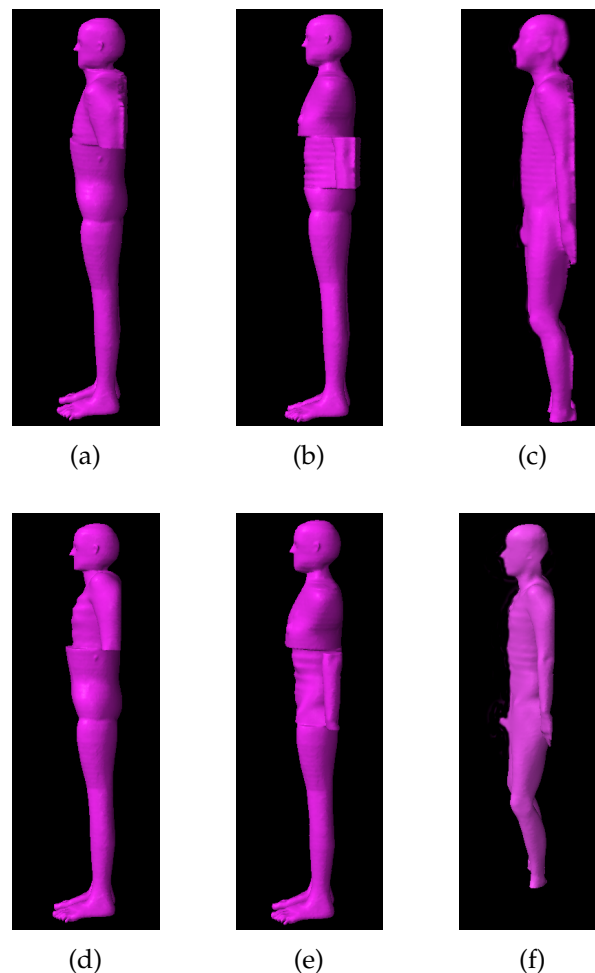


Abbildung 23: Außenkontur der fusionierten thorakalen ((a) + (d)) und abdominalen ((b) + (e)) Teil-CT-Phantom-Datensätze sowie der realen Ganzkörper-CT-Datensätze ((c) + (f))

In Tabelle 1 sind die Dosiswerte in den Risikoorganen Brain, Lung_L/_R, Kidney_L/_R und Testes dargestellt, die sich aus den Simulationen der thorakalen und abdominellen 30 Gy à 3 Gy Bestrahlungen auf den zwei Ganzkörper-CT-Datensätze bzw. innerhalb des Analytischen Modells fusionierten Teil-CT-Phantom-Datensätze ergeben. GK_{19y} steht hierbei für die Datensätze des neunzehnjährigen und GK_{20y} für die Datensätze des zwanzigjährigen betrachteten Ganzkörperpatienten. Weiter werden die Dosiswerte der Originalorganstrukturen in der Schriftfarbe grün und die Dosiswerte der Organstrukturen der UF-Phantomdaten in der Schriftfarbe schwarz gezeigt. Für die Risikoorgane innerhalb des Bestrahlungsfeldes ergeben sich für die Originalstrukturen ein mittleres absolutes Delta zwischen den Berechnungen des AAA-Algorithmus auf dem Ganzkörper-CT-Datensatz und dem Analytischen Modell auf dem fusionierten Teil-CT-Phantom-Datensatz von 2.90 Prozentpunkten im D_{\max} und 0.61 Prozentpunkten im D_{mean} .

Wird neben der unterschiedlichen Berechnungsmethode die Dosis in den Originalstrukturen mit der Dosis in den entsprechenden Strukturen der UF-Phantomdatensätze verglichen, ergibt sich eine deutlich höhere mittlere absolute Abweichung im D_{\max} von 12.13 Prozentpunkten und im D_{mean} von 6.01 Prozentpunkten.

Im Bereich außerhalb des Feldes sind die Abweichungen zwischen den Dosiswerten, die mittels AAA in den Originalstrukturen und mittels Analytischem Modell in den Strukturen der UF-Phantomdatensätzen berechnet wurden, im Mittel mit 0.54 Prozentpunkten im D_{\max} und 0.09 Prozentpunkten im D_{mean} am geringsten.

Die Abweichungen zwischen den D_{\max} -Werten sind im Bestrahlungsfeld, je nachdem ob die Organdosis in den Originalstrukturen oder zwischen den Originalstrukturen und Phantomstrukturen verglichen wurde, um den Faktor 4.75 bzw. 2.02 größer, als die Abweichungen zwischen den D_{mean} -Werten. Im Bereich außerhalb des Feldes unterscheiden sich die Abweichungen der maximalen und mittleren Organdosen um den Faktor 6.00.

Limitationen der CT-Datenfusion

Während bei der Fusion der aus den Ganzkörper-CT-Datensätzen selektierten Teil-CT-Datensätzen mit den UF-Phantomdaten die Teil-CT-Phantom-Datensätze anatomisch stimmig aussahen, zeigten sich bei der Fusion der CT-Datensätze der realen CoALL- und HIT-2000-Studienpatienten mit UF-Phantom im Rahmen des Analytischen Modells teilweise diskontinuierliche Übergänge. In Abb. 24 ist der Fusionsprozess beispielhaft anhand zweier Patienten der CoALL-Studie dargestellt. Abb. 24a und 24e zeigen hierbei jeweils die Außenkontur eines Patienten, Abb. 24b und 24f hingegen die Außenkonturen der den Patienten zugeordneten UF-Phantomen.

In Abb. 24c und 24g ist jeweils die Überlagerung der beiden Außenkonturen nach dem Matching auf den Strukturen Cerebrum im Patientendatensatz und Brain im Phantomdatensatz zu sehen. Die Außenkontur des fusionierten Patienten-Phantom-Datensatzes auf dem im nächsten Schritt im Rahmen des Analytischen Modells die Dosis berechnet wird, ist in Abb. 24d und 24h dargestellt.

4 Ergebnisse

| Metrik | Risikoorgan | CT-Datensatz | |
|-----------------------|-------------|------------------------------------|---|
| | | GK _{19y} thorakales PTV | Thorax-CT _{19y} + UF _{15y} |
| D _{max} [%] | Lung_L/_R | 105.1 / 104.4 | 104.5 / 106.0 101.4 / 106.9 |
| | Kidney_L/_R | 1.4 / 1.1 | 1.4 / 1.3 |
| | Brain | 0.0 | 0.4 |
| | Testes | 0.0 | 0.1 |
| | Lung_L/_R | 20.2 / 18.4 | 18.5 / 20.3 18.5 / 20.3 |
| D _{mean} [%] | Kidney_L/_R | 0.4 / 0.3 | 0.6 / 0.6 |
| | Brain | 0.0 | 0.2 |
| | Testes | 0.0 | 0.0 |
| | | GK _{19y} abdominelles PTV | Abdomen-CT _{19y} + UF _{15y} |
| D _{max} [%] | Lung_L/_R | 1.7 / 1.7 | 0.7 / 0.7 |
| | Kidney_L/_R | 28.3 / 36.1 | 15.1 / 29.2 16.8 / 101.9 |
| | Brain | 0.0 | 0.0 |
| | Testes | 0.0 | 0.1 |
| D _{mean} [%] | Lung_L/_R | 0.1 / 0.1 | 0.2 / 0.2 |
| | Kidney_L/_R | 2.9 / 3.2 | 3.1 / 3.1 3.0 / 22.4 |
| | Brain | 0.0 | 0.0 |
| | | GK _{21y} thorakales PTV | Thorax-CT _{21y} + UF _{15y} |
| D _{max} [%] | Lung_L/_R | 103.9 / 103.8 | 104.3 / 104.0 105.6 / 107.9 |
| | Kidney_L/_R | 0.5 / 0.4 | 0.0 / 0.0 |
| | Brain | 0.0 | 0.0 |
| | Testes | 0.0 | 0.0 |
| D _{mean} [%] | Lung_L/_R | 10.2 / 10.0 | 9.8 / 9.9 9.0 / 10.3 |
| | Kidney_L/_R | 0.1 / 0.0 | 0.0 |
| | Brain | 0.0 | 0.0 |
| | | GK _{21y} abdominelles PTV | Abdomen-CT _{21y} + UF _{15y} |
| D _{max} [%] | Lung_L/_R | 4.5 / 3.5 | 1.5 / 1.9 |
| | Kidney_L/_R | 99.7 / 99.9 | 99.5 / 99.8 94.4 / 102.3 |
| | Brain | 0.0 | 0.1 |
| | Testes | 0.0 | 0.2 |
| D _{mean} [%] | Lung_L/_R | 0.3 / 0.3 | 0.4 / 0.4 |
| | Kidney_L/_R | 11.7 / 16.3 | 11.5 / 16.0 11.1 / 39.4 |
| | Brain | 0.0 | 0.0 |
| | | 0.0 | 0.2 |

Tabelle 1: Vergleich der relativen D_{max}- und D_{mean}-Werte verschiedener Risikoorgane zwischen Simulationen von thorakalen und abdominiellen 30 Gy à 3 Gy Bestrahlungen auf zwei Ganzkörper-CT-Datensätzen bzw. mittels Analytischen Modell erzeugten Teil-CT-Phantom-Datensätzen. GK_{Xy} steht für den X Jahre alten betrachteten Ganzkörperpatienten. Die Dosiswerte der Originalstrukturen werden in grün, die Dosiswerte der UF-Phantomstrukturen in schwarz dargestellt.

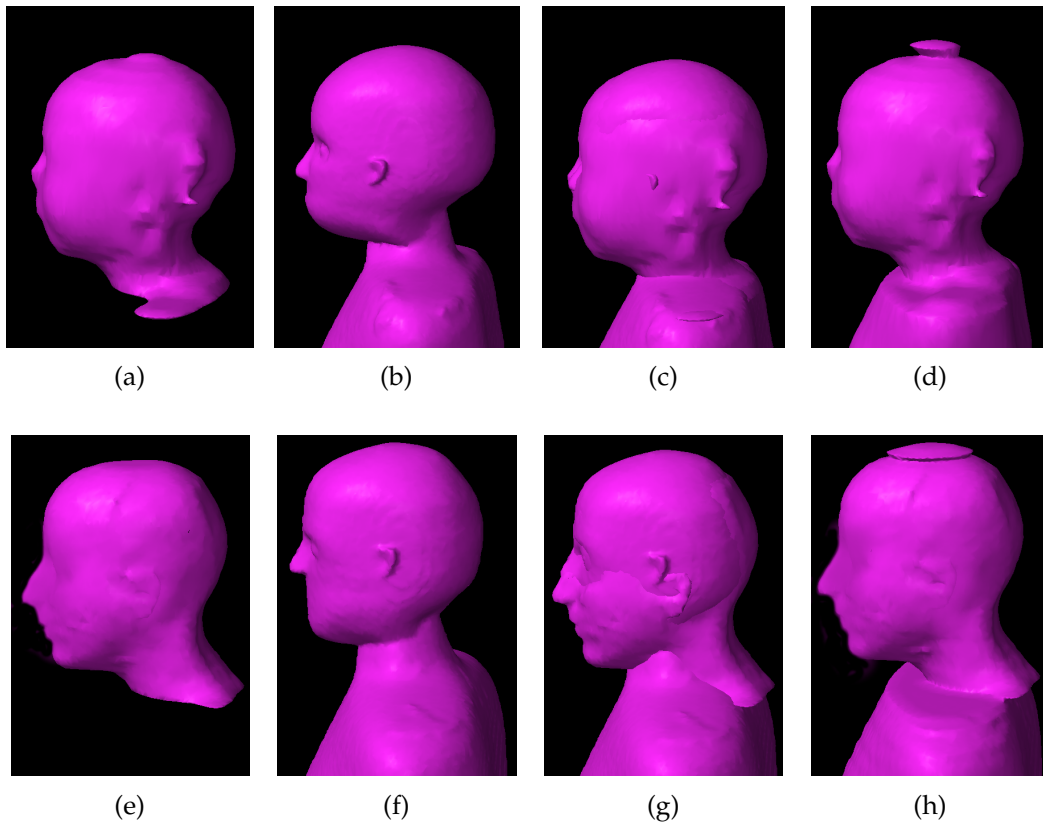


Abbildung 24: Fusionsprozess im Rahmen des Analytischen Modells für die patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion der CoALL-Studienpatienten. Zu sehen ist die Außenkontur zweier Patienten (a) + (e), die Außenkontur des dem jeweiligen Patienten zugeordneten UF-Phantoms (b) + (f), die Überlagerung der Patienten- und Phantomdatensätze (c) + (g) und die aus der Fusion resultierende Außenkontur (d) + (h) für die Dosisberechnung.

Beim Fusionsprozess des CoALL-Studienpatienten, der exemplarisch in der oberen Bilderserie in Abb. 24 zu sehen ist, ist das Matching zwischen dem CT-Datensatz des CoALL-Patienten (Abb. 24a) und dem ihm zugeordneten UF-Phantom (Abb. 24b) anatomisch stimmig. Der Patient lag während seines Planungs-CTs in einer sehr ähnlichen Haltung wie das Phantom. Dadurch ergibt sich ein glatter Übergang zwischen den beiden Datensätzen. Die Mehrzahl der CoALL-Studienpatienten hatte ihren Kopf während des Planungs-CTs deutlich weniger rekliniert, d.h. ihr Kinn befand sich weiter in Richtung ihres Brustkorbes geneigt, als dies bei den entsprechenden UF-Phantomen der Fall war.

Die Folge zeigt sich in der Darstellung des Fusionsprozesses des zweiten exemplarisch betrachteten Studienpatienten in der unteren Bilderserie in Abb. 24. Insbesondere in der Überlagerung der beiden Außenkonturen, zu sehen in Abb. 24g, lässt sich

ein diskontinuierlicher Übergang zwischen den beiden Strukturen erkennen. Der Gesichtsschädel sowie der Nackenbereich der Patientenaußenkontur ist gegenüber der Phantomaußenkontur um etwa 7° rotiert. Dies hat einen Versatz in der Fusion der beiden Datensätze, dargestellt in Abb. 24h, zur Folge.

Abb. 25 zeigt analog den Fusionsprozess beispielhaft anhand zweier Patienten aus der HIT-2000-Studie. Auch in dieser Darstellung werden in Abb. 25a und 25e jeweils die Außenkonturen der Patienten und in Abb. 25b und 25f die Außenkonturen der jeweils zugeordneten UF-Phantome gezeigt. Die Abbildungen 25c und 25g stellen die Überlagerung der Außenkonturen der Patienten mit den Außenkonturen der jeweils zugeordneten UF-Phantome dar. Die finalen Fusionen für die Dosisberechnung sind in Abb. 25d und 25h zu sehen.

Bei etwa der Hälfte der untersuchten HIT-2000-Studienpatienten führte das Matching der Struktur Cerebrum im Patientendatensatz und der Struktur Brain im Phantomdatensatz, wie in Abb. 25d zu sehen, zu kontinuierlichen, anatomisch stimmigen Fusionen. Bei der anderen Hälfte der Studienpatienten zeigten sich Diskrepanzen im Bereich vom Thorax bis ins Becken. Wie in Abb. 25g zu sehen, ist der dargestellte HIT-2000-Patient nicht nur schlanker als das ihm zugeordnete UF-Phantom, sondern man erkennt außerdem eine Rotation um etwa 4° in der Patientenachse. Dadurch kommt es zu einem Versatz zwischen den Schulterpartien, dem Rücken bis hin zum Oberschenkelansatz und damit, wie in Abb. 25h zu sehen, zu einer Kante im fusionierten Datensatz für die Dosisberechnung.

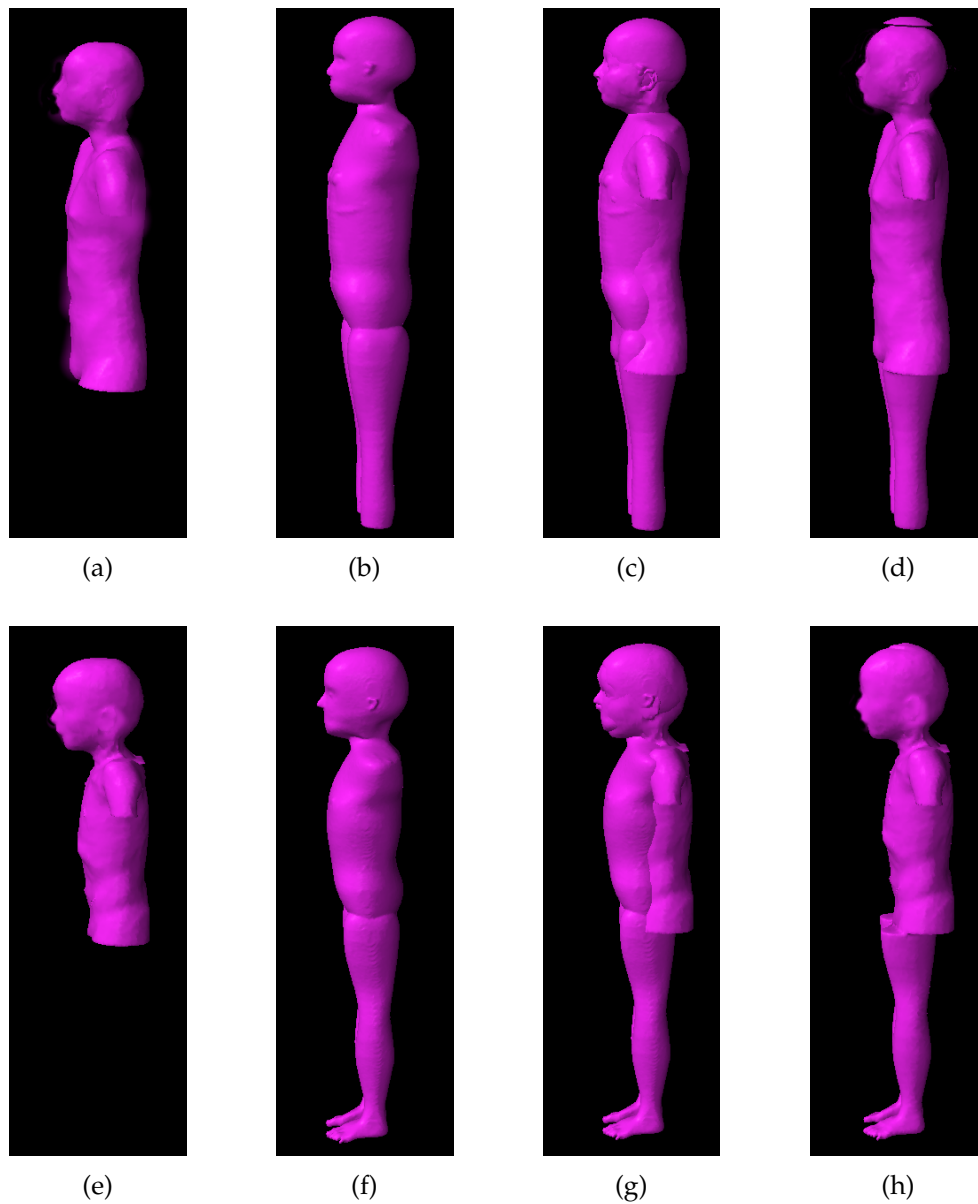


Abbildung 25: Fusionsprozess im Rahmen des Analytischen Modells für die patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion der HIT-2000-Studienpatienten. Zu sehen ist die Außenkontur zweier Patienten (a) + (e), die Außenkontur des dem jeweiligen Patienten zugeordneten UF-Phantoms (b) + (f), die Überlagerung der Patienten- und Phantomdatensätze (c) + (g) und die aus der Fusion resultierende Außenkontur (d) + (h) für die Dosisberechnung.

4.2.2 Dosis in Sekundärmalignomgefährdeten Risikoorganen

In Abb. 26 sind die relativen mittleren Organdosen der Bestrahlungen der unterschiedlich befallenen Lymphkонтengebiete bei Morbus Hodgkin Erkrankungen dargestellt, die aus der Simulation der entsprechenden DAL-HD-90-Standardbestrahlungsplänen auf den UF-Phantomdaten resultieren. Für verschiedene Algorithmen farblich kodiert werden exemplarisch die Daten für das zehnjährige weibliche und männliche UF-Phantom dargestellt. Die entsprechenden Abbildungen für die Simulationen für die fünf- und fünfzehnjährigen UF-Phantome befinden sich in Abschnitt A.3 im Anhang. Abb. 27 zeigt analog für alle drei Phantomalter die mittleren Dosiswerte der Risikoorgane, die über die CoALL- und HIT-2000-Standardbestrahlungspläne berechnet wurden.

Unabhängig von der Wahl des Dosisberechnungsalgorithmus und der Therapieoptimierungsstudie lässt sich erkennen, dass die mittlere Dosis in den Risikoorganen am höchsten ist, die sich ganz im Bestrahlungsfeld befinden. Im Rahmen der Standardbestrahlungspläne der DAL-HD-90-Studie erhält z.B. das Organ Schilddrüse bei Bestrahlung der cervikalen und supraklavikulären Lymphknoten (cer+sup), der thorakalen, cervikalen und supraklavikulären Lymphknoten (thx+cer+sup) sowie der Mantelfeldbestrahlung (MF) im Mittel 100 % der Verschreibungsdosis. Genauso verhält es sich mit den PTV-Strukturen Gehirn in den CoALL-Standardbestrahlungsplänen bzw. Gehirn und Spinalkanal in den HIT-2000-Standardbestrahlungsplänen.

Außerhalb bzw. teilweise außerhalb der Bestrahlungsfeldgrenzen liegende Risikoorgane, die für das Ausbilden von Sekundärmalignomen infolge einer Hodgkin-, ALL- oder ZNS-Bestrahlung bekannt sind, erhalten unterschiedliche mittlere Organdosen. Während in den CoALL-Standardbestrahlungsplänen die mittleren Dosisbelastungen überwiegend weniger als 5 % der Verschreibungsdosis betragen, variieren die Belastungen der Risikoorgane in den HIT-2000- bzw. DAL-HD-90-Standardbestrahlungsplänen zwischen 10 und 90 % der jeweiligen Verschreibungsdosis.

Weit außerhalb der Bestrahlungsfelder erhalten Organstrukturen mittlere Organdosen zwischen 0.0 mGy bzw. 2.4 mGy und 756.0 mGy. Während der AAA- und Acuros-XB-Algorithmus ab einem bestimmten Abstand vom Bestrahlungsfeld eine Dosisbelastung in den Risikostrukturen von 0.0 mGy angeben, resultieren aus den PRIMO-Simulationen Organdosen größer 2.4 mGy.

Durch Betrachten der mittleren Dosisbelastungen in den Risikoorganen des zehnjährigen männlichen Phantoms bei der iliakalen Lymphknotenbestrahlung (ili) in Abb. 26 ist zu erkennen, dass die mittlere Organdosis von der Entfernung des betrachteten Organs zum Bestrahlungsfeld abzuhängen scheint. Die mittlere Dosis in den Hoden ist größer als in den weiter vom Bestrahlungsfeld entfernt liegenden Nieren. Die mittlere Nierendosis ist wiederum höher als die mittlere Dosisbelastung in den Lungen. Ähnlich verhält es sich bei den Standardbestrahlungsplänen der HIT-2000-Studie mit den mittleren Organdosen der Organe Schilddrüse, Uterus und Blase bei den fünf- und zehnjährigen Phantomen in Abb. 27. Der Zusammenhang zwischen mittleren Organdosen und dem Abstand der Risikostrukturen zur Feldgrenze wird in Abschnitt 4.4.1 analysiert.

4 Ergebnisse

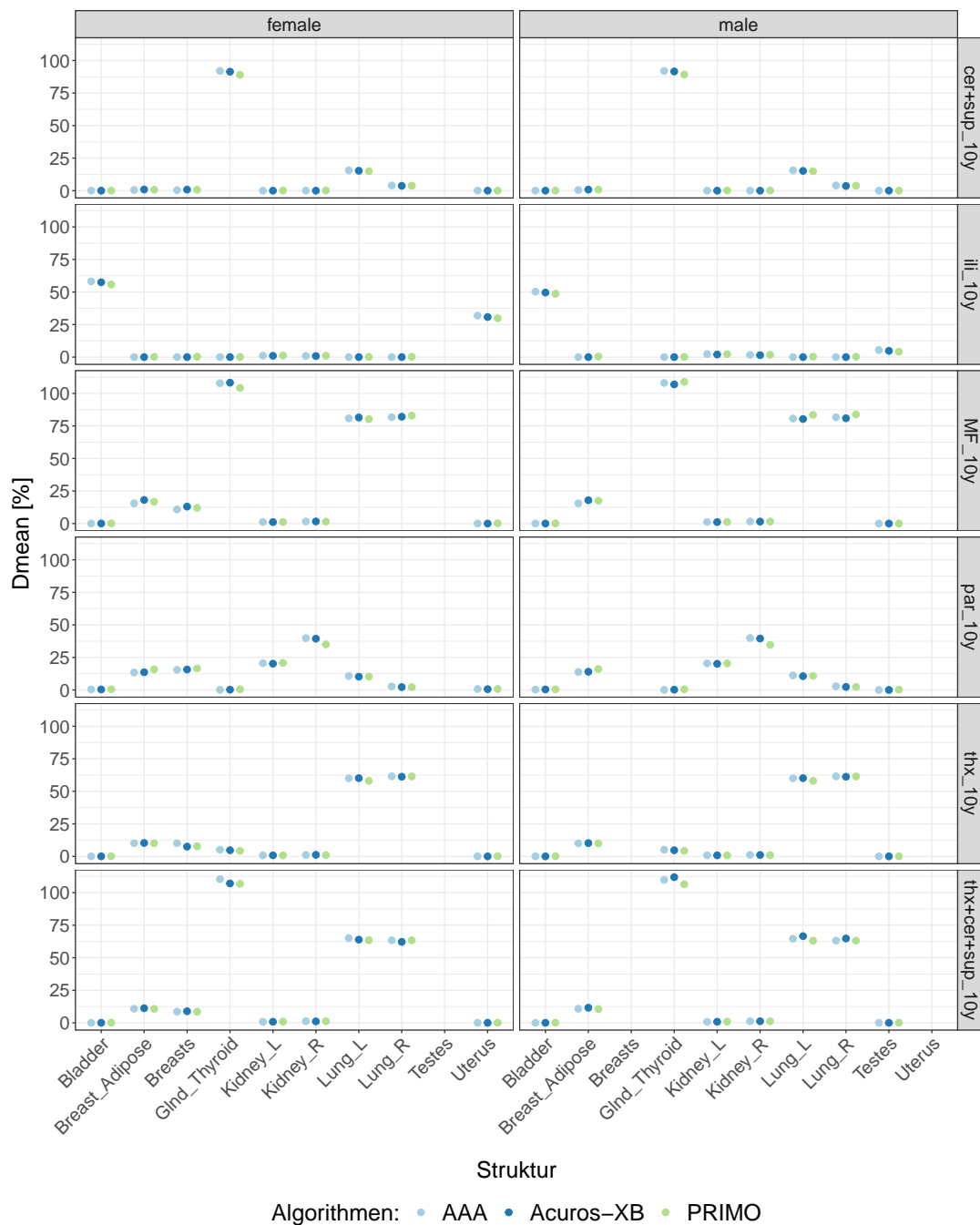
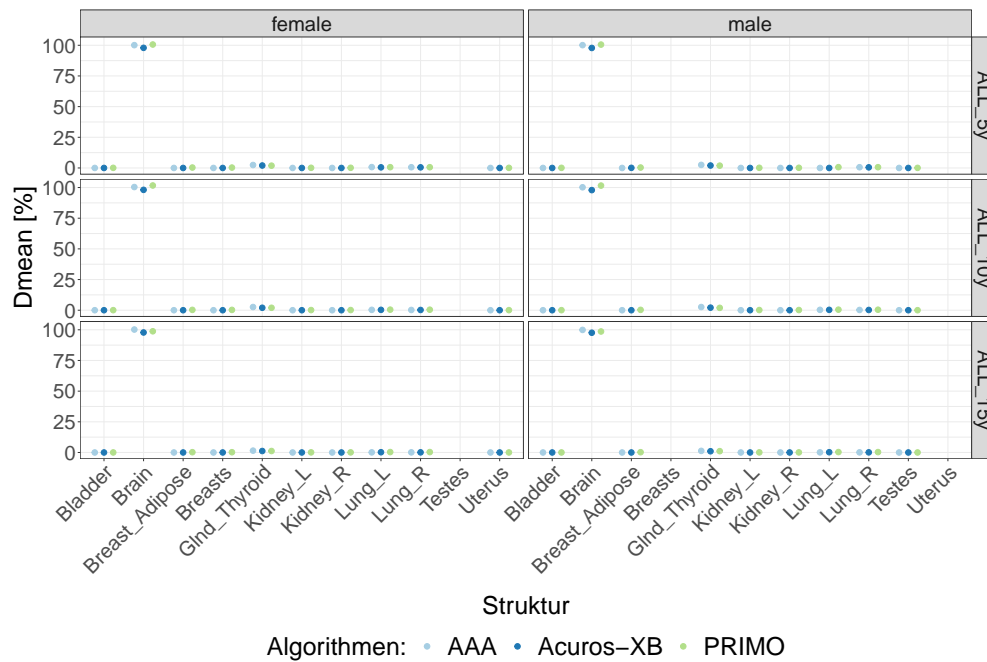
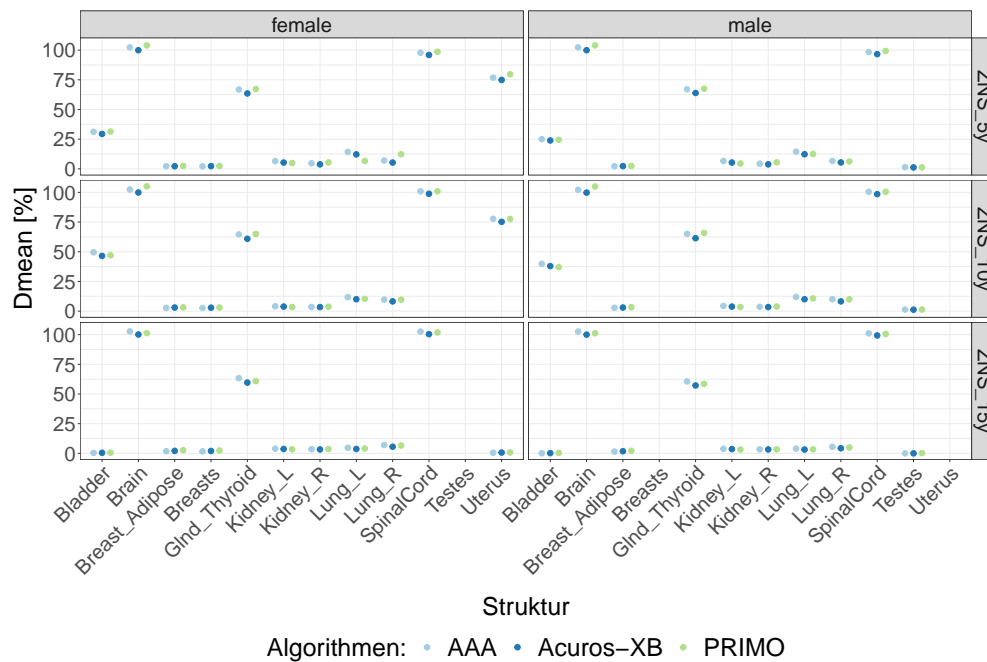


Abbildung 26: Relative D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA-, Acuros-XB- und PRIMO-Dosisberechnung der Standardbestrahlungspläne für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina auf den zehnjährigen UF-Phantomdatensätzen. Vermutlich fehlende Werte sind in den unterschiedlichen Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen begründet.

4 Ergebnisse



(a) CoALL



(b) HIT-2000

Abbildung 27: Relative D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der durch verschiedene Dosisberechnungsalgorithmen simulierten CoALL- bzw. HIT-2000-Standardbestrahlungspläne. Vermutlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters begründet.

Für Risikoorgane, die sich teilweise innerhalb des Bestrahlungsfeldes befinden, zeichnet sich ein Zusammenhang zwischen dem Volumenanteil des Risikoorgans im PTV und dessen mittlerer Dosis ab. Die mittlere Organdosis des linken und rechten Lungenflügels, sowie der Brustgewebestrukturen in Abb. 26 weisen unterschiedlich hohe Werte auf. Gleichzeitig liegen sie bei den Standardbestrahlungsplänen der DAL-HD-90-Studie zu unterschiedlichen Anteilen im PTV. Der Zusammenhang zwischen dem Lungenvolumen im PTV und der mittleren Lungendosis soll in Abschnitt 4.4.2 weiter untersucht werden.

4.3 Abweichungen zwischen den Dosisberechnungsalgorithmen sowie den Dosisrekonstruktionsmethoden

4.3.1 AAA- und Acuros-XB-Algorithmus vs. PRIMO

In Tabelle 2 werden für die betrachteten Therapieoptimierungsstudien die simulierten D_{mean} -Werte in den Risikoorganstrukturen der Standardbestrahlungspläne zwischen den verschiedenen Dosisberechnungsalgorithmen verglichen. Betrachtet wird die mittlere absolute und relative Abweichung der mittleren Organdosen in den Standardbestrahlungsplänen der AAA- und Acuros-XB-Simulationen zur Monte-Carlo-Simulation in PRIMO. Die Berechnungen der Standardbestrahlungspläne erfolgten jeweils auf denselben UF-Phantomdaten. Das heißt die resultierenden Dosisverteilungen unterscheiden sich allein durch den verwendeten Dosisberechnungsalgorithmus.

| Studie | Algorithmen | absoluter Mittelwert | absolute Standardabweichung | relativer Mittelwert | relative Standardabweichung |
|-----------|---------------------|--|---|--|---------------------------------------|
| | | $\overline{\Delta D_{\text{mean,abs}}}$ [Prozentpunkte] | $\sigma_{D_{\text{mean,abs}}}$ [Prozentpunkte] | $\overline{\Delta D_{\text{mean,rel}}}$ [%] | $\sigma_{D_{\text{mean,rel}}}$ [%] |
| DAL-HD-90 | AAA vs. PRIMO | 0.48 | 1.59 | - 29.61 | 49.70 |
| DAL-HD-90 | Acuros-XB vs. PRIMO | 0.38 | 1.61 | - 29.05 | 47.81 |
| CoALL | AAA vs. PRIMO | - 0.08 | 0.44 | - 64.40 | 49.27 |
| CoALL | Acuros-XB vs. PRIMO | - 0.37 | 0.81 | - 66.96 | 42.53 |
| HIT-2000 | AAA vs. PRIMO | 0.12 | 1.65 | - 1.79 | 26.63 |
| HIT-2000 | Acuros-XB vs. PRIMO | - 1.18 | 1.90 | - 7.25 | 20.34 |

Tabelle 2: Absolute und relative mittlere Abweichung der relativen D_{mean} -Werte in Risikostrukturen der Standardbestrahlungspläne berechnet durch verschiedene Dosisberechnungsalgorithmen.

Die mittlere statistische Unsicherheit der Monte-Carlo-simulierten Dosisverteilungen in PRIMO beträgt über die Simulationen der Standardbestrahlungspläne der drei

Studien gemittelt 0.57 %. D.h. die durch die PRIMO-Simulationen berechneten Dosiswerte in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne schwanken aufgrund der Natur des Monte-Carlo-Algorithmus im Mittel um diesen Wert.

Absolut betrachtet liegen die mittleren Abweichungen der D_{mean} -Werte in den Risikoorganstrukturen der Standardbestrahlungspläne aller Therapieoptimierungsstudien zwischen den AAA- bzw. Acuros-XB-Simulationen und PRIMO maximal bei $(- 1.18 \pm 1.90)$ Prozentpunkten.

Relativ betrachtet sind die Abweichungen zwischen den Dosisberechnungsalgorithmen deutlich größer. Bei den Standardbestrahlungsplänen der HIT-2000-Studie divergieren die mittleren Organdosen am geringsten. Im Mittel weichen die Simulationen des AAA-Algorithmus $(- 1.79 \pm 26.63)$ % von den PRIMO-Simulationen ab. Zwischen den Acuros-XB- und PRIMO-Simulationen ergeben sich im Mittel Abweichungen von $(- 7.25 \pm 20.34)$ %. Die mittleren relativen Abweichungen der durch die verschiedenen Algorithmen simulierten Organdosen in den Standardbestrahlungsplänen der DAL-HD-90- und CoALL-Studie liegen eine Größenordnung über den der HIT-2000-Studie. Maximale relative Abweichungen zeigen sich bei den simulierten Standardbestrahlungsplänen der CoALL-Studie mit $(- 64.40 \pm 49.27)$ % zwischen dem AAA-Algorithmus und PRIMO sowie $(- 66.96 \pm 42.53)$ % zwischen dem Acuros-XB-Algorithmus und PRIMO.

Tabelle 3 zeigt exemplarisch für das zehnjährige weibliche UF-Phantom welche mittlere Schilddrüsendosis durch die verschiedenen Dosisberechnungsalgorithmen in drei verschiedenen Standardbestrahlungsplänen der DAL-HD-90-Studie simuliert wurden. In der ersten Spalte der Tabelle ist jeweils eine Skizze der Bestrahlungsfelder projiziert auf den Patientenkörper zu sehen. Die Schilddrüsenstruktur ist dabei rot dargestellt. Für jeden Standardbestrahlungsplan liegt die Schilddrüsenstruktur unterschiedlich weit von der Feldgrenze entfernt. Der jeweilige Abstand der Schilddrüse zur Feldgrenze ist unterhalb der Skizzen zu sehen. In den weiteren Spalten wird die durch die AAA-, Acuros-XB- und PRIMO-Simulation berechnete mittlere Schilddrüsendosis relativ zur Verschreibungsdosis angegeben. Außerdem ist sowohl die absolute als auch die relative Abweichung der mittleren Schilddrüsendosis zwischen den Dosisberechnungsalgorithmen zu sehen.

Liegt die Schilddrüsenstruktur im Bestrahlungsfeld weichen der AAA- und Acuros-XB-Algorithmus absolut und relativ betrachtet weniger als 3.50 Prozentpunkte bzw. 3.00 % von PRIMO ab. Mit zunehmendem Abstand der Schilddrüse zur Feldgrenze nimmt die mittlere Schilddrüsendosis und die absolute Abweichung der mittleren Schilddrüsendosis zwischen den beiden klinischen Dosisberechnungsalgorithmen und PRIMO ab.

In der Nähe des Bestrahlungsfeldes bei einem Abstand der Schilddrüsenstruktur zur Feldgrenze von 2.70 cm berechnen der AAA- und Acuros-XB-Algorithmus eine 0.84 bzw. 0.43 Prozentpunkte höhere mittlere absolute Schilddrüsendosis als PRIMO. Relativ betrachtet steigen die Abweichungen der mittleren Schilddrüsendosis zwischen der AAA- und PRIMO-Simulation auf 19.66 % und zwischen der Acuros-XB und PRIMO-Simulation auf 10.28 %.

4 Ergebnisse

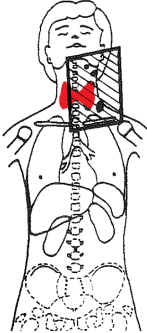
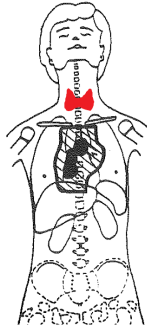
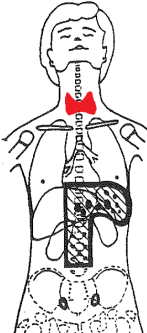
| | | | | |
|---|---|--|--|----------------------------|
|  | D_{PRIMO} [%] | D_{AAA} [%] | $D_{\text{Acuros-XB}}$ [%] | |
| | 89.00 | 92.00 | 91.40 | |
| | | $\Delta D_{\text{AAA-PRIMO}}$ [Prozentpunkte] | $\Delta D_{\text{Acuros-XB-PRIMO}}$ [Prozentpunkte] | |
| | | 3.00 | 2.40 | |
| Abstand Schilddrüse - Feldgrenze : 0.00 cm | | $\Delta D_{\frac{\text{AAA-PRIMO}}{\text{PRIMO}}}$ [%] | $\Delta D_{\frac{\text{Acuros-XB-PRIMO}}{\text{PRIMO}}}$ [%] | |
| | | 3.37 | 2.70 | |
| |  | D_{PRIMO} [%] | D_{AAA} [%] | $D_{\text{Acuros-XB}}$ [%] |
| | | 4.26 | 5.10 | 4.70 |
| | | $\Delta D_{\text{AAA-PRIMO}}$ [Prozentpunkte] | $\Delta D_{\text{Acuros-XB-PRIMO}}$ [Prozentpunkte] | |
| | | 0.84 | 0.43 | |
| Abstand Schilddrüse - Feldgrenze : 2.70 cm | | $\Delta D_{\frac{\text{AAA-PRIMO}}{\text{PRIMO}}}$ [%] | $\Delta D_{\frac{\text{Acuros-XB-PRIMO}}{\text{PRIMO}}}$ [%] | |
| | | 19.66 | 10.28 | |
| |  | D_{PRIMO} [%] | D_{AAA} [%] | $D_{\text{Acuros-XB}}$ [%] |
| | | 0.53 | 0.10 | 0.20 |
| | | $\Delta D_{\text{AAA-PRIMO}}$ [Prozentpunkte] | $\Delta D_{\text{Acuros-XB-PRIMO}}$ [Prozentpunkte] | |
| | | - 0.43 | - 0.33 | |
| Abstand Schilddrüse - Feldgrenze : 15.00 cm | | $\Delta D_{\frac{\text{AAA-PRIMO}}{\text{PRIMO}}}$ [%] | $\Delta D_{\frac{\text{Acuros-XB-PRIMO}}{\text{PRIMO}}}$ [%] | |
| | | - 81.47 | - 62.94 | |

Tabelle 3: Einfluss des Abstands der Schilddrüsenstruktur zur Feldgrenze auf die absoluten und relativen Abweichung der mittleren Schilddrüsendosis in den durch verschiedenen Dosisberechnungsalgorithmen simulierten Standardbestrahlungsplänen. (Grafiken entnommen bzw. abgewandelt aus Schellong [139, S. 56, 57, 59])

4 Ergebnisse

Bei einem größeren Abstand zwischen Schilddrüse und Bestrahlungsfeld von 15.00 cm kehrt sich das Vorzeichen der absoluten Differenz zwischen den beiden klinischen Algorithmen und PRIMO um und PRIMO simuliert 0.43 bzw. 0.33 Prozentpunkte höhere mittlere Schilddrüsendosiswerte als der AAA- und Acuros-XB-Algorithmus. Wiederum relativ betrachtet steigen die Abweichungen der mittleren Schilddrüsendosis zwischen den AAA- und PRIMO-Simulationen auf - 81.47 % und zwischen Acuros-XB- und PRIMO-Simulation auf - 62.94 %.

Werden die durch PRIMO simulierten Organdosen der Standardbestrahlungspläne durch die Daten der AAA- bzw. Acuros-XB-Simulationen der Standardbestrahlungspläne vorhergesagt, ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Determinationskoeffizienten.

| Studie | R_{AAA}^2 | $R_{Acuros-XB}^2$ |
|-----------|-------------|-------------------|
| DAL-HD-90 | 0.9890 | 0.9919 |
| CoALL | 0.9988 | 0.9992 |
| HIT-2000 | 0.9798 | 0.9782 |

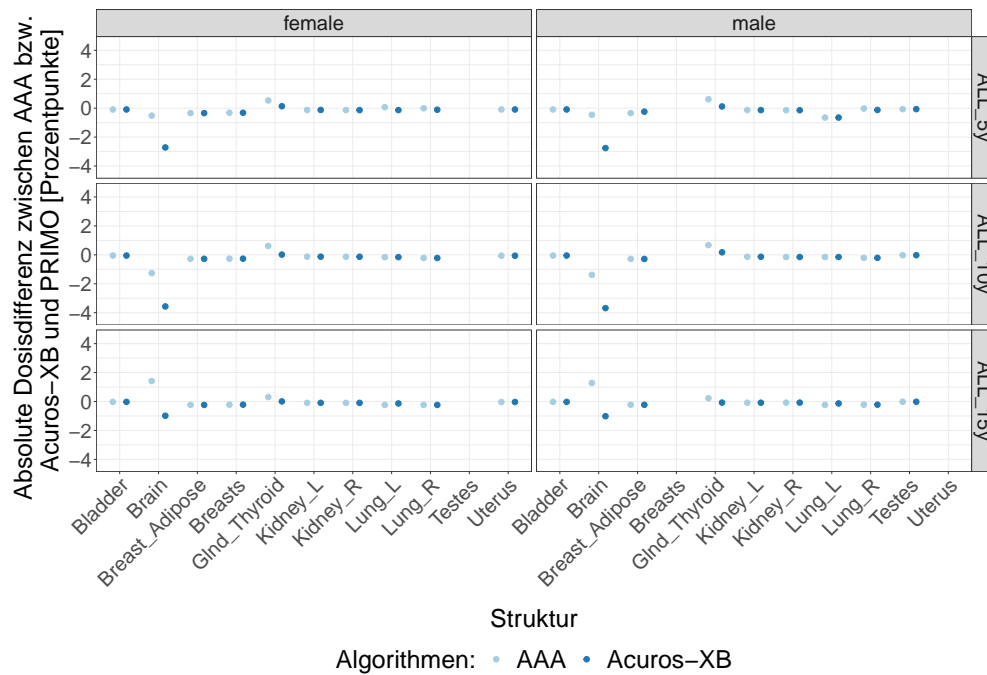
Tabelle 4: Determinationskoeffizienten der durch die AAA- bzw. Acuros-XB-Simulationen vorhergesagten PRIMO-Simulationen der mittleren Organdosen in den Standardbestrahlungsplänen der einzelnen Studien.

Unabhängig von der einzelnen Therapieoptimierungsstudie liegen die Determinationskoeffizienten für die Vorhersage der PRIMO-Simulationen durch die AAA- und Acuros-XB-Simulationen nahe bei eins. Am besten gelingt die Vorhersage der durch PRIMO simulierten Organdosen der Standardbestrahlungspläne durch die AAA- und Acuros-XB-Simulation der CoALL-Standardbestrahlungspläne.

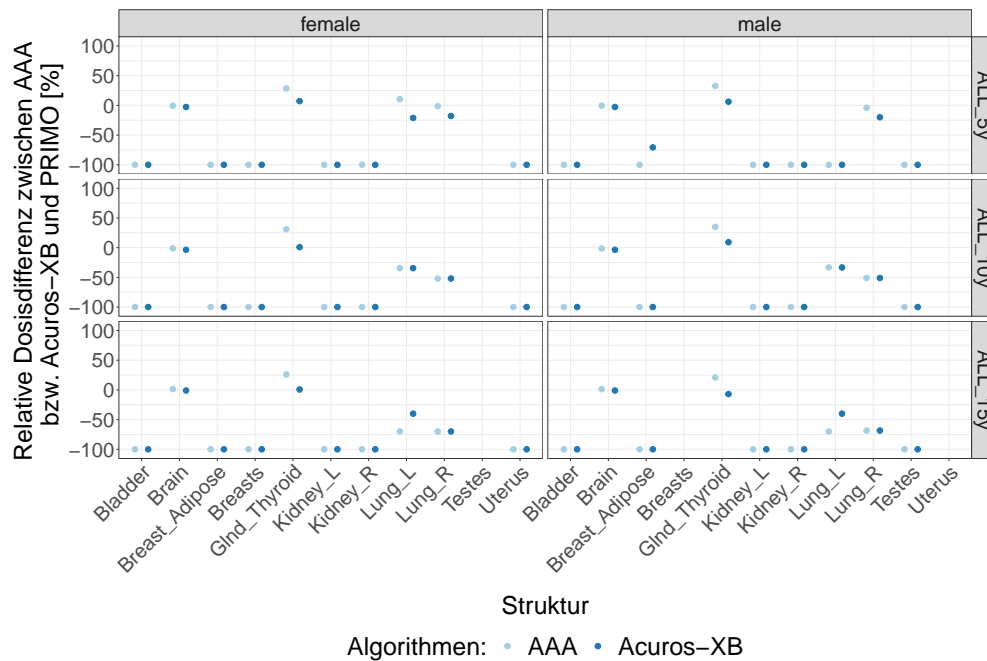
Abb. 28 zeigt exemplarisch für die konstruierten CoALL-Standardbestrahlungspläne einen absoluten (a) und einen relativen (b) Differenzplot von mittleren Organdosen, die zwischen den Berechnungen des AAA- bzw. Acuros-XB-Algorithmus und den Kalkulationen des Monte-Carlo-Algorithmus in PRIMO berechnet wurden. Die D_{mean} -Differenzen zwischen dem AAA-Algorithmus und PRIMO werden für jedes Risikoorgan in hellblau dargestellt. Die Unterschiede in den mittleren Organdosen zwischen dem Acuros-XB-Algorithmus und PRIMO sind in mittelblau zu sehen. Weitere absolute und relative Differenzplots zwischen mittleren Organdosen aus Simulationen verschiedener Dosisberechnungsalgorithmen befinden sich im Anhang in Abschnitt A.4. Ihre Analyse erfolgte analog zum folgenden Abschnitt und führte zu denselben Kernaussagen. Auf einzelne Ausreißer von Datenpunkten wird an dieser Stelle selektiv eingegangen.

Die absoluten D_{mean} -Differenzen der Organe außerhalb des Bestrahlungsfeldes in Abb. 28a zeigen eine vom Phantomalter und Geschlecht unabhängige Variation der Organdosis aufgrund des Dosisberechnungsalgorithmus von weniger als 1 Prozentpunkt. Im PTV der CoALL-Studie (Brain) divergieren die Algorithmen um weniger

4 Ergebnisse



(a) Absolut



(b) Relativ

Abbildung 28: Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulationen zur PRIMO-Dosisberechnung der CoALL-Standardbestrahlungspläne. Vermeintlich fehlende Werte sind in den unterschiedlichen Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters begründet.

als ± 4 Prozentpunkte. Mit Ausnahme der Schilddrüse bewerten der AAA- und der Acuros-XB-Algorithmus die mittlere Organdosis aller betrachteten Risikoorgane minimal geringer als PRIMO.

In den analogen Differenzplots für die auf Basis der DAL-HD-90- und HIT-2000-Studie entwickelten Standardbestrahlungspläne variieren die mittleren Organdosen für Organe außerhalb des Bestrahlungsfeldes aufgrund der unterschiedlichen Dosisberechnungsalgorithmen über alle Altersklassen und Geschlechter hinweg ebenfalls um weniger als 1 Prozentpunkt. Die mittlere Organdosis für Organe, die sich außerhalb des Bestrahlungsfeldes befinden, wird durch den AAA- und Acuros-XB-Algorithmus geringer bewertet als durch den Monte-Carlo-Algorithmus. In der Regel berechnen der AAA- und Acuros-XB-Algorithmus eine höhere Dosisbelastung in den Risikoorganen innerhalb der Bestrahlungsfelder als PRIMO. Für Risikoorgane innerhalb oder teilweise innerhalb der unterschiedlichen Bestrahlungsfelder zeigen sich überwiegend geschlechterparallel einzelne Ausreißer in den Differenzen der mittleren Organdosen. Bei den Standardbestrahlungsplänen der HIT-2000-Studie liegen je nach Alter und Geschlecht verschiedene Risikoorgane teilweise im Bestrahlungsfeld bzw. in Bereichen in denen sie nur durch den Strahlenausstritt durchstrahlt werden. Mit Ausnahme der mittleren Lungendosis des fünfjährigen weiblichen UF-Phantoms ergeben sich für diese Risikoorgane Abweichung der mittleren Organdosen aufgrund der unterschiedlichen Dosisberechnungsalgorithmen von ± 5 Prozentpunkten. Der AAA-Algorithmus bewertet die Dosis in diesen Risikoorganen in der Regel höher als PRIMO und der Acuros-XB-Algorithmus.

Im Differenzplot von Abb. 28b sind exemplarisch die relativen Abweichungen der D_{mean} -Werte der auf Basis der CoALL-Studie entwickelten Standardbestrahlungspläne zwischen dem AAA-Algorithmus und PRIMO sowie dem Acuros-XB-Algorithmus und PRIMO zu sehen.

Wie sich bereits durch die Mittelwerte in Tabelle 2 abzeichnete, zeigen sich für die relativen mittleren Organdosen von Organen im Out-of-field-Bereich deutlich größere Abweichungen zwischen den Berechnungen des AAA-Algorithmus und PRIMO sowie des Acuros-XB-Algorithmus und PRIMO als durch die Betrachtung der absoluten Differenzen. Ausgehend von der PTV-Struktur der CoALL-Studie nehmen die relativen Abweichungen zwischen den beiden klinischen Dosisberechnungsalgorithmen und PRIMO mit dem Abstand des betrachteten Risikoorgans zum Gehirn zu, bis sie - 100 % betragen. Bei den relativen Vergleichen der Organdosen, die durch die verschiedenen Dosisberechnungsalgorithmen in den auf der DAL-HD-90- und HIT-2000-Studie basierenden Standardbestrahlungsplänen berechnet wurden, zeigt sich ebenfalls eine steigende Diskrepanz in den mittleren Organdosen mit wachsendem Abstand zu den auf die individuellen Zielvolumina gerichteten Bestrahlungsfelder.

In Abb. 29 ist der zentrale sagittale CT-Schnitt des fünfzehnjährigen, männlichen UF-Phantoms in den Dosissimulationsprogrammen Eclipse und PRIMO zu sehen. Die eingezeichnete Organstruktur der Blase aus dem Structure Set des UF-Phantoms ist in pink dargestellt.

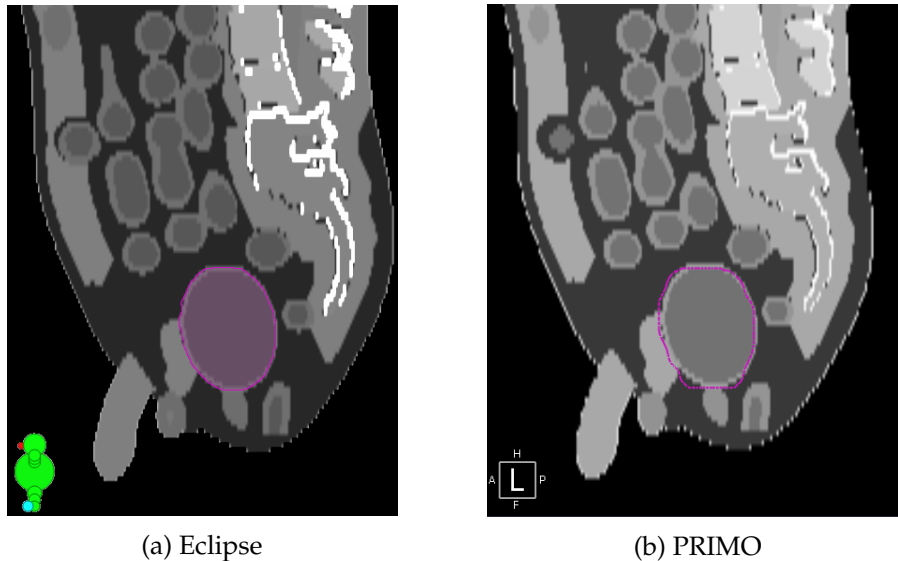
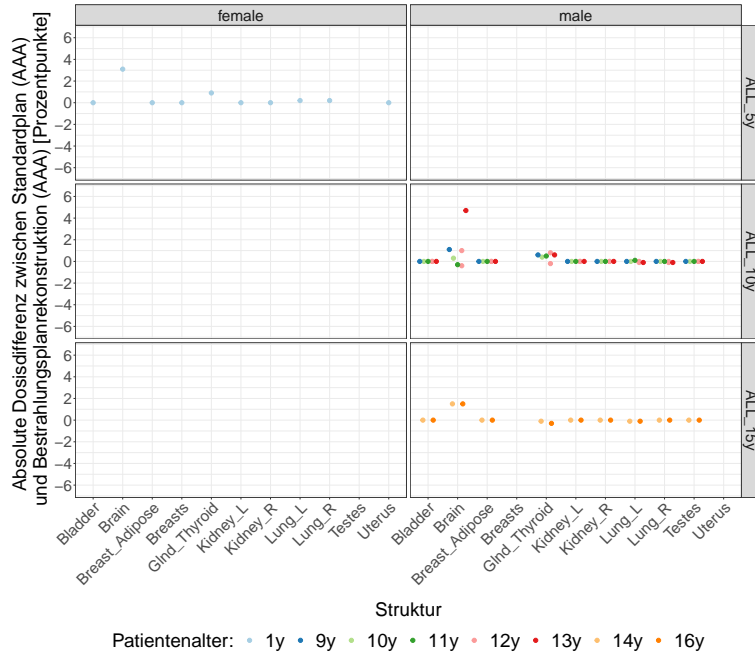


Abbildung 29: Zentraler sagittaler CT-Schnitt des fünfzehnjährigen, männlichen UF-Phantoms mit dem in pink eingezeichneten Risikoorgan Blase in den Dosissimulationsprogrammen Eclipse (a) und PRIMO (b).

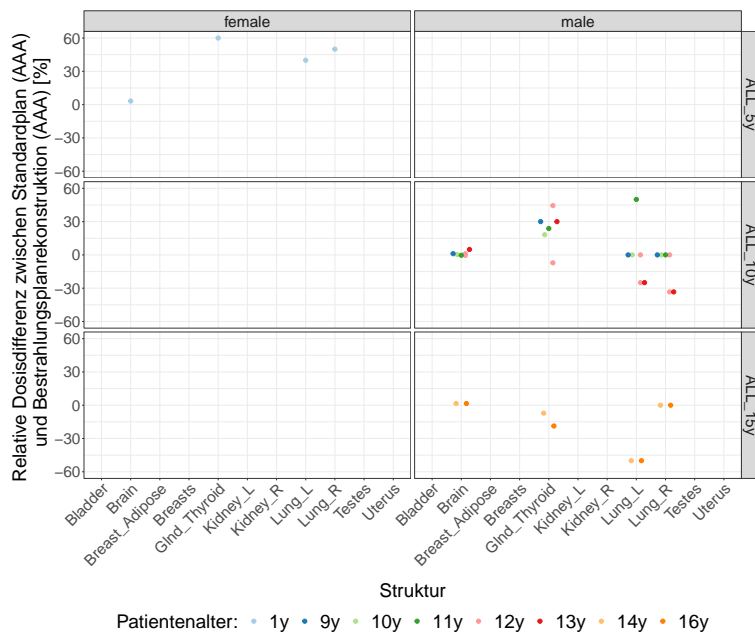
Durch die direkte Gegenüberstellung der Blasenstruktur aus dem Structure Set des fünfzehnjährigen UF-Phantoms in den beiden Dosissimulationsprogrammen, ist deutlich zu erkennen, dass die Kontur in PRIMO kantiger und größer wirkt als in Eclipse. Die pinkfarbene Linie der Blasenstruktur verläuft in PRIMO etwas außerhalb des anatomischen Blasenvolumens und schmiegt sich weniger an das Organ an. Ihr Volumen ist 1.64 % größer als in Eclipse.

4.3.2 Standardplan vs. patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomdaten

Für die im Rahmen der CoALL-Studie an der Universitätsmedizin Mainz bestrahlten Studienpatienten werden in Abb. 30 exemplarisch die absoluten sowie relativen Unterschiede in den mittleren Organdosen zwischen den Standardbestrahlungsplänen und den patientenindividuell rekonstruierten Bestrahlungen in Form von Differenzplots dargestellt. Farblich kodiert ist das Alter der einzelnen Studienpatienten, die entsprechend ihrer Körpergröße und anatomischen Proportionen dem am besten zu ihnen passenden UF-Phantom (5y, 10y oder 15y) zugeordnet wurden. In Abschnitt A.5.1 im Anhang sind analoge Grafiken für die an den Unikliniken Mainz und Münster im Rahmen der DAL-HD-90- und HIT-2000-Studie therapierten Patienten zu sehen. Des Weiteren werden Grafiken gezeigt, die veranschaulichen inwiefern sich die Differenzplots zwischen den Organdosen der Standardbestrahlungspläne und der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen verändern, wenn die Standardbestrahlungspläne mittels PRIMO an Stelle des AAA-Algorithmus berechnet werden.



(a) Absolut



(b) Relativ

Abbildung 30: Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) für verschiedene Phantomalter zu den patientenindividuellen Rekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der CoALL-Bestrahlungspläne. Vermeintlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters begründet.

Absolut betrachtet unterscheiden sich die mittleren Organdosen der entwickelten Standardbestrahlungspläne von den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen in Abb. 30a für die meisten Studienpatienten und Risikoorgane um weniger ± 2 Prozentpunkte. Genauso verhält es sich wenn die Standardbestrahlungspläne mittels PRIMO anstatt durch den AAA-Algorithmus simuliert wurden. Hauptsächlich zeigen sich Unterschiede in der PTV-Struktur sowie der Schilddrüse. Außerdem bewertet PRIMO anders als der AAA-Algorithmus die mittlere Organdosis der Blase, Nieren und Uterus bzw. Hoden in den Standardbestrahlungsplänen verschieden von Null.

Die absoluten Abweichungen zwischen den mittleren Organdosen der Standardbestrahlungspläne und der patientenindividuellen Bestrahlungsrekonstruktionen der DAL-HD-90- und HIT-2000-Studie liegen mit ± 10 Prozentpunkten eine Größenordnung über den Abweichungen bei der CoALL-Studie.

Abb. 30b zeigt durch den relativen Vergleich der mittleren Organdosen zwischen den CoALL-Standardbestrahlungsplänen und den entsprechenden patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen der CoALL-Studienpatienten, dass sich die durch die beiden Methoden retrospektiv bestimmten mittleren Organdosen um $\pm 35\%$ unterscheiden. Wird anstelle des AAA-Algorithmus PRIMO für die Simulation der Standardbestrahlungspläne verwendet, zeigen sich zwischen den Standardbestrahlungsplänen und der patientenindividuellen Bestrahlungsrekonstruktion der CoALL-Patienten ausschließlich in den Lungen größere Abweichungen der mittleren Organdosis von bis zu 125% . Für Risikoorgane deren mittleren Organdosis nach der Bestrahlungsplanrekonstruktionen durch den AAA-Algorithmus mit Null angegeben wurde, können keine relativen Differenzen dargestellt werden.

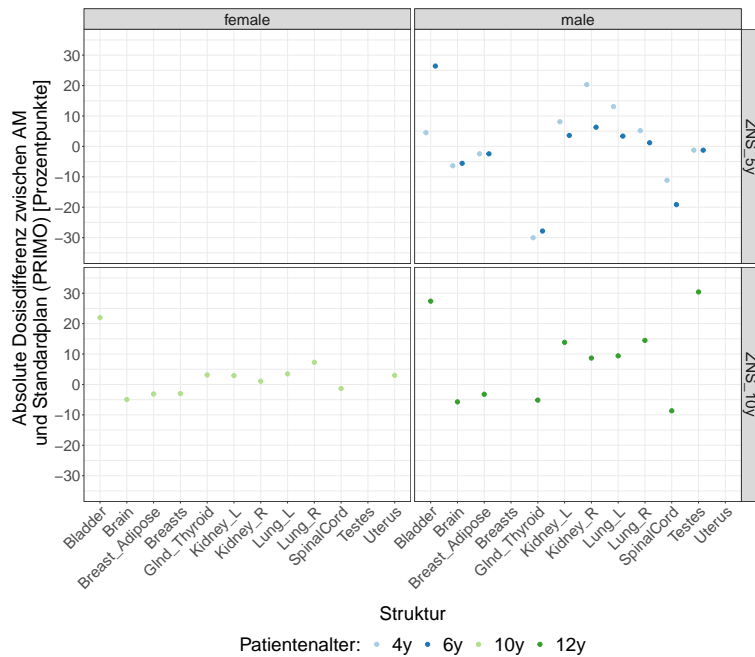
Betrachtet man die analogen Grafiken für die Studienpatienten der DAL-HD-90- und HIT-2000-Studie, zeigen sich für die meisten Studienpatienten und Risikoorgane zwischen den Standardbestrahlungsplänen und den patientenindividuellen Rekonstruktionen der Bestrahlung unabhängig vom verwendeten Dosisberechnungsalgorithmus relative Abweichungen von $\pm 100\%$.

4.3.3 Analytisches Modell vs. Standardplan

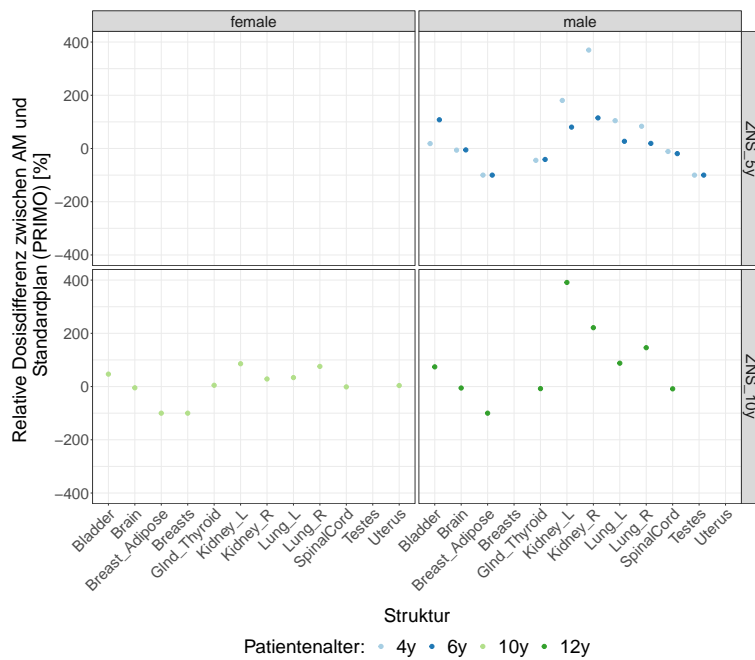
In Abb. 31 sind exemplarisch für die Studienpatienten der HIT-2000-Studie die absoluten und relativen Differenzen zwischen den mittleren Organdosen, die durch das Analytische Modell bzw. die Standardbestrahlungspläne in PRIMO berechnet wurden, dargestellt. Nach Patientenalter farblich getrennt sind die Datenpunkte der einzelnen Studienpatienten, die entsprechend ihrer Körpergröße und anatomischen Proportionen dem am besten zu ihnen passenden fünf-, zehn- oder fünfzehnjährigem UF-Phantom zugeordnet wurden, zu sehen. Analoge Grafiken bezüglich die CoALL-Studie befinden sich im Anhang in Abschnitt A.5.2.

Die absoluten Abweichungen der mittleren Organdosen der HIT-2000-Studienpatienten unterscheiden sich nach den Berechnungen des Analytischen Modells für die meisten Studienpatienten und Risikoorgane, wie in Abb. 31a zu sehen, um weniger als ± 10 Prozentpunkte von den mittleren Organdosen aus den mit PRIMO berechneten

4 Ergebnisse



(a) Absolut



(b) Relativ

Abbildung 31: Absolute bzw. gezoomte relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Simulationen des Analytischen Modells zu den patientenindividuellen Rekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (PRIMO) der HIT-2000-Studienpatienten. Vermeintlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters begründet.

HIT-2000-Standardbestrahlungsplänen. Bei den simulierten Bestrahlungen der CoALL-Studienpatienten ergeben sich für die meisten Patienten und Risikoorgane Differenzen in der mittleren Organdosis von ± 2 Prozentpunkten.

Durch den relativen Vergleich der mittleren Organdosen, die durch das Analytische Modell bzw. die Standardbestrahlungspläne in PRIMO berechnet wurden, zeigt sich in Abb. 31b für die meisten Risikoorgane der vier Patienten eine Abweichung von ± 100 %. In der linken und rechten Niere des vierjährigen und zwölfjährigen männlichen Patienten ergeben sich Abweichungen zwischen den Simulationsergebnissen des Analytischen Modells und den Standardbestrahlungsplänen von bis zu 400 %.

Neben den Nieren zeigen sich große Diskrepanzen zwischen den beiden Dosisberechnungsmethoden für die Organe Brust (Breast Adipose und Breasts), Lunge, Blase und Hoden. Da die Grafik gezoomt dargestellt ist wird die mittlere Organdosis der Hoden des zwölfjährigen männlichen Patienten nicht gezeigt. Anhand derselben Grafik ohne Zoom im Anhang ist zu erkennen, dass dieser Wert einen Ausreißer darstellt, der in der weiteren Analyse nicht weiter beachtet werden soll.

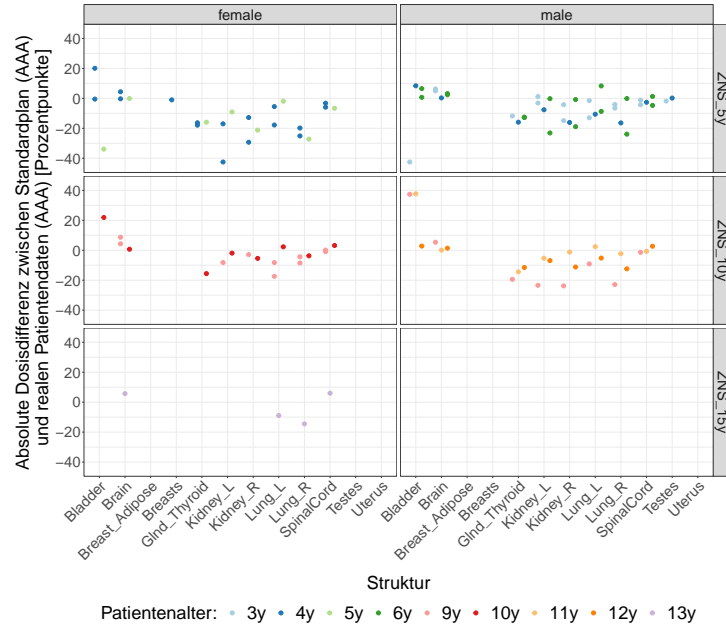
Für die meisten Patienten der CoALL-Studie ergeben sich von der Tendenz her geringere relative Abweichungen zwischen den mittleren Organdosen des Analytischen Modells und der Standardbestrahlungspläne in PRIMO als bei den Patienten der HIT-2000-Studie. Maximale Abweichungen zeigen sich in den Organen Blase und Hoden. Die nächst größeren Diskrepanzen sind in der Schilddrüse und den Lungen zu sehen.

4.3.4 Standardplan, patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomdaten und Analytisches Modell vs. reale Bestrahlungssimulationen der HIT-2000-Patienten

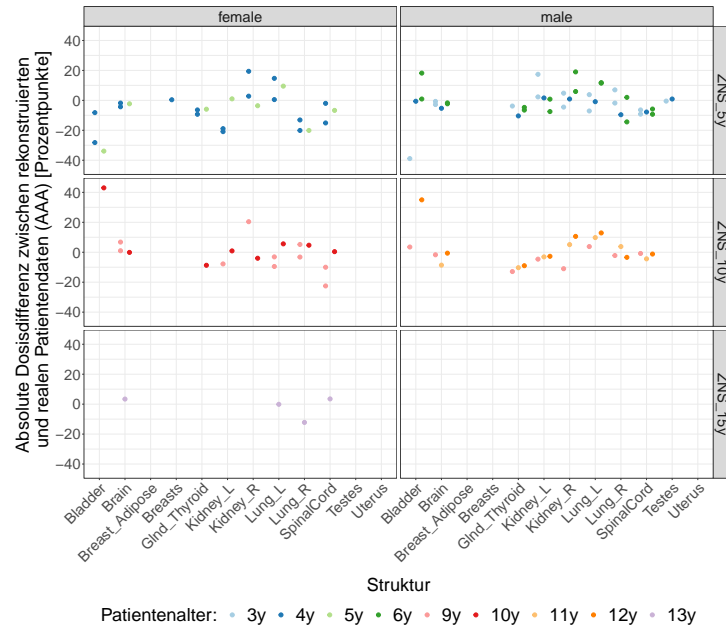
Die Abbildungen 32a, 32b und 33 zeigen für die betrachteten Risikoorgane jeweils die absoluten Unterschiede in den mittleren Organdosen zwischen den Standardbestrahlungsplänen, den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktion sowie den Simulationen des Analytischen Modells gegenüber den realen Patientendaten der HIT-2000-Studie. Mit Ausnahme der Simulationen mittels Analytischen Modells erfolgten die Dosisberechnungen ausschließlich durch den AAA-Algorithmus. In Abschnitt A.5.4 im Anhang sind weitere Grafiken zu sehen, die aus Dosisimulationen in PRIMO resultieren bzw. die Dosisdifferenz zwischen den entwickelten Modellen und den realen Patientendaten relativ zeigen.

Die hier dargestellten Grafiken zeigen Differenzen für die meisten Datenpunkte von ± 20 Prozentpunkten. Zwischen den Standardbestrahlungsplänen und den realen Patientendaten ergeben sich von der Tendenz her eher negative Differenzen, während die Differenzen zwischen den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen und den realen Patientendaten eher positiv ausfallen. Die Differenzen zwischen den Simulationen des Analytischen Modells und den realen Patientendaten sind gleichermaßen positiv wie negativ.

4 Ergebnisse



(a) Standardbestrahlungspläne



(b) Bestrahlungsplanrekonstruktionen

Abbildung 32: Absolute D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) für verschiedene Phantomalter bzw. der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) zu den realen Bestrahlungsdaten (AAA) der HIT-2000-Studienpatienten. Vermutlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters sowie den Patientendatensätzen begründet.

4 Ergebnisse

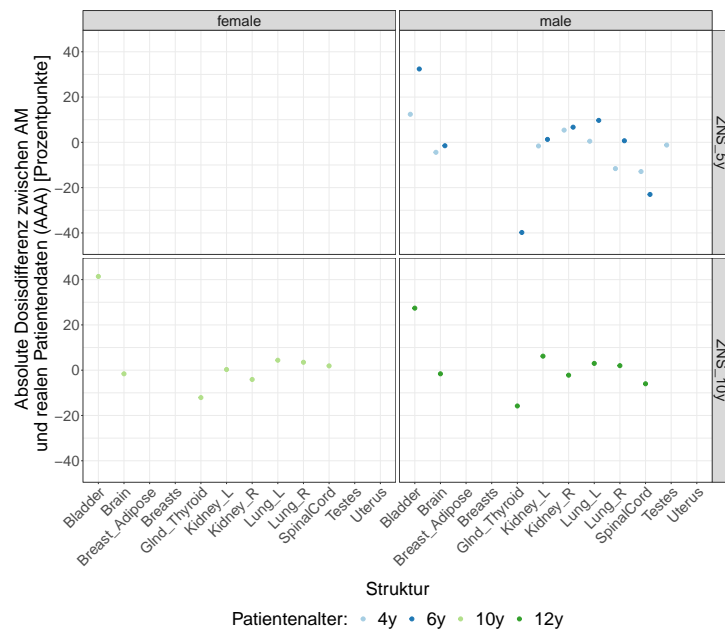


Abbildung 33: Absolute D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen des Analytischen Modells zu den realen Bestrahlungsdaten (AAA) der HIT-2000-Studienpatienten. Vermutlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters sowie den Patientendatensätzen begründet.

Vergleicht man die absoluten und relativen Differenzen der mittleren Organdosen zwischen den mittels AAA-Algorithmus simulierten Standardbestrahlungsplänen und den realen Patientendaten mit den mittels PRIMO simulierten Standardbestrahlungsplänen und den realen Patientendaten, zeigt sich eine geringfügige Variation in einzelnen Datenpunkten.

Unabhängig von der Dosisrekonstruktionsmethode sowie dem Dosisberechnungsalgorithmus sind die Differenzen zwischen den Standardbestrahlungsplänen, den Bestrahlungsplanrekonstruktionen bzw. den Simulationen mittels Analytischen Modell zu den realen Bestrahlungsplänen der HIT-2000-Studienpatienten relativ größer als absolut. Die Datenpunkte der Differenzen der Standardbestrahlungspläne und der Bestrahlungsplanrekonstruktionen zu den realen Bestrahlungsplänen liegen zwischen -100 % und 100 %. Die durch das Analytische Modell berechneten mittleren Organdosen weichen für die meisten Risikoorgane um ± 50 % von den realen Bestrahlungsdaten ab. Es zeigen sich jedoch größere einzelne Ausreißer beim sechs- und zehnjährigen Patienten.

In Abb. 34 ist exemplarisch für einen Studienpatienten der HIT-2000-Studie in einem sagitalen CT-Schnitt die reale Dosisverteilung auf dem originalen Patienten-CT-Datensatz (34a) den nach den drei verschiedenen Dosisrekonstruktionsmethoden

4 Ergebnisse

berechnete Dosisverteilung auf dem UF-Phantomdatensatz (34b + 34d) bzw. dem fusionierten Patienten-UF-Phantomdatensatz (34c) gegenübergestellt. Links neben den CT-Schnitten ist die zugehörige Legende zu sehen, die die Dosiswerte relativ zur Verschreibungsdosis für die einzelnen Isodosenlinien angibt. Als gelbe Einzeichnung ist des Weiteren die Schilddrüse des Patienten (34a) und des UF-Phantoms (34b + 34d) bzw. deren Überlagerung (34c) dargestellt.

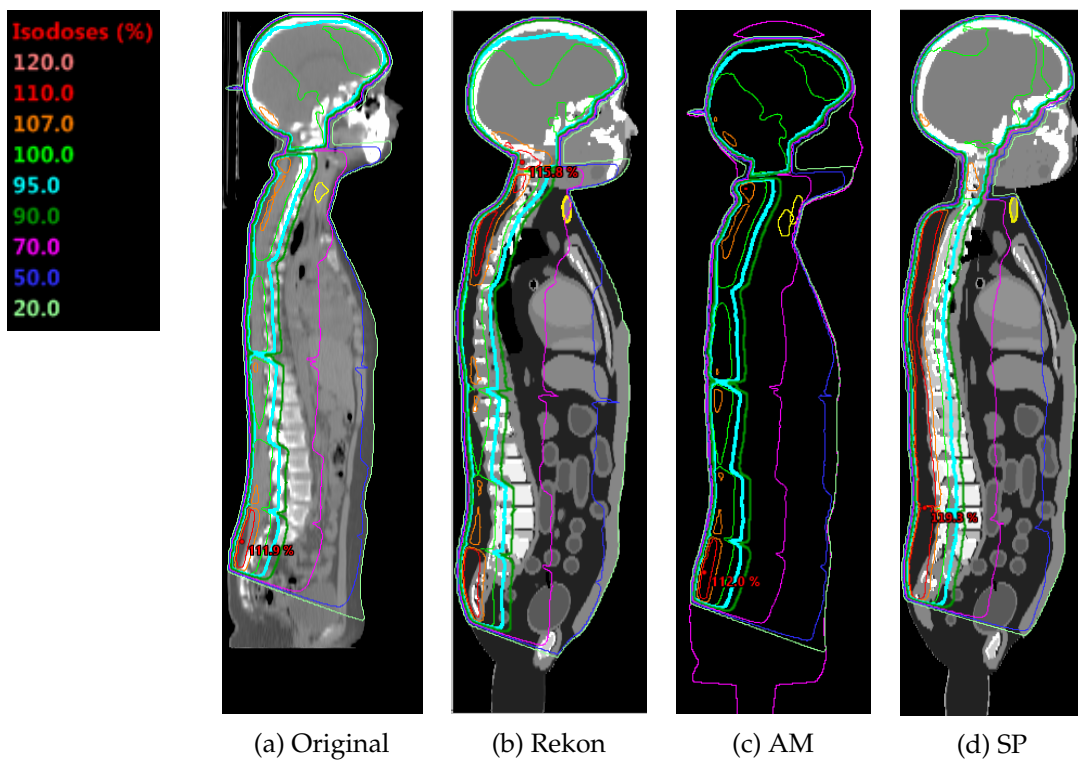


Abbildung 34: Gegenüberstellung der realen Dosisverteilung eines HIT-2000-Studienpatienten auf dem originalen Patienten-CT-Datensatz (a) mit den aus den verschiedenen Dosisrekonstruktionsmethoden resultierenden Dosisverteilung. Die durch die patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion (b) sowie die durch den Standardplan (d) berechnete Dosisverteilung sind auf den am besten zum Studienpatienten passenden UF-Phantomdatensatz dargestellt. Die vom Analytischen Modell simulierte Dosisverteilung (c) ist auf dem fusionierten Patienten-UF-Phantom-CT-Datensatz zu sehen. In gelb ist jeweils das Risikoorgan Schilddrüse eingezeichnet.

Die aus den verschiedenen Dosisrekonstruktionsmethoden resultierenden Dosisverteilungen unterscheiden sich im Bereich des Kopfes vor allem im Bereich der Schädelkalotte und des Kinns. Im Originalplan umschließt die 95 %-Isodose nicht die gesamte Schädelkalotte. Außerdem ist das Kinn vollständig von der 50 %-Isodose umschlossen. Die Dosisverteilungen der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomen und des Analytischen Modells zeigen im Bereich der Schädelkalotte ebenfalls unterschiedlich stark ausgeprägte Unterdosierungen und das Kinn wird jeweils mit mehr als 50 % der Verschreibungsdosis belastet. Beim Standardbestrahlungsplan ist der gesamte Schädel von der 95 %-Isodose umschlossen. Der Gesichtsschädel inklusive Kinn erhält weniger als 20 % der Verschreibungsdosis. Im Rumpfbereich unterscheiden sich die dargestellten Dosisverteilungen vor allem dadurch wie weit ventral und dorsal die verschiedenen Isodosenlinien liegen. Der Standardbestrahlungsplan zeigt im dargestellten sagittalen CT-Schnitt größere Flächen mit Dosen über 107 %. Im Gegensatz zum Originalplan, der Rekonstruktion und der Simulation des Analytischen Modells zeigen sich im Standardbestrahlungsplan keine Einbrüche der 90 %-Isodose im Bereich der Wirbelkörper. Je nach anatomischer Form und Lage der Risikoorgane im Patienten bzw. Phantom ergeben sich durch die verschiedenen dreidimensionalen Dosisverteilungen unterschiedliche Dosisbelastungen für diese.

Betrachtet man z.B. die Schilddrüsenstruktur des exemplarisch betrachteten Studienpatienten ist weniger länglich geformt als die Schilddrüsenstruktur des UF-Phantoms. Außerdem liegt sie relativ zur Schilddrüsenstruktur des UF-Phantoms dorsal und caudal verschoben.

Im Originalplan auf dem realen Patienten-CT-Datensatz beträgt die mittlere Schilddrüsendosis relativ zur Verschreibungsdosis 80.20 %. Auf dem UF-Phantomdatensatz wurde durch die Bestrahlungsplanrekonstruktion eine relative mittlere Schilddrüsendosis von 71.5 % berechnet. Der Standardbestrahlungsplan auf demselben UF-Phantomdatensatz ergab einen relativen D_{mean} -Wert der Schilddrüse von 64.6 %. Durch die Simulation des Analytischen Modells wurde ein relativer D_{mean} -Wert von 79.70 % für die ursprüngliche Schilddrüsenstruktur aus dem Patientendatensatz und ein relativer D_{mean} -Wert von 68.10 % für die Schilddrüsenstruktur aus dem Phantomdatensatz berechnet.

Bei diesem Patienten ergibt sich demnach aufgrund des unterschiedlichen Dosisberechnungsalgorithmus (AAA vs. AM) eine absolute Dosisdifferenz in der Schilddrüsenstruktur des Patienten von 0.50 Prozentpunkten. Wird die relative mittlere Dosis der Schilddrüse über die Schilddrüsenstruktur des UF-Phantomdatensatzes ausgewertet, ergibt sich durch die Simulation des AAA-Algorithmus auf dem UF-Phantomdatensatz ein absoluter Dosisunterschied von 8.70 Prozentpunkten für die Bestrahlungsplanrekonstruktion zum Originalplan und 15.60 Prozentpunkten für den Standardbestrahlungsplan zum Originalplan. Das analytische Modell berechnet auf dem durch die UF-Phantomdaten erweiterte Planungs-CT des Patienten eine 12.10 Prozentpunkte geringere mittlere Dosis in der Schilddrüsenstruktur des Phantoms verglichen mit der Schilddrüsenstruktur des Patienten im Originalplan.

4.4 Alternative Dosisabschätzungen

4.4.1 Mittlere Organdosis und der Abstand zur Feldgrenze

Betrachtet man die relative mittlere Organdosis in Abhängigkeit zum Abstand des Zentrums eines Risikoorgans und der Feldgrenze d in den Standardbestrahlungsplänen, zeigt sich, wie in Abb. 35 zu sehen, ein inverser quadratischer Zusammenhang. Nach Alter und Algorithmus getrennt werden exemplarisch die relativen D_{mean} -Werte der im Zusammenhang mit der CoALL-Studie analysierten Risikoorgane gegenüber d gezeigt. Die analoge Darstellung für die Betrachtungen zur DAL-HD-90- und HIT-2000-Studie finden sich in Abb. A.28 in Abschnitt A.6.1 im Anhang.

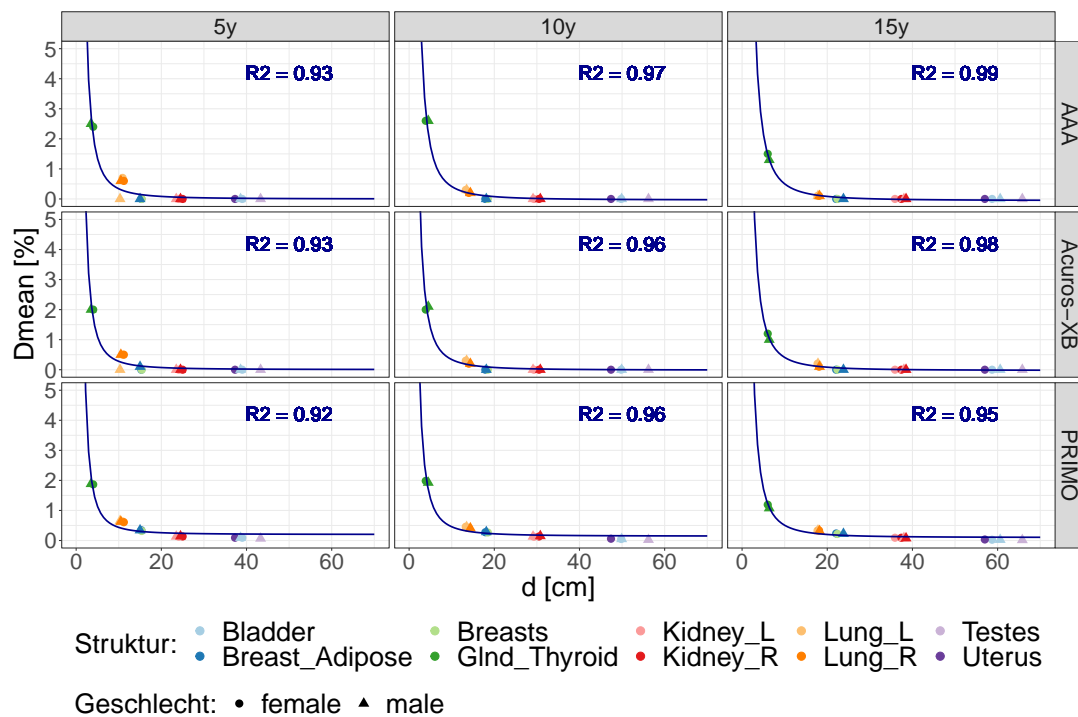


Abbildung 35: Algorithmusbedingte Abhängigkeit der D_{mean} -Werte der Risikoorgane vom Abstand des Zentrums der Organstrukturen zur Feldgrenze am Beispiel der CoALL-Standardbestrahlungspläne für verschiedene Phantomalter. R^2 gibt für jeden Datensatz den Determinationskoeffizienten aus der zugehörigen gewöhnlichen linearen Regression mit Prädiktor $\frac{1}{d^2}$ wieder. (Grafik wurde gezoomt)

In allen drei Grafiken sind die einzelnen Datenpunkte nach den Organstrukturen farblich kodiert und weisen, abhängig vom Geschlecht des Phantoms auf dem die Dosisverteilung simuliert wurde, unterschiedliche Formen auf. Basieren die D_{mean} -Werte auf den weiblichen UF-Phantomen sind die Datenpunkte als Punkte zu sehen.

Die D_{mean} -Werte in Bezug auf die männlichen UF-Phantome werden als Dreiecke präsentiert. Des Weiteren gibt R^2 jeweils den zu den dunkelblau dargestellten Fitfunktion gehörenden Determinationskoeffizienten R^2 an.

Die bunten Datenpunkte, die die mittlere Dosisbelastung in den verschiedenen Risikoorganen angeben, streuen bei allen drei betrachteten Therapieoptimierungsstudien um die dunkelblauen $\frac{1}{d^2}$ -Fit-Kurven. Die Datensätze, die auf den Standardbestrahlungsplänen der CoALL-Studie beruhen werden unabhängig vom Dosisberechnungsalgorithmus mit Determinationskoeffizienten von 0.92 bis 0.99 am besten durch die gewöhnliche lineare Regression mit Prädiktor $\frac{1}{d^2}$ approximiert. Für die Approximation des Zusammenhangs zwischen den mittleren Organdosen der simulierten Hodgkinbestrahlungen und d ergeben sich Determinationskoeffizienten für die unterschiedlichen Dosisberechnungsalgorithmen zwischen 0.75 und 0.94. Bei beiden Studien lassen sich die Datenpunkte des zehnjährigen Phantoms am besten durch die Fitfunktion approximieren.

Die Abhängigkeit der mittleren Organdosen vom Abstand des Risikoorgans zur Feldgrenze wird bei den simulierten ZNS-Bestrahlungen im fünf- und fünfzehnjährigen Phantom unabhängig vom Dosisberechnungsalgorithmus durch die inverse quadratische Funktion mit R^2 -Werten über 0.79 ebenfalls gut approximiert. Beim zehnjährigen Phantom zeigen sich keine gute Übereinstimmungen zwischen den Fitfunktionen und den Datenpunkten.

Über die drei Altersstufen gemittelt ergeben sich für die Determinationskoeffizienten der PRIMO-Simulationen der CoALL-, DAL-HD-90- und HIT-2000-Standardbestrahlungspläne 0.94, 0.85 und 0.75. Die Simulationen durch den AAA- bzw. Acuros-XB-Algorithmus führen zu ähnlich hohen mittleren Determinationskoeffizienten nahe 1. Die Skalierungen der X-Achsen der Grafiken für die drei Therapieoptimierungsstudien unterscheiden sich sehr deutlich. Bei den Schädelbestrahlungen der CoALL-Studie sowie den Hodgkin-Bestrahlungen der DAL-HD-90-Studie konnten abhängig vom Alter des Phantoms Abstände zwischen den Risikoorganen und den Feldgrenzen von bis zu 55 cm bzw. 65 cm analysiert werden. Die ZNS-Bestrahlungen der HIT-2000-Studie ermöglichten beim fünf- und zehnjährigen UF-Phantom die Analyse von Abständen weniger als 5 cm. Beim fünfzehnjährigen Phantom konnten Abstände von bis zu 17.5 cm betrachtet werden.

Abb. 36 zeigt exemplarisch für die CoALL-Studienpatienten wie gut sich die mittlere Organdosen der patientenindividuell auf den UF-Phantomen rekonstruierten Bestrahlungspläne im Vergleich zu den Standardbestrahlungsplänen durch eine gewöhnliche lineare Regression mit Prädiktor $\frac{1}{d^2}$ approximieren lassen. d steht an dieser Stelle wiederum für den Abstand der einzelnen Risikoorgane zur Feldgrenze.

Nach Alter sowie Geschlecht der UF-Phantome getrennt sind in verschiedenen Blautönen die mittleren Organdosen aus den mittels AAA-Algorithmus berechneten Standardbestrahlungsplänen in Abhängigkeit vom Abstand der betrachteten Risikoorgane zur Feldgrenze als Punkte zu sehen. Die Fitfunktionen sind in den selben Farben dargestellt wie die Datenpunkte für die die Determinationskoeffizienten als R^2 angegeben werden. In verschiedenen bunten Farben werden die D_{mean} -Werte aus den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen mittels AAA-Algorithmus

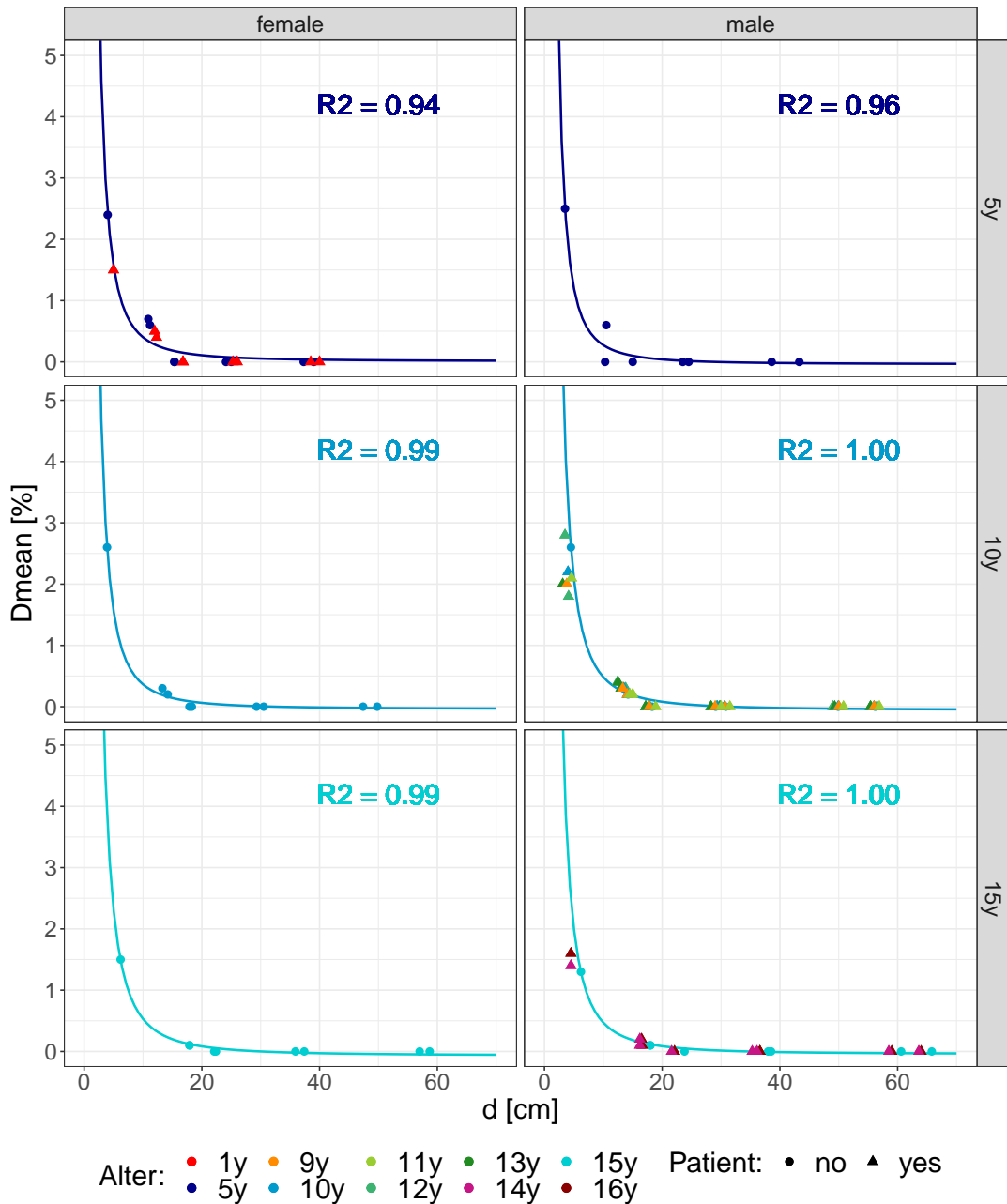


Abbildung 36: Vergleich der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der Standardbestrahlungsplänen (AAA) für verschiedene Phantomalter und der patientenindividuell rekonstruierten Bestrahlungsplänen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der CoALL-Studie in Bezug auf die Abhängigkeit der mittleren Organdosen vom Abstand des Zentrums der Organstruktur zur Feldgrenze d . R^2 gibt für jeden Datensatz den Determinationskoeffizienten aus der zugehörigen gewöhnlichen linearen Regression mit Prädiktor $\frac{1}{d^2}$ wieder. (Grafik wurde zoomt)

als Dreiecke gezeigt. Die Abbildungen A.29 und A.30 in Abschnitt A.6.1 im Anhang zeigen Grafiken mit analogem Inhalt bezogen auf die DAL-HD-90- und die HIT-2000-Studie.

Werden die durch die Standardbestrahlungspläne berechneten mittleren Organdosen nach Alter und Geschlecht des verwendeten UF-Phantoms getrennt durch eine gewöhnliche lineare Regression mit Prädiktor $\frac{1}{d^2}$ approximiert, ergeben sich ebenfalls Determinationskoeffizienten nahe 1. Gemittelt über alle Alter und Geschlechter betragen die Determinationskoeffizienten der CoALL-, HIT-2000- und DAL-HD-90-Studie 0.98, 0.97 und 0.87. Die dreieckigen Datenpunkte der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktion streuen ähnlich der Datenpunkte der Standardplansimulationen um die Fitfunktionen. Hierbei zeigen die rekonstruierten Patientendaten der HIT-2000-Studie die größten Abweichungen.

Zwischen den Geschlechtern zeigen sich allein bei den Bestrahlungsplänen der DAL-HD-90-Studie zwischen den fünfzehnjährigen Phantomen relevante Unterschiede in der mittleren Organdosis in Abhängigkeit vom Abstand zu den Bestrahlungsfeldgrenzen. Die mittleren Organdosen die aus der AAA-Simulation des Standardbestrahlungsplans des fünfzehnjährigen weiblichen UF-Phantoms resultieren, lassen sich mit einem Determinationskoeffizienten von 0.76 durch die lineare Regression mit Prädiktor $\frac{1}{d^2}$ approximieren. Bei den mittels AAA-Algorithmus simulierten mittleren Organdosen auf dem CT-Datensatz des fünfzehnjährigen männlichen Phantoms beträgt der Determinationskoeffizient hingegen 0.93. Die größten Unterschiede in den Abweichungen der Datenpunkte von der dargestellten Fitfunktion in Abb. A.29 zeigen sich bei einem Abstand der Risikoorgane von den Feldgrenzen von $7 \text{ cm} \leq d \leq 18 \text{ cm}$. In diesem Bereich von d liegen die Datenpunkte der zwei weiblichen patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf bzw. sehr nah der Fitkurve. Weiter geht aus der Betrachtung von Abb. 36, A.29 und A.30 hervor, dass die Studienpatienten der drei Therapieoptimierungsstudien sich unterschiedlich gut durch die UF-Phantome anatomisch repräsentieren lassen. Die Zuordnung der Patienten zu UF-Phantomen im Rahmen der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktion konnte für die CoALL- und HIT-2000-Studienpatienten größtenteils gemäß ihres Alters erfolgen. Patienten im Alter von ein bis sechs Jahren wurden für die Rekonstruktion der Bestrahlungspläne den fünfjährigen UF-Phantomen zugeordnet. Für Patienten im Alter von neun bis zwölf erfolgte die Zuordnung zu den zehnjährigen UF-Phantomen. Patienten im Alter von vierzehn bis sechzehn Jahren wurden durch die fünfzehnjährigen UF-Phantome repräsentiert. Zwei dreizehnjährige Patienten waren anatomisch so unterschiedlich groß, dass das dreizehnjährige Mädchen dem fünfzehnjährigen weiblichen UF-Phantom und der dreizehnjährige Junge dem zehnjährigen männlichen UF-Phantom zugeordnet wurden. Bei den DAL-HD-90-Studienpatienten passte die Körpergröße und Proportion ab einem Alter von vierzehn Jahren nicht mehr zu den ihrem Alter entsprechenden UF-Phantomen. Die männlichen Studienpatienten wurden dem nächst größeren UF-Phantom, die weiblichen Studienpatienten dem nächst kleineren UF-Phantom zugeordnet.

Zwei der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen erfolgten auf dem fünfunddreißigjährigen männlichen UF-Phantom. Da für dieses Phantom kein

Standardplan entwickelt wurde, sind in der entsprechenden Subgrafik nur die mittlere Organdosis der rekonstruierten Patientenpläne zu sehen. Für die patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf dem erwachsenen UF-Phantom zeigt sich ebenfalls ein inverser quadratischer Zusammenhang zwischen der mittleren Organdosis und dem Abstand der Risikoorgane zum Bestrahlungsfeld.

4.4.2 Mittlere Lungendosis und das Lungenteilvolumen im PTV

In Abb. 37 ist nach Dosisberechnungsalgorithmus und Alter sowie Geschlecht des Phantoms, auf dem die Standardbestrahlungspläne berechnet wurden, getrennt die mittlere Organdosis des linken und rechten Lungenflügels zu sehen.

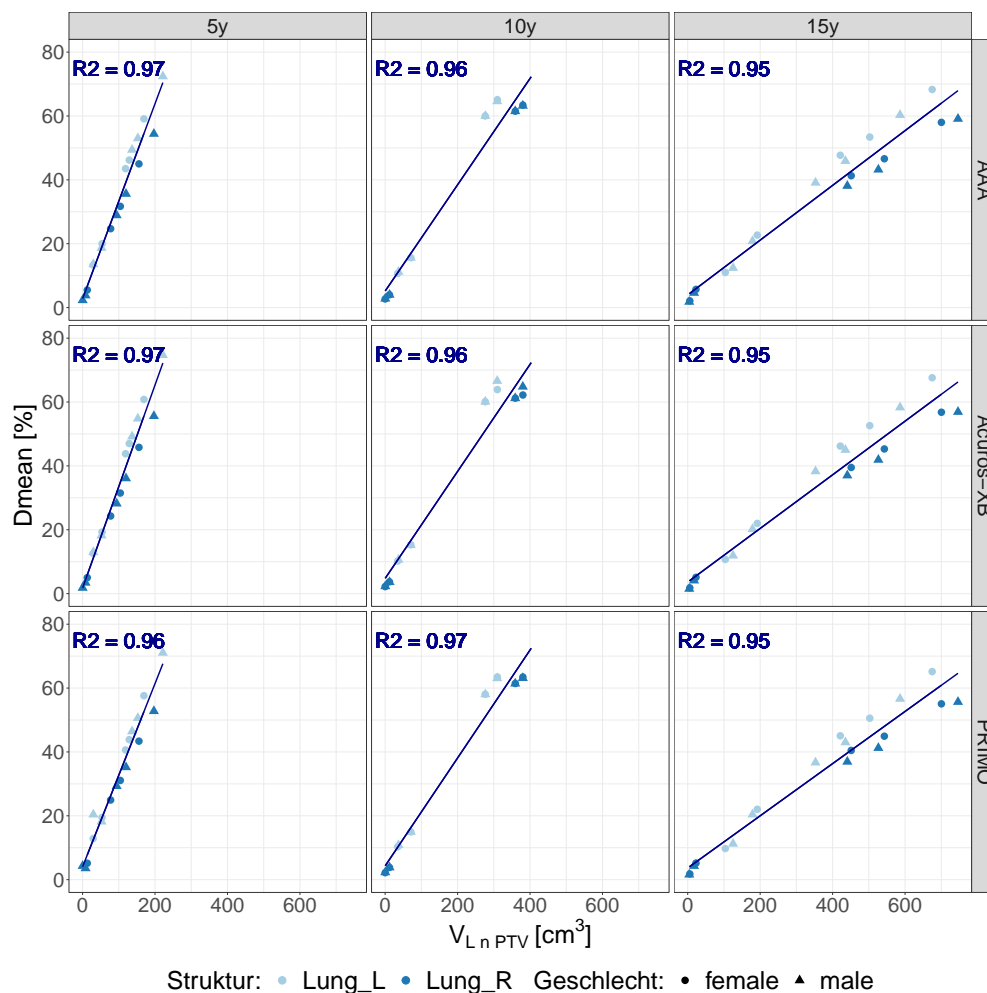


Abbildung 37: Algorithmusbedingter Zusammenhang zwischen der relativen mittleren Lungendosis und dem Teilvolumen der Lunge im PTV in den HD-90-Standardbestrahlungsplänen für verschiedene Phantomalter. R2 gibt für jeden Datensatz den Determinationskoeffizienten aus der zugehörigen gewöhnlichen linearen Regression mit Prädiktor $V_{L \cap PTV}$ wieder.

Die Datenpunkte der linken Lunge werden in hellblau, die der rechten Lunge in mittelblau präsentiert. Je nach Geschlecht des für die Bestrahlungssimulation verwendeten UF-Phantoms sind die Datenpunkte als Punkte oder Dreiecke dargestellt. In dunkelblau sind die linearen Regressionsgeraden zu sehen, mit denen die Datensätze in Bezug auf die Gesamtlunge durch eine gewöhnlichen linearen Regression mit Prädiktor $V_{L \cap PTV}$ approximiert wurden. R^2 gibt die entsprechenden Determinationskoeffizienten R^2 an.

Wird der linke und rechte Lungenflügel als ein Organ betrachtet, lässt sich die mittlere Dosis der Gesamtlunge, unabhängig vom verwendeten Dosisberechnungsalgorithmus und Alter des betrachteten UF-Phantoms, durch eine gewöhnliche lineare Funktion des Lungenvolumens im PTV approximieren. Die Steigung der Regressionsgeraden fällt mit dem Alter der UF-Phantome und die Determinationskoeffizienten liegen mit über 0.95 nahe bei 1.

Die linken Lungenflügel erhalten durch die Standardbestrahlungspläne auf Basis der DAL-HD-90-Studie in allen Datensätzen eine höhere mittlere Dosis als die rechten Lungenflügel. Beim zehnjährigen Phantom scheint die Dosisbelastung in der Lunge aufgrund der simulierten Hodgkin-Bestrahlungen unabhängig vom Geschlecht zu sein. Die Datenpunkte der männlichen und weiblichen mittleren Lungendosen liegen überwiegend aufeinander. Im Hinblick auf die fünfjährigen Phantome ist die Dosisbelastung in den Lungen der männlichen Phantome etwas höher. Bei den fünfzehnjährigen Phantomen verhält es sich genau anders herum.

In Abb. 38 wird die, durch die Standardbestrahlungspläne der DAL-HD-90-Studie gefundene, Abhängigkeit der mittleren Dosis der Gesamtlunge vom Lungenvolumen im PTV anhand der Daten aus den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen der im Rahmen der DAL-HD-90-Studie therapierten Patienten überprüft. Nach Alter und Geschlecht der verwendeten UF-Phantome getrennt sind in verschiedenen Blautönen die Daten der Standardbestrahlungspläne als Punkte dargestellt. Die mittleren Lungendosen in Abhängigkeit des Lungenvolumens im PTV der Studienpatienten sind als Dreiecke zu sehen. In den Farben der Phantomalter auf denen die Standardbestrahlungspläne sowie die rekonstruierten Bestrahlungspläne der Studienpatienten mittels AAA-Algorithmus simuliert wurden, sind die gewöhnlichen linearen Regressionsgeraden mit Prädiktor $V_{L \cap PTV}$ zu sehen, mit denen die Datensätze in Bezug auf die Gesamtlunge geschätzt wurden. R^2 gibt die zugehörigen Determinationskoeffizienten R^2 an.

Wie in Abb. 37 allein für die Standardbestrahlungspläne, zeigt sich in Abb. 38 sowohl für die Standardbestrahlungspläne als auch die rekonstruierten Bestrahlungen der Studienpatienten, dass sich die mittlere Dosis der Gesamtlunge, unabhängig vom Alter und Geschlecht des für die Simulation verwendeten UF-Phantoms, durch eine lineare Funktion des Lungenvolumens im PTV approximieren lässt. Sowohl die blauen Punkte der Standardbestrahlungspläne als auch die bunten Dreiecke der auf den UF-Phantomen resimulierten Bestrahlungspläne streuen um die Fitgeraden. Die Steigung der Regressionseraden fallen ebenfalls mit dem Alter der UF-Phantome, auf denen die Standardbestrahlungspläne berechnet bzw. die Bestrahlungspläne der

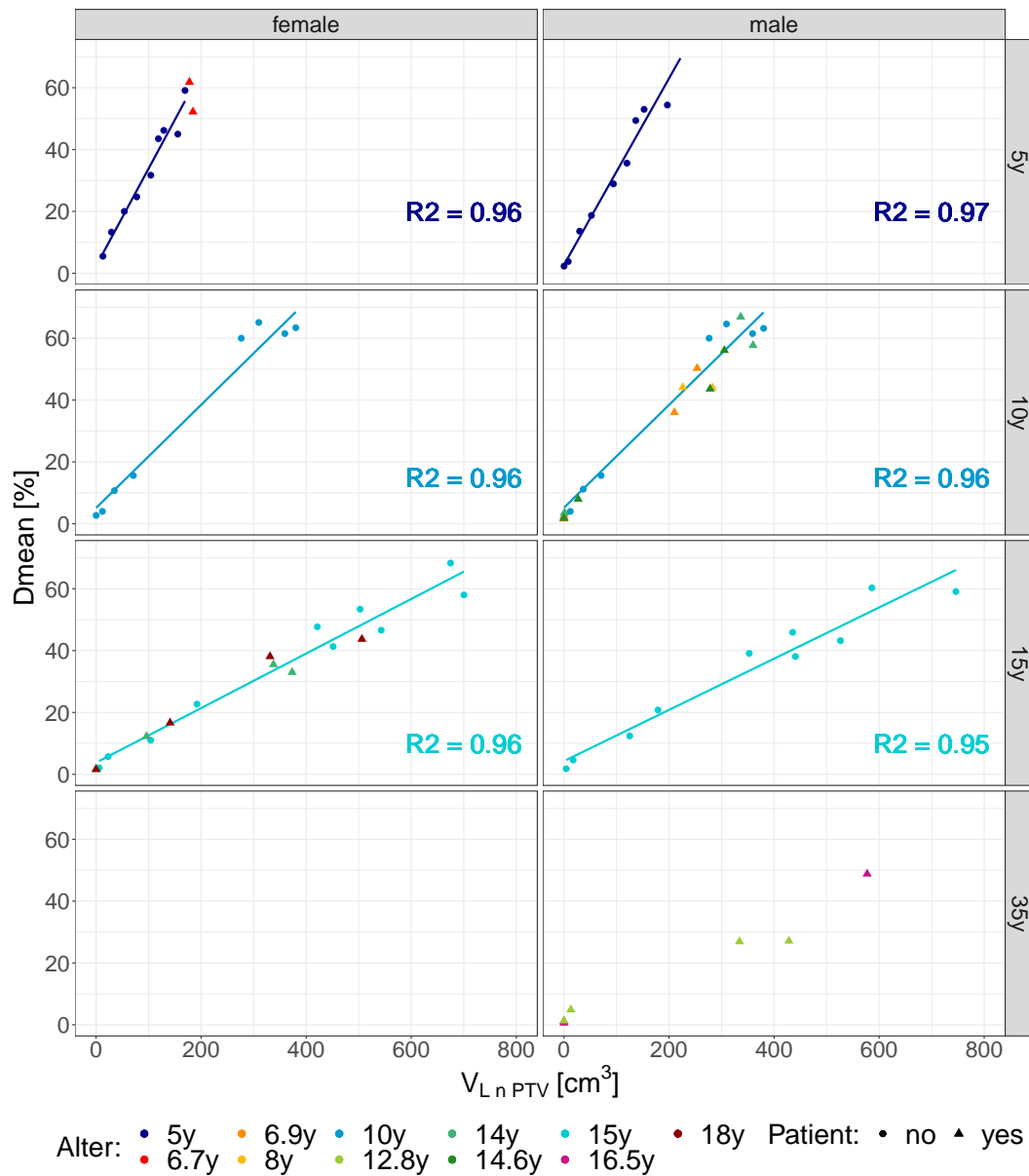


Abbildung 38: Vergleich der mittleren Lungendosis aus den Standardbestrahlungsplänen (AAA) für verschiedene Phantomalter und den patientenindividuell rekonstruierten Bestrahlungsplänen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der DAL-HD-90-Studie in Bezug auf die Abhängigkeit der mittleren Lungendosis vom Lungenteilvolumen im PTV. R2 gibt für jeden Datensatz den Determinationskoeffizienten aus der zugehörigen gewöhnlichen linearen Regression mit Prädiktor $V_{L \cap PTV}$ wieder.

Studienpatienten rekonstruiert wurden. Die Determinationskoeffizienten befinden sich mit R^2 -Werten über 0.95 nahe bei 1.

Wie bereits in Abschnitt 4.4.1 angesprochen wurden zwei der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf dem fünfunddreißigjährigen männlichen UF-Phantom simuliert. Da für dieses Phantom kein Standardplan entwickelt wurde, sind in der entsprechenden Subgrafik nur die mittlere Lungendosis der rekonstruierten Patientenpläne zu sehen. Für die patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf dem erwachsenen UF-Phantom zeigt sich ebenfalls ein linearer Zusammenhang zwischen dem Lungenteilvolumen im PTV und der mittleren Lungendosis relativ zur Verschreibungsdosis.

5 Diskussion

5.1 Bestrahlungsdaten der Studienpatienten

Für die Entwicklung der Standardbestrahlungspläne sowie der patientenindividuellen Resimulation der Bestrahlungen der Studienpatienten durch Rekonstruktion auf den UF-Phantomdaten bzw. Verwendung des Analytischen Modells wurde, wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, auf eine sehr hohe Qualität der Daten geachtet. Von den 405 beim deutschen Kinderkrebsregister gemeldeten Studienpatienten konnten über die drei Studien gemittelt auf diese Weise die Bestrahlungsdaten von 9.32 % der Studienpatienten für die Entwicklung der Standardbestrahlungspläne und die Rekonstruktion der Bestrahlungspläne auf den UF-Phantomdaten verwendet werden. Gemittelt über die CoALL- und HIT-2000-Studie konnten 4.56 % der Bestrahlungsdatensätze für die Simulation der Ganzkörperdosis mittels Analytischem Modell berechnet werden.

Die meisten Datensätze gingen zunächst dadurch verloren, dass an der Universitätsklinik Frankfurt aufgrund von Personalmangel die benötigten Bestrahlungsunterlagen nicht aus den Archiven herausgesucht und anonymisiert an die Universitätsmedizin Mainz transferiert werden konnten. Eine Unterstützung seitens der Universitätsmedizin Mainz war aufgrund von datenschutzrechtlichen Gründen nicht möglich. Von der Universitätsklinik Frankfurt wurde eine grundsätzliche Offenheit zu einem späteren Zeitpunkt unter anderen personellen Umständen das Forschungsvorhaben zu unterstützen bekundet.

Von den verbleibenden 119 Datensätzen konnten 63.89 %, 40.00 % bzw. 47.06 % der Datensätze von Studienpatienten der DAL-HD-90-, CoALL- bzw. HIT-2000-Studie nicht für die Analysen dieser Doktorarbeit verwendet werden, da die Bestrahlungsunterlagen unvollständig oder nicht auffindbar waren. Die besonders großen Verluste bei den Datensätzen der DAL-HD-90-Studie sind dadurch zu erklären, dass die Bestrahlungen dieser Studienpatienten mit 28 bis 33 Jahren am weitesten in der Vergangenheit zurück liegen. Außerdem bestehen die Daten dieser Studienpatienten jeweils aus einer Papierakte und Röntgenfilmen, die über mehrere Jahrzehnte in Archiven gelagert werden mussten. Die Datensätze der CoALL- und HIT-2000-Studie lagen teilweise digital vor. Insbesondere für die patientenindividuelle Planrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten sowie die Simulationen der Gesamtkörperdosis durch das Analytische Modell konnte auf die physische Patientenakte jedoch nicht verzichtet werden. Diese war ähnlich wie bei den DAL-HD-90-Studienpatienten in manchen Fällen unvollständig oder nicht auffindbar.

Bestrahlungsunterlagen von 11.11 % der DAL-HD-90-Studienpatienten aus der Universitätsmedizin Mainz sowie 2.94 % der HIT-2000-Studienpatienten aus den Universitätsklinken Mainz und Münster konnten für die Entwicklung der Standardbestrahlungspläne und die patientenindividuelle Simulation der Bestrahlungen nicht berücksichtigt werden, da sich bei der Therapie dieser Patienten nicht an das jeweilige Studienprotokoll gehalten wurde. Bei einzelnen Patienten wurde zur Zeit ihrer Strahlentherapie in der Bestrahlungsakte vermerkt, dass sie studienadaptiert behan-

delt wurden. Andere Patienten wurden offensichtlich mit Bestrahlungstechniken behandelt, die in den Studienprotokollen der DAL-HD-90- und der HIT-2000-Studie nicht vorgesehen waren. In dieser Dissertationsschrift sollten möglichst einheitliche Bestrahlungen betrachtet werden, um dosimetrische Aussagen über pädiatrische Bestrahlungen treffen zu können. Es wäre daher nicht sinnvoll Bestrahlungen von Patienten zu analysieren, die in Bezug auf ihre Therapie eine Ausnahme bildeten.

Weitere 27.94 % der HIT-2000-Datensätze aus den Unikliniken Mainz und Münster konnten nicht betrachtet werden, da sie nach einem anderen Studienzweig bestrahlt wurden. Es wurde sich gegen eine Analyse von Teilschädelbestrahlungen im Rahmen der HIT-2000-Studie entschieden, da Schädelbestrahlungen in Form von Gesamtschädelbestrahlungen bereits durch die Analyse der CoALL-Studienpatienten betrachtet wurden.

Da die Ganzkörperdosissimulationen des Analytischen Modells auf der Fusion von Patienten-CT-Datensätzen mit Phantom-CT-Datensätzen basieren, die über reine Translationsverschiebungen erstellt werden, konnten die Bestrahlungspläne von 37.93 % der in der Universitätsklinik Mainz behandelten HIT-2000-Patienten nicht mit dem Analytischen Modell resimuliert werden, weil diese Patienten in Bauchlage behandelt wurden.

De Vries et al. [39] mussten in ihren Untersuchungen zur Entwicklung und Validierung eines Risikomodells für Koronarsklerose sowie Herzversagen infolge einer Hodgkinlymphombestrahlung ebenfalls ihre Kohorte sehr stark reduzieren, da Informationen über die Bestrahlungsdosis fehlte. Von initial 2584 Patienten, die zwischen 1965 und 2000 in den Niederlanden eine Bestrahlung ihres Hodgkinlymphoms erhalten haben und fünf Jahre oder mehr überlebten, konnten 1151 Patientendatensätze nicht weiterverarbeitet werden. Bei 44.54 % der Patienten fehlten die relevante Dosisinformationen.

Studienübergreifend ist durch die Zusammenarbeit des Deutschen Kinderkrebsregisters, der UCT-Ambulanz und der Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz nach aktuellem Stand von insgesamt vier Patienten eine Folge-neoplasie bekannt. Durch die fehlende Information über deren anatomische Lokalisation lassen sich jedoch keine Zusammenhänge zwischen der Art und Weise der Bestrahlung und der Ausbildung eines Sekundärmalignoms analysieren.

Im deutschen Kinderkrebsregister werden Informationen über in Deutschland gemeldete pädiatrische Krebspatienten gesammelt. Ab einem Alter von 18 Jahren erfolgt die Informationsabfrage bezüglich des weiteren Verlaufs der Ursprungserkrankung sowie gegebenenfalls neu auftretender Krebserkrankungen bei einem Patienten über das Landeskrebsregister des Bundeslandes in dem der jeweilige Patient gemeldet ist. Bei Krebsbehandlungen im Kindesalter entsteht auf diese Weise das Problem, dass die Informationen über die Erstdiagnose und den Verlauf der Erkrankung bzw. gegebenenfalls Folgeerkrankungen ab dem 18. Lebensjahr in mindestens zwei verschiedenen Registern abgelegt werden. Zieht ein Patient im Laufe seines Lebens in ein anderes Bundesland um, können die Informationen sogar über mehrere Landeskrebsregister verteilt sein. Aufgrund der zeitlichen Latenz von der Krebserkrankung im Kindesalter bis zur Ausbildung eines Sekundärmalignoms ist es daher extrem

aufwändig, über das Kinderkrebsregister und verschiedene Landeskrebsregister zu recherchieren. Aktuell arbeiten die Verantwortlichen an Möglichkeiten des Informationsaustauschs zwischen den einzelnen Registern. Sowohl die große Menge an Daten als auch datenschutzrechtliche Fragen erschweren diesen.

Darüber hinaus ist das Kinderkrebsregister bzw. die Landeskrebsregister genauso wie die behandelnden Kliniken auf die Zusammenarbeit mit den Patienten oder ihren Angehörigen angewiesen. Ist die Rückmeldung der Patienten oder der Angehörigen über den Verlauf der Erkrankung nach der Krebstherapie im Kindesalter lückenhaft, sind es auch die gesammelten Informationen über den Patienten. Antwortet ein registrierter Krebspatient nicht auf die Anfragen der Krebsregister oder erscheint nicht zu seinem Nachsorgetermin in der behandelnden Klinik, fehlen die Informationen über Nebenwirkungen, Folgeerkrankungen oder die Ausbildung und Lokalisation eines Sekundärmalignoms.

Aufgrund der detaillierten Beschreibungen in den Studienprotokollen, wie die Patienten innerhalb der drei Therapieoptimierungsstudien genau bestrahlt werden sollten, und Aussagen von Medizinphysikern und Ärzten, die die Therapieplanung der Patienten, die im Rahmen der Studien behandelt wurden, vorgenommen haben, reicht die geringe Anzahl an Studienpatienten aus, um Standardbestrahlungspläne für die verschiedenen Therapien zu entwickeln. Durch die Zusammenarbeit unterschiedlicher Kliniken ist weiter davon auszugehen, dass die Standardbestrahlungspläne allgemein genug aufgesetzt wurden, um für die Bestrahlungen innerhalb der Therapieoptimierungsstudien repräsentativ zu sein. Für die Verifikation der Standardbestrahlungspläne anhand realer Studienpatienten ist festzuhalten, dass die Anzahl der zur Verfügung stehenden Studienpatienten als sehr gering zu bewerten ist. Es lässt sich eine grobe Abschätzung der Richtigkeit der Standardbestrahlungspläne vornehmen, eine Verifikation ist wegen der statistischen Ungenauigkeit aufgrund der wenigen Datensätze jedoch nicht möglich.

Für die Verwendung des Analytischen Modells ist die Anzahl der zur Verfügung stehenden Patientendatensätze zunächst nicht von Bedeutung. Für jeden Patienten, für den ein dreidimensionaler Bestrahlungsplan auf einem Planungs-CT in Rückenlage vorliegt, kann mittels des Analytischen Modells eine Ganzkörperdosisbelastung berechnet werden. Die Verifikation des Analytischen Modells wird in Abschnitt 5.2.1 diskutiert.

- ⇒ **Standardbestrahlungspläne** können trotz geringer Anzahl an Datensätzen entwickelt werden.
- ⇒ Anzahl an vollständig vorliegenden Bestrahlungsunterlagen ermöglicht **Abschätzung der Richtigkeit** der entwickelten Standardbestrahlungspläne.
- ⇒ **Dosen in Risikoorganen**, die für die Entwicklung von **Sekundärmalignomen** bekannt sind, können analysiert werden.

5.2 Bestrahlungsplanung

Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass bei Erwachsenen bestimmte Nebenwirkungen infolge einer Bestrahlung erst dann mit einer relevanten Wahrscheinlichkeit auftreten, wenn bestimmte Dosisgrenzwerte für einzelne Risikoorgane überschritten werden. Timmermann [156], Marks et al. [111] sowie die Forschungsgruppe QUANTEC [12], deren Publikationen von Emami [43] übersichtlich zusammengefasst wurden, erstellten große Tabellenwerke in denen neben verschiedenen Dosis-Volumenbeziehungen für einzelne Risikoorgane vor allem die relevanten maximalen und mittleren Organdosen aufgelistet werden. Die Forschungsgruppe PENTEC [36] versucht parallel dazu entsprechende Dosisgrenzwerte für pädiatrische Bestrahlungen zu finden, die zu Spätnebenwirkungen oder der Ausbildung von Sekundärmalignomen führen könnten. Um mehr über die Entwicklung von Sekundärmalignomen aufgrund von Bestrahlungen im Kindesalter zu erfahren, war es ein erster logischer Schritt die D_{\max} - und D_{mean} -Werte in den Risikoorganen zu untersuchen, die für das Auftreten von Sekundärmalignomen bekannt sind.

Die maximale Dosis, die ein Risikoorgan aufgrund einer Bestrahlung erhält, entspricht, im Gegensatz zur mittleren Organdosis, bei der die Dosis über die gesamte betrachtete dreidimensionale Struktur gemittelt wird, einer Punktdosis. Wie sich in den durchgeführten Analysen dieser Arbeit gezeigt hat, reagiert sie entsprechend sehr viel sensibler auf minimal anders liegende Strukturen oder Feldgrenzen in einem Bestrahlungsplan auf einem CT-Datensatz. Diesen Effekt beschrieben ebenfalls McWilliam et al. [113] in ihren Untersuchungen zur Dosisbelastung von Substrukturen des Herzes bei Lungenbestrahlungen.

Die retrospektive Dosisanalyse von mittleren Organdosen erscheint für die verwendeten Dosisrekonstruktionsmethoden sinnvoller, als die retrospektive Dosisanalyse von maximalen Organdosen, da diese robuster in Bezug auf bekannte Ungenauigkeiten in den Dosisrekonstruktionsmethoden sind.

- ⇒ Die Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der **retrospektiven Dosisanalysen** in dieser Arbeit erfolgt **primär** im Hinblick auf **mittlere Organdosen**.
- ⇒ Für die **Validierung** des **Analytischen Modells** werden exemplarisch **mittlere** und **maximale Organdosen** diskutiert.

5.2.1 Validierung des Analytischen Modells

Die Validierung des Analytischen Modells wurde auf Basis zweier Ganzkörper-CT-Datensätze durchgeführt, die von einem 19-jährigen und einem 21-jährigen Patienten stammen. Aufgrund ihrer Körpergröße und ihres Geschlechts wurde bei der Resimulation aller vier Bestrahlungspläne beiden Patienten das fünfzehnjährige männliche UF-Phantom zugeordnet. Auf diese Weise erfolgte die Validierung des Analytischen Modells mit der Mainzer UF-Phantomdatenbank nur in Bezug auf zwei Patientendatensätze sowie eins von zwölf Phantomdatenbanken der verwendeten UF-Phantomdatenbank

der Universitätsmedizin Mainz. In dieser Forschungsarbeit wurde mehr die Funktionsweise und die Möglichkeiten des Analytischen Modells auf Basis der zur Verfügung stehenden UF-Phantomdatenbank gezeigt. Es wurden Limitationen untersucht sowie die Größe der Fehler abgeschätzt, die seine Dosisberechnung mit sich bringt. Eine ausführliche generelle Validierung des Analytischen Modells anhand einer Vielzahl unterschiedlicher Ganzkörper-CT-Datensätze wurde von den Entwicklern selbst durchgeführt [70].

Dosisvergleiche anhand von Ganzkörper-CT-Datensätzen

Die Dosisunterschiede zwischen den AAA-Simulationen und den Simulationen des Analytischen Modells innerhalb des Bestrahlungsfeldes sind für die D_{\max} -Werte sehr groß. Betrachtet man die maximale Organdosis in den Originalstrukturen auf den Ganzkörper-CT-Datensätzen und den Teil-CT-Phantom-Datensätzen ist der Unterschied, mit im Mittel 2.90 Prozentpunkten, geringer als beim Vergleich der maximalen Organdosis in den Originalstrukturen auf dem Ganzkörper-CT-Datensätzen und den entsprechenden Organstrukturen auf dem fusionierten Teil-CT-Phantomdatensätzen, mit im Mittel 12.13 Prozentpunkten. Als Hauptursache hierfür ist anzunehmen, dass innerhalb des Feldes die unterschiedliche Lage sowie Größe und Form von Organstrukturen aufgrund der Hochdosis große Konsequenzen für deren Dosisbelastung hat. Insbesondere die maximale Dosis einer Organstruktur ist als Punktdosis sehr stark von der genauen Position relativ zu den simulierten Bestrahlungsfeldern abhängig. Die Abweichungen der D_{mean} -Werte sind mit 0.61 Prozentpunkten beim Vergleich der Dosis in den Originalstrukturen und 6.01 Prozentpunkten beim Vergleich der Dosis in den Originalstrukturen und in den entsprechenden Phantomstrukturen um einen Faktor 4.75 bzw. 2.02 geringer als die Abweichungen der D_{\max} -Dosen. Da bei der Berechnung der D_{mean} -Werte viele Dosispunkte über das gesamte Volumen der betrachteten Organstruktur gemittelt werden, ist der Dosiswert stabiler im Hinblick auf Variationen in der Lage bzw. dem Volumen der Struktur relativ zu den Bestrahlungsfeldern.

Außerhalb des Bestrahlungsfeldes unterscheiden sich die mittels AAA-Algorithmus in den Originalstrukturen und durch das Analytische Modell in den entsprechenden Phantomstrukturen berechneten maximalen und mittleren Organbelastungen mit 0.54 Prozentpunkten im D_{\max} und 0.09 Prozentpunkten im D_{mean} deutlich weniger als innerhalb des Feldes.

Hauri et al. [70] verglichen Organdosen von Dosisberechnungen auf Ganzkörper-CT-Datensätzen und fusionierten Patienten-Phantom-Datensätzen vom Neugeborenen bis zum Erwachsenen mit Tumorlokalisationen im Kopf bis ins untere Abdomen. Für einfache 3D-konformale Bestrahlungspläne variierten die mittleren relativen Abweichungen der Organdosen in Abhängigkeit von den einzelnen Phantomen zwischen -10 % und 20 % bei einer Standardabweichung von 40 %. Die durch die Vergleiche der mittels AAA-Algorithmus berechneten Dosisverteilungen auf den Ganzkörper-CT-Datensätzen der Universitätsmedizin Mainz und den Berechnungen des Ana-

lytischen Modells auf den fusionierten Teil-CT-Phantom-Datensätzen gefundenen Abweichungen fügen sich gut in das Abweichungsintervall der Analysen der Züricher Arbeitsgruppe.

Limitationen der CT-Datenfusion

Bei den rein visuellen Vergleichen der fusionierten Teil-CT-Phantom-Datensätzen mit den Ganzkörper-CT-Datensätzen zeigten sich Kanten in den Übergangsbereichen der CT-Daten der Patienten zu den gematchten Phantomdaten. Außerdem sind die UF-Phantome stämmiger gebaut, als die beiden betrachteten Patienten. Die gleichen Effekte zeigten sich noch deutlicher bei der Anwendung des Analytischen Modells auf die CT-Datensätzen der CoALL- und HIT-2000-Studienpatienten.

Durch die rein rigide Translationstransformation im Rahmen des Analytischen Modells können Rotationsunterschiede zwischen den zu fusionierenden Datensätzen nicht ausgeglichen werden. D.h. die zu analysierenden Risikoorgane liegen in Relation zu den Feldgrenzen der Bestrahlungsfelder in den fusionierten Teil-CT-Phantom-Datensätzen während der Dosissimulation durch das Analytische Modell teilweise an einer anderen Stelle, als es im ursprünglichen Bestrahlungsplan der Fall gewesen war. In den rekonstruierten Dosisberechnungen ergaben sich für diese Risikoorgane daher andere Dosiswerte, als sich ergeben hätten, wenn sich die Organe an der Stelle im Phantomkörper befunden hätten, an denen sie im Originalplan lagen.

Die Untersuchungen von Cao et al. [26] zu den Auswirkungen von Rotationsfehlern während der Patientenpositionierung bei Leberbestrahlungen sprechen von notwendigen Korrekturen eines Rotationsfehlers ab einem Winkel von 3° . Die Forschungsarbeit von Beltran et al. [10] über die dosimetrischen Konsequenzen von Rotationsfehlern bei der Bestrahlung von kindlichen Hirntumoren empfehlen eine Korrektur des Rotationsfehlers bereits ab einem Winkel von 2° . Die bei der Anwendung des Analytischen Modells bei einzelnen Patienten gefundenen Rotationsfehler liegen mit 4° bei der HIT-2000-Studie und 7° bei der CoALL-Studie über den Empfehlungen der beiden Forschungsgruppen. An dieser Stelle sollte jedoch nicht vergessen werden, dass die Dosissimulationen des Analytischen Modells nicht für die Durchführung einer tatsächlichen Therapie gedacht sind, sondern lediglich eine retrospektive Dosisabschätzung liefern sollen. Demzufolge sollte man die Dosisfehler aufgrund der nicht zu korrigierenden Rotationsfehler im Hinblick auf die Interpretation der Ergebnisse gewiss beachten, die Ergebnisse des Analytischen Modells aufgrund dieser Fehler allerdings nicht für unvertretbar falsch einordnen.

Eine weitere Auffälligkeit bei der Anwendung des Analytischen Modells ist, dass die Individualität der Patienten nur in ihrem Teil-CT gewahrt bleibt. Im Bereich der Phantomdaten entspricht die Anatomie, auf der die Dosisbelastung berechnet wird, nicht exakt der des Patienten. Das innere Erscheinungsbild jedes Patienten ist genauso individuell wie sein äußeres. In der Literatur finden sich eine Vielzahl von Publikationen zur allgemeinen Variation der Anatomie der Menschen sowie im Speziellen der physiologisch gesunden Lage und Form z.B. der Nieren und Geschlechtsorgane oder dem unterschiedlichen Lungenvolumen von Patienten. [17, 23, 56, 84, 115]

Je größer der CT-Datensatz eines Patienten ist, desto besser wird die Ganzkörperdosisberechnung mittels Analytischen Modell für den individuellen Patienten erfolgen. Aufgrund der Risiken von bildgebenden Verfahren mit ionisierender Strahlung durch die Dosisbelastungen im menschlichen Körper [64, 65, 90, 146] sollte bei diagnostischen wie therapeutisch notwendigen CT-Aufnahmen von Patienten das von der Strahlung exponierte Volumen hingegen so gering wie möglich gehalten werden.

Lee et al. versuchten beim Entwickeln der UF-Phantome aus den ihnen vorliegenden CT-Datensätzen und Leichenteilen ein sinnvolles Mittel für die anatomische Lage, Größe und Form der einzelnen Organe zu finden. Es standen ihnen jedoch eine begrenzte Anzahl an unterschiedlichen Menschen zur Verfügung. Dadurch spiegeln die UF-Phantome anatomisch nur das Mittel der betrachteten Patientengruppe wider.

Die Ganzkörperdosisimulationen mittels Analytischen Modell von Hauri et al. [70] basieren auf 64 verschiedenen Phantomen pro Geschlecht. Der Großteil der Phantomdaten wurde aus der Phantomsammlung von Geyer et al [58] ausgewählt und um die in dieser Forschungsarbeit verwendeten Phantome von Lee et al [98] erweitert. Durch die größere Anzahl an Phantomdaten für den Fusionsprozess im Rahmen des Analytischen Modells stand der Forschungsgruppe ein größeres Spektrum an Körpergrößen, -gewichten und -formen sowie Lage von einzelnen Organen zur Verfügung. Es ist anzunehmen, dass die Fusionen von Planungs-CTs und Phantom-CTs in den Simulationen von Hauri et al besser gelangen, da die Wahrscheinlichkeit höher war, dass in der größeren Phantomdatenbank ein besseres Match von Patient und Phantom möglich war.

Die an der Universitätsmedizin Mainz zur Verfügung stehenden sechs männlichen und sechs weiblichen UF-Phantome stellen sich im Vergleich zu den betrachteten Studienpatienten deutlich stämmiger dar. Dieses Problem ließ sich im Rahmen des Fusionsprozesses des Analytischen Modells nur teilweise durch die Zuordnung eines älteren Patienten zu einem jüngeren Phantom lösen, da die Patienten in der Regel nicht deutlich kleiner waren, als die Phantome.

Nach Lee et al. 2010 [98] wurden die verwendeten UF-Phantome auf Basis der bereits 2002 von Nipper et al. [119] und von 2006 bis 2008 von Lee et al. [97, 99, 100] publizierten CT-Datensätze um neue CT-Datensätze pädiatrischer Patienten des Shandy Children's Hospital der Universität Florida erweitert. Für die Erstellung der Phantomdatensätze wurde sich am ICRP Report 89 [82] orientiert, wobei die gescannten Leichen bzw. Leichenteile sowie ergänzende tomographische Aufnahmen ausschließlich von Patienten aus Florida stammten. Allein für die Modellierung der Arme und Beine der Phantome wurde der CT-Datensatz eines koreanischen männlichen Erwachsenen verwendet. [98] Eine genaue Jahreszahl für die Aufnahme der CT-Scans wird in den Publikationen von Lee et al. nicht angegeben.

Nach den Untersuchungen von Schaefer et al. [137] war zwischen 1989 und 1990 der Body Mass Index (BMI) von deutschen Kindern niedriger als der von Kindern aus den USA. Weiter beobachteten Ehrsam et al. [42] zwischen 1994 und 2003 einen zunehmend größeren Anteil an nach dem BMI als übergewichtig geltenden Erwachsenen in den USA als in Deutschland. Der BMI wird als Größe zur Beurteilung von Körperzusammensetzung bzw. Adiposität von Patienten viel diskutiert [54], ist jedoch ein gutes Maß um Patienten in Bezug auf ihr Körpervolumen miteinander vergleichen zu können.

Es lässt sich vermuten, dass die UF-Phantome stämmiger sind als die untersuchten Studienpatienten, weil sie primär auf Basis von CT-Aufnahmen von Kindern aus den USA entwickelt wurden. Für diese ist anzunehmen, dass ihr BMI höher war, als der der deutschen Kinder zur Zeit der DAL-HD-90-, CoALL- und HIT-2000-Studie. Aufgrund der sehr niedrigen Anzahl an untersuchten Studienpatienten in dieser Doktorarbeit lassen sich diesbezüglich jedoch keine eindeutigen Rückschlüsse ziehen.

- ⇒ Das Analytische Modell kann im **Bewusstsein seiner geometrischen und dosimetrischen Fehlerquellen** für die Simulation der Gesamtkörperdosis von CoALL- und HIT-2000-Studienpatienten verwendet werden.
- ⇒ Für Dosisanalysen **im Bestrahlungsfeld** sollte die Dosisdeposition nach Möglichkeit **in den Originalstrukturen** der realen Patientendatensätze betrachtet werden.
- ⇒ **Außerhalb des Bestrahlungsfeldes** kann die Dosis mittels des Analytischen Modells **in den Organstrukturen der UF-Phantomdatensätze** approximiert werden.

5.2.2 Dosis in Sekundärmalignomgefährdeten Risikoorganen

Durch die Betrachtung der aus den verschiedenen Standardbestrahlungsplänen resultierenden mittleren Dosisbelastungen in den einzelnen für die Ausbildung von Sekundärmalignomen infolge einer Hodgkin-, ALL- oder ZNS-Bestrahlung bekannten Risikoorganen wird deutlich, dass die Größe und Lage des Zielvolumens relativ zu den Bestrahlungsfeldern maßgeblich die mittlere Organdosisbelastung bestimmt. Die analysierten Risikoorgane lassen sich, abhängig von ihrer anatomischen Lage, ähnlich wie in der Publikation von Howell et al. [75], in Organgruppen einteilen, die sich innerhalb, teilweise innerhalb oder außerhalb der Bestrahlungsfelder befinden. Anders als in der Publikation, in der außerhalb des Bestrahlungsfeldes bedeutete, dass es keinen Überlapp des Organs mit der 5 %-Isodose gibt, wurden in der vorliegenden Arbeit Organe als außerhalb des Feldes definiert, sobald sie sich außerhalb der kollimierenden Blenden befanden.

Unabhängig von der Therapieoptimierungsstudie oder des verwendeten Dosisberechnungsalgorithmus erhalten die Risikoorgane, die komplett von den Bestrahlungsfeldern erfasst werden, im Mittel 100 % der Verschreibungsdosis. Durch die vorgegebene Feldgeometrie von opponierenden Stehfeldern konnten Risikoorgane, die anatomisch vor oder hinter dem PTV lagen und damit sowohl im Strahleneingang als auch Strahlenausgang durchstrahlt wurden, nur marginal durch die Gewichtung der opponierenden Felder geschont werden. Aufgrund der Definition des Zielgebietes der CoALL-Bestrahlungen lagen die Risikoorgane, die im Hinblick auf die Ausbildung von Sekundärmalignomen interessant sind, so weit von den Bestrahlungsfeldgrenzen entfernt, dass sie überwiegend mit weniger als 5 % der Verschreibungsdosis belastet wurden. Die Zielvolumina der DAL-HD-90- und HIT-2000-Bestrahlungen befinden sich zentraler im Patientenkörper. Durch ihre Bestrahlung erhalten die Risikoorgane mittlere Organdosen zwischen 10 und 90 % der Verschreibungsdosis.

Betrachtet man die Dosisbelastungen der Risikoorgane der unterschiedlichen DAL-HD-90-Zielvolumina wird deutlich, dass umso größer das Zielvolumen und umso zentraler seine Lage in Bezug auf die Risikoorgane ist, desto höher die mittlere Organ-dosisbelastung ist. Vergleicht man z.B. die Bestrahlung der thorakalen Lymphknoten mit der Mantelfeldbestrahlung, ist zu sehen, dass unabhängig vom Geschlecht die beiden Lungenflügel und die Schilddrüse bei einer Mantelfeldbestrahlung eine höhere mittlere Dosis erhalten als bei der Bestrahlung der thorakalen Lymphknoten. Betrachtet man hierzu die Skizzen der Bestrahlungsfeldgeometrien in Abb. 18 in Abschnitt 3.2.3, ist zu sehen, dass die Schilddrüse bei der Bestrahlung der thorakalen Lymphknoten in der Nähe des Bestrahlungsfeldes aber deutlich außerhalb der cranialen Feldgrenzen liegt. Die Lungenflügel liegen medial anteilig in den Bestrahlungsfeldern, große Teile der Lunge liegen jedoch mehrere Zentimeter von der Bestrahlungsfeldgrenze entfernt. Bei der Mantelfeldbestrahlung hingegen liegt die Schilddrüse im Bestrahlungsfeld und die beiden Lungenflügel liegen sowohl cranial als auch medial und lateral anteilig in den Bestrahlungsfeldern. Durch das größere sich im Bestrahlungsfeld befindliche Volumen der Organstrukturen ergibt sich die höhere mittlere Organdosis in den Mantelfeldbestrahlungen.

In den Bestrahlungsplänen der HIT-2000-Studie liegen die untersuchten Risikoorgane überwiegend anteilig in den Bestrahlungsfeldern. Sie werden in posteriorer-anteriorer Richtung allerdings hauptsächlich erst nach dem Zielvolumen durchstrahlt. Da die Strahlung mit der Eindringtiefe geschwächt wird, hängt die mittlere Dosisbelastung der Risikoorgane im Bereich des Thorax, Abdomen und Becken im wesentlichen von ihrem ventralen Abstand zur Wirbelsäule ab. Dieser scheint zwischen den Geschlechtern ähnlich aber zwischen den Altern verschieden zu sein. Die Blase sowie die beiden Lungenflügel der fünf und zehnjährigen männlichen und weiblichen UF-Phantome erhalten in den HIT-2000-Standardbestrahlungsplänen eine höhere mittlere Organdosis als die der beiden fünfzehnjährigen Phantome.

Risikoorgane die sich weit von den Bestrahlungsfeldgrenzen entfernt befinden, erhalten abhängig vom verwendeten Dosisberechnungsalgorithmus mittlere Organdosen von 0.00 mGy aus den Simulationen des AAA- und Acuros-XB-Algorithmus bzw. mittlere Organdosen zwischen 2.40 und 756.00 mGy aus den PRIMO-Simulationen. Mazonakis et al. [112] wie Cho et al. [31] rekonstruierten die Out-of-Field-Dosis mit Hilfe eines mit Thermolumineszenzdetektoren (TLD) beladenen Aldersonphantoms. Zusätzlich zu den Detektormessungen wurde die Dosis in Risikostrukturen mittels Monte Carlo N-particle transport code simuliert. Für 6-MV-Bestrahlungen ergaben sich mittlere Organdosen außerhalb des Bestrahlungsfeldes ebenfalls im mGy-Bereich.

5.3 Abweichungen zwischen den Dosisberechnungsalgorithmen sowie den Dosisrekonstruktionsmethoden

Aktuell steht in der klinischen Bestrahlungsplanung die In-field-Genauigkeit der Dosisberechnung im Vordergrund. Gemäß den Empfehlungen der International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) soll die Genauigkeit der applizierten Dosis im Patienten 95 % betragen. [79] Da in diese Größe sowohl die

Lagerung des Patienten, der Zustand der beteiligten Maschinen (Planungs-CT und Linearbeschleuniger) mit all ihren einzelnen Komponenten sowie die Genauigkeit der Dosisberechnung eingeht, darf die Ungenauigkeit der Dosisberechnung maximal 2 - 3 % betragen. [30, 53, 55] Für die Genauigkeit im Out-of-field-Bereich existieren, Stand jetzt, keine offiziellen Empfehlungen.

5.3.1 AAA- und Acuros-XB-Algorithmus vs. PRIMO

Absolut betrachtet sind die in Kapitel 4.3.1 präsentierten Abweichungen in den Dosisverteilungen aufgrund unterschiedlicher Dosisberechnungsalgorithmen als sehr gering zu bewerten. Die in Tabelle 2 gezeigten über alle betrachteten Risikoorgane gemittelten Abweichung zwischen den AAA- bzw. Acuros-XB-Simulationen und PRIMO liegen im Rahmen ihrer Standardabweichungen bei $\pm 3\%$ und genügen damit der von der ICRU geforderten Genauigkeit für Dosisberechnungen.

Die absoluten Differenzplots bezüglich der durch verschiedene Dosisberechnungsalgorithmen kalkulierte Standardbestrahlungspläne der einzelnen Studien zeigen, dass die mittleren Organdosen in den Standardbestrahlungsplänen der DAL-HD-90-Studie stärker aufgrund der Dosisberechnungsalgorithmen divergieren als bei der HIT-2000-Studie. Die kleinsten algorithmusbedingten Variationen zeigen sich bei den absoluten D_{mean} -Differenzen der Standardbestrahlungspläne der CoALL-Studie.

Die Determinationskoeffizienten für die Abschätzung der absoluten mittleren Organdosen der durch PRIMO simulierten Standardbestrahlungspläne durch die AAA- und Acuros-XB-simulierten Standardbestrahlungspläne in Tabelle 4 zeigen, dass sich die absoluten mittleren Organdosen aus PRIMO gut durch die Dosisimulationen der beiden anderen Algorithmen vorhersagen lassen. Die Abweichungen zwischen den Algorithmen im Feld bzw. im feldnahen Bereich scheinen auf die Vorhersagbarkeit eine stärkere Auswirkungen zu haben, als die Abweichungen zwischen den Algorithmen im Bereich weit außerhalb der Bestrahlungsfelder.

Unterschiede zwischen dem AAA-, Acuros-XB- und Monte-Carlo-Algorithmus liegen vorrangig in der unterschiedlichen Simulation des Strahlungstransportes, dem Umgang mit Materialien unterschiedlicher Dichte und der Berechnung der Out-of-field-Dosis. Unterschiede in der Simulation des Strahlungstransportes resultieren aus algorithmusbedingt systematischen bzw. statistischen Fehlern beim Lösen der linearen Boltzmanntransportgleichung, verschieden gesetzte Cut-off-Energien für den Elektronentransport sowie unterschiedliche Materialzuordnungen innerhalb der Simulationen. [46, S.2], [121, S.14-15] Über die drei Therapieoptimierungsstudien gemittelt haben die Dosisverteilungen in PRIMO eine mittlere statistische Unsicherheit von 0.57 %. Dosisunterschiede in dieser Größenordnung zwischen den AAA- bzw. Acuros-XB- und PRIMO-Simulationen können demnach vernachlässigt werden. Die Cut-off-Energien für die Simulation des Elektronentransports im PENELOPE-Code ist nicht bekannt. Daher ist an dieser Stelle kein Vergleich zu den Cut-off-Energien des Acuros-XB-Algorithmus möglich.

Darüber hinaus berechnet der AAA-Algorithmus die Dosis klassisch in Wasser, während der Acuros-XB- und der Monte-Carlo-Algorithmus die Dosis im Medium

kalkuliert. [28, 46, 105] Insbesondere bei Bestrahlungen im Bereich der Lunge, wie z.B. bei den Standardbestrahlungsplänen der DAL-HD-90- oder der HIT-2000-Studie, treten durch die Vielzahl an Übergängen von Luft zu Gewebe zwischen den Lungenbläschen große Dichteunterschiede auf [122], die durch unterschiedlich simulierte Streuverhältnisse in den Algorithmen zu unterschiedlichen Ergebnissen in der Dosisberechnung führen.

Bouyer et al. [20] wie Yan et al. [174] fanden durch den Vergleich von Dosisimulationen auf inhomogenen Testphantomen mittels AAA- und Acuros-XB-Algorithmus sowie dosimetrischen Film- bzw. Ionisationskammermessungen in diesen Phantomen Dosisunterschiede von bis zu 19.10 % bzw. 7.32 % im Übergangsbereich vom Knochenmaterial zur Luftkavität bzw. lungenäquivalenten Material zu festem Wasser. Die Forschungsarbeiten von Chopra et al. [34] und Ojala et al. [121] zeigten im homogenen Medium Abweichungen kleiner 2.00 % zwischen AAA-, Acuros-XB- und XVMC-Algorithmus von iPlan [50] bzw. den Monte-Carlo-Codes BEAMnrc- und DOSXYZnrc, wobei sich systematische Abweichungen im Bereich außerhalb der Feldgrenzen zeigten. Werden ebenfalls Inhomogenitäten in Form von Lungen- oder Knochenmaterial im verwendeten Phantom berücksichtigt, stiegen die Unterschiede zwischen den Monte-Carlo- und AAA- bzw. Acuros-XB-Simulationen je nach Feldgröße und Messpunkt im Material bzw. Materialübergang auf 1.00 bis 4.50 %.

Betrachtet man die relativen Abweichungen der einzelnen mittleren Organdosen in Abb. 28b, die durch die unterschiedlichen Dosisberechnungsalgorithmen simuliert wurden, zeigt sich, dass diese maßgeblich von der Lage der betrachteten Risikostruktur relativ zur Feldgrenze abhängen. Für D_{mean} -Werte in Organen innerhalb der Bestrahlungsfelder ergeben sich sehr geringe relative Abweichungen. Je weiter ein Risikoorgan anatomisch vom Bestrahlungsfeld entfernt liegt, desto größer sind die Unterschiede zwischen den Dosisberechnungen des AAA- bzw. Acuros-XB-Algorithmus und PRIMO. Am Beispiel der Schilddrüsenstruktur in drei verschiedenen Standardbestrahlungsplänen der DAL-HD-90-Studie konnte gezeigt werden, dass die relativen Abweichungen zwischen den durch die verschiedenen Dosisberechnungsalgorithmen simulierten mittleren Schilddrüsendosen mit zunehmendem Abstand der Schilddrüse von der Bestrahlungsfeldgrenze sehr stark ansteigen, bis sie mit 100 % maximal werden, wenn der AAA- und Acuros-XB-Algorithmus eine mittlere Dosisbelastung im Risikoorgan von 0.00 % berechnen und PRIMO einen sehr kleinen Dosiswert verschieden von 0.00 % bestimmt.

Neben den Algorithmen ist zu beachten, dass auch die Datenverarbeitung in den Programmen PRIMO und Eclipse Einfluss auf die mittlere Organdosen der betrachteten Risikostrukturen hat. Einzelne Volumina der Structure Sets der UF-Phantomdaten stellen sich, wie am Beispiel der Blase des fünfzehnjährigen UF-Phantoms in Abb. 29 zu sehen war, in PRIMO anders dar als in Eclipse. In PRIMO ist das Volumen der Blase 1.64 % größer, als in Eclipse und liegt relativ zur Anatomie des Phantoms minimal verschoben. Es ist anzunehmen, dass dadurch unabhängig vom Dosisberechnungsalgorithmus unterschiedliche D_{mean} -Werte für das Organ Blase bestimmt werden.

Majer et al. [108, 109] untersuchten die Out-of-field-Dosis bei pädiatrischen ZNS-

und Hirntumor-Bestrahlungen durch Vergleiche von Dosismessungen in anthropomorphen Phantomen und Dosisberechnungen im Planungssystem Eclipse sowie mit Monte-Carlo-Simulationen. Mittlere Organdosen wurden im Vergleich zu den Messungen und den Monte-Carlo-Simulationen mit zunehmenden Abstand der Risikoorgane zu den Bestrahlungsfeldgrenzen durch das Planungssystem unterschätzt.

Mille et al. [114] diskutierten neben den Ungenauigkeiten der Dosisberechnungsalgorithmen in kommerziellen Bestrahlungsplanungssystemen, wie dem AAA- und Acuros-XB-Algorithmus, die Problematik, dass diese Algorithmen die Dosis in den Risikoorganen ab einem gewissen Abstand zum Bestrahlungsfeld mit 0 Gy angeben. Die Arbeitsgruppe versuchte eine Antwort auf die Frage zu geben, in welchem Rahmen von epidemiologischen Studien es vertretbar ist, dennoch mit diesen Algorithmen zu arbeiten. Sie orientierten sich dabei vor allem an der Anzahl an betrachteten Studienpatienten sowie der genauen Lage der zu untersuchenden Risikoorgane relativ zur Feldgrenze der untersuchten Bestrahlungen.

Howell et al. [76] fanden zwischen 3.75 cm und 11.25 cm von der Feldgrenze entfernt eine mittlere Abweichung zwischen AAA-Simulationen in Eclipse (Version 8.6) und TLD-Punktmessungen in einem anthropomorphen ATOM-Phantom [153] von (40 ± 20) %. Die Gruppe führte selbst keine Monte-Carlo-Simulationen durch, empfahl diese jedoch als Alternative zu kommerziellen TPS-Simulationen genauso wie direkte Dosismessungen im Out-of-field-Bereich für Studien in denen die Genauigkeit der peripheren Dosis von großer Bedeutung ist.

B. Sánchez-Nieto et al. [148] verglichen in ihren Untersuchungen zur Out-of-field-Dosis von Photonenstrahlung die berechnete Dosis durch einen Collapsed-Cone-Convolution-Algorithmus und einem Monte-Carlo-Algorithmus im Bestrahlungsplanungsprogramm Monaco mit Ionisationskammer- und Filmmessungen sowie einer EGSnrc-Monte-Carlo-Simulation. Insbesondere im Bereich außerhalb der 2 %-Isodose ergaben sich für Organdosen Abweichungen von 60 bis 90 %.

Nach den Untersuchungen von Kry et al. [94] zu klinisch relevanten Dosisunterschieden im Out-of-field-Bereich verschiedener Prostatabestrahlungen, ergab sich nach dem ebenfalls von Kry et al. entwickelten Risikomodell [95] ein hinreichend erhöhtes Risiko zur Ausbildung eines Sekundärmalignoms, wenn die periphere Dosisbelastung um mehr als 50 % unterschätzt wurde.

Die Studie von Lubin et al. [104] in Zusammenarbeit mit Schafer et al. [138] bewerten in ihren Analysen zu Sekundärmalignomen in der Schilddrüse aufgrund von Bestrahlungen von Kindern, die an Tinea Capitis erkrankt sind, die Unsicherheiten der gesamten Dosisberechnung gering im Vergleich zu Parametern wie dem Alter bei der ersten Bestrahlung oder der Zeit, die seit der letzten Bestrahlung vergangen ist.

Bezüglich der Wahl des Dosisberechnungsalgorithmus für die retrospektive Bestimmung von mittleren Organdosen bei Hodgekin-, ALL- und ZNS-Bestrahlungen im Kindesalter lassen sich folgende Kernaussagen festhalten:

- ⇒ **Innerhalb des Bestrahlungsfeldes** sind die Unterschiede in den retrospektiv simulierten mittleren Organdosen zwischen dem AAA- bzw. Acuros-XB-Algorithmus und PRIMO im Mittel **zu vernachlässigen**.

- ⇒ Für Risikoorgane, die sich **teilweise innerhalb des Bestrahlungsfeldes** oder **im feldnahen Bereich** befinden sind die Unterschiede in den retrospektiv simulierten mittleren Organdosen zwischen dem AAA- bzw. Acuros-XB-Algorithmus und PRIMO im Mittel **zu vernachlässigen**.
- ⇒ **Weit außerhalb des Bestrahlungsfeldes** ergeben sich **bedeutsame Unterschiede** in den retrospektiv simulierten mittleren Organdosen zwischen dem AAA- bzw. Acuros-XB-Algorithmus und PRIMO.

5.3.2 Standardplan vs. patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomdaten

Über die Differenzplots aus Kapitel 4.3.2 lässt sich der Fehler abschätzen, den die Betrachtung von Standardbestrahlungsplänen an Stelle von patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen für die retrospektive Abschätzung von mittleren Organdosen mit sich bringt. Nachdem die Dosisberechnungen nach den zwei verschiedenen Methoden auf denselben UF-Phantomdatensätzen und zunächst mit demselben Dosisberechnungsalgorithmus beruht, lässt sich festhalten, dass je nach betrachteter Therapieoptimierungsstudie mit einem absoluten Fehler von 2 bis 10 Prozentpunkten und einem relativen Fehler von 35 bis 100 % zu rechnen ist.

Die Abweichungen in den mittleren Organdosen zwischen den Standardbestrahlungsplänen und den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen ähneln den Abweichungen der Simulationen von Hauri et al. [70] sowie den Unterschieden zwischen den Simulations- und Messergebnissen von Howell et al. [76] und B. Sánchez-Nieto et al. [148]

Für die Patienten der CoALL-Studie ergeben sich im Vergleich zu den Patienten der DAL-HD-90- und HIT-2000-Studie um den Faktor zehn geringere Abweichungen zwischen den Standardbestrahlungsplänen und der patientenindividuellen Rekonstruktion der Bestrahlungspläne. Dies lässt sich primär durch die unterschiedliche Einheitlichkeit und Eindeutigkeit der Zielvolumina in den verschiedenen Therapieoptimierungsstudien erklären. Bei den Gesamtschädelbestrahlungen der CoALL-Studie sind maximal die caudale Feldgrenze sowie die Ausblockung des Gesichtsschädels variabel. Die Bestrahlungsfelder des Rückenmarks in der HIT-2000-Studie führten hingegen zu deutlichen Variationen zwischen den Bestrahlungen der Patienten. Die Feldlängen und -breiten bei den Bestrahlungen der einzelnen Studienpatienten wurden relativ zur Anatomie der Wirbelsäule unterschiedlich gewählt, sodass vor allem die Organe des Bauchraums unterschiedlich stark belastet wurden.

Am größten waren die Bestrahlungsfeldvariationen bei den Patienten der DAL-HD-90-Studie. Die Geometrie der Bestrahlungsfelder für die Therapie der unterschiedlichen Lymphknotenareale bei einer Morbus Hodgkin Erkrankung wurden zwar durch Skizzen im Studienprotokoll beschrieben, bereits im Studienprotokoll war jedoch von Feldgrenzenbeispielen und nicht von festen Feldgrenzendeinitionen die Rede. Je nach befallenen Lymphknoten der einzelnen Studienpatienten wurden für die Behandlung individuelle Feldgrenzen im Bestrahlungsplan festgelegt. Die entwickelten

Standardbestrahlungspläne geben ein gutes Mittel dieser einzelnen individuellen Bestrahlungspläne an. Als Mittel entsprechen sie jedoch nicht den individuellen Bestrahlungsplänen.

Der zusätzliche Vergleich der mittels AAA-Algorithmus berechneten patientenindividuell rekonstruierten Bestrahlungspläne mit den Standardbestrahlungsplänen, die in PRIMO berechnet wurden, zeigt, dass die Wahl des Dosisberechnungsalgorithmus für die feldnahen oder sich im Bestrahlungsfeld befindlichen Risikoorgane im Vergleich zur Wahl der Dosisrekonstruktionsmethode eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Hauptsächlich in den Lungen sind größere Dosisabweichungen zwischen den mittels PRIMO simulierten Standardbestrahlungsplänen und den mittels AAA-Algorithmus berechneten Bestrahlungsplanrekonstruktionen erkennbar. Für weit vom Bestrahlungsfeld entfernt liegende Risikoorgane simuliert PRIMO im Gegensatz zum AAA-Algorithmus sehr kleine mittlere Organdosen verschieden von Null.

Es wurde sich in dieser Doktorarbeit bewusst gegen eine patientenindividuelle Rekonstruktion der Bestrahlungen von Studienpatienten mittels PRIMO entschieden. Gründe dafür waren der sowohl technische als auch zeitliche hohe Aufwand der Simulationen. Außerdem war bereits im Vorfeld davon auszugehen, dass die Fehler aufgrund der getroffenen Annahmen für die patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen viel größer sein werden, als die Fehler aufgrund der Wahl des Dosisberechnungsalgorithmus.

Entsprechend den Ergebnissen von Mille et al. [114] berechnet der AAA-Algorithmus unabhängig davon ob es sich um einen Standardbestrahlungsplan oder einen rekonstruierten Bestrahlungsplan handelt ab einem gewissen Abstand zur Feldgrenze für Risikoorgane eine mittlere Organdosis von Null. Dadurch lassen sich weit außerhalb der Bestrahlungsfelder für diese Organe keine Unterschiede zwischen den Standardbestrahlungsplänen und den patientenindividuell rekonstruierten Bestrahlungsplänen feststellen. Möchte man bezüglich der extrem kleinen Dosisbelastungen in den Risikoorganen weit außerhalb des Bestrahlungsfeldes eine Aussage über die Unterschiede von Standardbestrahlungsplänen und patientenindividueller Rekonstruktion treffen, müssten die patientenindividuellen Bestrahlungspläne der Studienpatienten ebenfalls in PRIMO berechnet werden.

- ⇒ **Innerhalb des Bestrahlungsfeldes** sowie im **feldnahen Bereich** überwiegen die Unterschiede durch die gewählte **Dosisrekonstruktionsmethode** zur Wahl des Dosisberechnungsalgorithmus für die retrospektiv simulierten mittleren Organdosen.
- ⇒ Für den Vergleich zwischen den **Standardbestrahlungsplänen** und den **patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen** auf den UF-Phantomen für extrem kleine mittlere Organdosen **weit außerhalb der Bestrahlungsfelder** befindlicher Risikoorgane müssen die patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen ebenfalls mittels **Monte-Carlo-Algorithmus** erfolgen.

5.3.3 Analytisches Modell vs. Standardplan

Beim Vergleich der mittleren Organdosen, die durch das Analytische Modell berechnet wurden, mit den mittleren Organdosen, die sich aus den Standardbestrahlungsplänen in PRIMO ergaben, wurden nicht nur unterschiedliche Dosisberechnungsalgorithmen sondern auch unterschiedliche Methoden einen Bestrahlungsplan retrospektiv zu berechnen miteinander verglichen. Die absoluten Abweichungen in den mittleren Organdosen zwischen den beiden Ansätzen sind mit ± 2 Prozentpunkten bei den Patienten der CoALL-Studie und ± 10 Prozentpunkten bei den Patienten der HIT-2000-Studie für die meisten Studienpatienten und Risikoorganen als gering zu bewerten. Relativ unterscheiden sich die mittleren Organdosen nach den beiden Dosisrekonstruktionsmethoden für beide Therapieoptimierungsstudien mit $\pm 100\%$ deutlich. Da sowohl das Analytische Modell als auch der Monte-Carlo-Algorithmus für eine exakte Berechnung der Out-of-field-Dosis programmiert wurden, stand solch eine große Diskrepanz aufgrund der Dosisberechnungsalgorithmen zunächst nicht zu erwarten.

Anders als beim Algorithmenvergleich in Abschnitt 5.3.1, bei dem die mittleren Organdosen der AAA-, Acuros-XB- und PRIMO-Simulationen der selben Bestrahlungspläne auf den selben CT-Datensätzen betrachtet wurden, wurden beim Vergleich der Simulationen des Analytischen Modells mit den durch PRIMO simulierten Standardbestrahlungsplänen die mittleren Organdosen der Studienpatienten auf ihren erweiterten Planungs-CT-Datensätzen mit den mittleren Organdosen aus den Standardbestrahlungsplänen auf den UF-Phantomdatensätzen verglichen. Die Dosiswerte resultierten also nicht nur aus unterschiedlichen Dosisberechnungsalgorithmen sondern auch aus unterschiedlichen Bestrahlungsplänen, die auf unterschiedlichen CT-Datensätzen berechnet wurden. Es ist anzunehmen, dass die großen Unterschiede zwischen den beiden Rekonstruktionsmethoden maßgeblich aus dem unterschiedlichen CT-Datensätzen auf denen die Dosisberechnung erfolgte sowie den verschiedenen Feldgeometrien in den Standardbestrahlungsplänen und den patientenindividuellen Bestrahlungsplänen resultieren.

Beim Erstellen der Standardbestrahlungspläne wurde das beste Mittel der Bestrahlungspläne von den originalen CT-Datensätzen der Patienten auf die UF-Phantomdatensätze übertragen. Dabei wurde sich an anatomischen Landmarken orientiert, um die Bestrahlung des Studienpatienten möglichst gut zu resimulieren. Die UF-Phantomgeometrie ist allerdings verschieden zu den individuellen Patientenanatomien. Dies führt unvermeidlich zu einer anderen Lage der Risikoorgane relativ zum PTV, was mit einer Veränderung der Lage der Risikoorgane relativ zu den Feldgrenzen und damit anderen Organdosen zur Folge hat.

Während des Fusionsprozesses innerhalb des Analytischen Modells wurden die Patientendatensätze der CoALL- und HIT-2000-Studie über die Strukturen Cerebrum und Brain gematcht. Das bedeutet, dass die Struktur des Cerebrums im Planungs-CT-Datensatz über eine rigide Transformation in die bestmögliche Übereinstimmung mit der Struktur Brain des zugeordneten UF-Phantomdatenstatztes gebracht wurde. Daraufhin wurde eine Fusion von Patienten- und Phantom-CT-Datensatz erzeugt, bei

der sich die Lage aller Organstrukturen über die Lage der Gehirnstruktur definiert. Wären Rotationen der zu matchenden Datensätze ebenfalls möglich, wäre es sinnvoll neben der Gehirnstruktur ebenfalls auf die Wirbelsäule zu matchen. Auf diese Weise könnte der Patient entlang seiner Längsachse besser mit dem Phantomdatensatz in Übereinstimmung gebracht werden. Unter den gegebenen Umständen führte das Matching auf die Hirnstruktur jedoch zu den anatomisch stimmigsten Ergebnissen. Wie bereits in Abb. 24 und 25 zu sehen, entsteht aufgrund von anatomischen Unterschieden zwischen den Studienpatienten und den UF-Phantomdatensätzen während der Fusion ein Versatz zwischen den beiden CT-Datensätzen. Dieser hat zur Konsequenz, dass Organe für die Dosisberechnung verschoben liegen und damit eine andere mittlere Dosis erhalten. Aufgrund des größeren Zielvolumens in der HIT-2000-Studie ist davon auszugehen, dass sich dieser Effekt bei den HIT-2000-Patienten stärker auswirkt als bei den Patienten der CoALL-Studie, da die Risikoorgane insgesamt eine höhere ungewollte Dosis erhalten. Auch stellte sich die Variabilität in den Feldgrößen relativ zur Anatomie der Patienten bei den Bestrahlungsplänen der HIT-2000-Studienpatienten größer dar, als bei den CoALL-Studienpatienten.

In den Organdosisvergleichen von Hauri et al. [70] durch Dosissimulationen von 3D-konformen Bestrahlungsplänen auf Ganzkörper-CT-Daten von unterschiedlich alten Patienten mit Tumorlokalisationen in verschiedenen Bereichen des Körpers ergaben sich mittlere relative Abweichungen in Abhängigkeit von den einzelnen Phantomen zwischen -10 % und 20 % bei einer Standardabweichung von 40 %. Um so größer das Phantom, desto ungenauer wurde die Voraussage des Analytischen Modells. Die Forschungsgruppe schätzt die Ungenauigkeit der Organdosen aufgrund der Fusion des Planungs-CTs des betrachteten Patienten mit den Phantomdatensätzen auf die gleiche Größenordnung wie die Ungenauigkeit der Dosisberechnung. Die Unsicherheit des Dosisberechnungsalgorithmus wird an dieser Stelle allgemein mit 11 % und einem maximalen Unterschied unter 44 % angegeben [70, S. 169-170]

B. Sánchez-Nieto et al. entwickelten ebenfalls ein Analytisches Modell zur Berechnung der peripheren Out-of-field-Dosis [147]. Im Gegensatz zu dem in dieser Arbeit verwendeten Analytischen Modell vernachlässigte die Arbeitsgruppe in ihren Modulationen der peripheren Dosis die Streudosis innerhalb des Patienten und beschrieb die Out-of-field-Dosis ab einem Abstand zur Feldgrenze von 10 cm alleine durch die Summe der Streuung des Primärstrahls im Beschleunigerkopf und der Leakagedosis aufgrund von aus dem Beschleunigerkopf entweichenden Photonen. Durch den Vergleich der Simulationen der Arbeitsgruppe zu TLD-Messungen ergaben sich Dosisunterschiede von ± 25 %.

- ⇒ Die **Unterschiede in den mittleren Organdosen** zwischen dem Analytischen Modell und den mittels PRIMO simulierten Standardbestrahlungsplänen resultieren primär aus der **Individualität der Patienten** sowie dem **Matching** mit bzw. der **Übertragung** auf die UF-Phantomdatensätze.
- ⇒ Die Wahl des **Dosisberechnungsalgorithmus** spielt für den Vergleich des Analytischen Modells mit den Standardbestrahlungsplänen eine **untergeordnete Rolle**.

⇒ Für die **Favorisierung einer Dosisrekonstruktionsmethode** müssen **weitere Untersuchungen** erfolgen.

5.3.4 Standardplan, patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomdaten und Analytisches Modell vs. reale Bestrahlungssimulationen der HIT-2000-Patienten

Die Planungs-CTs der HIT-2000-Studienpatienten enthalten bis auf die Beine und Füße der Patienten den gesamten Patientenkörper. Des Weiteren wurde vor den in Abschnitt 3.2.4 beschriebenen patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen jeder einzelne Originalbestrahlungsplan im aktuellen Bestrahlungsplanungssystem wiederhergestellt. Dadurch ergab sich für HIT-2000-Patienten die Möglichkeit die über die Standardbestrahlungspläne sowie die zwei patientenindividuellen Dosisrekonstruktionsmethoden abgeschätzten Organdosen mit den Organdosen aus dem realen Bestrahlungsplänen zu vergleichen.

Durch die in Abschnitt 3.2.3 diskutierte Abweichung von den Vorgaben im Studienprotokoll bei der Normierung der HIT-2000-Standardbestrahlungsplänen, entsprechen die Dosisverteilungen der HIT-2000-Standardbestrahlungsplänen besser den Dosisverteilungen der realen Studienpatienten. Dennoch ist die Dosisbelastung im dorsalen Bereich der UF-Phantome sowohl bei den Standardbestrahlungsplänen als auch den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen höher als es in den realen Bestrahlungsplänen der Fall gewesen war. Bei den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen kommt es zusätzlich zu Unterdosierungen im ventralen Bereich des Spinalkanals. Ursache hierfür ist der adipös ausgeprägte Rückenbereich der UF-Phantome. Dorsal der Dornfortsätze weisen die an der Universitätsmedizin Mainz im Rahmen der HIT-2000-Studie therapierten Patienten eine 0.5 bis 1.0 cm dicke Schicht Fettgewebe auf, bei den UF-Phantomen ist diese Fettschicht, abhängig vom Alter und Geschlecht, 1.5 bis 2.0 cm dick. Dies hat zur Folge, dass in den Standardbestrahlungsplänen im dorsalen Bereich entlang der Wirbelsäule mehr Strahlung deponiert werden muss, um die gleiche Dosisabdeckung des Spinalkanals zu erzielen. Bei den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen hingegen wurden die für die dünneren Studienpatienten konzipierten Bestrahlungspläne auf die UF-Phantome mit gleichbleibender Gewichtung übertragen. Ist nun der Rücken der UF-Phantome adipöser, reduziert dies die Eindringtiefe der Strahlung. Als Folge wird mehr Dosis dorsal der Dornfortsätze deponiert und der Spinalkanal wird weniger gut mit der gewünschten Dosis ausgelastet.

Die Differenzplots zwischen den mittleren Organdosen aus den Standardbestrahlungsplänen bzw. den beiden patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen und den realen Patientendaten zeigen absolute Abweichungen von ± 20 Prozentpunkten der Verschreibungsdosis. Relativ sind die Differenzen zu den realen Bestrahlungsdaten von den simulierten Standardbestrahlungsplänen und der Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomdaten deutlich größer als von den Simulationen des Analytischen Modells.

Mittels Analytischen Modell konnten vier Patientendatensätze simuliert werden. Für die Vergleiche der Organdosen aus den Standardbestrahlungspläne sowie der Bestrah-

lungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdatensätzen standen 15 Datensätze zur Verfügung. Es ist somit von einer größeren statistischen Unsicherheit der Simulationsergebnisse des Analytischen Modells gegenüber der anderen beiden Methoden zur Ermittlung der mittleren Organdosen auszugehen.

Die Vorzeichen der einzelnen Differenzpunkte zeigen, dass die D_{mean} -Werte der betrachteten Risikoorgane in den realen Bestrahlungsplänen durch die Standardbestrahlungspläne eher unterschätzt werden. Die patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomen führen von der Tendenz her zu einer Überschätzung der realen mittleren Organdosen. Aus den Differenzen zwischen den mittleren Organdosen, die durch das Analytische Modell bestimmt wurden, und den realen Bestrahlungsdaten geht keine eindeutige Tendenz von Über- oder Unterschätzung der realen Organdosen hervor.

Beispielhaft wurde in Abb. 34 die Schilddrüsenstruktur eines Studienpatienten der HIT-2000-Studie im Hinblick auf ihr Volumen, ihrer anatomische Lage, sowie die sich nach den verschiedenen Dosisberechnungsmethoden ergebenden mittlere Schilddrüsendosen genauer untersucht. Die Wahl des Dosisberechnungsalgorithmus sorgt für einen Unterschied in der mittleren Schilddrüsendosis von 0.50 Prozentpunkten der Verschreibungsdosis und spielt damit eine eher untergeordnete Rolle.

Viel wichtiger scheint die anatomische Lage, Größe und Form der Schilddrüsenstruktur zu sein. Wird die mittlere Dosis der Originalschilddrüsenstruktur mit der mittleren Dosis der Schilddrüsenstruktur der UF-Phantome verglichen, steigt die Differenz abhängig von der Dosisrekonstruktionsmethode um zwei bzw. drei Größenordnungen. Die Schilddrüsenstruktur des UF-Phantoms ist kleiner, länglicher geformt und liegt, wie in Abb. 34c zu sehen, vor allem weiter von der Wirbelsäule entfernt. Die Dosis, die durch das auf den Spinalkanal des Patienten gerichtete Stehfeld eingebracht wird, sinkt aufgrund der Schwächung der Strahlung durch den Patientenkörper mit dem Abstand zur Wirbelsäule. Demnach erhält die näher an der Wirbelsäule liegende Originalschilddrüsenstruktur eine höhere mittlere Dosis als die UF-Phantom-Schilddrüsenstruktur, die weiter von der Wirbelsäule entfernt liegt.

Die Bestrahlungsplanrekonstruktion auf dem UF-Phantomdatensatz führt zu einer Unterschätzung der mittleren Schilddrüsendosis von 8.70 Prozentpunkten. Das Analytische Modell bewertet die mittlere Schilddrüsendosis in der Schilddrüsenstruktur des UF-Phantoms 12.10 Prozentpunkte geringer als der AAA-Algorithmus in der Originalstruktur auf dem Planungs-CT des Studienpatienten. Die größte Abweichung zum Originalplan zeigt der Standardbestrahlungsplan. Die Dosis des Wirbelsäulenfeldes dringt, wie es in Abb. 34d zu sehen ist, beim Standardbestrahlungsplan nicht so tief in den Patienten ein wie es im Originalplan (Abb. 34a) der Fall war. Außerdem liegt die craniale Feldgrenze unterhalb des Kinns. Dadurch erhält die Schilddrüse weniger Streudosis. Insgesamt kommt es durch die anders aufgesetzten Bestrahlungsfelder im Standardbestrahlungsplan zu einer Unterschätzung der mittleren Schilddrüsendosis von 15.60 Prozentpunkten.

Durch die Datensätze der HIT-2000-Studienpatienten konnten jedoch allein Dosiswerte innerhalb bzw. in der Nähe der Bestrahlungsfelder untersucht werden. Die gefundenen Abweichungen der verschiedenen Dosisrekonstruktionsmethoden von

den realen Patientendaten liegen näher an den bereits diskutierten Abweichungen der Untersuchungen von Hauri et al. als an den Untersuchungen von B. Sánchez-Nieto et al. [148].

- ⇒ **Innerhalb des Bestrahlungsfeldes** der HIT-2000-Studienpatienten sind die Unterschiede in den retrospektiv simulierten mittleren Organdosen der originalen Risikoorgane zwischen dem **AAA-Algorithmus** und dem **Analytischen Modell** im Mittel **zu vernachlässigen**.
- ⇒ Die **Standardbestrahlungspläne unterschätzen** die reale mittlere Organdosen **im Bestrahlungsfeld / feldnahen Bereich** der HIT-2000-Studienpatienten, die **patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion** auf den UF-Phantomen **überschätzen** sie.
- ⇒ Die mittlere Organdosis **einzelner Organe innerhalb des Bestrahlungsfeldes / im feldnahen Bereich** der HIT-2000-Studienpatienten wird durch die **patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion besser** approximiert als durch die Standardbestrahlungspläne.
- ⇒ Die **Unterschiede** in den **mittleren Organdosen innerhalb des Bestrahlungsfeldes / im feldnahen Bereich** der HIT-2000-Studienpatienten resultieren primär aus der **Individualität der Patienten** sowie dem **Matching** mit bzw. der **Übertragung** auf die **UF-Phantomdatensätze**.
- ⇒ Für die **Favorisierung einer Dosisrekonstruktionsmethode** müssen **weitere Untersuchungen** erfolgen.

5.4 Alternative Dosisabschätzungen

Nach dem Reviewartikel von Stovall et al. [152] gibt es für epidemiologische Studien drei Möglichkeiten retrospektiv Organdosen zu bestimmen. Entweder erfolgt die Dosisimulation durch auf Dosismessungen in Wasser- oder Polystyrenphantomen basierenden, dreidimensionalen, mathematischen Computermodellen, direkten Messungen in gewebeäquivalenten, anthropomorphen Phantomen oder der Verwendung eines Bestrahlungsplanungssystems. Der nächste Abschnitt beschäftigt sich mit der in dieser Forschungsarbeit entwickelten Möglichkeit die Dosis in Risikoorganen, die sich entweder teilweise im Bestrahlungsfeld oder außerhalb des Bestrahlungsfeldes befinden, über zwei einfache mathematische Zusammenhänge abzuschätzen.

5.4.1 Mittlere Organdosis und der Abstand zur Feldgrenze

Obwohl die Bestrahlung eines Patienten nicht dem Versuchsaufbau zur Herleitung des Abstandsquadratgesetz entspricht, lässt sich, wie in Abb. 35 exemplarisch für die Schädelbestrahlungen im Rahmen der CoALL-Studie zu sehen, die mittlere Organdosis in Abhängigkeit des Abstandes des Zentrums der Struktur zu den Feldgrenzen durch eine gewöhnliche lineare Regression mit Prädiktor $\frac{1}{d^2}$ approximieren. Wie die

Determinationskoeffizienten zeigen, ist die Abschätzung der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen über den Abstand des Zentrums der Risikoorgane zur Feldgrenze der Bestrahlungsfelder in Bezug auf die Standardbestrahlungspläne der CoALL-Studie erfolgreicher als in Bezug auf die Standardbestrahlungspläne der DAL-HD-90-Studie. Bei den Standardbestrahlungsplänen der HIT-2000-Studie schneidet die Approximation am schlechtesten ab.

Eine mögliche Ursache für die unterschiedlich gute Dosisabschätzung für die Bestrahlungen der drei Therapieoptimierungsstudien über das $\frac{1}{d^2}$ -Modell lässt sich in der Entfernung der untersuchten Risikoorgane von den Bestrahlungsfeldern finden. Bei den Schädelbestrahlungen liegen die Risikoorgane, mit Ausnahme der Schilddrüse, zwischen 10 cm und 60 cm von der Bestrahlungsfeldgrenze entfernt. Die verschiedenen Hodgkinbestrahlungen weisen einige Organe mit einem Abstand zur Feldgrenze von weniger als 10 cm auf. Der Großteil der Risikoorgane liegt jedoch zwischen 10 cm und je nach Alter des Phantoms 38 cm, 45 cm oder 55 cm von der Feldgrenze entfernt. Da die Bestrahlungsfelder im Rahmen der Dosissimulationen der HIT-2000-Studie den Kopf und die gesamte Wirbelsäule abdecken, sind die Distanzen zwischen den Feldgrenzen und dem Zentrum der Risikoorgane außerhalb der Bestrahlungsfelder deutlich geringer als bei den anderen beiden Studien. Beim fünf- und zehnjährigen UF-Phantom befanden sich die meisten Organe im Abstand von weniger als 5 cm von der Bestrahlungsfeldgrenze entfernt. Das fünfzehnjährige Phantom erlaubte aufgrund seiner Größe die Analyse der mittleren Organdosis von Gewebestrukturen bis zu einem Abstand von 17.5 cm.

Grundsätzlich scheint die Wahl des Dosisberechnungsalgorithmus für die Simulation der Standardbestrahlungspläne im Vergleich zur $\frac{1}{d^2}$ -Abschätzung der mittleren Organdosis eine untergeordnete Rolle zu spielen. Die Determinationskoeffizienten variieren deutlicher durch das Alter des verwendeten UF-Phantoms und die betrachtete Therapieoptimierungsstudie.

Geht man davon aus, dass der Monte-Carlo-Algorithmus in PRIMO im Out-of-field-Bereich am besten die Realität simuliert, geben die über die drei Altersstufen für die CoALL-, DAL-HD-90- und HIT-2000-Standardbestrahlungspläne gemittelten Determinationskoeffizienten von 0.94, 0.85 und 0.75 einen Hinweis auf die Diskrepanz zwischen dem einfachen Dosisschätzmodell und der aufwändigen Dosissimulation über phantombasierte Standardbestrahlungspläne mittels Monte-Carlo-Algorithmus. Howell et al. [75] untersuchten mit Hilfe von TLD-Messungen in einem Aldersonphantom sowie AAA-Simulationen einer Leberbestrahlung eines 50-jährigen Patienten die mittleren Organdosen von Organen außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Die Risikoorgane wurden nach ihrer anatomischen Lage in drei Gruppen unterteilt analysiert. Außerhalb des Feldes wurde so definiert, dass das Risikoorgan nicht von der 5 %-Isodose berührt wurde. Für die Risikoorgane außerhalb des Feldes lässt sich aus der Abbildung 5 in der Publikation zwischen der mittleren Organdosis und dem Abstand des Zentrums der betrachteten Risikoorgane zur 5 %-Isodose ebenfalls ein potenzieller Abfall vermuten. [75, S. 15]

Die Forschungsgruppe um Scaraboro et al. [136] untersuchte die mittlere Magendosis in Relation zur anatomischen Lage des Magens bei Mantelfeldbestrahlungen

von Hodgkinlymphomen. Im CT-Scan eines anthropomorphen ATOM-Phantoms wurde in Eclipse ein Bestrahlungsplan mit zwei opponierenden Gegenfeldern aufgesetzt. Der verwendete Dosisberechnungsalgorithmus wurde nicht genannt. Die mittlere Magendosis wurde auf Basis verschieden eingezeichneter Magenstrukturen im Planungssystem und TLD-Messungen an unterschiedlichen Stellen im Phantom bestimmt. In den Ergebnissen zeigt sich ebenfalls ein potenzieller Zusammenhang zwischen der Out-of-field-Dosis und dem Abstand zur Feldgrenze.

Werden die über die Standardbestrahlungspläne bestimmten mittleren Organdosen zusätzlich nach den Geschlechtern getrennt durch eine gewöhnliche lineare Regression mit Prädiktor $\frac{1}{d^2}$ approximiert, zeigen sich für die CoALL-Studie in Abb. 36 Determinationskoeffizienten noch näher 1. Zwischen den Geschlechtern treten abgesehen von den DAL-HD-90-Standardbestrahlungsplänen auf den fünfzehnjährigen UF-Phantomdatensätzen keine relevanten Unterschiede auf. Die Diskrepanz zwischen den Determinationskoeffizienten der Standardbestrahlungspläne der beiden fünfzehnjährigen UF-Phantome zeigen an, dass sich die mittleren Organdosen aus dem Standardbestrahlungsplan des weiblichen UF-Phantoms weniger gut durch das $\frac{1}{d^2}$ -Modell schätzen lassen als die mittleren Organdosen aus dem Standardbestrahlungsplan des gleich alten männlichen UF-Phantoms. Die hauptsächlich für die Diskrepanzen verantwortlichen Risikoorgane sind die von den unterschiedlichen Bestrahlungsfeldsetups 7 cm bis 18 cm entfernt liegenden Brust-, Nieren und Schilddrüsenstrukturen.

Wie in Abb. A.29 zu sehen ist, liegen die Datenpunkte der zwei weiblichen patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen für $10 \text{ cm} \leq d \leq 20 \text{ cm}$ genau auf bzw. nahe der Fitkurve. Es ist daher davon auszugehen, dass auch mittlere Organdosen von DAL-HD-90-Bestrahlungspläne für ältere weibliche Patientinnen sich durch das $\frac{1}{d^2}$ -Modell sinnvoll abschätzen lassen.

Das Wachstum während der Pubertät ist multifaktoriell bedingt und findet für Jungen und Mädchen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durch verschieden stark ausgeprägte Wachstumsschübe statt. [72, 125, 123] Diese Tatsache könnte eine Erklärung dafür sein, warum die Zuordnung der Studienpatienten in Bezug auf ihre Körpergröße und Proportionen zu den UF-Phantomdatensätzen ab dreizehn Jahren unterschiedlich ausfiel.

- ⇒ Die **Zuordnung der Studienpatienten** im Rahmen der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktion zu den **UF-Phantomdaten** erfolgte ab einem Alter von **dreizehn** Jahren aufgrund von unterschiedlichem Wachstum stark **individuell**.
- ⇒ Die **mittlere Organdosis im Out-of-field-Bereich** lässt sich im Vergleich zu den Standardbestrahlungsplänen und der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktion auf Basis der UF-Phantomdaten durch eine **gewöhnliche lineare Regression** mit Prädiktor $\frac{1}{d^2}$ approximieren, wobei d dem Abstand zwischen dem Zentrum eines Risikoorgans zur Feldgrenze der Bestrahlungsfelder entspricht.

- ⇒ Der **inverse quadratische Zusammenhang** zwischen dem Abstand des Zentrums eines Risikoorgans zur Feldgrenze und dessen mittleren Organdosis stimmt vor allem für **größere Entfernungen zum Bestrahlungsfeld** mit Monte-Carlo-Simulationen überein.

5.4.2 Mittlere Lungendosis und das Lungenteilvolumen im PTV

Der Anteil des Lungenvolumens im PTV bestimmt im Wesentlichen die mittlere Dosisbelastung der beiden Lungenflügel. Betrachtet man die gewählten Feldkonfigurationen für die Standardbestrahlungspläne der Morbus Hodgkin Bestrahlungen mit verschiedenen befallenen Lymphknotenarealen im Rahmen der DAL-HD-90-Studie, dargestellt in Abb. 18, wird deutlich, dass die eingezeichneten PTVs weiter in den linken Lungenflügel als in den rechten Lungenflügel hineinragen. Dadurch bedingt weisen alle auf den verschiedenen Phantomdatensätzen berechneten Dosisverteilungen eine höhere mittlere Dosisbelastung im linken als im rechten Lungenflügel auf.

Marks et al. [110] bewerten die mittlere Organdosis für parallele Organe wie die Lunge, Leber und Parotiden als einen guten Indikator für toxische Nebenwirkungen. Weiter untersuchten sie die mittlere Lungendosis in Abhängigkeit vom Radius des bestrahlten Zielvolumens und fanden einen funktionalen Zusammenhang, der ihre untersuchten Patientendaten gut approximiert.

Unabhängig vom Geschlecht sowie dem verwendeten Dosisberechnungsalgorithmus lässt sich die Abhängigkeit der mittleren Dosis der Gesamtlunge durch eine gewöhnliche lineare Regression mit dem Lungenteilvolumen im PTV als Prädiktor mit Determinationskoeffizienten über 0.96 sehr gut approximieren. Die linearen Regressionsgeraden in Abb. 37, deren Steigungen mit wachsendem Phantomalter kleiner werden, zeigen, dass der Anteil des Lungenvolumens im PTV mit zunehmenden Alter einen geringeren Einfluss auf die mittlere Organdosis der Gesamtlunge hat. Es ist anzunehmen, dass mit zunehmendem Alter die Lunge so stark wächst, dass der Anteil der Lunge außerhalb des Zielvolumens bzw. außerhalb der Bestrahlungsfelder viel größer wird, als der Anteil der Lunge im PTV. Auf diese Weise sinkt die Abhängigkeit der mittleren Organdosis der Gesamtlunge vom Lungenvolumen im PTV mit steigendem Alter.

- ⇒ Der **linke Lungenflügel** erhält aufgrund der PTV-Konfiguration in den Standardbestrahlungsplänen der DAL-HD-90-Studie eine **höhere mittlere Organdosis**, als der rechte Lungenflügel.
- ⇒ Die **mittlere Lungendosis** lässt sich in den **Standardbestrahlungsplänen** durch eine **gewöhnliche lineare Regression** des **Lungenteilvolumens im PTV** approximieren.
- ⇒ Aufgrund des in den **Standardbestrahlungsplänen** mit dem Phantomalter wachsenden Lungen-PTV-Volumenverhältnisses **sinkt die Proportionalitätskonstante** zwischen der mittleren Lungendosis und dem Lungenteilvolumen im PTV bei **steigendem Phantomalter**.

Sowohl für die Standardbestrahlungspläne als auch die patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen der DAL-HD-90-Studienpatienten lässt sich die mittlere Dosis der Gesamtlunge, unabhängig vom Alter und Geschlecht des für die Simulation verwendeten UF-Phantoms, mit Determinationskoeffizienten über 0.95 sehr gut durch eine lineare Regression approximieren. Anhand der linearen Regressionsgeraden in Abb. 38, deren Steigungen ebenfalls mit wachsendem Phantomalter kleiner werden, lässt sich erkennen, dass der Anteil des Lungenvolumens im PTV bei den Standardbestrahlungsplänen wie den rekonstruierten Bestrahlungsplänen der Studienpatienten mit zunehmenden Alter einen geringeren Einfluss auf die mittlere Organdosis der Gesamtlunge hat. Die Bestrahlungssetups der realen Patienten scheinen tatsächlich so gewählt worden zu sein, dass mit zunehmenden Patientenalter das PTV-Volumen nicht im gleichen Maße größer geworden ist wie die Lungenvolumina. Den anatomischen Informationen der Röntgenfilmaufnahmen war zu entnehmen, dass auch das Lungenvolumen der DAL-HD-90-Studienpatienten im Vergleich zu den altersgleichen UF-Phantomen zum Teil stark variierte. Neben dem unterschiedlichen Lungewachstum während der Kindheit und der Pubertät [107, 120] spielen hier Faktoren wie körperliche Fitness [67] oder Ernährung [7] eine zusätzliche Rolle.

- ⇒ Die **patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen** der DAL-HD-90-Studienpatienten **bestätigen** den in den Standardbestrahlungsplänen gefundenen **linearen Zusammenhang** zwischen der **mittlere Lungendosis** und dem **Lungenteilvolumen im PTV**.
- ⇒ Aufgrund des in den **patientenindividuell rekonstruierten Bestrahlungspläne** der DAL-HD-90-Studienpatienten mit dem Phantomalter wachsenden Lungen-PTV-Volumenverhältnisses **sinkt die Proportionalitätskonstante** zwischen der mittleren Lungendosis und dem Lungenteilvolumen im PTV mit **steigendem Phantomalter**.

5.5 Stärken und Schwächen der Forschungsarbeit

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit zeigt sich in der Größe des betriebenen Aufwands in der Beschaffung der Studiendaten. Mit der Unterstützung des Kinderkrebsregisters wurden die Studienteilnehmer der DAL-HD-90-, CoALL- und HIT-2000-Studie identifiziert und ihre Bestrahlungsdaten aus den verschiedenen Archiven der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz sowie einem ausgelagerten Archiv an der deutsch-polnischen Grenze beschafft. Um Informationen über die Ausbildung und Lokalisation von Sekundärmalignomen der Studienpatienten zu erhalten, wurde neben dem Kinderkrebsregister mit der Ambulanz des UCTs der Universitätsmedizin Mainz zusammengearbeitet.

Darüber hinaus wurden Kooperationen zum Universitätsklinikum Münster und dem Universitätsklinikum Frankfurt aufgebaut, um die Menge der untersuchten Studienpatienten zu vergrößern und die Vorgehensweisen bei der Bestrahlungsplanung innerhalb der drei Therapieoptimierungsstudien aus verschiedenen Strahlentherapie-kliniken berücksichtigen zu können.

Es wurden nur qualitativ hochwertige Studiendaten für diese Dissertation verwendet. Studienpatienten, die nur an die drei Therapieoptimierungsstudien studienadaptiert therapiert wurden, oder Studienpatienten, die entgegen der Vorgabe des Studienprotokolls an einem Cobaltbestrahlungsgerät behandelt wurden, wurden nicht weiter berücksichtigt. Genauso verhielt es sich wenn aus der Bestrahlungsdokumentation hervorging, dass ein Studienpatient nur einen marginalen Bruchteil der Strahlenbehandlung erhalten hatte.

Eine weitere Stärke der wissenschaftlichen Untersuchungen zeigt sich durch die Verwendung der CT-Datensätze hybrider Phantome im Kindesalter. Für die phantombasierte Simulation von Bestrahlungen ist es von entscheidender Bedeutung, dass ein Bestrahlungsplan auf einem Phantomdatensatz simuliert wird, der in Größe und Form möglichst dem Patienten entspricht. Bei der Simulation von Bestrahlungen im Kindesalter war es daher wichtig verschieden alte kindliche Phantome für die Dosisberechnung zu verwenden. Die Hybridphantome haben als auf CT-Daten basierende anthropomorphe Phantome weiter den Vorteil, dass sie wie menschliche Körper geformt sind und Dichten entsprechend der menschlichen Gewebestrukturen enthalten. Auf diese Weise erhält man eine sehr realistische Simulation der Streuung und Absorption von Strahlung im kindlichen Patientenkörper.

Die Simulationen der Bestrahlungen durch verschiedene Dosisberechnungsalgorithmen ist ebenfalls als Stärke der vorliegenden Forschungsarbeit zu bewerten. Die Dosisberechnungsalgorithmen kommerzieller Bestrahlungsplanungssysteme wie der AAA- oder Acuros-XB-Algorithmus werden von einigen Studien, insbesondere für die Dosisberechnung im Out-of-field-Bereich, als unzureichend genau beschrieben. Deshalb wurde die Dosis für die Standardbestrahlungspläne zusätzlich mit dem Monte-Carlo-Algorithmus in PRIMO berechnet.

Im Verlauf der Datenakquise wurde eine zusätzliche Kooperation mit der Forschungsgruppe Medical Physics and Radiation Research von Prof. Dr. Schneider der Universität Zürich und dem Workpackage 2 Radiotherapy des Harmonic-Projektes [83] aufgebaut. Durch diese Kooperation konnten zwar keine weiteren Patientendaten akquiriert werden, aber das Analytische Modell aus der Züricher Arbeitsgruppe für die patientenindividuelle Simulation der Bestrahlungen einzelner Studienpatienten wurde zur Verfügung gestellt.

Abschließend wurden die entwickelten Standardbestrahlungspläne sowohl von Fachärzten als auch Medizinphysikern überprüft, die an der Therapie der DAL-HD-90-, CoALL- und HIT-2000-Studienpatienten in der Vergangenheit beteiligt gewesen waren. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass die entwickelten Standardbestrahlungspläne tatsächlich Bestrahlungen im Rahmen dieser Therapieoptimierungsstudien repräsentieren.

Als Schwäche der vorliegenden Dissertationsschrift ist allen voran die geringe Anzahl an Patientendatensätzen, sowie die fehlenden Informationen über die ausgebildeten Sekundärmalignome der Studienpatienten zu nennen. Aufgrund der geringen Stichprobengröße ist von einer großen statistischen Ungenauigkeit auszugehen. Der Zusammenhang zwischen Organdosisbelastungen und dem Ausbilden eines Sekundärmalignoms konnten nicht nachgewiesen werden.

Auch das Zurückgreifen auf Expertenmeinungen für die Entwicklung der Standardbestrahlungspläne der DAL-HD-90-Studie ist kritisch zu betrachten. Für die Therapie der Studienpatienten in den 1990er Jahren standen planare Röntgenbilder mit Feldeinzeichnungen zur Verfügung. Diese mussten im Zuge der Entwicklung der Standardbestrahlungspläne auf dreidimensionale CT-Datensätze übertragen werden, die zu der Zeit der Studie noch nicht existierten. DRRs im BEV wirken sehr ähnlich zu den zweidimensionalen Röntgenfilmaufnahmen. Da die dreidimensionalen anatomischen Informationen über die Patienten nicht existierten, mussten die Bestrahlungsfelder relativ zur Phantomgeometrie nach bestem Wissen und Hinzuziehen der Expertenmeinungen abgeschätzt werden.

Eine weitere Schwäche der Untersuchungen dieser Forschungsarbeit zeigt sich in der limitierten Anzahl der UF-Phantomdatensätze. Während der Bestrahlungsplanrekonstruktion auf Basis der UF-Phantomdaten musste einerseits der originale Bestrahlungsplan an die Anatomie des am besten zum Studienpatienten passenden UF-Phantom angepasst werden. Andererseits führte das Matching im Rahmen des Analytischen Modells zu Kanten in den fusionierten Ganzkörper-CTs für die Dosisberechnung, weil die Patienten anders proportioniert und während ihres Planungs-CTs verschieden gelagert wurden als die UF-Phantome. Eine größere Phantomdatenbank würde mehr Möglichkeiten eine gute Übereinstimmung von Patienten- und Phantomdaten zu finden bieten. Außerdem würde eine Rotationsmöglichkeit der Datensätze innerhalb des Matchings im Analytischen Modells zu besseren Ausrichtungen der Patienten- und Phantomdatensätze aneinander führen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es trotz der Größe der Ungenauigkeiten und Fehler in den dosimetrischen Analysen dieser Dissertation möglich war eine Aussage über die Dosisbelastung in Risikoorganen bei weit zurückliegenden Bestrahlungen im Kindesalter zu treffen. Außerdem zeigte sich durch die Arbeit sehr deutlich, dass die größten Schwierigkeiten in der Dosisrekonstruktion darin bestehen, Patientendaten aus der Vergangenheit in einer Form vorliegen zu haben, dass mit ihnen nach heutigen Standards sinnvoll gearbeitet werden kann.

6 Fazit und Ausblick

Unter dem Arbeitstitel „Dosimetrische Nachbetrachtung von Bestrahlungen im Kindesalter“ konnten verschiedene Wege aufgezeigt werden, wie Organdosen retrospektiv ermittelt werden können. Sowohl die Entwicklung der Standardbestrahlungspläne und die patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomdatensätzen für alle drei betrachteten Therapieoptimierungsstudien als auch die Anwendung des Analytischen Modells für die Bestrahlungssimulationen der CoALL- und HIT-2000-Studienpatienten ermöglichte es, die Dosis in Risikoorganen, die in Bezug auf die Ausbildung von Sekundärmalignomen gefährdet sind, abzuschätzen.

Jede Methode birgt ihre eigenen Stärken und Schwächen. Während die Standardbestrahlungspläne mit geringstem Aufwand retrospektiv Organdosen simulieren, sind sie was die Bestrahlungsfeldgeometrie angeht sehr allgemein. Durch die patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten wird der originale Bestrahlungsplan jedes einzelnen Patienten auf den UF-Phantomdaten simuliert. Diese Herangehensweise ist von den drei betrachteten phantombasierten Ansätzen die aufwändigste. Sie bietet jedoch die Möglichkeit den realen Bestrahlungsplan eines Patienten mit Informationen über die spezifischen Folgeerkrankungen dieses einen Patienten zu korrelieren.

Durch die Übertragung der Bestrahlungspläne auf die UF-Phantome stimmt die Anatomie auf der die Ganzkörperdosis berechnet wird nicht mit der des eigentlichen Patienten überein, da sich der Patientendatensatz von den zur Verfügung stehenden UF-Phantomdatensätzen unterscheidet. Die Verwendung des Analytischen Modells zur retrospektiven Simulation von Organdosen ist aufwändiger als die Dosisabschätzung über Standardbestrahlungspläne und gleichzeitig weniger aufwändig als die patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomdaten. Dadurch, dass es die originalen Patienten-CT-Daten um Phantomdaten zu einem Ganzkörper-CT-Datensatz erweitert, wird die Ganzkörperdosisverteilung auf der über vorliegende Bilddaten zur Verfügung stehenden Anatomie des Patienten simuliert. Allein für die Körperbereiche für die keine originalen Bilddaten vorliegen wird auf Phantomdaten zurückgegriffen. Da der Matchingprozess innerhalb des Analytischen Modells auf Translationsbewegungen beschränkt ist, entstehen jedoch Kanten zwischen den Patienten- und Phantom-CT-Daten. Diese führen zu den größten Fehlern in der Dosisberechnung mittels des Analytischen Modells.

Die Wahl des Dosisberechnungsalgorithmus für eine retrospektive Dosisberechnung sollte nach der Lage der zu untersuchenden Risikoorgane relativ zu den Bestrahlungsfeldern getroffen werden. Für Risikoorgane innerhalb, teilweise innerhalb oder im feindnahen Bereich sind die Unterschiede zwischen den in wenigen Minuten rechnenden klinischen Algorithmen wie dem AAA- und Acuros-XB-Algorithmus zum mehrere Stunden rechnenden Monte-Carlo-Algorithmus zu vernachlässigen. Auch die algorithmusbedingten Unterschiede in der Dosisberechnung zwischen dem AAA- und Acuros-XB-Algorithmus sowie PRIMO zum Analytischen Modell sind an dieser Stelle nicht weiter zu beachten. Im Bereich weit außerhalb der Bestrahlungsfelder

ergeben sich hingegen bedeutsame Unterschiede zwischen den Dosissimulationen des AAA- und Acuros-XB-Algorithmus zu den Dosissimulationen durch PRIMO und das Analytische Modell. Da die Dosisbelastungen im Out-of-Field-Bereich extrem klein sind, werden Unterschiede in diesem Bereich erst durch die Betrachtung relativer Dosisabweichungen richtig sichtbar.

Der Vergleich der verschiedenen Dosisrekonstruktionsmethoden mit realen Patientendaten war allein innerhalb des Feldes bzw. im feldnahen Bereich der HIT-2000-Studienpatienten möglich. Innerhalb des Bestrahlungsfeldes waren die Unterschiede in der Dosisbelastung der Originalstrukturen zwischen den Simulationen des AAA-Algorithmus und dem Analytischen Modell zu vernachlässigen. Die Standardbestrahlungspläne unterschätzten die Dosisbelastung der innerhalb des Bestrahlungsfeldes bzw. im feldnahen Bereich befindlichen Risikoorgane. Die patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen führten zu einer Überschätzung der Dosis. Für einzelne Risikoorgane konnten die realen Bestrahlungspläne durch die patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomen besser approximiert werden als durch die Standardbestrahlungspläne.

Insgesamt zeigte sich durch den Vergleich mit realen Patientendaten, dass die Unterschiede in den mittleren Organdosen innerhalb der Bestrahlungsfelder bzw. im feldnahen Bereich der HIT-2000-Studienpatienten zwischen den verschiedenen Dosisrekonstruktionsmethoden primär aus der Individualität der Patienten sowie dem Matching mit bzw. der Übertragung auf die UF-Phantomdaten resultieren.

Neben den phantombasierten Ansätzen zur retrospektiven Bestimmung der Organdosen von Bestrahlungen im Kindesalter wurden zwei mathematisch einfache funktionale Abhängigkeiten der mittleren Organdosis von der relativen Lage des betrachteten Risikoorgans zum Zielvolumen untersucht. Es wurde ein inverser quadratischer Zusammenhang der mittleren Organdosis vom Abstand des Risikoorgans zur Feldgrenze ermittelt. Des Weiteren zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem Lungenteilvolumen im PTV und der mittleren Lungendosis. Beide mathematischen Zusammenhänge erlauben eine Abschätzung der mittleren Organdosen mit sehr viel weniger Informationen über die zu untersuchenden Patienten.

Zusammenhänge zwischen der Dosisdeposition in Risikoorganen und dem späteren Auftreten eines Sekundärmalignoms in diesen Organen ließen sich durch die vorliegenden Daten nicht untersuchen. Die untersuchten Patientengruppen weisen zu wenige Patienten auf, die nach ihrer Strahlentherapie im Kindesalter ein Sekundärmalignomen entwickelt haben. Außerdem ist die Lokalisation der Sekundärmalignome, die sich bei den Studienpatienten zeigten, nicht bekannt. Die entwickelten Dosisrekonstruktionsmethoden bieten jedoch das Potential diese Zusammenhänge zu untersuchen, sobald eine Kohorte mit einer größeren Anzahl an lokalisierten Sekundärmalignomen zur Verfügung steht.

Ein erster sinnvoller Schritt die Untersuchungen dieser Forschungsarbeit weiterzuführen, wäre die untersuchte Patientengruppe weiter auszuweiten. Einerseits könnten Strahlentherapiekliniken, die in der Vergangenheit viele Kinder therapiert haben, wie die Unikliniken in Hamburg, Essen, Heidelberg und München oder die Charité in Berlin kontaktiert und um eine Kooperation in diesem Projekt gebeten

werden. Andererseits könnten die betrachteten Therapieoptimierungsstudien ausgeweitet werden. Zeitlich betrachtet muss für die Auswahl der Studienpatienten eine Balance zwischen der Möglichkeit seit der Strahlentherapie ein Sekundärmalignom ausgebildet zu haben und der Qualität und Vollständigkeit der Bestrahlungsdaten gefunden werden. Wenn möglich wäre es sinnvoll Bestrahlungen von Kindern zu resimulieren, deren Bestrahlungspläne, wie bei der CoALL- und HIT-2000-Studie, bereits digital im DICOM-RT-Format vorliegen.

Es ist anzunehmen, dass die digitalen Bestrahlungsdaten vollständiger vorhanden sind als die Bestrahlungsdaten in Papierform. Außerdem ist es für die therapierenden Kliniken um ein Vielfaches einfacher die Bestrahlungsdaten dieser Studienpatienten herauszusuchen. Der Datenaustausch zwischen kooperierenden Kliniken lässt sich mit digitalen Daten ebenfalls schneller und einfacher realisieren.

Bei der Rekonstruktion der Bestrahlungspläne haben bereits mit CT-Daten verknüpfte dreidimensionale Bestrahlungspläne den Vorteil, dass die Resimulation digital und weitgehend automatisch verläuft und dabei weniger Fehler auftreten. Des Weiteren qualifizieren sich diese Datensätze für die Anwendung des Analytischen Modells. Dessen Funktionsweise könnte durch eine Erweiterung der UF-Phantomdatenbank der Mainzer Universitätsmedizin gesteigert werden.

Eine Erweiterung des Analytischen Modells dahingehend, dass während des Matchings auch Rotationen ausgeglichen werden können, würde die Fehler aufgrund unterschiedlich gelagerter Patientendatensätze enorm reduzieren.

Werden Patientendaten aus jüngerer Zeit analysiert, würde sich außerdem die Auflösung der verwendeten CT-Datensätze verbessern. Dies hätte zur Folge, dass Risikostrukturen auf diesen Datensätzen besser eingezeichnet werden könnten und somit die Organdosen auf dem Bestrahlungsplanungs-CT genauer bestimmt werden könnten. Bei der Verwendung des Analytischen Modells ist anzunehmen, dass durch die exakteren Strukturen das Matching zwischen den realen CT-Datensätzen und den Phantomdatensätzen besser umgesetzt werden könnte.

Sind epidemiologisch hingegen Bestrahlungen interessant, die ähnlich wie die DALHD-90-Studie weit zurückliegen, bietet der auf maschinellem Lernen basierender Ansatz von Wang et al. [169] eine beeindruckende Möglichkeit mit Hilfe einer künstlichen Intelligenz aus zweidimensionalen Röntgenfilmaufnahmen Organdosen zu berechnen. Unter Umständen könnte der Matching Prozess innerhalb des Analytische Modells ebenfalls durch den Einsatz von künstlicher Intelligenz im Programmcode profitieren. Weiter wäre es sehr interessant neben den dreidimensional konformal geplanten Bestrahlungsplänen auch IMRT- und VMAT-Bestrahlungspläne im Kontext der Entstehung von Sekundärmalignomen aufgrund der Strahlentherapie zu untersuchen. Wegen der größeren Bestrahlungsvolumina sowie der höheren Streudosisanteile, ist einerseits anzunehmen, dass die Anzahl an Sekundärmalignomen bei diesen Techniken gegenüber der dreidimensional konformal geplanten Bestrahlungstechnik deutlich erhöht ist. Andererseits könnte die höhere Konformatlität der IMRT- und VMAT-Bestrahlungspläne eine generell niedrigere Out-of-field-Dosis bedeuten, da der Dosisabfall vom Zielvolumen steiler verläuft als bei der dreidimensional konformal geplanten Bestrahlungstechnik.

In der klinischen Routine sind neben mittleren Organdosen weitere Metriken wie D_{\max} , D_{\min} oder risikoorganspezifische Toleranzdosen wie z.B. die $V_{5\text{ Gy}}$ oder $V_{20\text{ Gy}}$ der Lunge relevant. Punktdosen sind, wie es sich in der vorliegenden Dissertation gezeigt hat, bei der retrospektiven Dosisberechnung sehr stark fehlerbehaftet, weil sie sehr sensibel von der exakten Lage des Risikoorgans relativ zur Bestrahlungsfeldgrenze abhängen. Ein neuer Ansatz könnte daher sein Punktdosen in Volumina zu übersetzen. An Stelle der maximalen Dosis in einem Risikoorgan könnte z.B. die Dosis des Kubikzentimeters des Organs betrachtet werden, welcher die höchste Dosis erhält. Auf diese Weise könnten eine Vielzahl weiterer strahlentherapeutisch relevanter Metriken untersucht werden.

A Anhang

A.1 Konfigurationsmessungen im Wasserphantom

1. Tiefendosiskurven für
 - drei quadratische offene Felder mit Feldgrößen zwischen $3 \times 3 \text{ cm}^2$ und $6 \times 6 \text{ cm}^2$
 - offenes $10 \times 10 \text{ cm}^2$ -Feld
 - größtes offenes quadratisches Feld
 - größtes quadratisches Keilfeld
2. Querprofile für
 - fünf Profile in beliebigen Tiefen zu den genannten offenen Feldern, für die Tiefendosiskurven gemessen wurden
 - größtes quadratisches Keilfeld in der Tiefe des Dosismaximums
3. Diagonalprofil für
 - größtes offenes quadratisches Feld in fünf Tiefen
4. Absolute Dosismessungen im/in
 - kleinsten quadratischen Feld
 - größten quadratischen Feld
 - zwei extremsten rechteckigen Felder

[143]

A.2 Beschleunigertypen in PRIMO

| Beschleunigertyp in PRIMO | kommerzielle Entsprechung |
|---------------------------|--|
| Elekta SL | SL series |
| Elekta MLCi | SLi Plus, Axesse, Affinity, Synergy, Precise |
| Varian Clinac 600 C | Clinac 600 |
| Varian Clinac 600 CD | Clinac 600 C/D |
| Varian Unique | Unique |
| Varian Clinac 2100 | Clinac C series, TrueBeam (6- und 10-FF beams) |
| Varian Clinac 2300 | Clinac 2300 C/S |
| FakeBeam | TrueBeam (6- und 10-FFF beams) |

Tabelle A.1: Auflistung der in PRIMO zur Verfügung stehenden Beschleunigertypen und deren kommerziellen Entsprechungen von Elekta und Varian [24, 35]

A.3 Dosis in sekundärmalignomgefährdeten Risikoorganen

DAL-HD-90

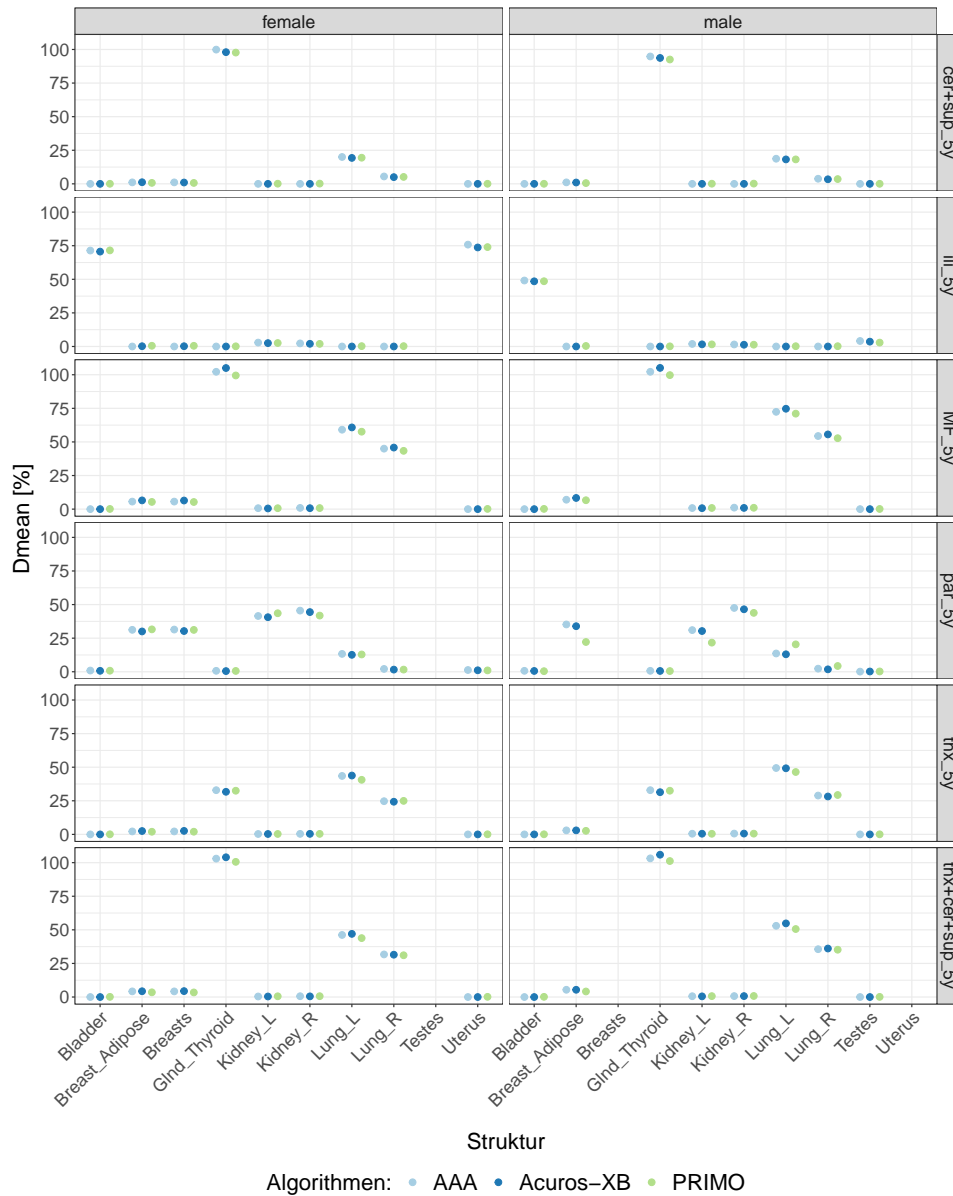


Abbildung A.1: Relative D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA-, Acuros-XB- und PRIMO-Dosisberechnung der Standardbestrahlungspläne für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina auf den fünfjährigen UF-Phantomdatensätzen. Vermutlich fehlende Werte sind in den unterschiedlichen Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen begründet.

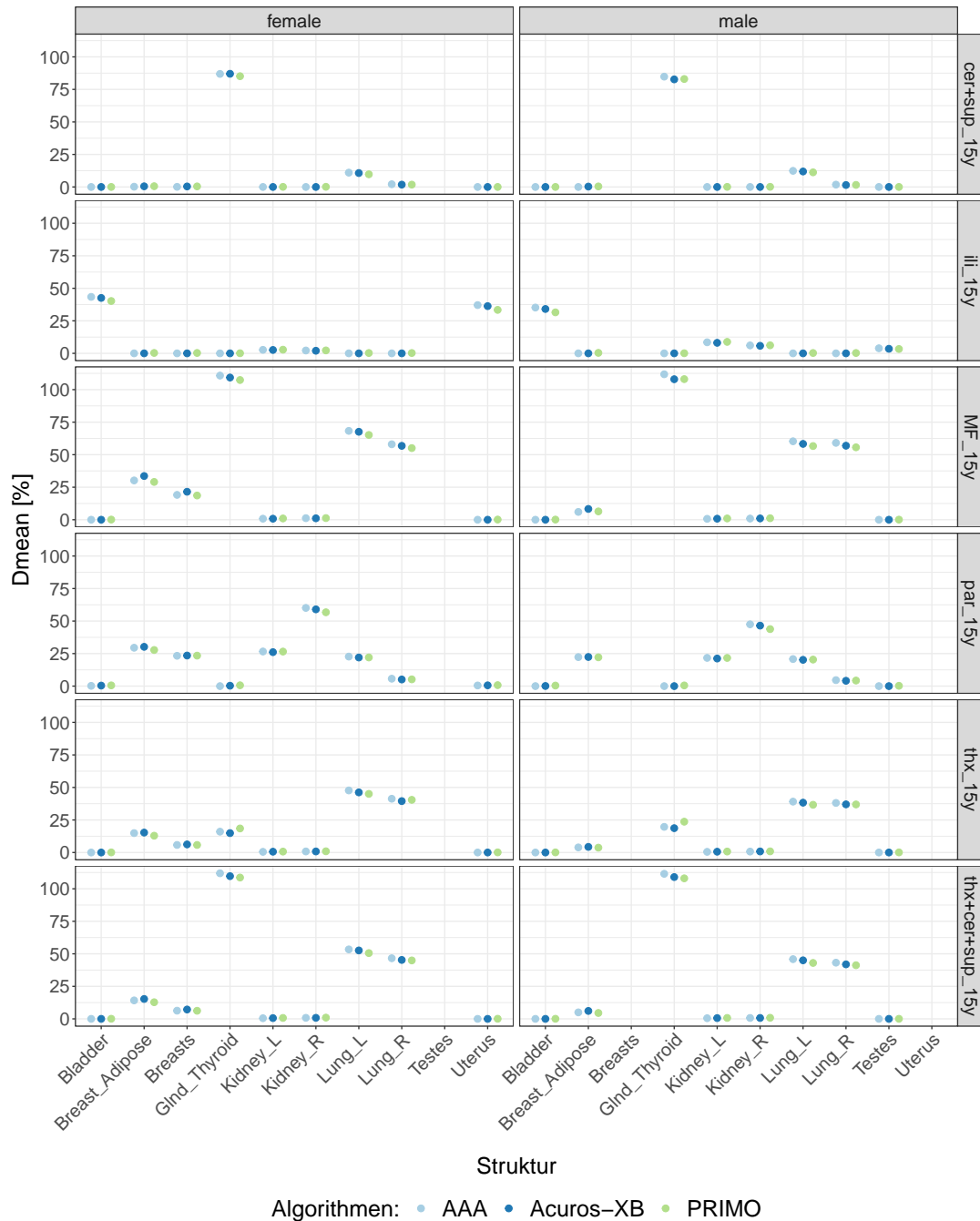


Abbildung A.2: Relative D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA-, Acuros-XB- und PRIMO-Dosisberechnung der Standardbestrahlungspläne für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina auf den fünfzehnjährigen UF-Phantomdatensätzen. Vermutlich fehlende Werte sind in den unterschiedlichen Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen begründet.

A.4 Abweichungen zwischen den Dosisberechnungsalgorithmen

DAL-HD-90

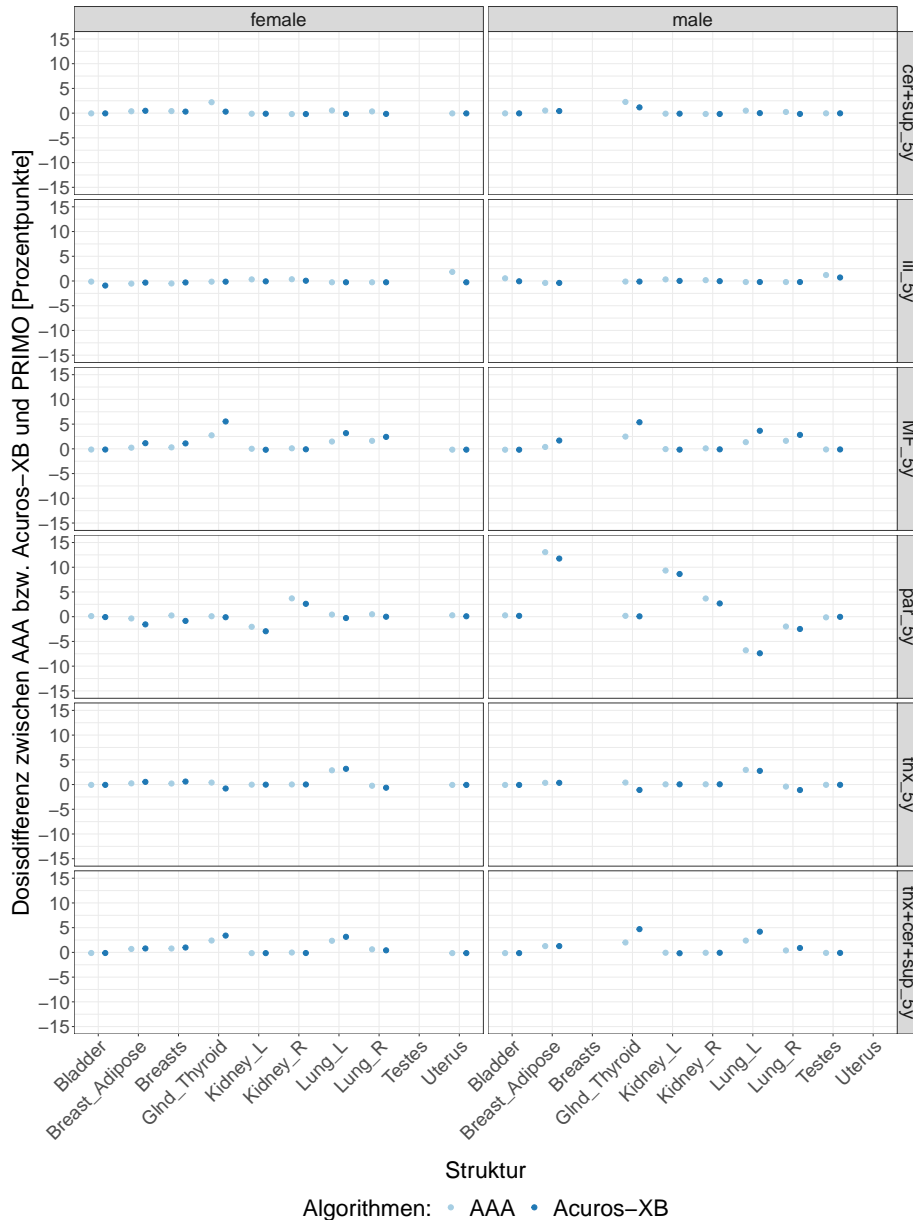


Abbildung A.3: Absolute Abweichung der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulation zur PRIMO-Dosisberechnung der Standardbestrahlungspläne für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina auf den fünf Jahre alten UF-Phantomdatensätzen. Vermutlich fehlende Werte sind in den unterschiedlichen Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen begründet.

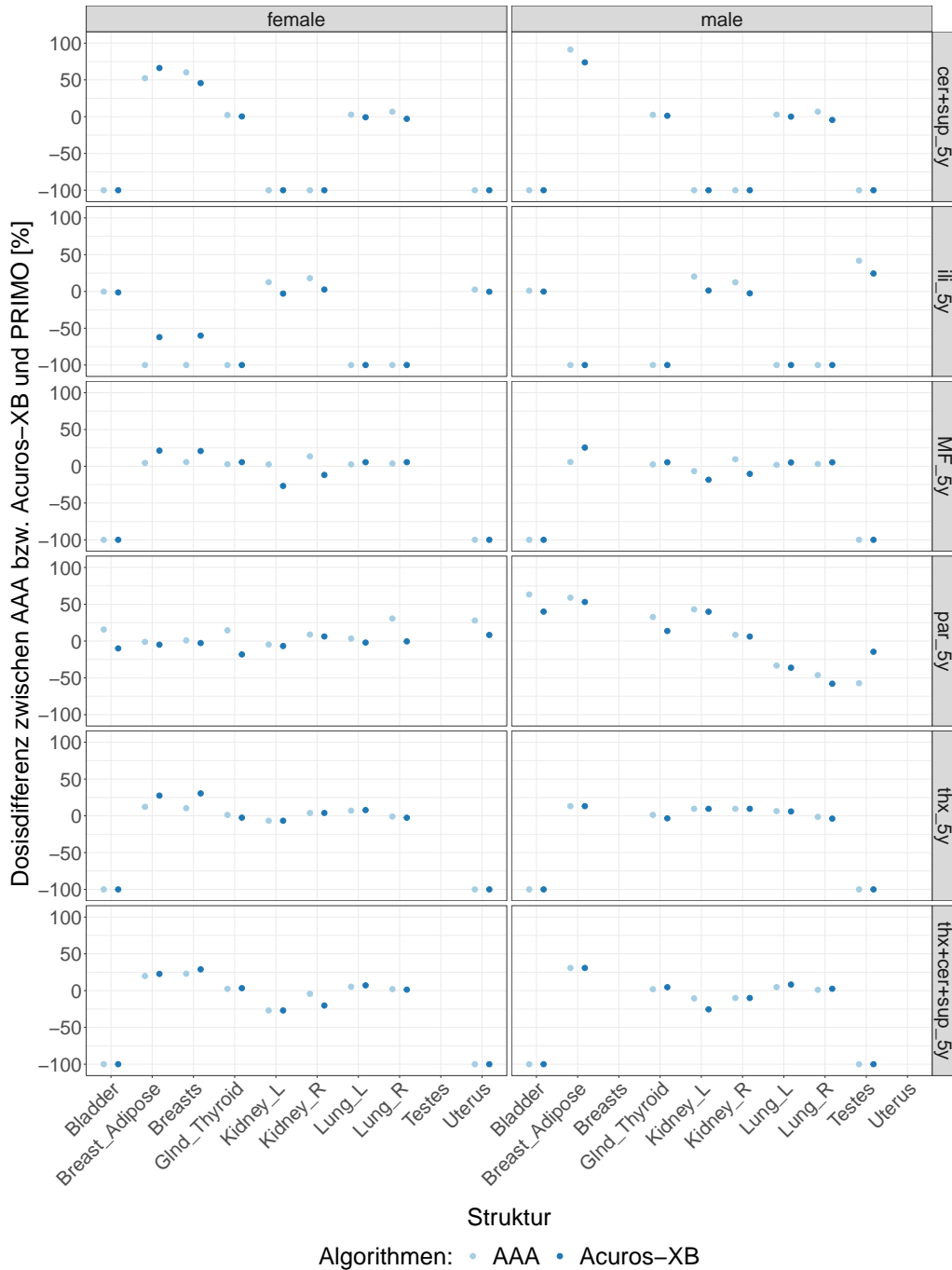


Abbildung A.4: Relative Abweichung der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulation zur PRIMO-Dosisberechnung der Standardbestrahlungspläne für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina auf den fünf Jahre alten UF-Phantomdatensätzen. Vermutlich fehlende Werte sind in den unterschiedlichen Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen begründet.

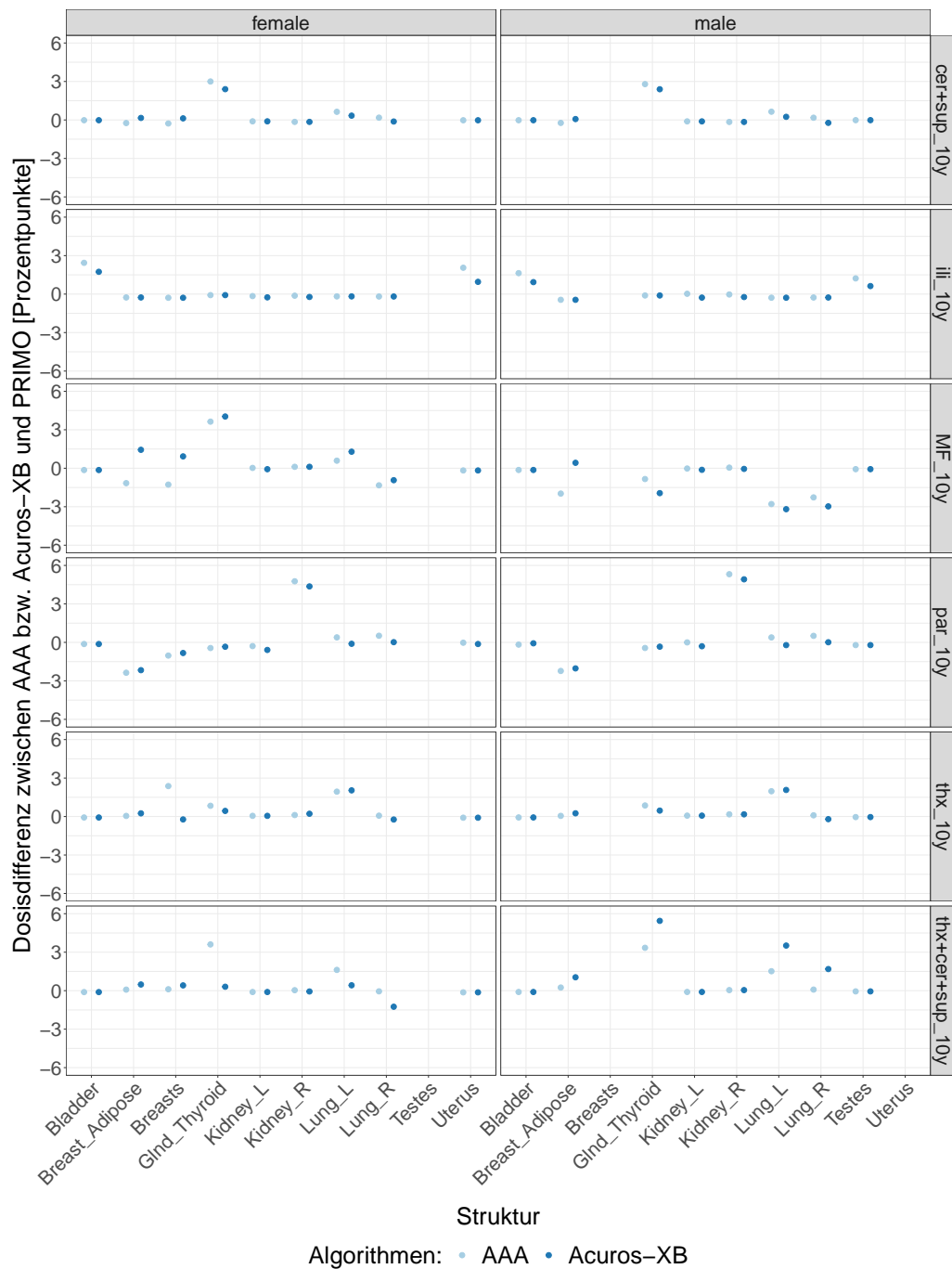


Abbildung A.5: Absolute Abweichung der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulation zur PRIMO-Dosisberechnung der Standardbestrahlungspläne für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina auf den zehn Jahre alten UF-Phantomdatensätzen. Vermutlich fehlende Werte sind in den unterschiedlichen Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen begründet.

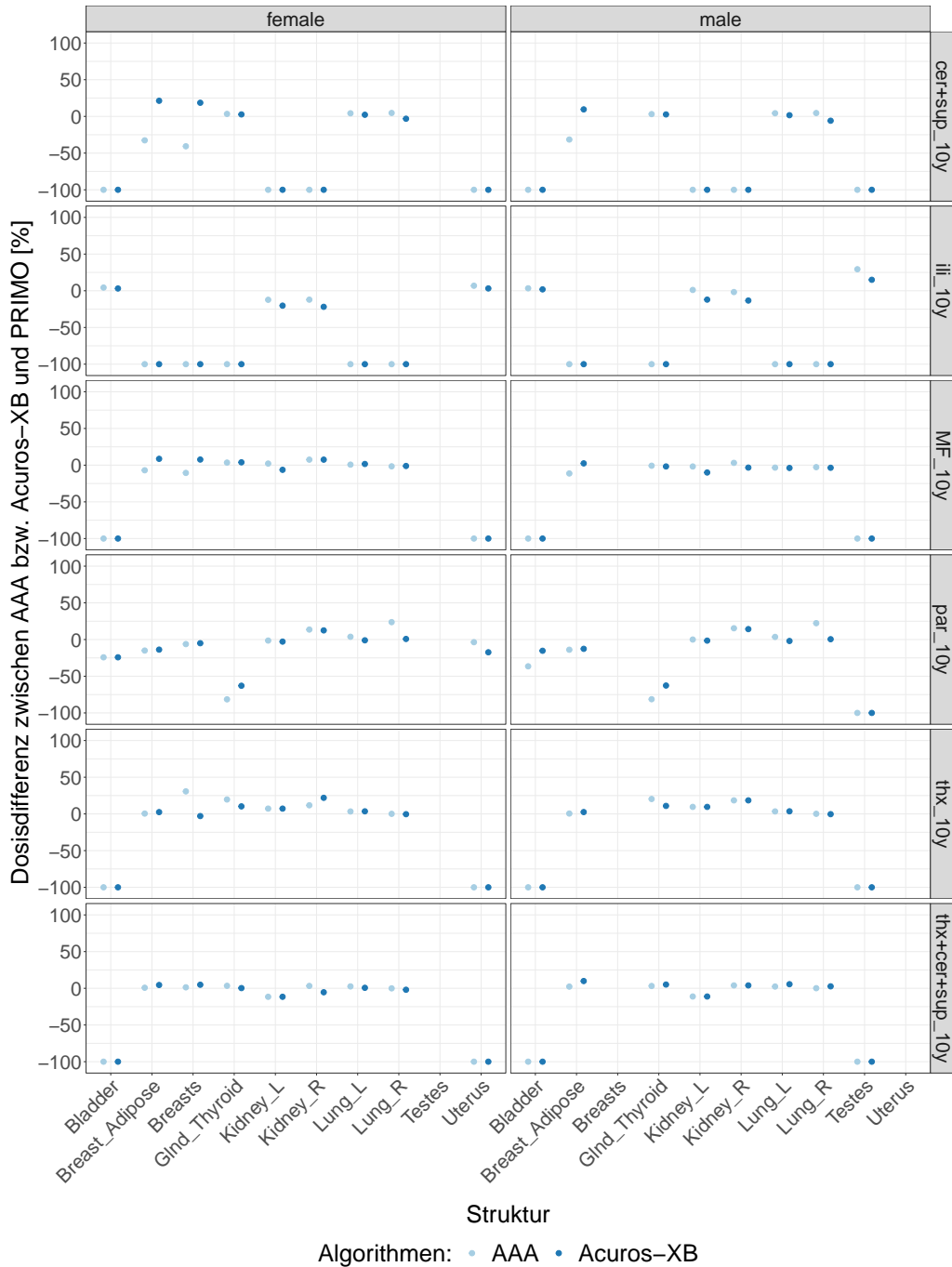


Abbildung A.6: Relative Abweichung der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulation zur PRIMO-Dosisberechnung der Standardbestrahlungspläne für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina auf den zehn Jahre alten UF-Phantomdatensätzen. Vermutlich fehlende Werte sind in den unterschiedlichen Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen begründet.

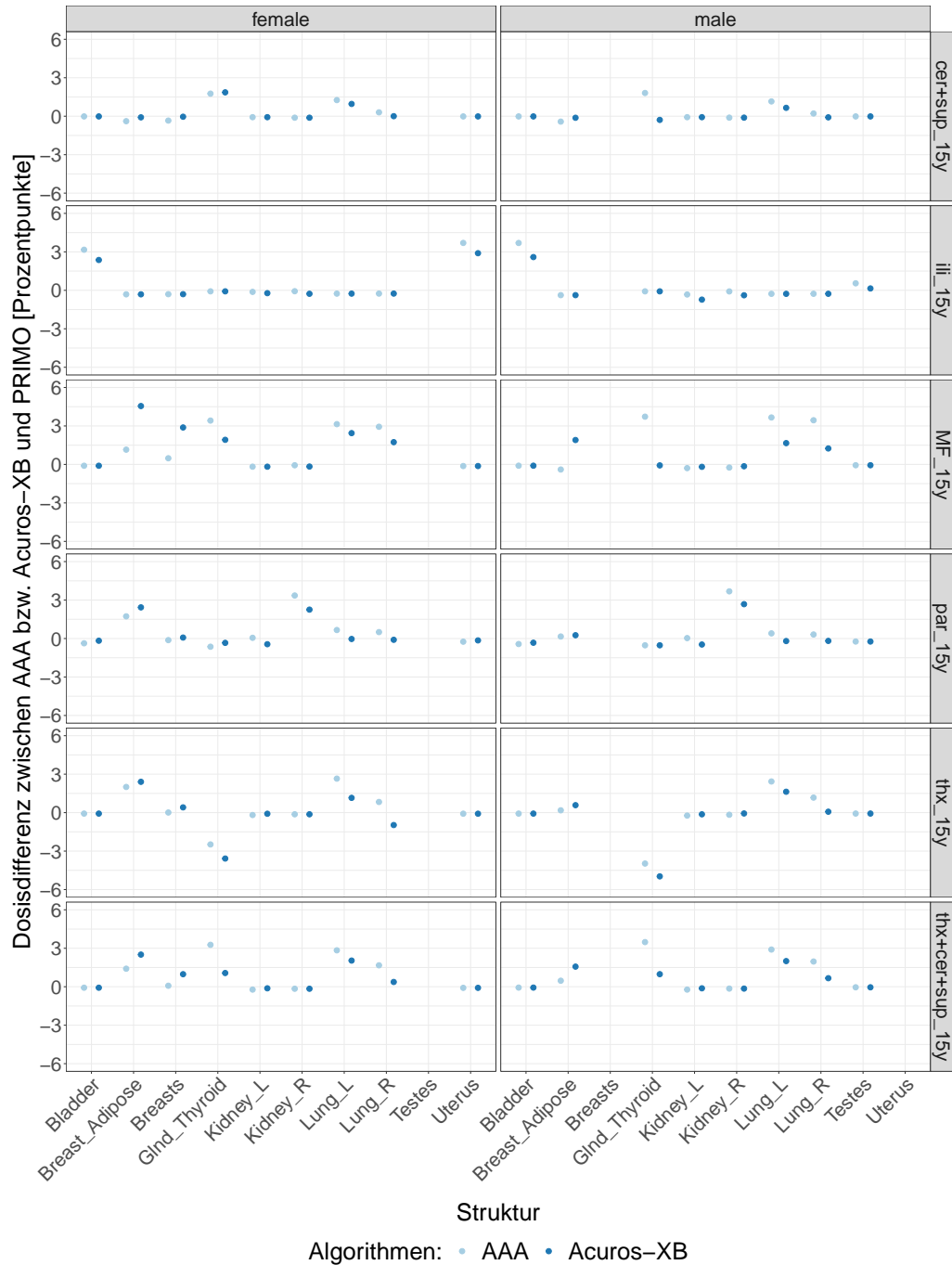


Abbildung A.7: Absolute Abweichung der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulation zur PRIMO-Dosisberechnung der Standardbestrahlungspläne für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina auf den fünfzehn Jahre alten UF-Phantomdatensätzen. Vermutlich fehlende Werte sind in den unterschiedlichen Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen begründet.

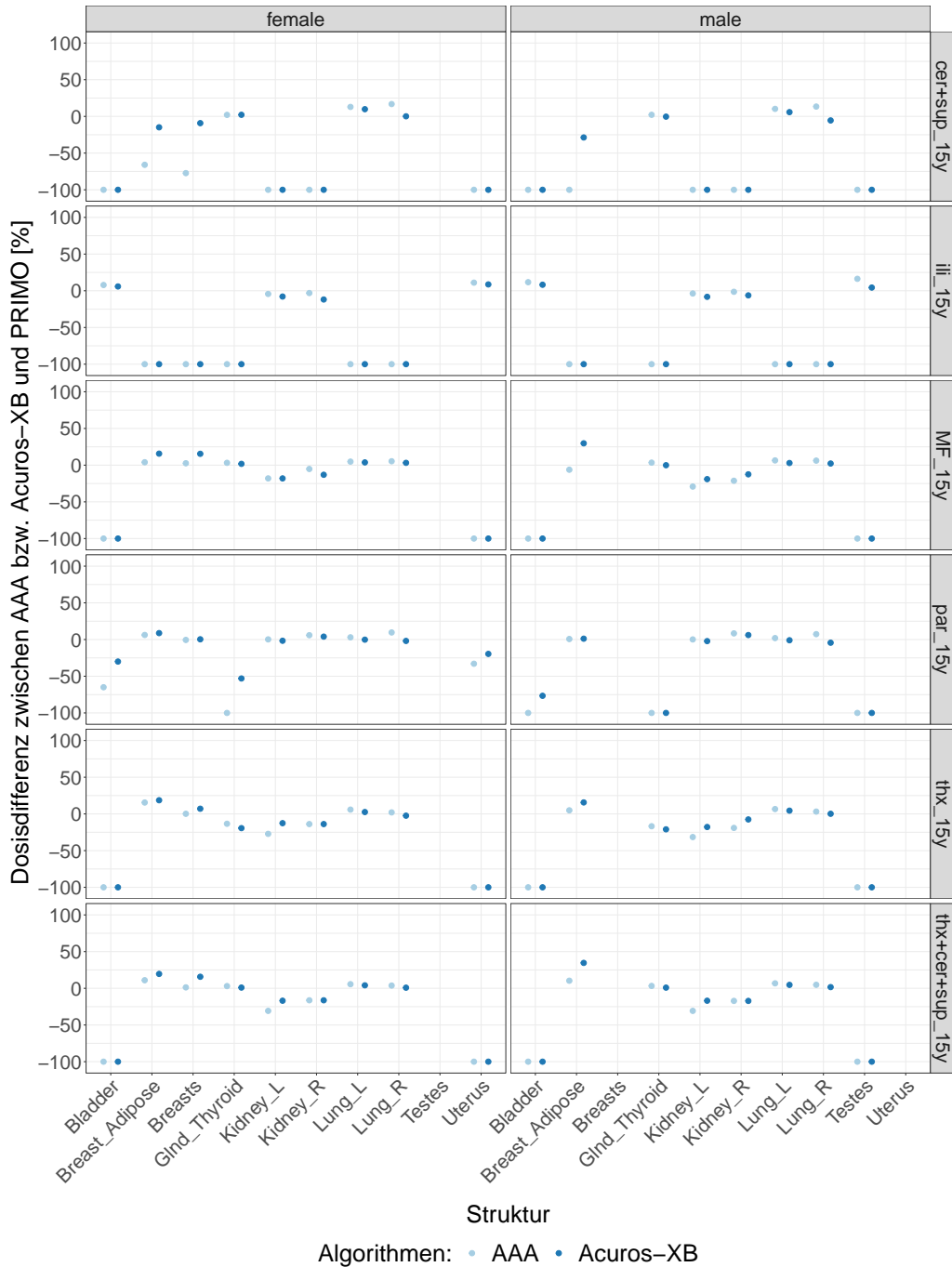


Abbildung A.8: Relative Abweichung der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulation zur PRIMO-Dosisberechnung der Standardbestrahlungspläne für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina auf den fünfzehn Jahre alten UF-Phantomdatensätzen. Vermutlich fehlende Werte sind in den unterschiedlichen Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen begründet.

HIT-2000

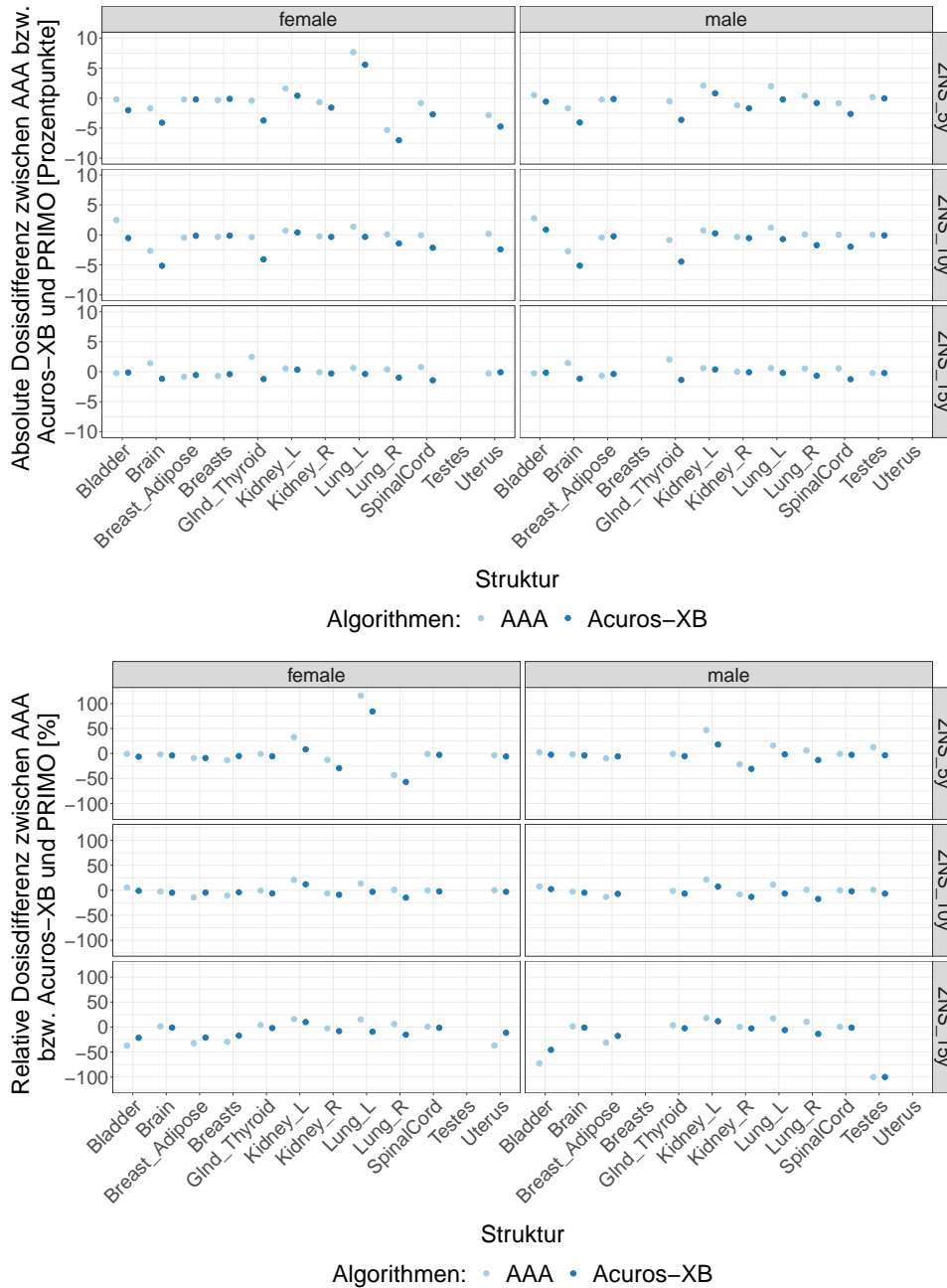


Abbildung A.9: Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulation zur PRIMO-Dosisberechnung der HIT-2000-Standardbestrahlungspläne. Vermutlich fehlende Werte sind in den unterschiedlichen Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätze unterschiedlichen Alters begründet.

A.5 Abweichungen zwischen den Dosisrekonstruktionsmethoden

A.5.1 Standardplan vs. patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomdaten

DAL-HD-90

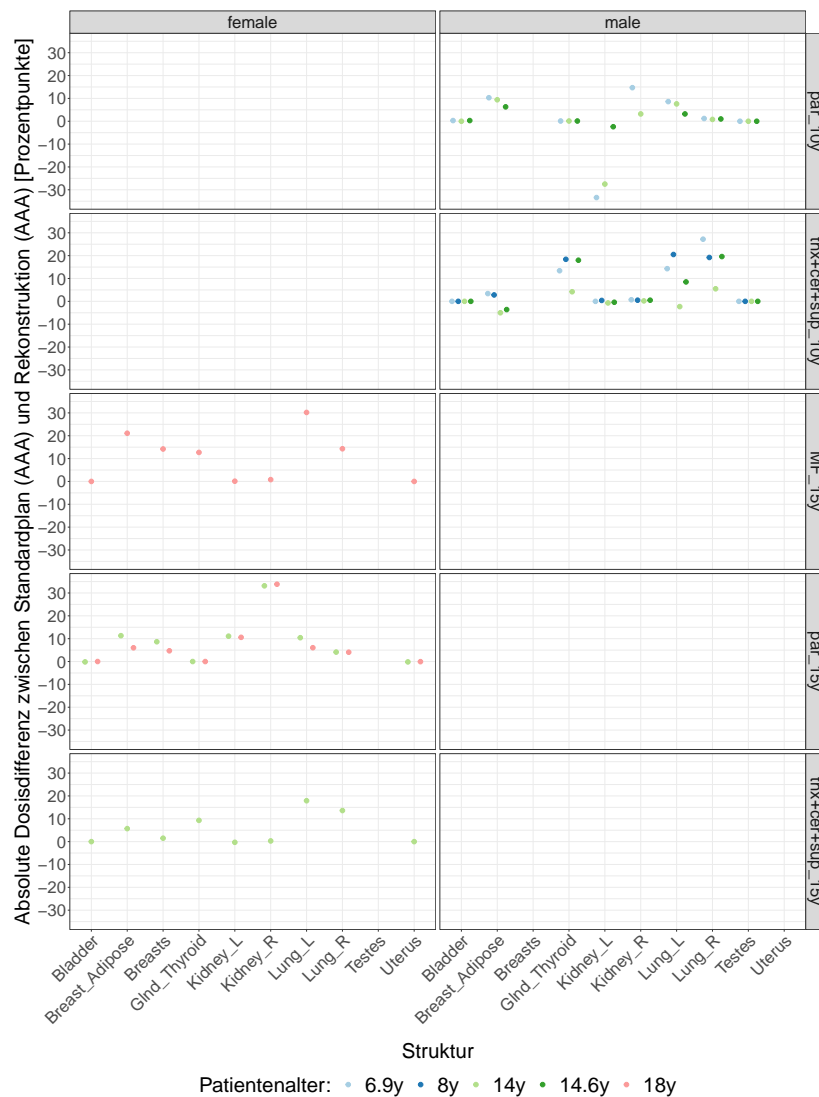


Abbildung A.10: Absolute D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina. Vermeintlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters begründet.

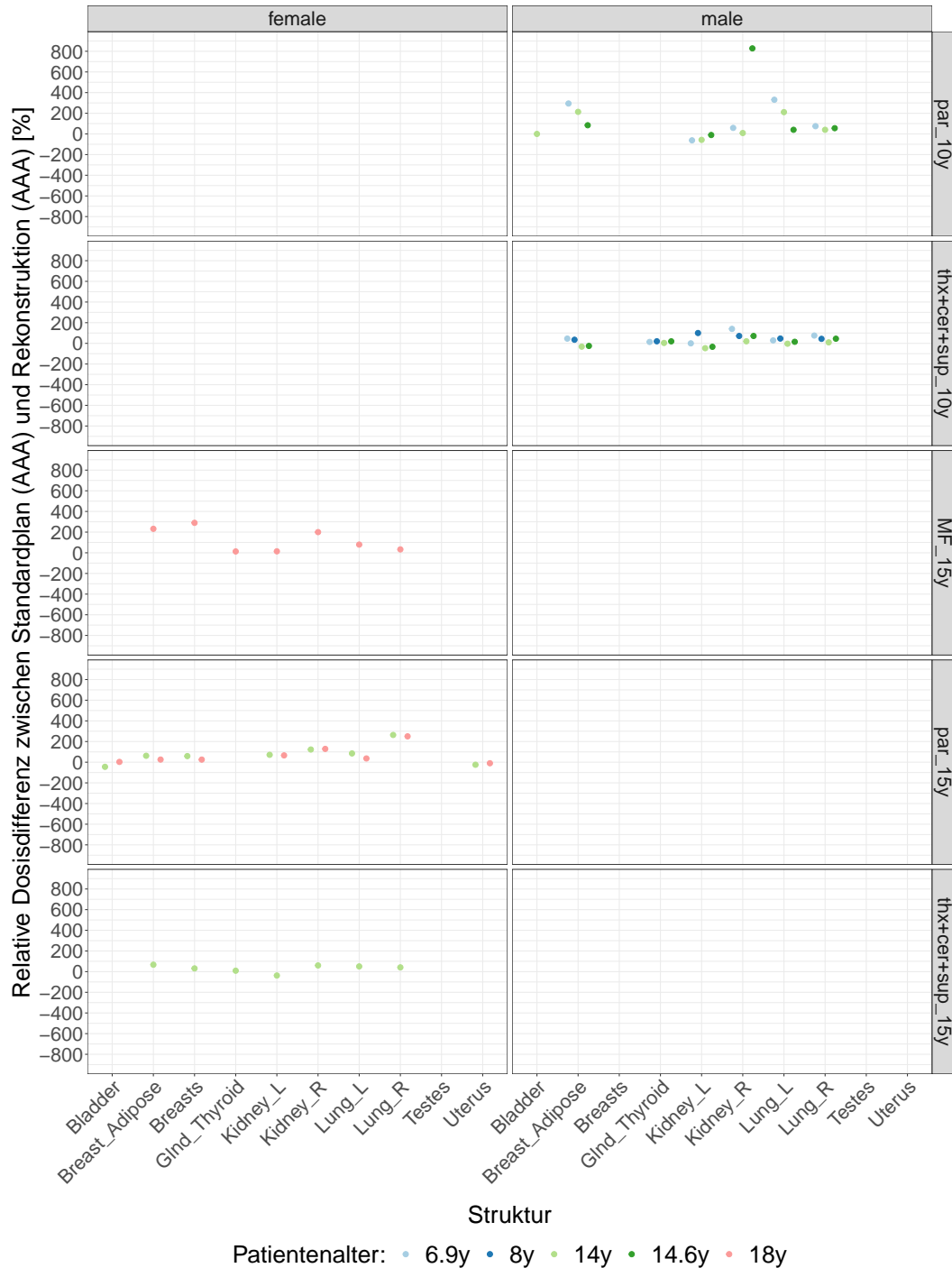


Abbildung A.11: Relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina. Vermutlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters begründet.

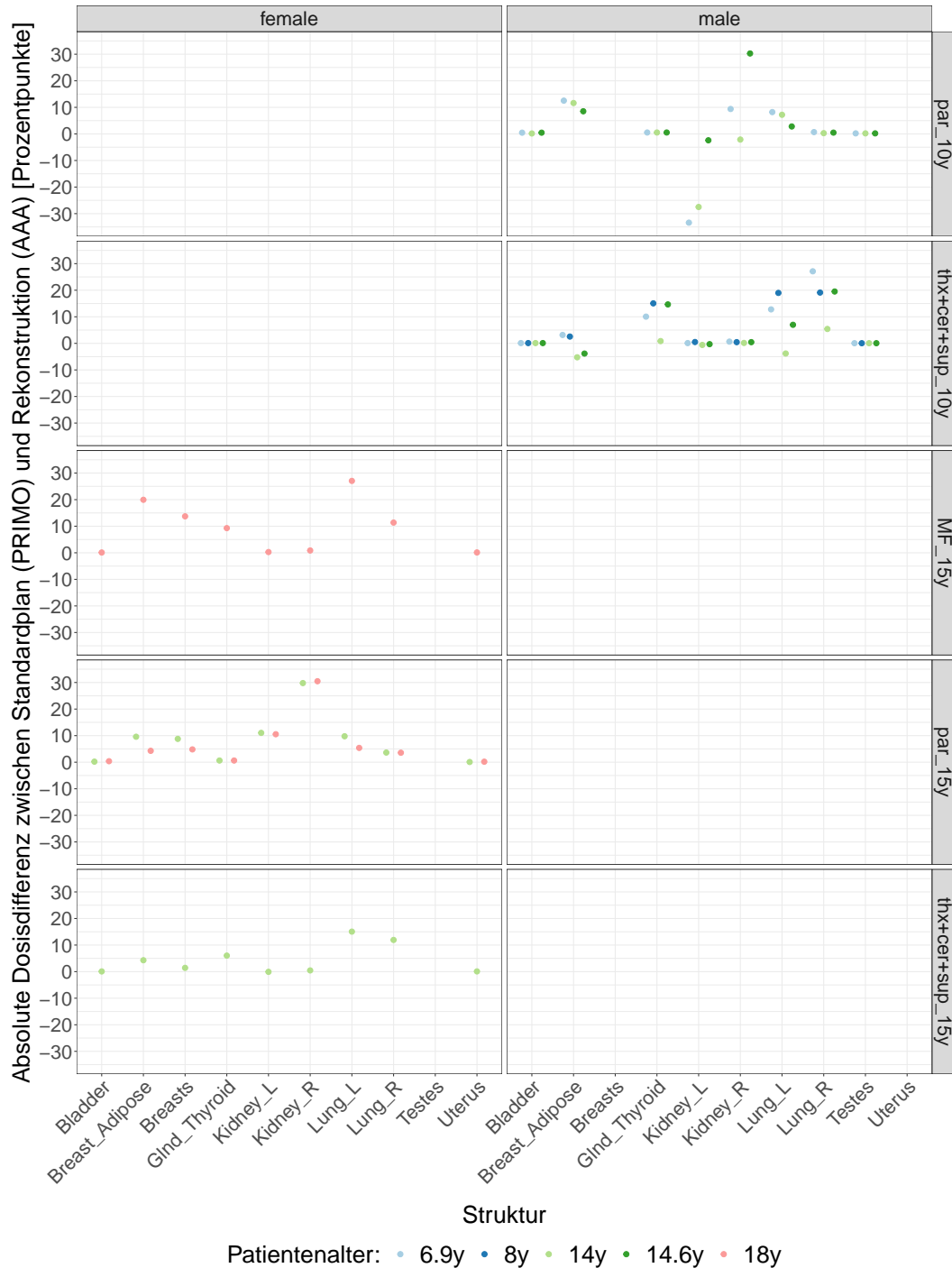


Abbildung A.12: Absolute D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (PRIMO) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina. Vermutlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters begründet.

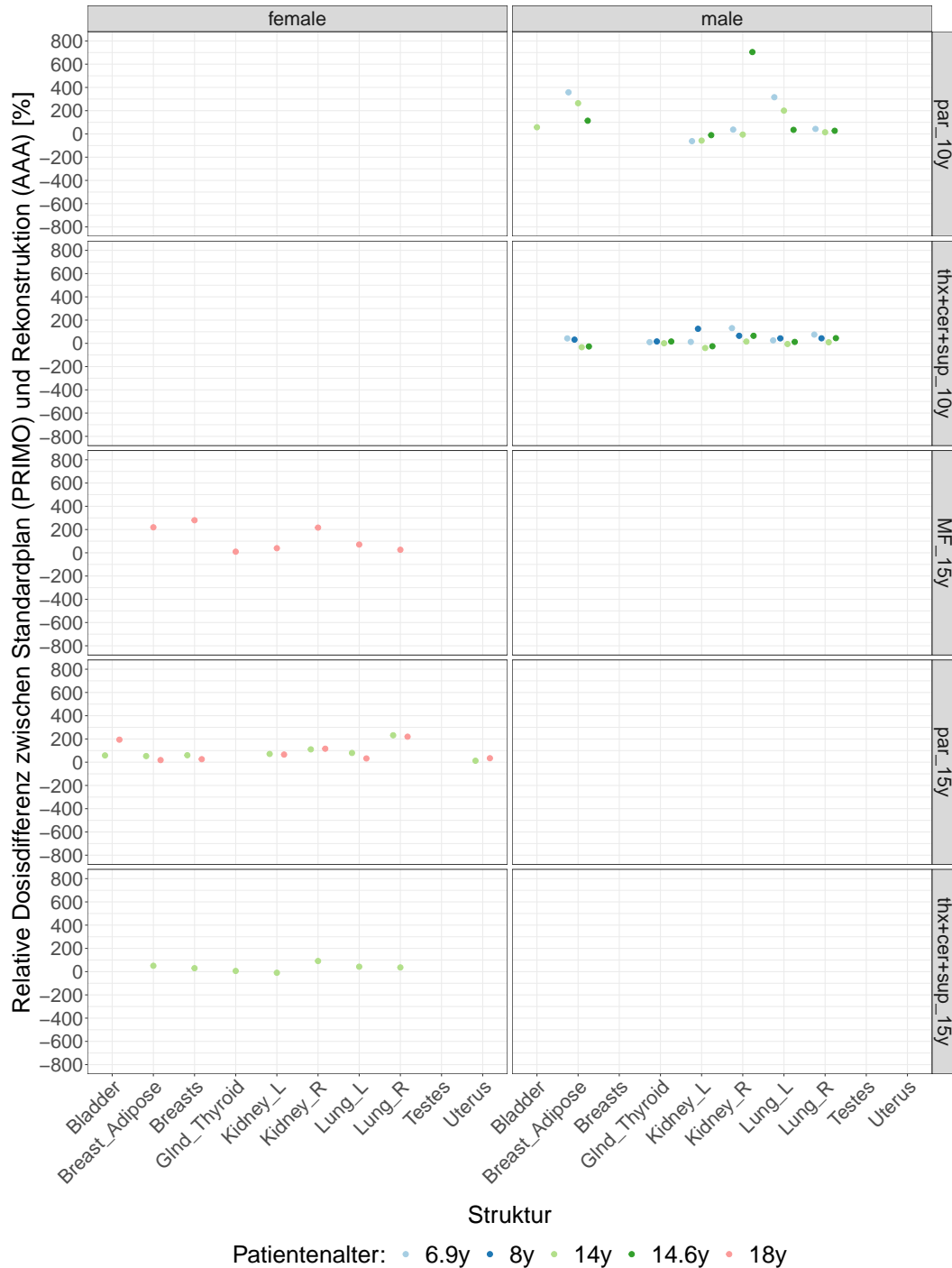


Abbildung A.13: Relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (PRIMO) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina. Vermeyntlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters begründet.

CoALL

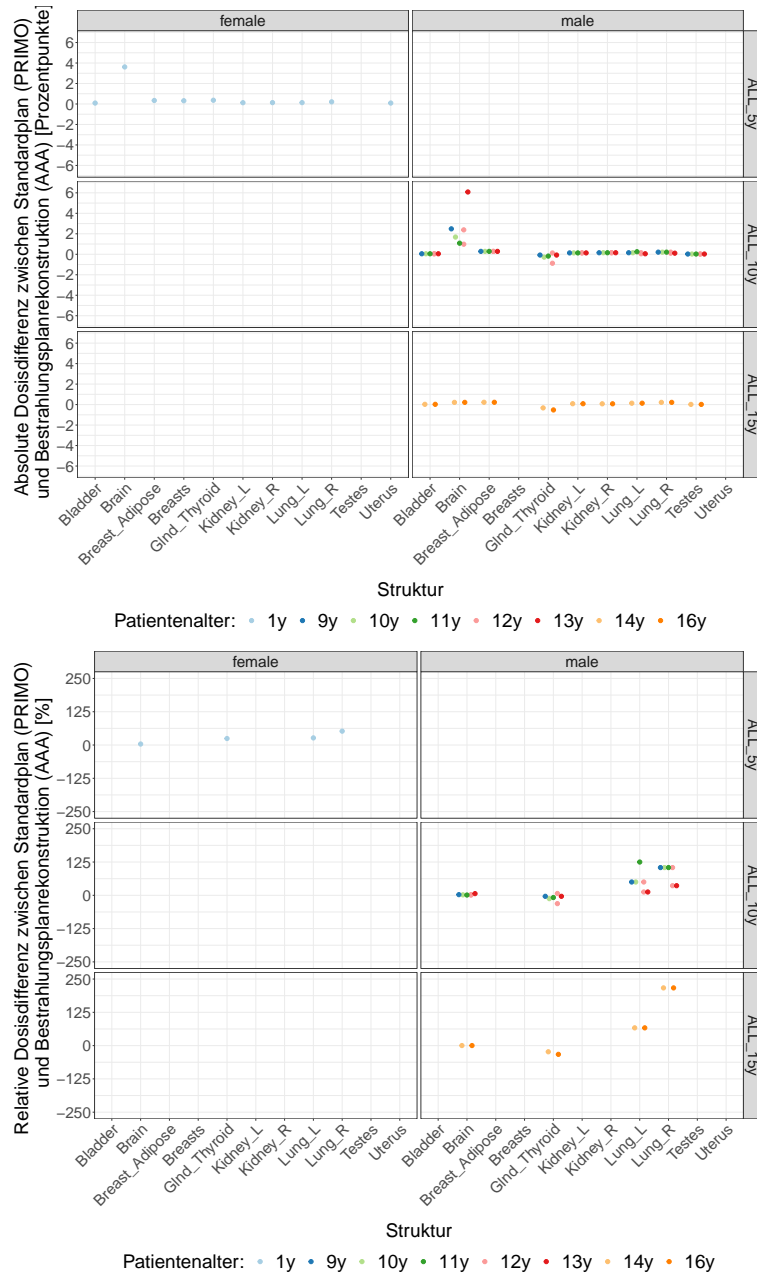


Abbildung A.14: Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (PRIMO) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der CoALL-Studie. Vermutlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters begründet.

HIT-2000

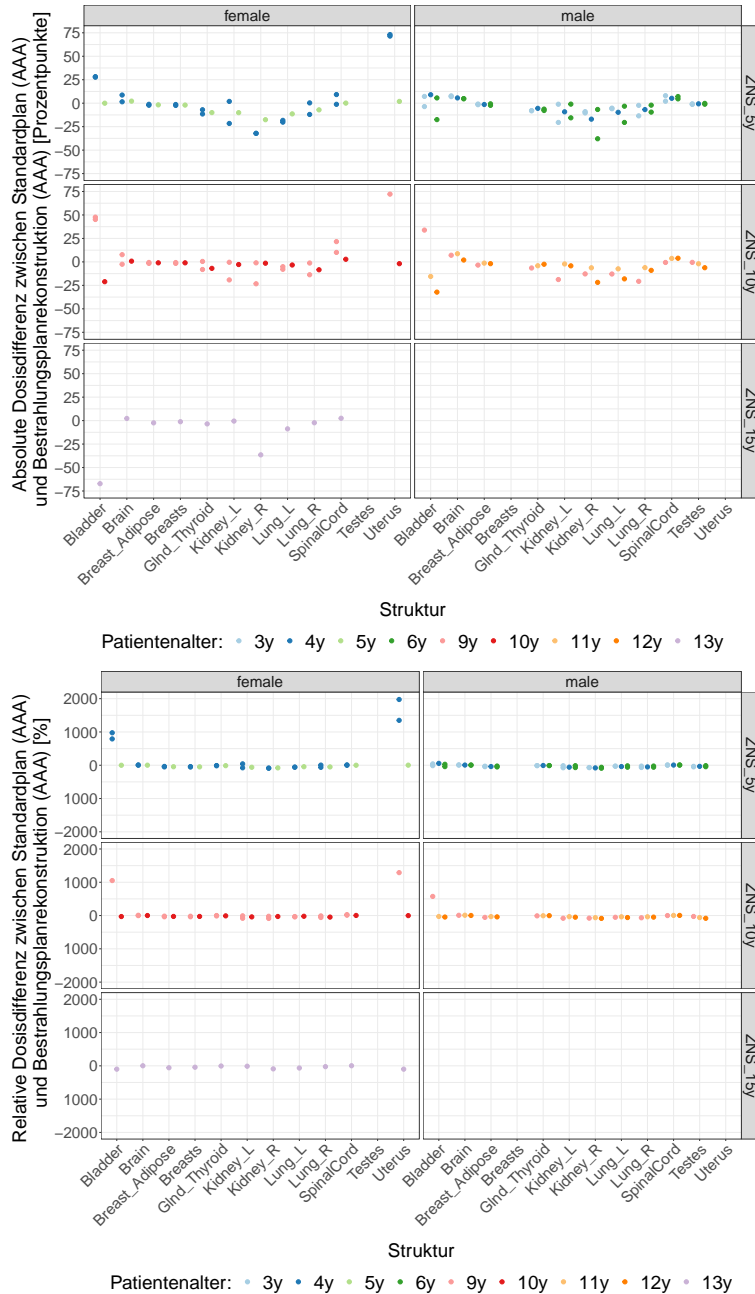


Abbildung A.15: Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der HIT-2000-Studie. Vermutlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters begründet.

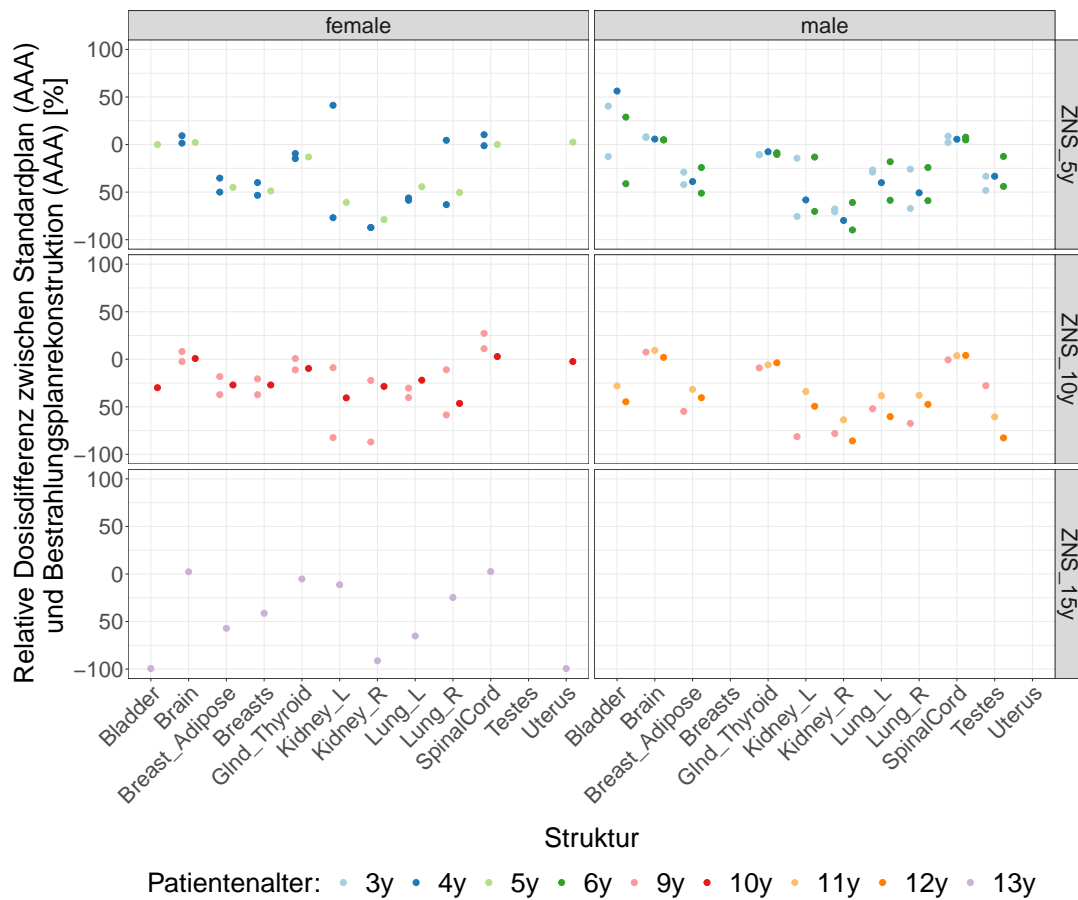


Abbildung A.16: Gezoomte Grafik zur relativen D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der HIT-2000-Studie. Vermeintlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters begründet.

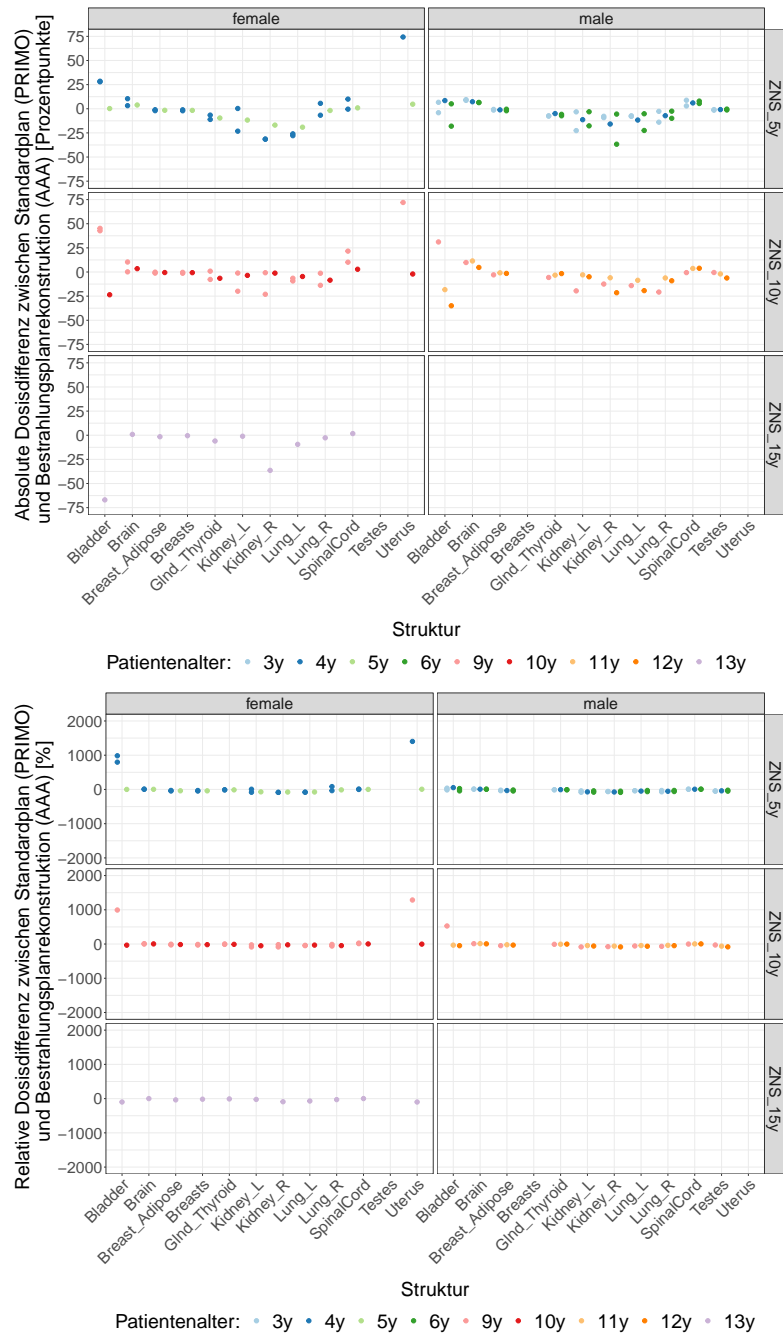


Abbildung A.17: Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (PRIMO) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der HIT-2000-Studie. Vermutlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters begründet.

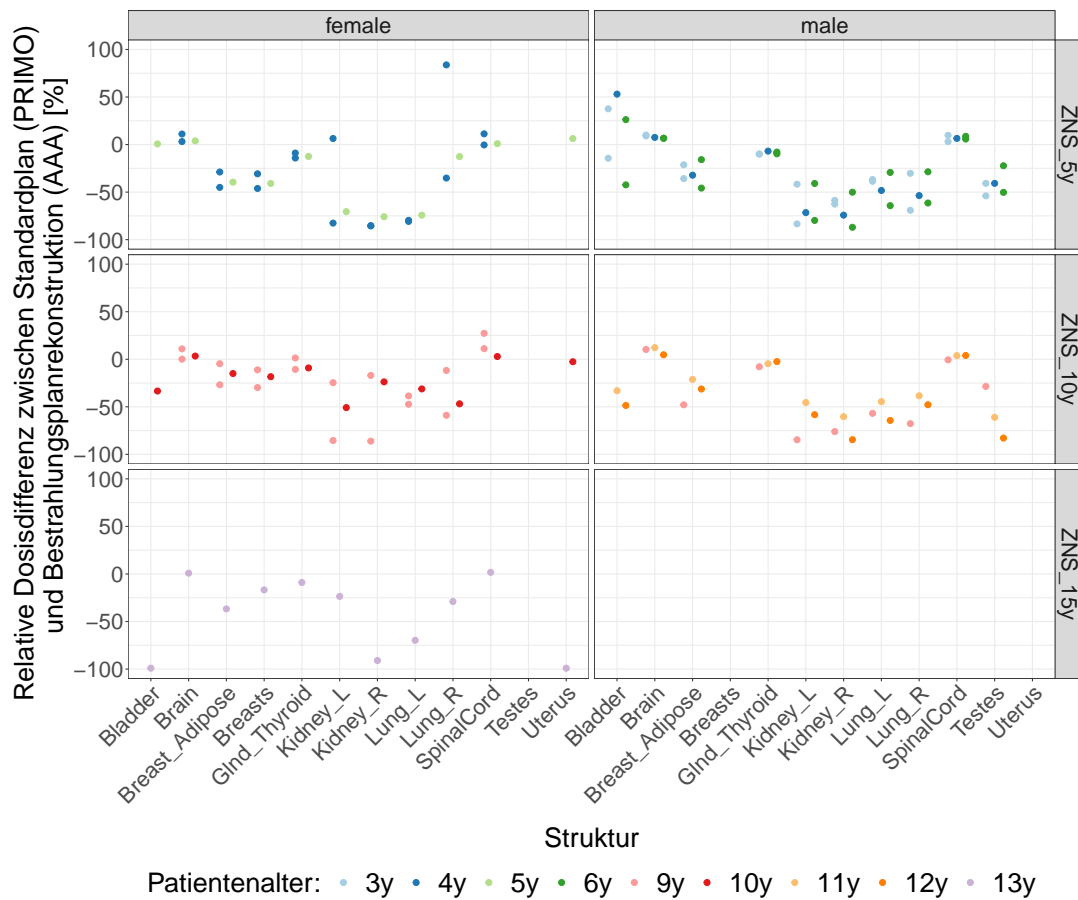


Abbildung A.18: Gezoomte Grafik zur relativen D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (PRIMO) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der HIT-2000-Studie. Vermutlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters begründet.

A.5.2 Analytisches Modell vs. Standardplan

CoALL

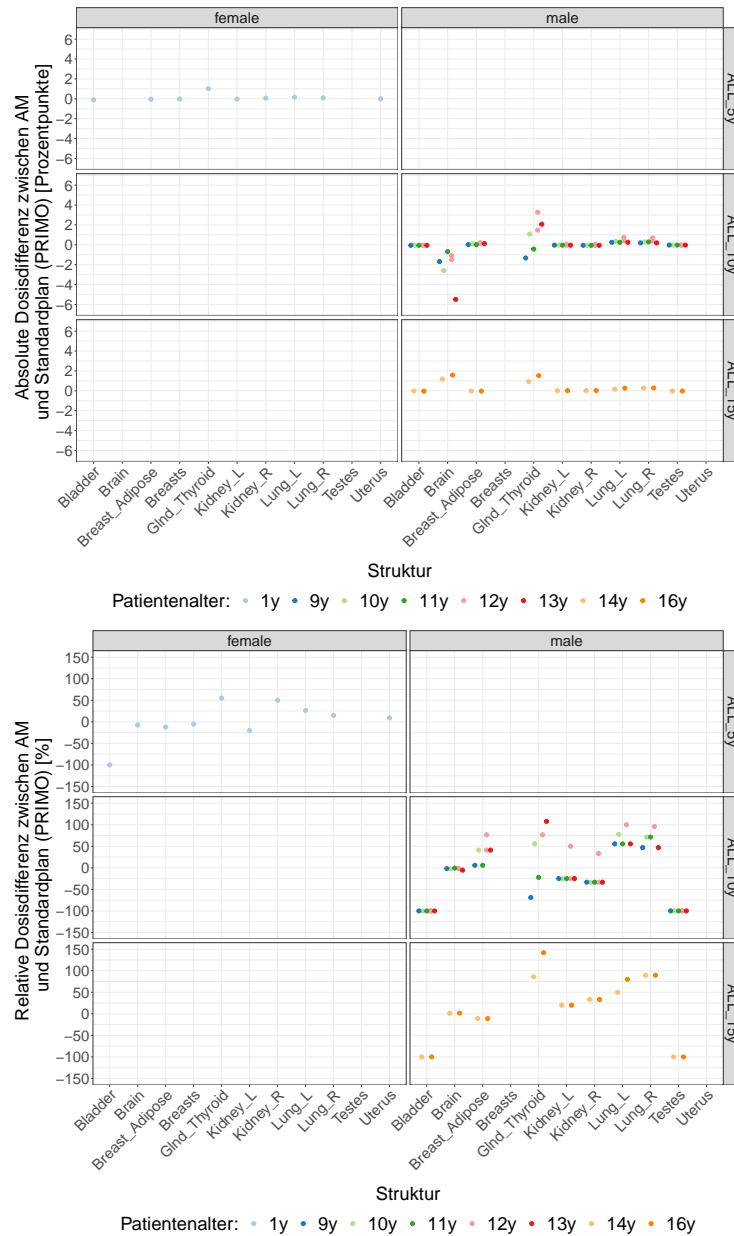


Abbildung A.19: Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Simulationen des Analytischen Modells zu den Standardbestrahlungsplänen (PRIMO) der CoALL-Studie. Vermeintlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters begründet.

HIT-2000

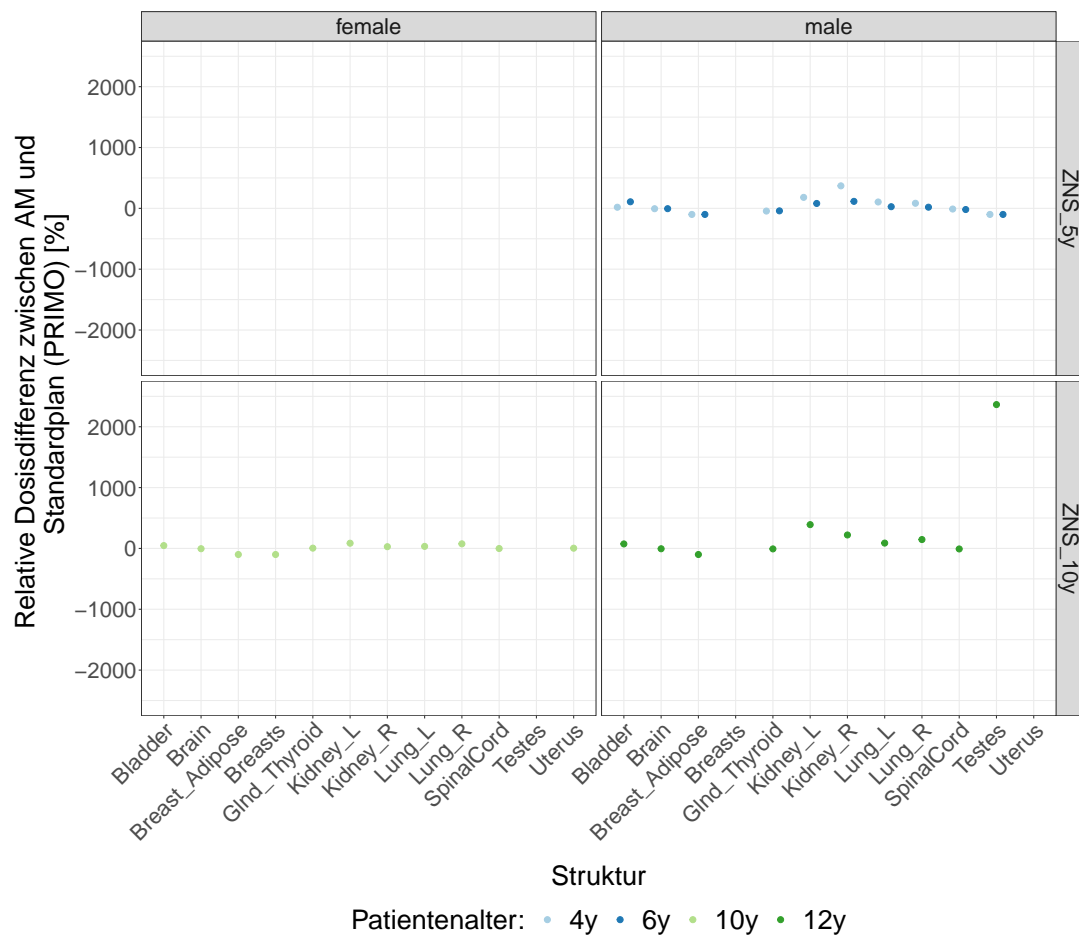


Abbildung A.20: Relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Simulationen des Analytischen Modells zu den Standardbestrahlungsplänen (PRIMO) der HIT-2000-Studie. Vermeintlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters begründet.

A.5.3 AM vs. patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomdaten

CoALL

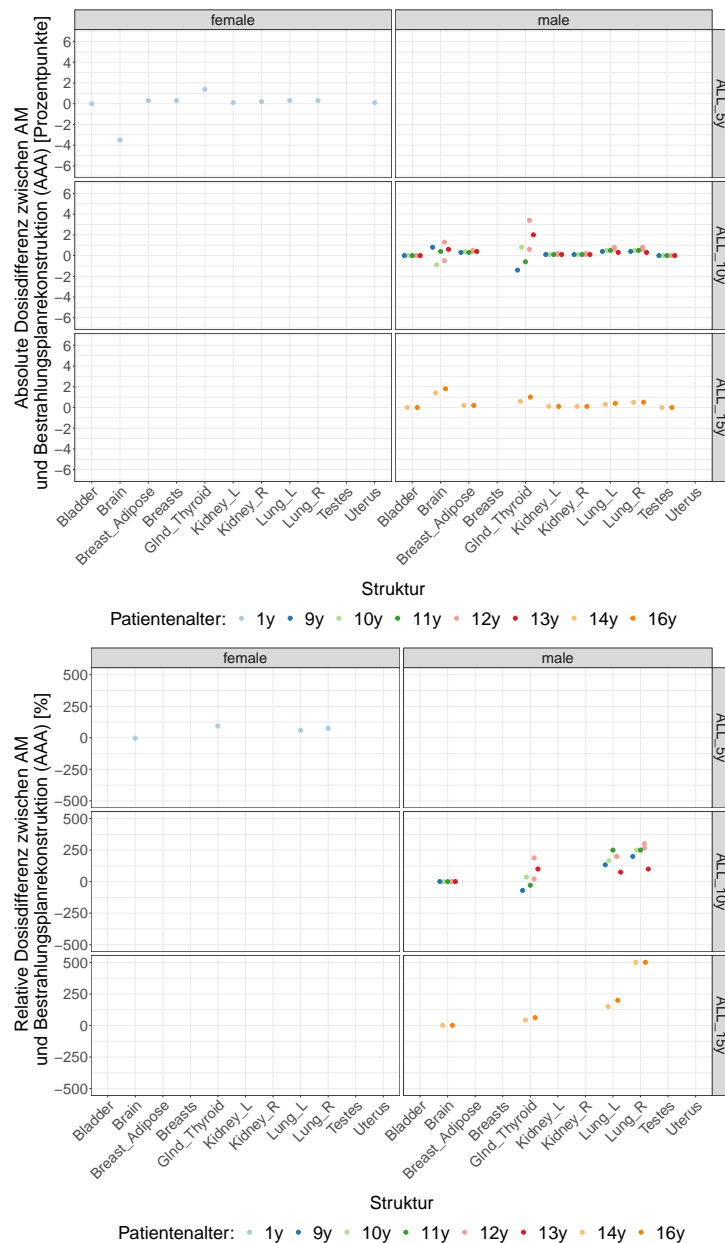


Abbildung A.21: Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Simulationen des Analytischen Modells zu den patientenindividuellen Rekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der CoALL-Bestrahlungen. Vermutlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters sowie der AAA-Dosisberechnung begründet.

HIT-2000

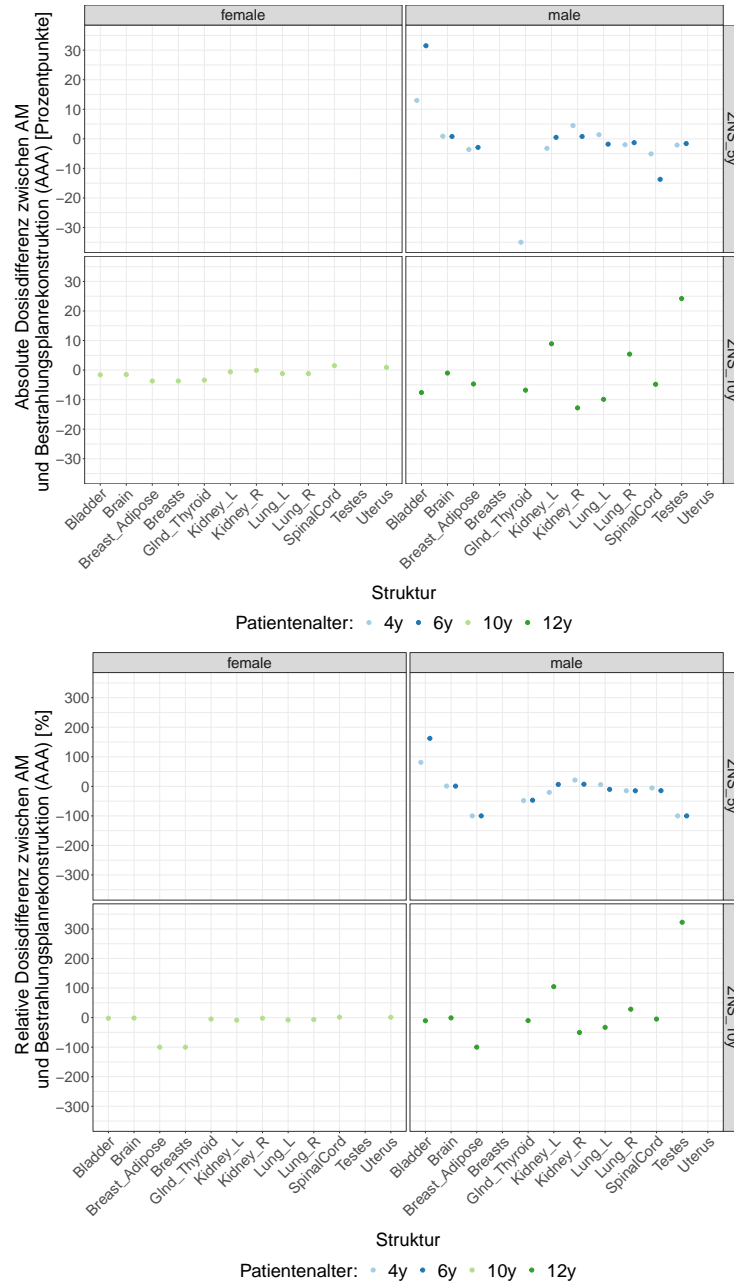


Abbildung A.22: Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Simulationen des Analytischen Modells zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen (AAA) der HIT-2000-Bestrahlungen. Vermeyntlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters sowie der AAA-Dosisberechnung begründet.

A.5.4 Standardplan, patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomdaten und Analytisches Modell vs. reale Bestrahlungssimulationen der HIT-2000-Patienten

Standardplan vs. reale Bestrahlungssimulation

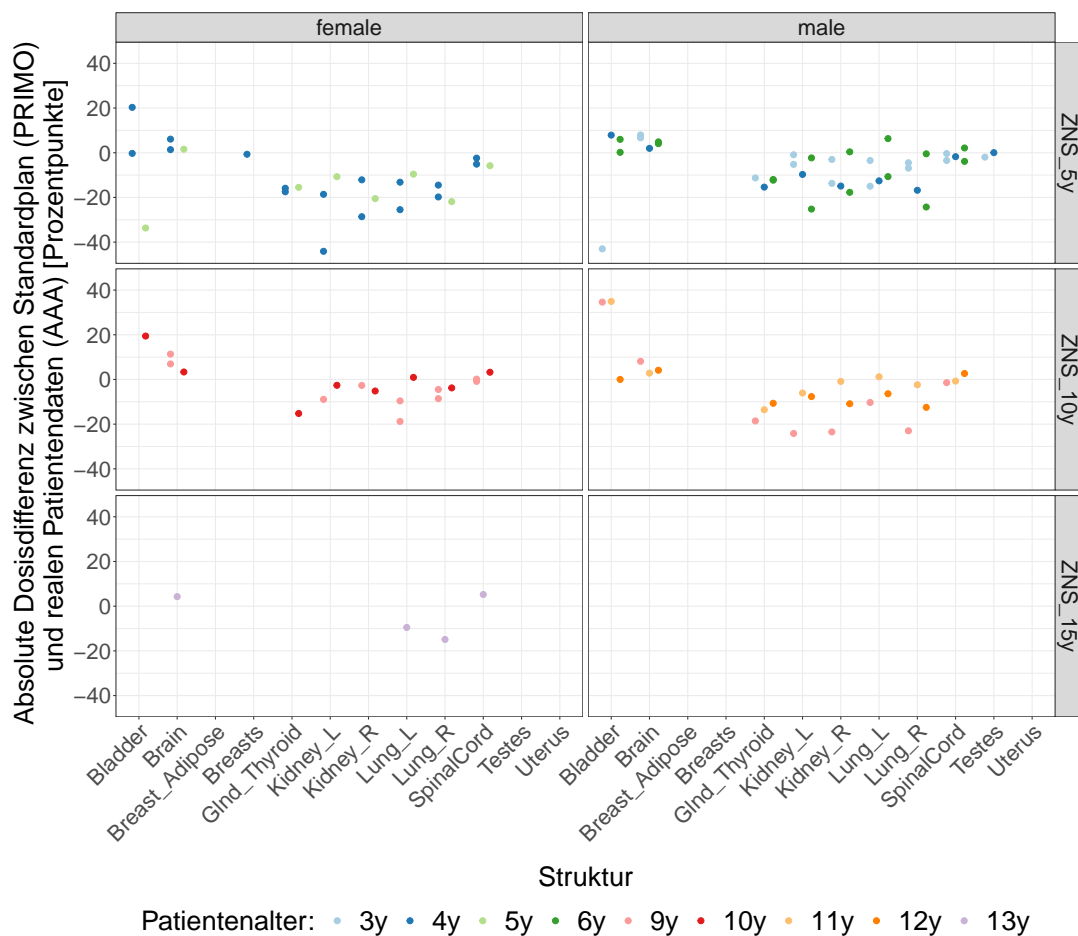
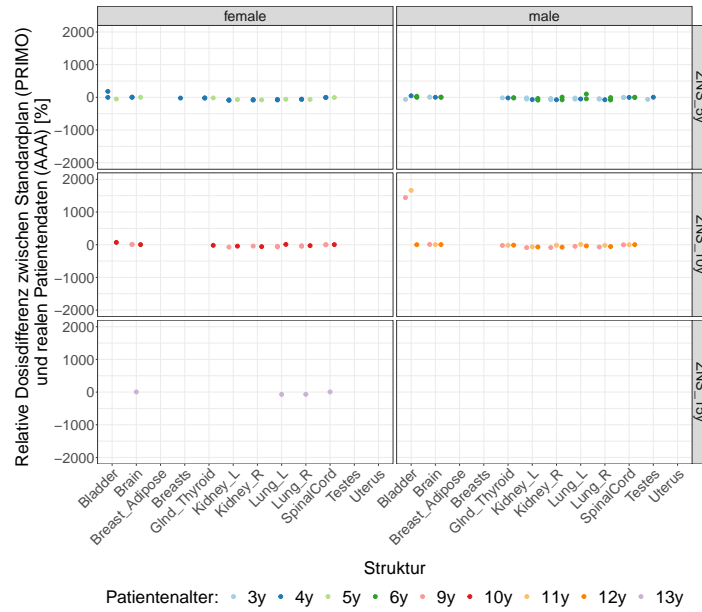
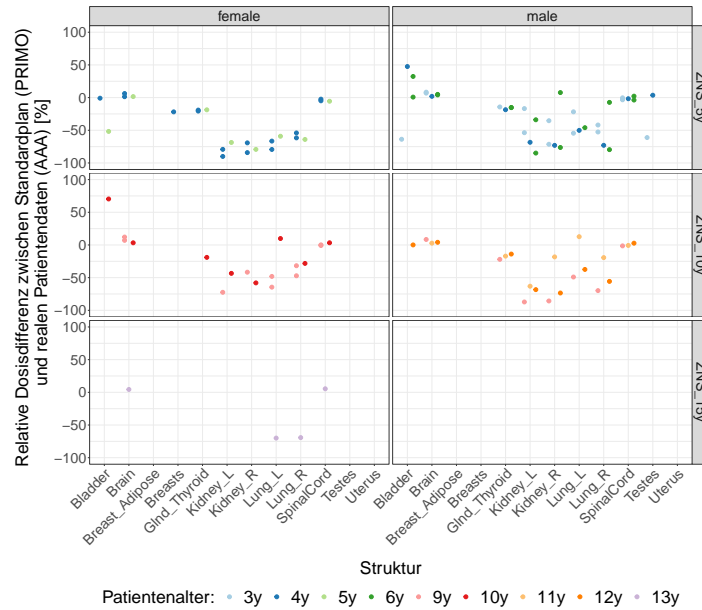


Abbildung A.23: Absolute D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (PRIMO) zu den realen Bestrahlungsdaten (AAA) der HIT-2000-Studienpatienten. Vermutlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters sowie den Patientendatensätzen begründet.

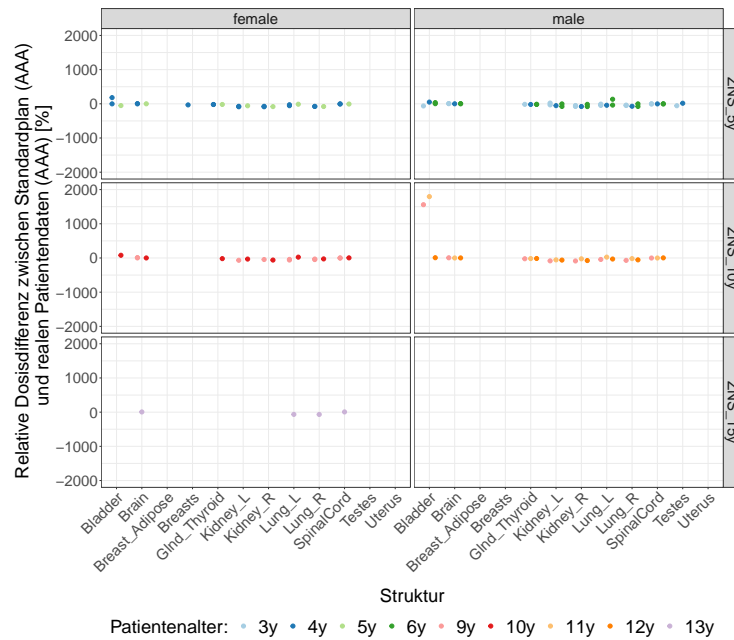


(a) Original

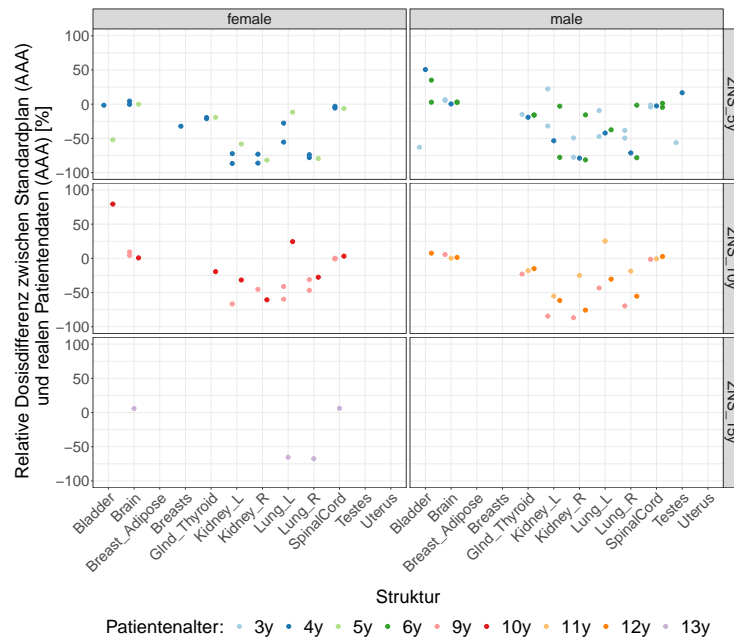


(b) Gezoomt

Abbildung A.24: Relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (PRIMO) zu den realen Bestrahlungsdaten (AAA) der HIT-2000-Studienpatienten. Vermutlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters sowie den Patientendatensätzen begründet.



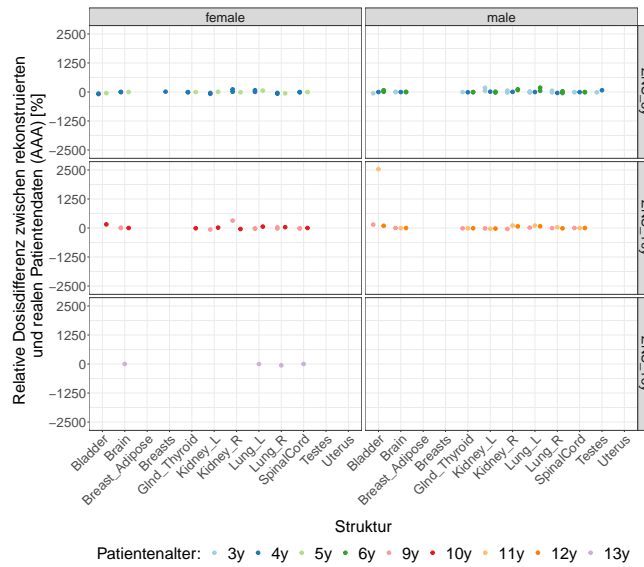
(a) Original



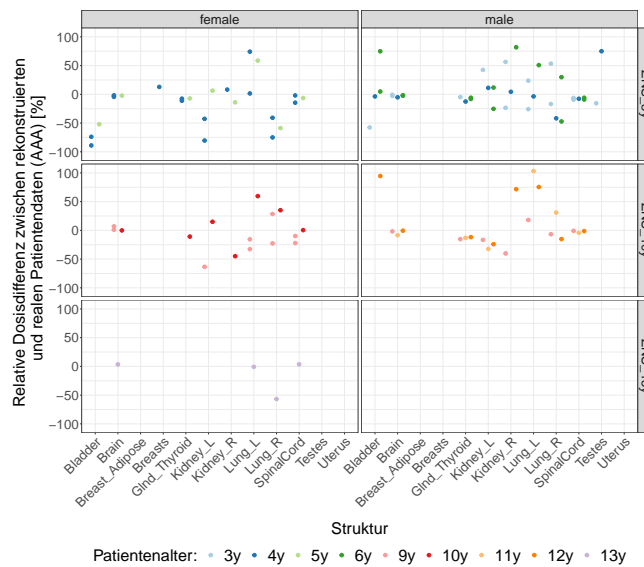
(b) Gezoomt

Abbildung A.25: Relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) zu den realen Bestrahlungsdaten (AAA) der HIT-2000-Studienpatienten. Vermutlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters sowie den Patientendatensätzen begründet.

**Patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion auf den UF-Phantomdaten
vs. reale Bestrahlungssimulation**



(a) Original



(b) Gezoomt

Abbildung A.26: Relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen (AAA) zu den realen Bestrahlungsdaten (AAA) der HIT-2000-Studienpatienten. Vermeintlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters sowie den Patientendatensätzen begründet.

Analytisches Modell vs. reale Bestrahlungssimulation

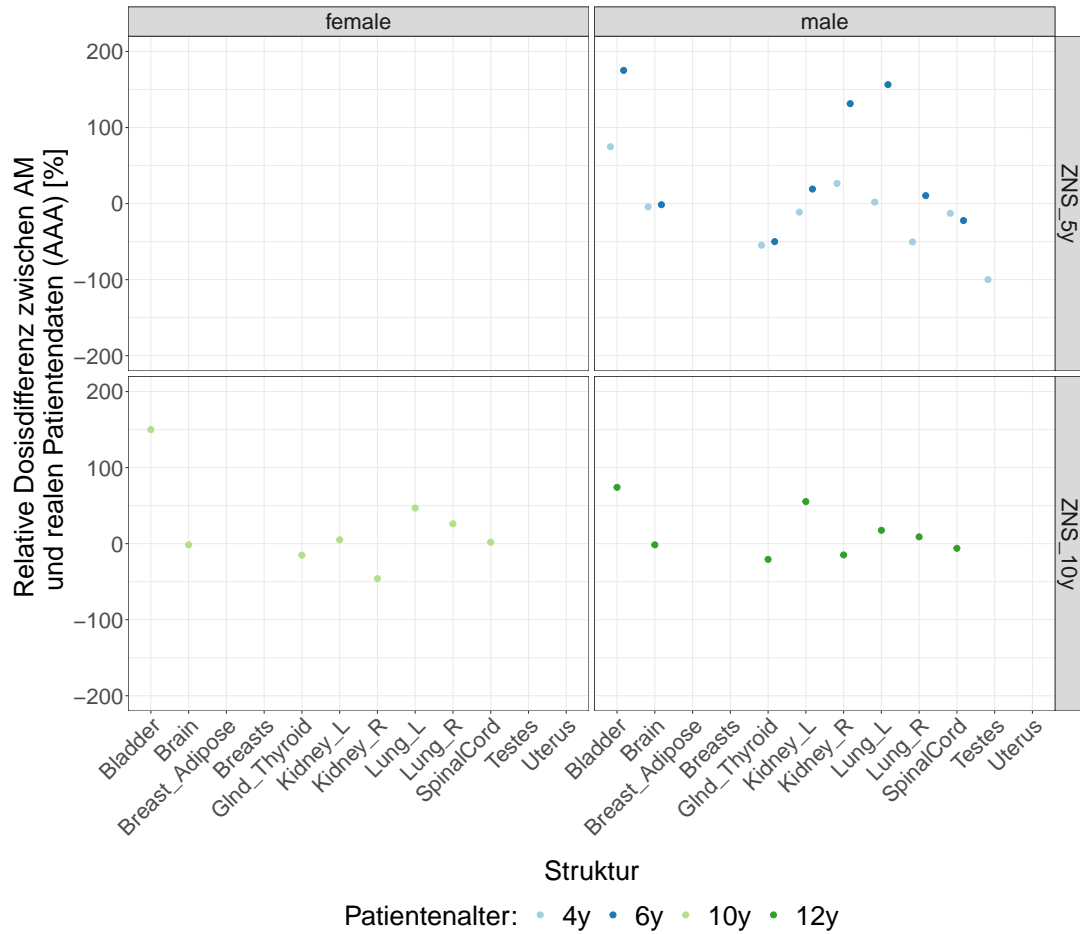
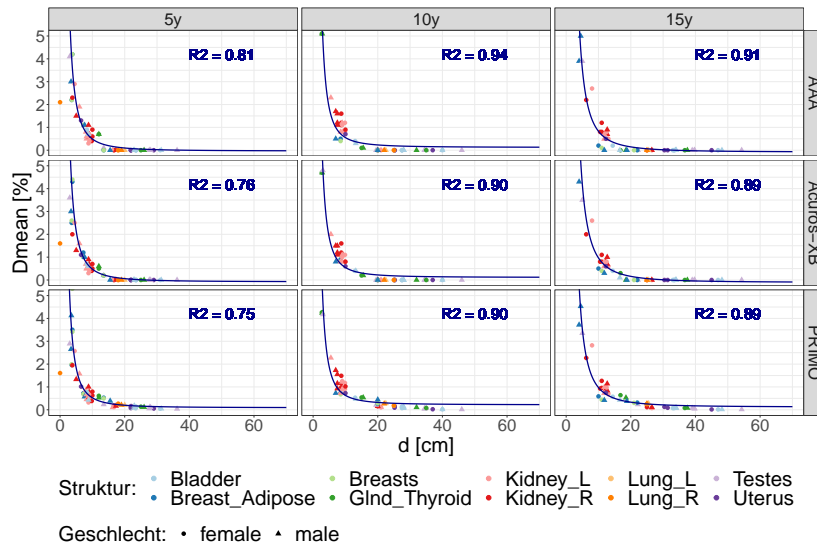


Abbildung A.27: Relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Simulationen des Analytischen Modells zu den realen Bestrahlungsdaten (AAA) der HIT-2000-Studienpatienten. Vermutlich fehlende Werte sind in den Structure Sets der männlichen und weiblichen Phantomdatensätzen unterschiedlichen Alters sowie den Patientendatensätzen begründet.

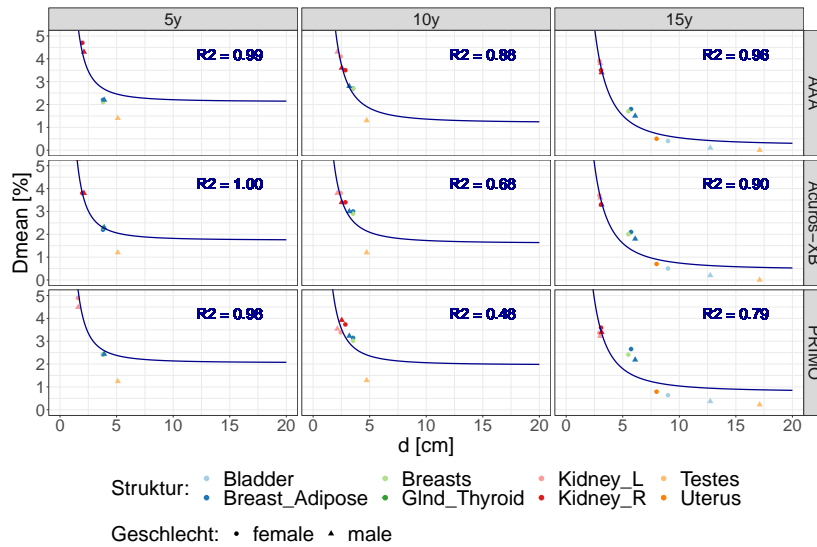
A.6 Alternative Dosisabschätzung

A.6.1 Die mittlere Organdosis und der Abstand zur Feldgrenze

DAL-HD-90 und HIT-2000



(a) DAL-HD-90



(b) HIT-2000

Abbildung A.28: Algorithmusbedingte Abhängigkeit der D_{mean} -Werte der Risikoorgane vom Abstand des Zentrums der Organstrukturen zur Feldgrenze d in den DAL-HD-90- bzw. HIT-2000-Standardbestrahlungsplänen für verschiedene Phantomalter. R^2 gibt für jeden Datensatz den Determinationskoeffizienten der zugehörigen gewöhnlichen linearen Regression mit Prädiktor $\frac{1}{d^2}$ wieder. (Grafik wurde gezoomt)

DAL-HD-90

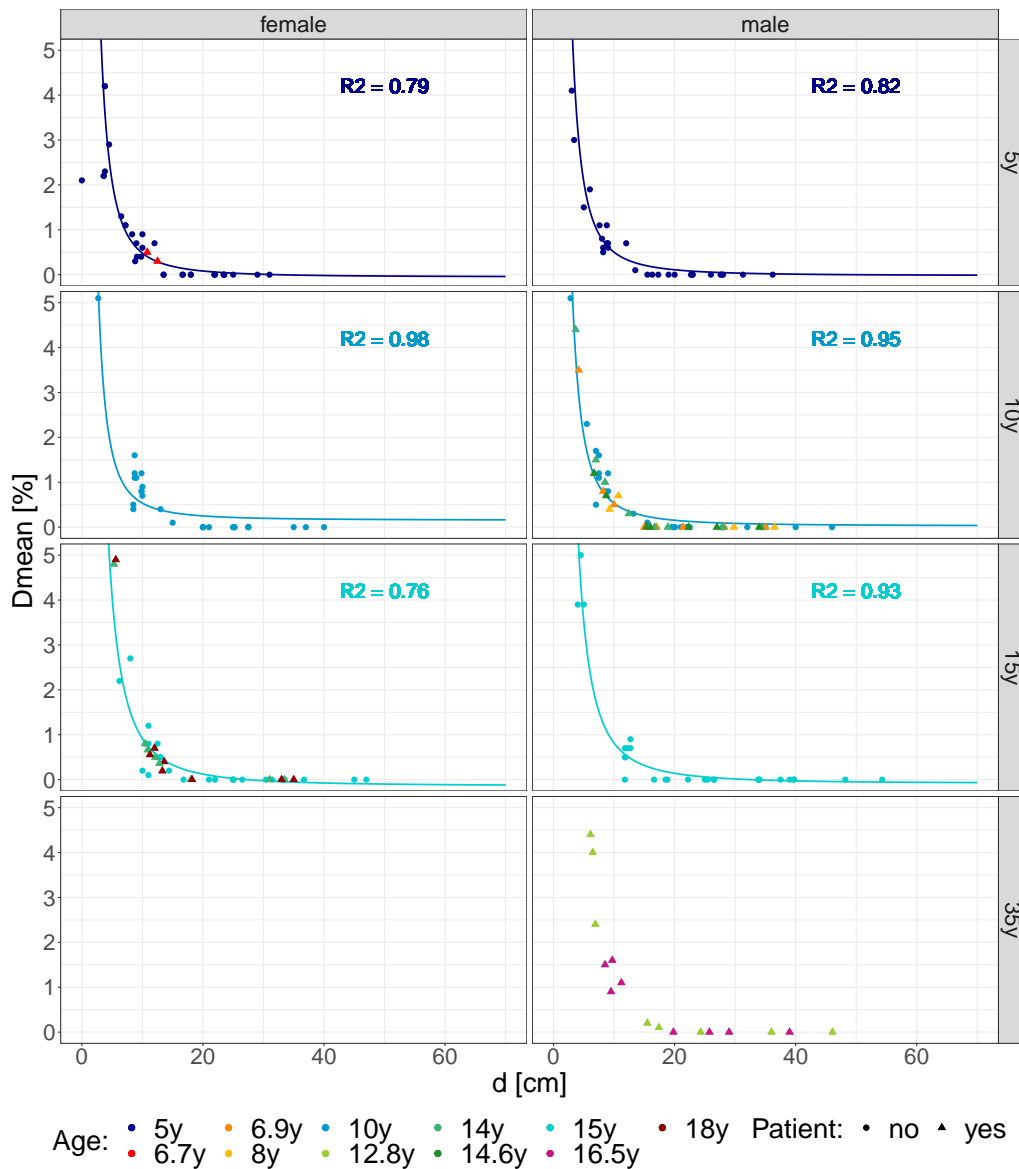


Abbildung A.29: Vergleich der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) für verschiedene Phantomalter und der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der DAL-HD-90-Studie in Bezug auf die Abhängigkeit der mittleren Organdosen vom Abstand des Zentrums der Organstruktur zur Feldgrenze d . R^2 gibt für jeden Datensatz den Determinationskoeffizienten der zugehörigen gewöhnlichen linearen Regression mit Prädiktor $\frac{1}{d^2}$ wieder. (Grafik wurde gezoomt)

HIT-2000

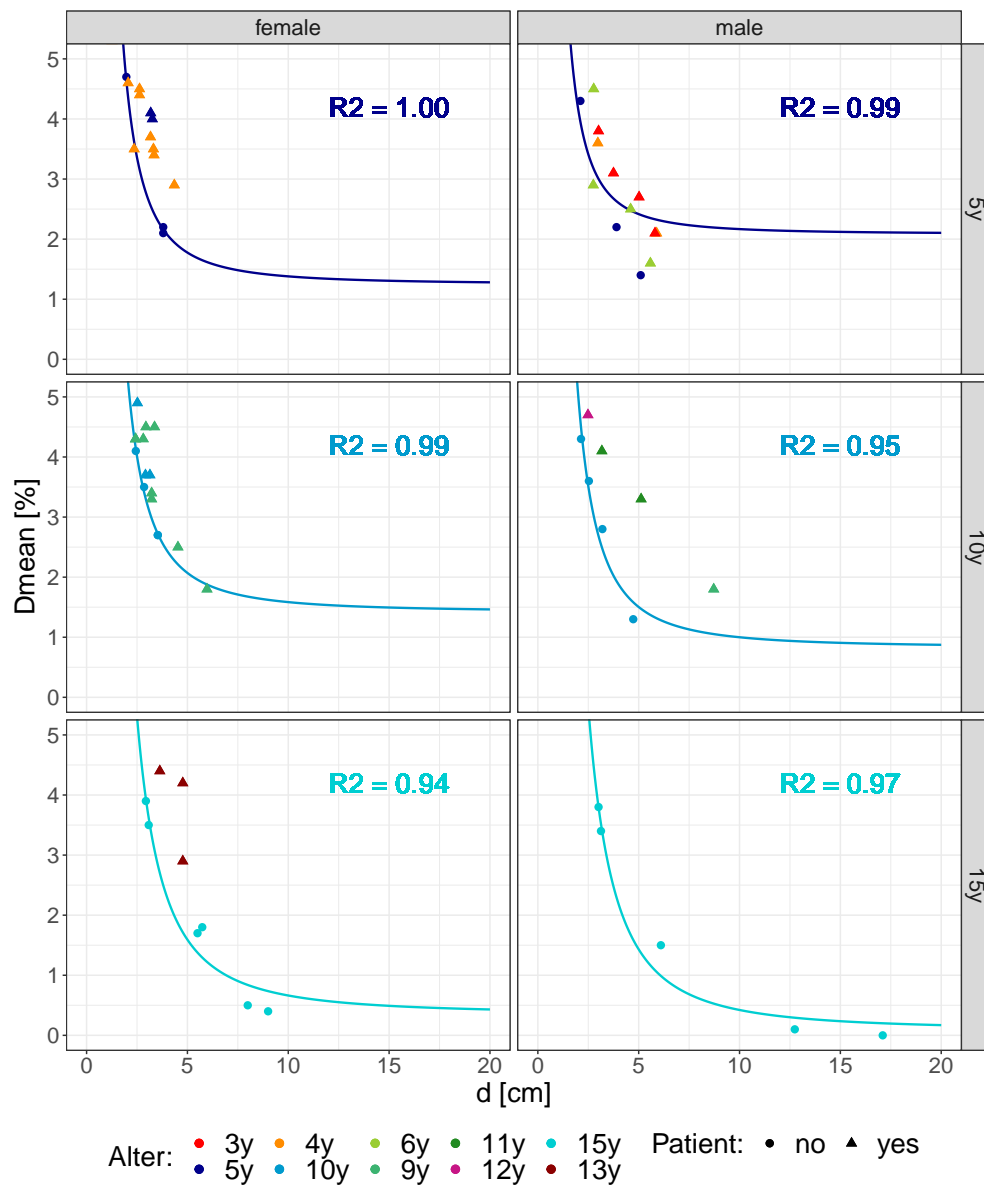


Abbildung A.30: Vergleich der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) für verschiedene Phantomalter und der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der HIT-2000-Studie in Bezug auf die Abhängigkeit der mittleren Organdosen vom Abstand des Zentrums der Organstruktur zur Feldgrenze d . R^2 gibt für jeden Datensatz den Determinationskoeffizienten der zugehörigen gewöhnlichen linearen Regression mit Prädiktor $\frac{1}{d^2}$ wieder. (Grafik wurde zoomt)

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------------|--|
| AAA | Analytical Anisotropic Algorithmus |
| ALL | akute lymphoblastische Leukämie |
| AM | Analytisches Modell |
| axi | axilärer Lymphknotenbefall |
| BEV | Beams Eye View |
| BMI | Body Mass Index |
| cer | cervikaler Lymphknotenbefall |
| CT | Computertomographie |
| CTV | Clinical Target Volume |
| DICOM | Digital Imaging and Communication in Medicine Standard |
| DRR | digital rekonstruiertes Röntgenbild |
| DVH | Dosis-Volumen-Histogramm |
| EGSnrc | Electron Gamma Shower National Research Council |
| ETRAN | Electron Transport |
| FWHM | Full Width Half Maximum |
| GEANT | Geometry and Tracking |
| GK | Ganzkörper |
| GK_{Xy} | Ganzkörperpatient im Alter von X Jahren |
| GTV | Gross Tumor Volume |
| IAEA | International Atomic Energy Agency |
| ICRU | International Commission on Radiation Units and Measurements |
| ili | iliakaler Lymphknotenbefall |
| IMRT | Intensity Modulated Radiotherapy |
| IROC | Imaging and Radiation Oncology Core Houston Quality Assurance Center |
| KERMA | Kinetic Energy released per unit mass |
| LINAC | Elektronenlinearbeschleuniger |
| MCNP | Monte Carlo N-Particle |
| MF | Mantelfeldbestrahlung |
| MLC | Multileafkollimator |
| NIST | National Institute of Standards and Technology |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|---|
| par | paraaortaler Lymphknotenbefall |
| PENELOPE | Penetration and Energy Loss of Positrons and Electrons |
| PSF | Phase-Space-File |
| PC | Personal Computer |
| PTV | Planning Target Volume |
| SSD | Source Surface Distance |
| stPNET | intrakranial lokalisierter primitiv neuroektodermaler Tumor |
| sup | supraklavikulärer Lymphknotenbefall |
| thx | thorakaler Lymphknotenbefall |
| TOS | Therapieoptimierungsstudie |
| TLD | Thermolumineszenzdetektor |
| TPS | Treatment Planning System |
| UCT | Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen |
| UK FfM | Universitätsklinikum Frankfurt am Main |
| UK MS | Universitätsklinikum Münster |
| UM MZ | Universitätsmedizin Mainz |
| VMAT | Volumetric Modulated Arc Therapy |
| VOI | Volume of Interest |
| XVMC | X-ray Voxel Monte Carlo |
| Z | Ordnungszahl |
| ZNS | zentrales Nervensystem |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|----|---|----|
| 1 | Schematischer Aufbau eines klinischen Linearbeschleunigers | 4 |
| 2 | Schematischer Aufbau eines Beschleunigerkopfes im Photonenmodus | 6 |
| 3 | Bremstrahlungsausbeute und Winkelverteilung der Bremsstrahlungsphotonen am Target eines Elektronenlinearbeschleunigers | 6 |
| 4 | Relatives Intensitätsquersprofil eines Linearbeschleunigers mit und ohne Ausgleichsfilter im Strahlengang | 7 |
| 5 | Tiefendosiskurven eines $10 \times 10 \text{ cm}^2$ -Feldes in Wasser für verschiedene nominelle Photonenenergien | 9 |
| 6 | Dosisquersprofile im Wasserphantom eines $10 \times 10 \text{ cm}^2$ - und $30 \times 30 \text{ cm}^2$ -Feldes bei 10-MV-Photonenstrahlung | 10 |
| 7 | Skizze zur Erklärung des Gammaindexes | 11 |
| 8 | Definition der strahlentherapeutischen Zielvolumina | 13 |
| 9 | Dosisverteilung eines 3D-konformalen Plans und eines VMAT-Plans für die Therapie einer ossären Metastase im Bereich des Sacrums. | 14 |
| 10 | Segmentierung des Elektronenlinearbeschleunigerkopfes in PRIMO | 25 |
| 11 | Feldgrenzenbeispiele für eine Morbus Hodgkin Bestrahlung im Rahmen der DAL-HD-90-Studie bei einseitigem Befall der cervikalen und supraklavikulären Lymphknoten | 32 |
| 12 | Laterale Röntgenfilmaufnahmen verschiedener Gesamtschädel von CoALL-Studienpatienten mit eingezeichneten Bestrahlungsfeldgeometrien. | 33 |
| 13 | Digital rekonstruierte Röntgenbilder aus posteriorer-anteriorer Sicht verschiedener HIT-2000-Studienpatienten mit eingeblendeten Bestrahlungsfeldgeometrien. | 35 |
| 14 | Übersicht der Arbeitsschritte für die Analyse der retrospektiv berechneten Dosisverteilungen und der Zusammenhänge mit dem Auftreten von Sekundärmalignomen bei Studienpatienten. | 36 |
| 15 | UF Familie: männliche und weibliche Hybridphantome vom Neugeborenen bis zum Erwachsenen | 37 |
| 16 | Vorgehensweise für die Akquise von Patientendaten aus der DAL-HD-90-, CoALL- und HIT-2000-Studie | 39 |
| 17 | Flussdiagramm zum Vorgehen bei der Validierung des Analytischen Modells mit Hilfe eines Ganzkörper-CT-Scans | 45 |
| 18 | Ausgewählte Feldkonfigurationen aus der DAL-HD-90-Studie bei Befall verschiedener Lymphknotenareale | 49 |
| 19 | Sagittaler CT-Schnitt des 5 Jahre alten männlichen UF-Phantoms mit dorsalem Bestrahlungsfeld und resultierender Dosisverteilung des HIT-Standardbestrahlungsplans bei unterschiedlichen Normierungen. | 51 |
| 20 | Gegenüberstellung der Röntgenfilmaufnahme eines Studienpatienten gegenüber dem BEV des äquivalenten rekonstruierten Feldes in Eclipse | 53 |
| 21 | Fusionsprozess im Rahmen des Analytischen Modells | 54 |

| | | |
|----|---|----|
| 23 | Außenkontur der fusionierten thorakalen und abdominellen Teil-CT-Phantom-Datensätze sowie der realen Ganzkörper-CT-Datensätze . . . | 60 |
| 24 | Fusionsprozess im Rahmen des Analytischen Modells für die patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion der CoALL-Studienpatienten. | 63 |
| 25 | Fusionsprozess im Rahmen des Analytischen Modells für die patientenindividuelle Bestrahlungsplanrekonstruktion der HIT-2000-Studienpatienten. | 65 |
| 26 | Relative D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA-, Acuros-XB- und PRIMO-Dosisberechnung der DAL-HD-90-Standardbestrahlungspläne auf den zehnjährigen UF-Phantomdatensätzen. | 67 |
| 27 | Relative D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der durch verschiedene Dosisberechnungsalgorithmen simulierten CoALL- bzw. HIT-2000-Standardbestrahlungspläne. | 68 |
| 28 | Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulationen zur PRIMO-Dosisberechnung der CoALL-Standardbestrahlungspläne. | 73 |
| 29 | Zentraler sagittaler CT-Schnitt des fünfzehnjährigen, männlichen UF-Phantoms mit dem in pink eingezeichneten Risikoorgan Blase in den Dosis simulationsprogrammen Eclipse und PRIMO. | 75 |
| 30 | Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) für verschiedene Phantomalter zu den patientenindividuellen Rekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der CoALL-Bestrahlungspläne. | 76 |
| 31 | Absolute bzw. gezoomte relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Simulationen des Analytischen Modells zu den patientenindividuellen Rekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (PRIMO) der HIT-2000-Studienpatienten. | 78 |
| 32 | Absolute D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) für verschiedene Phantomalter bzw. der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) zu den realen Bestrahlungsdaten (AAA) der HIT-2000-Studienpatienten. | 80 |
| 33 | Absolute D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen des Analytischen Modells zu den realen Bestrahlungsdaten (AAA) der HIT-2000-Studienpatienten. | 81 |
| 34 | Gegenüberstellung der realen Dosisverteilung eines HIT-2000-Studienpatienten und der Dosisverteilung nach den verschiedenen Dosisrekonstruktionsmethoden. | 82 |
| 35 | Algorithmusbedingte Abhängigkeit der D_{mean} -Werte der Risikoorgane vom Abstand des Zentrums der Organstrukturen zur Feldgrenze am Beispiel der CoALL-Standardbestrahlungspläne für verschiedene Phantomalter. | 84 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 36 | Vergleich der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der Standardbestrahlungsplänen (AAA) für verschiedene Phantomalter und der patientenindividuell rekonstruierten Bestrahlungsplänen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der CoALL-Studie in Bezug auf die Abhängigkeit der mittleren Organdosen vom Abstand des Zentrums der Organstruktur zur Feldgrenze. | 86 |
| 37 | Algorithmusbedingter Zusammenhang zwischen der relativen mittleren Lungendosis und dem Teilvolumen der Lunge im PTV in den HD-90-Standardbestrahlungsplänen für verschiedene Phantomalter. | 88 |
| 38 | Vergleich der mittleren Lungendosis aus den Standardbestrahlungsplänen (AAA) für verschiedene Phantomalter und den patientenindividuell rekonstruierten Bestrahlungsplänen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der DAL-HD-90-Studie in Bezug auf die Abhängigkeit der mittleren Lungendosis vom Lungenteilvolumen im PTV. | 90 |
| A.1 | Relative D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA-, Acuros-XB- und PRIMO-Dosisberechnung der DAL-HD-90-Standardbestrahlungspläne auf den fünfjährigen UF-Phantomdatensätzen | 122 |
| A.2 | Relative D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA-, Acuros-XB- und PRIMO-Dosisberechnung der DAL-HD-90-Standardbestrahlungspläne auf den fünfzehnjährigen UF-Phantomdatensätzen | 123 |
| A.3 | Absolute Abweichung der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulation zur PRIMO-Dosisberechnung der DAL-HD-90-Standardbestrahlungspläne auf den fünf Jahre alten UF-Phantomdatensätzen | 124 |
| A.4 | Relative Abweichung der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulation zur PRIMO-Dosisberechnung der DAL-HD-90-Standardbestrahlungspläne auf den fünf Jahre alten UF-Phantomdatensätzen | 125 |
| A.5 | Absolute Abweichung der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulation zur PRIMO-Dosisberechnung der DAL-HD-90-Standardbestrahlungspläne auf den zehn Jahre alten UF-Phantomdatensätzen | 126 |
| A.6 | Relative Abweichung der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulation zur PRIMO-Dosisberechnung der DAL-HD-90-Standardbestrahlungspläne auf den zehn Jahre alten UF-Phantomdatensätzen | 127 |
| A.7 | Absolute Abweichung der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulation zur PRIMO-Dosisberechnung der DAL-HD-90-Standardbestrahlungspläne auf den fünfzehn Jahre alten UF-Phantomdatensätzen | 128 |
| A.8 | Relative Abweichung der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulation zur PRIMO-Dosisberechnung der DAL-HD-90-Standardbestrahlungspläne auf den fünfzehn Jahre alten UF-Phantomdatensätzen | 129 |

| | |
|---|-----|
| A.9 Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der AAA- und Acuros-XB-Simulation zur PRIMO-Dosisberechnung der HIT-2000-Standardbestrahlungspläne. | 130 |
| A.10 Absolute D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina. | 131 |
| A.11 Relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina. | 132 |
| A.12 Absolute D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (PRIMO) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina | 133 |
| A.13 Relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (PRIMO) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) für verschiedene DAL-HD-90-Zielvolumina. | 134 |
| A.14 Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (PRIMO) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der CoALL-Studie. | 135 |
| A.15 Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der HIT-2000-Studie. | 136 |
| A.16 Gezoomte Grafik zur relativen D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der HIT-2000-Studie. | 137 |
| A.17 Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (PRIMO) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der HIT-2000-Studie. | 138 |
| A.18 Gezoomte Grafik zur relativen D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (PRIMO) zu den patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der HIT-2000-Studie. | 139 |
| A.19 Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Simulationen des Analytischen Modells zu den Standardbestrahlungsplänen (PRIMO) der CoALL-Studie. | 140 |

| | |
|---|-----|
| A.20 Relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Simulationen des Analytischen Modells zu den Standardbestrahlungsplänen (PRIMO) der HIT-2000-Studie. | 141 |
| A.21 Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Simulationen des Analytischen Modells zu den patientenindividuellen Rekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der CoALL-Bestrahlungen. | 142 |
| A.22 Absolute bzw. relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Simulationen des Analytischen Modells zu den patientenindividuellen Rekonstruktionen (AAA) der HIT-2000-Bestrahlungen. | 143 |
| A.23 Absolute D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (PRIMO) zu den realen Bestrahlungsdaten (AAA) der HIT-2000-Studienpatienten. | 144 |
| A.24 Relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (PRIMO) zu den realen Bestrahlungsdaten (AAA) der HIT-2000-Studienpatienten. | 145 |
| A.25 Relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) zu den realen Bestrahlungsdaten (AAA) der HIT-2000-Studienpatienten. | 146 |
| A.26 Relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen (AAA) zu den realen Bestrahlungsdaten (AAA) der HIT-2000-Studienpatienten. | 147 |
| A.27 Relative D_{mean} -Abweichung in den Risikoorganen der Simulationen des Analytischen Modells zu den realen Bestrahlungsdaten (AAA) der HIT-2000-Studienpatienten. | 148 |
| A.28 Algorithmusbedingte Abhängigkeit der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen vom Abstand des Zentrums der Organstrukturen zur Feldgrenze in den DAL-HD-90- bzw. HIT-2000-Standardbestrahlungsplänen. | 149 |
| A.29 Vergleich der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) für verschiedene Phantomalter und der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der DAL-HD-90-Studie in Bezug auf die Abhängigkeit der mittleren Organdosen vom Abstand des Zentrums der Organstruktur zur Feldgrenze. | 150 |
| A.30 Vergleich der D_{mean} -Werte in den Risikoorganen der Standardbestrahlungspläne (AAA) für verschiedene Phantomalter und der patientenindividuellen Bestrahlungsplanrekonstruktionen auf den UF-Phantomdaten (AAA) der HIT-2000-Studie in Bezug auf die Abhängigkeit der mittleren Organdosen vom Abstand des Zentrums der Organstruktur zur Feldgrenze. | 151 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-----|--|-----|
| 1 | Vergleich der relativen D_{\max} - und D_{mean} -Werte verschiedener Risikoorgane zwischen Simulationen von thorakalen und abdominiellen Bestrahlungen auf zwei Gankörper-CT-Datensätze bzw. mittels Analytischen Modell erzeugter Teil-CT-Phantom-Datensätze | 62 |
| 2 | Absolute und relative mittlere Abweichung der relativen D_{mean} -Werte in Risikostrukturen der Standardbestrahlungspläne berechnet durch verschiedene Dosisberechnungsalgorithmen. | 69 |
| 3 | Einfluss des Abstands der Schilddrüsenstruktur zur Feldgrenze auf die absoluten und relativen Abweichung der mittleren Schilddrüsendosis in den durch verschiedenen Dosisberechnungsalgorithmen simulierten Standardbestrahlungsplänen. | 71 |
| 4 | Determinationskoeffizienten der durch die AAA- bzw. Acuros-XB-Simulationen vorhergesagten PRIMO-Simulationen der mittleren Organdosen in den Standardbestrahlungsplänen der einzelnen Studien. . | 72 |
| A.1 | Beschleunigertypen in PRIMO | 121 |

Literaturverzeichnis

- [1] S. Acharya, K. Sarafoglou, M. LaQuaglia, S. Lindsley, W. Gerald, N. Wollner, C. Tan, and C. Sklar. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Journal of the American Cancer Society*, 97(10):2397 – 2403, 2003.
- [2] S. Agostinelli et al. Geant4 - a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods A*, 506(3):250 – 303, 2003.
- [3] A. Ahnesjö. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Medical Physics*, 16(4):577 – 592, 1989.
- [4] A. Ahnesjö and M. Mania Aspradakis. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 44(11):99 – 155, 1999.
- [5] P. Andreo and A. Brahme. Restricted energy-loss straggling and multiple scattering of electrons in mixed monte carlo procedures. *Radiation Research*, 100(100):16 – 29, 1984.
- [6] Arbeitsgruppe für Hirntumoren im Kindesalter. Multizentrische Therapie-Optimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem intrakranial lokalisierten primitiv neuroektodermalen Tumor (PNET/Medulloblastom) und Ependymom HIT 2000. *Studienleitung: Universitätsklinik Würzburg, Leipzig, Magdeburg, Bonn und Graz*, 2005.
- [7] M. Arigliani, A. Mauro Spinelli, I. Liguoro, and P. Cogo. Nutrition and Lung Growth. *Nutrients*, 10(919):1 – 16, 2018.
- [8] J. Baró, J. Sempau, J.M. Fernández-Varea, and F. Salvat. PENELOPE: An algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter. *Nuclear Instruments and Methods B*, 100(1):31 – 46, 1995.
- [9] A. Bavle, S. Tewari, A. Sisson, M. Chintagumpala, M. Anderson, and A. C. Paulino. Meta-analysis of the incidence and patterns of second neoplasms after photon craniospinal irradiation in children with medulloblastoma. *Pediatric Blood Cancer*, 65(8):1 – 6, 2018.
- [10] C. Beltran, A. Pegram, and T. E. Merchant. Dosimetric consequences of rotational errors in radiation therapy of pediatric brain tumor patients. *Radiation Oncology*, 102(2):206–209, 2012.
- [11] M. A. Benadjaoud, J. Bezin, A. Veres, D. Lefkopoulos, J. Chavaudra, A. Bridier, F. de Vathaire, and I. Diallo. A multi-plane source model for out-of-field head scatter dose calculations in external beam photon therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 57(22):7725 – 7739, 2012.

- [12] S. M. Bentzen, L. S. Constine, J. O. Deasy, A. Eisbruch, A. Jackson, L. B. Marks, R. K. Ten Haken, and E. D. Yorke. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(3):3 – 9, 2010.
- [13] J. M. Berger, B. Alder, S. Fernbach, and M. Rotenberg. Monte Carlo calculations of the penetration and diffusion of fast charged particles. *Methods in Computational Physics*, 1:135 – 215, 1963.
- [14] M. Berger and S. Seltzer. ETRAN Monte Carlo code system for electron and photon transport through extended media. *Radiation Shielding Information Center Report CCC-107*. Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, 1973.
- [15] M. J. Berger and J. H. Hubbell. XCOM: Photon cross sections on a personal computer. *Report NBSIR 87-3597*, National Bureau of Standards, Gaithersburg, MD, 1987.
- [16] S. Berthes. Monte-Carlo-basierte Dosisverifikation von FF- und FFF-Bestrahlungsplänen mit dem Simulationsprogramm PRIMO. *Masterarbeit im Fach Medizinische Physik der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*, WS 2016/17.
- [17] U. Bhatti, K. Rani, and M. Q. Memon. Variation in lung volumes and capacities among young males in relation to height. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 26(2):200 – 202, 2014.
- [18] A. F. Bielajew. Fundamentals of the Monte Carlo method for neutral and charged particle transport. *University of Michigan*, 2001.
- [19] M. J. Tahmasebi Birgani, M. A. Behrooz, H. Shahbazian, and A. Shams. Determination of the attenuation coefficient for megavoltage photons in the water phantom. *Iranian Journal of Radiation Research*, 9(4):251 – 255, 2012.
- [20] C. Bouyer, M. Fargier-Voirion, and A. Beneux. Comparison of algorithms AAA and Acuros (AxB) on heterogeneous medium. *Physica Medica*, 44(Supplement 1):1 – 27, 2017.
- [21] S. Braunstein and J. L. Nakamura. Radiotherapy-induced malignancies: review of clinical features, pathobiology, and evolving approaches for mitigating risk. *Frontiers in Oncology*, 3(73):1 – 15, 2013.
- [22] J. F. Briesmeister. MCNP - A general Monte Carlo N-particle transport code, version 4A. *Report LA-12625-M*. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, 1993.
- [23] M. Brown. Variations in the Position and Development of the Kidneys. *Journal of Anatomy*, 28(2):194 – 208, 1894.
- [24] L. Brualla, M. Rodriguez, and J. Sempau. PRIMO User's Manual. *Version 0.1.5.1202*, 2014.

- [25] F. Bösch. Wege in die digitale Gesellschaft: Computernutzung in der Bundesrepublik 1955 - 1990. *Wallenstein Verlag*, 2018.
- [26] M. Cao, F. D. Lasley, I. J. Das, C. M. DesRosiers, E. D. Slessinger, and H. R. Cardenes. Evaluation of rotational errors in treatment setup of stereotactic body radiation therapy of liver cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 84(3):435 – 440, 2012.
- [27] R. Capote, R. Jeraj, C.M. Ma, D. W. O. Rogers, F. Sánchez-Doblado, J. Sempau, J. Seuntjens, and J. V. Siebers. Phase-space database for external beam radiotherapy. *IAEA Report INDC(NDS)-0484*, Vienna, Austria: International, 2006.
- [28] P. Carrasco, N. Jornet, M. A. Duch, V. Panettieri, L. Weber, T. Eudaldo, M. Ginjau-me, and M. Ribas. Comparison of dose calculation algorithms in slab phantoms with cortical bone equivalent heterogeneities. *Medical Physics*, 34(8):3323 – 3333, 2007.
- [29] Z. Chang, Q. Wu, J. Adamson, L. Ren, J. Bowsher, H. Yan, A. Thomas, and F. Yin. Commissioning and dosimetric characteristics of TrueBeam system: Composite data of three TrueBeam machines. *Medical Physics*, 39(11):6982 – 7018, 2012.
- [30] W. Chen, Y. Xiao, and J. Li. Impact of dose calculation algorithm on radiation therapy. *World Journal of Radiology*, 6(11):874 – 880, 2014.
- [31] S. Cho, S. H. Kim, C. H. Kim, J. G. Park, J. H. Park, and J. H. Jeong. Secondary cancer risks in out-of-field organs for 3D conformal radiation therapy. *Progress in Nuclear Science and Technology*, 1(1):521 – 524, 2011.
- [32] N. Chofor, D. Harder, K. C. Willborn, and B. Poppe. Internal scatter, the unavoidable major component of the peripheral dose in photon-beam radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 57(6):1733 – 1743, 2012.
- [33] D. Choi, I. Helenowski, and N. Hijiya. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature. *International Journal of Cancer*, 135(8):1764 – 1773, 2014.
- [34] K-L. Chopra, P. Leo, C. Kabat, D.V. Rai, J. S. Avadhani, T. S. Kehwar, and A. Sethi. Evaluation of dose calculation accuracy of treatment planning systems in the presence of tissue heterogeneities. *Therapeutic Radiology and Oncology*, 2(28):2 – 13, 2018.
- [35] M. Constantin, J. Perl, T. LoSasso, A. Salop, D. Whittum, A. Narula, M. Svatos, and P. J. Keall. Modeling the TrueBeam linac using a CAD to Geant4 geometry implementation: Dose and IAEA-compliant phase space calculations. *Medical Physics*, 38(7):4018 – 4024, 2011.

- [36] L. S. Constine, C. M. Ronckers, C. H. Hua, A. Olch, L. C. M. Kremer, A. Jackson, and S. M. Bentzen. Pediatric normal tissue effects in the clinic (PENTEC): An international collaboration to analyse normal tissue radiation dose-volume response relationships for paediatric cancer patients. *Clinical Oncology*, 31(3):199–207, 2019.
- [37] D. E. Cullen, J. H. Hubbell, and L. Kissel. EPDL97: The evaluated photon data library. *Report UCRL-50400-6, Lawrence Livermore national Laboratory*, 1997.
- [38] A. Berrington de Gonzalez et al. Second solid cancers after radiation therapy: A systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose - response relationship. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 86(2):224 – 233, 2013.
- [39] S. de Vries, M. L. Haaksma, K. Józwiak, M. Schaapveld, D. C. Hodgson, P. J. Lugtenburg, A. D. G. Krol, E. J. Petersen, D. J. van Spronsen, S. Ahmed, M. Hauptmann, B. M. P. Aleman, and F. E. van Leeuwen. Development and validation of risk prediction models for coronary heart disease and heart failure after treatment for Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 41(1):86 – 95, 2023.
- [40] DIN EN 60950-1 (IEC 60976). *Einrichtung der Informationstechnik - Sicherheit Teil 1: Allgemeine Anforderungen*, 2014.
- [41] C. B. Dracham, A. Shankar, and R. Madan. Radiation induced secondary malignancies: A review article. *Radiation Oncology Journal*, 36(2):85 – 94, 2018.
- [42] R. Ehram, S. D. Kerr, G. Mensink, and T. Melges. Overweight and obesity in the USA, Germany, Austria and Switzerland. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 55(11):278 – 285, 2004.
- [43] B. Emami. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Reports of Radiotherapy and Oncology*, 1(1):35 – 48, 2013.
- [44] F. Erdmann et al. German Childhood Cancer Registry - annual report 2019. *Institut for Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz*, www.kinderkrebsregister.de/dkkr/ergebnisse/jahresberichte/jahresbericht-2019.html (last accessed on 31.05.2023).
- [45] A. Van Esch, L. Tillikainen, J. Pyykkonen, M. Tenhunen, H. Helminen, S. Siljamäki, J. Alakujala, M. Paiusco, M. Iori, and D. P. Huyskens. Testing of the analytical anisotropic algorithm for photon dose calculation. *Medical Physics*, 33(11):4130 – 4148, 2006.

- [46] G. A. Failla, T. Wareing, Y. Archambault, and S. Thompson. Acuros XB advanced dose calculation for the Eclipse treatment planning system. *VARIAN Medical Systems*, RAD 10156, 2015.
- [47] J. Fernández-Varea, P. Carrasco, V. Panettieri, and L. Brualla. Monte Carlo based water/medium stopping-power ratios for various ICRP and ICRU tissues. *Physics in Medicine and Biology*, 52(21):6475 – 6483, 2007.
- [48] J. M. Fernández-Varea, R. Mayol, J. Baró, and F. Salvat. On the theory and simulation of multiple elastic scattering of electrons. *Nuclear Instruments and Methods B*, 73(4):447 – 473, 1993.
- [49] I. Finke, P. Scholz-Kreisel, U. Hennewig, M. Blettner, and C. Spix. Radiotherapy and subsequent thyroid cancer in German childhood cancer survivors: A nested case-control study. *Radiation Oncology*, 10(219):1 – 7, 2015.
- [50] M. Fippel. Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm. *Medical Physics*, 26(8):1466 – 1475, 1999.
- [51] M. Fippel, F. Haryanto, O. Dohm, F. Nüsslin, and S. Kriesen. A virtual photon energy fluence model for Monte Carlo dose calculation. *Medical Physics*, 30(3):301 – 311, 2003.
- [52] D. Followill, P. Geis, and A. Boyer. Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 38(3):667 – 672, 1997.
- [53] B. Fraass, J. Smathers, and J. Deye. Summary and recommendations of a National Cancer Institute workshop on issues limiting the clinical use of Monte Carlo dose calculation algorithms for megavoltage external beam radiation therapy. *Medical Physics*, 30(12):3206 – 3216, 2003.
- [54] D. C. Frankenfield, W. A. Rowe, R. N. Cooney, J. S. Smith, and D. Becker. Limits of body mass index to detect obesity and predict body composition. *Nutrition*, 17(1):26 – 30, 2001.
- [55] I. M. Gagné and S. Zavgorodni. Evaluation of the analytical anisotropic algorithm in an extreme water-lung interface phantom using Monte Carlo dose calculations. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 8(1):33 – 46, 2007.
- [56] J. J. Gardner. Descriptive study of genital variation in healthy, nonabused premenarchal girls. *The Journal of pediatrics*, 120(2):251 – 257, 1992.
- [57] D. Gasic, P. Munck af Rosenschöld, I. R. Vogelius, M. V. Maraldo, M. C. Aznar, K. Nysom, T. Björk-Eriksson, S. M. Bentzen, and N. P. Brodin. Retrospective estimation of heart and lung doses in pediatric patients treated with spinal irradiation. *Radiotherapy and Oncology*, 128(2):209 – 213, 2018.

- [58] A. M. Geyer, S. O'Reilly, C. Lee, D. J. Long, and W. E. Bolch. The UF/NCI family of hybrid computational phantoms representing the current US population of male and female children, adolescents and adults - application to CT dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 59(18):5225 – 5242, 2014.
- [59] M. Ghazal, L. Södergren, M. Westermark, J. Söderström, and T. Pommer. Dosimetric and mechanical equivalency of Varian TrueBeam linear accelerators. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 21(12):43 – 53, 2020.
- [60] E. S. Gilbert, M. Stovall, M. Gospodarowicz, F. E. Van Leeuwen, M. Andersson, B. Glimelius, T. Joensuu, C. F. Lynch, R. E. Curtis, E. Holowaty, H. Storm, E. Pukkala, M. B. vant Veer, J. F. Fraumeni, J. D. Boice, E. A. Clarke, and L. B. Travis. Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: Focus on radiation effects. *Journal of the Radiation Research Society*, 159(2):161 – 173, 2003.
- [61] M. C. Glenn, C. B. Peterson, D. S. Followill, R. M. Howell, J. M. Pollard-Larkin, and S. F. Kry. Reference dataset of users' photon beam modeling parameters for the Eclipse, Pinnacle and RayStation treatment planning systems. *Medical Physics*, 47(1):282 – 288, 2020.
- [62] C. Glide-Hurst, M. Bellon, R. Foster, C. Altunbas, M. Speiser, M. Altman, D. Westerly, N. Wen, B. Zhao, M. Miften, I. J. Chetty, and T. Solberg. Commissioning of the Varian TrueBeam linear accelerator: A multi-institutional study. *Medical Physics*, 40(3):3171901 – 3171915, 2013.
- [63] C. Guibout, E. Adjadj, C. Rubino, A. Shamsaldin, E. Grimaud, M. Hawkins, M.-C. Mathieu, O. Oberlin, J.-M. Zucker, X. Panis, J.-L. Lagrange, N. Daly-Schweitzer, J. Chavaudra, and F. de Vathaire. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *Journal of Clinical Oncology*, 23(1):197 – 204, 2005.
- [64] E. J. Hall. Lessons we have learned from our children: cancer risks from diagnostic radiology. *Pediatric Radiology*, 32:700 – 706, 2002.
- [65] E. J. Hall and D. J. Brenner. Cancer risks from diagnostic radiology. *The British Journal of Radiology*, 81(965):361 – e153, 2008.
- [66] E. J. Hall and C.S. Wu. Radiation induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 56(1):83 – 88, 2003.
- [67] R. J. Hancox and F. Rasmussen. Does physical fitness enhance lung function in children and young adults? *The European respiratory journal*, 51(2):1 – 10, 2018.
- [68] P. Hauri. Out-of-Field Dose in Photon Radiotherapy: Models and Measurements. *PhD-Thesis an der Mathematisch-naturwissenschaftliche Fakultät der Universität Zürich*, 2017.

- [69] P. Hauri, A. R. Hälgl, J. Besserer, and U. Schneider. A general model for stray dose calculation of static and intensity-modulated photon radiation. *Medical Physics*, 43(4):1955 – 1968, 2016.
- [70] P. Hauri, S. Radonic, F. Vasi, M. Ernst, M. Sumilla, M. M. Mille, C. Lee, M. Hartmann, and U. Schneider. Development of whole-body representation and dose calculation in a commercial treatment planning system. *Medizinische Physik*, 32(2):159 – 172, 2022.
- [71] P. Hauri and U. Schneider. Whole-body dose equivalent including neutrons is similar for 6 MV and 15 MV IMRT, VMAT and 3D conformal radiotherapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 20(3):56 – 70, 2019.
- [72] A. Holmgren, G. A. Martos-Moreno, A. Niklasson, J. Martínez-Villanueva, J. Argente, and K. Albertsson-Wikland. The pubertal growth spurt is diminished in children with severe obesity. *Pediatric Research*, 90(1):184 – 190, 2021.
- [73] L. Hong, M. Goitein, M. Bucciolini, R. Comiskey, B. Gottschalk, S. Rosenthal, C. Serago, and M. Urie. A pencil beam algorithm for proton dose calculations. *Physics in Medicine and Biology*, 41(8):1305 – 1330, 1996.
- [74] M. Horstmann and G. Escherich. Co-ALL-Studie Therapieprotokoll der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie zur Behandlung von Kinder mit aktuer lymphoblastischer Leukämie. *Therapieoptimierungsstudie mit der Leitung des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf*, https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/coall_08_09/index_ger.html (last accessed 31.05.2023).
- [75] R. M. Howell, S. B. Scarboro, P. J. Taddei, S. Krishnan, S. F. Kry, and W. D. Newhauser. Methodology for determining doses to in-field, out-of-field and partially in-field organs for late effects studies in photon radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 7(55):7009 – 7023, 2010.
- [76] R. M. Howell, S. B. Scarboro, S. F. Kry, and D. Z. Yaldo. Accuracy of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system. *Physics in Medicine and Biology*, 55(23):6999 – 7008, 2010.
- [77] Radiology Support Devices Inc. The Alderson Radiation Therapy Phantom. <https://rsdphantoms.com/product/the-alderson-radiation-therapy-phantom/> (last accessed 31.05.2023).
- [78] P. D. Inskip, L. L. Robison, M. Stovall, S. A. Smith, S. Hammond, A. C. Mertens, J. A. Whitton, L. Diller, L. Kenney, S. S. Donaldson, A. T. Meadows, and J. P. Neglia. Radiation dose and breast cancer risk in the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(24):3901 – 3907, 2009.

- [79] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Determination of absorbed dose in a patient irradiated by beams of x or gamma rays in radiotherapy procedures. *ICRU Report 24*, 1976.
- [80] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, recording and reporting beam therapy. *ICRU Report 50*, 1993.
- [81] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, recording and reporting beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). *ICRU Report 62*, 1999.
- [82] International Commission on Radiological Protection 2001 - 2005. Annals of the ICRP - Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: Reference values. *ICRP Report 89*, 32(3 - 4), 2002.
- [83] ISGlobal, Inserm, Universitätsklinikum Essen, Newcastle University, IRSN, SCK CEN, Stockholm University, KU Leuven, Aarhus University, Aarhus University Hospital, CEA, Centre Francois Baclesse, Gustave Roussy, BIPS, WPE, Consiglio Nazionale delle Ricerche, LIST, Prinses Máxima Centrum, umcg, Oslo University Hospital, Universtiy of South-Eastern Norway, Universität Zürich, NRCRM, and Université Caen Normandie. Harmonic. *Health effects of cardiac fluoroscopy and modern radiotherapy in paediatrics*, <https://harmonicproject.eu/> (last accessed 31.05.2023).
- [84] D. Kachlik, I. Varga, and V. Musil. Variant anatomy and its terminology. *Medicina*, 56(12):713 – 729, 2020.
- [85] U. Kamps. Grenzwertsatz. *Gabler Wirtschaftslexikon, Gabler Springer* <https://wirtschaftslexikon.gabler.de/definition/grenzwertsatz-32700/version-164567> (last accessed 31.05.2023).
- [86] C. J. Karzmark, C. S. Nunan, and E. Tanabe. Medical electron accelerators. *McGraw-Hill Companies Health Professions Divi*, New York 1992.
- [87] I. Kawrakow, M. Mainegra-Hing, D. W. O. Rogers, F. Tessier, and B. Walters. The EGSnrc code system: Monte Carlo simulation of electron and photon transport. *Technical Report PIRS-701. National Research Council of Canada, Ottawa*, 2016.
- [88] K. Dieckmann, R. Pötter, W. Wagner, F. J. Prott, I. Hörnig-Franz, B. Rath, and G. Schellong. Up-front centralized data review and individualized treatment proposals in a multicenter pediatric Hodgkin’s disease trial with 71 participating hospitals: the experience of the German-Austrian pediatric multicenter trial DAL-HD-90. *Radiotherapy and Oncology*, 62(2):191 – 200, 2002.
- [89] O. Klein and T. Nishina. Über die Streuung von Strahlung durch freie Elektronen nach der neuen relativistischen Quantendynamik von Dirac. *Zeitschrift für Physik*, 52(11):853 – 868, 1929.

- [90] R. A. Kleinerman. Cancer risks following diagnostic and therapeutic radiation exposure in children. *Pediatric Radiology*, 36:121 – 125, 2006.
- [91] H. Krieger. Grundlagen der Strahlenphysik und des Strahlenschutzes. *Vieweg und Teubner Verlag*, 4. Auflage, 2012.
- [92] H. Krieger. Strahlungsmessung und Dosimetrie. *Springer*, 2. Auflage, 2013.
- [93] H. Krieger. Strahlungsquellen für Technik und Medizin. *Springer*, 2. Auflage, 2013.
- [94] S. F. Kry, D. Followill, R. A. White, M. Stovall, D. A. Kuban, and M. Salehpour. Uncertainty of calculated risk estimates for secondary malignancies after radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 68(4):1265 – 1271, 2007.
- [95] S. F. Kry, M. Salehpour, D. S. Followill, M. Stovall, D. A. Kuban, A. White, and I. I. Rosen. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 62(4):1195 – 1203, 2005.
- [96] S. F. Kry, U. Titt, F. Pönisch, D. Followill, O. N. Vassiliev, R. A. White, R. Mohan, and M. Salehpour. A Monte Carlo model for calculating out-of-field dose from a Varian 6 MV beam. *Medical Physics*, 33(11):4405 – 4413, 2006.
- [97] C. Lee, D. Lodwick, D. Hasenauer, J. L. Williams, and W. E. Bolch. Hybrid computational phantoms of the male and female newborn patient: NURBS-based whole-body models. *Physics in Medicine and Biology*, 52(12):3309 – 3333, 2007.
- [98] C. Lee, D. Lodwick, J. Hurtado, D. Pafundi, J. L. Williams, and W. E. Bolch. The UF family of reference hybrid phantoms for computational radiation dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 55(2):339 – 363, 2010.
- [99] C. Lee, D. Lodwick, J. L. Williams, and W. E. Bolch. Hybrid computational phantoms of the 15-year male and female adolescent: applications to CT organ dosimetry for patients of variable morphometry. *Medical Physics*, 35(6):2366 – 2382, 2008.
- [100] C. Lee, J. L. Williams, and W. E. Bolch. Whole-body voxel phantoms of pediatric patients - UF Series B. *Physics in Medicine and Biology*, 51(18):4649 – 4661, 2006.
- [101] D. H. Lehmer. Mathematical methods in large-scale computing units. *Annals of the Computation Laboratory of Harvard University*, 26, 1951.
- [102] L. Löning, M. Zimmermann, A. Reiter, P. Kaatsch, G. Henze, H. Riehm, and M. Schrappe. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *BLOOD*, 95(9):2770 – 2775, 2000.

- [103] D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic, and J. A. Purdy. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Medical Physics*, 25(5):656 – 661, 1998.
- [104] J. H. Lubin, D. W. Schafer, E. Ron, M. Stovall, and R. J. Carroll. A reanalysis of thyroid neoplasms in the Israeli tinea capitis study accounting for dose uncertainties. *Radiation Research*, 161(3):359 – 368, 2004.
- [105] C. M. Ma and J. Li. Dose specification for radiation therapy: dose to water or dose to medium. *Physics in Medicine and Biology*, 56(10):3073 – 3089, 2011.
- [106] T. R. Mackie, J. W. Scrimger, and J. J. Battista. A convolution method of calculating dose for 15 MV xrays. *Medical Physics*, 12(2):188 – 196, 1985.
- [107] O. Mahmoud, R. Granell, K. Tilling, C. Minelli, J. Garcia-Aymerich, J. W. Holloway, A. Custovic, D. Jarvis, J. Sterne, and J. Henderson. Association of height growth in puberty with lung function: A longitudinal study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(12):1539 – 1548, 2018.
- [108] M. Majer, I. Ambrozová, M. Davídková, M. De Saint-Hubert, M. Kasabasic, Z. Knezević, R. Kopeć, D. Krzempek, K. Krzempek, S. Miljanić, N. Mojzeszek, I. Versić, L. Stolarczyk, R. M. Harrison, and P. Olko. Out-of-field doses in pediatric craniospinal irradiations with 3D-CRT, VMAT and scanning proton radiotherapy: A phantom study. *Medical Physics*, 49(4):2672 – 2683, 2022.
- [109] M. Majer, L. Stolarczyk, M. De Saint-Hubert, D. Kabat, Z. Knezević, S. Miljanić, N. Mojzeszek, and R. Harrison. Out-of-field dose measurements for 3D conformal and intensity modulated radiotherapy of a paediatric brain tumour. *Radiation Protection Dosimetry*, 176(3):331 – 340, 2017.
- [110] L. B. Marks, S. A. Reinsberg, E. Yorke, and V. Moissenko. Why do both mean dose and $V_{\geq x}$ often predict normal tissue outcomes? . *Advances in Radiation Oncology*, 7(6):1 – 6, 2022.
- [111] L. B. Marks, E. D. Yorke, A. Jackson, R. K. Ten Haken, L. S. Constine, A. Eisbruch, S. M. Bentzen, J. Nam, and J. O. Deasy. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(3):10 – 19, 2010.
- [112] M. Mazonakis and T. Berris. Out-of-field organ doses and associated radiogenic risks from para-aortic radiotherapy for testicular seminoma. *Medical Physics*, 41(5):1 – 7, 2014.
- [113] A. McWilliam, J. Khalifa, E. Vasquez Osorio, A. Abravan, C. Faivre-Finn, and M. van Herk. Novel methodology to investigate the effect of radiation dose to heart substructures on overall survival. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 108(4):1073 – 1081, 2020.

- [114] M. M. Mille, J. W. Jung, C. Lee, G. A. Kuzmin, and C. Lee. Comparison of normal tissue dose calculation methods for epidemiological studies of radiotherapy patients. *Journal of Radiological Protection*, 38(2):775 – 792, 2018.
- [115] A. Muacevic and J. R. Adler. Literature review of anatomical variations: Clinical significance, identification approach, and teaching strategies. *Cureus*, 13(4):1 – 5, 2021.
- [116] W. R. Nelson, H. Hirayama, and D. W. Rogers. The EGS4 code system. *Report SLAC-265*, 1985.
- [117] W. D. Newhauser and M. Durante. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 11(6):438 – 448, 2011.
- [118] A. K. Ng, L. B. Kenney, E. S. Gilbert, and L. B. Travis. Secondary malignancies across the age spectrum. *Semin Radiation Oncology*, 20(1):1 – 20, 2010.
- [119] J. C. Nipper, J. L. Williams, and W. E. Bolch. Creation of two tomographic voxel models of paediatric patients in the first year of life. *Physics in Medicine and Biology*, 47(17):3143 – 3164, 2002.
- [120] V. Nève, F. Girard, A. Flahault, and M. Boulé. Lung and thorax development during adolescence: relationship with pubertal status. *European respiratory journal*, 20(5):1292 – 1298, 2002.
- [121] J. J. Ojala, M. K. Kapanen, S. J. Hyödynmaa, T. K. Wigren, and M. A. Pitkänen. Performance of dose calculation algorithms from three generations in lung SBRT: Comparison with full Monte Carlo-based dose distributions. *Journal of applied Clinical Medical Physics*, 15(2):4 – 18, 2014.
- [122] International Commission on radiological protection. Density and mass of each organ/tissue. *Table A.1*, 110(5):48 – 51, 2009.
- [123] A. C. Petersen, L. Crockett, M. Richards, and A. Boxer. A self-report measure of pubertal status: Reliability, validity and initial norms. *Journal of youth and adolescence*, 17(2):117 – 133, 1988.
- [124] E. B. Podgorsak. *Radiation Oncology Physics: A handbook for teachers and students*. International Atomic Energy Agency, Wien, 2005.
- [125] A. Prader. Physiologic, pathologic and manipulated body growth. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 134(6):292 – 301, 1986.
- [126] PTW Freiburg GmbH. *Gebrauchsanweisung MEPHYSTO mc² (S080045, Basisversion ab Version 3.3)*, 2014.
- [127] J. A. Purdy. Dose to normal tissues outside the radiation therapy patient's treated volume: a review of different radiation therapy techniques. *Health Physics*, 95(5):666 – 676, 2008.

- [128] R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*, 2022. <https://www.R-project.org/> (last accessed 31.05.2023).
- [129] N. Reynaert, S. van der Marck, D. Schaart, W. van der Zee, M. Tomsej, C. van Vliet-Vroegindeweij, J. Jansen, M. Coghe, C. De Wagter, and B. Heijmen. Monte Carlo treatment planning an introduction. *Netherlands Commission on Radiation Dosimetry*, Report No. 16, 2006.
- [130] M. Rodriguez, J. Sempau, and L. Brualla. PRIMO: A graphical environment for the Monte Carlo simulation of Varian and Elekta linacs. *Strahlentherapie und Onkologie*, 189(10):881 – 886, 2013.
- [131] H. Ronde and L. Hoffmann. Validation of Varian’s AAA algorithm with focus on lung treatments. *Acta Oncologica*, 48(2):209 – 215, 2009.
- [132] J. D. Ruben, C. M. Lancaster, P. Jones, and R. L. Smith. A comparison of out-of-field dose and its constituent components for intensity-modulated radiation therapy versus conformal radiation therapy: Implications for carcinogenesis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 81(5):1458 – 1464, 2011.
- [133] C. Rubino, E. Adjadj, S. Guérin, C. Guibout, A. Shamsaldin, M.-G. Dondon, D. Valteau-Couanet, O. Hartmann, M. Hawkins, and F. de Vathaire. Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: Role of treatment. *International Journal of Cancer*, 107(5):791 – 796, 2003.
- [134] S. Rutkowski and J. Dobke. Multizentrische Therapie-Optimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem intrakranial lokalisierten primitiv neuroektodermalen Tumor (PNET/Medulloblastom) und Ependymom. *Multizentrische Therapieoptimierungsstudie mit der Leitung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf*, www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/abgeschlossene_studien_register/hit_2000_und_hit_2000_interim/index_ger.html (last accessed 31.05.2023).
- [135] F. Salvat, J.M. Fernández-Varea, and J. Sempau. PENLOPE 2011: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. *OECD Nuclear Energy Agency, Issy-les-Moulineaux, France*, 2011.
- [136] S. B. Scarboro, M. Stovall, A. White, S. A. Smith, D. Yaldo, S. F. Kry, and R. M. Howell. Effect of organ size and position on out-of-field dose distribution during radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 55(23):7025 – 7036, 2010.
- [137] F. Schaefer, M. Georgi, E. Wühl, and K. Schärer. Body mass index and percentage fat mass in healthy German schoolchildren and adolescents. *International Journal of obesity and related metabolic disorders*, 22(5):461 – 469, 1998.

- [138] D. W. Schafer, J. H. Lubin, E. Ron, M. Stovall, and R. J. Carroll. Thyroid cancer following scalp irradiation: A reanalysis accounting for uncertainty in dosimetry. *Biometrics*, 57(3):689 – 697, 2001.
- [139] G. Schellong. DAL-HD-90. *Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter e.V. (DAL)*, Münster, 1990.
- [140] K. Schmiegelow, M. F. Levinsen, A. Attarbaschi, A. Baruchel, M. Devidas, G. E. Gibson, C. Heydrich, K. Horibe, Y. Ishida, D. Liang, F. Locatelli, G. Michel, R. Pieters, C. Piette, C. Pui, S. Raimondi, L. Silverman, M. Stanulla, B. Stark, N. Winick, and M. Garzia Valsecchi. Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 31(19):2469 – 2476, 2013.
- [141] P. Scholz-Kreisel, P. Kaatsch, C. Spix, H. Schmidberger, M. Marron, D. Grabow, C. Becker, and M. Blettner. Second malignancies following childhood cancer treatment in Germany from 1980 to 2014 - A registry-based analysis. *Deutsches Ärzteblatt*, 115(23):385 – 392, 2018.
- [142] J. Sempau, E. Acosta, J. Baró, J.M. Fernández-Varea, and F. Salvat. An algorithm for Monte Carlo simulation of coupled electron-photon transport. *Nuclear Instruments and Methods B*, 132(3):377 – 390, 1997.
- [143] J. Sievinen, W. Ulmer, and W. Kaissl. AAA photon dose calculation model in EclipseTM. *VARIAN Medical Systems*, RAD 7170B, 2005.
- [144] L. B. Signorello, J. J. Mulvihill, M. Green, H. M. Munro, M. Stovall, R. E. Weathers, A. C. Mertens, J. A. Whitton, L. L. Robison, and J. D. Boice Jr. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: A report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 30(3):239 – 245, 2012.
- [145] A. J. Sigurdson, C. M. Ronckers, A. C. Mertens, M. Stovall, S. A. Smith, Y. Liu, R. L. Berkow, S. Hammond, J. P. Neglia, A. T. Meadows, C. A. Sklar, L. L. Robison, and P. D. Inskip. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): A nested case-control study. *The Lancet*, 365(9476):2014 – 2023, 2005.
- [146] R. Smith-Bindman, J. Lipson, R. Marcus, K. Pyo Kim, M. Mahesh, R. Gould, A. Berrington de Gonzalez, and D. L. Miglioretti. Radiation Dose Associated with Common Computed Tomography Examinations and the Associated Lifetime Attributable Risk of Cancer. *Archives of internal medicine*, 169(22):2078 – 2086, 2009.
- [147] B. Sánchez-Nieto, R. El-far, L. Irazola, M. Romero-Expósito, J. I. Lagares, J. C. Mateo, J. A. Terrón, and F. Sánchez Doblado. Analytical model for photon peripheral dose estimation in radiotherapy treatments. *Biomedical Physics and Engineering Express*, 1(4):1 – 14, 2015.

- [148] B. Sánchez-Nieto, K. N. Medina-Ascanio, J. L. Rodríguez-Mongua, E. Doerner, and I. Espinoza. Study of out-of-field dose in photon radiotherapy: A commercial treatment planning system versus measurements and Monte Carlo simulations . *Medical Physics*, 47(9):4616 – 4625, 2020.
- [149] E. Spezi and G. Lewis. An overview of Monte Carlo treatment planning for radiotherapy. *Radiation Protection Dosimetry*, 131(1):123 – 129, 2008.
- [150] M. Stock, B. Kroupa, and D. Georg. Interpretation and evaluation of the γ index and the γ index angle for the verification of IMRT hybrid plans. *Physics in Medicine and Biology*, 50(3):399 – 411, 2005.
- [151] M. Stovall, C. R. Blackwell, J. Cundiff, D. H. Novack, J. R. Palta, L. K. Wagner, E. W. Webster, and R. J. Shalek. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Medical Physics*, 22(1):63 – 82, 1995.
- [152] M. Stovall, R. Weathers, C. Kasper, S. A. Smith, L. Travis, E. Ron, and R. Kleiner-mann. Dose reconstruction for therapeutic and diagnostic radiation exposures: Use in epidemiological studies. *Radiation Research*, 166(1):141 – 157, 2006.
- [153] SUN NUCLEAR. ATOM Phantom family. <https://www.cirsinc.com/products/radiation-therapy/atom-phantom-family/> (last accessed 31.05.2023).
- [154] G. Svahn-Tapper, S. Garwicz, H. Anderson, A. Shamsaldin, F. De Vathaire, J. H. Olsen, H. Dollner, H. Hertz, G. Jonmundsson, F. Langmark, M. Lanning, R. Sankila, H. Tulinius, and T. Möller. Radiation dose and relapse are predictors for development of second malignant solid tumors after cancer in childhood and adolescence: a population - based case - control study in the five Nordic countries. *Acta Oncologica*, 45(4):438 – 448, 2006.
- [155] M. Svatos, M. Constantin, and D. Sawkey. Simulated Randomness. *Varian's Monte Carlo community Newsletter*, 2013.
- [156] R. D. Timmerman. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Seminars in Radiation Oncology*, 18(4):215 – 222, 2008.
- [157] L.B. Travis, M. Gospodarowicz, R. E. Curtis, E. A. Clarke, M. Andersson, B. Glimelius, Timo Joensuu, C. F. Lynch, F. E. van Leeuwen, E. Holowaty, H. Storm, I. Glimelius, E. Pukkala, M. Stovall, J. F. Fraumeni, J. D. Boice, and E. Gilbert. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *Journal of the National Cancer Intsitute*, 94(3):182 – 192, 2002.
- [158] L.B. Travis, D. A. Hill, G. M. Dores, M. Gospodarowicz, F. E. van Leeuwen, E. Holowaty, B. Glimelius, M. Andersson, T. Wiklund, C. F. Lynch, M. B. Vant

- Veer, I. Glimelius, H. Storm, E. Pukkala, M. Stovall, R. Curtis, J. D. Boice, and E. Gilbert. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*, 290(4):465 – 475, 2003.
- [159] W. Ulmer. Inverse problem of linear combinations of gaussian convolution kernels (deconvolution) and some applications to proton/photon dosimetry and image processing. *Inverse Problems*, 26(8):085002 – 085028, 2010.
- [160] W. Ulmer and D. Harder. A triple Gaussian pencil beam model for photon beam treatment planning. *Medical Physics*, 5(2):25 – 30, 1995.
- [161] W. Ulmer and D. Harder. Applications of a triple Gaussian pencil beam model for photon beam treatment planning. *Medical Physics*, 6:68 – 74, 1996.
- [162] W. Ulmer and D. Harder. Corrected tables of the area integral $I(z)$ for the triple Gaussian pencil beam model. *Medical Physics*, 7(2):192 – 193, 1997.
- [163] W. Ulmer, J. Pyry, and W. Kaissl. A 3D photon superposition/convolution algorithm and its foundation on results of Monte Carlo calculations. *Physics in Medicine and Biology*, 50(8):1767 – 1790, 2005.
- [164] University of Zurich. Physik-Institut - Medical Physics and Radiation Research. *Research Group of Professor Uwe Schneider*.
- [165] F. E. van Leeuwen, W. J. Klokman, M. Sovall, E. C. Dahler, M. B. vant Veer, E. M. Noordijk, M. A. Crommelin, B. M. P. Aleman, A. Broeks, and M. Gospodarowicz. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin’s disease. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(13):971 – 980, 2003.
- [166] O. N. Vassiliev, T. A. Wareing, J. McGhee, G. Failla, M. R. Salehpour, and F. Mourtada. Validation of a new grid-based Boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams. *Physics in Medicine and Biology*, 55:581 – 588, 2010.
- [167] L. H. S. Veiga, J. H. Lubin, H. Anderson, F. de Vathaire, M. Tucker, P. Bhatti, A. Schneider, R. Johansson, P. Inskip, R. Kleinerman, R. Shore, L. Pottern, E. Holmberg, M. M. Hawkins, M. J. Adams, S. Sadetzki, M. Lundell, R. Sakata, L. Damber, G. Neta, and E. Ron. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. *Radiation Reserach*, 178(4):365 – 376, 2012.
- [168] F. Wagner. Gesetz der großen Zahlen. *Version 2011, Gabler Wirtschaftslexikon, Gabler Springer* <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Archiv/145544/gesetz-der-grossen-zahlen-v6.html> (last accessed 31.05.2023).

- [169] Z. Wang, M. Virgolin, B. V. Balgobind, I. W. E. M. van Dijk, S. A. Smith, R. M. Howell, M. M. Mille, C. Lee, C. Lee, C. M. Ronckers, P. A. N. Bosman, A. Bel, and T. Alderliesten. Validation and comparison of radiograph-based organ dose reconstruction approaches for Wilms tumor radiation treatment plans. *Advances in Radiation Oncology*, 7(6):1 – 12, 2022.
- [170] H. Wickham. *ggplot2: Elegant graphics for data analysis*. Springer New York, 2016. <https://ggplot2.tidyverse.org> (last accessed 31.05.2023).
- [171] H. Wickham. *forcats: Tools for working with categorical variables (factors)*. R package version 0.5.1, 2021. <https://CRAN.R-project.org/package=forcats> (last accessed 31.05.2023).
- [172] H. Wickham, R. François, L. Henry, and K. Müller. *dplyr: A grammar of data manipulation*. R package version 1.0.8, 2022. <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr> (last accessed 31.05.2023).
- [173] L. J. Wilson and W. D. Newhauser. A simple and fast physics-based analytical method to calculate therapeutic and stray doses from external beam, megavoltage x-ray therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 60(12):4753 – 4775, 2015.
- [174] C. Yan, A. G. Combine, G. Bednarz, R. J. Lalonde, B. Hu, K. Dickens, R. Wynn, D. C. Pavord, and M. S. Huq. Clinical implementation and evaluation of the Acuros dose calculation algorithm. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 18(5):195 – 209, 2017.
- [175] C. Yan, A. G. Combine, G. Bednarz, R. J. Lalonde, B. Hu, K. Dickens, R. Wynn, D. C. Pavord, and M. S. Huq. Clinical implementation and evaluation of the Acuros dose calculation algorithm. *Applied Clinical Medical Physics*, 18(5):195 – 209, 2017.
- [176] S.-J. Ye, I. A. Brezovich, P. Pareek, and S. A. Naqvi. Benchmark of PENELOPE code for low-energy photon transport: dose comparisons with MCNP4 and EGS4. *Physics in Medicine and Biology*, 49(3):387 – 397, 2004.
- [177] M. Yiallourous. Ablauf nach CoALL-Studie/-Register. *Therapieoptimierungsstudie mit der Leitung des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf*, https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoall1120060414/therapie/ablauf_der_chemotherapie/nach_coall/index_ger.html (last accessed 31.05.2023).
- [178] L. Young and J. Billen. *Parmela code*. 1996 <http://Iaacg.IanI.gov/Iaacg/services/parmela> (last accessed 31.05.2023).



Berufserfahrung

- 06/19 bis heute Medizinphysikexperte (MPE) in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz
- 08/17 - 06/19 Medizinphysiker in Ausbildung an der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz
- 08/14 - 09/15 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe ETAP der physikalischen Fakultät Johannes-Gutenberg Universität Mainz

Ausbildung

- 01/22 – 05/24 Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Promotion als Naturwissenschaftler in der Medizin:
„Dosimetrische Nachbetrachtung von Bestrahlungen im Kindesalter“ (Note: magna cum laude)
- 10/15 – 09/17 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Master of Sciences Medizinische Physik (Abschlussnote: 1,2)
Masterarbeit: „Monte-Carlo-basierte Dosisverifikation von FF- und FFF-Bestrahlungsplänen mit dem Simulationsprogramm PRIMO“ (Note: 1,2)
- 04/12 - 09/15 Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Bachelor of Science Physik (Abschlussnote 1,7)
Bachelorarbeit: „Effizienzmessung eines Jetalgorithmus für den ATLAS Trigger“ (Note: 1,1)
- 01/14 - 07/14 Auslandssemester an der physikalischen Fakultät der Universität la Laguna in Spanien (Abschlussnote 1,1)
- 09/03 - 03/12 Maria-Ward-Schule Mainz abgeschlossen mit Abitur (Abschlussnote: 1,5)

Kenntnisse und Fähigkeiten

- Language: Deutsch (Muttersprachler)
 Englisch (fließend)
 Spanisch (gute Kenntnisse)

Zertifikate:

- 10/20 DGMP Fachanerkennung im Bereich Strahlentherapie, Röntgendiagnostik, klinische Anwendung der Magnetischen Kernspinresonanz sowie Bilderzeugung und Bildverarbeitung in der Medizin
- 06/19 Fachkunde im Strahlenschutz vergeben durch die Struktur- und Genehmigungsdirektion Süd des Land Rheinland-Pfalz

Konferenzbeiträge (Posterpräsentationen):

- ECMP 2022: Treatment planning reconstruction from Hodgkin lymphoma radiotherapy in the 1990s: A comparison of dose calculation algorithms
- Joint Conference of the ÖGMP, DGMP and SGSMP 2021: Head to head comparison of three phantoms used for MRI QA in radiotherapy
- Annual meeting of the DGMP 2020: Initial experiences with the modular QA phantom RUBY
- ECMP 2018: Dosimetric verification and clinical evaluation of PRIMO as an independent Monte-Carlo-based dose verification tool

Weiterbildungen:

- MeMentUM Mentoring Programm der Universitätsmedizin Mainz zur Förderung von Nachwuchswissenschaftlern 2023
- EFOMP School for Medical Physics Experts in Stereotactic Body Radiotherapy 2023 in Prag
- EFOMP School for Medical Physics Experts in Hybrid Approaches in Radiation Therapy 2021
- EFOMP School for Medical Physics Experts in MRI in Radiation Therapy Planning 2021
- EFOMP School for Medical Physics Experts in Treatment Planning Systems 2019 in Warschau

ECMP summer school on Imaging Modalities in Medical Physics 2018 in Kopenhagen

Summer school of the DKFZ about the status and perspectives of ion and proton therapy 2017 in Heidelberg

Concert Training Course: Radiation Protection – Basics and Applications 2017 in Jülich

AclIAS advanced course for radiotherapy and nuclear medicine to reach the German certification of MPE 2017 in Jülich

AclIAS basic course in radiation protection following RöV und StrlSchV 2017 in Jülich

Auszeichnungen

- | | |
|-------|---|
| 05/23 | ENEN+ Reisestipendium zur Teilnahme an EFOMP School for Medical Physics Experts Stereotactic Body Radiotherapy 2023 in Prag |
| 04/19 | ENEN+ Reisestipendium für die Teilnahme an EFOMP School for Medical Physics Experts in Treatment Planning Systems 2019 in Warschau |
| 02/12 | Jugend forscht mit dem Thema: „Warum fliegt ein Flugzeug? – Modellversuch zum aerodynamischen Auftrieb“ |
| 03/12 | Abiturpreis der Deutschen Physikalischen Gesellschaft als Anerkennung für sehr gute Leistungen im Fach Physik |
| 08/11 | Erster Preis bei „Fertig, Uni, Los!“ - Wettbewerb der Dr. Hans Riegel-Stiftung in Kooperation des NaT-Labs der Johannes Gutenberg-Universität im Bereich Physik |